

Yumizen G AT

- Yumizen G200
- Yumizen G400 DDi/G405
- Yumizen G800/G800h/G850h
- Yumizen G1500/G1550/G1500h/G1550h

REF	1300036390
THROMBIN	4 x 3 mL
SUBSTRATE	4 x 3 mL
DILUENT	4 x 7 mL



HORIBA ABX SAS
Parc Euromédecine
Rue du Caducée
BP 7290
34184 Montpellier Cedex 4
FRANCE

***In-vitro*-Diagnosereagenz für die Bestimmung der Antithrombin-Aktivität mit einem chromogenen Testverfahren.**

Applikationsversion ^{a b}

	Testname
Yumizen G1500/G1550	AT
Yumizen G1500h/G1550h	AT
Yumizen G800	AT
Yumizen G800h/G850h	AT
Yumizen G405	AT
Yumizen G400 DDi	AT
Yumizen G200	AT

Verwendungszweck (1, 2) ^c

Nur als *In-vitro-Diagnostikum* zu verwenden.

Yumizen G AT ist ein chromogener Test, der für die quantitative Bestimmung der Antithrombin-Aktivität (AT) in zitriertem Humanplasma verwendet wird.

Klinischer Hintergrund (3) ^d

Antithrombin fungiert als Schlüsselregulator der Blutkoagulation und ist für eine effektive Heparinbehandlung unerlässlich.

Antithrombin und Thrombin bilden einen stöchiometrischen Komplex.

Die Geschwindigkeit der Komplexbildung wird durch die Anwesenheit von Heparin stark beschleunigt, so dass die antithrombotische Wirkung sofort eintritt, sobald Heparin vorhanden ist.

Methode (1) ^e

Yumizen G AT-Test zur Bestimmung des AT-Spiegels besteht aus zwei Schritten:

1. Die Plasmaprobe wird mit einer bekannten übermäßigen Menge an Thrombin in Gegenwart von Heparin inkubiert.
2. Im Anschluss an die Komplexbildung wird die Aktivität des restlichen Thrombins mit einem chromogenen Thrombinsubstrat (Absorptionsmessung bei 405 nm) bestimmt.

Die Menge des inhibierten Thrombins ist proportional zum AT-Spiegel der Probe.

Das Ergebnis der Absorptionsmessung wird als optische Dichte je Zeiteinheit (OD/min) angegeben. Es wird mit einer Kalibriergleichung in Prozent (%) umgerechnet.

Reagenzien ^b

Reagenz 1

Yumizen G AT Thrombin ist gefriergetrocknet.

Dieses Reagenz ist Rinderthrombin in einem gepufferten Medium, das Heparin und Konservierungsmittel enthält.

Rinderthrombin	< 1%
Heparin	< 0,1 g/L
Rinderalbumin	< 10 g/L
Natriumazid	< 1 g/L

^aÄnderung: Neues Gerät hinzugefügt.

^bÄnderung: Kapitel hinzugefügt.

^cÄnderung: Neues Beilageformular.

^dÄnderung: Abschnitt „Klinischer Hintergrund“ wurde geändert.

^eÄnderung: Abschnitt „Methode“ wurde geändert.

Yumizen G AT

Reagenz 2

Yumizen G AT Substr. ist gefriergetrocknet.

Dieses Reagenz ist ein chromogenes Thrombinsubstrat, das Konservierungsmittel enthält.

Thrombinsubstrat < 2 g/L

Reagenz 3

Yumizen G AT Dil. ist einsatzbereit.

Dieses Reagenz ist ein Puffer, der Konservierungsmittel enthält.

Natriumazid < 1 g/L

Yumizen G AT sollte gemäß diesen Anweisungen verwendet werden.

Bei unsachgemäßer Verwendung kann der Hersteller eine einwandfreie Funktionsweise nicht gewährleisten.

Handhabung ^f

1. Das Fläschchen vor der Auflösung 5 min (20 - 25°C) stehen lassen.
2. Den Inhalt der Fläschchen mit entionisiertem oder gereinigtem Wasser wie folgt auflösen:
 - **Yumizen G AT Thrombin:** 3 mL
 - **Yumizen G AT Substr.:** 3 mL
 - **Yumizen G AT Dil.:** Gebrauchsfertig

Die Gummiverschlüsse vorsichtig öffnen, damit kein lyophilisiertes Material verschüttet wird.

3. Den Verschluss wieder aufsetzen und die Fläschchen vorsichtig über Kopf mischen (8 - 10 mal), um den Inhalt zu verteilen (es darf sich kein Schaum bilden).
4. Die Fläschchen mindestens 30 min (20 - 25°C) stehen lassen.
5. Den Inhalt der Fläschchen vor der Verwendung noch einmal gründlich mischen.
6. **Nur für automatische Analysegeräte:** die Fläschchen ohne Verschluss wie folgt in das Gerät setzen:
 - **Yumizen G AT Thrombin:** Reagenzienhalter
 - **Yumizen G AT Substr.:** Reagenzienhalter
 - **Yumizen G AT Dil.:** Hilfshalter

Für eine optimale Leistung entfernen Sie das Reagenz nach der Verwendung aus dem Gerät, schließen das Fläschchen und lagern es bei 2 - 8°C.

Die Analyse der Kontrolle muss täglich zur gleichen Zeit wie die Analyse der Patientenproben sowie bei jeder Kalibration durchgeführt werden.

Die Häufigkeit der Kontrollen richtet sich nach den Laborvorschriften.

Jedes Labor muss die einzuhaltenden Qualitätssicherungsmaßnahmen festlegen. Diese müssen den aktuellen Akkreditierungsanforderungen und den entsprechenden Vorschriften entsprechen.

Die Verschlüsse der Produkte dürfen nicht untereinander vertauscht werden.

Kalibrator ^b

Kalibratorinformationen

Yumizen G CAL (1300036146) (nicht enthalten)

Die vom Test gemeldete Abmessung wird anhand einer lin-lin-Kalibrierkurve berechnet.

Jede AT-Bestimmung erfordert eine lokale Kalibrierung mit einer bestimmten Reagenzcharge und einem bestimmten Gerät.

Kalibrierverfahren für halbautomatische Analysegeräte

Die Kalibrierung entspricht einem auf einer Kalibrierflüssigkeit basierenden Verfahren, das zusammen mit dem HORIBA (Yumizen G-Linie) verwendet werden kann.

1. Eine Verdünnungsreihe des Kalibrators **Yumizen G CAL** wie folgt vorbereiten:

	Punkt 1	Punkt 2	Punkt 3	Punkt 4
Verdünnungsrate	1/20	1/40	1/60	0
Yumizen G CAL	20 µL	100 µL Punkt 1 (1/20)	100 µL Punkt 1 (1/20)	0 µL
Yumizen G AT Dil.	380 µL	100 µL	200 µL	100 µL
Gesamtvolumen	400 µL	200 µL	300 µL	100 µL

2. Jeden einzelnen verdünnten Kalibrator wie im Kapitel *Verfahren für halbautomatische Analysegeräte* beschrieben durchlaufen lassen.
Eine doppelte Messung wird empfohlen.

^fÄnderung: Abschnitt „Handhabung“ wurde geändert.

^bÄnderung: Kapitel hinzugefügt.

Yumizen G AT

3. Die Kalibrierkurven wie folgt vorbereiten:

Verdünnungsrate	%	OD/min
1/20	X ^(a)	Ergebnis 1
1/40	X/2	Ergebnis 2
1/60	X/3	Ergebnis 3
0	0	Ergebnis 4

^a: **Yumizen G CAL**-Wert aus dem beigefügten Anhang

4. Übertragen Sie die % und OD/min-Ergebnisse in das Kalibrieremenü Ihres Geräts.

5. Geben Sie die Daten durch Verwenden des Punktsymbols ein.

Weitere Informationen finden Sie im Benutzerhandbuch Ihres jeweiligen Geräts.

Bei einer Bestimmung mit einem anderen Hämostase-Analysegerät befolgen Sie bitte die Anweisungen im Handbuch.

Kontrolle ^b

Verwenden Sie für die interne Qualitätskontrolle:

- **Yumizen G CTRL I & II** (1300036412) (nicht enthalten)
5 x 1 mL + 5 x 1 mL

Die Häufigkeit der Kontrollen und die Konfidenzintervalle müssen den Laborrichtlinien und den länderspezifischen Richtlinien entsprechen. Beim Testen von Qualitätskontrollmaterial müssen die nationalen bzw. örtlichen Richtlinien eingehalten werden. Die Ergebnisse müssen innerhalb des definierten Sollbereichs liegen. Jedes Labor muss definieren, wie bei Ergebnissen außerhalb dieses Sollbereichs vorgegangen werden soll. Jede Kontrolle sollte täglich und/oder nach einer Kalibration getestet werden.

Verfahren für halbautomatische Analysegeräte ⁹

Yumizen G AT kann nach folgendem Verfahren für halbautomatische Analysegeräte (Yumizen G-Linie) verwendet werden.

Eine doppelte Messung wird empfohlen.

1	Die Probe mit Yumizen G AT Dil. verdünnen.	1:20
2	Die verdünnte Probe in die Küvette geben.	50 µL
3	Bei 37°C inkubieren.	30 s
4	Yumizen G AT Thrombin hinzufügen.	50 µL
5	Bei 37°C inkubieren.	2 min
6	Yumizen G AT Substr. hinzufügen.	50 µL
7	Die Messung unverzüglich mit 405 nm starten.	10 - 40 s

Bei einer Bestimmung mit einem anderen Hämostase-Analysegerät befolgen Sie bitte die Anweisungen im Handbuch.

Zusätzlich benötigtes Material ^h

- HORIBA Analysegeräte (Yumizen G-Linie) empfehlen sich.
- Es können auch Analysegeräte von Drittanbietern verwendet werden, sofern die chromogenbasierte Methode mit 405 nm und ein freier Zugang zur Testeinrichtung erlaubt ist.
- Kalibrator: **Yumizen G CAL** (1300036146)
- Kontrolle: **Yumizen G CTRL I & II** (1300036412)
- Entionisiertes oder gereinigtes Wasser
- Standard-Laborausrüstung

Probenmaterial ⁱ

Plasma

- mit 3,2%igem (109 mmol/L) Natriumcitrat-Antikoagulans behandeltes Plasma im Primärröhrchen.
- mit 3,2%igem 109 mmol/L Natriumcitrat-, Theophyllin-, Adenosin- und Dipyridamol-Antikoagulans (CTAD) behandeltes Plasma im Primärröhrchen.

Das Blut vorsichtig mischen.

Zentrifugieren des Probenmaterials

Geschwindigkeit	Uhrzeit	Temperatur
1500 g	15 min (nicht weniger)	Raumtemperatur

^bÄnderung: Kapitel hinzugefügt.

⁹Änderung: Abschnitt „Verfahren für halbautomatische Analysegeräte“ wurde geändert.

^hÄnderung: Abschnitt „Erforderliche, aber nicht mitgelieferte Materialien“ wurde geändert.

ⁱÄnderung: Abschnitt „Probe“ wurde geändert.

Yumizen G AT

Haltbarkeit des Probenmaterials (4)

- Bei 20 - 25°C: 4 Stunden
- Bei 2 - 8°C: 4 Stunden
- Bei -24°C: 24 Monate (nur das Plasma)

Zum Auftauen von Plasma:

1. Die eingefrorene Plasmaprobe bei 37°C schnell auftauen.
2. Die Probe vorsichtig mischen.
Eventuellen Niederschlag durch gründliches Mischen unmittelbar nach dem Auftauen und vor dem Durchführen von Tests erneut suspendieren.
3. Die Probe unverzüglich testen.

Das Mischen vor dem Durchführen der Tests ist extrem wichtig, da es beim Einfrieren zu einem Niederschlag bestimmter Proteine kommen kann.

Weitere Informationen lesen Sie bitte im CLSI-Dokument H21-A5.

Referenzbereich ^b

Jedes Labor muss seine eigenen Referenzbereiche einrichten.

Die hier angegebenen Werte sind nur Richtlinien.

	Mittelwert (%)	Von (%)	Bis (%)
Normalbereich für Erwachsene	100	80	120

Lagerung und Haltbarkeit ^j

Haltbarkeit vor dem Öffnen

Haltbar bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Datum, wenn die Lagerung bei 2 - 8°C erfolgt.

Haltbarkeit nach der Auflösung

	2 - 8°C
Yumizen G AT Thrombin	7 Tage
Yumizen G AT Substr.	7 Tage
Yumizen G AT Dil.	7 Tage

Haltbarkeit im Gerät

Für Reagenzien und Verdünnungsmittel sind unterschiedliche Behälter im Gerät erforderlich. Befolgen

Sie bitte die Anweisungen im Handbuch für automatische Analysegeräte.

Automatische Analysegeräte

	20 - 25°C	15 - 19°C
Yumizen G AT Thrombin	-	3 Tage
Yumizen G AT Substr.	-	3 Tage
Yumizen G AT Dil.	3 Tage	-

Nicht einfrieren.

Yumizen G AT Substr.

Lichtgeschützt lagern.

Entsorgung ^b

- Die Entsorgung muss gemäß den örtlichen Vorschriften erfolgen.
- Dieses Produkt enthält weniger als 0,01% Natriumazid als Konservierungsmittel. Natriumazid kann mit Blei und Kupfer unter Bildung hochexplosiver Metallazide reagieren.

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen ^k

- Dieses Produkt ist nur für die professionelle *In-vitro*-Diagnostik bestimmt.
Zur Verwendung in einem Labor.
- Verschreibungspflichtig.
- Dieses Reagenz ist gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 als nicht gefährlich eingestuft.
- **Reagenz 1 (Yumizen G AT Thrombin)**
Warnung: Dieses Produkt wird aus tierischen Substanzen gewonnen. Daher sollte es als potenziell infektiös behandelt werden, und beim Umgang damit müssen angemessene Vorsichtsmaßnahmen sowie die Richtlinien der guten Laborpraxis beachtet werden (5).
- Nicht mit dem Mund pipettieren.
- Die Produkte nicht nachfüllen.
- Produkt nicht einnehmen. Kontakt mit Haut und Schleimhäuten vermeiden.
- Es müssen die standardmäßigen Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung von Laborreagenzien beachtet werden.
- Die Produktfläschchen sind nach der Verwendung zu entsorgen. Laborabfall muss gemäß den örtlichen Vorschriften entsorgt werden.

^bÄnderung: Kapitel hinzugefügt.

^jÄnderung: Abschnitt „Lagerung und Haltbarkeit“ wurde geändert.

^kÄnderung: Abschnitt „Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen“ wurde geändert.

Yumizen G AT

- Hinweise hierzu enthält das Sicherheitsdatenblatt des Produkts.
- Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn deutliche Anzeichen für biologische, chemische oder physikalische Defekte vorliegen.
- Das Produkt darf nicht verwendet werden, wenn die empfohlenen Lagerungsbedingungen, einschließlich der Temperatur, nicht befolgt wurden.
- Nutzer müssen vor der Inbetriebnahme und Bedienung des Geräts von einem HORIBA-Vertreter geschult werden.
- Der Benutzer hat sicherzustellen, dass dieses Dokument tatsächlich für das verwendete Produkt gilt.
- Eine technische Unterstützung erhalten Sie unter der Rufnummer +33 (0)4 67 14 15 16.
- Ernsthafte Störungen im Zusammenhang mit dem Gerät müssen dem Hersteller und der zuständigen Behörde des jeweiligen Landes gemeldet werden, in dem der Nutzer und/oder der Patient seinen Wohnsitz hat.
- Die Verwendung von Hämostase-Analysegeräten von Drittanbietern birgt die Gefahr einer Deharmonisierung des Systems.
- Der Benutzer muss das Risiko einer Verwendung von Hämostase-Analysegeräten von Drittanbietern beurteilen.

Leistung (2, 6)

Die unten aufgeführten Leistungsmerkmale sind repräsentativ für die Leistung auf HORIBA-Systemen.

Schwankung zwischen Chargen ^b

Die Schwankungen zwischen den Chargen wurden mit der Analyse einer Probengruppe zwischen aufeinanderfolgenden Chargen geprüft. Die Differenz der verschiedenen Probengruppen auf den Yumizen G-Linie-Analysegeräten ergibt die folgenden Ergebnisse.

Probengruppe	Normal	Pathologisch
Differenz	1,5%	6,4%

Probenvolumen ^b

Gerät	Volumen
Yumizen G1500/G1550	50 µL (der verdünnten Probe)
Yumizen G1500h/G1550h	50 µL (der verdünnten Probe)
Yumizen G800	50 µL (der verdünnten Probe)

Gerät

Yumizen G800h/G850h	50 µL (der verdünnten Probe)
Yumizen G405	50 µL (der verdünnten Probe)
Yumizen G400 DDi	50 µL (der verdünnten Probe)
Yumizen G200	50 µL (der verdünnten Probe)

Volumen

Nachweisgrenze ^b

Die Nachweisgrenze gemäß den Empfehlungen des CLSI (NCCLS) EP17-A2 (7) ist 10%.

Quantifizierungsgrenze ^b

Die Quantifizierungsgrenze gemäß den Empfehlungen des CLSI (NCCLS) EP17-A2 (7) ist 10%.

Präzision

Wiederholbarkeit (mit automatischen Analysegeräten) ^l

Die Wiederholbarkeit gemäß den Empfehlungen des CLSI (NCCLS), H57-A (8), EP05-A3 (9) (die Daten wurden in internen Untersuchungen erhalten).

- 2 Kontrollen (10 Durchläufe)
- 2 Proben (20 Durchläufe)

	Mittelwert %	VK %
Kontrollprobe 1	108,8	1,730
Kontrollprobe 2	50,5	4,621
Probe 1	108,4	2,224
Probe 2	68,8	2,997

Maximale Akzeptanzkriterien (VK %): < 8%

Reproduzierbarkeit (mit automatischen Analysegeräten) ^m

Reproduzierbarkeit gemäß den Empfehlungen des CLSI (NCCLS), EP05-A3 (9) (die Daten wurden in internen Untersuchungen erhalten).

- 2 Kontrollen (10 Durchläufe)

	Mittelwert %	VK %
Kontrollprobe 1	108,4	2,154
Kontrollprobe 2	47,2	6,326

Maximale Akzeptanzkriterien (VK %): < 15%

^bÄnderung: Kapitel hinzugefügt.

^lÄnderung: Änderung der Wiederholbarkeit.

^mÄnderung: Änderung der Reproduzierbarkeit.

Yumizen G AT

Messbereich ^b

Die Bestimmung von Messbereich und Linearität reichen bis zu 150% auf Yumizen G-Linie-Geräten.

Korrelation ^b

Proben werden mit einem kommerziellen Reagenz als Referenz auf HORIBA-Analysegeräten (Yumizen G-Linie) korreliert.

- Passing-Bablok-Regression: 1,061 (Steigung)
- Bland-Altman-Diagramm: 0,63 (% Abweichung)

Interferenzen (10) ^b

Hämoglobin: Kein signifikanter Einfluss feststellbar bis zu 16,7 g/L.

Triglyzeride: Kein signifikanter Einfluss feststellbar bis zu einer Intralipid®-Konzentration (bezeichnend für Lipämie) von 40 mmol/L.

Bilirubin: Kein signifikanter Einfluss feststellbar bis zu 750 µmol/L.

Yumizen G AT-Testverfahren sind in Gegenwart von Thrombininhibitoren (z. B. Hirudin und neue orale Antikoagulanzen (NOAC, New Oral Anticoagulants), wie direkte Thrombininhibitoren) in der Patientenprobe nicht anwendbar.

Klinische Leistung ^b

Klinische Sensitivität und Spezifität, positive Vorhersagewerte und negative Vorhersagewerte werden bei diesem Test normalerweise nicht berücksichtigt.

Das liegt im Wesentlichen daran, dass es sich bei diesem Antithrombin-Testverfahren um einen funktionalen Test handelt.

Um eine Diagnose erstellen und einen Behandlungsverlauf festlegen zu können, sind weitere Ergebnisse von routinemäßig durchgeführten Tests zusammen mit anderen Diagnoseinformationen sowie die Beurteilung des Zustands des Patienten durch Gesundheitsfachkräfte erforderlich.

Vorsichtsmaßnahme mit Bezug auf Merkmale

Die Messdaten wurden während einer Leistungsbewertung generiert und werden nicht zur Verwendung als Akzeptanzkriterium empfohlen.

Referenz

1. Blombäck M, Blombäck B, Olsson P and Svendsen L. The Assays of Antithrombin Using a Synthetic Chromogenic Substrate for Thrombin. *Thromb Res* (1974) **5** (5): 621-632.
2. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol* (2010) **85**: 947-950.
3. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test. Approved Guideline, 2nd ed., CLSI (NCCLS) document H47-A2 (2008) 28:20.
4. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline, 5th ed., CLSI (NCCLS) document H21-A5 (2008).
5. Council Directive (2000/54/EC). Official Journal of the European Communities. No. L262 from October 17, 2000: 21-45.
6. Meijer P, Haverkate F, Kluft C. Performance goals for the laboratory testing of antithrombin, protein C and protein S. *Thromb Haemost* (2006) **96**: 584-589.
7. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures. Approved Guideline, 2nd ed., CLSI (NCCLS) document EP17-A2 (2012).
8. Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers. Approved Guideline, 1th ed., CLSI (NCCLS) document H57-A (2008).
9. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Approved Guideline, 3rd ed., CLSI (NCCLS) document EP05-A3 (2014).
10. Interference Testing in Clinical Chemistry. Approved Guideline, 2nd ed., CLSI (NCCLS) document EP07-A2 (2005).

^bÄnderung: Kapitel hinzugefügt.