

This test is WAIVED under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). If a laboratory modifies the test instructions, the test will no longer be considered waived.

INTENDED USE

The VerifyNow Aspirin Test is a qualitative test to aid in the detection of platelet dysfunction due to aspirin ingestion in citrated whole blood for the point of care or laboratory setting.

This test is not for use in patients with underlying congenital platelet abnormalities, patients with non-aspirin induced acquired platelet abnormalities or in patients receiving non-aspirin anti-platelet agents (may be used in patients treated with selective COX-2 inhibitors, e.g., celecoxib (Celebrex®)).

PRODUCT DESCRIPTION

The VerifyNow System is a turbidimetric based optical detection system which measures platelet induced aggregation. The system consists of an instrument, a disposable test device and quality control materials. See **Figure 1** for a representation of the test device. Quality control measures include an instrument based electronic quality control (EQC), two levels of wet quality controls (WQC), and internal quality controls. The instrument manages all test sequencing, temperature, reagent-sample mixing and performs self-diagnostics. Upon completion of the test the degree of platelet function is determined and the result is displayed. The device contains a lyophilized preparation of human fibrinogen-coated beads, platelet agonist, and buffer. The whole blood patient sample is automatically dispensed from the blood collection tube into the device by the instrument, with no blood handling required by the user.

PRINCIPLE

Aspirin affects platelet function by irreversibly inhibiting the cyclooxygenase-1(COX-1) enzyme involved in the conversion of arachidonic acid to thromboxane A₂, which ultimately activates the GPIIb/IIIa receptors involved in platelet aggregation. If aspirin has produced the expected anti-platelet effect, such aggregation will not occur. The VerifyNow Aspirin Test incorporates the agonist arachidonic acid to activate platelets. The Aspirin Test is designed to measure platelet function based upon the ability of activated platelets to bind fibrinogen. Fibrinogen-coated microparticles aggregate in whole blood in proportion to the number of unblocked platelet GP IIb/IIIa receptors. Light transmittance increases as activated platelets bind and aggregate fibrinogen-coated beads. The instrument measures this change in optical signal caused by aggregation.

MATERIALS PROVIDED

- 10 (PN: 85053-10) or 25 (PN: 85053) VerifyNow Aspirin Test devices, individually sealed in foil pouches. Each test device contains lyophilized fibrinogen-coated beads, platelet agonist, peptide, bovine serum albumin, stabilizer, and buffer.

REAGENT STORAGE AND HANDLING

- Test Device Kit Indicator: Each VerifyNow Test kit has a temperature indicator on the outside of the packaging. The user is instructed to inspect the indicator upon receipt of the kit. If the indicator has changed color, the kit has been exposed to elevated temperature, and a Wet Quality Control (WQC) Level 2 must be run to ensure that the reagents are performing properly. The Temperature Indicator detects errors due to adverse environmental conditions.
- Store test devices at 2°C to 25°C (36°-77°F).
- If refrigerated, allow test devices to reach room temperature 18° to 25°C (64°- 77°F) prior to use.
- Test device should remain sealed in the foil pouch until ready for use to prevent damage by humidity.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

- Greiner Bio-One Vacuette® 2ml blood collection tubes containing 3.2% sodium citrate. Greiner Catalog # 454322 or Nipro catalog #NP-CW0185-1 blood collection tubes (1.8ml) containing Sodium Citrate (3.2%).
- VerifyNow Instrument with Electronic Quality Control (EQC).
- VerifyNow Assay WQC, Catalog #85047.

GENERAL PRECAUTIONS

- For *in vitro* diagnostic use.
- The VerifyNow Instrument and its components should only be used as directed in the User Manual.
- Do not use the VerifyNow Aspirin Test device or WQC materials beyond the expiration date.
- All patient samples should be handled as if capable of transmitting disease.
- Samples should be treated as biohazardous material and handled according to the institution's policies.
- The reagents are manufactured with a material purified from human plasma that was found negative for all communicable diseases tested, including HIV-1, HIV-2, Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and HCV. Handle test device as biohazardous material and dispose of in an appropriate manner.

SAMPLE COLLECTION AND HANDLING

All whole blood samples must be tested from **Greiner Bio-One Vacuette® 2ml** partial fill 3.2% sodium citrate vacuum collection tubes or Nipro catalog #NP-CW0185-1 blood collection tube (1.8 mL) containing 3.2% sodium citrate. Samples should be collected between 2 and 30 hours after ingestion of aspirin. Blood must set a minimum of 30 minutes after collection before test but no longer than 4 hours.

Instructions for Sample Collection Directly Into Vacuum Collection Tubes:

1. Whole blood may be collected from venous or arterial sites using a 21 gauge or larger needle in partial fill 3.2% citrate vacuum collection tube. Blood samples should be obtained from an extremity free of peripheral venous infusions.
2. Collect a discard tube first (at least 2 mL).
3. Gently invert the sample tube at least 5 times to ensure complete mixing of the contents.

Special Instructions if blood is obtained from an indwelling catheter:

1. Whole blood samples that are obtained from an indwelling catheter should be collected after sufficient discard (approximately 5 mL) has been drawn to clear the line. Ensure indwelling catheter is free of clots.
2. When using a syringe, transfer blood to the appropriate blood collection tube **immediately** after collection.
3. Gently invert the sample tube at least 5 times to ensure complete mixing of the contents.

Sample Collection Precautions:

- Improper blood collection techniques may cause an Error 24 result. Refer to the Quality Control section of this package insert for additional information.
- If drawing blood for a CBC at the same time as sample collection for VerifyNow Aspirin Test, fill the CBC tube last.
- Do not freeze or refrigerate sample.
- Collection of the blood sample should be performed with care to avoid hemolysis or contamination by tissue factors. Samples with any evidence of clotting should not be used.
- Always ensure collection tubes are filled to the indicated fill volumes. At altitudes greater than 2500 feet above sea level, blood collection tubes may not fill to the specified volume, which results in an incorrect ratio of blood to anticoagulant. Users at these elevations should refer to their facility's blood collection protocols for instructions to properly fill blood collection tubes.
- Samples should be collected and handled according to the institution's policies and procedures pertaining to biohazardous material.

TEST PROCEDURE

1. Refer to the VerifyNow System User Manual for complete operating instructions.
2. Open the foil pouch and remove the test device. Test devices should only be handled by finger grip. (See **Figure 1**)
3. Remove the needle's protective sheath from the test device by pulling directly up on the sheath. Do not twist the sheath as this may remove the needle.
4. At the instrument prompt, insert the test device into the instrument.
5. At the instrument prompt, gently invert the sample tube at least 5 times, and insert onto the needle of the test device. If your instrument has a test port cover, close it now. If not, proceed to Step 6.
6. The instrument will run the test and display the result in approximately five minutes.

CAUTION: Sample is under pressure. Do not remove sample tube from device. Only remove test device from the instrument after test is completed.

7. Remove the device by grasping the device finger grip and pulling straight up.
8. Do not remove the tube from the device. Dispose of the device/sample tube in an appropriate biohazard waste container.

REPORTED RESULTS

Test results are reported as Aspirin Reaction Units (ARU), which are calculated as a function of the rate of aggregation. Interpretation of results is based on the following assigned cutoffs:

Interpretation of Results:

≥ 550 ARU - Platelet dysfunction consistent with aspirin has not been detected

< 550 ARU - Platelet dysfunction consistent with aspirin has been detected

Results should be interpreted in conjunction with other laboratory and clinical data available to the clinician.

INSTRUMENT MESSAGES

Under certain conditions, a test run may be aborted. In this case, the instrument will display an Error or Attention message. Please refer to the VerifyNow User Manual for a more detailed explanation of these messages.

CALIBRATION

VerifyNow Aspirin Test devices are calibrated at the factory. This calibration information is contained in the barcode on the pouch of each device. The barcode must be scanned whenever a new lot of devices is to be tested. If a new lot of devices is being used, the instrument will prompt the user by displaying a barcode icon after the test device is inserted.

- At the prompt, place the device pouch in front of the barcode reader found on the left side of the instrument, so that the barcode on the pouch lines up with the barcode reader.
- An audible beep will be heard when the instrument receives the required information.
- The user needs only to perform this action once per lot.

QUALITY CONTROL

The VerifyNow System includes several quality control mechanisms that detect errors due to system failures, adverse environmental conditions, and operator performance.

The manufacturer recommends that an Electronic Quality Control (EQC) be run once per day. This reusable device verifies instrument optics, pneumatics and reagent mixing functions.

The VerifyNow Aspirin Test also contains the following internal controls:

- The instrument automatically verifies sample filling, correct fluid transfer, and mixing. It also monitors the electronic and mechanical components.
- Each test device incorporates two levels of quality control to identify invalid test runs caused by random errors, reagent degradation, or inappropriate blood samples. Before platelet activation and fibrinogen binding begin, the negative internal control performs a test for non-specific aggregation. A failure of this test will result in an Attention message (Attention 24) by the VerifyNow Instrument, and no ARU result will be reported.
- During the active phase of the test, the positive internal control monitors the reaction and calculates Control Units, which must fall within specified limits. A failure of the positive control may be indicative of reagent degradation or an abnormal sample. The VerifyNow Instrument will report an Attention 24 or Attention 28 message, and no Aspirin Reaction Units (ARU) will be reported.

In the case of an Attention 24, an Electronic Quality Control (EQC) should be performed to test instrument function. If the EQC passes, the VerifyNow System is functioning normally. In these cases, the problem may be associated with the blood sample and the following causes for Attention 24 should be investigated:

- The patient being tested is on an interfering substance such as abciximab (ReoPro®), eptifibatide (Integrilin®), or tirofiban (Aggrastat®).
- An improper blood collection technique was used to draw the sample.
- The discard tube was used to run the test.
- The patient being tested has a low platelet count, a low hematocrit or an inherited platelet disorder.
- A Wet Quality Control sample was run in Patient Test mode rather than QC mode.

If none of the above can be determined to be the cause of the Attention 24, Wet Quality Control (WQC) Level 2 may be run to confirm the integrity of the test device and the reagents.

In the case of Attention 28, an Electronic Quality Control (EQC) should be performed to test instrument function. If the EQC passes, the VerifyNow System is functioning normally. In these cases, the problem may be associated with the blood sample and the following causes for Attention 28 should be investigated:

- The patient being tested has a hematocrit outside of the applicable range.
- An improperly mixed sample was used to run the test.
- The sample was not run within the specified period of time.

If none of the above can be determined to be the cause of the Attention 28, Wet Quality Control (WQC) Level 2 may be run to confirm the integrity of the test device and the reagents.

Wet Quality Control Materials (WQC) are available from Accumetrics for verifying the integrity of the VerifyNow System. VerifyNow WQC Level 1 and Level 2 are formulated at clinically relevant levels and can be used as part of a laboratory quality control program. The WQC materials are formulated to detect major system failures.

VerifyNow Assay WQC Kit (Catalog #85047) is available from Accumetrics.

The manufacturer recommends that a Level 2 WQC be run once each time a new lot or a new shipment of VerifyNow Aspirin Test kits is received. Control ranges are included in the "Expected Values" section of the control package insert. If the control material does not produce a result within the values stated, repeat the procedure using a new device and WQC material. If the value is still incorrect, call Accumetrics' Technical Support for assistance.

TEST LIMITATIONS

The lyophilized reagent is hygroscopic and can degrade after prolonged exposure to room air. Therefore, the device should be used shortly after removal from the foil pouch.

When results are not within the expected limits, the possibility of improper specimen collection or handling should be investigated. Repeat the test using a new device and specimen.

Patients with inherited platelet disorders such as von Willebrand Factor Deficiency, Glanzmann Thrombasthenia and Bernard-Soulier Syndrome have not been studied with the VerifyNow Aspirin Test. Patients receiving the following anti-platelet agents may not be tested with VerifyNow Aspirin Test, based on documented interference testing results: GPIIb/IIIa inhibitors, dipyridamole, clopidogrel, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which inhibit COX-1 and/or COX-1, COX-2 enzymes (ibuprofen, naproxen, diclofenac, indomethacin, and piroxicam).

The performance of VerifyNow Aspirin Test on patients with acquired non-drug induced platelet abnormalities is not known.

Patients who have been treated with Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor drugs should not be tested until platelet function has recovered. This time period is approximately 14 days after discontinuation of drug administration for abciximab (ReoPro) and up to 48 hours for eptifibatide (Integrilin) and tirofiban (Aggrastat). The platelet function recovery time varies among individuals and is longer for patients with renal dysfunction.

VerifyNow Aspirin Test results should be interpreted in conjunction with other clinical and laboratory data available to the clinician.

SERVICE

The VerifyNow Instrument is not intended to be serviced by the user. Instruments in need of repair are required to be returned to Accumetrics. If there are problems related to the VerifyNow System, call Accumetrics' Technical Support at (800) 643-1640 (US) or +1 (858) 643-1600 (Intl).

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

A clinical study was performed with the VerifyNow Aspirin Test on patients at three centers. The study objective was to demonstrate the ability of the VerifyNow Aspirin Test to measure platelet dysfunction due to aspirin. Venous whole blood samples in 3.2% sodium citrate were collected from 65 patients on chronic aspirin therapy (81 mg per day) and 71 patients before and after ingesting 325 mg of aspirin and tested in duplicate with the VerifyNow Aspirin Test. Patients were verbally screened for enrollment into the clinical trial based on stated history of vascular disease or existence of at least two of eight risk factors for developing vascular disease as noted in American Heart Association criteria (current or previous history of smoking, hypertension, hyperlipidemia, family history of vascular disease, post-menopausal females, diabetes mellitus, morbid obesity, or sedentary lifestyle). (See **Table 1**).

Data does not include patients that indicated they were currently on other known anti-platelet agents, or had non-aspirin induced abnormalities of platelet dysfunction, whether acquired or congenital.

VerifyNow Aspirin Test results (duplicates) were evaluated against the presence and absence of aspirin ingestion. See the concordance table (**Table 2**) and dot plot demonstrating the pre- and post-Aspirin results (**Figure 2**).

EXPECTED VALUES

A reference range of ARU values was calculated from all patients enrolled in the clinical study. Results are illustrated in a non-parametric frequency distribution in **Figure 3**. Values are distributed as pre-aspirin and post-aspirin. The reference range for pre-aspirin samples is 620-672 ARU (2.5 to 97.5 percentile).

Precision

Simple and complex precision were calculated for VerifyNow Aspirin Test. Simple precision was determined with VerifyNow Test WQC Level 1 and Level 2. Three lots of devices were each tested 20 times on one lot of each level of control. The results are presented in **Table 3**.

Complex precision was calculated using whole blood from a volunteer donor over 20 days for a total of 80 data points. The within-run CV presented in **Table 4** is defined by NCCLS guidelines.

EXPECTED PERFORMANCE IN WAIVED TESTING SITES

Field studies were conducted at three non-laboratory sites, where 65 people with no laboratory training were chosen from the general population to run the VerifyNow Aspirin Test. Each person read the instructions and then tested three prepared samples at three different ARU levels (**Table 5**).

Each person then scored the test result as (+) for ARU greater than 550 ARU and (-) for ARU less than 550 ARU. At each test site a trained user tested and scored the same samples. All 65 untrained users correctly scored Sample A as negative (-) and Samples B and C as positive (+). There was 100% agreement between the trained and untrained users at all three test sites.

INTERFERENCE STUDIES

Laboratory testing was performed to determine the effects of several classes of drugs on VerifyNow Aspirin Test results. The following medications may cause a change in platelet function. The following information should be considered for patients who are to be tested with the VerifyNow Aspirin Test.

- **P2Y12 Inhibitors:** Plavix®, Ticlid®, and Effient® are commonly prescribed in conjunction with aspirin. While infrequent, these agents may cause a reduction of ARU in some patients. However, the effect of the P2Y12 inhibitors did not affect the categorization of patients taking aspirin as having platelet dysfunction (i.e. ARU < 550) due to aspirin ingestion. The duration of inhibitory effects varies among these P2Y12 inhibitors. Average durations are listed below:
 - Plavix (up to 5 days)
 - Ticlid (up to 5 days)
 - Effient (up to 10 days)
- **Other Anti-Platelet Agents:** These agents can all inhibit platelet function and may result in a decreased ARU value independent of the effects of aspirin. The duration of inhibitory effects varies among drugs. Average duration times are listed for each drug.
 - Aggrenox (10 days)
 - Persantine (12 hours)
 - Pletal/Cilostazol (12 hours)
- **NSAIDs:** Like aspirin (ASA), NSAIDs have been documented to inhibit platelet function. Unlike ASA, NSAIDs do not irreversibly inhibit platelet function. This may lead to less platelet inhibition by ASA if the NSAID and ASA are taken at the same time. Average duration times for these inhibitory effects are given for each drug.
 - Ibuprofen (Motrin, Advil) (8 hours)
 - Naproxen (Aleve, Anaprox, Napreelan, Naprosyn) (24 hours)
 - Diclofenac (Voltaren, Cataflam) (24 hours)
 - Indocin (24 hours)
 - Feldene (50 hours)

- **GP IIb/IIIa Inhibitors:** Patients who have been administered tirofiban (Aggrastat®) or eptifibatid (Integrilin®) within two days, or abciximab (ReoPro®) within two weeks should not be tested.

Other classes of commonly used drugs were tested with no significant effect on VerifyNow Aspirin Test performance (antioxidants, ACE inhibitors, antiarrhythmics, anticoagulants, antidepressants, insulin, allopurinol, alcohol, beta blockers, bronchodilators, calcium channel blockers, gastrointestinal medications, betamethasone, lovastatin, and the thyroid hormone L-thyroxine). The thrombolytic agent streptokinase showed a measurable inhibition of platelet function, as measured by the VerifyNow Aspirin Test.

Laboratory and clinical testing was performed to assess the effect of the levels of several blood constituents:

Test performance was not affected by hematocrit values between 29-56%, platelet count values of $\geq 92,000$ platelets per microliter or moderate to extensive blood hemolysis induced by physical manipulation. The degree of hemolysis was determined by visual examination of plasma from centrifuged samples collected concurrently with VerifyNow Aspirin Test samples.

No significant interference was observed on samples studied with triglyceride concentrations up to 577 mg/dL.

Fibrinogen levels between 164-529 mg/dL were tested with the VerifyNow Aspirin Test. No known relationship exists between performance of VerifyNow Aspirin Test and fibrinogen levels.

REFERENCE SECTION:

FIGURE 1. Test Device

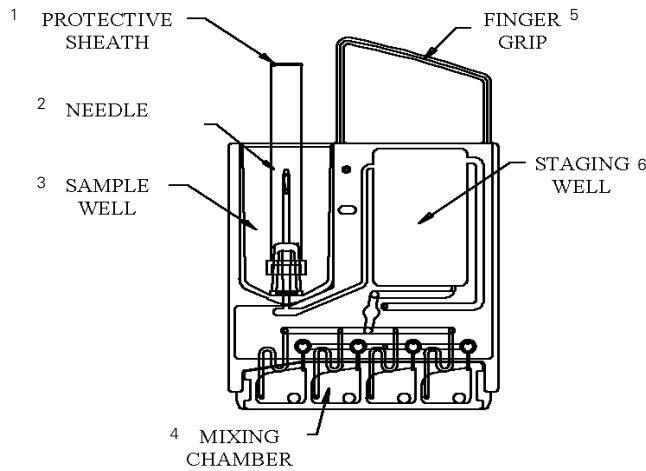


Figure 2. Aspirin (ARU) values pre- and post-Aspirin results

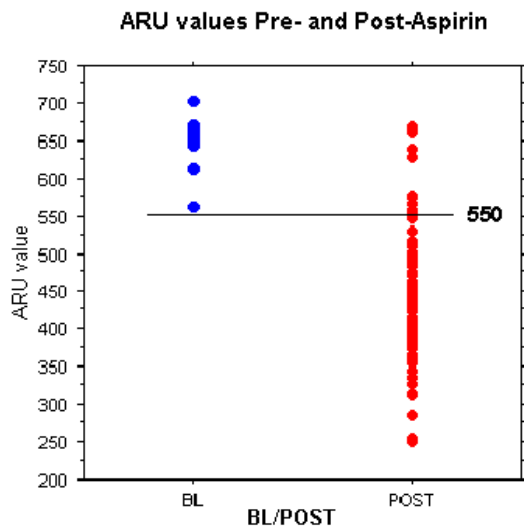


Figure 3. Aspirin ARU reference ranges

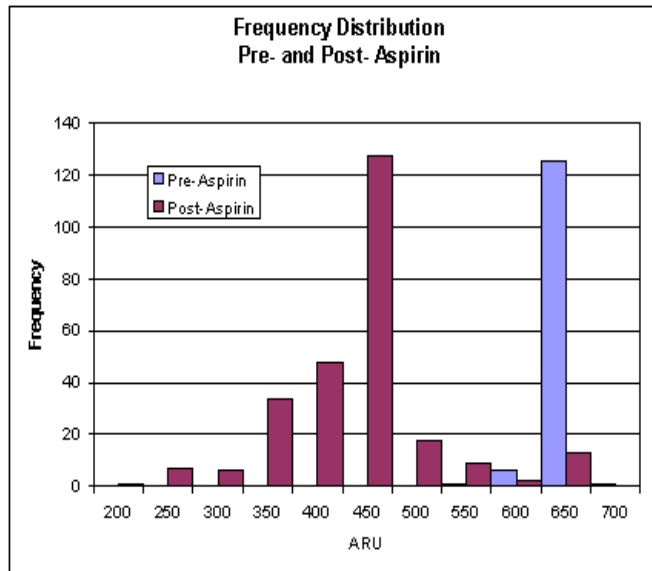


Table 1. % Patients enrolled in clinical trial

% of Patients Enrolled	
History of cardiovascular disease	28.7%
Two risk factors	33.8%
Three risk factors	23.5%
Four or more risk factors	14.0%
Demographics	
Gender	69% Female; 31% Male
Age range	21 to 89 years
Ethnicity	
Caucasian	79.4%
African-American	0.7%
Asian	2.9%
Hispanic	14.7%
Other	2.2%

Table 2. Aspirin concordance results

Test Result	ASPIRIN STATE	
	PRESENT	ABSENT
POSITIVE <550 ARU	245	0
NEGATIVE ≥ 550 ARU	23	141

Aspirin Present:
Sensitivity = 91.4%
Specificity = 100%

Table 3. Aspirin simple precision results

		Precision			
Device		ARU	SD	CV*	
Level 1	Lot	N	Mean		
	1	20	350	0	0
	2	20	350	0	0
	3	20	350	0	0
Level 2					
	1	20	608	12	2.0
	2	20	609	10	1.6
	3	20	618	10	1.6

*The manufacturer's specification for the coefficient of variation is $\leq 10\%$.

Table 4. Aspirin complex precision using a single patient

NCCLS Complex Precision Statistics Whole Blood						
		Within-Run			Total	
n	n	ARU	SD	CV%	SD	CV%
(days)	(results)	Mean				
20	80	636	2.7	0.4	3.9	0.6











Table 5. Waived Testing Site Performance

Sample	Target ARU Level
A (-)	350
B (+)	625 - 650
C (+)	725 - 750

Bibliography:

1. Collaboration Overview of Randomized Trials of Anti-platelet Therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106
2. Awry, E H, Loscalzo, J. Aspirin. Circulation 2000;101:1206-1218.
3. Stafford, R. Aspirin Use Is Low Among United States Outpatients With Coronary Artery Disease. Circulation 2000;101:1097-1101.


EXPLANATION OF SYMBOLS

-  Lot Number
-  Catalog Number
-  In Vitro Diagnostic Use
-  Authorized Representative in the European Community
-  Origin: Human
-  Manufacturer
-  Use By
-  Temperature Limits
-  Caution: Consult accompanying documents
-  Contains sufficient for 25 tests



Accumetrics Inc.®
San Diego, CA 92121
Accumetrics (US) 800-643-1640



MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover, Germany 

Celebrex® is a registered trademark of Pharmacia, Peapack, NJ.
Vacuette® is a registered trademark of Greiner, Kremsmeunster, Austria.
ReoPro® is a registered trademark of Eli Lilly and Company.
Integrilin® is a registered trademark of Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Aggrastat® is a registered trademark of Medicure International, Inc.

U.S. Pat. D 409.758 and Others Pending.

Ce test est EXCLU aux termes des Amendements de 1988 portant sur l'Amélioration des Laboratoires Médicaux (CLIA). Si un laboratoire modifie les instructions jointes au test, le test ne sera plus considéré comme exclu.

INDICATION

Le test VerifyNow Aspirin est un test qualitatif destiné à faciliter la détection d'un dysfonctionnement des plaquettes dû à l'ingestion d'aspirine pratiqué sur du sang entier citraté au laboratoire ou dans un centre de soins.

Ce test n'est pas destiné aux patients porteurs d'anomalies plaquettaires congénitales sous-jacentes, aux patients porteurs d'anomalies plaquettaires non induites par l'aspirine ou aux patients recevant des agents anti-plaquettaires autres que l'aspirine (il peut être utilisé pour les patients traités par des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, p. ex., celecoxib (Celebrex®)).

DESCRIPTION DU PRODUIT

Le système VerifyNow est un système de détection optique basé sur la turbidimétrie qui mesure l'agrégation induite par les plaquettes. Le système se compose d'un instrument, d'un dispositif de dosage jetable et du matériel de contrôle de la qualité. Voir la **figure 1** pour une illustration du dispositif de dosage. Les mesures du contrôle de la qualité incluent un contrôle de la qualité électronique (CQE) au moyen de l'instrument, des contrôles de la qualité humide (CQH) à deux concentrations différentes et des contrôles internes de la qualité. L'instrument gère l'ensemble de la séquence de dosage, la température, le mélange réactif-échantillon et exécute des auto-diagnostics. À la fin du test, le degré de la fonction plaquettaire est déterminé et le résultat est affiché. Le dispositif contient une préparation lyophilisée de billes revêtues de fibrinogène humain, un agoniste des plaquettes et du tampon. L'échantillon de sang entier du patient est automatiquement distribué depuis le tube de prélèvement sanguin vers le dispositif par l'instrument, évitant ainsi toute manipulation de l'échantillon de sang par l'utilisateur.

PRINCIPE

L'aspirine affecte la fonction plaquettaire en inhibant de façon irréversible l'enzyme cyclo-oxygénase-1 (COX-1) impliquée dans la conversion de l'acide arachidonique en thromboxane A₂, ce qui active en fin de compte les récepteurs de la GP IIb/IIIa impliqués dans l'agrégation des plaquettes. Si l'aspirine produit l'effet anti-plaquettaire attendu, cette agrégation ne se produira pas. Le test VerifyNow Aspirin utilise de l'acide arachidonique, un agoniste des plaquettes, afin d'activer ces dernières. Le test Aspirin est conçu pour mesurer la fonction plaquettaire d'après la capacité des plaquettes activées de lier le fibrinogène. Dans le sang entier, des microparticules revêtues de fibrinogène s'agrègent en proportion des récepteurs GP IIb/IIIa plaquettaires non bloqués. La transmission lumineuse augmente lorsque les plaquettes activées lient et agrègent les billes recouvertes de fibrinogène. L'instrument mesure le changement du signal optique causé par l'agrégation.

MATÉRIEL FOURNI

- 10 (réf. : 85053-10) ou 25 (réf. : 85053) dispositifs de dosage VerifyNow Aspirin, conditionnés individuellement dans des sachets en aluminium hermétiquement scellés. Chaque dispositif de dosage contient des billes revêtues de fibrinogène lyophilisé, de l'agoniste plaquettaire, du peptide, de l'albumine sérique bovine, du stabilisant et du tampon.

CONSERVATION ET MANIPULATION DES RÉACTIFS

- Indicateur du lot de kits de dosage : Chaque lot de kits de dosage VerifyNow contient un indicateur de température situé à l'extérieur du paquet. L'utilisateur est invité à vérifier l'indicateur à la réception du lot. Si l'indicateur a changé de couleur, cela signifie que le lot a été exposé à une température élevée et un contrôle de qualité humide (CQH) niveau 2 doit être exécuté pour garantir que les réactifs fonctionnent correctement. L'indicateur de température détecte les erreurs dues à des conditions ambiantes néfastes.
- Conserver les dispositifs de dosage entre 2 °C et 25 °C (36 °F et 77 °F).
- En cas de réfrigération, laisser les dispositifs de dosage revenir à la température ambiante, à savoir entre 18 °C et 25 °C (64 °F et 77 °F), avant utilisation.
- Laisser le dispositif de dosage dans son sachet en aluminium jusqu'à son utilisation pour éviter qu'il ne soit exposé à l'humidité.

MATÉRIEL NÉCESSAIRE MAIS NON FOURNI

- Tubes de prélèvement sanguin Bio-One Vacuette® Greiner de 2 ml contenant 3,2 % de citrate de sodium. Tubes de prélèvement sanguin Grenier, numéro de catalogue 454322, ou Nipro, numéro de catalogue NP-CW0185-1 (1,8 ml) contenant 3,2 % de citrate de sodium.
- Instrument VerifyNow avec contrôle de la qualité électronique (CQE).
- Contrôle de la qualité humide de l'essai VerifyNow, numéro de catalogue 85047.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Pour usage diagnostique *in vitro*.
- L'instrument VerifyNow et ses composants doivent être utilisés conformément au manuel d'utilisation.
- Ne pas utiliser le dispositif de dosage VerifyNow Aspirin ou le matériel de CQH au-delà de leur date de péremption.
- Tous les échantillons des patients doivent être manipulés comme s'ils étaient susceptibles de transmettre des maladies.
- Les échantillons doivent être traités comme des matériaux biologiques dangereux et manipulés conformément aux procédures en vigueur dans l'établissement.
- Les réactifs sont fabriqués à partir d'une substance purifiée provenant de plasma humain s'étant révélé négatif pour toutes les maladies transmissibles testées, notamment le VIH-1, le VIH-2, l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg) et le VHC. Manipuler le dispositif de dosage comme une substance biologique dangereuse et l'éliminer de la manière qui convient.

PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS

Tous les échantillons de sang entier doivent être testés à partir de tubes de prélèvement sous vide **Bio-One Vacuette® Grenier de 2 ml** à remplissage partiel contenant 3,2 % de citrate de sodium ou du tube de prélèvement Nipro de 1,8 ml (numéro de catalogue NP-CW0185-1) contenant 3,2 % de citrate de sodium. Les échantillons devraient être prélevés entre 2 et 30 heures après l'ingestion de l'aspirine. Après le prélèvement et avant l'analyse, laisser l'échantillon de sang reposer pendant au moins 30 minutes, mais pas plus de 4 heures.

Instructions pour le prélèvement des échantillons effectués directement dans les tubes de prélèvement sous vide :

1. Le sang entier peut être prélevé à partir de sites veineux ou artériels à l'aide d'une aiguille de calibre 21 G ou plus dans un tube de prélèvement sous vide à remplissage partiel contenant 3,2 % de citrate de sodium. Les échantillons doivent être obtenus à partir d'une extrémité dépourvue de perfusion veineuse périphérique.
2. Prélever d'abord un tube à jeter (au moins 2 ml).
3. Retourner délicatement le tube d'échantillon au moins 5 fois afin d'assurer le mélange complet de son contenu.

Instructions particulières pour le prélèvement sanguin effectué au moyen d'un cathéter à demeure :

1. Un prélèvement (environ 5 ml) sur tube sec doit être fait afin de purger la tubulure avant de prélever les échantillons de sang entier au moyen d'un cathéter à demeure. Vérifier qu'il n'y a aucun caillot dans le cathéter à demeure.
2. Lors de l'utilisation d'une seringue, transférer **immédiatement** le sang dans le tube de prélèvement approprié.
3. Retourner délicatement le tube d'échantillon au moins 5 fois afin d'assurer le mélange complet de son contenu.

Précautions à prendre lors du prélèvement des échantillons :

- Une technique de prélèvement de sang incorrecte risque de déclencher un message d'erreur (Error 24). Consulter la section contrôle de la qualité de cette notice pour de plus amples renseignements.
- Si, lors du prélèvement pour le test VerifyNow Aspirin, du sang est aussi prélevé pour un hémogramme, remplir le tube pour l'hémogramme en dernier.
- Ne pas congeler ou réfrigérer l'échantillon.
- Le prélèvement de l'échantillon de sang doit être réalisé avec soin afin d'éviter l'hémolyse ou la contamination par des facteurs tissulaires. Les échantillons présentant des signes de coagulation ne doivent pas être utilisés.
- Toujours s'assurer que les tubes de prélèvement sont remplis jusqu'aux graduations indiquées. À des altitudes supérieures à 762 m au-dessus du niveau de la mer, les tubes de prélèvement sanguin risquent de ne pas se remplir jusqu'à la graduation spécifiée, ce qui entraîne un rapport incorrect du sang par rapport à l'anticoagulant. Les utilisateurs travaillant à ces altitudes doivent consulter les protocoles de prélèvement sanguin de leur établissement pour savoir comment remplir les tubes correctement.
- Les échantillons doivent être prélevés et manipulés selon les règles et procédures de l'établissement en vigueur concernant les déchets contaminés.

DÉROULEMENT DU TEST

1. Consulter le guide de l'utilisateur du système VerifyNow pour obtenir les instructions complètes sur son fonctionnement.
2. Ouvrir le sachet en aluminium et en retirer le dispositif de dosage. Ne manipuler les dispositifs de dosage que par leur poignée. (Voir la **figure 1**)
3. Retirer la gaine protectrice de l'aiguille du dispositif de dosage en tirant directement dessus. Ne pas tordre la gaine pour éviter de détacher l'aiguille.
4. À l'invite de l'instrument, insérer le dispositif de dosage dans l'instrument.
5. À l'invite de l'instrument, retourner délicatement le tube à échantillon au moins 5 fois, puis l'enfiler sur l'aiguille du dispositif de dosage. Si votre instrument dispose d'un couvercle de puits d'analyse, fermez-le. Sinon, passez à l'étape 6.
6. L'instrument fait l'analyse et affiche le résultat en 5 minutes environ.

MISE EN GARDE : L'échantillon est sous pression. Ne pas retirer le tube à échantillon du dispositif. Ne retirer le dispositif de dosage de l'instrument qu'une fois le test terminé.

7. Retirer le dispositif en le saisissant par la poignée et en le tirant vers le haut.
8. Ne pas retirer le tube du dispositif. Jeter l'ensemble dispositif-tube à échantillon dans un récipient approprié pour les déchets biologiques dangereux.

RAPPORTS DES RÉSULTATS

Les résultats du dosage sont indiqués en unités de réaction à l'aspirine (ARU), lesquelles sont calculées en tant que fonction du taux de l'agrégation. L'interprétation des résultats est basée sur les seuils prédéfinis suivants :

Interprétation des résultats :

≥ 550 ARU - Un dysfonctionnement des plaquettes correspondant à l'aspirine ingérée n'a pas été détecté

< 550 ARU - Un dysfonctionnement des plaquettes correspondant à l'aspirine ingérée a été détecté

Le clinicien doit interpréter les résultats en prenant en compte les autres données cliniques et de laboratoire dont il dispose.

MESSAGES DE L'INSTRUMENT

Dans certaines conditions, il est possible d'annuler un dosage. Lorsque cela arrive, l'instrument affiche un message d'erreur (Error) ou d'avertissement (Attention). Consulter le manuel d'utilisation du VerifyNow pour de plus amples détails sur ces messages.

ÉTALONNAGE

Les dispositifs de dosage VerifyNow Aspirin sont étalonnés en usine. L'information relative à cet étalonnage est contenue dans le code à barres figurant sur le sachet du dispositif. Le code à barres doit être lu chaque fois qu'un nouveau lot de dispositifs doit être testé. Si un nouveau lot de dispositifs est utilisé, l'instrument affichera une icône symbolisant un code à barres après que le dispositif de dosage y aura été inséré.

- À l'invite, placer le sachet du dispositif en face du lecteur de code à barres qui se trouve à gauche de l'instrument, de sorte que le sachet soit aligné avec le lecteur de code à barres.
- Un bip retentit une fois que l'instrument a reçu toutes les informations nécessaires.
- Cette action ne doit être effectuée qu'une fois pour chaque lot.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Le système VerifyNow inclut plusieurs mécanismes de contrôle de la qualité qui détectent les erreurs dues aux défaillances du système, aux conditions ambiantes défavorables et aux manœuvres erronées de l'opérateur.

Le fabricant recommande d'effectuer un contrôle de la qualité électronique (CQE) une fois par jour. Ce dispositif réutilisable vérifie les éléments optiques et pneumatiques de l'instrument ainsi que le mélange des réactifs.

Le test VerifyNow Aspirin contient également les contrôles internes suivants :

- Vérification automatique du remplissage des échantillons, du transfert correct des liquides et du mélange. Il contrôle également les composants électroniques et mécaniques.
- Chaque dispositif de dosage contient deux niveaux de contrôle de la qualité pour identifier les analyses erronées du fait d'erreurs aléatoires, de dégradation du réactif ou d'échantillons de sang imparfaits. Avant le début de la liaison des plaquettes activées au fibrinogène, le contrôle interne négatif exécute un test d'agrégation non spécifique. Si ce test échoue, l'instrument VerifyNow affiche un message d'avertissement (Attention 24) et aucun résultat ARU n'est rapporté.
- Pendant la phase active du dosage, le contrôle interne positif surveille la réaction et calcule les unités de contrôle qui doivent être comprises dans des limites spécifiées. Un échec du contrôle positif peut être le signe d'une dégradation du réactif ou d'un échantillon anormal. L'instrument VerifyNow affiche un message d'avertissement (Attention 24 ou Attention 28) et aucune unité de réaction à l'aspirine (ARU) n'est rapportée.

En cas d'avertissement Attention 24, un contrôle de la qualité électronique (CQE) doit être effectué pour tester le fonctionnement de l'instrument. Si le CQE est positif, le système VerifyNow fonctionne normalement. Dans ces cas, le problème peut provenir de l'échantillon sanguin et les causes suivantes, à l'origine de l'avertissement Attention 24, doivent être vérifiées :

- Le patient testé est sous une substance interférente telle que l'abciximab (ReoPro®), l'éptifibatide (Integrilin®) ou le tirofiban (Aggrastat®).
- Une technique de prélèvement sanguin incorrecte a été utilisée.
- Le tube à jeter a été utilisé pour faire l'analyse.
- Le patient testé présente une numération plaquettaire faible, un hématoците faible ou un trouble plaquettaire héréditaire.
- L'analyse d'un échantillon de contrôle de la qualité humide a été effectuée en mode Patient Test (dosage patient) plutôt qu'en mode CQ.

Si aucune des causes ci-dessus n'est à l'origine du message d'avertissement Attention 24, un contrôle de la qualité humide (CQH) de niveau 2 peut être effectué pour confirmer l'intégrité du dispositif de dosage et des réactifs.

En cas d'avertissement Attention 28, un contrôle de la qualité électronique (CQE) doit être effectué pour tester le fonctionnement de l'instrument. Si le CQE est positif, le système VerifyNow fonctionne normalement. Dans ces cas, le problème peut provenir de l'échantillon sanguin et les causes suivantes, à l'origine de l'avertissement Attention 28, doivent être vérifiées :

- Le patient testé présente un hématoците en dehors de la plage admissible.
- Un échantillon mal mélangé a été utilisé pour effectuer le test.
- L'échantillon n'a pas été testé pendant la période de temps spécifiée.

Si aucune des causes ci-dessus n'est à l'origine du message d'avertissement Attention 28, un contrôle de la qualité humide (CQH) de niveau 2 peut être effectué pour confirmer l'intégrité du dispositif de dosage et des réactifs.

Le matériel de contrôle de la qualité humide (CQH) est disponible auprès de Accumetrics afin de vérifier l'intégrité du système VerifyNow. Les contrôles de la qualité humide VerifyNow niveaux 1 et 2 sont formulés à des niveaux cliniquement pertinents et peuvent être utilisés dans le cadre du programme de contrôle de la qualité du laboratoire. Le matériel CQH est formulé dans le but de détecter de défaillances majeures du système.

La trousse CQH de l'essai VerifyNow (n° de catalogue 85047) est disponible auprès de Accumetrics.

Le fabricant recommande d'exécuter un CQH de niveau 2 chaque fois qu'un nouveau lot ou un nouvel arrivage de trousse de test VerifyNow Aspirin est reçu. Les plages de contrôle sont incluses à la section « Valeurs attendues » de la notice de la trousse de contrôle. Si le matériel de contrôle ne produit pas un résultat compris dans l'intervalle mentionné, répéter la procédure en utilisant un nouveau dispositif et un nouveau matériel de contrôle de la qualité humide. Si la valeur est toujours incorrecte, appeler le service technique de Accumetrics.

LIMITES DU TEST

Le réactif lyophilisé est hygroscopique et peut se dégrader après une exposition prolongée à l'air ambiant. C'est pourquoi le dispositif doit être utilisé très rapidement après son retrait du sachet en aluminium.

Lorsque les résultats ne sont pas compris dans les limites attendues, explorer la possibilité d'un prélèvement ou d'une manipulation incorrects de l'échantillon. Répéter le test en utilisant un nouveau dispositif et un nouvel échantillon.

Aucune étude n'a été réalisée quant à l'utilisation du test VerifyNow Aspirin pour les patients porteurs de troubles héréditaires tels que la maladie de von Willebrand, la thrombasthénie de Glanzmann et le syndrome de Bernard-Soulier. Les patients recevant les agents anti-plaquettaires suivants ne peuvent pas être testés à l'aide du test VerifyNow Aspirin, dans la mesure où il est avéré que ces substances perturbent les résultats

du test : inhibiteurs de la GPIIb/IIIa, dipyridamole, clopidogrel, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui inhibent les enzymes COX-1 et/ou COX-1/COX-2 (ibuprofène, naproxène, diclofénac, indométhacine, et piroxicam).

La performance du test VerifyNow Aspirin sur des patients présentant des anomalies plaquettaires acquises d'origine non médicamenteuse n'est pas connue.

Les patients qui ont reçu un traitement contenant des inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa ne doivent pas être testés avant rétablissement de la fonction plaquettaire. Le rétablissement prend environ une quinzaine de jours après l'arrêt de la prise d'abciximab (ReoPro) et jusqu'à 48 heures pour l'éptifibatide (Integrilin) et le tirofiban (Aggrastat). Le temps nécessaire au rétablissement de la fonction plaquettaire varie selon les individus et est plus long pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale.

Les résultats du test VerifyNow Aspirin doivent être interprétés en conjonction avec les autres résultats de laboratoire et les données cliniques dont dispose le clinicien.

ENTRETIEN

L'utilisateur ne doit pas réparer l'instrument VerifyNow. Si des réparations sont nécessaires, il faut renvoyer les instruments à Accumetrics. En cas de problèmes liés au système VerifyNow, appeler le service technique de Accumetrics au +1 800 643 1640 (à partir des U.S.A.) ou au +1 858 643 1600 (en dehors des U.S.A.).

PERFORMANCES DU TEST

Une étude clinique du test VerifyNow Aspirin a été conduite chez des patients répartis dans trois centres. L'objectif de l'étude était de démontrer la capacité du test VerifyNow Aspirin à mesurer le dysfonctionnement des plaquettes dû à l'ingestion d'aspirine. Des échantillons de sang entier veineux dans 3,2 % de citrate de sodium ont été prélevés chez 65 patients sous traitement chronique par l'aspirine (81 mg par jour) et 71 patients avant et après l'ingestion de 325 mg d'aspirine, lesquels ont été testés en double à l'aide du test VerifyNow Aspirin. Les patients ont été sélectionnés en vue de leur inclusion dans l'essai clinique au cours d'un entretien, sur base d'antécédents de maladie vasculaire ou de l'existence d'au moins deux des huit facteurs de risque de développer une maladie vasculaire tels que définis par les critères de l'American Heart Association (Société américaine de cardiologie) (tabagisme actif ou antécédents de tabagisme, hypertension, hyperlipidémie, antécédents familiaux de maladie vasculaire, femmes postménopausiques, diabète, obésité morbide ou sédentarité). (Voir le **tableau 1**)

Ne sont pas inclus dans les résultats les patients ayant indiqué qu'ils prenaient actuellement d'autres agents anti-plaquettaires connus et ceux présentant des anomalies de la fonction plaquettaire non induites par l'aspirine, qu'elles soient acquises ou congénitales.

Les résultats du test VerifyNow Aspirin (en double) ont été évalués en fonction de la présence ou de l'absence de l'ingestion d'aspirine. Voir le tableau de concordance (**tableau 2**) et le graphe démontrant les résultats avant et après l'ingestion d'aspirine (**figure 2**).

VALEURS ATTENDUES

Une plage de référence des valeurs ARU a été calculée à partir de l'ensemble des patients recrutés dans l'étude clinique. Les résultats sont présentés dans une distribution de fréquences non paramétrique à la **figure 3**. Les valeurs sont distribuées selon que les échantillons ont été prélevés avant ou après l'aspirine. La plage de référence pour les échantillons prélevés avant l'ingestion d'aspirine est de 620 à 672 ARU (percentiles 2,5 à 97,5).

Précision

La précision simple et complexe a été calculée pour le test VerifyNow Aspirin. La précision simple a été déterminée à l'aide du contrôle de la qualité humide, niveaux 1 et 2, du test VerifyNow. Trois lots de dispositifs ont chacun été testés 20 fois à chaque niveau de contrôle. Les résultats sont présentés au **tableau 3**.

La précision complexe a été calculée en testant le sang entier d'un donneur bénévole sur 20 jours, pour un total de 80 points de données. Le CV intra-série illustré au **tableau 4** est défini selon les directives de la NCCLS.

PERFORMANCE ATTENDUE DANS LES SITES D'ESSAI EXCLUS

Des études sur le terrain ont été conduites dans trois sites dépourvus de laboratoire, où 65 personnes sans formation aux techniques laboratoire ont été choisies dans la population générale pour faire les dosages à l'aide du test VerifyNow Aspirin. Ces personnes devaient lire les instructions, puis doser trois échantillons préparés à trois taux d'ARU différents (**tableau 5**).

Chaque personne devait ensuite noter le résultat de l'essai en inscrivant (+) pour un résultat supérieur à 550 ARU et (-) pour un résultat inférieur à 550 ARU. Dans chacun des sites, un utilisateur expérimenté a testé et noté les mêmes échantillons. La totalité des 65 utilisateurs inexpérimentés a correctement noté l'échantillon A comme étant négatif (-) et les échantillons B et C comme étant positifs (+). La concordance entre les utilisateurs expérimentés et inexpérimentés était de 100 % dans les trois sites d'essai.

ÉTUDES D'INTERFÉRENCE

Des tests de laboratoire ont été effectués pour déterminer l'effet de plusieurs classes de médicaments sur les résultats du test VerifyNow Aspirin. Les médicaments suivants sont susceptibles de modifier la fonction plaquettaire. Les informations suivantes doivent être prises en compte pour tous les patients dont les échantillons vont être dosés avec le test VerifyNow Aspirin.

- **Inhibiteurs P2Y12** : Plavix®, Ticlid® et Effient® sont couramment prescrits avec l'aspirine. Bien que cela soit rare, ces agents peuvent entraîner une réduction des ARU chez certains patients. Cependant, l'effet des inhibiteurs P2Y12 n'a pas fait passer les patients prenant de l'aspirine dans la catégorie des patients présentant un trouble de la fonction plaquettaire (c.à.d., une ARU < 550) à cause de l'aspirine. La durée des effets inhibiteurs varie d'un médicament à l'autre. Les durées moyennes sont mentionnées ci-dessous :

- Plavix (jusqu'à 5 jours)
- Ticlid (jusqu'à 5 jours)
- Effient (jusqu'à 10 jours)

- **Autres agents anti-plaquettaires** : Ces agents sont tous susceptibles d'inhiber la fonction plaquettaire et peuvent entraîner une baisse de la valeur ARU indépendamment des effets de l'aspirine. La durée des effets inhibiteurs varie d'un médicament à l'autre. La durée moyenne est mentionnée pour chaque médicament.
 - Aggrenox (10 jours)
 - Persantine (12 heures)
 - Pletal/Cilostazol (12 heures)
- **AINS** : Il a été établi que les AINS, tout comme l'aspirine, inhibent la fonction plaquettaire. Contrairement à l'aspirine, les AINS n'inhibent pas la fonction plaquettaire de manière irréversible, ce qui peut conduire à une inhibition inférieure des plaquettes par l'aspirine lorsqu'un AINS est pris en même temps. Les durées moyennes de ces effets inhibiteurs sont mentionnées pour chaque médicament.
 - Ibuprofène (Motrin, Advil) (8 heures)
 - Naproxène (Aleve, Anaprox, Naprelan, Naprosyn) (24 heures)
 - Diclofénac (Voltaren, Cataflam) (24 heures)
 - Indocine (24 heures)
 - Feldène (50 heures)
- **Inhibiteurs de la GP IIb/IIIa** : Les patients qui ont reçu du tirofiban (Aggrastat®) ou de l'éptifibatide (Intégriline®) dans les deux jours précédents ou de l'abciximab (ReoPro®) dans les deux semaines précédentes ne devraient pas être testés.

D'autres classes de médicaments communément utilisés ont été testées sans effet notable sur la performance du test VerifyNow Aspirin (antioxydants, inhibiteurs de l'ECA, anti-arythmiques, anticoagulants, antidépresseurs, insuline, allopurinol, alcool, bêta-bloquants, broncho-dilatateurs, inhibiteurs calciques, médicaments gastro-intestinaux, bêtaméthasone, lovastatine et l'hormone thyroïdienne Lthyroxine). L'agent thrombolytique streptokinase a manifesté une inhibition mesurable de la fonction plaquettaire, attestée par le test VerifyNow Aspirin.

Des essais cliniques et en laboratoire ont été réalisés afin d'évaluer l'effet des taux de différents constituants sanguins :

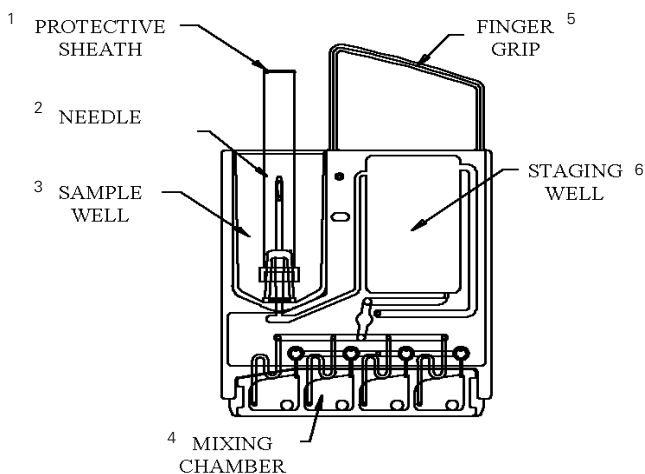
La performance du test n'était pas affectée par des valeurs de l'hématocrite comprises entre 29 et 56 %, des numérations plaquettaires supérieures ou égales à 92 000 plaquettes par micro-litre ou une hémolyse modérée à étendue induite par une manipulation physique. Le degré d'hémolyse était déterminé par examen visuel du plasma provenant d'échantillons centrifugés, prélevés en même temps que les échantillons destinés au test VerifyNow Aspirin.

Aucune interférence significative n'a été observée avec des échantillons étudiés dont les concentrations de triglycérides allaient jusqu'à 577 mg/dl.

Des taux de fibrinogène compris entre 164 et 529 mg/dl ont été testés à l'aide du test VerifyNow Aspirin. Aucune relation connue n'existe entre la performance du test VerifyNow Aspirin et les taux de fibrinogène.

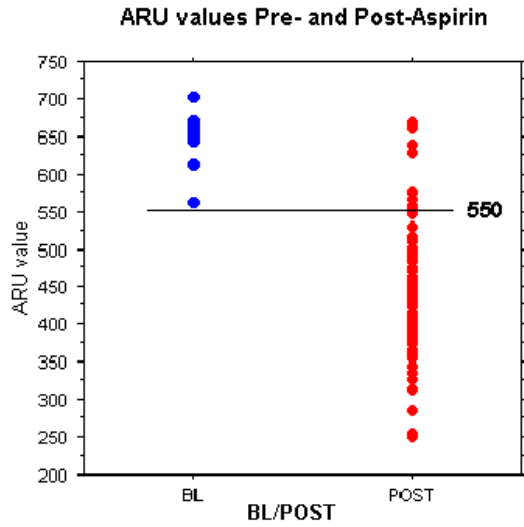
SECTION DE RÉFÉRENCE :

FIGURE 1. Dispositif de dosage



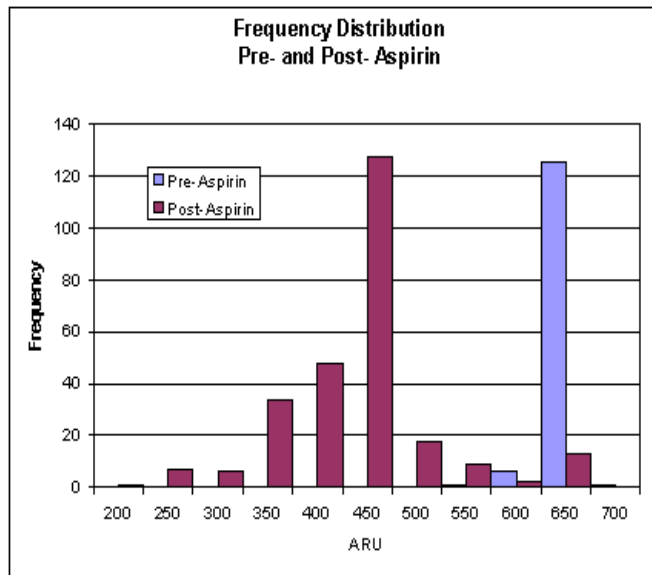
	1	2	3	4	5	6
Français	GAINE PROTECTRICE	AIGUILLE	PUITS D'ÉCHAN-TILLON	CHAMBRE DE MÉLANGE	POIGNÉE	PUITS D'ESSAI

Figure 2. Valeurs d'aspirine (ARU) avant et après l'ingestion



English	ARU	Baseline (BL)	Post
Français	ARU	Référence (BL)	Résultats consécutifs

Figure 3. Plages de référence des ARU



English	ARU	Frequency Distribution	Pre	Post	Aspirin
Français	ARU	Distribution de fréquences	Pré-	Post-	Aspirine

Tableau 1. Pourcentage des patients recrutés dans l'étude clinique

% of Patients Enrolled	
History of cardiovascular disease	28.7%
Two risk factors	33.8%
Three risk factors	23.5%
Four or more risk factors	14.0%
Demographics	
Gender	69% Female; 31% Male
Age range	21 to 89 years
Ethnicity	
Caucasian	79.4%
African-American	0.7%
Asian	2.9%
Hispanic	14.7%
Other	2.2%

English	Français
% Patients Enrolled	% des patients recrutés
History of Cardiovascular disease	Antécédents de maladie cardiovasculaire
Two risk factors	Deux facteurs de risque
Three risk factors	Trois facteurs de risque
Four or more risk factors	Quatre facteurs de risque ou plus
Gender	Sexe
Age Range	Plage d'âge
Ethnicity	Ethnicité
Caucasian	Blanc
African-American	Afro-américain
Asian	Asiatique
Hispanic	Hispanique
Other	Autre

Tableau 2. Résultats de concordance de l'aspirine

Test Result	ASPIRIN STATE	
	PRESENT	ABSENT
POSITIVE <550 ARU	245	0
NEGATIVE ≥ 550 ARU	23	141

Aspirin Present:
Sensitivity = 91.4%
Specificity = 100%

English	Aspirin State	Present	Absent	Positive ARU	Negative ARU	Sensitivity	Specificity
Français	État sous aspirine	Présent	Absent	ARU positive	ARU négative	Sensibilité	Spécificité

Tableau 3. Résultats de précision simple de l'aspirine

Precision					
Device		ARU	SD	CV*	
Level 1	Lot	N	Mean		
	1	20	350	0	0
	2	20	350	0	0
	3	20	350	0	0
Level 2					
	1	20	608	12	2.0
	2	20	609	10	1.6
	3	20	618	10	1.6

*Le coefficient de variation du fabricant est $\leq 10\%$.

English	Precision	Device Lot	Mean	ARU Mean	SD	CV	Level 1	Level 2
Français	Précision	Lot du dispositif	Moyenne	Moyenne ARU	ÉT	CV	Niveau 1	Niveau 2

Tableau 4. Précision complexe de l'aspirine avec un seul patient

NCCLS Complex Precision Statistics Whole Blood						
Within-Run					Total	
n	n	ARU	SD	CV%	SD	CV%
(days)	(results)	Mean				
20	80	636	2.7	0.4	3.9	0.6

English	NCCLS Complex Precision Statistics Whole Blood	Within-Run	Total	n (days)	n results)	ARU Mean	SD	CV%
Français	Statistiques de précision complexe de la NCCLS – Sang entier	Intra-série	Total	N (jours)	n (résultats)	Moyenne ARU	ÉT	% CV

Tableau 5. Performance dans les sites d'essai exclus











Sample	Target ARU Level
A (-)	350
B (+)	625 - 650
C (+)	725 - 750


English	Sample	Target ARU level
Français	Échantillon	Niveau ARU cible



Bibliographie :

1. Collaboration Overview of Randomized Trials of Anti-platelet Therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106
2. Awry, E H, Loscalzo, J. Aspirin. Circulation 2000;101:1206-1218.
3. Stafford, R. Aspirin Use Is Low Among United States Outpatients With Coronary Artery Disease. Circulation 2000;101:1097-1101.

EXPLICATION DES SYMBOLES

	Numéro de lot
	Numéro de catalogue
	Pour diagnostics <i>in vitro</i>
	Représentant agréé au sein de la Communauté européenne
	Origine : humaine
	Fabricant
	Utiliser avant
	Limites des températures
	Précaution : consulter les documents joints
	Possibilité de réaliser 25 tests

 Accumetrics Inc.®
San Diego, CA 92121
Accumetrics (à partir des U.S.A.) 800 643 1640
Accumetrics (en dehors des U.S.A.) +1 800 643 1640

 MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover, Allemagne 

Celebrex® est une marque déposée de Pharmacia, Peapack, NJ, USA.
Vacuette® est une marque déposée de Greiner, Kremsmeunster, Autriche.
ReoPro® est une marque déposée d'Eli Lilly and Company.
Integrilin® est une marque déposée de Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Aggrastat® est une marque déposée de Medicure International, Inc.

Brevet américain D 409.758 et autres brevets en instance.

Questo test è stato classificato come semplice e appartiene alla categoria esentata (WAIVED) in base alla norma CLIA 1988. Se un laboratorio modifica le presenti istruzioni, il test non sarà più considerato "esente".

USO PREVISTO

VerifyNow Aspirin è un test qualitativo che coadiuva la rilevazione della disfunzione piastrinica da assunzione di aspirina nel sangue intero citrato sia presso un punto di cura che in laboratorio.

Questo test non può essere usato su pazienti con anomalie piastriniche congenite, con anomalie piastriniche acquisite non indotte da aspirina o che stanno assumendo agenti antiplastrinici non aspirinici (può essere invece usato su pazienti trattati con inibitori selettivi di COX-2, ad es. celecoxib (Celebrex[®]).

DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

VerifyNow è un sistema di rilevazione ottica turbidimetrica, che misura l'aggregazione piastrinica indotta. Il sistema consiste in uno strumento, un dispositivo monouso di test e materiali di controllo qualità. Vedere la **Figura 1** per una rappresentazione del dispositivo di test. Le misure di controllo qualità comprendono un controllo elettronico di qualità (EQC o electronic quality control) incorporato nello strumento, due livelli di controllo qualità dei reagenti (WQC o wet quality control) e controlli interni di qualità. Lo strumento controlla l'intero sequenziamento del test, la temperatura e la miscelazione reagente-campione ed esegue l'autodiagnosi. Al completamento del test viene determinata la funzione piastrinica e viene visualizzato il valore. Il dispositivo contiene un preparato liofilizzato di perline rivestite di fibrinogeno umano, agonista piastrinico e tampone. Il sistema preleva automaticamente un campione di sangue intero del paziente dalla provetta di prelievo del sangue e lo dosa nel dispositivo di analisi, evitando qualsiasi manipolazione del sangue da parte dell'utente.

PRINCIPIO

L'aspirina influisce sulla funzione piastrinica inibendo in modo irreversibile l'enzima ciclo-ossigenasi-1 (COX-1) coinvolto nella conversione dell'acido arachidonico in trombano A2. Quest'ultimo attiva a sua volta i recettori GPIIb/IIIa coinvolti nell'aggregazione piastrinica. Se l'aspirina produce l'effetto antiplastrinico previsto, tale aggregazione non si verifica. Il test VerifyNow Aspirin incorpora l'acido arachidonico agonista per attivare le piastrine. L'Aspirin Test è stato studiato per misurare la funzione piastrinica in base alla capacità delle piastrine attivate di legare il fibrinogeno. Le microparticelle rivestite di fibrinogeno si aggregano nel sangue intero in proporzione al numero di recettori piastrinici GP IIb/IIIa sbloccati. La trasmittanza luminosa aumenta man mano che le piastrine attivate si legano ed aggregano alle perline rivestite di fibrinogeno. Lo strumento misura la variazione del segnale ottico, causata dall'aggregazione.

MATERIALI FORNITI

- 10 (PN: 85053-10) o 25 (no di cat. 85053) Dispositivi di test VerifyNow Aspirin confezionati separatamente in buste metallizzate. Ciascun dispositivo di test contiene un preparato liofilizzato di perline rivestite di fibrinogeno, agonista piastrinico, peptide, sieralbumina bovina, stabilizzatore e tampone.

CONSERVAZIONE E MANIPOLAZIONE DEI REAGENTI

- Indicatore del kit di test: ogni kit di test VerifyNow è munito di un indicatore di temperatura all'esterno della confezione. L'utente è tenuto a controllare l'indicatore all'atto della ricezione del kit. Un viraggio di colore dell'indicatore indica l'esposizione del kit a una temperatura elevata. In quel caso, occorre effettuare un controllo qualità dei reagenti WQC di livello 2 per accertarne la buona prestazione. L'indicatore di temperatura rileva errori dovuti a condizioni ambientali avverse.
- Conservare i dispositivi ad una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C.
- Prima dell'uso, attendere che i dispositivi di test eventualmente refrigerati raggiungano una temperatura ambiente di 18-25 °C.
- Il dispositivo di test va estratto dalla busta metallizzata sigillata immediatamente prima dell'uso per impedire danni da umidità.

MATERIALI NECESSARI MA NON FORNITI

- Provette di prelievo del sangue Greiner Bio-One Vacuette[®] da 2 ml, contenenti il 3,2% di citrato di sodio. Provette di prelievo catalogo Greiner n. 454322 o catalogo Nipro n. NP-CW0185-1 (1,8 ml) contenenti sodio citrato (3,2%).
- Strumento VerifyNow con controllo elettronico di qualità (EQC).
- Controlli VerifyNow WQC, n. di catalogo 85047.

PRECAUZIONI GENERALI

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- Lo strumento VerifyNow ed i relativi componenti devono essere usati solamente nel modo indicato nel manuale operativo.
- Non usare il test VerifyNow Aspirin o i materiali WQC una volta trascorsa la data di scadenza.
- Tutti i campioni dei pazienti vanno trattati come se fossero infettivi.
- I campioni devono essere trattati come materiali biologicamente pericolosi e devono essere manipolati in conformità alla prassi dell'istituto.
- I reagenti sono prodotti con materiali purificati da plasma umano risultato negativo a tutte le malattie comunicabili testate, compresi i test HIV-1, HIV-2, antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) ed HCV. Trattare i dispositivi di test come materiali pericolosi sotto il profilo biologico e smaltirli in conformità alla normativa vigente.

PRELIEVO E MANIPOLAZIONE DEI CAMPIONI

Tutti i campioni di sangue intero devono essere testati da provette di sotto vuoto a riempimento parziale **Greiner Bio-One Vacuette® da 2 ml** contenenti sodio citrato al 3,2% o provette di prelievo Nipro (1,8 ml), n. di catalogo NP-CW0185-1, contenenti sodio citrato al 3,2%. I campioni devono essere prelevati entro 2-30 ore post-ingestione dell'aspirina. Prima del test, il sangue va lasciato riposare per un minimo di 30 minuti e per un massimo di 4 ore post-prelievo.

Istruzioni per il prelievo dei campioni direttamente nelle provette sotto vuoto.

1. Il sangue intero può essere prelevato da siti venosi o arteriosi in una provetta di sotto vuoto con citrato al 3,2%, usando un ago di calibro pari o superiore a 21 o un ago più grande. I campioni ematici vanno prelevati da un arto non interessato da infusioni venose periferiche.
2. Prelevare per prima una aliquota di scarto (di almeno 2 ml).
3. Capovolgere delicatamente la provetta di prelievo almeno 5 volte, in modo da assicurare la buona miscelazione del contenuto.

Istruzioni speciali in caso di prelievo del sangue da un catetere a permanenza:

1. Il prelievo di campioni di sangue intero da un catetere a permanenza richiede il previo scarto di un volume sufficiente di sangue (circa 5 ml), per garantire la pulizia della linea. Verificare che il catetere a permanenza non presenti coaguli.
2. Se si usa una siringa, trasferire il sangue nell'appropriata provetta **immediatamente** dopo il prelievo.
3. Capovolgere delicatamente la provetta di prelievo almeno 5 volte, in modo da assicurare la buona miscelazione del contenuto.

Precauzioni in merito al prelievo dei campioni:

- L'impiego di tecniche errate di prelievo può causare un risultato Errore 24. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alla sezione Controllo qualità di questo foglietto illustrativo.
- Se si preleva sangue per eseguire un esame emocromocitometrico completo nello stesso momento in cui si effettua il prelievo per il test VerifyNow Aspirin, riempire per ultima la provetta per l'emocromo.
- Non congelare né refrigerare i campioni.
- Il prelievo del campione ematico va eseguito con cautela per evitare l'emolisi o la contaminazione da fattori tessutali. Non usare campioni che presentino coaguli.
- Accertarsi sempre che le provette di prelievo siano riempite fino al livello indicato. Ad altitudini superiori a 750 metri s.l.m., le provette di prelievo possono non riempirsi con il volume specificato, producendo un rapporto errato sangue/anticoagulante. Per riempire opportunamente le provette di prelievo, gli utenti che operano a tali altitudini devono fare riferimento ai protocolli di prelievo del sangue della propria istituzione.
- I campioni vanno prelevati e maneggiati in conformità alle politiche ed alle procedure dell'istituzione relative ai materiali biologici pericolosi.

PROCEDURA DITEST

1. Per istruzioni operative complete, fare riferimento al manuale operativo del sistema VerifyNow.
2. Aprire la busta metallizzata ed estrarre il dispositivo di test. I dispositivi di test vanno maneggiati afferrandoli solamente per l'impugnatura (vedere **Figura 1**).
3. Rimuovere la guaina protettiva dell'ago del dispositivo di test, tirando la guaina direttamente verso l'alto. Non ruotare la guaina in quanto in questo modo l'ago verrebbe rimosso.
4. Al prompt dello strumento, inserire il dispositivo di test nello strumento.
5. In risposta al prompt dello strumento, capovolgere delicatamente la provetta del campione almeno 5 volte e inserirla sull'ago del dispositivo di analisi. Se lo strumento in uso è dotato di coperchio dell'ingresso di analisi, chiudere tale coperchio. Altrimenti, passare alla fase 6.
6. Lo strumento esegue il test e ne visualizza il risultato in circa cinque minuti.

ATTENZIONE! Il campione è sotto pressione. Non rimuovere la provetta del campione dal dispositivo di test. Rimuovere solo il dispositivo di test dallo strumento al completamento del test.

7. Estrarre il dispositivo di test afferrandolo per l'impugnatura e tirandolo verso l'alto.
8. Non rimuovere la provetta dal dispositivo. Smaltire l'intero dispositivo di test/provetta di prelievo in un contenitore per i rifiuti pericolosi sotto il profilo biologico.

RISULTATI RELAZIONATI

I risultati del test sono espressi in unità di reazione all'aspirina ARU (Aspirin Reaction Units), calcolate in funzione della velocità di aggregazione. L'interpretazione dei risultati si basa sui seguenti limiti:

Interpretazione dei risultati:

≥ 550 ARU - non è stata rilevata alcuna disfunzione piastrinica riconducibile all'aspirina

< 550 ARU - è stata rilevata una disfunzione piastrinica riconducibile all'aspirina

I risultati devono essere interpretati nel quadro degli altri dati clinici e di laboratorio a disposizione del medico.

MESSAGGI DELLO STRUMENTO

In alcune circostanze, lo strumento può annullare l'analisi in corso, visualizzando un messaggio di errore o di allerta. Per una descrizione particolareggiata di tali messaggi, si rimanda al manuale operativo VerifyNow.

CALIBRAZIONE

I dispositivi di test VerifyNow Aspirin sono calibrati in fabbrica. Le relative informazioni sono riportate dal codice a barre stampigliato sulla busta di ciascun dispositivo. Tale codice va letto allo scanner ogni volta che viene testato un nuovo lotto di dispositivi. Se si usa un nuovo lotto di dispositivi di test, lo strumento ricorda all'utente di eseguire la lettura visualizzando un'icona a forma di codice a barre non appena si inserisce il dispositivo.

- In risposta al prompt, disporre la busta del dispositivo davanti al lettore, sul lato sinistro dello strumento, allineando il codice a barre al lettore.
- Un segnale acustico (bip) segnala l'avvenuta ricezione delle informazioni da parte dello strumento.
- L'utente deve eseguire questa operazione una sola volta per lotto.

CONTROLLO QUALITÀ

Il sistema VerifyNow comprende diversi meccanismi di controllo qualità che rilevano errori dovuti a guasti del sistema, condizioni ambientali avverse ed azioni dell'operatore.

Il produttore suggerisce di eseguire un controllo elettronico di qualità (EQC) una volta al giorno. L'apposito dispositivo multiuso verifica i componenti ottici e pneumatici dello strumento e la miscelazione dei reagenti.

Il test VerifyNow Aspirin contiene anche i seguenti controlli interni:

- Lo strumento verifica automaticamente il riempimento del campione, il trasferimento dei fluidi e la miscelazione, oltre a monitorare i componenti elettronici e meccanici.
- Ciascun dispositivo di test incorpora controlli di qualità a due livelli, atti ad identificare test non validi a seguito di errori casuali, degradazione del reagente o errori di emocampionamento. Prima dell'avvio dell'attivazione piastrinica e del legame con il fibrinogeno, il controllo interno negativo esegue una prova di aggregazione aspecifica. Il mancato superamento di tale prova causa la visualizzazione di un messaggio di allerta Attention 24 [Allerta 24] sullo strumento VerifyNow II. In questo caso non viene relazionato alcun risultato ARU.
- Durante la fase attiva del test, il controllo interno positivo esegue il monitoraggio della reazione ed il calcolo delle "unità di controllo", verificando che esse rientrino nei limiti specificati. Se li superano, ciò può indicare la degradazione del reagente o un'anomalia del campione. VerifyNow visualizza il messaggio Attention 24 or Attention 28 ["Allerta 24" o "Allerta 28"] e non relaziona alcun risultato ARU.

In caso di messaggio di Allerta 24, eseguire un controllo di qualità elettronico (Electronic Quality Control, EQC) per testare il funzionamento dello strumento. Se l'EQC viene superato, il sistema VerifyNow funziona normalmente. In questi casi, il problema potrebbe essere associato al campione ematico e vanno investigate le seguenti cause del messaggio di Allerta 24:

- Il paziente testato in trattamento con una sostanza interferente quale abciximab (ReoPro®), eptifibatide (Integrilin®) o tirofiban (Aggrastat®).
- Per estrarre il campione è stata utilizzata una tecnica impropria di raccolta ematica.
- Per eseguire il test è stata utilizzata la provetta contenente lo scarto.
- Il paziente analizzato ha una conta piastrinica bassa, un ematocrito basso o una patologia piastrinica ereditaria.
- Un campione WQC è stato eseguito in modalità Test del paziente anziché in modalità QC.

Se nessuna delle precedenti può essere la causa del messaggio di Allerta 24, potrebbe essere necessario eseguire il WQC Livello 2 per confermare l'integrità del dispositivo del test e dei reagenti.

In caso del messaggio di Allerta 28, eseguire un controllo di qualità elettronico (Electronic Quality Control, EQC) per testare il funzionamento dello strumento. Se l'EQC viene superato, il sistema VerifyNow funziona normalmente. In questi casi, il problema potrebbe essere associato al campione ematico e vanno investigate le seguenti cause del messaggio di Allerta 28:

- Il paziente esaminato ha un ematocrito fuori intervallo applicabile.
- Per eseguire il test è stato utilizzato un campione misto.
- Il campione non è stato analizzato entro il lasso di tempo specificato.

Se nessuna delle precedenti può essere la causa del messaggio di Allerta 28, potrebbe essere necessario eseguire il WQC Livello 2 per confermare l'integrità del dispositivo del test e dei reagenti.

I controlli WQC sono disponibili presso Accumetrics per verificare l'integrità del sistema VerifyNow. I livelli 1 e 2 dei controlli WQC VerifyNow sono formulati a livelli clinicamente significativi e possono essere usati nell'ambito di un programma di controllo qualità di laboratorio. I materiali WQC sono formulati per evidenziare guasti rilevanti del sistema.

Il kit controlli WQC VerifyNow (no di cat. 85047) è disponibile presso Accumetrics.

Il produttore consiglia di eseguire un controllo WQC di livello 2 ogni volta che si riceve un nuovo lotto o una nuova spedizione di kit di test VerifyNow Aspirin. Le gamme di controllo sono riportate nella sezione "Valori previsti" del presente foglietto di istruzioni. Se il materiale di controllo non consegue un risultato compreso entro la gamma indicata, ripetere la procedura usando un nuovo dispositivo e nuovo materiale WQC. Se il valore permane errato, rivolgersi al servizio assistenza Accumetrics.

LIMITI DEL TEST

Il reagente liofilizzato è igroscopico e può degradarsi a seguito dell'esposizione prolungata all'atmosfera ambiente. Di conseguenza, è importante usare un dispositivo di test entro breve tempo dalla sua estrazione dalla busta metallizzata.

Quando i risultati eccedono i limiti previsti, considerare un possibile errore di prelievo o di maneggio del campione. Ripetere il test usando un dispositivo e un campione nuovi.

Il test VerifyNow Aspirin non è stato studiato su pazienti con disordini piastrinici ereditari quali la malattia di von Willebrand, la tromboastenia di Glanzmann e la sindrome di Bernard-Soulier. I pazienti che assumono i seguenti agenti antiplastrinici non possono essere testati con VerifyNow Aspirin, visto il loro effetto interferente documentato: inibitori GPIIb/IIIa, dipiridamolo, clopidogrel, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) che inibiscono gli enzimi COX-1 e/o COX-2 (ibuprofene, naproxene, diclofenac, indometacina e piroxicam).

La performance del test VerifyNow Aspirin su pazienti con anomalie piastriniche acquisite non farmaco-indotte è ignota.
VerifyNow Aspirin Test • Istruzioni per uso- Italiano • PN: 14314.LWeb • 2011-04-28

Non testare pazienti trattati con farmaci inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, a meno che non abbiano già recuperato la funzione piastrinica. Ciò avviene circa 14 giorni dopo l'interruzione dell'assunzione di abciximab (ReoPro) ed entro un massimo di 48 ore nel caso di eptifibatide (Integrilin) e di tirofiban (Aggrastat). I tempi di recupero della funzione piastrinica variano da individuo ad individuo e sono più lunghi per i pazienti affetti da disfunzioni renali.

I risultati del test VerifyNow Aspirin devono essere interpretati nel quadro degli altri dati clinici e di laboratorio a disposizione del medico.

INTERVENTI DI SERVIZIO

Lo strumento VerifyNow non richiede alcun intervento di servizio da parte dell'utente. Gli strumenti guasti vanno fatti riparare inviandoli in resa ad Accumetrics. In caso di problemi associati al sistema VerifyNow, rivolgersi al servizio assistenza Accumetrics, telefonando ai numeri 800 643-1640 (USA) o +1 (858) 643-1600 (internazionale).

CARATTERISTICHE DI PRESTAZIONE

Il test VerifyNow Aspirin è stato valutato tramite uno studio clinico condotto sui pazienti di tre centri diversi. Si proponeva di verificare la capacità del test VerifyNow Aspirin di misurare la disfunzione piastrinica causata dall'aspirina. A questo fine, sono stati prelevati campioni di sangue intero venoso in citrato di sodio al 3,2% da 65 pazienti in terapia aspirinica cronica (81 mg al giorno) e da 71 pazienti prima e dopo l'assunzione di 325 mg di aspirina. Successivamente, i campioni sono stati sottoposti in duplicato al test VerifyNow Aspirin. I pazienti sono stati selezionati verbalmente ed inclusi nel trial clinico a condizione che avessero precedenti vasculopatici o presentassero almeno due degli otto fattori di rischio di insorgenza di malattie vascolari, come indicato dai criteri della American Heart Association (corrente o previa abitudine al fumo, ipertensione, iperlipidemia, precedenti vasculopatici familiari, periodo post-menopausa, diabete mellito, obesità morbosa o stile sedentario di vita) (Vedere **Tabella 1**).

I dati non comprendono i pazienti che avevano affermato di assumere correntemente altri agenti antiplastrinici noti o che presentavano anomalie della funzione piastrinica non indotte da aspirina, acquisite o congenite.

I risultati (duplicati) del test VerifyNow Aspirin sono stati valutati in termini di presenza ed assenza di assunzione di aspirina. Consultare la tabella sulla concordanza (**Tabella 2**) e il diagramma di dispersione a punti che mostrano i risultati pre e post aspirina (**Figura 2**).

VALORI PREVISTI

La gamma di riferimento dei valori ARU è stata calcolata per tutti i pazienti partecipanti allo studio. I risultati sono illustrati nella distribuzione di frequenza non parametrica nella **Figura 3**. I valori sono classificati come "pre-aspirina" e "post-aspirina". La gamma di riferimento dei campioni pre-aspirina è di 620-672 ARU (da 2,5 a 97,5 percentile).

Precisione

È stata determinata la precisione sia semplice che complessa del test VerifyNow Aspirin. La precisione semplice è stata stabilita con i controlli WQC VerifyNow di livello 1 e 2. Tre lotti di dispositivi sono stati testati 20 volte cadauno con un lotto di ciascun livello di controllo. I risultati sono riportati nella **Tabella 3**.

La precisione complessa è stata calcolata usando sangue intero prelevato da un donatore volontario per 20 giorni, conseguendo un totale di 80 punti di riferimento. Il CV intraserie di test riportato nella **Tabella 4** è stato definito in base alle linee guida NCCLS.

PRESTAZIONI PREVISTE NEI SITI DI TEST ESENTI

Studi sul campo sono stati condotti presso tre centri (non laboratori) in cui 65 individui senza alcuna formazione di laboratorio sono stati scelti dalla popolazione generale per eseguire il test VerifyNow Aspirin. Ciascun partecipante ha letto le istruzioni e testato tre campioni preparati con tre livelli diversi di ARU (**Tabella 5**).

Ogni partecipante ha quindi classificato il risultato del test (+) per ARU superiore a 550 ARU e (-) per ARU inferiore a 550 ARU. Presso ogni centro un utilizzatore qualificato ha testato e valutato gli stessi campioni. Tutti e 65 gli utilizzatori non addestrati hanno classificato il test esattamente, individuando il campione A come negativo (-) ed i campioni B e C come positivi (+). L'accordo tra gli utenti qualificati e quelli non addestrati è stato pari al 100% presso tutti e tre i centri di test.

STUDI DI INTERFERENZA

Sono state condotte analisi di laboratorio per determinare gli effetti di numerose classi di farmaci sui risultati del test VerifyNow Aspirin. I farmaci sotto elencati possono modificare la funzione piastrinica. Le informazioni di cui sotto vanno prese in considerazione per tutti i pazienti testati con VerifyNow Aspirin.

- **Inibitori di P2Y12:** Plavix®, Ticlid® e Effient® vengono spesso prescritti assieme all'aspirina. Sebbene accada raramente, questi agenti possono causare una riduzione delle ARU. Comunque, l'effetto degli inibitori di P2Y12 non influenza la classificazione dei pazienti come affetti da disfunzione piastrinica (con ARU <550) a seguito dell'ingestione di aspirina. La durata degli effetti inibitori varia a seconda dell'inibitore di P2Y12. Le durate medie sono le seguenti:
 - Plavix (fino a 5 giorni)
 - Ticlid (fino a 5 giorni)
 - Effient (fino a 10 giorni)
- **Altri agenti antiplastrinici:** Tutti questi agenti possono inibire la funzione piastrinica e dare come risultato un valore ARU ridotto, indipendente dagli effetti dell'aspirina. La durata degli effetti inibitori varia a seconda dei farmaci. Le durate medie sono le seguenti:
 - Aggrenox (10 giorni)
 - Persantine (12 ore)
 - Pletal/Cilostazol (12 ore)

- **FANS:** come nel caso dell'aspirina (ASA o acido acetilsalicilico), è stato riscontrato che i FANS inibiscono la funzione piastrinica. Diversamente dall'ASA, i FANS non inibiscono tale funzione in modo irreversibile. L'assunzione contemporanea di FANS e ASA può ridurre l'inibizione piastrinica. Le durate medie sono le seguenti:
 - Ibuprofene (Motrin, Advil) (8 ore)
 - Naproxene (Aleve, Anaprox, Naprelan, Naprosyn) (24 ore)
 - Diclofenac (Voltaren, Cataflam) (24 ore)
 - Indocin (24 ore)
 - Feldene (50 ore)
- **Inibitori GP IIb/IIIa:** non sottoporre al test pazienti cui siano stati somministrati tirofiban (Aggrastat®) o eptifibatide (Integrilin®) negli ultimi due giorni, oppure abciximab (ReoPro®) nelle ultime due settimane.

Altre classi di farmaci di uso comune sono state testate senza esibire un effetto significativo sulla performance del test VerifyNow Aspirin (antiossidanti, inibitori di ACE, antiaritmici, anticoagulanti, antidepressivi, insulina, allopurinolo, alcool, betabloccanti, broncodilatatori, calcio-antagonisti, farmaci gastrointestinali, betametasone, lovastatina e l'ormone tiroideo L-tirossina). L'agente trombolitico streptochinasi ha evidenziato una inibizione misurabile della funzione piastrinica, rilevata da VerifyNow Aspirin.

Sono stati eseguiti test clinici e di laboratorio per valutare l'effetto dei livelli dei diversi costituenti ematici:

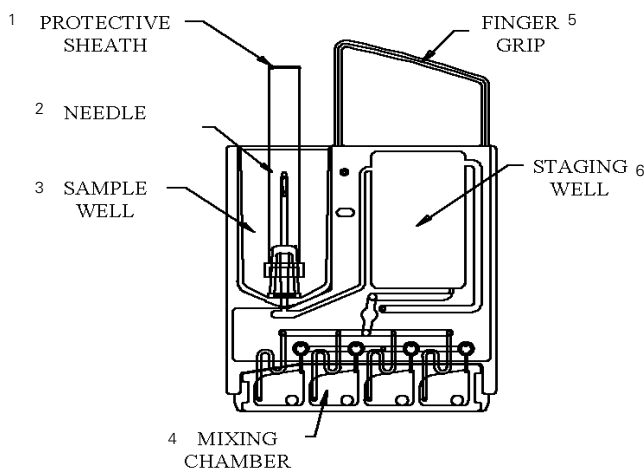
Le prestazioni del test non sono state influenzate da valori di ematocrito compresi tra il 29 e il 56%, da valori del conteggio piastrinico ≥ 92.000 piastrine per microlitro né da una emolisi sanguigna da moderata a estesa, indotta dal maneggio fisico. Il grado di emolisi è stato determinato tramite esame visuale del plasma da campioni centrifugati, raccolti contemporaneamente ai campioni per il test VerifyNow Aspirin.

Non è stata osservata alcuna interferenza significativa su campioni studiati aventi concentrazioni di trigliceridi fino a 577 mg/dl.

I livelli di fibrinogeno tra 164 e 529 mg/dl sono stati testati con VerifyNow Aspirin. Non sussiste alcun rapporto noto tra le prestazioni di VerifyNow Aspirin ed i livelli di fibrinogeno.

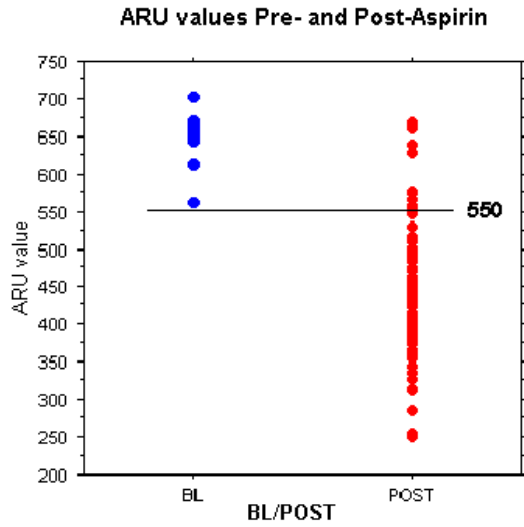
SEZIONE DI RIFERIMENTO:

FIGURA 1. Dispositivo di test



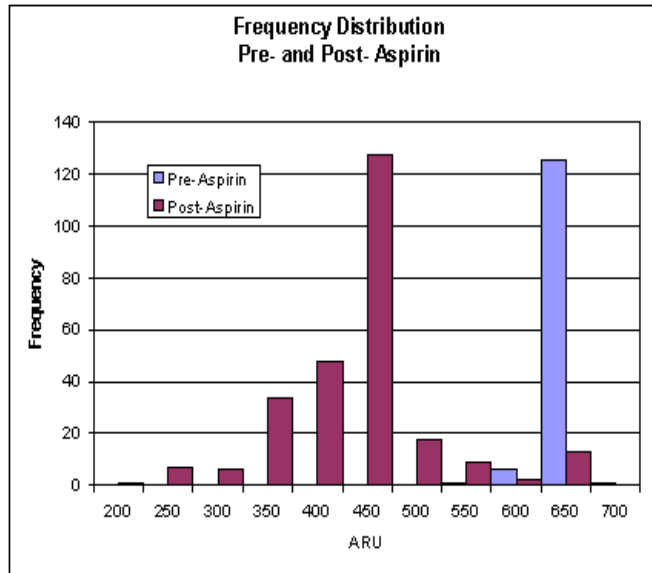
	1	2	3	4	5	6
Italiano	GUAINA DI PROTEZIONE	AGO	POZZETTO DEL CAMPIONE	CAMERA DI MISCELAZIONE	IMPUGNATURA	POZZETTO DI STABILIZZAZIONE

Figura 2. Valori (ARU) pre e post-aspirina



English	ARU	Baseline (BL)	Post
Italiano	ARU	Basale (BL)	Post

Figura 3. Intervalli di riferimento ARU



English	ARU	Frequency Distribution	Pre	Post	Aspirin
Italiano	ARU	Distribuzione della frequenza	Pre	Post	Aspirina

Tabella 1. % Pazienti arruolati in sperimentazione clinica

% of Patients Enrolled	
History of cardiovascular disease	28.7%
Two risk factors	33.8%
Three risk factors	23.5%
Four or more risk factors	14.0%
Demographics	
Gender	69% Female; 31% Male
Age range	21 to 89 years
Ethnicity	
Caucasian	79.4%
African-American	0.7%
Asian	2.9%
Hispanic	14.7%
Other	2.2%

English	Italiano
% Patients Enrolled	% pazienti arruolati
History of Cardiovascular disease	Anamnesi di malattia cardiovascolare
Two risk factors	Due fattori di rischio
Three risk factors	Tre fattori di rischio
Four or more risk factors	Quattro o più fattori di rischio
Gender	Sesso
Age Range	Fascia di età
Ethnicity	Etnia
Caucasian	Caucasica
African-American	Afro-americana
Asian	Asiatica
Hispanic	Ispanica
Other	Altro

Tabella 2. Risultati sulla concordanza dell'aspirina

Test Result	ASPIRIN STATE	
	PRESENT	ABSENT
POSITIVE <550 ARU	245	0
NEGATIVE ≥ 550 ARU	23	141

Aspirin Present:
Sensitivity = 91.4%
Specificity = 100%

English	Aspirin State	Present	Absent	Positive ARU	Negative ARU	Sensitivity	Specificity
Italiano	Stato dell'aspirina	Presente	Assente	Positivo ARU	Negativo ARU	Sensibilità	Specificità

Tabella 3. Risultati di precisione semplice

Precision					
Level 1	Device		ARU	SD	CV*
	Lot	N	Mean		
	1	20	350	0	0
	2	20	350	0	0
	3	20	350	0	0
Level 2					
	1	20	608	12	2.0
	2	20	609	10	1.6
	3	20	618	10	1.6

*La specifica del produttore relativa al coefficiente di variazione è $\leq 10\%$.

English	Precision	Device Lot	Mean	ARU Mean	SD	CV	Level 1	Level 2
Italiano	Precisione	Lotto dispositivo	Media	ARU Media	DS	CV	Livello 1	Livello 2

Tabella 4. Precisione complessa con un solo paziente

NCCLS Complex Precision Statistics Whole Blood						
		Within-Run			Total	
n	n	ARU	SD	CV%	SD	CV%
(days)	(results)	Mean				
20	80	636	2.7	0.4	3.9	0.6

English	NCCLS Complex Precision Statistics Whole Blood	Within-Run	Total	n (days)	n results)	ARU Mean	SD	CV%
Italiano	Statistica NCCLS della precisione complessa con sangue intero	Intra-serie	Totale	N (giorni)	n (risultati)	ARU Media	DS	CV %

Tabella 5. Prestazioni nei siti di test esenti

Sample	Target ARU Level
A (-)	350
B (+)	625 - 650
C (+)	725 - 750

English	Sample	Target ARU level
Italiano	Campione	Livello target di ARU

Bibliografia:

1. Collaboration Overview of Randomized Trials of Anti-platelet Therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106
2. Awry, E H, Loscalzo, J. Aspirin. Circulation 2000;101:1206-1218.
3. Stafford, R. Aspirin Use Is Low Among United States Outpatients With Coronary Artery Disease. Circulation 2000;101:1097-1101.

SPIEGAZIONE DEI SIMBOLI



Numero di lotto



Numero di catalogo



Per uso diagnostico *in vitro*



Rappresentante autorizzato per l'Unione Europea



Origine: umana



Produttore



Da utilizzare entro



Temperatura



Attenzione: Consultare la documentazione accompagnatoria




Contenuto sufficiente per 25 test



Accumetrics Inc.®
San Diego, CA 92121
Accumetrics (numero verde USA) 800-643-1640
Accumetrics (dall'estero) +1-800-643-1640



MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover, Germania 

Celebrex® è un marchio depositato di Pharmacia, Peapack, NJ (USA).
Vacuette® è un marchio depositato di Greiner, Kremsmeunster, Austria.
ReoPro® è un marchio depositato di Eli Lilly and Company.
Integrilin® è un marchio depositato di Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Aggrastat® è un marchio depositato di Medicure International, Inc.

Brevetto statunitense D 409.758. In attesa di altri brevetti.

Die VERZICHTERKLÄRUNG für diesen Test unterliegt den Clinical Laboratory Improvement Amendments von 1988 (CLIA). Die Verzichterklärung verliert ihre Gültigkeit, wenn die Testanweisungen von einem Labor geändert werden.

VERWENDUNGSZWECK

Der VerifyNow Aspirin-Test ist ein qualitativer Test, mit dem der Nachweis einer Thrombozytendysfunktion durch die Einnahme von Aspirin im Citratblut bei der patientennahen Sofortdiagnostik (Point of Care) oder im Laborbereich unterstützt werden soll.

Dieser Test ist nicht für Patienten mit angeborenen unterschwelligem Thrombozytenanomalien, nicht für Patienten mit erworbenen, nicht-Aspirin-induzierten Thrombozytenanomalien und nicht für solche Patienten bestimmt, die antithrombozytäre Inhaltsstoffe ohne Aspirin erhalten (er kann jedoch für Patienten verwendet werden, die mit selektiven COX-2-Inhibitoren behandelt werden, z. B. Celecoxib (Celebrex[®]).

PRODUKTBESCHREIBUNG

Das VerifyNow-System ist ein optisches Erfassungssystem auf Turbidimetriebasis, das die durch Thrombozyten induzierte Aggregation misst. Das System besteht aus einem Gerät, einer Einweg-Testeinheit und Materialien für die Qualitätskontrolle. Siehe **Abb. 1** für eine Darstellung der Testeinheit. Die Qualitätskontrollmaßnahmen umfassen eine gerätegestützte elektronische Qualitätskontrolle (EQC), zwei Levels Wet Quality Controls (WQC) und interne Qualitätskontrollen. Das Gerät übernimmt die gesamte Testsequenzierung, die Temperaturregelung, das Mischen der Reagenzproben und die Durchführung von Selbstdiagnosen. Nach Abschluss des Tests wird der Grad der Thrombozytenfunktion bestimmt, und das Ergebnis angezeigt. Die Einheit enthält ein lyophilisiertes Präparat aus mit Fibrinogen beschichteten Kügelchen humanen Ursprungs, Thrombozytenagonist und Puffer. Die Patienten-Vollblutprobe wird vom Gerät automatisch vom Blutentnahmeröhrchen in die Einheit dispensiert, wodurch eine Handhabung des Bluts durch den Anwender entfällt.

PRINZIP

Aspirin beeinträchtigt die Thrombozytenfunktion, in dem es das Cyclooxygenase-1-(COX-1)-Enzym, das an der Umwandlung von Arachidonsäure in Thromboxan A2 beteiligt ist, irreversibel hemmt, das schließlich die GPIIb/IIIa-Rezeptoren aktiviert, die bei der Thrombozytenaggregation eine Rolle spielen. Diese Aggregation bleibt nach Einsetzen der erwarteten antithrombozytären Wirkung des Aspirins aus. Der VerifyNow Aspirin-Test umfasst die agonistische Arachidonsäure für die Aktivierung der Thrombozyten. Mit dem Aspirin-Test soll die Thrombozytenfunktion gemessen werden, und zwar auf der Grundlage der Fibrinogenbindungsfähigkeit aktivierter Thrombozyten. Mit Fibrinogen beschichtete Mikropartikel aggregieren im Vollblut im Verhältnis zur Anzahl nicht blockierter Thrombozyten-GP IIb/IIIa-Rezeptoren. Die Lichttransmission steigt, wenn die aktivierten Thrombozyten fibrinogenbeschichtete Kügelchen binden und aggregieren. Das Gerät misst diese Änderung des optischen Signals, das durch die Aggregation hervorgerufen wird.

IM LIEFERUMFANG ENTHALTENE MATERIALIEN

- 10 (Teilenr.: 85053-10) oder 25 (Teilenr.: 85053) VerifyNow Aspirin-Testeinheiten, die einzeln in Folienbeuteln versiegelt sind. Jede Testeinheit enthält lyophilisierte fibrinogenbeschichtete Kügelchen, Thrombozyten-Agonist, Peptid, Rinderserumalbumin, Stabilisator und Puffer.

LAGERUNG UND HANDHABUNG DER REAGENZIEN

- Temperaturanzeige des Testeinheit-Kits: Jedes VerifyNow-Testkit weist eine Temperaturanzeige außen an der Packung auf. Der Benutzer wird angewiesen, die Anzeige bei Erhalt des Kits zu überprüfen. Hat sich die Farbe der Anzeige geändert, wurde das Kit einer erhöhten Temperatur ausgesetzt und eine Feuchtqualitätskontrolle (Wet Quality Control oder WQC) Level 2 muss durchgeführt werden, um eine korrekte Leistung der Reagenzien zu gewährleisten. Die Temperaturanzeige erfasst Fehler aufgrund widriger Umgebungsbedingungen.
- Die Testeinheiten bei 2 bis 25 °C lagern.
- Bei einer Lagerung im Kühlschrank ist vor dem Gebrauch so lange zu warten, bis die Testeinheiten eine Umgebungstemperatur von 18 bis 25 °C angenommen haben.
- Die Testeinheit muss bis zum Gebrauch im Folienbeutel versiegelt bleiben, um Schäden durch Luftfeuchtigkeit zu vermeiden.

ERFORDERLICHE, NICHT IM LIEFERUMFANG ENTHALTENE MATERIALIEN

- Greiner Bio-One Vacuette[®] Blutentnahmeröhrchen (2 ml) mit Natriumzitrat (3,2 %). Greiner Kat.-Nr. 454322 oder Nipro Kat.-Nr. NP-CW0185-1 Blutentnahmeröhrchen (1,8 ml), die 3,2 % Natriumzitrat enthalten.
- VerifyNow-Gerät mit elektronischer Qualitätskontrolle (EQC; Electronic Quality Control).
- VerifyNow-Test Feuchtigkeitsqualitätskontrolle (WQC), Katalog-Nr. 85047.

ALLGEMEINE VORSICHTSMASSNAHMEN

- Zur *in-vitro*-diagnostischen Verwendung.
- Das VerifyNow II-Gerät und seine Komponenten dürfen nur in Übereinstimmung mit dem Benutzerhandbuch verwendet werden.
- Die VerifyNow Aspirin-Testeinheit bzw. die WQC-Materialien dürfen nach dem Verfalldatum nicht mehr verwendet werden.
- Sämtliche Patientenproben sind als potenziell krankheitsübertragend zu behandeln.
- Die Proben müssen als biogefährliches Material behandelt werden, und Umgang mit ihnen muss in Übereinstimmung mit den internen Vorschriften erfolgen.
- Die Reagenzien wurden aus gereinigtem Humanplasma hergestellt mit negativem Ergebnis im Hinblick auf alle getesteten übertragbaren Krankheiten, einschließlich HIV-1, HIV-2, Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) und HCV. Die Testeinheiten sind als biogefährliches Material zu handhaben und dementsprechend zu entsorgen.

PROBENENTNAHME UND -HANDHABUNG

Alle Vollblutproben müssen aus **Greiner Bio-One Vacuette®** 3,2 % Natriumzitratröhrchen zur partiellen Füllung (Füllvolumen 2 ml) oder Nipro Kat.-Nr. NP-CW0185-1 Blutentnahmeröhrchen (1,8 ml), die 3,2 % Natriumzitrat enthalten, getestet werden. Die Proben sind 2 bis 30 Stunden nach der Aspirineinnahme zu entnehmen. Das Blut muss sich vor dem Test mindestens 30 Minuten und höchstens 4 Stunden nach der Entnahme setzen.

Anweisungen für die direkte Probenentnahme in Vakuümöhrchen:

1. Das Vollblut kann mit einer 21er oder größeren Nadel und einem Vakuümöhrchen mit Teilfüllung und Zitrat (3,2 %) aus Vene oder Arterie entnommen werden. Blutproben sollten aus einer Extremität entnommen werden, die frei von peripheren Infusionen ist.
2. Zuerst eine Probe mit dem Einwegöhrchen entnehmen (mindestens 2 ml).
3. Das Probenöhrchen vorsichtig mindestens 5 Mal umdrehen, um die vollständige Vermischung des Inhalts sicherzustellen.

Besondere Anweisungen sind für den Fall zu berücksichtigen, dass die Blutentnahme über einen Verweilkatheter erfolgt:

1. Vollblutproben, die über einen Verweilkatheter entnommen werden, dürfen erst nach einer ausreichenden Ausschussentnahme (ca. 5 ml) entnommen werden, damit die Leitung frei gemacht wird. Es ist sicherzustellen, dass der Verweilkatheter koagulatfrei ist.
2. Bei Verwendung einer Spritze ist das Blut **sofort** nach der Entnahme in ein geeignetes Blutentnahmeröhrchen zu geben.
3. Das Probenöhrchen vorsichtig mindestens 5 Mal umdrehen, um die vollständige Vermischung des Inhalts sicherzustellen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Probenahme:

- Unsachgemäße Blutentnahmetechniken können zu einem Ergebnis mit Fehler 24 führen. Weitere Informationen finden Sie im Qualitätskontrollabschnitt in dieser Packungsbeilage.
- Wenn die Blutentnahme für ein großes Blutbild zur gleichen Zeit wie die Probenentnahme für den VerifyNow Aspirin-Test erfolgt, ist das Röhrchen für das große Blutbild zuletzt zu füllen.
- Proben nicht im Kühl- oder Gefrierschrank aufbewahren.
- Bei der Blutprobenentnahme muss sorgfältig vorgegangen werden, um eine Hämolyse oder Kontamination durch Gewebefaktoren zu vermeiden. Proben mit sichtbarer Koagulation dürfen nicht verwendet werden.
- Es ist stets darauf zu achten, dass die Entnahmeröhrchen bis zur angegebenen Füllmenge gefüllt sind. In Höhen von mehr als 750 m über dem Meeresspiegel sind die Entnahmeröhrchen möglicherweise nicht bis zum spezifizierten Volumen gefüllt, was zu einem falschen Verhältnis von Blut und Antikoagulans führt. In solchen Höhen muss der Anwender die Anweisungen des hausinternen Blutentnahmeprotokolls für das ordnungsgemäße Befüllen der Blutentnahmeröhrchen befolgen.
- Die Proben müssen in Übereinstimmung mit den hausinternen Vorschriften und Vorgehensweisen für biogefährliches Material entnommen und gehandhabt werden.

TESTVERFAHREN

1. Die kompletten Gebrauchsanweisungen sind dem Benutzerhandbuch für das VerifyNow-System zu entnehmen.
2. Den Folienbeutel öffnen und die Testeinheit entnehmen. Die Testeinheiten dürfen nur mit dem Fingergrif gehandhabt werden. (Siehe **Abb. 1**)
3. Zum Entfernen der Nadelschutzkappe von der Testeinheit die Kappe direkt nach oben ziehen. Die Hülle nicht drehen, da damit auch die Nadel entfernt werden könnte.
4. Bei Aufforderung durch das Gerät die Testeinheit in das Gerät einführen.
5. Bei der Eingabeaufforderung des Geräts das Proberöhrchen vorsichtig mindestens 5 Mal umdrehen und auf die Nadel der Testeinheit setzen. Weist Ihr Gerät eine Test-Port-Abdeckung auf, schließen Sie diese jetzt. Anderenfalls mit Schritt 6 weitermachen.
6. Das Gerät führt den Test aus und zeigt das Ergebnis in ca. 5 Minuten an.

VORSICHT: Die Probe steht unter Druck. Das Proberöhrchen nicht von der Einheit entfernen. Das Probenöhrchen erst nach Abschluss des Tests aus dem Gerät entfernen.

7. Zum Entfernen der Einheit diese an ihrem Fingergrif gerade nach oben ziehen.
8. Das Röhrchen nicht von der Einheit entfernen. Das Einheiten-/Proberöhrchen in einen geeigneten Behälter für biogefährliche Abfälle entsorgen.

ERGEBNISBERICHT

Testergebnisse werden in Aspirin Reaction Units (ARU) angegeben, die in Abhängigkeit von der Aggregationsrate berechnet werden. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt auf Basis der folgenden festgelegten Grenzwerte:

Auswertung der Ergebnisse:

≥ 550 ARU - Eine Thrombozytendysfunktion in Verbindung mit Aspirin wurde nicht festgestellt

< 550 ARU - Eine Thrombozytendysfunktion in Verbindung mit Aspirin wurde festgestellt

Die Ergebnisse müssen in Verbindung mit anderen klinischen Daten und Labordaten ausgewertet werden, die dem Kliniker zur Verfügung stehen.

GERÄTEMELDUNGEN

Unter bestimmten Bedingungen kann ein Testlauf abgebrochen werden. In diesem Fall zeigt das Gerät eine Fehlermeldung oder einen Warnhinweis an. In dem Benutzerhandbuch des VerifyNow-Geräts finden Sie eine genaue Erklärung dieser Meldungen.

KALIBRIERUNG

VerifyNow Aspirin-Testeinheiten sind ab Werk kalibriert. Diese Kalibrierungsinformation ist im Barcode auf dem Beutel jeder Einheit enthalten. Der Barcode muss immer eingescannt werden, wenn eine neue Einheiten-Serie getestet werden soll. Wenn eine neue Einheiten-Serie verwendet wird, fordert das Gerät durch Anzeige eines Barcode-Symbols nach Einführung der Testeinheit den Anwender zum Barcodeeinlesen auf.

- Bei Aufforderung den Einheiten-Beutel vor das Barcodelesegerät auf der linken Geräteseite positionieren, so dass der auf dem Beutel befindliche Barcode mit dem Barcodelesegerät auf einer Linie liegt.
- Wenn das Gerät die gewünschte Information erhalten hat, gibt es einen Signalton aus.
- Dieser Vorgang ist für jede Charge nur einmal durchzuführen.

QUALITÄTSKONTROLLE

Das VerifyNow-System umfasst mehrere Qualitätskontrollmechanismen, die Fehler infolge von Systemstörungen, ungünstigen Umgebungsbedingungen und Bedienfehler erkennen.

Laut Herstellerempfehlung ist die elektronische Qualitätskontrolle (EQC) einmal pro Tag durchzuführen. Diese wieder verwendbare Einheit prüft die Optik-, Pneumatik- und Reagenzmischfunktionen des Geräts.

Der VerifyNow Aspirin-Test umfasst auch die folgenden internen Kontrollen:

- Das Gerät prüft automatisch die Probenfüllung, den korrekten Fluidtransfer und das Mischen. Es überwacht außerdem die elektronischen und mechanischen Komponenten.
- Jede Testeinheit umfasst zwei Qualitätskontrollstufen für die Identifizierung ungültiger Testläufe, die durch Zufallsfehler, schlechte Reagenzqualität oder ungeeignete Blutproben verursacht wurden. Vor Beginn der Thrombozytenaktivierung und der Fibrinogenbindung führt die negative interne Kontrolle einen Test für die nicht spezifische Aggregation durch. Wird dieser Test nicht bestanden, gibt das VerifyNow-Gerät einen Achtungshinweis (Attention 24) aus, und es wird kein ARU-Ergebnis angegeben.
- In der aktiven Testphase überwacht die positive interne Kontrolle die Reaktion und berechnet die Kontrolleinheiten, die innerhalb spezifizierter Grenzwerte liegen müssen. Ein Nichtbestehen der positiven Kontrolle kann auf eine mangelhafte Reagenzqualität oder eine anormale Probe hinweisen. Das VerifyNow-Gerät gibt dann eine Attention 24- bzw. eine Attention 28-Meldung aus, und es werden keine Aspirin Reaction Units (ARU) angegeben.

Im Fall einer Attention-24-Meldung ist eine elektronische Qualitätskontrolle (EQC) durchzuführen, um die Gerätefunktion zu prüfen. Bei erfolgreicher EQC funktioniert das VerifyNow-System normal. In diesen Fällen kann das Problem mit der Blutprobe zusammenhängen, und die folgenden Ursachen für die Meldung „Attention 24“ sind zu untersuchen:

- Der getestete Patient nimmt eine Interferenzsubstanz ein, z.B. Abciximab (ReoPro®), Eptifibatid (Integrilin®) oder Tirofiban (Aggrastat®).
- Eine falsche Blutentnahmetechnik wurde bei der Entnahme der Probe angewandt.
- Der Test wurde mit dem Verwurfröhrchen ausgeführt.
- Der getestete Patient hat niedrige Thrombozyten- oder Hämatokritwerte oder eine erblich bedingte Thrombozytenstörung.
- Eine Feuchtqualitätskontrollprobe (Wet Quality Control oder WQC) wurde statt im QC-Modus im Patiententest-Modus analysiert.

Wenn sich keine der vorstehenden als Ursache für die Meldung „Attention 24“ herausstellt, kann eine Level-2-WQC ausgeführt werden, um die Integrität der Testeinheit und der Reagenzien zu bestätigen.

Im Fall einer Attention-28-Meldung ist eine elektronische Qualitätskontrolle (EQC) durchzuführen, um die Gerätefunktion zu prüfen. Bei erfolgreicher EQC funktioniert das VerifyNow-System normal. In diesen Fällen kann das Problem mit der Blutprobe zusammenhängen, und die folgenden Ursachen für die Meldung „Attention 28“ sind zu untersuchen:

- Der Hämatokritwert des Patienten liegt außerhalb des anwendbaren Bereichs.
- Der Test wurde mit einer unzureichend vermischten Probe ausgeführt.
- Die Probe wurde nicht innerhalb des angegebenen Zeitraums getestet.

Wenn sich keine der vorstehenden als Ursache für die Meldung „Attention 28“ herausstellt, kann eine Level-2-WQC ausgeführt werden, um die Integrität der Testeinheit und der Reagenzien zu bestätigen.

Von Accumetrics sind Materialien für die Wet Quality Control (WQC) erhältlich, um die Integrität des VerifyNow-Systems zu prüfen. Die Formel der VerifyNow WQC Level 1 und Level 2 beruht auf klinisch relevanten Levels. Diese Levels können deshalb als Teil des Labor-Qualitätskontrollprogramms verwendet werden. Die Formel der WQC-Materialien wurde für die Erkennung größerer Systemstörungen entwickelt.

Das VerifyNow-Test WQC-Kit (Katalog-Nr. 85047) kann von Accumetrics bezogen werden.

Der Hersteller empfiehlt, den Level 2 WQC immer dann einmal durchzuführen, wenn mit einer neuen Serie oder einer neuen Lieferung von VerifyNow Aspirin-Testkits begonnen wird. Die Kontrollbereiche sind im Abschnitt „Zu erwartende Werte“ auf dem Beipackzettel aufgeführt. Wenn das Kontrollmaterial nicht zu Ergebnissen führt, die sich im angegebenen Wertebereich befinden, ist der Vorgang mit einer neuen Einheit und neuem WQC-Material zu wiederholen. Wenn der Wert dann immer noch falsch ist, setzen Sie sich mit dem Technischen Support von Accumetrics in Verbindung.

TESTGRENZEN

Das lyophilisierte Reagenz ist hygroskopisch und kann nach einer längeren Exposition an der Raumluft an Qualität verlieren. Deshalb muss die Einheit unmittelbar nach der Entnahme aus dem Folienbeutel verwendet werden.

Wenn die Ergebnisse außerhalb der erwarteten Grenzen liegen, muss die Möglichkeit einer ungeeigneten Probenentnahme oder einer unsachgemäßen Handhabung geprüft werden. Den Test in dem Fall mit einer neuen Einheit und einer neuen Probe wiederholen.

Patienten mit erblich bedingten Thrombozytenstörungen, wie der Gerinnungsfaktor von Willebrand, die Glanzmann-Thrombasthenie und das

Bernard-Soulier-Syndrom, wurden mit dem VerifyNow Aspirin-Test nicht untersucht. Patienten, die die folgenden antithrombozytären Wirkstoffe erhalten, dürfen nicht mit dem VerifyNow Aspirin-Test getestet werden; Grundlage dafür sind dokumentierte Interferenztestergebnisse: GPIIb/IIIa-Inhibitoren, Dipyridamol, Clopidogrel, nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs), welche COX-1 und/oder COX-1, COX-2-Enzyme hemmen (Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Indomethacin und Piroxicam).

Über die Leistungsfähigkeit des VerifyNow Aspirin-Tests bei Patienten mit erworbener Thrombozytenanomalie, die nicht durch Medikamente induziert ist, ist nichts bekannt.

Patienten, die mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren behandelt wurden, sollten erst nach Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion getestet werden. Die Wartezeit hierfür umfasst nach Absetzen der Abciximab-Therapie (ReoPro) etwa 14 Tage und bei Eptifibatid (Integrilin) und Tirofiban (Aggrastat) bis zu 48 Stunden. Die Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion ist individuell verschieden und dauert bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung länger.

Die VerifyNow Aspirin-Testergebnisse müssen in Verbindung mit anderen klinischen Daten und Labordaten ausgewertet werden, die dem Kliniker zur Verfügung stehen.

INSTANDSETZUNG

Das VerifyNow-Gerät darf nicht vom Anwender instand gesetzt werden. Reparaturbedürftige Geräte sind an Accumetrics einzuschicken. Bei Auftreten von Problemen im Zusammenhang mit dem VerifyNow-System setzen Sie sich mit dem technischen Support unter der Nummer (800) 643-1640 (USA) oder +1 (858) 643-1600 (International) in Verbindung.

LEISTUNGSEIGENSCHAFTEN

Mit dem VerifyNow Aspirin-Test wurde in drei Zentren eine klinische Studie durchgeführt. Das Ziel der Studie bestand darin, die Fähigkeit des VerifyNow Aspirin-Tests zur Messung der aspirinbedingten Thrombozytendysfunktion nachzuweisen. Es wurden Proben von venösem Vollblut in Natriumzitrat (3,2 %) von 65 Patienten, die dauerhaft mit Aspirin behandelt wurden (81 mg pro Tag), und von 71 Patienten vor und nach der Einnahme von 325 mg Aspirin entnommen und zweifach mit dem VerifyNow Aspirin-Test getestet. Patienten wurden einem verbalen Screening für die Aufnahme in der klinischen Studie unterzogen, und zwar auf der Grundlage ihrer angegebenen Vorgeschichte mit einer Gefäßerkrankung oder des Vorliegens von mindestens zwei von acht Risikofaktoren für das Entstehen einer Gefäßerkrankung, wie in den Kriterien der American Heart Association dargelegt (gegenwärtiger oder ehemaliger Raucher, Hypertonie, Hyperlipidämie, Familienkrankengeschichte mit Gefäßerkrankungen, post-menopausal (Frauen), Diabetes mellitus, morbide Adipositas oder sitzender Lebensstil). (Siehe **Tabelle 1**)

Die Daten umfassen nicht solche Patienten, die angaben, derzeit andere bekannte antithrombozytäre Wirkstoffe einzunehmen oder Anomalien in Verbindung mit nicht Aspirin-induzierter Thrombozytendysfunktion aufwiesen, ganz gleich, ob diese erworben oder erblich bedingt waren.

VerifyNow Aspirin-Testergebnisse (Doppel) wurden im Hinblick auf das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von eingenommenem Aspirin bewertet. Siehe die Übereinstimmungstabelle (**Tabelle 2**) und das Punkte-Plot, die die Ergebnisse vor und nach Aspirin aufzeigen (**Abb. 2**).

ERWARTETE WERTE

Von allen in die klinische Studie aufgenommenen Patienten wurde ein ARU-Werte-Referenzbereich berechnet. Die Ergebnisse werden in einer nicht parametrischen Häufigkeitsverteilung in **Abb. 3** illustriert. Die Werteverteilung basiert auf vor und nach Aspirin. Der Referenzbereich für Vor-Aspirin-Proben beträgt 620-672 ARU (2,5 bis 97,5 Perzentil).

Präzision

Einfache und komplexe Präzision wurden für den VerifyNow Aspirin-Test berechnet. Die einfache Präzision wurde mit dem VerifyNow-Test WQC Level 1 und Level 2 bestimmt. Drei Einheitenchargen wurden jeweils 20 Mal mit einer Charge jedes Kontroll-Levels getestet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3** wiedergegeben.

Die komplexe Präzision wurde unter Verwendung von Vollblut eines freiwilligen Spenders über 20 Tage für insgesamt 80 Datenpunkte berechnet. Der in **Tabelle 4** gezeigte Variationskoeffizient für die Präzision in der Serie wird durch die NCCLS-Richtlinien definiert.

ERWARTETE LEISTUNG AN PRÜFZENTREN MIT VERZICHTERKLÄRUNG

An drei laborunabhängigen Zentren wurden Feldstudien durchgeführt; hierfür wurden 65 Personen ohne Laborausbildung aus der allgemeinen Bevölkerung ausgewählt, um den VerifyNow Aspirin-Test durchzuführen. Jeder Teilnehmer las die Anweisungen durch und testete dann drei vorbereitete Proben mit drei verschiedenen ARU-Niveaus (**Tabelle 5**).

Jeder Teilnehmer bewertete das Testergebnis bei mehr als 550 ARU mit (+) und bei weniger als 550 ARU mit (-). An jedem Prüfzentrum führte ein geschulter Anwender dieselben Tests durch und bewertete dieselben Proben. Alle 65 nicht geschulten Anwender bewerteten die Probe A korrekt als negativ (-) und die Proben B und C als positiv (+). An allen drei Prüfzentren gab es zwischen den geschulten und ungeschulten Anwendern eine Übereinstimmung von 100 %.

INTERFERENZSTUDIEN

Labortests wurden zur Bestimmung der Wirkungen mehrerer Arzneimittelklassen auf die VerifyNow Aspirin-Testergebnisse durchgeführt. Die folgenden Medikamente können sich auf die Thrombozytenfunktion auswirken. Die folgenden Informationen müssen für Patienten berücksichtigt werden, die mit dem VerifyNow Aspirin-Test getestet werden sollen.

- **P2Y12-Inhibitoren:** Plavix®, Ticlid® und Effient® werden häufig in Verbindung mit Aspirin verschrieben. Obwohl es nicht häufig vorkommt, können diese Wirkstoffe bei manchen Patienten eine ARU-Reduktion verursachen. Der Effekt der P2Y12-Inhibitoren hatte jedoch keine Auswirkung auf die Klassifizierung von Aspirin einnehmenden Patienten als Patienten mit Thrombozytendysfunktion (d.h. ARU <550) aufgrund von Aspirineinnahme. Die Dauer der Hemmwirkungen ist bei diesen P2Y12-Inhibitoren unterschiedlich. Durchschnittliche Zeitdauern sind wie folgt:

- Plavix (bis zu 5 Tage)

- Ticlid (bis zu 5 Tage)
- Effient (bis zu 10 Tage)
- **Andere antithrombozytäre Agenzien:** Die folgenden Wirkstoffe können die Thrombozytenfunktion hemmen und unabhängig von der Aspirinwirkungen zu einem verringerten ARU-Wert führen. Die Dauer der Hemmwirkung ist von Medikament zu Medikament unterschiedlich. Für jedes Arzneimittel ist die Durchschnittsdauer angegeben.
 - Aggrenox (10 Tage)
 - Persantin (12 Stunden)
 - Pletal/Cilostazol (12 Stunden)
- **NSAIDs:** Wie Aspirin (ASA) wurde die Hemmung der Thrombozytenfunktion durch NSAIDs dokumentiert. Die Hemmung der Thrombozytenfunktion durch NSAIDs ist jedoch im Gegensatz zu ASA nicht irreversibel. Dies kann zu einer geringeren Thrombozytenhemmung durch ASA führen, wenn das NSAID und ASA gleichzeitig eingenommen werden. Die durchschnittliche Dauer für diese Hemmwirkungen wird für jedes Arzneimittel angegeben.
 - Ibuprofen (Motrin, Advil) (8 Stunden)
 - Naproxen (Aleve, Anaprox, Naprelan, Naprosyn) (24 Stunden)
 - Diclofenac (Voltaren, Cataflam) (24 Stunden)
 - Indocin (24 Stunden)
 - Felden (50 Stunden)
- **GP IIb/IIIa-Inhibitoren:** Patienten, denen Tirofiban (Aggrastat®) oder Eptifibatid (Integrilin®) innerhalb von zwei Tagen oder Abciximab (ReoPro®) innerhalb von zwei Wochen verabreicht wurde, dürfen nicht getestet werden.

Es wurden weitere Klassen allgemein verwendeter Medikamente getestet, die keine bedeutende Wirkung auf die VerifyNow Aspirin-Testleistung hatten (Antioxidanzien, ACE-Inhibitoren, Antiarrhythmika, Antikoagulantia, Antidepressiva, Insulin, Allopurinol, Alkohol, Betablocker, Bronchodilatoren, Kalzium-Channel-Blocker, gastrointestinale Medikationen, Betamethason, Lovastatin und das Schilddrüsenhormon L-Thyroxin). Das thrombolytische Agens Streptokinase zeigte eine messbare Hemmung der Thrombozytenfunktion, wie mit dem VerifyNow Aspirin-Test gemessen wurde.

Es wurden Labor- und klinische Tests für die Bewertung der Mengenwirkung mehrerer Blutbestandteile durchgeführt:

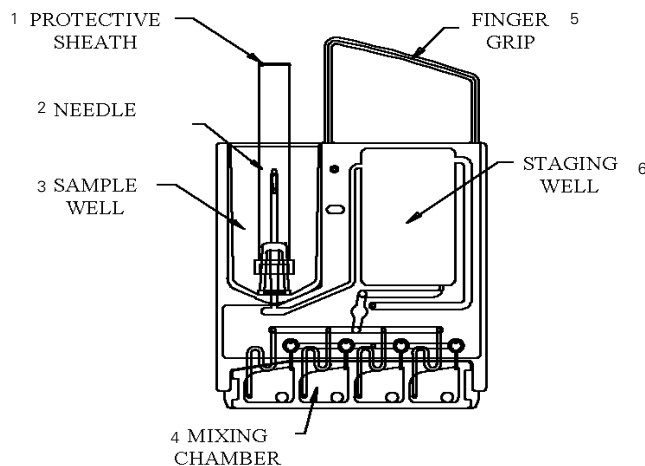
Die Testleistung wurde durch Hämatokritwerte von 29 bis 56 % nicht beeinträchtigt. Thrombozytenzählwerte von ≥ 92.000 Thrombozyten pro Mikroliter oder mäßige bis extensive Bluthämolyse wurde durch physische Handhabung induziert. Der Hämolysegrad wurde durch die visuelle Untersuchung des Plasmas aus zentrifugierten Proben bestimmt, die gleichzeitig mit den VerifyNow Aspirin-Testproben entnommen wurden.

Bei untersuchten Proben mit Triglyceridkonzentrationen von bis zu 577 mg/dl wurden keine bedeutenden Interferenzen festgestellt.

Es wurden Fibrinogenspiegel von 164 - 529 mg/dl mit dem VerifyNow Aspirin-Test getestet. Es ist keine Wechselwirkung zwischen der Leistung des VerifyNow Aspirin-Tests und den Fibrinogenspiegeln bekannt.

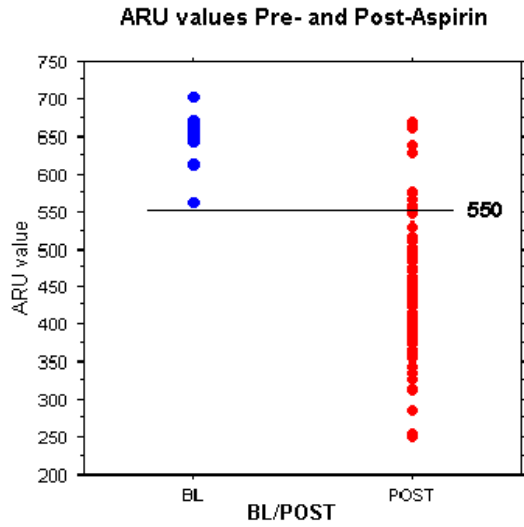
REFERENZABSCHNITT:

ABB. 1. Testeinheit



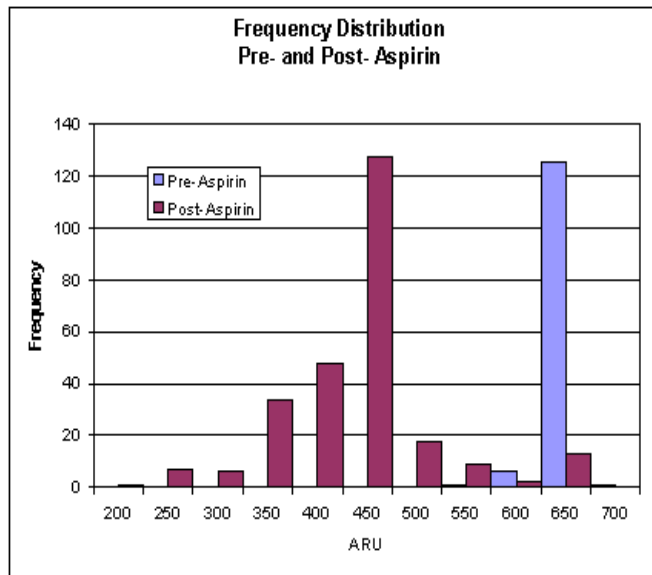
	1	2	3	4	5	6
Deutsch	SCHUTZHÜLLE	NADEL	PROBENVORRICHTUNG	MISCHKAMMER	FINGERGRIP	STAGING-VERTIEFUNG

Abb. 2. Aspirin (ARU)-Werte, Ergebnisse vor und nach Aspirin



English	ARU	Baseline (BL)	Post
Deutsch	ARU	Baseline (BL)	Post

Abb. 3. Aspirin-ARU-Referenzbereiche



English	ARU	Frequency Distribution	Pre	Post	Aspirin
Deutsch	ARU	Häufigkeitsverteilung	Prä	Post	Aspirin

Tabelle 1. % in der klinischen Studie aufgenommene Patienten

% of Patients Enrolled	
History of cardiovascular disease	28.7%
Two risk factors	33.8%
Three risk factors	23.5%
Four or more risk factors	14.0%
Demographics	
Gender	69% Female; 31% Male
Age range	21 to 89 years
Ethnicity	
Caucasian	79.4%
African-American	0.7%
Asian	2.9%
Hispanic	14.7%
Other	2.2%

English	Deutsch
% Patients Enrolled	% aufgenommene Patienten
History of Cardiovascular disease	Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Krankengeschichte
Two risk factors	Zwei Risikofaktoren
Three risk factors	Drei Risikofaktoren
Four or more risk factors	Vier oder mehr Risikofaktoren
Gender	Geschlecht
Age Range	Altersbereich
Ethnicity	Ethnizität
Caucasian	Weiß
African-American	Afro-Amerikaner
Asian	Asiat
Hispanic	Hispanoamerikaner
Other	Sonstige

Tabelle 2. Aspirin-Übereinstimmungsergebnisse

Test Result	ASPIRIN STATE	
	PRESENT	ABSENT
POSITIVE <550 ARU	245	0
NEGATIVE ≥ 550 ARU	23	141

Aspirin Present:
Sensitivity = 91.4%
Specificity = 100%

English	Aspirin State	Present	Absent	Positive ARU	Negative ARU	Sensitivity	Specificity
Deutsch	Aspirin-Status	Präsent	Abwesend	Positive ARU	Negative ARU	Sensitivität	Spezifität

Tabelle 3. Aspirin, Ergebnisse für einfache Genauigkeit

Precision					
Level 1	Device		ARU	SD	CV*
	Lot	N	Mean		
	1	20	350	0	0
	2	20	350	0	0
	3	20	350	0	0
Level 2					
	1	20	608	12	2.0
	2	20	609	10	1.6
	3	20	618	10	1.6

*Die Spezifikation des Herstellers für den Variationskoeffizienten ist $\leq 10\%$.

English	Precision	Device Lot	Mean	ARU Mean	SD	CV	Level 1	Level 2
Deutsch	Präzision	Charge der Einheit	Mittelwert	ARU-Mittelwert	SA	VK	Level 1	Level 2

Tabelle 4. Aspirin – komplexe Genauigkeit, ein einzelner Patient

NCCLS Complex Precision Statistics Whole Blood						
		Within-Run			Total	
n	n	ARU	SD	CV%	SD	CV%
(days)	(results)	Mean				
20	80	636	2.7	0.4	3.9	0.6

English	NCCLS Complex Precision Statistics Whole Blood	Within-Run	Total	n (days)	n results)	ARU Mean	SD	CV%
Deutsch	NCCLS komplexe Genauigkeitsstatistik, Vollblut	In der Serie	Gesamt	N (Tage)	n (Ergebnisse)	ARU-Mittelwert	SA	VK %

Tabelle 5. Leistung von Testorten mit Verzichtserklärung


Sample	Target ARU Level
A (-)	350
B (+)	625 - 650
C (+)	725 - 750


English	Sample	Target ARU level
Deutsch	Probe	Ziel-ARU-Level



Literatur:

1. Collaboration Overview of Randomized Trials of Anti-platelet Therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106
2. Awry, E H, Loscalzo, J. Aspirin. Circulation 2000;101:1206-1218.
3. Stafford, R. Aspirin Use Is Low Among United States Outpatients With Coronary Artery Disease. Circulation 2000;101:1097-1101.

SYMBOLE

	Chargen-Nr.
	Kat.-Nr.
	Zur <i>in vitro</i> -Diagnose
	Autorisierte Vertretung in der EU
	Ursprung: human
	Hersteller
	Verfallsdatum
	Temperaturbereiche
	Achtung: Begleitdokumente einsehen
	Inhalt ausreichend für 25 Tests

 Accumetrics Inc.®
San Diego, CA 92121
Accumetrics (USA) 800-643-1640
Accumetrics (außerhalb der USA) +1-800-643-1640

 MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover, Deutschland 

Celebrex® ist eine eingetragene Marke von Pharmacia, Peapack, NJ, USA.
Vacuette® ist eine eingetragene Marke von Greiner, Kremsmünster, Österreich.
ReoPro® ist eine eingetragene Marke von Eli Lilly and Company.
Integrilin® ist eine eingetragene Marke von Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Aggrastat® ist eine eingetragene Marke von Medicure International, Inc.

U.S.-Patent D 409.758 und andere Patente angemeldet.

Esta prueba está EXENTA según las Enmiendas de Mejora de Laboratorios Clínicos de 1988 (CLIA). Si un laboratorio modifica las instrucciones de la prueba, la prueba ya no se considerará exenta.

INDICACIONES DE USO

La prueba de aspirina VerifyNow es una prueba cualitativa para ayudar a la detección de disfunción plaquetaria debida a la ingesta de aspirina, a realizar en sangre entera citratada tanto en puntos de atención como en laboratorios.

Esta prueba no está ideada para usarse en pacientes con anomalías plaquetarias congénitas, pacientes con anomalías plaquetarias adquiridas no inducidas por aspirinas o en pacientes que toman antiagregantes plaquetarios que no sean aspirinas (puede usarse en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la COX-2, p. ej., celecoxib (Celebrex®).

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

El sistema VerifyNow es un sistema de detección óptica basado en la turbidimetría, que mide la agregación plaquetaria inducida. El sistema consta de un instrumento, un dispositivo de prueba desechable y materiales de control de calidad. Consulte la **figura 1** para ver una representación del dispositivo de prueba. Entre las medidas de control de calidad están un control de calidad electrónico (EQC, Electronic Quality Control) basado en el instrumento, dos niveles de controles de calidad con reactivos (WQC, Wet Quality Control) y controles de calidad internos. El instrumento gestiona toda la secuenciación de la prueba, la temperatura y las mezclas reactivo-muestra, y realiza autodiagnóstico. Al terminar la prueba, se determina el grado de función plaquetaria y se muestra el resultado. El dispositivo contiene un preparado liofilizado de microesferas revestidas de fibrinógeno humano, agonista plaquetario y un tampón. La muestra de sangre entera del paciente se dispensa automáticamente desde el tubo de recogida de sangre al dispositivo mediante el instrumento, sin que sea necesario que el usuario manipule la sangre.

PRINCIPIO

La aspirina afecta a la función plaquetaria inhibiendo de forma irreversible la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1) que participa en la conversión del ácido araquidónico a tromboxano A₂, lo que en última instancia activa los receptores GP IIb/IIIa que participan en la agregación plaquetaria. Si la aspirina ha producido el efecto antiplaquetario esperado, dicha agregación no se producirá. La prueba de aspirina VerifyNow incorpora al agonista ácido araquidónico para activar las plaquetas. La prueba de aspirina está ideada para medir la función plaquetaria de acuerdo con la capacidad de las plaquetas activadas para unirse al fibrinógeno. Las micropartículas revestidas de fibrinógeno se agregan en sangre entera de forma proporcional al número de receptores GP IIb/IIIa plaquetarios no bloqueados. La transmitancia de la luz aumenta a medida que las plaquetas activadas se unen y agregan las microesferas recubiertas de fibrinógeno. El instrumento mide este cambio de la señal óptica producido por la agregación.

MATERIALES INCLUIDOS

- 10 (ref. n.º: 85053-10) o 25 (ref.: 85053) dispositivos de prueba de aspirina VerifyNow, precintados individualmente en bolsas metalizadas. Cada dispositivo de prueba contiene microesferas liofilizadas revestidas de fibrinógeno, agonista plaquetario, péptido, albúmina sérica bovina, estabilizador y tampón.

CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN DE LOS REACTIVOS

- Indicador del kit de dispositivos de prueba: cada kit para pruebas VerifyNow tiene un indicador de temperatura en el exterior de su embalaje. Se facilitan instrucciones al usuario para que inspeccione el indicador al recibir el kit. Si el indicador ha cambiado de color, significa que el kit ha estado expuesto a una temperatura elevada y se debe realizar un control de calidad con reactivos (WQC) de nivel 2 para asegurarse de que los reactivos estén en condiciones adecuadas. El indicador de temperatura detecta errores debidos a condiciones ambientales adversas.
- Conserve los dispositivos de prueba a temperaturas entre 2 y 25 °C.
- Si están refrigerados, deje que los dispositivos de prueba alcancen temperatura ambiente (de 18 a 25 °C) antes de su uso.
- El dispositivo de prueba debe permanecer precintado en la bolsa metalizada hasta el momento en que lo vaya a utilizar para prevenir los daños causados por la humedad.

MATERIALES NECESARIOS NO INCLUIDOS

- Tubos de recogida de sangre, de 2 ml, Greiner Bio-One Vacuette® con citrato de sodio al 3,2%. Tubo de recogida de sangre, Greiner n.º de ref. 454322 o Nipro n.º de ref. NP-CW0185-1 (de 1,8 ml) con citrato de sodio (3,2%).
- Instrumento VerifyNow con control de calidad electrónico (Electronic Quality Control, EQC).
- VerifyNow Assay WQC, n.º de ref. 85047.

PRECAUCIONES GENERALES

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- El instrumento VerifyNow y sus componentes sólo deben ser empleados como se indica en el Manual del usuario.
- No utilice el dispositivo de prueba de aspirina VerifyNow ni los materiales de WQC pasada la fecha de caducidad.
- Todas las muestras de pacientes deben manejarse como si fueran capaces de transmitir enfermedades.
- Las muestras deben tratarse como material con peligro biológico y manipularse de acuerdo con las políticas de la institución.
- Los reactivos se fabrican con un material purificado de plasma humano que resultó negativo para todas las enfermedades transmisibles estudiadas, como VIH-1, VIH-2, antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y VHC. Maneje el dispositivo de prueba como si constituyera un peligro biológico y elimínelo de una forma adecuada.

RECOGIDA Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS

Todas las muestras de sangre entera deben analizarse utilizando tubos de recogida al vacío de citrato de sodio al 3,2% de llenado parcial de 2 ml **Greiner Bio-One Vacuette®** o tubos de recogida de sangre, n.º de ref. Nipro NP-CW0185-1 (1,8 ml) con citrato de sodio al 3,2%. Las muestras deben recogerse entre 2 y 30 horas después de la ingestión de la aspirina. La sangre debe reposar un mínimo de 30 minutos después de la recogida antes de la prueba, pero no más de 4 horas.

Instrucciones para la recogida de muestras directamente en tubos de recogida al vacío:

1. La sangre entera puede recogerse de lugares venosos o arteriales usando una aguja de calibre 21 o mayor en un tubo de recogida al vacío de citrato al 3,2% de llenado parcial. Las muestras de sangre deben recogerse de una extremidad que no sea objeto de infusiones venosas periféricas.
2. Recoja primero un tubo de sangre para desechar (al menos 2 ml).
3. Invierta suavemente el tubo de la muestra al menos 5 veces para garantizar el mezclado completo del contenido.

Instrucciones especiales si la sangre se obtiene de un catéter permanente:

1. Las muestras de sangre entera que se obtengan de un catéter permanente deben recogerse después de que se haya extraído suficiente sangre a desechar (aproximadamente 5 ml) para limpiar la vía. Compruebe que no haya coágulos en el catéter permanente.
2. Cuando use una jeringuilla, transfiera la sangre al tubo de recogida de sangre adecuado **inmediatamente** después de la extracción.
3. Invierta suavemente el tubo de la muestra al menos 5 veces para garantizar el mezclado completo del contenido.

Precauciones de recogida de las muestras:

- El uso de técnicas inapropiadas de extracción de sangre podría provocar el Error 24. Consulte la sección Control de calidad del presente folleto informativo para obtener más información.
- Si va a extraer sangre para un hemograma completo al mismo tiempo que toma la muestra para la prueba de aspirina VerifyNow, llene el tubo para el hemograma completo en último lugar.
- No congele ni refrigere las muestras.
- La recogida de la muestra de sangre debe realizarse con cuidado para evitar la hemólisis o la contaminación por factores tisulares. No deben usarse las muestras con algún signo de coagulación.
- Compruebe siempre que los tubos de recogida estén llenos hasta los volúmenes indicados. A altitudes superiores a 750 metros por encima del nivel del mar, es posible que los tubos de recogida de sangre no se llenen hasta el volumen indicado; esto traería como consecuencia una proporción incorrecta de sangre a anticoagulante. Los usuarios que se encuentren a estas altitudes deben remitirse a los protocolos de recogida de sangre de sus instituciones para obtener instrucciones para el llenado correcto de los tubos de recogida.
- Las muestras deben recogerse y manipularse según las políticas y los procedimientos de la institución relativos a materiales que constituyan peligros biológicos.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA

1. Encontrará las instrucciones completas de manejo en el Manual del usuario del sistema VerifyNow.
2. Abra la bolsa metalizada y extraiga el dispositivo de prueba. Los dispositivos de prueba sólo deben sujetarse por su empuñadura. (Consulte la **figura 1**)
3. Retire la vaina protectora de la aguja del dispositivo de prueba tirando directamente de la vaina. No retuerza la vaina dado que podría provocar el desprendimiento de la aguja.
4. Cuando lo indique el instrumento, introduzca el dispositivo de prueba en el instrumento.
5. Cuando lo indique el instrumento, invierta suavemente el tubo de la muestra al menos 5 veces, e insértelo en la aguja del dispositivo de prueba. Si el instrumento tiene una cubierta para el puerto de prueba, ciérrela ahora. De lo contrario, continúe con el paso 6.
6. El instrumento ejecutará la prueba y mostrará el resultado en unos cinco minutos.

PRECAUCIÓN: La muestra está bajo presión. No extraiga el tubo de la muestra del dispositivo. Extraiga el dispositivo de prueba del instrumento sólo cuando se haya completado la prueba.

7. Retire el dispositivo sujetando la empuñadura del dispositivo y tirando hacia arriba.
8. No extraiga el tubo del dispositivo. Elimine el dispositivo/el tubo de muestra en un contenedor adecuado para residuos con peligro biológico.

RESULTADOS COMUNICADOS

Los resultados de la prueba se comunican como Unidades de Reacción de Aspirina (ARU), que se calculan como una función de la tasa de agregación. La interpretación de los resultados se basa en los siguientes valores límite:

Interpretación de los resultados:

- ≥ 550 ARU - No se ha detectado disfunción plaquetaria por aspirina
- < 550 ARU - Se ha detectado disfunción plaquetaria por aspirina

Los resultados de la prueba deben interpretarse junto con otros datos clínicos y analíticos a disposición del personal clínico.

MENSAJES DEL INSTRUMENTO

En determinadas condiciones podría interrumpirse una prueba. En ese caso, el instrumento mostrará un mensaje de Error o de Atención. Encontrará una explicación más detallada de estos mensajes en el Manual del usuario de VerifyNow.

CALIBRACIÓN

Los dispositivos de prueba de aspirina VerifyNow vienen calibrados de fábrica. Esta información de calibración está incluida en el código de barras en la bolsa de cada dispositivo. El código de barras debe escanearse siempre que deba usarse un nuevo lote de dispositivos. Si se está usando un nuevo lote de dispositivos, el instrumento se lo indicará al usuario mostrando un icono de código de barras después de que se inserte el dispositivo de prueba.

- Cuando lo indique el instrumento, coloque la bolsa del dispositivo delante del lector de códigos de barras que se encuentra en el lado izquierdo del instrumento, de modo que el código de barras de la bolsa se alinee con el lector del código de barras.
- Se emitirá una señal sonora cuando el instrumento reciba la información solicitada.
- El usuario sólo tiene que realizar esta acción una vez por lote.

CONTROL DE CALIDAD

El sistema VerifyNow incluye varios mecanismos de control de calidad que detectan errores debidos a fallos del sistema, condiciones ambientales adversas y rendimiento del operador.

El fabricante recomienda que se realice un control de calidad electrónico (EQC) una vez al día. Este dispositivo reutilizable comprueba los componentes ópticos del instrumento, los elementos neumáticos y la función de mezclado de reactivos.

La prueba de aspirina VerifyNow también incorpora los siguientes controles internos:

- El instrumento verifica automáticamente el llenado con las muestras, la transferencia correcta de líquidos y el mezclado. También monitoriza los componentes electrónicos y mecánicos.
- Cada uno de los dispositivos de prueba lleva incorporados dos niveles de control de calidad para identificar pruebas no válidas causadas por errores aleatorios, deterioro de los reactivos o muestras de sangre inadecuadas. Antes de que comience la activación plaquetaria y la unión del fibrinógeno, el control interno negativo realiza una prueba de agregación no específica. Un fallo de esta prueba conducirá a un mensaje de atención (Atención 24) por parte del Instrumento VerifyNow, y no se comunicará ningún resultado de ARU.
- Durante la fase activa de la prueba, el canal de control interno positivo monitoriza la reacción y calcula las unidades de control, que deben estar dentro de límites especificados. Si el control positivo falla, quizás signifique que se han deteriorado los reactivos o que hay una muestra anómala. El instrumento VerifyNow comunicará un mensaje de Atención 24 o Atención 28, y no se comunicarán Unidades de Reacción de Aspirina (ARU).

En el caso de un mensaje de Atención 24, debe realizarse un control de calidad electrónico (EQC) para verificar el funcionamiento del instrumento. Si el resultado del control EQC es correcto, el sistema VerifyNow está funcionando con normalidad. En estos casos, el problema puede estar asociado a la muestra de sangre y se deben investigar las siguientes causas del mensaje de Atención 24:

- El paciente evaluado está tomando una sustancia que produce interferencia, por ejemplo abciximab (ReoPro®), eptifibatida (Integrilin®) o tirofiban (Aggrastat®).
- La obtención de la muestra se ha realizado con una técnica inadecuada de recogida de sangre.
- Al realizar la prueba, se ha utilizado el tubo a desechar.
- El paciente evaluado presenta un recuento plaquetario bajo, un nivel bajo de hematocrito o un trastorno hereditario de las plaquetas.
- Se procesó una muestra del Control de calidad con reactivos en modo Prueba del paciente en vez de en el modo QC.

Si no es posible determinar que alguna de las situaciones enumeradas arriba es la causa del mensaje de Atención 24, puede realizarse un control de calidad con reactivos (WQC) de nivel 2 para confirmar la integridad del dispositivo de prueba y de los reactivos.

En el caso de un mensaje de Atención 28, debe realizarse un control de calidad electrónico (EQC) para verificar el funcionamiento del instrumento. Si el resultado del control EQC es correcto, el sistema VerifyNow está funcionando con normalidad. En estos casos, el problema puede estar asociado a la muestra de sangre y se deben investigar las siguientes causas del mensaje de Atención 28:

- El paciente evaluado tiene un nivel de hematocrito que está fuera del intervalo aplicable.
- Al realizar la prueba, se ha utilizado una muestra mezclada inadecuadamente.
- La muestra no ha sido procesada dentro del tiempo especificado.

Si no es posible determinar que alguna de las situaciones enumeradas arriba es la causa del mensaje de Atención 28, puede realizarse un control de calidad con reactivos (WQC) de nivel 2 para confirmar la integridad del dispositivo de prueba y de los reactivos.

Hay material disponible para controles de calidad con reactivos (WQC) de Accumetrics para comprobar la integridad del Sistema VerifyNow. El Nivel 1 y el Nivel 2 del WQC de VerifyNow se formulan a niveles de pertinencia clínica y pueden usarse como parte de un programa de control de calidad de laboratorio. Los materiales de WQC se formulan para detectar fallos importantes del sistema.

El kit VerifyNow Assay WQC (n.º de ref. 85047) está disponible en Accumetrics.

El fabricante recomienda que se ejecute un WQC de nivel 2 una vez cada vez que se reciba un nuevo lote o un nuevo envío de kits de prueba de aspirina VerifyNow. Los intervalos de control se incluyen en la sección "Valores previstos" del folleto informativo de control. Si el material de control no produce un resultado dentro de los valores indicados, repita el proceso usando un nuevo dispositivo y nuevo material de WQC. Si el valor sigue siendo incorrecto, llame a Asistencia técnica de Accumetrics para pedir ayuda.

LIMITACIONES DE LA PRUEBA

El reactivo liofilizado es higroscópico y puede deteriorarse ante la exposición prolongada al aire ambiental. Por tanto, el dispositivo debe usarse poco después de sacarlo de la bolsa metalizada.

Cuando los resultados no están dentro de los límites esperados, debe investigarse la posibilidad de que la muestra se haya recogido o manipulado de forma inadecuada. Repita la prueba usando un nuevo dispositivo y una nueva muestra.

No se ha estudiado con la prueba de aspirina VerifyNow a pacientes con trastornos hereditarios de las plaquetas, como déficit del factor von Willebrand, trombostenia de Glanzmann y síndrome de Bernard-Soulier. Los pacientes que reciban los siguientes antiagregantes plaquetarios

no pueden estudiarse con la prueba de aspirina VerifyNow debido a las interferencias documentadas en los resultados de las pruebas: inhibidores de GPIIb/IIIa, dipiridamol, clopidogrel, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que inhiben las enzimas COX-1 y/o COX-2 (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, indometacina y piroxicam).

Se desconoce el rendimiento de la prueba de aspirina VerifyNow en pacientes con anomalías plaquetarias adquiridas no inducidas por fármacos.

No debe realizarse esta prueba en pacientes tratados con fármacos inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa hasta que estas personas hayan recuperado la función plaquetaria. Este período es de aproximadamente 14 días después de que se deja de administrar abciximab (ReoPro) y hasta 48 horas en el caso de eptifibatida (Integrilin) y tirofiban (Aggrastat). El tiempo de recuperación de la función plaquetaria varía entre distintos pacientes y es más prolongado en los que padecen disfunción renal.

Los resultados de la prueba de aspirina VerifyNow deben interpretarse con otros datos clínicos y analíticos a disposición del personal clínico.

REPARACIONES

El instrumento VerifyNow no es susceptible de reparación por parte del usuario. Los instrumentos que requieran alguna reparación deben ser devueltos a Accumetrics. Si se detectan problemas relacionados con el sistema VerifyNow, llame al departamento de asistencia técnica de Accumetrics al (800) 643-1640 (EE. UU.) o al +1 (858) 643-1600 (desde otros países).

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Se realizó un estudio clínico con la prueba de aspirina VerifyNow en pacientes en tres centros. El objetivo del estudio era demostrar la capacidad de la prueba de aspirina VerifyNow para medir la disfunción plaquetaria debida a la aspirina. Se recogieron muestras de sangre entera venosa en citrato de sodio al 3,2% de 65 pacientes en tratamiento crónico con aspirina (81 mg al día) y en 71 pacientes antes y después de tomar 325 mg de aspirina, y se estudiaron por duplicado con la prueba de aspirina VerifyNow. Se seleccionó verbalmente a los pacientes para su inclusión en el ensayo clínico de acuerdo con su historia comunicada de enfermedad vascular o existencia de al menos dos de ocho factores de riesgo para desarrollar enfermedad vascular, según los criterios de la American Heart Association (antecedentes actuales o previos de tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia, antecedentes familiares de enfermedad vascular, mujeres posmenopáusicas, diabetes mellitus, obesidad mórbida o estilo de vida sedentario). (Consulte la **tabla 1**)

Los datos no incluyen a pacientes que indicaron que estaban recibiendo actualmente otros antiagregantes plaquetarios conocidos, o tenían anomalías de la función plaquetaria no inducidas por la aspirina, ya fuesen adquiridas o congénitas.

Se evaluaron los resultados de la prueba de aspirina VerifyNow (duplicados) respecto a la presencia y ausencia de ingestión de aspirina. Consulte la tabla de concordancia (**tabla 2**) y el gráfico de puntos que muestra los resultados anteriores y posteriores a la administración de aspirina (**figura 2**).

VALORES PREVISTOS

Se calculó un intervalo de referencia de los valores de ARU de todos los pacientes incluidos en el estudio clínico. Los resultados se ilustran en la **figura 3** en una distribución de frecuencia no paramétrica. Los valores se distribuyen como antes de la ingestión de aspirina y después de la ingestión de aspirina. El intervalo de referencia para las muestras anteriores a la ingestión de aspirina es de 620-672 ARU (del percentil 2,5 al 97,5).

Precisión

Se calcularon la precisión simple y compleja para la prueba de aspirina VerifyNow. Se determinó la precisión simple con los niveles 1 y 2 de WQC de la prueba VerifyNow. Se analizaron tres lotes de dispositivos cada uno 20 veces en un lote de cada nivel de control. Los resultados se muestran en la **tabla 3**.

La precisión compleja se calculó usando¹ sangre entera de un donante voluntario durante 20 días⁵ para un total de 80 puntos de datos. El CV intraanálisis presentado en la **tabla 4** se define según las directrices del NCCLS.

RENDIMIENTO PREVISTO EN LUGARES DE PRUEBA EXENTOS

Se realizaron estudios de campo en tres centros que no eran laboratorios, en los que se eligió a 65 personas sin formación en laboratorio de entre la población general para ejecutar la prueba de aspirina VerifyNow. Todas las personas leyeron las instrucciones y luego estudiaron tres muestras preparadas a tres niveles diferentes de ARU (**tabla 5**).

Luego, todas las personas puntuaron el resultado de la prueba como (+) para ARU mayor de 550 y (-) para ARU menor de 550 ARU. En cada lugar de la prueba, un usuario formado realizó la prueba y puntuó las mismas muestras. Los 65 usuarios no formados puntuaron correctamente la muestra A como negativa (-) y las muestras B y C como positivas (+). Hubo una concordancia del 100% entre los usuarios formados y no formados en los tres lugares de prueba.

ESTUDIOS DE INTERFERENCIA

Se realizaron análisis de laboratorio para determinar los efectos de diversas clases de fármacos sobre los resultados de la prueba de aspirina VerifyNow. Las siguientes medicaciones pueden producir un cambio en la función plaquetaria. Debe valorarse la siguiente información en pacientes en los que se va a realizar la prueba de aspirina VerifyNow.

- **Inhibidores de P2Y12:** es frecuente prescribir Plavix®, Ticlid® y Effient® junto con aspirina. Si bien esto no ocurre a menudo, estos fármacos pueden disminuir los valores de ARU en algunos pacientes. Sin embargo, el efecto de los inhibidores de P2Y12 no afectó la categorización de pacientes que tomaban aspirina como portadores de disfunción plaquetaria (es decir, ARU < 550) por el hecho de tomar aspirina. La duración de los efectos de estos inhibidores de P2Y12 varía. A continuación se presentan las duraciones medias:

- Plavix (hasta 5 días)
- Ticlid (hasta 5 días)
- Effient (hasta 10 días)

- **Otros antiagregantes plaquetarios:** todos estos agentes pueden inhibir la función plaquetaria y pueden conducir a una disminución del valor de la ARU independiente de los efectos de la aspirina. La duración de los efectos inhibidores varía entre los fármacos. Se enumeran los tiempos de duración promedio para cada fármaco.
 - Aggrenox (10 días)
 - Persantín (12 horas)
 - Pletal/Cilostazol (12 horas)
- **AINE:** al igual que la aspirina (AAS), se ha documentado que los AINE inhiben la función plaquetaria. A diferencia del AAS, los AINE no inhiben de forma irreversible la función plaquetaria. Esto puede conducir a menos inhibición plaquetaria por el AAS si los AINE y el AAS se toman al mismo tiempo. Se proporcionan los tiempos de duración promedio para estos efectos inhibidores de cada fármaco.
 - Ibuprofeno (Motrin, Advil) (8 horas)
 - Naproxeno (Aleve, Anaprox, Naprelan, Naprosyn) (24 horas)
 - Diclofenaco (Voltaren, Cataflam) (24 horas)
 - Indocin (24 horas)
 - Feldene (50 horas)
- **Inhibidores de GP IIb/IIIa:** no deben realizarse estudios a pacientes que hayan recibido tirofiban (Aggrastat®) o eptifibatida (Integrilin®) en los dos días anteriores o abciximab (ReoPro®) dentro de las dos semanas anteriores.

Se estudiaron otras clases de fármacos usados con frecuencia sin efecto significativo sobre el rendimiento de la prueba de aspirina VerifyNow (antioxidantes, inhibidores de la ECA, antiarrítmicos, anticoagulantes, antidepresivos, insulina, alopurinol, alcohol, betabloqueantes, broncodilatadores, antagonistas del calcio, medicamentos digestivos, betametasona, lovastatina y la hormona tiroidea L-tiroxina). El agente trombolítico estreptocinasasa mostró una inhibición conmensurable de la función plaquetaria, medida con la prueba de aspirina VerifyNow.

Se realizaron pruebas de laboratorio y clínicas para valorar el efecto de los niveles de varios constituyentes de la sangre:

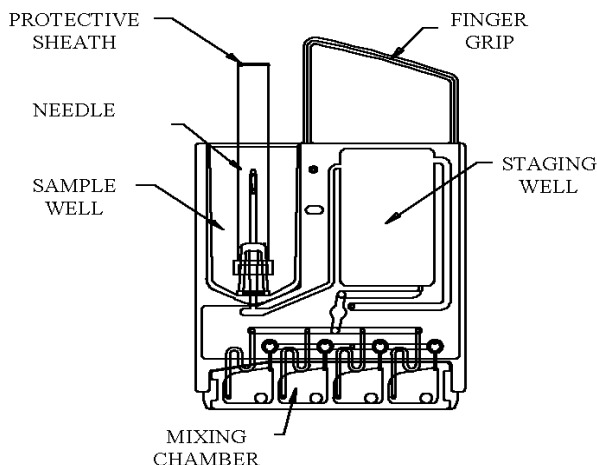
El rendimiento de la prueba no se vio afectado por valores de hematocrito entre 29% y 56%, valores de recuento plaquetario ≥ 92.000 plaquetas por microlitro ni hemólisis sanguínea moderada a notable inducida por la manipulación física. El grado de hemólisis se determinó mediante exploración visual del plasma a partir de muestras centrifugadas recogidas simultáneamente con las muestras de la prueba de aspirina VerifyNow.

No se observó interferencia significativa en las muestras estudiadas con concentraciones de triglicéridos de hasta 577 mg/dl.

Se estudiaron niveles de fibrinógeno de entre 164 y 529 mg/dl con la prueba de aspirina VerifyNow. No se conoce ninguna relación entre el rendimiento de la prueba de aspirina VerifyNow y los niveles de fibrinógeno.

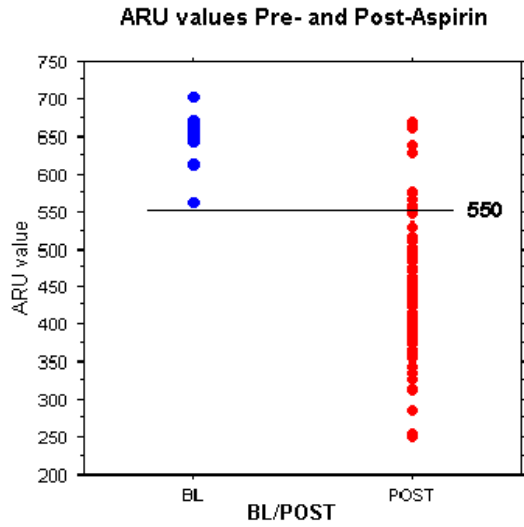
SECCIÓN DE REFERENCIA:

FIGURA 1. Dispositivo de prueba



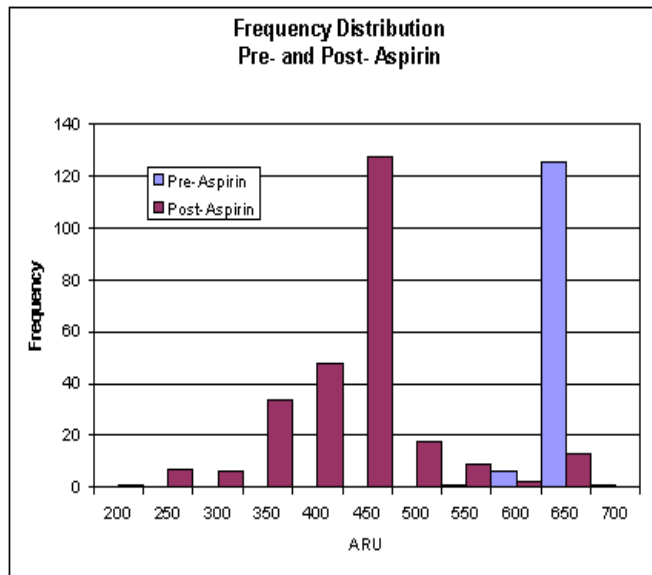
	1	2	3	4	5	6
Español	VAINA PROTECTORA	AGUJA	POCILLO DE MUESTRA	CAMARA DE MEZCLADO	EMPUÑADURA	POCILLO DE ESTADIFICACIÓN

Figura 2. Valores de aspirina (ARU) antes y después de la administración de aspirina



English	ARU	Baseline (BL)	Post
Español	ARU	Basal (BL)	Después

Figura 3. Intervalos de referencia de ARU para aspirina



English	ARU	Frequency Distribution	Pre	Post	Aspirin
Español	ARU	Distribución de frecuencia	Antes	Después	Aspirina

Tabla 1. % de pacientes inscritos en el ensayo clínico

% of Patients Enrolled	
History of cardiovascular disease	28.7%
Two risk factors	33.8%
Three risk factors	23.5%
Four or more risk factors	14.0%
Demographics	
Gender	69% Female; 31% Male
Age range	21 to 89 years
Ethnicity	
Caucasian	79.4%
African-American	0.7%
Asian	2.9%
Hispanic	14.7%
Other	2.2%

English	Español
% Patients Enrolled	% de pacientes inscritos
History of Cardiovascular disease	Antecedentes de enfermedad cardiovascular
Two risk factors	Dos factores de riesgo
Three risk factors	Tres factores de riesgo
Four or more risk factors	Cuatro o más factores de riesgo
Gender	Sexo
Age Range	Intervalo de edad
Ethnicity	Origen étnico
Caucasian	Caucásico
African-American	Afro-americano
Asian	Asiático
Hispanic	Hispano
Other	Otro

Tabla 2. Resultados de concordancia para aspirina

Test Result	ASPIRIN STATE	
	PRESENT	ABSENT
POSITIVE <550 ARU	245	0
NEGATIVE ≥ 550 ARU	23	141

Aspirin Present:
Sensitivity = 91.4%
Specificity = 100%

English	Aspirin State	Present	Absent	Positive ARU	Negative ARU	Sensitivity	Specificity
Español	Estado de aspirina	Presente	Ausente	POSITIVO ARU	NEGATIVO ARU	Sensibilidad	Especificidad

Tabla 3. Resultados de precisión simple para aspirina

Precision					
Level 1	Device		ARU	SD	CV*
	Lot	N	Mean		
	1	20	350	0	0
	2	20	350	0	0
	3	20	350	0	0
Level 2					
	1	20	608	12	2.0
	2	20	609	10	1.6
	3	20	618	10	1.6

*La especificación del fabricante para el coeficiente de variación es $\leq 10\%$.

English	Precision	Device Lot	Mean	ARU Mean	SD	CV	Level 1	Level 2
Español	Precisión	Lote de dispositivo	Media	Media de ARU	DE	CV	Nivel 1	Nivel 2

Tabla 4. Precisión compleja de aspirina en un solo paciente

NCCLS Complex Precision Statistics Whole Blood						
		Within-Run			Total	
n	n	ARU	SD	CV%	SD	CV%
(days)	(results)	Mean				
20	80	636	2.7	0.4	3.9	0.6


English	NCCLS Complex Precision Statistics Whole Blood	Within-Run	Total	n (days)	n results)	ARU Mean	SD	CV%
Español	Estadísticas de precisión compleja para sangre entera según NCCLS 	Intra-análisis	Total	N (días)	n (resultados)	Media de ARU	DE	%CV

Tabla 5. Rendimiento en lugares de prueba eximidos











Sample	Target ARU Level
A (-)	350
B (+)	625 - 650
C (+)	725 - 750


English	Sample	Target ARU level
Español	Muestra	Nivel de ARU deseado


Bibliografía:

1. Collaboration Overview of Randomized Trials of Anti-platelet Therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106
2. Awry, E H, Loscalzo, J. Aspirin. Circulation 2000;101:1206-1218.
3. Stafford, R. Aspirin Use Is Low Among United States Outpatients With Coronary Artery Disease. Circulation 2000;101:1097-1101.

EXPLICACIÓN DE LOS SÍMBOLOS

	Número de lote
	Número de referencia
	Uso diagnóstico in vitro
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Origen: humano
	Fabricante
	Fecha de caducidad
	Límites de temperatura
	Precaución: Consulte los documentos adjuntos
	Contiene suficiente para 25 pruebas

 Accumetrics Inc.®
San Diego, CA 92121
Accumetrics (EE. UU.) 800-643-1640
Accumetrics (fuera de EE. UU.) +1-800-643-1640

 MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover, Alemania

Celebrex® es una marca registrada de Pharmacia, Peapack, NJ, EE. UU.
Vacurette® es una marca registrada de Greiner, Kremsmuenster, Austria.
ReoPro® es una marca registrada de Eli Lilly and Company.
Integrilin® es una marca registrada de Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Aggrastat® es una marca registrada de Medicure International, Inc.

Patente en EE. UU. n.º D 409.758; otras patentes en tramitación.