

<b>Methode</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Wenn das Plasma Luft ausgesetzt wird, erhöht sich der Plasma-pH-Wert. Proben in Behältern aus Kunststoff oder silikonisiertem Glas verwenden.</li> <li>Bei 4–8<span> </span>°C gelagertes Plasma kann eine Aktivierung (Cold Activation) unterlaufen, die eine signifikante Verkürzung der PT zur Folge hat.<sup>4</sup></li> <li>Thromboplastin-DS wurde für den Einsatz bei 37<span> </span>°C ± 0,5<span> </span>°C entwickelt. Die Temperatur aller Heizelemente muss daher regelmäßig geprüft werden.</li> <li>Alle Instrumente müssen gereinigt und frei von Reinigungsmittelrückständen sein.</li> <li>Für eine ordnungsgemäße Wartung sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten.</li></ul>
<b>Störende Substanzen</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Natriumoxalat, EDTA und Heparin sind keine geeigneten Thrombininhibitoren.</li> <li>Die PT kann durch Substanzen wie orale Kontrazeptiva, Corticosteroide, EDTA, Asparaginase, Clofibrate, Erythromycin, Äthanol, Tetracyclin und Antikoagulantien, z.<span> </span>B. Heparin und Warfarin, verlängert werden.<sup>5</sup></li> <li>Die PT kann durch Substanzen wie Antihistamine, Butabarbital, Koffein, orale Kontrazeptiva, Phenobarbital und Vitamin K verkürzt werden.<sup>5</sup></li></ul>

**IX. Erwartete Werte**
Eine Auswertung von Thromboplastin-DS in einer normalen Population ergab die folgenden Ergebnisse:<sup>9</sup>

Instrument	PT-Mittelwert (Sekunden)	Bereich (+/-2 SD)	N
MLA™ Electra 1000CT™	13,2	11,4–15,0	40
MLA™ Electra 900CT™	13,7	12,4–15,0	20
IL ACL™ 300/3000+	10,5	8,9–12,1	61
Amelung KC 10™	12,7	9,3–14,2	20
Pacific Hemostasis ThromboScreen 400C	13,5	12,2–14,8	38
Pacific Hemostasis ThromboScreen 200	13,5	12,0–15,1	60

Diese Werte sollen nur als Richtlinie verwendet werden. Jedes Labor sollte einen normalen Referenzbereich (NRR) festlegen, der die in diesem Labor verwendete Instrumente, die Blutentnahmeverfahren und Versuchsmethoden berücksichtigt. Der NRR sollte neu festgelegt oder zumindest überprüft werden, wenn die Chargenummern innerhalb desselben Reagenz geändert werden.<sup>3,6</sup> Bei einem Wechsel des Reagenz, der Instrumente der Blutentnahmeverfahren oder des Thrombininhibitors sollte ein neuer NRR festgelegt werden.

Die Gerinnungszeit des abnormalen Plasmas ist abhängig vom ISI-Wert des verwendeten Reagenz.

**X. Leistungsmerkmal**
**Genauigkeit:** Die Ergebnissenauigkeit der Prothrombin Time ist von vielen Faktoren abhängig, z.B. dem verwendeten Instrument, der Methode und des Reagenz. Die Genauigkeit von Thromboplastin-DS wurde durch Tests einer normalen und einer abnormalen Plasmaprobe in unterschiedlichen Instrumentarien ermittelt. Die Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst.<sup>10</sup>
**Zusammenfassung der Intra-Assay-Präzisionsstudien, % CV (N = 20)**

Probe	MLA Electra 1000C	ThromboScreen 400C	ThromboScreen 200	Amelung KC10
<b>Normal</b>	1,1 <span> </span> %	1,9 <span> </span> %	1,9 <span> </span> %	2,9 <span> </span> %
<b>Abnormal</b>	2,8 <span> </span> %	2,5 <span> </span> %	2,3 <span> </span> %	1,1 <span> </span> %

**Empfindlichkeit:** Thromboplastin-DS erkennt Mängel im extrinsischen Gerinnungsweg gemäß dem Prothrombin Time test. Das Testen der Faktorempfindlichkeit wurde durchgeführt, indem gepooltes Normalplasma mit faktordefizienten Plasmaproben verdünnt wurde, so dass die endgültige Faktorkonzentration zwischen 10–100 % lag. Die PT-Tests dieser Proben wurden auf dem MLA-1000C durchgeführt.<sup>11</sup>

% Faktor	Prothrombin Time (Sekunden)			
	Faktor II	Faktor V	Faktor VII	Faktor X
100	11,6	11,6	11,8	11,7
50	11,6	13,2	12,6	12,8
40	11,7	13,9	12,8	13,3
30	12,3	14,9	13,5	14,1
20	12,8	15,9	13,9	14,8
10	14,1	18,3	15,2	17,0

**Korrelation:** Die Korrelationsstudien wurden mit mit zwei weiteren Thromboplastinreagenzien ausgeführt, indem PT-Test an normalen und abnormalen Proben vorgenommen wurden. Die Tests wurden auf dem Stago STA durchgeführt.<sup>12</sup>

	PT-Korrelation	INR-Korrelation
<b>Thromboplastin DS vs. Reagenz A, N = 49</b>	R = 0,98	R = 0,98
<b>Thromboplastin DS vs. Reagenz B, N = 49</b>	y = 1,16x + 1,30	y = 0,89x + 0,05
	R = 0,95	R = 0,95
	y = 1,01x + 2,20	y = 0,82x + 0,10

- XI. Referenzen**
- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral Anticoagulant Therapy: Experience with an Anticoagulation Clinic.* Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
  - Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range.* Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992.
  - NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline.* NCCLS Document H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
  - Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time.* Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
  - Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests.* Clin Chem 18:1041, 1972.
  - Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy.* Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
  - Palaereti, G., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise.* Thromb Haemostasis 58:905-910, 1987.
  - Stabilitätsdaten in DHF.
  2002. Daten in 510 (K)-Datei.

Bestellinformationen		
<b>Kat.- Nr.</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Inhalt</b>
100354	Thromboplastin-DS	10 x 4 mL
100362	Thromboplastin-DS	10 x 10 mL
100353	Thromboplastin-DS	10 x 2 mL

**FISHER DIAGNOSTICS GEWÄHRLEISTUNGSAUSSCHLUSS**
Fisher Diagnostics (FD) garantiert dem Käufer nur, dass die FD-Produkte die Angaben auf den Etiketten und in der entsprechenden Produktdokumentation erfüllen. Der Käufer muss die spezifische Anwendungstauglichkeit der FD-Produkte selbst ermitteln. FD verpflichtet sich nach eigenem Ermessen ein fehlerhaftes oder unbrauchbares Produkt zu ersetzen oder die Anschaffungskosten zu ersetzen. FD SCHLIESST ALLE ANDEREN GEWÄHRLEISTUNGEN, AUSDRÜCKLICH ODER STILLSCHWEIGEND, EINSCHLIESSLICH DER GEWÄHRLEISTUNGEN DER MARKTGÄNGIGKEIT UND TAUGLICHKEIT FÜR BESTIMMTE ZWECKE AUS. Desweiteren sind weder FD noch ihre Vertreter in keinem Fall haftbar für beliebig entstandene oder Folgeschäden bzw. -verluste.

All other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries. ACL is a registered trademark of Instrumentation Laboratory. MLA Electra 900C and MLA Electra 1000C are registered trademarks of Instrumentation Laboratory. Amelung KC10 is a registered trademark of Trinity Biotech

## Pacific Hemostasis Thromboplastin-DS

- I. Verwendungszweck**
Pacific Hemostasis Thromboplastin-DS wird eingesetzt zur Durchführung des einstufigen Prothrombinzeit-Test (PT-Test) und für auf PT-basierte Faktor-Assays.
- II. Zusammenfassung und Prinzipien**
Der PT-Test eignet sich als Screening-Tool und als quantitativer Test für die Koagulationsfaktoren im extrinsischen und allgemeinen Gerinnungssystem. Dieser Test ist bei Patienten mit erworbenen oder angeborenen Störungen verlängert, welche die Aktivität der Faktoren I (Fibrinogen), II (Prothrombin), V, VII und X reduzieren. Der PT wird außerdem weit verbreitet zur Monitorisierung der oralen Antikoagulationstherapie verwendet.<sup>1,2</sup> Orale Antikoagulantien reduzieren die Aktivität der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X, Protein C und Protein S) und verursachen eine verlängerte PT-Zeit.
- Der einstufige PT-Test bestimmt die Gerinnungszeit des Plasmas, nachdem ein Gewebefaktor (Thromboplastin) und Kalzium hinzugegeben wurde. Die Reaktivifikation des Plasmas erzeugt bei vorhandenem Gewebefaktor den aktivierten Faktor Xa (F:Xa). F:Xa aktiviert anschließend Prothrombin zu Thrombin, welches das Fibrinogen in ein nicht lösliches Fibringerinnsel umwandelt.

**III. Reagenz**
Für die Verwendung in *der in-vitro*-Diagnostik.

**Zusammensetzung:** <2 % Kaninchenhirn, 0,013 % Natriumazid, 5% Puffer, Salze und Stabilisatoren

Entsprechend der Angaben auf dem Thromboplastin-DS-Flaschenetikett wieder in Konservierungsdstoffreies, destilliertes/deionisiertes Wasser einsetzen, vorsichtige Kreisbewegungen machen und die Flasche 15 Minuten bei Raumtemperatur ruhen lassen. Die Flasche nicht invertieren oder schütteln. Bei bedenklicher Wasserqualität steht ein Rekonstitutionsmedium zur Verfügung. Nach der Rekonstitution ist das verschlossene gelagerte Reagenz nach 7 Tagen und bei einer Lagerung einer Temperatur von 37 °C nach 8 Stunden verwendet werden.<sup>8</sup> Bei Nichtverwendung bei 2–8 °C lagern. **Nicht einfrieren.**

Vor jeder Verwendung vorsichtig schütteln. Hierzu eine Vorrichtung verwenden, z. B. einen Magnetrütlter, um eine angemessene Aufhängung zu gewährleisten. Fehlendes Vakuum in Flaschen, fehlerhafte Ergebnisse, Qualitätskontrollwerte außerhalb der festgelegten Bereiche oder Abweichungen in der Farbe des Produkts können auf eine Verschlechterung des Produkts hinweisen. Eine mangelhafte Qualität kann jedoch auch durch andere Faktoren innerhalb des Testsystems begründet sein.

**Warnung:** Thromboplastin-DS enthält Natriumazid. In saurer Lösung zersetzt sich Natriumazid in Stickstoffwasserstoffsäure, einem ausgesprochen toxischen Stoff. Azidverbindungen sollten vor der Entsorgung mit fließendem Wasser verdünnt werden. Nach der Entsorgung mit viel Wasser nachspülen, um die Azidbildung zu vermeiden. Diese Vorsichtsmaßnahmen werden empfohlen, um Ablagerungen in Metallrohren zu vermeiden, die zu explosionsgefährlichen Bedingungen führen können.

- IV. Probenvorbereitung**
Für Koagulationsversuche werden 3,2 % (0,109 mL) des Thrombininhibitor Trinitratricitrat empfohlen. Hämolyse und Kontamination durch Gewebeflüssigkeiten vermeiden. Proben mit weniger als 90 % des erwarteten Füllvolumens sollten nicht verarbeitet werden. Blut für 15 Minuten bei 1500 x g zentrifugieren. Test innerhalb von 2 Stunden ausführen, wenn die Proben bei 22–24 °C gelagert werden. Wenn der Test nicht innerhalb von 24 Stunden ausgeführt werden kann, sollte das Plasma bei -20 °C bis zu zwei Wochen oder bei -70 °C bis zu 6 Monaten eingefroren werden. Weitere Informationen zur Präparierung und Lagerung der Proben finden Sie im NCCLS Dokument H21-A4.<sup>3</sup>
- Das Mischen des Blutes mit dem Thrombininhibitor sollte sofort erfolgen.
  - Eine Schaumbildung ist zu vermeiden.
  - Nur Behälter aus Kunststoff oder silikonisiertem Glas verwenden.
  - Trübe, ikterische, lipämische oder hämolyisierte Proben können fehlerhafte Ergebnisse verursachen.
  - Das Einfrieren und Auftauen von Residualzellen enthaltendem Plasma verursacht eine Beschädigung der Zellmembranen, die sich auf die Ergebnisse auswirken kann.
  - Akute entzündliche Reaktionen können die PT-Ergebnisse aufgrund von erhöhtem Fibrinogen beeinträchtigen.
  - Plasmaproben mit Hämatokritwerten außerhalb eines Bereichs von 20–55 % wurden wahrscheinlich nicht ordnungsgemäß antikoaguliert und sollten entsprechend angepasst werden.

**V. Testverfahren**
**Im Lieferumfang enthaltene Materialien:** Thromboplastin-DS Reagent, 10 x 4 mL, 10 x10 mL oder 10 x 2 mL

**Nicht im Lieferumfang enthaltene aber erforderliche Materialien:** Destilliertes oder deionisiertes Wasser oder Pacific Hemostasis Reconstitution Fluid
Stoppuhr oder Zeitgeber
Präzisionspipette: 0,1 und 0,2 mL
Normale und abnormale Kontrollen, z. B. Pacific Hemostasis Coagulation Control, Level 1, 2 und 3.

Thromboplastin-DS eignet sich für manuelle, mechanische, photo-optische oder andere Nachweismethoden von Gerinnungssystem. Für eine ordnungsgemäße Verwendung der Instrumentierung sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten. Manuelle Versuche:

- Thromboplastin-DS auf 37 °C vorwärmen.
- 0,1 mL Testplasma zur Követte hinzufügen und auf 37 °C vorwärmen.
- 0,2 mL vorgewärmtes Thromboplastin-DS zum Testplasma hinzufügen und mit einer Stoppuhr messen, wann der Gerinnungsvorgang beginnt.

- VI. Qualitätskontrolle**
Normale und abnormale Plasmen, z. B. Pacific Hemostasis Coagulation Control Level 1, 2 und 3, sollten zusammen mit Patientenplasmen getestet werden. Level 1 ist ein lyophilisiertes Normalplasma. Level 2 und 3 sind angepasst, um moderat bzw. schwer defizientes Plasma zu imitieren. Bei der Testinstiierung sollten normale und abnormale Kontrolle jeden Tag und mindestens einmal pro Schicht oder mit jeder Versuchsreihe durchgeführt werden. Die Kontrollen sollten auch bei jedem Reagenzwechsel oder einer umfassenden Instrumentenanpassung durchgeführt werden. Jedes Laboratorium sollte einen Kontrollbereich festlegen, der die zulässigen Abweichungen der täglichen Ausführung für alle Kontrollen darlegt.

- VII. Ergebnisse**
Zeichnen Sie die Gerinnungszeit für jedes Plasma bis auf 0,1 Sekunden genau auf. Zum Vergleich kann auch ein normaler Referenzbereich herangezogen werden. Die Gerinnungszeiten von kommerziellen Kontrollplasmen zur relativen Gerinnungszeit werden nicht dokumentiert. Die Kontrollen dienen nur der Qualitätskontrolle des Testsystems.
**Ermittlung des INR-Werts**
Eine unerwünschte Folge der oralen Antikoagulationstherapie kann eine Tendenz zur vermehrten Blutung sein. Um den gewünschten therapeutischen Effekt zu maximieren und die Blutungen zu minimieren, wurde von der WHO (World Health Organization) ein standardisiertes Verfahren im Hinblick auf die Testausführung und Behandlung empfohlen. Dieses Verfahren basiert auf der INR (International Normalized Ratio).<sup>6,7</sup>

Die INR wird unter Berücksichtigung des Verhältnisses der Patienten-PT zum Mittelwert eines normalen Referenzbereichs (Mittel<sub>norm</sub>) gemäß der folgenden mathematischen Beziehung ermittelt:

INR
=
(


Patienten-PT
Mittel

NRR




)

ISI




{\displaystyle INR=\left({\frac {Patienten-PT}{Mittel\_{NRR}}}\right)^{ISI}}

Bei einem ISI (Internationaler Sensitivitäts-Index) von 1,00 und einem mittleren Normalwert von 12,0 Sekunden wird die INR für eine PT von 40,0 Sekunden beispielsweise wie folgt berechnet:

INR
=
(


40.0
12.0




)

1.00




=
(3.33)

1.00


=
3.33


{\displaystyle INR=\left({\frac {40.0}{12.0}}\right)^{1.00}=(3,33)^{1,00}=3,33}

Der Internationale Sensitivitäts-Index (ISI) ist drückt die Thromboplastin/Instrument-Empfindlichkeit im Hinblick auf Koagulationsfaktoren aus. ISI-Werte werden mittels eines Vergleichs zum primären Referenzmaterial erhalten. Hoch empfindliche Reagenzien weisen niedrige ISI-Werte auf. Gemäß den WHO-Empfehlungen setzen INR-Werte über 5 den Patienten einem unnötigen Risiko von Blutungskomplikationen aus. Es wird im Allgemeinen empfohlen, dass bei Patienten mit einer stabilisierten oralen Antikoagulationstherapie ein INR-Wert von 2,0 - 3,5 beibehalten werden sollte, wobei dies abhängig von der klinischen Indikation ist.<sup>2</sup> Der chargenspezifische ISI-Wert für Thromboplastin-DS befindet sich auf dem Verpackungsetikett. Weitere ISI-Werte erhalten Sie bei Fisher Diagnostics Technical Services.

**VIII. Grenzen des Verfahrens**

Die Biochemie der Koagulation umfasst eine Reihe von Reaktionen, die durch viele Bedingungen zur Testvorbereitung beeinflusst werden. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, müssen diese Variablen kontrolliert werden.<sup>3</sup> Es hat sich gelegentlich gezeigt, dass Patientenproben mit INR-Werten oberhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs von 2,0 – 3,5<sup>2</sup> bei Anwendung an einem ACLGerät einen « Coag Error 3 »-Fehler verursachen. Im Fall dieser Fehlermeldung sollte die Probe mit Thromboplastin-DS unter Verwendung einer anderen Methode getestet werden.

- Technique:**
- pH will increase if plasma is open to air. Store samples stoppered in plastic or siliconized glass.
  - Plasma held at 4-8°C may undergo cold activation resulting in significant shortening of the PT.<sup>4</sup>
  - Thromboplastin-DS was designed to work at 37°C ± 0.5°C. Frequently check the temperature of all heating elements.
  - All labware must be clean and free of trace amounts of detergents.
  - Always follow instrument manufacturer’s instructions for proper maintenance.
- Interfering Substances:**
- Sodium oxalate, EDTA, and heparin are not suitable anticoagulants.
  - The PT may be prolonged by substances such as oral contraceptives, corticosteroids, EDTA, asparaginase, clofibrate, erythromycin, ethanol, tetracycline, and anticoagulants such as heparin and warfarin.<sup>5</sup>
  - The PT may be shortened by substances including antihistamines, butabarbital, caffeine, oral contraceptives, phenobarbital, and vitamin K.<sup>5</sup>

**IX. Expected Values**

In multi-center studies, when Thromboplastin-DS was evaluated on a normal population, the following results were obtained:<sup>9</sup>

Instrument	PT Mean(sec)	Range (+/-2SD)	N
MLA™ Electra 1000CT™	13,2	11,4–15,0	40
MLA™ Electra 900CT™	13,7	12,4–15,0	20
IL ACL™ 300/3000+	10,5	8,9–12,1	61
Amelung KC 10™	12,7	9,3–14,2	20
Pacific Hemostasis ThromboScreen 400C	13,5	12,2–14,8	38
Pacific Hemostasis ThromboScreen 200	13,5	12,0–15,1	60

These values are intended as a guideline only. Each laboratory should establish a Normal Reference Range (NRR) using instrumentation, blood collection methods, and testing techniques used in that laboratory. The NRR should be reestablished or at least verified when changing lot numbers of the same reagent.<sup>3,6</sup> A new NRR should be established with any change in reagents, instrumentation, blood collection techniques, or anticoagulant.

The clotting time of abnormal plasmas will depend on the ISI of the reagent lot in use.

**X. Performance Characteristics**

**Precision:** Precision of Prothrombin Time results is dependent on many factors, such as the instrument, technique and the reagent in use. Thromboplastin-DS precision was assessed by testing a normal and abnormal plasma on several different instruments. A summary of the results follows.<sup>10</sup>

**Summary of Within-run Precision Studies, % CV (N = 20)**

Sample	MLA Electra 1000C	ThromboScreen 400C	ThromboScreen 200	Amelung KC10
<b>Normal</b>	1,1 <span> </span> %	1,9 <span> </span> %	1,9 <span> </span> %	2,9 <span> </span> %
<b>Abnormal</b>	2,8 <span> </span> %	2,5 <span> </span> %	2,3 <span> </span> %	1,1 <span> </span> %

**Sensitivity:** Thromboplastin-DS detects deficiencies in the extrinsic pathway as determined by the Prothrombin Time test. Factor sensitivity testing was performed by diluting pool normal plasma with factor deficient plasmas such that the final factor concentration ranged from 10-100%. PT testing of these samples was performed on the MLA-1000C instrument.<sup>11</sup>

% Faktor	Prothrombin Time (secs)			
	Faktor II	Faktor V	Faktor VII	Faktor X
100	11,6	11,6	11,8	11,7
50	11,6	13,2	12,6	12,8
40	11,7	13,9	12,8	13,3
30	12,3	14,9	13,5	14,1
20	12,8	15,9	13,9	14,8
10	14,1	18,3	15,2	17,0

**Correlation:** Correlation studies were performed against two other sensitive thromboplastin reagents by performing PT testing on normal and abnormal samples. Testing was performed on the Stago STA instrument.<sup>12</sup>

	PT Correlation	INR Correlation
<b>Thromboplastin DS vs. Reagent A, N = 49</b>	R = 0,98	R = 0,98
<b>Thromboplastin DS vs. Reagent B, N = 49</b>	y = 1,16x + 1,30	y = 0,89x + 0,05
	R = 0,95	R = 0,95
	y = 1,01x + 2,20	y = 0,82x + 0,10

**XI. Referenzen**

- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral Anticoagulant Therapy: Experience with an Anticoagulation Clinic.* Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
- Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range.* Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992.
- NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline.* NCCLS document H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
- Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time.* Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
- Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests.* Clin Chem 18:1041, 1972.
- Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy.* Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
- Palaereti, G., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise.* Thromb Haemostasis 58:905-910, 1987.
- Stability data found in DHF.
2002. Data found in 510(K) file.

Ordering Information		
<b>Cat. No.</b>	<b>Description</b>	<b>Contents</b>
100354	Thromboplastin-DS	10 x 4 mL
100362	Thromboplastin-DS	10 x 10 mL
100353	Thromboplastin-DS	10 x 2 mL

**FISHER DIAGNOSTICS® LIMITED WARRANTY**
Fisher Diagnostics (FD) warrants to the purchaser only that FD products will perform as described on their labeling and product literature. Purchaser must determine the suitability of FD products for their specific applications. FD’s sole obligation will be, at its option, to either replace a non-conforming or defective product, or return the purchase price. FD DISCLAIMS ALL OTHER WARRANTIES, EXPRESSED OR IMPLIED, INCLUDING THE WARRANTIES OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR ANY PARTICULAR PURPOSE. Neither FD nor its affiliates shall, in any event, be liable for incidental or consequential loss or damage.

All other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries. ACL is a registered trademark of Instrumentation Laboratory. MLA Electra 900C and MLA Electra 1000C are registered trademarks of Instrumentation Laboratory. Amelung KC10 is a registered trademark of Trinity Biotech

## Pacific Hemostasis® Thromboplastin-DS

- I. Intended Use**

Pacific Hemostasis Thromboplastin-DS is intended for use in performing the one-stage prothrombin time (PT) test and PT-based factor assays.

**II. Summary and Principles**

The PT is used as a screening tool and as a quantitative test for coagulation factors in the extrinsic and common pathways. This test will be prolonged in patients with acquired or congenital disorders that reduce the activity of factors I (fibrinogen), II (Prothrombin), V, VII, and X. The PT is also widely used to monitor oral anticoagulant therapy.<sup>1,2</sup> Oral anticoagulants reduce the activity of vitamin-K dependent clotting factors (II, VII, IX, X, Protein C, and Protein S), and the PT is prolonged as a result.

The one-stage PT measures the clotting time of plasma after adding a source of tissue factor (thromboplastin) and calcium. The recalcification of plasma in the presence of tissue factor generates activated Factor Xa (F:Xa). F:Xa in turn activates Prothrombin to thrombin, which converts fibrinogen to an insoluble fibrin clot.

**III. Reagent**

For *in vitro* diagnostic use.

**Composition:** <2 % rabbit brain tissue, 0,013 % sodium azide, 5% buffers, salts, and stabilizers
Store unopened vials at 2-8°C. Reconstitute with preservative-free distilled/deionized water according to the Thromboplastin-DS vial label, swirl gently and let the vial stand undisturbed for 15 minutes at room temperature. Do not invert the vial or mix vigorously. Reconstitution fluid is available if the quality of water is questionable. After reconstitution, the reagent when stored stoppered is stable for 7 days at 2-8°C, 8 hours at 37°C, and for 24 hours at room temperature (15-25°C).<sup>8</sup> Store at 2-8°C when not in use. **Do not freeze.**

Mix gently before each use. Provide some mechanism, such as a magnetic stirrer, to maintain adequate suspension during use. Lack of vacuum in vials, erratic results, quality control values outside established ranges, or product color variations could indicate deterioration. However, poor performance could also be due to other factors within the test system.

**Warning:** Thromboplastin-DS contains sodium azide. Sodium azide under acidic conditions yields hydrazoic acid, an extremely toxic compound. Azide compounds should be diluted with running water before being discarded. Upon disposal, azide compounds should be flushed with large volumes of water. These precautions are recommended to avoid deposits in metal pipes in which explosive conditions may develop.

**IV. Specimen Collection**

3.2% (0.109M) trisodium citrate anticoagulant is recommended for coagulation assays. Avoid hemolysis and contamination by tissue fluids. Samples that have less than 90% of the expected fill volume should be rejected. Centrifuge blood for 15 minutes at 1500 x g. Test within 2 hours if samples are held at 22-24°C. If testing is not completed within 24 hours, plasma should be frozen at –20°C for up to two weeks or –70°C for up to 6 months. For more details on specimen collection and storage, see NCCLS Document H21-A4.<sup>3</sup>

- Do not delay mixing the blood with anticoagulant.
- Avoid foaming the specimen.
- Use only plastic or siliconized glass containers.
- Turbid, icteric, lipemic, or hemolyzed specimens may generate erroneous results.
- Freezing and thawing plasma that contains residual cells will generate damaged cell membranes that can affect results.
- Acute inflammatory reactions can shorten PT results because of elevated fibrinogen.
- Plasma samples with hematocrits outside the range of 20-55% may be improperly anticoagulated and should be adjusted appropriately.

**V. Test Procedure**

**Materials Provided:** Thromboplastin-DS Reagent, 10 x 4 mL, 10 x10 mL, or 10 x 2 mL

**Materials Required, But Not Provided:**

Distilled or Deionized water, or Pacific Hemostasis Reconstitution Fluid

Stopwatch or timer

Precision pipette: 0.1 and 0.2 mL

Normal and abnormal controls such as Pacific Hemostasis Coagulation Control Plasmas, Level 1, 2, and 3

Thromboplastin-DS is suitable for use with manual, mechanical, photo-optical, nephelometric or other means of clot detection. Follow manufacturer’s recommendations for proper use of instrumentation. For manual assays:

- Prewarm Th

**Técnica:**

- El pH del plasma sufrirá si éste está en contacto con el aire. Conservar las muestras en recipientes cerrados de plástico o de vidrio siliconado.
- El plasma que se conserva a 4–8 °C puede sufrir una activación por el frío, provocando un reducción significativa del tiempo de protrombina<sup>4</sup>.
- La Thromboplastin-DS está diseñada para trabajar a una temperatura de 37 °C ± 0,5°C. Compruebe frecuentemente la temperatura de todos los elementos calafactores.
- Todo el material de laboratorio debe estar limpio y libre de restos de detergentes.
- Signa cuidadosamente las instrucciones del fabricante sobre el mantenimiento correcto del instrumento.

**Sustancias interferentes:**

- Oxalato de sodio, EDTA y heparina no son anticoagulantes adecuados.
- El uso de sustancias como contraceptivos orales, corticosteroides, EDTA, asparaginas, clofibrato, eritromicina, etanol, tetraciclina, y anticoagulantes como heparina y warfarina pueden prolongar el tiempo de protrombina<sup>4</sup>.
- Sustancias como antihistamínicos, butabarbital, cafeína, contraceptivos orales, fenobarbital y vitamina K pueden reducir el tiempo de protrombina<sup>4</sup>.

**IX. Valores previstos**

En estudios multicéntricos, la valoración de Thromboplastin-DS en una población normal dio los siguientes resultados <sup>9</sup>:

Instrumento	TP medio (seg.)	Intervalo (+/-2DE)	N
MLA™ Electra 1000CTM	13,2	11,4–15,0	40
MLA™ Electra 900CTM	13,7	12,4–15,0	20
IL ACL™ 300/3000+	10,5	8,9–12,1	61
Amelung KC 10™	12,7	9,3–14,2	20
Pacific Hemostasis ThromboScreen 400C	13,5	12,2–14,8	38
Pacific Hemostasis ThromboScreen 200	13,5	12,0–15,1	60

Estos valores sólo deben servir de guía. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo normal de referencia, empleando los instrumentos, métodos de recogida de sangre y las técnicas de análisis utilizados habitualmente. El intervalo normal de referencia debe restablecerse, o al menos comprobarse, cada vez que se cambie de número de lote del mismo reactivo<sup>10</sup>, y un nuevo intervalo normal de referencia debe establecerse cada vez que se cambie el reactivo, el instrumento, las técnicas de recogida de sangre, o el anticoagulante.

El tiempo de coagulación de los plasmas anormales dependerá del ISI del reactivo utilizado.

**X. Características de funcionamiento**

**Precisión:** La precisión de los resultados del Prothrombin Time depende de muchos factores, tales como el instrumento, la técnica y el reactivo utilizados. La precisión de la Thromboplastin-DS fue evaluada mediante pruebas con plasma normal y anormal en diferentes instrumentos. A continuación se indica un resumen de los resultados. <sup>10</sup>

**Resumen de estudios de precisión intra-serie, %CV (N = 20)**

Muestra	MLA Electra 1000C	ThromboScreen 400C	ThromboScreen 200	Amelung KC10
<b>Normal</b>	1,1 <span> </span> %	1,9 <span> </span> %	1,9 <span> </span> %	2,9 <span> </span> %
<b>Anormal</b>	2,8 <span> </span> %	2,5 <span> </span> %	2,3 <span> </span> %	1,1 <span> </span> %

**Sensibilidad:** La Thromboplastin-DS detecta deficiencias en la vía extrínseca, según determina la prueba del tiempo de protrombina. La prueba de sensibilidad a los factores se realizó diluyendo plasma normal con plasmas con deficiencia de factor, de tal forma que la concentración del factor final iba de 10 a 100 %. Se utilizó un instrumento MLA-1000C para realizar la prueba de TP en las muestras<sup>11</sup>.

% Factor	Prothrombin Time (seg.)			
	Factor II	Factor V	Factor VII	Factor X
100	11,6	11,6	11,8	11,7
50	11,6	13,2	12,6	12,8
40	11,7	13,9	12,8	13,3
30	12,3	14,9	13,5	14,1
20	12,8	15,9	13,9	14,8
10	14,1	18,3	15,2	17,0

**Correlación:** Se realizaron estudios de correlación frente a otros dos reactivos de tromboplastina sensibles, comprobando el tiempo de protrombina en muestras normales y anormales. Se utilizó un Stago STA para realizar las pruebas<sup>12</sup>.

Thromboplastin DS vs. Reactivo A, N = 49	Correlación de TP	Correlación de INR
Thromboplastin DS vs. Reactivo B, N = 49	R = 0,98 <p>y = +1,16 + 1,30</p> R = 0,95 <p>y = +1,01 +2,20</p>	R = 0,98 <p>y = 0,89x + 0,05</p> R = 0,95 <p>y = 0,82x + 0,10</p>

**XI. Bibliografía**

- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral Anticoagulant Therapy: Experience with an Anticoagulation Clinic*. Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
- Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range*. Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992.
- NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline*. NCCLS document H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
- Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time*. Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
- Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests*. Clin Chem 18:1041, 1972.
- Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy*. Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
- Palaereti, G., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise*. Thromb Haemostasis 58:905-910, 1987.
- Los datos de la estabilidad proceden de DHF.
- 12- Información procedente de un archivo de 510(K).

	Información para pedidos		
Nº de ref.	Descripción	Contenido	
100354	Thromboplastin-DS	10 x 4 mL	
100362	Thromboplastin-DS	10 x 10 mL	
100353	Thromboplastin-DS	10 x 2 mL	

**GARANTÍA LIMITADA DE FISHER DIAGNOSTICS**

Fisher Diagnostics (FD) garantiza al comprador que sólo los productos de Fisher Diagnostics funcionarán tal y como se describe en sus etiquetas y documentación. El comprador debe determinar si los productos de Fisher Diagnostics son idóneos para sus aplicaciones específicas. La única obligación de Fisher Diagnostics será, a su elección, la sustitución de un producto defectuoso o que no cumpla con las especificaciones, o bien la devolución del precio de compra. FD RECHAZA CUALQUIER OTRA GARANTÍA, SEA EXPRESA O IMPLÍCITA, INCLUYENDO LAS GARANTÍAS DE COMERCIABILIDAD E IDONEIDAD PARA CUALQUIER PROPÓSITO INDIVIDUAL. Ni FD ni sus afiliados podrán ser considerados responsables, en ningún caso, por las pérdidas o daños incidentales o consecuentes.

All other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries.

ACL is a registered trademark of Instrumentation Laboratory.
MLA Electra 900C and MLA Electra 1000C are registered trademarks of Instrumentation Laboratory.
Amelung KC10 is a registered trademark of Trinity Biotech

## Pacific Hemostasis Thromboplastin-DS

**I. Uso previsto**

La Pacific Hemostasis Thromboplastin-DS se utiliza para pruebas de tiempo de protrombina en una sola etapa y para la valoración de factores basados en TP

**II. Resumen y fundamento**

El tiempo de protrombina se utiliza como prueba discriminativa y como prueba cuantitativa para determinar los factores de coagulación en las vías extrínseca y común. Esta prueba se prolonga en pacientes con trastornos adquiridos o congénitos que reducen la actividad de los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII y X. El tiempo de protrombina también se utiliza para controlar los tratamientos con anticoagulante por vía oral<sup>1,2</sup>. Los anticoagulantes administrados por vía oral reducen la actividad de los factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, X, Proteína C y Proteína S), dando como resultado la prolongación del tiempo de protrombina.

El tiempo de protrombina en una etapa mide el tiempo de coagulación del plasma después de la adición del factor tisular (tromboplastina) y del calcio. La recalificación del plasma en presencia del factor tisular genera el factor Xa activado. A su vez, el factor Xa activa el paso de la protrombina en la trombina que convierte el fibrinógeno en un coágulo de fibrina insoluble.

**III. Reactivo**

Para uso diagnóstico *in vitro*.

**Composición:** <2 % de tejido de cerebro de conejo, azida sódica al 0,013 %, soluciones tampón al 5 %, sales y estabilizadores.

Conservar los frascos sin abrir a 2–8 °C. Reconstituir con agua destilada/desionizada sin conservantes, conforme a las instrucciones indicadas en la etiqueta del frasco de Thromboplastin-DS, girar lentamente y dejarlo reposar durante 15 minutos a temperatura ambiente. No invertir el frasco ni agitarlo vigorosamente. Puede utilizarse líquido de reconstitución, que está disponible, si se duda de la calidad del agua. Tras la reconstitución, conservarlo bien tapado durante 7 días a una temperatura entre 2 y 8 °C, durante 8 horas a 37 °C, y durante 24 horas a temperatura ambiente (15–25 °C) <sup>8</sup>. Conservar los frascos sin abrir a 2–8 °C. **No congelar**.

Mezclar con cuidado antes de usar el reactivo. Utilizar un dispositivo, como un agitador magnético, para mantener una suspensión adecuada durante el uso. La ausencia de vacío en los frascos, resultados erróneos, valores de control de calidad fuera de los intervalos establecidos, o variaciones del color del producto son indicativos del deterioro del mismo. Sin embargo, un funcionamiento deficiente también puede deberse a otros factores de la prueba.

**Advertencia:** La Thromboplastin-DS contiene azida sódica. En un medio ácido, la azida sódica produce ácido hidrázico, un compuesto muy tóxico. Los compuestos de azida deben diluirse con agua corriente antes de desecharse. Después de desecharlos debe verse gran cantidad de agua. Se recomienda seguir estas precauciones a fin de evitar la acumulación de residuos en las tuberías de metal, que pueden generar condiciones explosivas.

**IV. Recogida de muestras**

Para las pruebas de coagulación se recomienda utilizar como anticoagulante, citrato de trisódico al 3,2 % (0,109 M) para las pruebas de coagulación. Evitar la hemólisis y la contaminación por los fluidos tisulares. Rechazar las muestras con volumen de llenado inferior al 90% del volumen esperado. Centrifugar la sangre durante 15 minutos a 1500 x g. Realizar la prueba antes de 2 horas si las muestras se conservan a 22–24 °C. Si no va a realizar la prueba antes de las 24 horas, congelar el plasma a -20 °C durante un máximo de 2 semanas, o a -70 °C durante un máximo de 6 meses. Para más detalles sobre la recogida y conservación de muestras consulte el documento H21-A4 del NCCLS<sup>3</sup>.

- No retrasar la mezcla de la sangre con el anticoagulante.
- Evitar la formación de espuma en la muestra.
- Utilizar únicamente recipientes de plástico o de vidrio siliconado.
- Las muestras turbias, ictericas, lipémicas o hemolizadas pueden generar resultados erróneos.
- La congelación y posterior descongelación de plasma con células residuales puede romper las membranas de las células, afectando adversamente a los resultados.
- Las reacciones inflamatorias agudas pueden acortar los resultados del tiempo de protrombina debido a la elevada tasa de fibrinógeno.
- Las muestras de plasma con hematocritos fuera del intervalo de 20–55% pueden no resultar correctamente anticoaguladas y el anticoagulante debe ser ajustado adecuadamente.

**V. Procedimiento de la prueba**

**Material suministrado:** Thromboplastin-DS Reagent, 10 x 4 mL, 10 x10 mL o 10 x 2 mL

**Material necesario pero no suministrado:**

Agua destilada o desionizada, o Pacific Hemostasis Reconstitution Fluid

Cronómetro

Pipeta de precisión: 0,1 y 0,2 mL

Controles normales y anormales tales como Pacific Hemostasis Coagulation Control Plasmas, Level 1, 2 y 3.

Thromboplastin-DS puede utilizarse con métodos de detección de coágulos, manuales, mecánicos, fotótopicos, nefelométricos y otros. Signa las instrucciones del fabricante sobre el uso correcto del instrumento. Para pruebas manuales:

- Calentar Thromboplastin-DS a 37 °C.
- Poner 0,1 mL de plasma de prueba en la cubeta y precalentar a 37 °C.
- Añadir con fuerza 0,2 mL de Thromboplastin-DS al plasma de prueba y cronometrar hasta la formación del coágulo.

**VI. Control de calidad**

Plasmas normales y anormales tales como Pacific Hemostasis Coagulation Control, Level 1, 2 y 3, deben ser analizados junto con el plasma de los pacientes. El Level 1 es plasma normal liofilizado. Los Levels 2 y 3 han sido ajustados para simular plasma moderadamente y seriamente deficientes, respectivamente. Deben realizarse controles de plasma normal y anormal cada día al inicio de la pruebas y al menos una vez en cada turno, o con cada grupo de ensayos. Asimismo, los controles deben ser analizados con cada cambio de reactivo o cin vez que se haga un ajuste importante del instrumento. Cada laboratorio debe establecer un intervalo de control que representa la variación diaria permisible para cada control.

**VII. Resultados**

Informar, para cada plasma, de los tiempos de coagulación de cada plasma a la décima de segundo más próxima. También puede indicarse el intervalo de referencia normal para comparación. No informar de los valores de los pacientes relacionados con los tiempos de coagulación del plasma de control comercial. Dichos controles sólo se utilizan como garantía de calidad del sistema de prueba.

**Determinación del cociente internacional normalizado (INR)**

Una consecuencia no deseada del tratamiento con anticoagulantes orales puede ser la tendencia a hemorragias. Para maximizar los efectos terapéuticos deseados y minimizar la hemorragia, la OMS ha recomendado un procedimiento para normalizar las pruebas y el tratamiento. Este procedimiento se basa en el cociente internacional normalizado (INR)<sup>6,7</sup>.

El INR se calcula relacionando el tiempo de protrombina del paciente con la media de un intervalo de referencia normal (NRR medio<sub>norm</sub>), con la siguiente formula matemática:

 
INR
=
(



TP
del
paciente


medio

norm




)

ISI




{\displaystyle \ \ INR = \left({\frac {TP\_{del\ paciente}}{medio\_{norm}}}\right) ISI}

Por ejemplo, con un valor de ISI de 1,00 y un medio normal de 12,0 segundos, el INR de un tiempo de protrombina de 40,0 se calcula de la siguiente forma:

 
INR
=
(



40,0


12,0




)

1,00




=
(3,33)

1,00


=
3,33


{\displaystyle \ \ INR = \left({\frac {40,0}{12,0}}\right) ^{1,00} = (3,33)^{1,00} = 3,33}

El índice internacional de sensibilidad (ISI) es una medida de la respuesta de tromboplastina/sensibilidad del instrumento a los factores de coagulación. Los valores de ISI se asignan mediante comparación a un material de referencia primario. Reactivos de alta sensibilidad tienen bajos valores ISI. Según las recomendaciones de la OMS, los valores de INR superiores a 5,5 exponen el paciente a riesgos innecesarios debido a complicaciones hemorrágicas. Generalmente se aconseja que los pacientes con un tratamiento con anticoagulante oral estabilizado sean mantenidos a un INR de 2,0 – 3,5, según las indicaciones clínicas<sup>8</sup>. El valor de ISI específico a cada lote de Thromboplastin-DS está indicado en la etiqueta de la caja. Póngase en contacto con Fisher Diagnostics Technical Services si necesita valores ISI adicionales de los instrumentos.

**VIII. Limitaciones**

El proceso bioquímico de la coagulación implica una serie de reacciones que están influenciadas por múltiples condiciones previas a la prueba. Debe controlrar estas variables si desea obtener resultados reproducibles<sup>3</sup>. Se ha detectado que, algunas veces, muestras de pacientes con valores INR superiores al intervalo terapéutico recomendado de 2,0–3,5<sup>2</sup> puede generar un resultado de "Coag Error 3" en un instrumento de ACL . Si se obtiene tal mensaje de error, la muestra debe analizarse con Thromboplastin-DS y con un método alternativo.

**Técnique :**

- Au contact de l'air, le pH du plasma augmente. Stocker les échantillons rebouchés dans des récipients en plastique ou en verre siliconé.
- Le plasma conservé entre 4 et 8 °C peut subir une activation par le froid, ce qui peut générer une diminution significative du TQ.<sup>4</sup>
- Le Thromboplastin-DS a été conçu pour être utilisé à 37 °C ± 0,5 °C. Vérifier fréquemment la température de tous les éléments chauffants.
- Tout le matériel de laboratoire doit être propre et exempt de toute trace de détergent.
- Respecter scrupuleusement les indications du fabricant en matière d'entretien.

**Substances interférentes :**

- L'oxalate de sodium, l'EDTA et l'héparine ne sont pas des anticoagulants appropriés.
- Le TQ peut être prolongé par des substances tels les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes, l'EDTA, l'asparaginase, le clofibrate, l'érythromycine, l'éthanol, la tétracycline et les anticoagulants de type héparine et warfarine.<sup>5</sup>
- Le TQ peut être raccourci par différentes substances, notamment les antihistaminiques, le butabarbital, la caféine, les contraceptifs oraux, le phénobarbital et la vitamine K.<sup>5</sup>

**IX. Valeurs escomptées**

Lors de l'évaluation du Thromboplastin-DS dans différents sites sur une population normale, on obtient les résultats suivants : <sup>9</sup>

Instrument	Moyenne TQ (secondes)	Plage (+/-2 ET)	N
MLATM Electra 1000CTM	13,2	11,4–15,0	40
MLATM Electra 900CTM	13,7	12,4–15,0	20
IL ACL™ 300/3000+	10,5	8,9–12,1	61
Amelung KC 10™	12,7	9,3–14,2	20
Pacific Hemostasis ThromboScreen 400C	13,5	12,2–14,8	38
Pacific Hemostasis ThromboScreen 200	13,5	12,0–15,1	60

Ces valeurs ne sont données qu'à titre indicatif. Chaque laboratoire doit élaborer plage un intervalle de référence normal (PRN), en utilisant les instruments, les méthodes de prélèvement sanguin et les techniques de test qui lui sont propres. La PNR doit être mise à jour, ou du moins vérifiée, en cas de changement du numéro de lot d'un même réactif.<sup>3,6</sup> Tout changement de réactif, d'instruments, de technique de prélèvement sanguin ou d'anticoagulants implique l'élaboration d'une nouvelle PNR.

Le temps de coagulation des échantillons de plasma anormaux dépend de l'ISI du lot de réactif utilisé.

**X. Caractéristiques de performance**

**Precisión :** La précision des résultats du Prothrombin Time dépend de nombreux facteurs, tels l'instrument, la technique et le réactif utilisés. La précision de la Thromboplastin-DS a été vérifiée par des tests sur plasma normal et anormal, sur différents instruments. Un résumé des résultats est présenté ci-dessous. <sup>10</sup>

**Résumé des études de précision par test, % CV (N = 20)**

Échantillon	MLA Electra 1000C	ThromboScreen 400C	ThromboScreen 200	Amelung KC10
<b>Normal</b>	1,1 <span> </span> %	1,9 <span> </span> %	1,9 <span> </span> %	2,9 <span> </span> %
<b>Anormal</b>	2,8 <span> </span> %	2,5 <span> </span> %	2,3 <span> </span> %	1,1 <span> </span> %

**Sensibilité :** La Thromboplastin-DS détecte les déficiences de la voie extrinsèque tel que déterminées par le Prothrombin Time test. Le test de la sensibilité au facteur a été effectué en diluant des pools d'échantillons de plasma normal avec du plasma présentant un déficit en facteur, de sorte que la concentration finale du facteur soit comprise entre 10 et 100%. Le test TQ de ces échantillons a été effectué sur l'instrument MLA-1000C. <sup>11</sup>

**Corrélation :** Les études de corrélation ont été effectuées avec deux réactifs thromboplastine sensibles via un test

% Facteur	Prothrombin Time (secondes)				TQ sur des
	Facteur II	Facteur V	Facteur VII	Facteur X	
100	11,6	11,6	11,8	11,7	
50	11,6	13,2	12,6	12,8	
40	11,7	13,9	12,8	13,3	
30	12,3	14,9	13,5	14,1	
20	12,8	15,9	13,9	14,8	
10	14,1	18,3	15,2	17,0	

échantillons normaux et anormaux. Le test a été effectué sur l'instrument Stago STA. <sup>12</sup>

	Corrélation TQ	Corrélation INR
Thromboplastin DS vs. Réactif A, N = 49	R = 0,98 <p>y = 1,16x + 1,30</p>	R = 0,98 <p>y = 0,89x + 0,05</p>
Thromboplastin DS vs. Réactif B, N = 49	R = 0,95 <p>y = 1,01x + 2,20</p>	R = 0,95 <p>y = 0,82x + 0,10</p>

**XI. Références**

- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral traitement anticoagulant: Experience with an Anticoagulation Clinic*. Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
- Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range*. Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992.
- NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline*. NCCLS document H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
- Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time*. Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
- Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests*. Clin Chem 18:1041, 1972.
- Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy*. Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
- Palaereti, G., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise*. Thromb Haemostasis 58:905-910, 1987.
- Données de stabilité provenant du DHF.
- 12- Données figurant dans le dossier 510(k).

	Pour commander		
Réf. Cat.	Description	Contenu	
100354	Thromboplastin-DS	10 x 4 mL	
100362	Thromboplastin-DS	10 x 10 mL	
100353	Thromboplastin-DS	10 x 2 mL	

**GARANTIE LIMITÉE DE FISHER DIAGNOSTICS**

Fisher Diagnostics (FD) garantit à l'acquéreur le bon fonctionnement des produits FD, tel que décrit sur l'étiquette et dans les modes d'emploi. Il revient à l'acquéreur de décider si les produits FD sont adaptés à ses besoins spécifiques. La seule obligation de FD consiste soit à remplacer un produit non conforme ou défectueux, soit à rembourser le prix d'achat, à sa discrétion. FD DÉCLINE TOUTE RESPONSABILITÉ QUANT AUX AUTRES GARANTIES, EXPLICITES OU IMPLICITES, Y COMPRIS LES GARANTIES DE COMMERCIALIÉTÉ, ET L'ADÉQUATION DU PRODUIT À TOUTE AUTRE UTILISATION. FD, ni aucune de ses filiales, ne peut en aucun cas être tenue pour responsable d'un incident entraînant une perte ou un dommage quelconque.

All other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries.
ACL is a registered trademark of Instrumentation Laboratory.
MLA Electra 900C and MLA Electra 1000C are registered trademarks of Instrumentation Laboratory.
Amelung KC10 is a registered trademark of Trinity Biotech

## Pacific Hemostasis Thromboplastin-DS

**I. Utilisation prévue**

Le test Pacific Hemostasis Thromboplastin-DS est destiné à être utilisé dans le cadre de la mesure du test TQ (temps de Quick) en une seule opération, ainsi que lors des tests de facteur basés sur le TQ.

**II. Résumé et principes de base**

Le test TQ sert d'outil de dépistage, et comme dosage quantitatif des facteurs de coagulation des voies intrinsèques et communes.Ce test est prolongé chez les patients souffrants de troubles acquis ou congénitaux réduisant l'activité des facteurs I (fibrinogène), II (prothrombine), V, VII et X. Le TQ est également largement utilisé pour surveiller le traitement anticoagulant oral.<sup>1,2</sup> Les anticoagulants oraux réduisent l'activité des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (II, VII, IX, X, protéine C et protéine S), ce qui prolonge d'autant le TQ.

Le TQ en une seule opération mesure le temps de coagulation du plasma après ajout d'une source de facteur tissulaire (thromboplastine) et de calcium. La recalification du plasma en présence de facteur tissulaire génère un facteur Xa (FXa) activé. Le facteur Xa active à son tour la prothrombine en thrombine, qui convertit le fibrinogène en un caillot fibrineux insoluble.

**III. Réactif**

Pour utilisation diagnostique *in vitro*.

## Pacific Hemostasis Thromboplastin-DS

#### I. Uso previsto

La Pacific Hemostasis Thromboplastin-DS può essere utilizzata per eseguire il Prothrombin Time test (PT) e per le analisi basate su PT.

#### II. Riepilogo e principi del test

Il PT viene utilizzato come strumento di screening e come test quantitativo per i fattori di coagulazione della via estrinseca e comune. Il tempo di PT è prolungato nei pazienti affetti da patologie congenite o acquisite che riducono l'attività dei fattori I (fibrinogeno), II (protrombina), V, VII e X. Il PT viene, inoltre, largamente utilizzato per monitorare la terapia anticoagulante per via orale.<sup>1,2</sup> Gli anticoagulanti assunti per via orale riducono l'attività della vitamina K in base ai fattori di coagulazione (II, VII, IX, X, proteina C e proteina S) con conseguente prolungamento del PT.

Il PT misura il tempo di coagulazione del plasma dopo aver aggiunto il fattore tissutale (tromboplastina) e il calcio. La ricalcificazione del plasma in presenza del fattore tissutale attiva il fattore Xa (FXa). FXa attiva, a sua volta, la protrombina in trombina che converte il fibrinogeno in un coagulo di fibrina insolubile.

#### III. Reagente

Per diagnostica *in vitro*.

**Composizione:** ~2 % tessuto cerebrale di coniglio, 0,013 % sodio azide, 5 % tamponi, sali e stabilizzanti.

Conservare le fiale chiuse a 2–8 °C. Ricostituire con acqua deionizzata/distillata priva di conservanti come riportato sull'etichetta della fiala di Thromboplastin-DS, agitare dolcemente e lasciare riposare la fiala a temperatura ambiente per 15 minuti. Non capovolgere o agitare con forza la fiala. In caso di dubbi circa la qualità dell'acqua è disponibile un liquido per la ricostituzione (Reconstitution Fluid). Una volta eseguita la ricostituzione, il reagente si mantiene stabile per 7 giorni se conservato a 2–8 °C, e per 8 ore se conservato a 37 °C e per 24 ore se conservato a temperatura ambiente (15–25 °C).<sup>3</sup> Conservare a 2–8 °C se non viene utilizzato.
**Non congelare.**

Agitare dolcemente prima dell'uso. Per mantenere una sospensione adeguata durante l'utilizzo predisporre qualche meccanismo come ad es. un agitatore magnetico. Perdita di vuoto nelle fiale, valori errati, valori del controllo di qualità oltre i limiti stabiliti oppure alterazioni del colore del prodotto potrebbero indicare un deterioramento. In ogni caso, prestazioni scadenti potrebbero essere dovute ad altri fattori legati al sistema di test.

**Avvertenza:** la Thromboplastin-DS contiene sodio azide. Il sodio azide in condizioni acide rilascia acido idrazoico, un componente altamente tossico. Prima di smaltire i composti di azide diluirli con acqua corrente. Per smaltire i composti di azide sciacquare con abbondante acqua. Queste precauzioni servono ad impedire la formazione di depositi nelle tubazioni metalliche in cui potrebbero svilupparsi delle condizioni esplosive.

#### IV. Raccolta dei campioni

Per il test sulla coagulazione si raccomanda l'uso di anticoagulante al citrato trisodico al 3,2 % (0,109 M). Evitare l'emolisi e la contaminazione da parte di liquidi tissutali. Non utilizzare i campioni con un volume di riempimento previsto inferiore al 90 %. Centrifugare il sangue per 15 minuti a 1500 x g. Testare entro 2 ore se i campioni si sono mantenuti a 22-24 °C. Se il test non viene completato entro le 24 ore, congelare il plasma a -20 °C per un massimo di 2 settimane oppure a -70 °C per un massimo di 6 mesi. Per ulteriori dettagli circa la raccolta e la conservazione dei campioni vedere il documento NCCLS H21-A4.<sup>3</sup>

- Non ritardare la miscelazione del sangue con l'anticoagulante.
- Evitare la formazione di schiuma nei campioni.
- Utilizzare esclusivamente contenitori di vetro siliconati oppure in plastica.
- I campioni torbidi, itterici, lipemici oppure emolizzati potrebbero dare luogo a risultati errati.
- Il congelamento e lo scongelamento del plasma contenente cellule residue può danneggiare le membrane delle cellule compromettendo i risultati.
- Reazioni infiammatorie acute possono ridurre il valore del PT a causa dell'aumentata quantità di fibrinogeno.
- Campioni di plasma con ematocrito non compreso tra 20–55 % potrebbero non rispondere correttamente ai test di coagulazione e dovranno essere opportunamente corretti.

#### V. Procedura del test

**Materiali in dotazione:** Thromboplastin-DS Reagent, 10 x 4 mL, 10 x10 mL oppure 10 x 2 mL

**Materiali necessari, ma non in dotazione:**

Acqua distillata o deionizzata oppure Pacific Hemostasis Reconstitution Fluid

Cronometro o timer

Pipetta di precisione: 0,1 e 0,2 mL

Controlli normali ed anormali quali campioni di Pacific Hemostasis Coagulation Control Plasmas, Level 1, 2 e 3

La Thromboplastin-DS è indicata per l'uso con metodi di rilevamento del coagulo manuale, meccanico, foto-ottico, nefelometrico oppure di altro tipo. Per un corretto utilizzo della strumentazione attenersi alle raccomandazioni della ditta produttrice. Per le analisi manuali:

- Preriscaldare la Thromboplastin-DS a 37 °C.
- Aggiungere 0,1 mL di plasma da testare nella cuvetta e preriscaldare a 37 °C.
- Aggiungere 0,2 mL di Thromboplastin-DS riscaldata al plasma da testare e cronometrare il tempo di formazione del coagulo.

#### VI. Controllo della qualità

Insieme al campione di plasma del paziente testare sempre anche i campioni di plasma normale ed anormale quali i campioni di Pacific Hemostasis Coagulation Control, Levels 1, 2 e 3. Il Level 1 corrisponde ad un plasma normale liofilizzato. I Levels 2 e 3 vengono corretti per simulare, rispettivamente, plasma con deficit moderati e gravi. Prima di iniziare i test ogni giorno ed almeno una volta ad ogni cambio di turno oppure con ciascun gruppo di test, procedere al controllo normale e anormale. È necessario, inoltre, procedere ad un'analisi dei controlli ad ogni cambio del reagente oppure in occasione di importanti regolazioni della strumentazione. Ciascun laboratorio è tenuto a stabilire un range di controllo che rappresenti la variazione ammessa nelle prestazioni giornalmente per ciascun controllo.

#### VII. Risultati

Arrotondare i tempi di coagulazione relativi a ciascun campione di plasma allo 0,1 secondi più vicino. È possibile, inoltre, indicare un range di riferimento normale (NRR, Normal Reference Range) per effettuare la comparazione. Non annotare i valori del paziente relativi a tempi di coagulazione del plasma di controllo commerciali. I controlli servono esclusivamente a garantire la qualità del sistema di analisi.

**Determinazione dell'INR**

Un effetto indesiderato della terapia anticoagulante per via orale potrebbe essere rappresentato da una tendenza a sanguinare. Per massimizzare gli effetti terapeutici desiderati e ridurre al minimo il sanguinamento, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) consiglia una procedura per standardizzare il test ed il trattamento. Questa procedura si basa sull'International Normalized Ratio (INR).<sup>5,7</sup>

L'INR viene calcolato utilizzando il rapporto tra il PT del paziente ed il valore medio del range di riferimento normale (media <sub>NRR</sub>) in base alla seguente relazione matematica:

INR
=
(



PT
paziente


media

NRR




)

ISI




{\displaystyle INR = \left({\frac {PT\_{paziente}}{media\_{NRR}}}\right)^{ISI}}

Ad esempio, con un ISI pari a 1,00 ed il valore medio normale pari a 12,0 secondi, l'INR relativo ad un PT pari a 40,0 secondi viene calcolato come segue:

INR
=
(



40.0
12.0




)

1.00




=
(3,33)

1.00


=
3,33


{\displaystyle INR = \left({\frac {40,0}{12,0}}\right)^{1,00} = (3,33)^{1,00} = 3,33}

L'International Sensivity Index (ISI) misura la sensibilità della strumentazione/tromboplastina ai fattori di coagulazione. I valori ISI vengono assegnati in rapporto ad un materiale di riferimento primario. I reagenti altamente sensibili presentano dei valori ISI bassi. Conformemente alle raccomandazioni dell'OMS, i valori INR superiori a 5,5 espongono il paziente al rischio di complicanze emorragiche. È generalmente noto che i pazienti in terapia anticoagulante per via orale stabilizzata debbano mantenere un valore di INR pari a 2,0 – 3,5, a seconda delle indicazioni cliniche.<sup>2</sup> Il valore ISI relativo alla Thromboplastin-DS specifico del lotto è riportato sull'etichetta della scatola del kit. Per ulteriori valori ISI della strumentazione contattare il Servizio di assistenza tecnica Fisher Diagnostics Technical Services.

#### VIII. Limitazioni

L'analisi biochimica della coagulazione comprende una serie di reazioni influenzate da numerose condizioni preesistenti all'analisi. Per ottenere risultati riproducibili è necessario controllare tali variabili.<sup>3</sup> È stato notato che talvolta i campioni di pazienti con valori INR oltre l'intervallo terapeutico raccomandato di 2,0–3,5<sup>2</sup> possono dar luogo ad un "Errore di coagulazione 3" nel caso in cui si sia utilizzata la strumentazione ACL. In caso di messaggio di errore è necessario testare il campione con Thromboplastin-DS utilizzando un metodo alternativo.

#### Tecnica

- Il pH aumenterà se il plasma viene esposto all'aria. Conservare i campioni chiusi in contenitori di vetro siliconato oppure di plastica.

- Il plasma mantenuto a 4–8 °C potrebbe subire un'attivazione a freddo riducendo, in tal modo, il PT.<sup>4</sup>
- La Thromboplastin-DS è stata studiata per essere utilizzata a 37 °C ± 0,5 °C. Verificare di frequente la temperatura di tutti gli elementi riscaldanti.
- Tutte le attrezzature di laboratorio devono risultare pulite e prive di tracce di detergenti.
- Per una corretta manutenzione attenersi sempre alle istruzioni fornite dalla ditta produttrice della strumentazione.

#### Sostanze interferenti

- Ossalato di sodio, EDTA ed eparina non sono adatti come anticoagulanti.
- Il PT può essere prolungato da sostanze quali contraccettivi orali, corticosteroidi, EDTA, asparaginasi, clofibrato, eritromicina, etanolo, tetraciclina e anticoagulanti quali eparina e warfarin.<sup>5</sup>
- Il PT può essere ridotto a causa di sostanze tra cui antistaminici, butabarbitalo, caffeina, contraccettivi orali, fenobarbitalo e vitamina K.<sup>5</sup>

#### IX. Valori attesi

Dalla valutazione della Thromboplastin-DS su una popolazione normale eseguita in studi multicentrici sono emersi i seguenti risultati:<sup>9</sup>

Strumento	PT medio (sec.)	Intervallo (+/-2SD)	N
MLA™ Electra 1000C™	13,2	11,4–15,0	40
MLA™ Electra 900C™	13,7	12,4–15,0	20
IL ACL™ 300/3000+	10,5	8,9–12,1	61
Amelung KC 10™	12,7	9,3–14,2	20
Pacific Hemostasis ThromboScreen 400C	13,5	12,2–14,8	38
Pacific Hemostasis ThromboScreen 200	13,5	12,0–15,1	60

Questi valori vanno considerati esclusivamente come linee guida. Ciascun laboratorio deve stabilire un range di riferimento normale (NRR) utilizzando la strumentazione, i metodi di raccolta del sangue e le tecniche di analisi in uso nel proprio laboratorio. Il NRR deve essere nuovamente stabilito o verificato almeno ad ogni cambio del numero di lotto dello stesso reagente.<sup>3,8</sup> Stabilire un nuovo NRR ad ogni cambio di reagente, strumentazione, tecniche di raccolta del sangue o di anticoagulante.

Il tempo di coagulazione del plasma anormale dipende dall'ISI del lotto di reagente in uso.

#### X. Caratteristiche delle prestazioni

**Precisione:** la precisione di risultati del Prothrombin Time dipende da numerosi fattori tra cui la strumentazione, la tecnica ed il reagente utilizzati. La precisione della Thromboplastin-DS deve essere accertata testando su diversi strumenti un campione di plasma normale ed uno anormale. Segue un riepilogo dei risultati.<sup>10</sup>

**Riepilogo degli studi di precisione intra-analisi, %CV (N = 20)**

Campione	MLA Electra 1000C	ThromboScreen 400C	ThromboScreen 200	Amelung KC10
<b>Normale</b>	1,1 <span> </span> %	1,9 <span> </span> %	1,9 <span> </span> %	2,9 <span> </span> %
<b>Anormale</b>	2,8 <span> </span> %	2,5 <span> </span> %	2,3 <span> </span> %	1,1 <span> </span> %

**Sensibilità:** la Thromboplastin-DS rileva i deficit nella via estrinseca come determinato de Prothrombin Time test. La verifica della sensibilità è stata eseguita diluendo un campione di plasma normale combinato con campioni di plasma carenti in modo da ottenere una concentrazione finale compresa tra 10 e 100 %. La verifica del PT di tali campioni è stata eseguita con lo strumento MLA-1000C.<sup>11</sup>

% Fattore	Prothrombin Time (sec.)			
	Fattore II	Fattore V	Fattore VII	Fattore X
100	11,6	11,6	11,8	11,7
50	11,6	13,2	12,6	12,8
40	11,7	13,9	12,8	13,3
30	12,3	14,9	13,5	14,1
20	12,8	15,9	13,9	14,8
10	14,1	18,3	15,2	17,0

**Correlazione:** studi di correlazione sono stati eseguiti rispetto ad altri due reagenti sensibili alla tromboplastina eseguendo un test PT su campioni normali ed anormali. Il test è stato eseguito con lo strumento Stago STA.<sup>12</sup>

	Correlazione PT	Correlazione INR
<b>Thromboplastin-DS rispetto a Reagente A, N = 49</b>	R = 0,98 y = +1,16x + 1,30	R = 0,98 y = 0,89x + 0,05
<b>Thromboplastin-DS rispetto a Reagente B, N = 49</b>	R = 0,95 y = +1,01x +2,20	R = 0,95 y = 0,82x +0,10

#### XI. Bibliografia











- Erichetti, A.M., Holden, A., Ansell, J.: *Management of Oral Anticoagulant Therapy: Experience with an Anticoagulation Clinic*. Arch Inter Med. 144:1966-68, 1984.
- Hirsh, J., Dalen, J.E., Deykin, D., Poller, L.: *Oral Anticoagulants: Mechanisms of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range*. Chest 102(Suppl): 312S-316S, 1992.
- NCCLS: *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline*. NCCLS document H21-A4. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
- Palmer, R.N., Gralnick, H.R.: *Inhibition of the Cold Activation of Factor VII and the Prothrombin Time*. Am J Clin Path. 81: 618-622, 1984.
- Young, D.S., Thomas, D.W., Friedman, R.B., et al: *Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests*. Clin Chem 18:1041, 1972.
- Dalen, J.E., Hirsh, J.: *American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy*. Arch Inter Med. 146:462-472, 1986.
- Palaueri, C., Coccheri, S., Poggi, M., et al: *Oral Anticoagulant Therapy Control: Evidence that the INR Expression Improves the Interlaboratory Comparability of Results. The Bologna Oral Anticoagulant Control Exercise*. Thromb Haemostasis 58:905-910, 1987.
- I dati relativi alla stabilità sono stati ottenuti da DHF.
- 9-12. Informazioni ottenute dal file 510(k).

	Informazioni per gli ordini		
	<b>N. cat.</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Contenuto</b>
	100354	Thromboplastin-DS	10 x 4 mL
	100362	Thromboplastin-DS	10 x 10 mL
	100353	Thromboplastin-DS	10 x 2 mL

#### GARANZIA LIMITATA FISHER DIAGNOSTICS

Fisher Diagnostics (FD) garantisce all'acquirente esclusivamente che i prodotti FD avranno prestazioni conformi a quanto descritto nell'etichetta e nella documentazione del prodotto. L'acquirente è tenuto ad accertare l'idoneità dei prodotti FD alle applicazioni specifiche. In caso di un prodotto non conforme o difettoso, l'unico obbligo di FD è rappresentato, a sua discrezione, dalla sostituzione oppure dal rimborso del prezzo di acquisto. FD RIFIUTA QUALSIASI ALTRA GARANZIA, ESpressa O IMPLICITA, INCLUSE LE GARANZIE DI COMMERCIALIZZITÀ ED IDONEITÀ A QUALSIASI SCOPO PARTICOLARE. Né la FD né le sue affiliate saranno in alcun caso ritenute responsabili di perdite o danni incidentali o indiretti.

All other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries. ACL is a registered trademark of Instrumentation Laboratory. MLA Electra 900C and MLA Electra 1000C are registered trademarks of Instrumentation Laboratory. Amelung KC10 is a registered trademark of Trinity Biotech

Symbols Key	
	Manufacturer Hersteller Fabricant Fabricante Fabbricante
	<i>In Vitro</i> Diagnostic Medical Device Medizinprodukt für die <i>in-vitro</i> -Diagnostik Matériel médical pour utilisation diagnostique <i>in vitro</i> Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i> Dispositivo medico per diagnosi <i>in vitro</i>
	Lot Number Chargennummer Numéro de lot Número de lote Numero di lotto
	Use By Verfallsdatum Utiliser jusque Fecha de caducidad Da utilizzare entro
	Temperature Limitation Temperatureinschränkungen Limite de température Limite de temperatura Limiti di temperatura
	CE Mark CE-Markierung Marquage CE Marca CE Marchio CE
	Catalogue Number Katalognummer Référence catalogue Número de catálogo Numero di catalogo
	Consult Instructions for Use Bedienungsanleitung lesen Consulter le manuel d'utilisation Consultar las instrucciones de uso Consultare le istruzioni per l'uso
	Authorized Representative in the European Community Autorisierte Vertretung in der Europäische Gemeinschaft Représentant agréé pour La Communauté européen Representante autorizado en la Comunidad Europea Rappresentante autorizzato nella Comunità europea
	Caution, consult accompanying document Vorsicht: unbedingt das beiliegende Dokument lesen Attention, consultez la documentation jointe Precaución: consulte la documentación adjunta Attenzione, consultare la documentazione allegata



**EC REP**

MDCI Ltd.  
Arundel House  
1 Liverpool Gardens  
Worthing, West Sussex BN11 1SL UK



Fisher Diagnostics  
a division of Fisher Scientific Company, LLC  
a part of Thermo Fisher Scientific Inc.  
Middletown, VA 22645-1905 USA  
Phone: (800) 528-0494  
(540) 869-3200  
Fax: (540) 869-8132

840587

Rev. R1

**Thermo**  
S C I E N T I F I C