SIEMENS Healthineers

# INNOVANCE® PFA P2Y

CE 0197

Überarbeitungsleiste zeigt Aktualisierung gegenüber der vorherigen Version an.

## Anwendungsbereich

Die INNOVANCE® PFA P2Y-Testkartusche ist ein in-vitro-diagnostisches Reagenz zur quantitativen Bestimmung ADP-induzierter PFA-Verschlusszeiten in Gegenwart von Calciumchlorid und Prostaglandin E1. Die Assays dienen als Hilfsmittel zum Nachweis einer Blockade des P2Y12-Rezeptors der Thrombozyten bei Patienten, die mit einem P2Y12-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden. Der Test wird mit humanem Natriumcitratvollblut mittels einer automatisierten Thrombozytenadhäsions- und -aggregationsmethode unter Fließbedingungen durchgeführt.

Für die Bestimmung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation in Vollblut unter Flussbedingungen gibt es keine Referenzmethode.

## Diagnostische Bedeutung

Die Systeme PFA-100® und INNOVANCE® PFA-200 (PFA Systeme) bestehen aus einem Gerät und Testkartuschen, in denen der Prozess der primären Hämostase mit Thrombozytenadhäsion und -aggregation unter Fließbedingungen nach einer Gefäßverletzung in vitro simuliert wird. Die PFA Systeme ermöglichen zusammen mit INNOVANCE® PFA P2Y den Nachweis der Thrombozyten-ADP-Rezeptorblockade in kleinen antikoagulierten Vollblutproben. INNOVANCE® PFA P2Y ist eine Einweg-Testkartusche für die PFA Systeme. Diese besteht aus einer Reihe von integrierten Teilen, darunter eine Kapillare, ein Probenreservoir und eine biochemisch aktive Membran mit einer zentralen kreisförmigen Öffnung. Citriertes Vollblut wird aus dem Probenreservoir durch die Kapillare und die Öffnung angesaugt, wodurch die Thrombozyten hohen Scherströmungen ausgesetzt werden. Die Membran ist mit ADP beschichtet, einem physiologischen Agonisten, der die Thrombozyten über ADP-Rezeptorwege (hauptsächlich P2Y1 und P2Y12) aktiviert. Zur Verbesserung der diagnostischen Leistung ist die Membran außerdem mit ionischem Calcium und Prostaglandin E1 (PGE1) beschichtet. Zu Beginn eines PFA-Tests wird PFA TRIGGER auf die Membran gegeben, um die drei Reagenzien ADP, Calcium und PGE1 aufzulösen. Während des Tests haften die Thrombozyten unter hohen Scherkräften an der Membran. Durch die Wechselwirkung mit der Membran und den gelösten Reagenzien werden die Thrombozyten aktiviert, setzen ihren Granulatgehalt frei und beginnen, zu aggregieren. Dieser Prozess der Thrombozytenaggregation führt zur Bildung eines Thrombus an der Öffnung, wodurch der Blutfluss allmählich verringert und schließlich zum Stillstand gebracht wird. Die PFA Systeme ermitteln die Zeit vom Beginn des Tests bis zum Verschluss der Öffnung und berichten dieses Zeitintervall als Verschlusszeit (Closure Time, CT). Die CT ist ein Indikator für die Thrombozytenfunktion in der untersuchten Vollblutprobe. Die Bildung eines Thrombozytenthrombus in den PFA Systemen wird durch eine niedrige Thrombozytenzahl und/oder -aktivität, einen verringerten Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors[1] und zusätzlich durch einen verringerten Hämatokritwert aufgrund des Fließvorgangs beeinflusst.

Die INNOVANCE® PFA P2Y-Testkartusche kann die Hemmung des P2Y12-Rezeptors durch die drei handelsüblichen P2Y12-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor nachweisen[2].

Der Nutzwert der INNOVANCE® PFA P2Y-Testkartusche zum Nachweis einer hohen Thrombozytenreaktivität bei Patienten unter Clopidogrel-Therapie wurde in verschiedenen klinischen Umgebungen belegt[3–7].

## Prinzip der Methode

Die PFA Systeme ermöglichen zusammen mit INNOVANCE® PFA P2Y den Nachweis der ADP-Rezeptorblockade der Thrombozyten in kleinen antikoagulierten Vollblutproben. INNOVANCE® PFA P2Y ist eine Einweg-Testkartusche für die PFA Systeme. Diese besteht aus einer Reihe von integrierten Teilen, darunter eine Kapillare, ein Probenreservoir und eine biochemisch aktive Membran mit einer zentralen kreisförmigen Öffnung. Citriertes Vollblut wird aus dem Probenreservoir durch die Kapillare und die Öffnung angesaugt, wodurch die Thrombozyten hohen Scherströmungen ausgesetzt werden. Die Membran ist mit ADP beschichtet, einem physiologischen Agonisten, der die Thrombozyten über ADP-Rezeptorwege (hauptsächlich P2Y1 und P2Y12) aktiviert. Zur Verbesserung der diagnostischen Leistung ist die Membran außerdem mit ionischem Calcium und Prostaglandin E1 (PGE1) beschichtet. Zu Beginn eines PFA-Tests wird PFA TRIGGER auf die Membran gegeben, um die drei Reagenzien ADP, Calcium und PGE1 aufzulösen. Während des Tests haften die Thrombozyten unter hohen Scherkräften an der Membran. Durch die Wechselwirkung mit der Membran und den gelösten Reagenzien werden die Thrombozyten aktiviert, setzen ihren Granulatgehalt frei und beginnen, zu aggregieren. Dieser Prozess der Thrombozytenaggregation führt zur Bildung eines Thrombus an der Öffnung, wodurch der Blutfluss allmählich verringert und schließlich zum Stillstand gebracht wird.

Die PFA Systeme ermitteln die Zeit vom Beginn des Tests bis zum Verschluss der Öffnung und berichten dieses Zeitintervall als Verschlusszeit (Closure Time, CT). Die CT ist ein Indikator für die Thrombozytenfunktion in der untersuchten Vollblutprobe. Die Bildung eines Thrombozytenthrombus in den PFA Systemen wird durch eine niedrige Thrombozytenzahl und/oder -aktivität, einen verringerten Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors und zusätzlich durch einen verringerten Hämatokritwert aufgrund des Fließvorgangs beeinflusst.

## Reagenzien

| Reagenz | Beschreibung | Lagerung | Stabilität |
|---|---|---|---|
| INNOVANCE® PFA P2Y Messzelle | Gebrauchsfertige Flüssigkeit enthält:<br>• Adenosindiphosphat (20 µg/Membran)<br>• Prostaglandin E1 (PGE1) (5 ng/Membran)<br>• 125 µg als ionisches Calcium/ Membran | 2–25 °C<br>Kann ungeöffnet bis zum auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum verwendet werden. | 2–25 °C[a]:<br>nach dem Öffnen<br>3 Monate;<br>15–25 °C[b]:<br>nach dem Öffnen<br>12 Stunden |

[a] wiederverschlossener Beutel
[b] nach dem Entfernen der oberen Folie

### Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Nur zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung.

Zum professionellen Einsatz im Labor.

Laut Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments sind alle im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetretenen schwerwiegenden Vorfälle dem Hersteller und der zuständigen Behörde des EU-Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient niedergelassen ist, zu melden.

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar unter siemens-healthineers.com/sds.

Blutproben und Blutbestandteile sind als potenziell infektiös zu betrachten und daher entsprechend den allgemein gültigen Laborrichtlinien unter den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu behandeln. Beim Einsetzen und Entfernen der mit Blut gefüllten Messzellen aus der Kassette sollte Schutzkleidung getragen werden.

Beim Entfernen der Messzelle aus dem Karussell besteht das Risiko mit Bluttröpfchen in Berührung zu kommen.
Die Messzellen dürfen nicht zerlegt werden.

Material, das mit Gefahrstoffen oder biologisch verunreinigt ist, ist gemäß den Richtlinien Ihrer Institution zu entsorgen. Entsorgen Sie jegliches Material auf eine sichere und zulässige Art und Weise und in Übereinstimmung mit den geltenden behördlichen Richtlinien.

### Vorbereitung der Testkartusche

a. Die Folienverpackung mit den Messzellen vor dem Öffnen auf 15 bis 25 °C erwärmen. Dies dauert etwa 15 Minuten. Nach der Entnahme der Messzelle die Folienverpackung mit der wieder verschließbaren Lasche sofort wieder verschließen.

b. Die Deckelfolie von der Messzelle abziehen und entsorgen. Die Deckelfolie dient zum Schutz vor Staub und anderen Partikeln. Eine nicht vollständig schließende Deckelfolie hat keinen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit und Stabilität der Messzelle.

**Hinweis: Wenn die Deckelfolie offensichtlich beschädigt ist oder fehlt, dürfen Sie die Testkartusche nicht verwenden. Entsorgen Sie diese in einem geeigneten Abfallbehälter.**

c. Setzen Sie die Testkartusche in die Kassette des PFA Systems in Position **A** ein und drücken Sie auf die Testkartusche, bis sie sicher einrastet. (Weitere Einzelheiten finden Sie in der Bedienungsanleitung des jeweiligen PFA Systems).

## Untersuchungsmaterial

### Blutabnahme und Probenvorbereitung

Die Untersuchungsergebnisse der Thrombozytenfunktion sind stark von der korrekten Durchführung der Blutabnahme abhängig. Deshalb die Venenpunktion mit einer Kanüle von mindestens 21G (20G oder 19G) vornehmen.

Das Blut sollte direkt in ein evakuiertes Kunststoff- oder silikonisiertes Glasröhrchen oder eine Spritze mit 3,8 % (0,129 M) oder 3,2 % (0,105 M) **gepuffertem** Natriumcitrat (1 Teil Antikoagulans auf 9 Teile Blut) gegeben werden. **Die Verwendung von ungepuffertem Natriumcitrat als Antikoagulans wird nicht empfohlen.**

**Wichtig!** Achten Sie nach der Probenentnahme auf eine gute Durchmischung des Antikoagulans, indem Sie das Röhrchen von Hand vorsichtig 3 bis 4 Mal umdrehen. Verwerfen Sie die Probe, falls während der Entnahme ein Venenkollaps oder eine Unterbrechung des Blutflusses eintritt. Die Proben müssen ungestört bei 15 bis 25 °C gelagert werden und sind für 4 Stunden stabil. **Die Blutentnahme (Citratkonzentration und Entnahmemethode) sollte möglichst konsistent gehandhabt werden.**

## Testdurchführung

### Inhalt der Handelspackung

| REF | Inhalt | | Anzahl der Teste |
|---|---|---|---|
| B4170-22 | INNOVANCE® PFA P2Y | 20 × CARTRIDGE | 20 × 1 |

### Zusätzlich benötigte Materialien

| Artikel | Beschreibung |
|---|---|
| REF B4170-50 | PFA TRIGGER, Dade® PFA Start-Lösung |
| – | Pipettiergeräte mit einer Messkapazität von bis zu 800 µL |
| – | Evakuierte Blutentnahmeröhrchen oder Spritzen mit 3,8 % (0,129 M) oder 3,2 % (0,105 M) gepuffertem Natriumcitrat (1 Teil Antikoagulans auf 9 Teile Blut). |
| Blutgerinnungs-Analysegeräte[d], zum Beispiel: | • PFA-100® System[c]<br>• INNOVANCE® PFA-200 System |

[c] PFA-100® System mit Software-Version 3.0 oder höher

[d] Die Verfügbarkeit von Analysegeräten kann je nach Land variieren.

Weitere Einzelheiten finden Sie in der Bedienungsanleitung des jeweiligen PFA Systems.

### Pipettieren der Probe

**Die folgenden Schritte nacheinander ohne Unterbrechung durchführen:**

a. Mischen Sie die Blutprobe, indem Sie das Entnahmeröhrchen von Hand vorsichtig 3 bis 4 Mal umdrehen. Halten Sie die Kassette mit der Testkartusche auf einer ebenen Fläche und pipettieren Sie 800 µL Blut in die kleinere Öffnung (Probenreservoiröffnung) der Testkartusche, indem Sie es

langsam entlang der Innenflächen einpipettieren. Dadurch werden Lufteinschlüsse im Probenreservoir verringert.

**Hinweis:** PFA Systeme sind nicht in der Lage, Blasen in der Testkartusche zu erkennen.

b. Legen Sie die Kassette mit der Testkartusche in Position **A** in das Inkubations-Well des PFA Systems, so dass die Kassette bündig mit der Oberfläche des Probenkarussells abschließt. **Üben Sie keinen Druck auf die Öffnung des Probenreservoirs aus.**

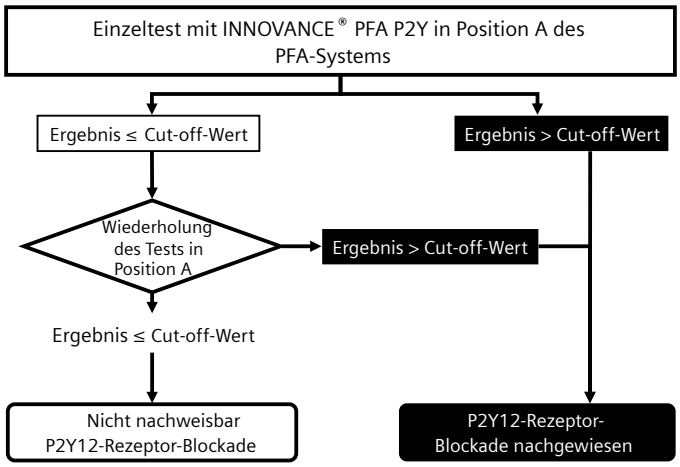
c. Den Testlauf starten.

## Durchführung

**Der INNOVANCE® PFA P2Y-Test ist streng auf die Position A eines PFA Systems beschränkt. Die Position B darf nicht verwendet werden!**

- Führen Sie einen Einzeltest mit INNOVANCE® PFA P2Y in Position **A** des PFA Systems durch.
- Wenn die in diesem erstmaligen Test ermittelte INNOVANCE® PFA P2Y-Verschlusszeit den analytischen Cut-off-Wert überschreitet, wurde eine Blockade der P2Y12-Rezeptoren der Thrombozyten nachgewiesen (siehe auch Abschnitt „Einschränkungen des Verfahrens", S. 5).
- Falls die beim erstmaligen Test ermittelte INNOVANCE® PFA P2Y-Verschlusszeit dem analytischen Cut-off-Wert entspricht oder diesen unterschreitet, wiederholen Sie bitte den Test mit derselben Blutprobe in Position **A** des PFA Systems nach den Anweisungen im Unterabschnitt „Pipettieren der Probe", S. 3.
- Wenn die INNOVANCE® PFA P2Y-Verschlusszeit des Wiederholungstests den analytischen Cut-off-Wert überschreitet, gilt dies als Nachweis einer P2Y12-Rezeptorblockade (siehe auch „Einschränkungen des Verfahrens", S. 5).
- Wenn die INNOVANCE® PFA P2Y-Verschlusszeit des Wiederholungstests wiederum dem analytischen Cut-off-Wert entspricht oder diesen unterschreitet, ist eine P2Y12-Rezeptorblockade nicht nachweisbar.

Die Testdurchführung ist in dem folgenden Schema zusammengefasst:




## Entsorgung gebrauchter Messzellen

Die Kassette mit der Messzelle vorsichtig aus dem Karussell entfernen. Die Kassette mit einer Hand festhalten, während die andere Hand durch vorsichtiges Rütteln am Messzellenboden die Messzelle mit einem Klick entfernt. Die Messzelle in einem Behälter für biologisch gefährlichen Abfall entsorgen.

## Qualitätskontrolle

### System

Führen Sie zu Beginn jeder Arbeitsschicht einen „Self Test" (Selbsttest) über das Menü „Maintenance" (Wartung) durch. Weitere Einzelheiten finden Sie in der Bedienungsanleitung des jeweiligen PFA Systems.

### Messzelle

#### Allgemeine Leistung

Für Qualitätskontrollzwecke wird empfohlen, eine Kontrollspendergruppe zu etablieren.
COLL EPI CARTRIDGE (Dade® PFA Messzelle Kollagen/EPI) kann zur Qualifizierung von Kontrollspendern

(QC-Spender) verwendet werden. Die qualifizierten QC-Spender sollten eine COLL EPI CARTRIDGE-Verschlusszeit aufweisen, die im mittleren Bereich des vom Labor festgelegten Referenzintervalls liegt, sowie akzeptable Wiederholungsergebnisse.

Eine Kontrollspendergruppe kann wie folgt ausgewählt werden:

1. Potenzielle Spender sollten keine Erkrankungen haben oder Medikamente einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen.
2. Testen Sie die mit 3,8 % Natriumcitrat gepufferte Probe jedes potenziellen Spenders zweimal nur mit COLL EPI CARTRIDGE.
3. Qualifizieren Sie den Spender, wenn der Mittelwert der Zweifachbestimmung innerhalb von 102 bis 146 Sekunden liegt und der CV kleiner oder gleich 15 % ist.

   **Hinweis:** Dieser Bereich wurde anhand der mittleren CT ±22 Sekunden von Blutproben ermittelt, die in 3,8 % gepuffertem Natriumcitrat von 127 augenscheinlich gesunden Erwachsenen in einer deutschen Multicenterstudie entnommen wurden. Siehe hierzu auch „Erwartete Werte" in der Gebrauchsanweisung von „COLL EPI CARTRIDGE" (Dade® PFA Messzelle Kollagen/EPI) und „COLL ADP CARTRIDGE" (Dade® PFA Messzelle Kollagen/ADP).

   **Hinweis:** Der zulässige Bereich muss möglicherweise von den einzelnen Laboratorien an die für gesunde Erwachsene ermittelte mittlere CT angepasst werden.

Es wird empfohlen, dass jedes Labor die Qualitätskontrollen in Übereinstimmung sowohl mit den gültigen internen Qualitätsprogrammen, als auch mit den lokalen, regionalen, nationalen und/oder internationalen Regularien oder Richtlinien der Prüfungsbehörden durchführt.

Im Rahmen der routinemäßigen Qualitätskontrolle ist einmal pro Testwoche (bzw. immer dann, wenn die Einrichtung die Leistung des jeweiligen Systems überprüfen möchte) eine Vollblutprobe von einer Person aus der Kontrollspendergruppe zu entnehmen. Testen Sie die Blutprobe dieses Spenders zweimal mit INNOVANCE® PFA P2Y in Position **A** des PFA Systems. INNOVANCE® PFA P2Y ist voll funktionsfähig, wenn die CT-Werte den analytischen Cut-off-Wert nicht überschreiten. Wenn eine oder beide CT über dem analytischen Cut-off-Wert liegen, wiederholen Sie dieses Verfahren mit einer Probe einer zweiten Person aus der Kontrollspendergruppe des Labors. Liegen eine oder beide CT der zweiten Person ebenfalls über dem analytischen Cut-off-Wert, wenden Sie sich an Siemens Healthineers, um Unterstützung anzufordern.

Überschreitet keines der beiden Ergebnisse der zweiten Person den analytischen Cut-off-Wert, sollten der Thrombozyten-Funktionsstatus und die Arzneimittel-Anamnese der ersten Person angezweifelt werden. Die erste Person sollte aus der INNOVANCE® PFA P2Y-Kontrollspendergruppe ausgeschlossen werden.

## Ergebnisse

Die Ergebnisse von INNOVANCE® PFA P2Y werden im PFA System als „Closure Time (CT)" (Verschlusszeit) in Sekunden (s) angegeben. Nach dem Testverfahren für INNOVANCE® PFA P2Y zeigt die erhaltene CT an, ob in der gemessenen Probe Thrombozyten mit P2Y12-Rezeptorblockade vorhanden sind. **Im Allgemeinen gelten INNOVANCE® PFA P2Y-Verschlusszeiten von ≤ 106 Sekunden als „normal", während Verschlusszeiten von 106 Sekunden als „anormal" angesehen werden.**

Eine INNOVANCE® PFA P2Y-CT oberhalb des analytischen Cut-off-Werts kann bei Patienten, die keine Thrombozyten-Aggregationshemmer erhalten, auf die Notwendigkeit weiterer diagnostischer Tests hinweisen. Die Ergebnisse sollten immer in Verbindung mit der Anamnese, dem klinischen Bild und anderen Laborbefunden (z. B. vollständiges (großes) Blutbild oder Thrombozyten-Aggregationsmessung) bewertet werden. Wenn die INNOVANCE® PFA P2Y-Ergebnisse nicht mit der klinischen Beurteilung übereinstimmen, sollten zusätzliche Tests durchgeführt werden.

## Einschränkungen des Verfahrens

1. Durch Mikrothromben in der Probe oder Verunreinigung der Probe durch Fremdpartikel kann es zu einer Verfälschung der Testergebnisse und/oder zum Abbruch des Testlaufs aufgrund eines Durchflussfehlers kommen.
2. Nur eine CT, die über dem analytischen Cut-off-Wert liegt, kann auf eine eingeschränkte Thrombozytenfunktion hinweisen – möglicherweise bedingt durch einen abnormal niedrigen Hämatokritwert (< 29 %) und/oder eine abnormal niedrige Thrombozytenzahl (< 101 000/µL).

Proben mit Hämatokritwerten von >50 % oder Thrombozytenzahlen von >475 000/µL wurden nicht ausgewertet.

3. Patienten mit vererbten Störungen der primären Hämostase wie dem von-Willebrand-Faktor-Mangel (von Willebrand Factor Deficiency, vWD) oder vererbten schweren Thrombozytenstörungen wie der Glanzmann-Thrombasthenie und dem Bernard-Soulier-Syndrom wurden mit INNOVANCE® PFA P2Y nicht untersucht. INNOVANCE® PFA P2Y ist nicht für die Anwendung bei Patienten mit diesen erblichen Störungen vorgesehen.
4. Die Leistungsmerkmale von INNOVANCE® PFA P2Y wurden außer für P2Y12-Rezeptor-Antagonisten und Acetylsalicylsäure (ASS) für keine anderen Wirkstoffe ermittelt, welche die primäre Hämostase oder die Thrombozytenfunktion beeinflussen.
5. INNOVANCE® PFA P2Y generiert Analyseergebnisse auf der Grundlage der P2Y12-Rezeptorblockade der Thrombozyten. Die Korrelation zu klinischen Ergebnissen wurde nicht untersucht.
6. Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

# Erwartete Werte

## Klinische Studien mit Individuen vor und nach Verwendung von ASS

Es wurden 134 augenscheinlich gesunde Personen ohne eine Vorgeschichte oder Laborergebnisse, die auf eine durch intrinsische Thrombozytendefekte, vWD oder Exposition gegenüber thrombozytenhemmenden Mitteln verursachte Funktionsstörung hinweisen, in diese monozentrische klinische Studie aufgenommen. Es wurden die Verschlusszeiten von Blutproben bestimmt, die in 3,2 % und 3,8 % gepuffertem Natriumcitrat vor und 24 Stunden nach der Einnahme von 300 mg ASS entnommen wurden. Diese wurden anschließend verglichen, um die Auswirkungen von ASS zu bewerten.

Eine nicht-parametrische statistische Analyse ergab einen gerade noch statistisch signifikanten, aber klinisch vernachlässigbaren Einfluss der Einnahme von 300 mg ASS auf die Verschlusszeit von INNOVANCE® PFA P2Y aus Blutproben, die in 3,2 % oder 3,8 % gepuffertem Natriumcitrat entnommen wurden.

## Klinische Studie mit Patienten mit Gefäßerkrankung vor und nach der Einnahme von Clopidogrel

In dieser multizentrischen klinischen Studie wurden Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen getestet, die aktuell kein Clopidogrel einnehmen, aber für die Einnahme vorgesehen waren. Diese Personen wiesen weder eine Vorgeschichte oder Laborergebnisse auf, die auf eine durch intrinsische Thrombozytendefekte, vWD oder Exposition gegenüber anderen thrombozytenhemmenden Mitteln als ASS verursachte Funktionsstörung hinweisen. Die Patienten, die tatsächlich eine Anfangsdosis von 600 mg Clopidogrel erhielten, wurden nach der Einnahme von Clopidogrel erneut mit INNOVANCE® PFA P2Y 6 bis 24 Stunden getestet.

Zusätzlich wurden an kardiovaskulären Erkrankungen leidende Patienten, die mindestens 7 Tage lang 75 mg Clopidogrel einnahmen, untersucht.

## Ermittlung der analytischen Entscheidungsgrenze

122 Spender wurden in die Ermittlung des analytischen Cut-off-Werts einbezogen. Patienten mit einer abnormalen Verschlusszeit mit COLL ADP CARTRIDGE (Col/ADP) wurden ausgeschlossen. Der analytische Cut-off-Wert wurde bestimmt, indem für diese Patienten das 95. Perzentil der Verschlusszeiten, die in 3,2 % gepuffertem Natriumcitrat, bzw. in 3,8 % gepufferten Natriumcitratproben vor der Einnahme einer Clopidogrel-Anfangsdosis entnommen wurden, separat berechnet wurde. Die 95. Perzentile der Verschlusszeiten für die Proben in 3,2 % gepuffertem Natriumcitrat bzw. in 3,8 % gepufferten Natriumcitratproben unterschieden sich statistisch nicht. Daher wurde das 95. Perzentil der Verschlusszeiten von 122 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, die in 3,8 % gepuffertem Natriumcitrat entnommen wurden, als analytischer Cut-off-Wert für INNOVANCE® PFA P2Y definiert:

**106 Sekunden**

Die Analyse der 95. Perzentile der Verschlusszeiten der 134 augenscheinlich gesunden Personen vor und nach der Einnahme von 300 mg ASS in 3,2 % und 3,8 % gepuffertem Natriumcitrat ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zum analytischen Cut-off-Wert.

Daher ist diese analytische Entscheidungsgrenze gültig für:

- Proben in 3,2 % gepuffertem Natriumzitrat wie auch Proben in 3,8 % gepuffertem Natriumzitrat
- Individuen ohne ASS-Einnahme wie auch Individuen unter ASS-Therapie
- Vorgeblich gesunde Individuen wie auch an kardiovaskulären Erkrankungen leidende Patienten.

Da Unterschiede in der Spenderpopulation und andere Faktoren die Ergebnisse beeinflussen können, wird empfohlen, dass jedes Labor die Übertragbarkeit des angegebenen analytischen Cut-off-Werts prüft (siehe CLSI-Richtlinie EP28-A3C[15]). Kann die Übertragbarkeit des analytischen Cut-off-Werts nicht überprüft werden, sollte das Labor seinen eigenen analytischen Cut-off-Wert festlegen.

# Leistungsmerkmale

## Präzision

**Variationskoeffizient innerhalb eines Laufs**

In einer Studie an augenscheinlich gesunden Probanden wurden folgende Daten ermittelt: Der Variationskoeffizient (VK) für die Wiederholbarkeit von zwei aufeinanderfolgenden Messungen mit INNOVANCE® PFA P2Y in Position **A** des PFA-100® Systems 10,0 % (Mittelwert der VK von 525 Wiederholungsmessungen).

**Lauf-zu-Lauf Variationskoeffizient**

Proben von 20 augenscheinlich gesunden Probanden in 3,2 % gepuffertem Natriumcitrat wurden mit INNOVANCE® PFA P2Y zweimal in Position **A** des PFA-100® Systems 30 Minuten (Lauf 1) und 240 Minuten (Lauf 2) nach Venenpunktion gemessen. Der Mittelwert der beiden Läufe wurde zur Berechnung des mittleren Variationskoeffizienten zwischen den Läufen von 7,7 % verwendet.

## Detektion der Blockade des P2Y12-Rezeptors in 3,2 % gepuffertem Natriumzitrat

Es erfolgte eine separate Analyse der Patienten, die 6 bis 24 Stunden nach einer Anfangsdosis von 600 mg Clopidogrel gemessen wurden, sowie der Patienten, die mindestens 7 Tage nach der Einnahme von täglich 75 mg Clopidogrel gemessen wurden. Der analytische Cut-off-Wert und der Testalgorithmus für INNOVANCE® PFA P2Y wurden verwendet, um das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer P2Y12-Rezeptorblockade festzustellen.

| | **n** | **INNOVANCE® PFA P2Y CT ≤ 106 s (normal)** | **INNOVANCE® PFA P2Y CT > 106 s (abnormal)** |
|---|---|---|---|
| Patienten 6–24 Stunden nach einer 600 mg Clopidogrel-Ladedosis | **136** | **33** (24,3 %) | **103** (75,7 %) |
| Patienten, die 75 mg Clopidogrel täglich erhalten (≥ 7 Tage) | **95** | **27** (28,4 %) | **68** (71,6 %) |

## Detektion der Blockade des P2Y12-Rezeptors in 3,8 % gepuffertem Natriumzitrat

Es erfolgte eine separate Analyse der Patienten, die 6 bis 24 Stunden nach einer Anfangsdosis von 600 mg Clopidogrel gemessen wurden, sowie der Patienten, die mindestens 7 Tage nach der Einnahme von täglich 75 mg Clopidogrel gemessen wurden. Der analytische Cut-off-Wert und der Testalgorithmus für INNOVANCE® PFA P2Y wurden verwendet, um das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer P2Y12-Rezeptorblockade festzustellen.

| | **n** | **INNOVANCE® PFA P2Y CT ≤ 106 s (normal)** | **INNOVANCE® PFA P2Y CT > 106 s (abnormal)** |
|---|---|---|---|
| Patienten 6–24 Stunden nach einer 600 mg Clopidogrel-Ladedosis | **132** | **22** (16,7 %) | **110** (83,3 %) |
| Patienten, die 75 mg Clopidogrel täglich erhalten (≥ 7 Tage) | **92** | **13** (14,1 %) | **79** (85,9 %) |

## Diagnostische Spezifität

Die Spezifität von INNOVANCE® PFA P2Y auf Grundlage des analytischen Cut-Off-Werts und des empfohlenen Testalgorithmus wurde anhand der Ergebnisse von Patienten, die kein Clopidogrel

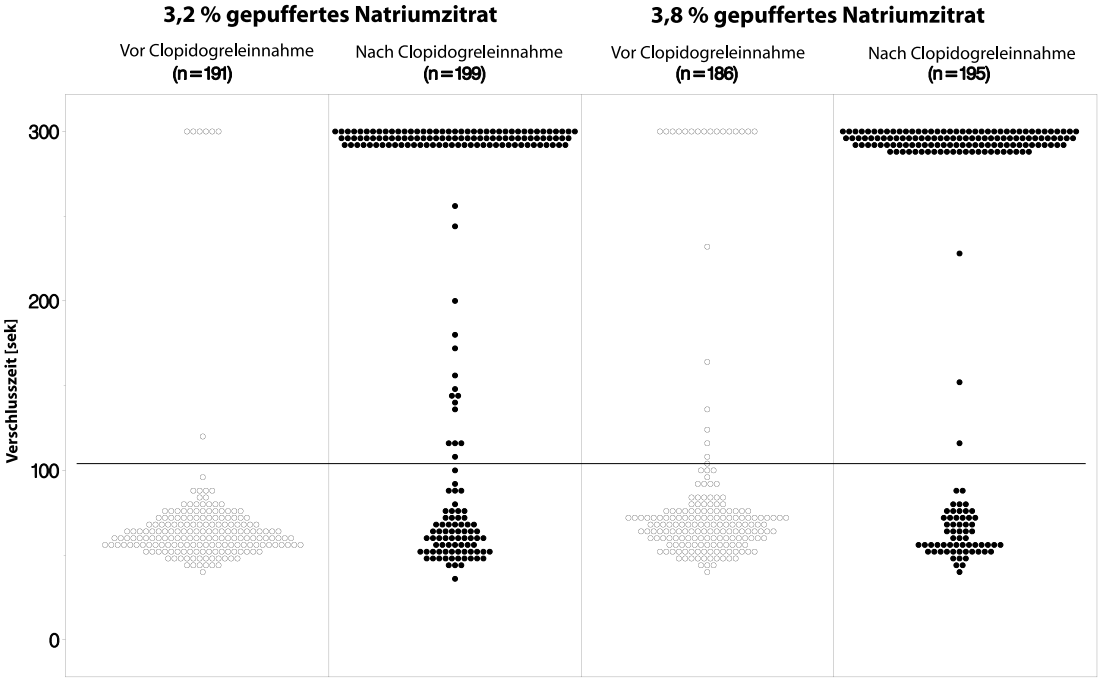
einnahmen, und augenscheinlich gesunder Probanden 24 Stunden nach der Einnahme von 300 mg ASS ermittelt.

| | 3,2 % gepuffertes Natriumzitrat | 3,8 % gepuffertes Natriumzitrat |
|---|---|---|
| **Spezifität (Patienten)** | **95,2 %** (n = 206) | **87,9 %** (n = 190) |
| **Spezifität (Gesunde)** | **98,5 %** (n = 134) | **91,8 %** (n = 134) |

**Hinweis:** Patienten mit einer abnormalen Verschlusszeit mit COLL ADP CARTRIDGE wurden von der Bestimmung der diagnostischen Spezifität ausgeschlossen. Die Einbeziehung dieser Patienten würde zu einer diagnostischen Spezifität von 92,1 % für 3,2 % gepuffertes Natriumcitrat und 85,4 % für 3,8 % gepuffertes Natriumcitrat führen.

## Verteilung der Ergebnisse

Die Verteilungen der INNOVANCE® PFA P2Y-Verschlusszeit vor und nach der Einnahme von Clopidogrel in Abhängigkeit von den verwendeten Antikoagulanzien sind in den folgenden Histogrammen dargestellt (die Linie markiert den analytischen Cut-off-Wert):




## Konkordanzstudie

Die Ergebnisse von 199 Patienten, deren Verschlusszeiten entweder 6 bis 24 Stunden Stunden nach Einnahme einer Ladedosis von ≥ 300 mg Clopidogrel oder nach wenigstens 7 Tagen täglich 75 mg Clopidogrel gemessen wurden, fanden Verwendung, um eine statistische Analyse der Übereinstimmung von INNOVANCE® PFA P2Y und der Vollblutaggregometrie (VBA) mit 10 µm ADP durchzuführen.

Anhand der Angaben zur Wirksamkeit des Arzneimittels in den Beipackzetteln von PLAVIX[16] wurde eine Hemmung des mit VBA aufgezeichneten Aggregationssignals von > 40 % als Nachweis einer P2Y12-Rezeptorblockade durch den Test verwendet, entweder 6 bis 24 Stunden nach einer Anfangsdosis von 300 oder 600 mg Clopidogrel oder nach mindestens 7 Tagen Einnahme von 75 mg Clopidogrel täglich. Der analytische Cut-off-Wert von 106 Sekunden und der Testalgorithmus für INNOVANCE® PFA P2Y wurden für den Nachweis der P2Y-Rezeptorblockade durch INNOVANCE® PFA P2Y in denselben Proben verwendet.

Die nachfolgende Kontingenztabelle wurde aus den Ergebnissen der beiden Methoden für den Nachweis einer P2Y-Rezeptorblockade ermittelt:

| | | INNOVANCE® PFA P2Y Verschlusszeit > 106 Sekunden | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Nein** | **Ja** | Gesamt |
| **Hemmung von VBA 10 µm ADP > 40 %** | **Nein** | **46** | **16** | 62 |
| | **Ja** | **27** | **110** | 137 |
| | Gesamt | 73 | 126 | 199 |

Bei der Anwendung der Statistiken für Übereinstimmungen auf die obige Kontingenztabelle wurde ein Cohen's Kappa-Koeffizient von 0,52 berechnet, der auf eine mäßige Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden hinweist[17].

## Interferenz

**Störsubstanzen**

1. Hämolyse kann die Testergebnisse beeinträchtigen. Eine Lyse von Erythrozyten, die durch vorhandenes freies Hämoglobin angezeigt wird, könnte die PFA-Verschlusszeit (PFA CT) aus zwei Gründen beeinträchtigen:
   a. Verringerung des Hämatokritwerts
   b. Freisetzung von ADP

   Daher wird die Verwendung von hämolytischem Blut für PFA-Tests nicht empfohlen.
2. Es ist allgemein bekannt, dass bestimmte, in verschiedenen Nahrungsmitteln enthaltene Fettsäuren und Lipide die Thrombozytenfunktion hemmen[9,10]. Neutrale Lipide wie Cholesterin haben im Allgemeinen keine Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion[11].
3. Trotz fehlender Evaluierungen ist bekannt, dass GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten sowie Desmopressinacetat (1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin; DDAVP) das PFA-Testprinzip unabhängig vom verwendeten Testkartuschentyp beeinträchtigen[12,13,14].
4. Häufig verwendete Medikamente oder bestimmte Substanzen in Lebensmitteln können die Verschlusszeit der INNOVANCE® PFA P2Y-Kartuschen beeinflussen. In der nachstehenden Tabelle sind die Substanzen aufgeführt, die bei den angegebenen und höheren Konzentrationen (gemäß einer internen Studie) die Verschlusszeit der INNOVANCE® PFA P2Y-Kartuschen beeinflussen (verlängerte Verschlusszeiten). Die Ergebnisse für die dotierte und die native Probe (gleiche Spende und Position im System) wurden für jede Substanz mittels eines gepaarten t-Tests ausgewertet. Ein p-Wert von < 0,05 wurde als „signifikante Interferenz" definiert.

| Medikamenten-kategorie | Substanz | Testkonzentration | SI-Einheiten | Einfluss auf die Verschlusszeit |
|---|---|---|---|---|
| Thrombozytenhemmer | Cilostazol | 5 µg/mL | 13,5 µmol/L | Verlängerung |
| | Tirofiban | 0,1 µg/mL | 0,2 µmol/L | Verlängerung |
| Thrombolytikum | Streptokinase | 100 IU/mL | 100.000 IU/L | Verlängerung |

**Nicht störende Substanzen**

Die folgenden Substanzen und Arzneimittel beeinträchtigen die mit den INNOVANCE® PFA P2Y-Testkartuschen gemessene Verschlusszeit nicht, wenn sie in den angegebenen Plasmakonzentrationen vorliegen. Bei der Auswertung der mit der jeweiligen Substanz versetzten Proben und der nativen Proben (gleiche Spenderprobe und Position im System) mittels eines gepaarten t-Tests betrug der p-Wert > 0,05.

| Medikamentenkategorie | Substanz | Testkonzentration | SI-Einheiten |
|---|---|---|---|
| ACE-Hemmer | Captopril | 25 µg/mL | 115,1 µmol/L |
| Alkohol | Ethanol | 5 µg/mL | 85,7 mmol/L |
| Antiarrhythmikum | Lidocain | 25 µg/mL | 106,7 µmol/L |

| Medikamentenkategorie | Substanz | Testkonzentration | SI-Einheiten |
|---|---|---|---|
| Antibiotikum | Penicillin G | 20 000 IU/mL | 20 000 000 IU/L |
| Antidepressivum | Fluoxetin | 25 µg/mL | 80,8 µmol/L |
| Antikoagulans | Niedermolekulares Heparin | 1,5 IU/mL | 1 500 IU/L |
| Antioxidans | Catechin | 25 µg/mL | 86,2 µmol/L |
| | α-Tocopherol | 25 µg/mL | 58,0 µmol/L |
| Beta-Blocker | Propranolol | 25 µg/mL | 96,4 µmol/L |
| Bronchodilator | Theophyllin | 25 µg/mL | 138,8 µmol/L |
| Diuretikum | Hydrochlorothiazid | 25 µg/mL | 84,0 µmol/L |
| Entzündungshemmer | 5-Aminosalicylsäure | 50 µmol/L | 50 µmol/L |
| Glucocorticoid | Betamethason | 25 µg/mL | 63,7 µmol/L |
| Kalziumkanalblocker | Diltiazem | 25 µg/mL | 60,3 µmol/L |
| Koronarer Vasodilator | Nitroglycerin | 0,1 µg/mL | 0,4 µmol/L |
| Analgetikum | Ibuprofen[e] | 25 µg/mL | 121,2 µmol/L |
| | Acetaminophen[e] | 25 µg/mL | 165,4 µmol/L |
| Phosphodiesterase-Hemmer | Koffein[e] | 20 µg/mL | 103,0 µmol/L |
| Phosphodiesterase V-Hemmer | Sildenafil | 5 µg/mL | 10,5 µmol/L |
| Schilddrüsenhormon | L-Thyroxin | 0,4 µg/mL | 0,5 µmol/L |
| Statin | Pravastatin | 25 µg/mL | 58,9 µmol/L |
| Thrombozytenhemmer | Dipyridamol | 10 µg/mL | 19,8 µmol/L |

[e] Die maximale getestete Konzentration liegt gemäß CLSI EP37-ED1:2018[18] im therapeutischen Bereich

## Technischer Support

Bei technischen Fragen wenden Sie sich an Ihren örtlichen Kundendienst.

siemens-healthineers.com

### Gültige Version der elektronischen Gebrauchsanweisung

Da Siemens Healthineers die Produktleistung und -sicherheit kontinuierlich prüft, müssen die Benutzer sicherstellen, dass sie mit der korrekten Revision der Anweisungen für die verwendeten Produktchargen arbeiten. Es ist regelmäßig zu überprüfen, ob neue Revisionen der elektronischen Kennzeichnung vorhanden sind, um eine sichere Verwendung des Produkts zu gewährleisten.

Die Version der Gebrauchsanweisung (IFU, Instructions for Use) ist auf jedem Produktverpackungsetikett zu sehen. Siemens Healthineers stellt sicher, dass alle Produktchargen, die mit der gleichen IFU-Versionsnummer versehen sind, mit der elektronischen Kennzeichnung kompatibel sind, die über siemens-healthineers.com/eIFU bereitgestellt wird.

## Literaturverzeichnis

1. Koessler J, Ehrenschwender M, Kobsar A, et al. Evaluation of the new INNOVANCE® PFA P2Y cartridge in patients with impaired primary haemostasis. Platelets 2012;23:571-578.
2. Mingant F., Didier R., Gilard M., Martin F., Nicol P.-P., Ugo V., Lippert E., Galinat H Comparison of four methods to assess high-on platelet reactivity under P2Y12 receptor inhibitor. Platelets 2018 29:3 (257-64)
3. Koessler J, Kobsar AL, Rajkovic MS, et al. The new INNOVANCE® PFA P2Y cartridge is sensitive to the detection of the P2Y12 receptor inhibition. Platelets 2011;22:20-27.

4. Kim H, Kim Y, Koh YS, et al. Evaluation of the INNOVANCE PFA P2Y assay and its association with CYP2C19 genotypes Platelets 2015;26:148-153.
5. Jang J, Lim J, Chang K, Kim Y, et al. Comparison of INNOVANCE® PFA P2Y and VerifyNow P2Y12 Assay for the Assessment of Clopidogrel Resistance in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. J Clin Lab Anal 2012;26262-266.
6. Tsantes A, Ikonomidis I, Papadakis I, et al. Evaluation of the role of the new INNOVANCE PFA P2Y test cartridge in detection of clopidogrel resistance. Platelets 2012;23:481-489.
7. Roule V, Ardouin P, Repessé Y, et al. Point of Care Tests VerifyNow P2Y12 and INNOVANCE PFA P2Y Compared to Light Transmittance Aggregometry After Fibrinolysis. Clin Appl Thromb Hemost 2018;24:1109-1116.
8. Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. J Am Med Ass 2010;303:754-762. Corrected on May 11, 2011
9. MacIntyre DE, Hoover RL, Smith M, et al. Inhibition of platelet function by cis-unsaturated fatty acids. Blood 1984;63:848-57.
10. Driss F, Vericel E, Lagarde M, et al. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis after intake of small amount of icosapentaenoic acid. Thromb Res 1984;36:389-96.
11. Schick PK. Megakaryoryte and platelet lipids. In: Colman RW, Hirsh J, Marden VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and Thrombosis; Basic Principles and Clinical Practice, 3rd ed., Philadelphia: JB Lippincott Co., 1994:574-89.
12. Stegnar M, Mojca Bozic M, Sollner M, et al. Utility of PFA closure time vs. optical aggregometry in assessing the efficacy of platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa antagonists in vitro. Clin Chem Lab Med 2007;45:1542-8.
13. Fressinaud E, Veyradier A, Sigaud M, et al. Therapeutic monitoring of von Willebrand disease: interest and limits of a platelet function analyzer at high shear rates. Brit J Haematol 1999;106:777-83.
14. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, et al. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. Clin Appl Thromb Hemo 2004;10:195-204.
15. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guidline – Third Edition. CLSI document **EP28-A3C** [ISBN 1-56238-682-4]. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2010.
16. PLAVIX prescribing information, Revised version May 2009, Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership.
17. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33:159-74.
18. CLSI. Supplemental tables for interference testing in clinical chemistry. Approved Guideline – First Edition. CLSI supplement **EP37-ED1**. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087 USA. 2018.

## Bedeutung der Symbole

Die folgenden Symbole können bei der Produktkennzeichnung Anwendung finden:

| | | | |
|---|---|---|---|
|  | Nicht zur Wiederverwendung |  | Verwendbar bis |
| LOT | Chargenbezeichnung | REF | Bestellnummer |
|  | Achtung, Begleitdokumente beachten |  | Hersteller |
| EC REP | Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft |  | Inhalt ausreichend für <n> Tests |
|  | Biogefährdung | IVD | *In Vitro* Diagnostikum |
|  | Temperaturbegrenzung |  | Gebrauchsanweisung beachten |
|  | Nicht steril | CE | CE Zeichen |
| CE 0197 | CE-Zeichen mit ID-Nummer der benannten Stelle. Die ID-Nummer der benannten Stelle kann variieren. | CONTENTS | Inhalt |
|  | Rekonstitutionsvolumen | LEVEL | Konzentration |
|  | Vor Sonneneinstrahlung und Hitze schützen | WARNING | Achtung |
| DANGER | Gefahr | RxOnly | Verschreibungspflichtiges Produkt (nur USA) |
| UDI | Einmalige Produktkennung (Unique Device Identifier, UDI) Barcode | REACH xx/xx/xx | REACH-Autorisierungsnummer |

## Rechtliche Hinweise

Dade, INNOVANCE und PFA-100 sind Warenzeichen von Siemens Healthineers.
Alle anderen Warenzeichen sind Eigentum der jeweiligen Inhaber.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Alle Rechte vorbehalten.

**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