

INNOVANCE® Anti-Xa

INNOVANCE ANTI-XA

C€0197

Uso Previsto

INNOVANCE ANTI-XA è un reagente per la diagnostica in vitro per la determinazione quantitativa dell'eparina non frazionata (UFH) e dell'eparina a basso peso molecolare (LMWH) secondo quanto standardizzato dall'OMS. Il dosaggio serve per il monitoraggio dei pazienti in terapia con UFH o LMWH mediante metodi cromogenici automatizzati in plasma umano in sodio citrato.

Inoltre, INNOVANCE ANTI-XA è un reagente per la diagnostica in vitro per la determinazione quantitativa degli inibitori diretti del Fattore Xa quali rivaroxaban e apixaban come ausilio per rilevare lo stato di anticoagulazione nei pazienti in terapia con tali inibitori del fattore Xa nel plasma citratato di sodio umano mediante metodi cromogenici automatizzati. Per la determinazione degli inibitori diretti del fattore Xa rivaroxaban e apixaban, non sono disponibili preparati o metodi di riferimento internazionali.

Riassunto e spiegazione

L'eparina (UFH e LMWH) accelera notevolmente l'inattivazione della trombina e del fattore di coagulazione Xa (Xa) mediante antitrombina (AT). Per questo motivo, le preparazioni UFH e LMWH sono ampiamente utilizzate come anticoagulanti terapeutici e profilattici. Le principali indicazioni cliniche per UFH consistono nella prevenzione e nel trattamento del tromboembolismo venoso, in alcuni tipi di sindrome coronarica e di ictus trombotico. LMWH sta sostituendo UFH in molte delle indicazioni tradizionali. A causa di numerosi fattori, l'effetto anticoagulante di una stessa dose di eparina varia da paziente a paziente^{1,2}.

La quantificazione di UFH e LMWH consente la correlazione con gli intervalli terapeutici target e può rivelarsi utile in popolazioni di pazienti particolari, quali donne in gravidanza, bambini, pazienti in sovrappeso o sottopeso oppure pazienti con più patologie. Il monitoraggio di UFH mediante misurazione anti-Xa consente una quantificazione specifica di UFH, in particolare in caso di APTT al basale prolungato, come si osserva frequentemente in pazienti con epatopatia, lupus anticoagulante, dopo terapia trombolitica, con deficit di fattori congeniti o acquisiti o prolungamento di APTT in sindromi infiammatorie^{3,4}.

Rivaroxaban e apixaban appartengono a un gruppo di anticoagulanti orali diretti (DOAC), con obiettivo diretto verso il sito attivo di Xa, non necessitano di AT per l'inibizione di Xa. Le principali indicazioni cliniche per questi farmaci sono la terapia e la profilassi degli eventi tromboembolici⁵.

La quantificazione del livello di rivaroxaban e apixaban può essere indicata nelle seguenti situazioni⁶⁻⁹:

- sanguinamento;
- prima di un intervento chirurgico o di una procedura invasiva, quando il paziente ha assunto il farmaco nelle 24 h precedenti o un periodo ancora meno recente se la clearance della creatinina (CrCl) è < 50 mL min⁻¹;
- identificazione dei livelli subterapeutici o sovratrapeutici in pazienti che assumono altri farmaci noti per influenzare in modo significativo la farmacocinetica;
- identificazione dei livelli subterapeutici o sovratrapeutici nei pazienti con peso corporeo estremo;

- pazienti con deterioramento della funzionalità renale;
- gestione peri-operatoria (es. intervento chirurgico urgente);
- inibizione dell'anticoagulazione;
- sospetto di sovradosaggio;
- valutazione della compliance in pazienti che soffrono di eventi trombotici durante il trattamento.

Principi della procedura

Il test INNOVANCE **ANTI-XA** è un test cromogenico a singolo step. Il kit è costituito da due componenti. Un componente (Reagente) contiene Xa, l'altro (Substrato) un substrato cromogenico specifico per Xa. Miscelando INNOVANCE **ANTI-XA REAGENT** e INNOVANCE **ANTI-XA SUBSTRATE**, Xa trasforma il substrato cromogenico in due prodotti, uno dei quali è la paranitroanilina. La formazione di paranitroanilina può essere quantificata con l'impiego di un analizzatore per coagulazione fotometrico a una specifica lunghezza d'onda (405 nm).

In presenza di un campione contenente eparina, la formazione di paranitroanilina sarà ridotta in relazione al tempo. Ciò è dovuto all'inibizione di Xa da parte del complesso eparina/AT. Questo complesso si viene a formare nel plasma del paziente e compete con la conversione del substrato da parte di Xa. La concentrazione del complesso non dipende solamente dalla concentrazione di eparina ma anche dalla disponibilità di antitrombina endogena del paziente. Attraverso il confronto con una curva di riferimento, è possibile quantificare l'attività dell'eparina del campione.

Per ridurre l'influenza di antagonisti dell'eparina, come il fattore piastrinico 4 (PF4), nella miscela di reazione è compreso il solfato di destrano.

In presenza di rivaroxaban o apixaban, il FXa del campione viene inibito direttamente da questi inibitori. Il confronto con una curva di riferimento specifica di un inibitore consente la quantificazione della concentrazione di inibitore nel campione.

Reagenti

Nota: INNOVANCE **ANTI-XA** può essere utilizzato su analizzatori per coagulazione automatici. Siemens Healthineers fornisce Guide di Riferimento (Protocolli Applicativi) per diversi analizzatori per coagulazione. Le Guide di riferimento (Protocolli Applicativi) contengono informazioni sul trattamento e sulle prestazioni specifiche per i diversi analizzatori/test che possono essere diverse da quelle fornite nelle presenti Istruzioni per l'uso. In tal caso, le informazioni contenute nelle Guide di riferimento (Protocolli Applicativi) sostituiscono le informazioni contenute nelle presenti Istruzioni per l'uso. Consultare anche il manuale di istruzioni del produttore dello strumento.

Reagente	Descrizione	Conservazione	Stabilità
INNOVANCE® Anti-Xa INNOVANCE ANTI-XA			
REAGENT	Liquido pronto all'uso contenente: <ul style="list-style-type: none"> • FXa, bovino (~0,7 UI/mL) • tamponi/stabilizzanti, conservanti pH 8	2–8 °C Può essere utilizzata fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta, se conservata sigillata.	2–8 °C: una volta aperto, 8 settimane ^a
SUBSTRATE	Liquido pronto all'uso contenente: <ul style="list-style-type: none"> • Suc-Ile-Glu(piperidin-1-yl)-Gly-Arg-pNA.HCl (1,25 mg/mL) • tamponi/stabilizzanti, conservanti pH 5	2–8 °C Può essere utilizzata fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta, se conservata sigillata.	2–8 °C: una volta aperto, 8 settimane ^a

^a flaconcino originale chiuso

Stabilità on-board

Le informazioni relative alla stabilità on-board sono specificate nelle Guide di riferimento (Schede applicative) relative ai diversi analizzatori per coagulazione.

Avvertenze e precauzioni

Solo per uso diagnostico *in vitro*.

Per uso da parte di professionisti di laboratorio.

In base alla normativa UE 2017/746, qualsiasi incidente grave occorso in relazione al dispositivo deve essere segnalato al fabbricante e all'autorità competente dello Stato membro dell'UE in cui si trova l'utente e/o il paziente.

Schede di sicurezza (MSDS/SDS) disponibili su siemens-healthineers.com/sds.

INNOVANCE **ANTI-XA** **REAGENT**, **INNOVANCE** **ANTI-XA** **SUBSTRATE**

Componente pericoloso massa di reazione di 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-one/2-metil-2H-isotiazol-3-one (3:1) (< 0,00144 % [p/p]).

Può provocare una reazione allergica

Attenzione

INNOVANCE **ANTI-XA** **REAGENT**

Questo dispositivo contiene materiale di origine animale e deve essere manipolato come potenziale vettore e trasmettitore di malattia.

Non usare per la determinazione dell'attività o della concentrazione di anticoagulanti diversi da UFH, LMWH, rivaroxaban oppure apixaban (es. eparinoidi, pentasaccaridi sintetici, altri inibitori diretti del fattore Xa). Il sottodosaggio o il sovradosaggio può causare rispettivamente eventi trombotici o sanguinamenti.

Smaltire materiali pericolosi o biologicamente contaminati secondo le pratiche del vostro centro. Eliminare tutti i materiali in modo sicuro e accettabile e nel rispetto di tutti i requisiti normativi.

Il riassunto della sicurezza e delle prestazioni (SSP) è disponibile nel database europeo sui dispositivi medici (visitare il sito Web Eudamed disponibile al pubblico: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>).

Nel caso in cui Eudamed non sia disponibile, Siemens Healthineers può consegnare SSP su richiesta.

Preparazione dei reagenti

I componenti sono liquidi e pronti all'uso.

Prima dell'utilizzo, svitare e rimuovere i tappi. Posizionare i reagenti sull'analizzatore e avviare la misurazione.

Tutti componenti del kit sono specifici del kit. La combinazione con componenti di altri lotti può portare a risultati non corretti.

Raccolta e utilizzo dei campioni

Raccolta dei campioni

Tipo di campione: Plasma umano citratato povero di piastrine.

Per ottenere plasma umano citratato povero di piastrine, miscelare accuratamente una parte di soluzione di citrato di sodio (0,11 mol/L, 3,2 %) con 9 parti di sangue venoso, evitando di formare schiuma. È possibile utilizzare un sistema di provette sottovuoto o una siringa. Centrifugare la provetta contenente sangue il prima possibile per almeno 15 minuti a 1 500 a 2 500 x g. Dopo la centrifugazione, il numero di piastrine nel plasma deve essere < 10 000/μL.

Conservazione dei campioni

Il plasma può essere conservato insieme alle componenti cellulari oppure separato da queste ultime in una provetta chiusa a temperatura ambiente. Il plasma può anche essere conservato a ≤ -18 °C o ≤ -74 °C. Per la conservazione a ≤ -18 °C o ≤ -74 °C congelare il plasma entro 4 ore dal prelievo del sangue.

Stabilità dei campioni:

UFH/LMWH

15–25 °C	(plasma conservato con la parte corpuscolata)	4 ore
15–25 °C	(plasma separato)	4 ore
≤ -18 °C	(plasma separato)	3 giorni
≤ -74 °C	(plasma separato)	6 mesi

Rivaroxaban

15–25 °C	(plasma conservato con la parte corpuscolata)	4 ore
15–25 °C	(plasma separato)	4 ore
≤ –18 °C	(plasma separato)	1 mese
≤ –74 °C	(plasma separato)	6 mesi
Apixaban		
15–25 °C	(plasma conservato con la parte corpuscolata)	4 ore
15–25 °C	(plasma separato)	4 ore
≤ –18 °C	(plasma separato)	1 mese
≤ –74 °C	(plasma separato)	3 mesi

Preparazione dei campioni congelati

Scongelare il plasma conservato entro 10 minuti a 37 °C ed omogeneizzarlo miscelando delicatamente evitando la formazione di schiuma. Quindi procedere alla determinazione dell'attività dell'eparina o della concentrazione di rivaroxaban o apixaban entro 2 ore.

Fare riferimento alle Linee guida CLSI H21-A5¹⁰ per ulteriori dettagli. È inoltre necessario rispettare le istruzioni fornite dal produttore delle apparecchiature di campionamento.

Procedura

Materiali forniti

REF	Contenuto		
OPPU05	INNOVANCE® Anti-Xa INNOVANCE ANTI-XA		
	INNOVANCE® Anti-Xa Reagente INNOVANCE ANTI-XA REAGENT	5 ×	3,2 mL
	INNOVANCE® Anti-Xa Substrato INNOVANCE ANTI-XA SUBSTRATE	5 ×	4 mL

Materiale necessario ma non fornito

UFH/LMWH

Articolo	Descrizione
REF OPOB03	INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR , INNOVANCE® Calibratore eparina
REF OPOC03	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 1 , INNOVANCE® Controllo 1 eparina UF
REF OPOD03	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 2 , INNOVANCE® Controllo 2 eparina UF
REF OPOE03	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 1 , INNOVANCE® Controllo 1 eparina LMW
REF OPOF03	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 2 , INNOVANCE® Controllo 2 eparina LMW
REF B4234-25	OV BUFFER , Tampone Veronal di Owren
REF OQUB19	Cleaner SCS (solo sul sistema BCS® XP)
Analizzatori di coagulazione ^b , come:	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Atellica® COAG 360 • Sistema BCS® XP • Sistema CA-660 SYSMEX • Sistema SYSMEX CS-2500 • Sistema SYSMEX CS-5100 • Sistema SYSMEX CN-3000/CN-6000

^b La disponibilità di analizzatori può variare in base al Paese.

Rivaroxaban

Articolo	Descrizione
[REF] OPPT03	INNOVANCE [RIVAROXABAN] [STANDARD], INNOVANCE® Rivaroxabann Calibratori
[REF] OPPS03	INNOVANCE [RIVAROXABAN] [CONTROL], INNOVANCE® Rivaroxaban Controlli
[REF] ORKL17	[STANDARD PLASMA], Plasma umano standard ^c
Analizzatori di coagulazione ^d , quali:	Sistema Atellica® COAG 360 Sistema BCS® XP Sistema SYSMEX CS-2500 Sistema SYSMEX CS-5100 Sistema SYSMEX CN-3000/CN-6000

^c Necessario solo quando si estende l'intervallo di misurazione mediante diluizione del campione (fare riferimento anche al capitolo "Intervallo di misurazione").

^d La disponibilità degli analizzatori può variare in funzione del paese.

Apixaban

Articolo	Descrizione
[REF] OPPW03	INNOVANCE [APIXABAN] [STANDARD], INNOVANCE® Apixaban Calibratori
[REF] OPPV03	INNOVANCE [APIXABAN] [CONTROL], INNOVANCE® Apixaban Controlli
[REF] ORKL17	[STANDARD PLASMA], Plasma umano standard ^e
Analizzatori di coagulazione ^f , quali:	Sistema Atellica® COAG 360 Sistema BCS® XP Sistema SYSMEX CS-2500 Sistema SYSMEX CS-5100 Sistema SYSMEX CN-3000/CN-6000

^e Necessario solo quando si estende l'intervallo di misurazione mediante diluizione del campione (fare riferimento anche al capitolo "Intervallo di misurazione").

^f La disponibilità degli analizzatori può variare in funzione del paese.

Consultare anche la rispettiva Guida di riferimento (Schede applicative).

Le applicazioni su altri analizzatori possono essere convalidate dal produttore dello strumento in conformità ai requisiti del REGOLAMENTO (UE) 2017/746 sotto la sua responsabilità, purché la destinazione e le prestazioni previste non subiscano modifiche.

Test

Il pipettamento dei campioni e dei reagenti, nonché la miscelazione e l'analisi viene eseguita automaticamente dall'analizzatore. Per informazioni dettagliate, fare riferimento al Manuale Operativo e alla Guida di riferimento (Protocolli Applicativi).

Per la determinazione quantitativa della concentrazione di rivaroxaban o apixaban, il limite superiore dell'intervallo di misurazione può essere esteso da 350 ng/mL a 700 ng/mL mediante diluizione manuale 1:2 del campione con [STANDARD PLASMA] (es. 200 µL di campione con 200 µL [STANDARD PLASMA]) e successiva misurazione del campione diluito. Prima della refertazione, il risultato del campione diluito manualmente deve essere moltiplicato per il fattore di diluizione 2.

Calibrazione del dosaggio

Una nuova calibrazione è necessaria:

- per ciascun nuovo lotto di reagenti di INNOVANCE [ANTI-XA].
- dopo importanti interventi di manutenzione o assistenza, se indicato dai risultati del controllo di qualità.
- come indicato nelle procedure di controllo di qualità del laboratorio.
- quando richiesto dalle normative governative.

UFH/LMWH

Materiale di calibrazione:	INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR . Per la preparazione, attenersi alla procedura descritta nel capitolo "Preparazione dei Reagenti" nelle istruzioni per l'uso di INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR .
Schema di calibrazione:	5 livelli. Due determinazioni per livello.
Unità:	UI/mL
Livelli di calibrazione tipici:	Le attività dell'eparina di INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR 1-5 sono fornite nella rispettiva Tabella dei valori analitici.

Rivaroxaban

Materiale di calibrazione:	INNOVANCE RIVAROXABAN STANDARD . Per la preparazione, attenersi alla procedura descritta nel capitolo "Preparazione dei Reagenti" nelle istruzioni per l'uso di INNOVANCE RIVAROXABAN STANDARD .
Schema di calibrazione:	I due livelli di INNOVANCE RIVAROXABAN STANDARD vengono miscelati automaticamente dall'analizzatore per generare diversi punti di calibrazione. Il numero di punti di calibrazione, il numero di determinazioni per punto di calibrazione e la concentrazione di rivaroxaban per punto di calibrazione sono definiti dal protocollo di test dell'analizzatore e dai valori analitici per INNOVANCE RIVAROXABAN STANDARD , come indicato nella rispettiva Tabella dei valori analitici.
Unità:	ng/mL
Calibratore:	Le concentrazioni di rivaroxaban di INNOVANCE RIVAROXABAN STANDARD sono fornite nella rispettiva Tabella dei valori analitici.

Apixaban

Materiale di calibrazione:	INNOVANCE APIXABAN STANDARD . Per la preparazione, attenersi alla procedura descritta nel capitolo "Preparazione dei Reagenti" nelle istruzioni per l'uso di INNOVANCE APIXABAN STANDARD .
Schema di calibrazione:	I due livelli di INNOVANCE APIXABAN STANDARD vengono miscelati automaticamente dall'analizzatore per generare diversi punti di calibrazione. Il numero di punti di calibrazione, il numero di determinazioni per punto di calibrazione e la concentrazione di apixaban per punto di calibrazione sono definiti dal protocollo di test dell'analizzatore e dai valori analitici per INNOVANCE APIXABAN STANDARD , come indicato nella rispettiva Tabella dei valori analitici.
Unità:	ng/mL
Calibratore:	Le concentrazioni di apixaban di INNOVANCE APIXABAN STANDARD sono fornite nella rispettiva Tabella dei valori analitici.

Esecuzione del controllo qualità

UFH/LMWH

Controllo basso:	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 1
	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 1
Controllo alto:	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 2
	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 2

Rivaroxaban

Controllo basso:	INNOVANCE RIVAROXABAN CONTROL 1
Controllo alto:	INNOVANCE RIVAROXABAN CONTROL 2

Apixaban

Controllo basso:	INNOVANCE APIXABAN CONTROL 1
Controllo alto:	INNOVANCE APIXABAN CONTROL 2

Seguire i regolamenti governativi o requisiti di accreditamento per la frequenza di controllo di qualità.

Salvo diversamente specificato, analizzare due livelli (controllo basso e alto) del materiale di controllo di qualità adeguato (INNOVANCE [HEPARIN] Controlli UF per la determinazione di plasma contenente UFH, INNOVANCE [HEPARIN] Controlli LMW per la determinazione di plasma contenente LMWH, INNOVANCE [RIVAROXABAN] [CONTROL] per la determinazione di plasma contenente rivaroxaban, INNOVANCE [APIXABAN] [CONTROL] per la determinazione di plasma contenente apixaban) all'inizio del test, con ogni calibrazione, dopo aver cambiato il flacone del reagente e almeno ogni otto ore durante ogni giorno di analisi. Ogni laboratorio deve determinare i propri intervalli di controllo di qualità, tramite i valori e gli intervalli target forniti dal produttore dei controlli oppure per mezzo di valori e intervalli target determinati nel laboratorio. Se i valori ottenuti non rientrano negli intervalli, la misurazione deve essere ripetuta. Se le deviazioni sono confermate, è necessario eseguire una nuova calibrazione. Per i risultati fuori intervallo, fare inoltre riferimento a Kitchen et al.¹¹.

Risultati

UFH/LMWH:	I risultati sono forniti in UI/mL.
Rivaroxaban:	I risultati sono forniti in ng/mL.
Apixaban:	I risultati sono forniti in ng/mL.

I risultati devono essere sempre interpretati unitamente all'anamnesi del paziente, al quadro clinico e ad altri referti.

Limitazioni

In caso di somministrazione dell'antidoto andexanet alfa, i test commerciali dell'attività anti-FXa non sono adatti per misurare l'attività anti-FXa^{12,13}. In questi test, l'inibitore FXa si dissocia da andexanet alfa. Ciò si traduce nella rilevazione di livelli di attività anti-FXa erroneamente elevati e, di conseguenza, in una sostanziale sottostima dell'attività di inibizione di andexanet alfa. Non sono stati stabiliti dati mediante il test INNOVANCE [ANTI-XA].

Torbidità o presenza di particelle nei campioni possono interferire con il test. Pertanto, prima dell'esecuzione del test, i campioni contenenti particelle devono essere centrifugati. I Campioni lipemici o torbidi che non possono essere schiariti mediante centrifugazione (10 minuti a circa 15 000 x g) non possono essere sottoposti al test.

Grazie agli effetti della matrice, i campioni di indagine inter-laboratorio e i campioni di controllo potrebbero ottenere risultati che si differenziano da quelli ottenuti con altri metodi. E potrebbe pertanto essere necessario valutare questi risultati in relazione ai valori target specifici per il metodo. Siemens Healthineers ha convalidato l'uso di questi reagenti su diversi analizzatori al fine di ottimizzare le prestazioni e rispettare le specifiche dei prodotti. Le applicazioni su altri analizzatori possono essere convalidate dal produttore dello strumento in conformità ai requisiti del REGOLAMENTO (UE) 2017/746 sotto la propria responsabilità, purché non vengano modificati lo scopo e le prestazioni previsti. Siemens Healthineers non supportano le modifiche definite dall'utente poiché possono influire sulle prestazioni del sistema e sui risultati delle analisi. Pertanto, è responsabilità dell'utente convalidare le modifiche apportate alle presenti istruzioni o l'uso dei reagenti su analizzatori diversi da quelli indicati nelle Schede applicative o nelle presenti Istruzioni per l'uso di Siemens Healthineers.

I risultati devono essere sempre interpretati unitamente all'anamnesi del paziente, al quadro clinico e ad altri referti.

Valori attesi

Intervallo terapeutico

Al fine di garantire una terapia anticoagulante ottimale riducendo al minimo il rischio di sanguinamento o complicanze tromboemboliche, fare riferimento ai consigli del produttore dell'anticoagulante rispettivamente per l'attività o la concentrazione dell'anticoagulante.

Caratteristiche del test

Nota: I valori citati per le caratteristiche dei test rappresentano risultati tipici e non vanno considerati come specifiche per INNOVANCE® Anti-Xa.

Intervallo di misura

UFH/LMWH:	0,10–1,50 UI/mL
Rivaroxaban:	20–350 ng/mL ⁹
Apixaban:	20–350 ng/mL ⁹

⁹ Per l'estensione dell'intervallo di misurazione fino a 700 ng/mL mediante diluizione del campione, fare riferimento al capitolo "Test", pagina 5

L'intervallo di misurazione dipende dalla singola applicazione del test in ragione delle condizioni dello specifico strumento. I dati sulle prestazioni relativi alle singole applicazioni sono disponibili nelle guide di riferimento (Protocolli Applicativi) di ciascuno strumento.

Sensibilità

UFH/LMWH

Il limite di quantificazione è inferiore al limite minimo dell'intervallo del test (0,10 UI/mL) ed è stato determinato in conformità alla Linea guida CLSI EP17-A2¹⁴ utilizzando plasma contenente UFH e LMWH (errore totale di 0,085 UI/mL).

Rivaroxaban

Il limite di quantificazione è inferiore al limite minimo dell'intervallo del test (20 ng/mL) ed è stato determinato in conformità alla Linea guida CLSI EP17-A2¹⁴ utilizzando plasmi contenenti rivaroxaban (errore totale di 7 ng/mL).

Apixaban

Il limite di quantificazione è inferiore al limite minimo dell'intervallo del test (20 ng/mL) ed è stato determinato in conformità alla Linea guida CLSI EP17-A2¹⁴ utilizzando plasma contenente apixaban (errore totale di 7 ng/mL).

Precisione

UFH/LMWH

Sono stati condotti studi di precisione con BCS® XP System come descritto nella Linea guida CLSI EP5-A2¹⁵, utilizzando INNOVANCE [HEPARIN] [UF CONTROL 1], INNOVANCE [HEPARIN] [UF CONTROL 2], INNOVANCE [HEPARIN] [LMW CONTROL 1], INNOVANCE [HEPARIN] [LMW CONTROL 2] e 6 pool plasmatici.

Campione	n	Media UI/mL	Ripetibilità		Precisione intra-dispositivo/laboratorio	
			SD ^h UI/mL	CV ⁱ %	SD ^h UI/mL	CV ⁱ %
Pool plasmatico 1 contenente UFH	80	0,16	0,010	–	0,012	–
Pool plasmatico 1 contenente LMWH	80	0,17	0,009	–	0,013	–
INNOVANCE [HEPARIN] [UF CONTROL 1]	80	0,30	0,008	–	0,010	–
INNOVANCE [HEPARIN] [LMW CONTROL 1]	80	0,46	0,023	–	0,026	–
INNOVANCE [HEPARIN] [UF CONTROL 2]	80	0,63	–	1,30	–	1,64
Pool plasmatico 2 contenente LMWH	80	0,66	–	1,50	–	1,95
INNOVANCE [HEPARIN] [LMW CONTROL 2]	80	1,01	–	1,13	–	1,63
Pool plasmatico 3 contenente LMWH	80	1,07	–	1,14	–	1,59
Pool plasmatico 4 contenente LMWH	80	1,31	–	1,03	–	1,21
Pool plasmatico 2 contenente UFH	80	1,40	–	0,72	–	1,05

La riproducibilità è stata valutata sulla base di studi condotti esternamente, tra cui i fattori di variabilità del centro, del laboratorio, dell'operatore e del lotto.

Attività del campione	Centri combinati		Lotti di test combinati	
	SD ^h UI/mL	CV ⁱ %	SD ^h UI/mL	CV ⁱ %
≤0,50 UI/mL	≤0,029	–	≤0,005	–
>0,50 UI/mL	–	≤6,59	–	≤2,09

^h SD: Deviazione standard

ⁱ CV: Coefficiente di variazione

Rivaroxaban

Sono stati condotti studi di precisione con SYSMEX CS-2500 System come descritto nella Linea guida CLSI EP05-A3¹⁶, utilizzando INNOVANCE [RIVAROXABAN] [CONTROL] 1, INNOVANCE [RIVAROXABAN] [CONTROL] 2 e 3 pool plasmatici.

Campione	n	Media ng/mL	Ripetibilità		Precisione intra-dispositivo/laboratorio	
			SD ^j ng/mL	CV ^k %	SD ^j ng/mL	CV ^k %
Pool plasmatico 1	240	30,7	1,1	–	1,7	–
INNOVANCE [RIVAROXABAN] [CONTROL] 1	240	74,6	–	1,47	–	2,13
Pool plasmatico 2	240	99,8	–	1,09	–	1,66
INNOVANCE [RIVAROXABAN] [CONTROL] 2	240	255,4	–	3,99	–	4,71
Pool plasmatico 3	240	314,1	–	1,31	–	1,82

La riproducibilità è stata valutata sulla base di studi condotti internamente ed esternamente, tra cui i fattori di variabilità del centro, del laboratorio, dell'operatore e del lotto.

Concentrazione del campione	Centri combinati		Lotti di test combinati	
	SD ^j ng/mL	CV ^k %	SD ^j ng/mL	CV ^k %
<65 ng/mL	2,9	–	4,2	–
≥65 ng/mL	–	≤7,98	–	≤5,44

^j SD: Deviazione standard

^k CV: Coefficiente di variazione

Apixaban

Sono stati condotti studi di precisione con SYSMEX CS-2500 System come descritto nella Linea guida CLSI EP05-A3¹⁶, utilizzando INNOVANCE [APIXABAN] [CONTROL] 1, INNOVANCE [APIXABAN] [CONTROL] 2 e 3 pool plasmatici.

Campione	n	Media ng/mL	Ripetibilità		Precisione intra-dispositivo/laboratorio	
			SD ^l ng/mL	CV ^m %	SD ^l ng/mL	CV ^m %
Pool plasmatico 1	240	31,4	0,9	–	1,9	–
INNOVANCE [APIXABAN] [CONTROL] 1	240	74,9	–	1,58	–	2,48
Pool plasmatico 2	240	95,8	–	1,25	–	2,02

Campione	n	Media ng/mL	Ripetibilità		Precisione intra-di- spositivo/laboratorio	
			SD ^l ng/mL	CV ^m %	SD ^l ng/mL	CV ^m %
INNOVANCE APIXABAN CONTROL 2	240	277,6	–	2,20	–	2,55
Pool plasmatico 3	240	320,5	–	1,24	–	2,08

La riproducibilità è stata valutata sulla base di studi condotti internamente ed esternamente, tra cui i fattori di variabilità del centro, del laboratorio, dell'operatore e del lotto.

Concentrazione del campione	Centri combinati		Lotti di test combinati	
	SD ^l ng/mL	CV ^m %	SD ^l ng/mL	CV ^m %
< 65 ng/mL	4,6	–	1,9	–
≥ 65 ng/mL	–	≤ 6,68	–	≤ 4,05

^l SD: Deviazione standard

^m CV: Coefficiente di variazione

Confronto tra metodi

UFH/LMWH

È stato condotto uno studio con campioni freschi e congelati per confrontare il test INNOVANCE **ANTI-XA** sul Sistema BCS® XP con il test Anti-Xa liquido HEMOSIL su ACL TOP per la misurazione dell'eparina. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok sono riassunti nella tabella seguente:

n	Intervallo di attività di campioni di plasma esa- minati	Coefficiente di correlazio- ne	Equazione di regressione
313 (campioni di plasma contenenti UFH e LMWH)	0,10–1,47 UI/mL	0,981	$y = 1,10 \times + 0,01 \text{ UI/mL}$
162 (solo campioni di plasma contenenti UFH)	0,10–1,39 UI/mL	0,987	$y = 1,12 \times - 0,03 \text{ UI/mL}$
151 (solo campioni di plasma contenenti LMWH)	0,10–1,47 UI/mL	0,981	$y = 1,09 \times + 0,05 \text{ UI/mL}$

Rivaroxaban

È stato condotto uno studio con campioni freschi e congelati per confrontare il test INNOVANCE **ANTI-XA** sul Sistema SYSMEX CS-2500 con il test Anti-Xa liquido STA su STA COMPACT MAX per la misurazione di rivaroxaban. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok sono riassunti nella tabella seguente:

n	Intervallo di concentra- zione di campioni di pla- sma esaminati	Coefficiente di correlazio- ne	Equazione di regressione
102	28–349 ng/mL	0,979	$y = 0,945 \times + 5,136 \text{ ng/mL}$

Apixaban

È stato condotto uno studio con campioni freschi e congelati per confrontare il test INNOVANCE **ANTI-XA** sul Sistema SYSMEX CS-2500 con il test Anti-Xa liquido STA su STA COMPACT MAX

per la misurazione di apixaban. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok sono riassunti nella tabella seguente:

n	Intervallo di concentrazione di campioni di plasma esaminati	Coefficiente di correlazione	Equazione di regressione
107	31–340 ng/mL	0,975	$y = 1,081 x - 2,329$ ng/mL

Interferenza

Il test INNOVANCE **ANTI-XA** è stato valutato per interferenza sul Sistema BCS® XP (UFH/LMWH) e sul Sistema SYSMEX CS-2500 (Rivaroxaban/Apixaban) secondo la Linea guida CLSI EP7-A2¹⁷.

Le seguenti concentrazioni di bilirubina, emoglobina e lipidi sono risultate non avere interferenze fino alle concentrazioni indicate:

Sostanza	Nessuna interferenza fino a...		
	UFH/LMWH	Rivaroxaban	Apixaban
Bilirubina (non coniugato)	60 mg/dL	17 mg/dL	17 mg/dL
Bilirubina (coniugata)	40 mg/dL	26 mg/dL	31 mg/dL
Emoglobina (libera)	549 mg/dL	254 mg/dL	191 mg/dL
Lipidi ⁿ	807 mg/dL	268 mg/dL	150 mg/dL

ⁿ valutato con campioni addizionati con INTRALIPID o equivalente (LIPOVENOES)

Inoltre, non sono state osservate interferenze fino alle attività/concentrazioni indicate delle seguenti sostanze:

Sostanza	Nessuna interferenza fino a...		
	UFH/LMWH	Rivaroxaban	Apixaban
Apixaban	5,3 ng/mL	9,0 ng/mL	n/a
Danaparoid sodico	0,0407 U/mL	0,08 U/mL	0,05 U/mL
Fondaparinux	45,5 ng/mL	90,0 ng/mL	60,0 ng/mL
LMWH	n/a	0,11 UI/mL	0,07 UI/mL
UFH	n/a	0,11 UI/mL	0,06 UI/mL
Rivaroxaban	8,8 ng/mL	n/a	5,3 ng/mL
Fattore piastrinico 4	0,8 µg/mL	–	–

Nota: I valori riportati per le caratteristiche di prestazione specifiche del test rappresentano risultati tipici e non devono essere considerati specifiche per INNOVANCE **ANTI-XA**.

Standardizzazione

UFH/LMWH: La calibrazione del test è eseguita con plasma di calibrazione riconducibile agli Standard internazionali dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) in materia di UFH e LMWH.

Rivaroxaban: La calibrazione del test è eseguita con un plasma standard riconducibile a una preparazione di riferimento con rivaroxaban.

Apixaban: La calibrazione del test è eseguita con un plasma standard riconducibile a una preparazione di riferimento con apixaban.

Assistenza tecnica

Per l'assistenza clienti, rivolgersi al supporto tecnico locale o al distributore.
siemens-healthineers.com

Versione in vigore dei Protocolli applicativi

INNOVANCE **ANTI-XA** può essere utilizzato in combinazione con diversi analizzatori per coagulazione automatici. Siemens Healthineers offre Guide di riferimento/Schede applicative per gli analizzatori per la coagulazione di cui alla sezione “Materiale necessario ma non fornito”, pagina 4 al link dedicato che segue:

[siemens-healthineers.com/rg](https://www.siemens-healthineers.com/rg)

Dal momento che Siemens Healthineers detiene il controllo costante delle prestazioni e della sicurezza del prodotto, gli utenti sono tenuti ad assicurarsi di lavorare con la corretta revisione delle istruzioni dei lotti di prodotto in uso. Per garantire un impiego sicuro del prodotto, verificare periodicamente la disponibilità di nuove revisioni delle etichette elettroniche.

Il numero di versione delle IFU è riportato sull'etichetta della scatola di ciascun prodotto.

Siemens Healthineers assicura che tutti i lotti di prodotti recanti il medesimo numero di versione delle IFU siano compatibili con le etichette elettroniche provviste via [siemens-healthineers.com/eIFU](https://www.siemens-healthineers.com/eIFU).

Riferimenti

1. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.
2. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe T W, Heparin and low-molecular-weight heparin. Thromb Haemost. 2008; 99: 807-818.
3. Kitchen S, Gray E, Mackie I, et al. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;166(6):830-41.
4. Kitchen S. Problems in laboratory monitoring of heparin dosage. Br J Haematol 2000;111(2):397-406.
5. Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018;27(8):2049-2058
6. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et. al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost 2013; 11(4):756-760.
7. Adcock DM, Gosselin RC. Laboratory Assessment of Hemostatic and Anticoagulant Therapy. Semin Thromb Hemost 2017;43(3):242-244.
8. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost. 2018;118(3):437-450.
9. Douxfils J, Gosselin RC. Laboratory Assessment of Direct Oral Anticoagulants. Semin Thromb Hemost 2017;43(3):277-290.
10. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5**. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
11. Kitchen S, Preston FE, Olson JD. Internal quality control in the hemostasis laboratory. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE, editors. Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2013. P.57-64.
12. Commercial anti-FXa activity assays are unsuitable for measuring anti-FXa activity following administration of andexanet alfa. European Medicine Agency [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jun 17]. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/ondexxya-andexanet-alfa-commercial-anti-fxa-activity-assays-are-unsuitable-measuring-anti-fxa>
13. Tomoda H, Ponnusamy V, Sinha A, et al. Andexanet Alfa for Bleeding with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2019; 381: 191-193.
14. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document **EP17-A2** [ISBN 1-56238-795-2]. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2012.

15. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document **EP5-A2** [ISBN 1-56238-542-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004
16. CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document **EP05-A3** [ISBN 1-56238-968-8] CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2014.
17. CLSI. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline–Second Edition. CLSI document **EP7-A2** [ISBN 1-56238-584-4]. Clinical Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.

Definizione dei simboli

I seguenti simboli possono essere riportati sull’etichetta del prodotto:

	Non riutilizzare		Utilizzare entro
	Codice del lotto		Numero di catalogo
	Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso		Fabbricante
	Mandatario nella Comunità Europea		Contenuto sufficiente per “n” saggi
	Rischio biologico		Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i>
	Limiti di temperatura		Consultare le istruzioni per l’uso
	Non sterile		Marchio CE
	Marchio CE con numero ID dell’organismo notificato L’ID dell’organismo notificato può variare.		Contenuto
	Volume di ricostituzione		Livello
	Non esporre alla luce del sole e al calore		Avvertenza
	Pericolo		Dispositivo soggetto a prescrizione (solo USA)
	Codice a barre di identificazione del dispositivo (UDI)		

Note legali

Atellica, BCS, Dade e INNOVANCE sono marchi di Siemens Healthineers.

SYSMEX è un marchio di SYSMEX CORPORATION.

Tutti gli altri marchi registrati sono di proprietà dei rispettivi titolari.

© Siemens Healthineers, 2021. Tutti i diritti riservati.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com