

**HIT- Ab(PF4-H) - 0020301200**

**Intended use**

Fully automated latex enhanced immunoassay for the semi-quantitative Bestimmung von Gesamt-Immunglobulinen in menschlichem Citratplasma, die mit Plättletfaktor 4 (PF4) an komplexiert Heparin konjugiert reagieren. Zur Verwendung auf Gerinnungssystemen der Familie ACL TOP. Heparin assoziierte Antikörper werden in Patienten mit heparin induziert Thrombocytopenie oder Thrombose (HT) gefunden.

**Summary and principle**

Heparin-induziert Thrombocytopenie (HIT) is an immune complex mediated disorder that can cause morbidity and mortality in patients receiving heparin therapy. HIT is considered a paradoxical disease in that anticoagulant therapy can be used to reverse thrombosis, however the major clinical event in HIT is an increased risk for venous and/or arterial thrombosis. HIT is suspected when patients treated with unfractionated heparin (UFH) or low molecular weight heparin (LMWH) show a decrease of platelets greater than 50% from baseline, typically between days 5 and 10 from the initiation of the anticoagulant treatment. Cases of early-onset HIT and delayed-onset HIT have also been reported. Prompt diagnosis is very important to ensure heparin treatment must be suspended and alternative anticoagulants used in cases of confirmed HIT. Type II HIT, the immunologic type, is caused by the development of platelet-activating antibodies, which are directed against heparin-anticoagulant complexes. These antibodies are the primary cause for inducing thrombosis both venous and arterial. The current working hypothesis is that early exposure to PF4 complexes, perhaps induced by endogenous non-heparin sources, leads to PF4 clustering and a T-cell-mediated antibody class switch of B-cells. Later in life, these B-cells become again transiently activated when PF4 clusters are induced by heparin treatment. Development of pathology is mainly associated with heparin-dependent antibodies of IgG type (IgG1). However, the presence of only IgM and/or IgA was observed in some patients, including cases showing a thrombotic complication.

PF4/H antibody testing combined with an appropriate clinical assessment has been proven to be useful as an aid in the management of HIT suspected patients. Particularly a negative result for a PF4/H antibody test can support the clinical decision to exclude the presence of HIT, and therefore continue heparin treatment. A weak positivity for PF4 antibodies may indicate that the antibodies are non-platelet activating, while a strong positivity may indicate a higher risk for HIT. In both cases, confirmation with a functional test is recommended. A clinical reassessment supported by laboratory data should be performed before confirmation or exclusion of the diagnosis. Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub> kit is a latex particle enhanced immunobimetric assay to detect total heparin associated antibodies found in HIT patients. A monoclonal antibody that mimics human HIT antibodies is coated on latex particles. In the presence of PF4 from human platelets complexed to polyvinyl sulfonate (PVS), and the patient sample, a competitive agglutination reaction occurs. The degree of agglutination is inversely proportional to the concentration of antibodies in the sample and is determined by measuring the decrease of transmitted light caused by the aggregates.

**Composition**

- [R]** **Latex Reagent** (Cat. No. 0020301210): 2 vials x 1.8 mL of a suspension of polystyrene latex particles coated with purified monoclonal anti-PF4-heparin in Tris buffer, containing bovine serum albumin, stabilizers and preservative.
- [S]** **Stabilizer** (Cat. No. 0020301220): 2 vials x 3.2 mL of PBS buffer containing bovine serum albumin, stabilizers and preservative.
- [Com]** **Complex** (Cat. No. 0020301230): 2 vials x 0.8 mL of a solution of PF4-PVS complex (PF4 from human platelets complexed to PVS) in PBS buffer containing bovine serum albumin, stabilizers and preservative.
- [C]** **Calibrator** (Cat. No. 0020301240): 2 vials x 1 mL of monoclonal anti-PF4-heparin in PBS buffer containing bovine serum albumin, stabilizers and preservative.

**Precautions and Warnings**

The human material used in this product was tested by FDA approved test methods found nonreactive for Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg), Anti-HCV and HIV 1/2 antibodies. Handle as if potentially infectious. Do not mix reagents except the Complex contain sodium azide that may form explosive azides in metal plumbing. Use proper disposal procedures. Latex Reagent, Stabilizer, Complex and Calibrator contain bovine material. All donor animals were screened from BSE-free herds and are free from any transmissible spongiform encephalitis agent, and they were apparently free from infectious and contagious material. However, the material should be treated as potentially infectious.

- Hazard class: none
- Hazard phrases: none
- Precautionary phrases: none

**Preparation**

**Latex Reagent:** Gently invert several times to mix before use. Do not shake. Avoid foam formation. **Stabilizer:** Gently mix several times before use. Do not shake. Avoid foam formation. **Complex:** Gently mix several times before use. Do not shake. Avoid foam formation. **Calibrator:** Gently mix several times before use. Do not shake. Avoid foam formation. Note: Bubbles on top of the liquids may interfere with the instrument's liquid sensors.

**ENGLISH - Insert revision 11/2014**

**Limitations/interfering substances**

HIT-AB<sub>PF4-H</sub> results on the ACL TOP Family are not affected by hemoglobin up to 495 mg/dL, bilirubin up to 18 mg/dL, triglycerides (Intralipid®) up to 375 mg/dL, rheumatoid factor up to 10 IU/ml, and human anti-mouse antibodies (HAMA) up to 1 µg/ml. Samples from non-HIT suspected, heparin treated patients (either UFH or LMWH) were tested with the Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub>. For LMWH, all twenty results were below the recommended cut-off in a sample population with a heparin concentration range between 0.25-1.08 IU/ml. For UFH, this cut-off of twenty-two were slightly above the cut-off in a sample population with a heparin concentration range between 0.15-74 IU/ml. However, there was no dose-response correlation between heparin concentration and UFH concentration.

**Expected values**

The presence of PF4/H antibodies in a normal population is not expected. A set of studies was performed to assess the optimal cut-off of Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub> on the ACL TOP Family systems as described below. 151 plasma samples from apparently healthy individuals (blood bank donors) were tested. The 95% reference interval was 0.6-10 U/ml. In addition, a population of 51 samples from heparin-exposed patients (UFH and LMWH) with no clinical suspicion of HIT was tested. The 95% reference interval was 0-12 U/ml.

Finally, a method comparison with the Serotonin Release Assay (SRA) on 66 plasma samples from HIT suspected patients (31 SRA positive and 35 SRA negative) indicated that the optimal cut-off determined by ROC analysis was 1.0 U/ml (92.4% Agreement, CI% = 83.2% - 97.5%). Based on these studies it has been determined that on heparin treated patient samples, Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub> results equal or higher than 1.0 U/ml may indicate the presence of HIT antibodies. The assay results should be used with other information, including the clinical context, in forming a diagnosis.

**Performance characteristics**

**Precision:** Within run (repeatability) and total (within device) precision was assessed over multiple runs. The Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub> assay results are summarized below.

ACL TOP Family	Mean (U/ml)	CV% (Within run)	CV% (Total run)
Low HIT-AB <sub>PF4-H</sub> Control	0.7	0.09 (SD)	0.11 (SD)
High HIT-AB <sub>PF4-H</sub> Control	3.5	4.9	6.1
Weakly Positive HIT-AB <sub>PF4-H</sub> sample	1.6	4.9	8.1
High HIT-AB <sub>PF4-H</sub> plasma sample	5.2	2.8	3.5
Very High HIT-AB <sub>PF4-H</sub> plasma sample	19.1	2.8	3.5

**Method Comparison**

An in-house method comparison was performed on 257 frozen samples from HIT suspected patients using a commercially available ELISA test. The results summarized below are based on a cut-off of 1.0 U/ml for the Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub> assay.

	ELISA Results	+	-	14	148
<b>N</b>	<b>% Co-Positivity (95% CI)</b>	<b>% Co-Negativity (95% CI)</b>	<b>% Agreement (95% CI)</b>		
257	85.9% (77.4% - 92.0%)	93.7% (88.7% - 96.9%)	90.7% (86.4% - 93.9%)		

	ELISA Results	+	-	14	148
<b>N</b>	<b>% Co-Positivity (95% CI)</b>	<b>% Co-Negativity (95% CI)</b>	<b>% Agreement (95% CI)</b>		
257	85.9% (77.4% - 92.0%)	93.7% (88.7% - 96.9%)	90.7% (86.4% - 93.9%)		

**Clinical performance**

A multicenter study was performed at three hospitals on 414 samples comparing with a commercially available ELISA assay. The samples were from patients exposed to heparin who showed HIT related symptoms and hence were suspected to suffer from HIT.

	ELISA Results	+	-	33	313
<b>Predictive Device</b>	<b>% Co-Positivity (95% CI)</b>	<b>% Co-Negativity (95% CI)</b>	<b>% Agreement (95% CI)</b>		
ELISA assay	414	60.2% (48.9% - 70.8%)	94.6% (91.5% - 96.7%)	87.7% (84.1% - 90.7%)	

The precision, method comparison and clinical study results were obtained using specific lots of reagents and controls.

**HIT- Ab(PF4-H) - 0020301200**

**Aplicación**

Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub> es un inmunoensayo automatizado en los sistemas de la familia ACL TOP para la detección semi-cuantitativa en plasma humano citrado de los anticuerpos totales que reaccionan con el factor plaquetario 4 (PF4) cuando está complejo con heparina. Los cuerpos seriales de la heparina se encuentran habitualmente en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina o trombosis (TH).

**Sumario y principio**

La trombocitopenia inducida por heparina (TH) es una enfermedad provocada por un anticuerpo que se dirige contra las plaquetas y mortales en pacientes que reciben terapia con heparina. La TH es una enfermedad paradójica ya que la administración de un anticoagulante para la prevención de trombosis, puede provocar un riesgo muy elevado de complicaciones trombóticas. Este riesgo se eleva cuando la inducción de TH se produce en los pacientes tratados con heparina no fraccionada (HNF) o con heparina de bajo peso molecular (HBM) usando un descenso del recuento de plaquetas superior al 50% del nivel basal. El diagnóstico de TH depende de la historia clínica y del tiempo de inicio del tratamiento. También se han descrito casos con un inicio más temprano o más tardío. El diagnóstico rápido es muy importante porque, de confirmarse un cuadro de TH, el tratamiento con heparina debe suspenderse y usarse anticoagulantes alternativos.

La inducción de TH de tipo II, el tipo inmunológico, está causada por la aparición de anticuerpos activadores de las plaquetas, dirigidos principalmente contra el factor plaquetario 4 (PF4), cuando éste se encuentra formando un complejo con la heparina (PF4/H). Estos anticuerpos son la causa primaria de la inducción de la trombosis venosa y arterial. La actual hipótesis de trabajo es que una exposición temprana a PF4 complejos, tal vez inducida por PF4, quizás inducida por factores endógenos no relacionados con la heparina, causaría la agregación del PF4/H y la activación de las células B mediante las células T. En otra época, más tardía, estas células T podrían activarse independientemente, en presencia de agregados de PF4/H inducidos por el tratamiento con heparina. La evolución de la patología está principalmente asociada con los anticuerpos dependientes de heparina del tipo IgG. Sin embargo la presencia de anticuerpos anómalos del tipo IgM y IgA ha sido observada en algunos pacientes, incluyendo casos con complicaciones trombóticas.

El análisis de anticuerpos anti-PF4/H combinado con una apropiada supervisión médica convierten una prueba de laboratorio en el método diagnóstico de elección para TH. Particularmente, un resultado negativo de anticuerpos anti-PF4/H puede dar soporte a la decisión clínica de descartar la presencia de TH y de continuar con el tratamiento de heparina. Un resultado positivo de anticuerpos anti-PF4/H puede indicar el diagnóstico de TH. Los pacientes seguirán a activar a las plaquetas, mientras que una fuerte positividad puede indicar un alto riesgo de TH. En ambos casos, se recomienda la confirmación con un test funcional. Antes de proceder con la confirmación o exclusión del diagnóstico de TH debe realizarse una nueva supervisión clínica teniendo en cuenta el resultado de las pruebas de laboratorio.

El kit Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub> es un inmunoensayo turbidimétrico de partículas de látex para la detección de anticuerpos totales asociados a la heparina presentes en los seres de TH. Las partículas de látex se sensibilizan con un anticuerpo monoclonal que se asemeja a los anticuerpos humanos de TH y se sustituye al nivel de los reactivos, el resto de componentes debe ser también sustituido al mismo tiempo independientemente del contenido residual de los mismos. Aglutinación - Usar inmediatamente antes y después de abrirlo. El calibrador una vez abierto se estable 3 horas cuando se coloca a 15-25°C en los sistemas de la familia ACL TOP.

**Composición**

- [R]** **Reactivo látex** (Ref. 0020301210): 2 viales de 1,8 mL de una suspensión de partículas de látex de poliestireno sensibilizadas con anticuerpo monoclonal de ratón anti-PF4-heparina en tampón Tris, que contiene albúmina de suero bovino, estabilizantes y conservantes.
- [S]** **Estabilizador** (Núm. Cat. 0020301220): 2 viales de 3,2 mL de un tampón fosfato que contiene albúmina de suero bovino, estabilizantes y conservante.
- [Com]** **Complejo** (Ref. 0020301230): 2 viales de 0,8 mL de una solución de un complejo PF4-PVS de plaquetas humanas, estabilizantes con PVS, en tampón fosfato que contiene albúmina de suero bovino, estabilizantes y conservante. Contiene 0,02% de Bronidox™.
- [C]** **Calibrador** (Núm. Cat. 0020301240): 2 viales de 1 mL de una solución de anticuerpo monoclonal anti-PF4-heparina en tampón fosfato que contiene albúmina de suero bovino, estabilizantes y conservante. Num. Cat. 0009757600

Los siguientes reactivos y controles no se suministran con el kit y deberán pedirse por separado. Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub> Controls Num. Cat. 0020301250

	ELISA Resultados	+	-	85	148
<b>N</b>	<b>% Co-Positividad (95% CI)</b>	<b>% Co-Negatividad (95% CI)</b>	<b>% Concordancia (95% CI)</b>		
257	85.9% (77.4% - 92.0%)	93.7% (88.7% - 96.9%)	90.7% (86.4% - 93.9%)		

Los resultados resumidos a continuación se basan en un cut-off de 1.0 U/ml del kit Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub>.

Los resultados resumidos a continuación se basan en un cut-off de 1.0 U/ml del kit Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub>.

Los resultados resumidos a continuación se basan en un cut-off de 1.0 U/ml del kit Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub>.

Los resultados resumidos a continuación se basan en un cut-off de 1.0 U/ml del kit Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub>.

Los resultados resumidos a continuación se basan en un cut-off de 1.0 U/ml del kit Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub>.

**HIT- Ab(PF4-H) - 0020301200**

**Utilisation**

Le réactif Hemosil HIT-AB<sub>PF4-H</sub> est un dosage immunologique Latex automatisé pour la détection semi-quantitative des immunoglobulines totales réagissant avec le Facteur Plaquettaire 4 (PF4) complexé à l'héparine dans le plasma humain citré. Les analyses de la famille ACL TOP détectent les anticorps anti-PF4/Héparine dans le plasma humain citré. Les résultats obtenus sont exprimés en unités de concentration d'anticorps. Les résultats obtenus sont exprimés en unités de concentration d'anticorps.

**Principe**

La thrombocytopénie induite par l'héparine (TH) est un syndrome induit par la formation de complexes immuns. Ces complexes sont mortels chez les patients traités par l'héparine. La TH est un syndrome que l'on peut considérer comme paradoxal dans le cadre d'un anticoagulant administré afin de prévenir la survenue de thromboses, mais pour lequel l'évènement majeur est un accroissement du risque de thrombose veineuse et/ou artérielle. Une TH est suspectée chez un patient traité par une héparine non fractionnée (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBM) lorsque le comptage de plaquettes diminue de plus de 50% du niveau de référence. Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

Le diagnostic de TH dépend de la clinique et du temps de début du traitement. On peut également observer chez des patients, une présence d'anticorps seulement de type IgM et/ou IgA à également observée chez des patients, associée à des complications thrombotiques.

**Preparación**

**Reactivo Látex:** Mezclar suavemente el vial por inversión antes de usarlo. No agitar. Evitar la formación de espuma. **Estabilizador:** Mezclar suavemente el vial antes de usarlo. No agitar. Evitar la formación de espuma. **Complejo:** Mezclar suavemente el vial antes de usarlo. No agitar. Evitar la formación de espuma. **Calibrador:** Mezclar suavemente el vial antes de usarlo. No agitar. Evitar la formación de espuma.

**Conservación y estabilidad de los reactivos**

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los viales abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado.

Los viales no abiertos y conservados a 2-8°C son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el etiquetado. Los

**HemosIL**<sup>®</sup>

**HIT- Ab**<sup>(PF4-H)</sup> - 0020301200

**Utilizo**

Test imunológico ao látex completamente automatizado para a ricerca semi-quantitativa di immunoglobuline totali che reagiscono con o Fattore Plasmínico 4 (PF4) quando complexato con heparina nel plasma umano citrato su Sistemi ACL TOP. Questi anticorpi, associati all'eparina, si possono riscontrare nei pazienti con Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT) o con Trombosi.

**Principio del metodo**

La Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT) é una malattia autoimmúne che può portare alla morte pazienti in terapia eparinica. La HIT viene considerata una "malattia paradossale" in quanto un anticoagulante somministrato per prevenire un evento trombotico in realtà provoca una trombosi. La HIT comporta un incremento del rischio di trombosi venosa e/o arteriosa". La HIT si manifesta in pazienti trattati con eparine non frazionata (ENF) o con eparine a basso peso molecolare (EBPM) con una riduzione della conta plasmínica superiore al 50 % rispetto ai valori basali, tipicamente fra il 5° e il 10° giorno dall'inizio del trattamento". Casi di insorgenza precoce o ritardata di HIT sono stati comunque evidenziati. Diagnosticare la HIT é molto importante poiché in casi di pazienti positivi alla HIT deve essere sospeso il trattamento in corso ed avviato un trattamento con un anticoagulante differente.

La HIT di tipo 1 é una trombocitopenia precece, transitoria, che si risolve spontaneamente senza che sia necessario sospendere il farmaco. Questa é la forma più comune e si associa nei 10-20% dei pazienti trattati con eparina. Non ha una base immunologica e raramente si ricorrea a trombosi periferiche. La HIT di tipo 2 é una forma di trombocitopenia su base immunologica il cui meccanismo é mediato da anticorpi IgG eparina-dipendenti diretti contro il complesso PF4-eparina (PF4/E). Questi anticorpi sono la causa primaria dell'insorgenza di una trombosi venosa o arteriosa. Lipotesi attuale é che una precece esposizione ai complessi con PF4, forse indotta da fattori endogeni e non da eparina, porti ad un clustering del PF4 e ad una modifica delle cellule B a cellule T. In seguito, le cellule B tornano ad essere transitoriamente attivate quando i cluster di PF4 sono dovuti a trattamento con Eparina. Lo sviluppo della patologia é legato soprattutto ad anticorpi IgG eparina-dipendenti". Tuttavia anche la sola presenza di anticorpi IgM e/o IgA, osservata in alcuni pazienti, può essere associata a complicazioni trombotiche".

Il test per la rilevazione di anticorpi anti-PF4/E associato ad una adeguata valutazione clinica, ha dimostrato di essere molto utile nella gestione dei pazienti con sospetta HIT. In particolare, un risultato negativo può essere d'aiuto alla decisione clinica di escludere la presenza di HIT e quindi continuare con la terapia eparinica". Una debole positività del test può indicare che gli anticorpi non sono in grado di attivare le piastrine, mentre una forte positività può indicare un elevato rischio di HIT. In entrambi i casi si raccomanda la conferma della positività con un test funzionale. La conferma o meno della diagnosi dovrebbe essere supportata da una valutazione clinica accompagnata da dati di laboratorio".

Il kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> é un test immunologico al lattace totalmente automatizzato per la ricerca di anticorpi diretti contro l'eparina in pazienti con sospetta HIT. L'anticoagorpi monoclonale adeso alle particelle di lattace svolge la funzione dell'antigene HIT. Si verifica agglutinazione del reagente in caso di presenza di PF4 delle piastrine legate ai polivinili-sulfonato (PVS) e campione del paziente. Il livello di agglutinazione é inversamente proporzionale alla concentrazione degli anticorpi del paziente ed é determinato misurando la riduzione della quantità di luce trasmessa, causata dagli aggregati.

**Composizione**

Il kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> é composto da:

[S] **Latex Reagent** (Cat. No. 0020301210): 2 flaconi da 1,8 mL di sospensione di particelle di lattace coattate con un anticorpo monoclonale munito anti-PF4-Eparina in un buffer contenente albumina bovina serica, stabilizzanti e conservanti.

[S] **Stabilizer** (Cat. No. 0020301220): 2 flaconi x 3,2 mL di un buffer PBS contenente albumina bovina serica, stabilizzanti e conservanti.

[Com] **Complex** (Cat. No. 0020301230): 2 vials da 0,8 mL di una soluzione del complesso PF4-PVS (PF4 di origine umana legato al PVS), in un buffer PBS contenente albumina bovina serica, stabilizzanti e conservanti. Contiene lo 0,02% di Bronidox<sup>™</sup> come conservante.

[C] **Calibrator** (Cat. No. 0020301240): 2 flaconi da 1 mL di anticorpo monoclonale anti-PF4-Eparina in un buffer PBS buffer contenente albumina bovina serica, stabilizzanti e conservanti.

**ATTENZIONE:**

Il materiale di origine umana utilizzato é stato verificato con metodi raccomandati da FDA, e non é stata riscontrata la presenza dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e degli anticorpi anti-HCV e anti-HIV 1/2. Trattare come potenzialmente infetto".

Tutti i reagenti eccetto il Complex contengono sodio azide che potrebbe formare azidi esplosive a contatto con tubature metalliche. Prendere le dovute precauzioni per lo smaltimento. Latex Reagent, Stabilizer, Complex e Calibrator contengono materiale di origine bovina, ottenuto da animali che non hanno mostrato sintomi di BSE né in vita né dopo la morte. Ciò nonostante il materiale dovrebbe essere trattato come potenzialmente infetto. Latex Reagent, Complex, Stabilizer, e Calibrator non sono classificati come pericolosi.

- Classe di pericolo: **nessuno**
- Indicazioni di pericolo: **nessuno**
- Consigli di prudéncia: **nessuno**

Per uso diagnostico in vitro.

**HIT- Ab**<sup>(PF4-H)</sup> - 0020301200

**Utilizzazione**

Immunensao totalmente automatizzato, nos sistemas da Familia ACL TOP<sup>®</sup>, para a detecção semi-quantitativa, no plasma humano citrado, dos anticorpos totais que reagem com o Factor Plaquetário 4 (PF4) quando complexado com a heparina. Os anticorpos associados à heparina são normalmente encontrados em pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina ou trombose (HIT).
**Resumo e principio**
A trombocitopenia induzida por heparina (HIT) é uma patologia mediada por imunocomplexos que pode causar morbidade e mortalidade em pacientes em terapêutica com heparina.\* A HIT é considerada uma doença paradoxal, na qual é administrado anticoagulante para prevenir a trombose, contudo o acontecimento clínico mais importante na HIT é um aumento do risco para trombose venosa e/ou arterial. Há suspeita de HIT quando os pacientes tratados com heparina não fracionada (HNF) ou com heparina de baixo peso molecular (HBPM) apresentam um decréscimo da contagem de plaquetas superior a 50% a partir da linha de base, tipicamente entre o dia 5 a 10 após o início do tratamento ou após o tratamento também em si não modificados. Os casos de HIT precoce e retardada.\* O diagnóstico rápido é muito importante porque o tratamento com heparina tem de ser descontinuado e devem ser utilizados anticoagulantes alternativos no caso de HIT confirmada.
A HIT Tipo II, do tipo imunológico, é causada pelo aparecimento de anticorpos ativadores de plaquetas, maioritariamente dirigidos contra o Factor Plaquetário 4 quando complexado com heparina (PF4/H). Estes anticorpos são a causa primária de indução de trombose que venosa, que arterial. A hipótese de trabalho actual é de que, uma exposição precoce aos complexos PF4/H, talvez induzidos por factores endógenos não heparínicos, causaria a agregação dos PF4/H e a activação dos linfócitos B mediante os linfócitos T. Mais tarde, estes linfócitos B poderiam activar-se de novo, transitoriamente, na presença de agregados PF4/H, induzidos pelo tratamento com heparina.\*\* A evolução da patologia é está maioritariamente associada a anticorpos dependentes da heparina do isotipo IgG. Contudo, a presença apenas de IgM e/ou IgA foi observada em alguns pacientes, incluindo casos de complicação trombotica.\*\*.
A análise combinada de anticorpos PF4/H com uma avaliação clínica adequada demonstrou ser muito útil como auxiliar na gestão de pacientes com suspeita de HIT. Particularmente, o resultado negativo para o teste de anticorpos PF4/H pode apoiar a decisão clínica de exclusão da presença de HIT, e portanto continuar o tratamento com heparina\*\*. Uma positividade falsa para os anticorpos PF4/H pode indicar que os anticorpos não são activadores das plaquetas, enquanto uma positividade forte pode indicar um risco mais elevado para HIT. Em ambos os casos, recomenda-se a confirmação com um teste funcional. A reavaliação clínica apoiada em dados laboratoriais deve ser realizada antes da confirmação ou exclusão do diagnóstico".
O kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> kit é um ensaio imunotúndimétrico com partículas de látex, para a detecção de anticorpos totais associados à heparina em pacientes com HIT. Um anticorpo monoclonal que mimetiza os anticorps HIT humanos reveste as partículas de látex.\* Ao misturar o reagente látex com a amostra do paciente na presença de PF4 de plaquetas humanas previamente complexado com sulfonato de polivinilo (PVS), ocorre uma reacção de aglutinação competitiva. O grau de aglutinação é inversamente proporcional à concentração de anticorpos na amostra e é determinado pela medição do decréscimo da luz transmitida causada pelos agregados.

**Composição**

O kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> consiste em:

[R] **Latex Reagent** (Cat. No. 0020301210): 2 frascos x 1,8 mL de uma suspensão de partículas de látex de poliestireno revestidas com anticorpo monoclonal do rato anti-PF4-Eparina em tampão Tris, com albumina sérica bovina, estabilizantes e conservante.

[S] **Stabilizer** (Cat. No. 0020301220): 2 frascos x 3,2 mL de tampão PBS com albumina sérica bovina, estabilizantes e conservante.

[Com] **Complex** (Cat. No. 0020301230): 2 frascos x 0,8 mL de uma solução de complexo PF4-PVS (PF4 de plaquetas humanas complexadas com PVS), em tampão PBS com albumina sérica bovina, estabilizantes e conservante. Contém conservante Bronidox<sup>™</sup> a 0,02%.

[C] **Calibrator** (Cat. No. 0020301240): 2 frascos x 1 mL de anticorpo monoclonal anti-PF4-Eparina em tampão PBS com albumina sérica bovina, estabilizantes e conservante.

**PRECAUÇÕES E AVISOS:**

O material de origem humana utilizado neste produto foi testado com métodos aprovados pela FDA e foi não-reactivo para o Antígeno de Superfície para a Hepatite B (HBsAg), e anticorpos Anti-HCV e HIV 1/2. Manipule como potencialmente infeccioso".

Todos os reagentes, com excepção do Complex contém azida sódica que pode formar azida sódica nas canalizações de metal. Use procedimentos adequados de eliminação.

O Latex Reagent, Stabilizer, Complex e Calibrator contém material bovino. Todos os animais dados vieram de manadas sem BSE. O gado foi inspecionado ante e post-mortem por um veterinário, e aparentemente, não tinham material infeccioso e contendo. Contudo, o material deve ser tratado como potencialmente infeccioso.

O Latex Reagent, Complex, Stabilizer, e Calibrator não estão classificados como perigosos.

- Classe de perigo: **nessua**
- Advertências de perigo: **nenhuma**
- Recomendações de prudéncia: **nenhuma**

Este produto é para utilização em diagnóstico in vitro.

**HemosIL**<sup>®</sup>

**HIT- Ab**<sup>(PF4-H)</sup> - 0020301200

**Preparação**

**Latex Reagent:** Capovolgere delicatamente prima dell'uso. Il reagente è pronto all'uso. Evitare la formazione di schiuma.
**Stabilizer:** Capovolgere delicatamente prima dell'uso. Il reagente è pronto all'uso. Evitare la formazione di schiuma.

**Complex:** Capovolgere delicatamente prima dell'uso. Il reagente è pronto all'uso. Evitare la formazione di schiuma.
**Calibrator:** Capovolgere delicatamente prima dell'uso. Il reagente è pronto all'uso. Evitare la formazione di schiuma.

**Conservazione e stabilità dei reagenti**

I reagenti e il calibrante sigillati sono stabili a 2-8° C fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta.

**Stabilità dei Reagenti:** I reagenti appoi sono stabili per 2 mesi a 2-8° C nel flacone originale o 36 ore consecutive a 15° C a bordo dei Sistemi ACL TOP.

Se i reagenti sono lasciati a bordo per 1 ora e, tra una sessione e l'altra, sono riposti a 2-8° C nei flaconi originali chiusi, i reagenti sono stabili a bordo per un tempo complessivo massimo di 4 ore. Lo studio del tempo cumulativo a bordo macchina - è stato distribuito su un periodo di 15 giorni.

Se i reagenti sono lasciati a bordo per 2 ore e, tra una sessione e l'altra, sono riposti a 2-8° C nei flaconi originali chiusi, i reagenti sono stabili a bordo per un tempo complessivo massimo di 16 ore.

Lo studio del tempo cumulativo a bordo macchina - è stato distribuito su un periodo di 15 giorni. Se i reagenti sono lasciati a bordo per 4 ore e, tra una sessione e l'altra, sono riposti a 2-8° C nei flaconi originali chiusi, i reagenti sono stabili a bordo per un tempo complessivo massimo di 20 ore. Lo studio del tempo cumulativo a bordo macchina - è stato distribuito su un periodo di 9 giorni. Non congelare.

La tabella sotto riportata riassume la stabilità a bordo macchina per HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup>:

On/Sessione	Sessioni	Durata Studio (giorni)	Tempo Cumulativo (ore)
	4	120	4
	2	8	15
	4	5	9
	2	4	20

Lo studio di stabilità è stato eseguito ipotizzando diverse modalità di utilizzo dei reagenti da parte dei clienti. Utilizzando HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> in altre modalità esse possono produrre risultati diversi. È raccomandato l'uso di un programma di controllo di qualità.

**Nota Bene:** Tutti i reagenti hanno la medesima indicazione di stabilità a bordo. Se un componente dovesse fallire prima degli altri tutti i reagenti dovrebbero essere sostituiti indipendentemente dal contenuto residuo nel flacone in modo da ottimizzare i tempi di stabilità residua a bordo.

**Calibratori** - Usare subito dopo l'apertura. Il calibratore è stabile per 3 ore a 15-25° C a bordo dei Sistemi ACL TOP.

**Metodo**

Per le metodiche e le procedure di lavoro consultare il Manuale dell'Operatore dei Sistemi ACL TOP.

**Preparazione dei campioni**

Aggiungere a nove parti di sangue fresco venoso una parte di trisodio citrato. Per informazioni aggiuntive sulla preparazione, il trattamento e la conservazione dei campioni fare riferimento al documento CLSI H21-A5<sup>1</sup>.
Scongelare rapidamente i campioni a 37° C e centrifugare il plasma prima di eseguire il test. Analizzare i campioni entro 2 ore dallo scongelamento.

**Reagenti ausiliari e plismi di controllo**

I seguenti reattivi non sono forniti insieme al kit e devono essere ordinati separatamente: HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> Controlli Cat. No. 0020013200
Factor diluent Cat. No. 0009757600

**Controllo di qualità**

Per un completo programma di controllo di qualità si raccomanda l'uso di due livelli di controllo". Il kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> Control è indicato per questo programma. Ogni laboratorio deve definire i valori medi e le deviazioni standard per i controlli utilizzati nel proprio programma di controllo di qualità. I controlli dovrebbero essere analizzati almeno una volta ogni 8 ore. Riferirsi al Manuale dell'Operatore per ulteriori informazioni. Per i casi particolari fare riferimento all'articolo di Westgard et al<sup>11</sup>.

**Calibratori e materiali di controllo**

I valori indicati sono stati assegnati eseguendo repliche successive sui Sistemi ACL TOP con l'impiego di un lotto specifico di reagente rispetto a uno Standard Interno (Aziendale).

**Risultati**

I risultati dei test HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> sono espressi in U/mL (HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> Unit Arbitrary).

**Intervallo di misura:**

Sistema	Auto Rerun off	Auto Rerun on
Sistemi ACL TOP	0 - 57 U/mL	0 - 16 U/mL

Quando la funzionalità di rerun è attivata, lo strumento esegue in automatico una diluizione del campione e ricalcola il risultato finale per estendere la linearità fino a 16 U/mL. Se il risultato dovesse superare questo valore si consiglia di diluire manualmente il campione 1:10 con il Factor Diluent (50 µL di campione + 450 µL di factor diluent) e di rieseguire i test standard. Il risultato dovrà essere moltiplicato per 10 per correggere la diluizione.

Nonostante un risultato positivo di questo test indichi la presenza di anticorpi anti-PF4/E, un risultato positivo **NON CONFERMA** la diagnosi di HIT. Alcuni pazienti possono avere questi anticorpi senza avere HIT.

**ITALIANO - Revisione dell'insero 11/2014**

**Limitazioni / Sostanze Interferenti**

I risultati del test HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> sui Sistemi ACL TOP non sono influenzati in presenza di livelli di emoglobina fino a 495 mg/dL, bilirubina fino a 18 mg/dL, trigliceridi (Intralipid<sup>®</sup>) fino a 375 mg/dL, lattato fino a 1000 U/mL, e anticorpi umani anti-tipo (HAMA) fino a 1 µg/mL.

Sono stati analizzati campioni di pazienti negativi alla HIT in trattamento eparinico (EBPM o ENF) con il kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup>. Nel caso di EBPM, con concentrazione nel campione fra 0,25 e 1,05 U/mL, tutti i venti risultati sono stati al di sotto del cut-off consigliato. Nel caso di ENF, con concentrazione nel campione fra 0,15 e 6,74 U/mL, solo due dei ventidue campioni analizzati sono dato un risultato leggermente al di sopra del cut-off consigliato.

Sono stati analizzati con i kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> ventisei campioni con Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi confermata e nessuno di essi è risultato positivo, dimostrando così che il kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> è influenzato da questa patologia.
**Valori attesi**
Non è prevista la presenza di anticorpi anti-PF4/E nella popolazione normale. Sono stati eseguiti una serie di studi per determinare il valore di cut-off da utilizzare sui Sistemi ACL TOP. Sono stati analizzati 131 campioni di plasma da donatori sani. Il 95% dei risultati rientra nell'intervallo compreso fra 0 e 0,6 U/mL. Sono stati analizzati inoltre 51 campioni di pazienti sottoposti a trattamento eparinico (ENF e EBPM) non sospetti di HIT. Il 95% dei risultati rientra nell'intervallo compreso fra 0 e 1,2 U/mL.

È stato poi effettuato uno studio comparativo con il metodo SRA (Serotonin Release Assay) su 66 plasm di pazienti con sospetta HIT (31 positivi al test SRA e 35 negativi al test SRA). Da questo studio risulta che il cut-off ottimale è pari a 1,0 U/mL. Tale cut-off è stato determinato tramite un analisi ROC (92,4% Agreement, CV% = 83,2% - 97,5%).
Basandosi su questi studi è stato definito che risultati del test maggiori o uguali a 1 mL indicano la presenza di anticorpi associabili alla HIT. Il risultato del test dovrebbe essere utilizzato insieme ad altre informazioni di carattere clinico per formulare la diagnosi.

**Prestazioni**

**Precisione:** Nella precisione, nella serie e totale (tra ciclo e ciclo e tra giorno e giorno), è stata verificata eseguendo numerosi test.

Sistemi ACL TOP	Media (U/mL)	CV% (Nella serie)	CV% (Totale)
Low HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup> Control	0,7	0,09 (SD)	0,11 (SD)
High HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup> Control	3,5	4,9	6,1
Amostra HIT - positivo	1,6	4,9	8,1
Campione HIT - positivo	5,2	2,8	3,5
Campione marcatamente HIT - positivo	10,0	5,5	9,5

Il lotto di Low Control utilizzato presentava risultati al di sotto del valore di cut-off.

**Comparazione tra diversi metodi**

Sono stati analizzati 257 campioni congelati di pazienti con sospetta HIT, confrontando il kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> e kit ELISA disponibili in commercio.

Per il test HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> è stato utilizzato un cut-off pari a 1,0 U/mL. I risultati sono riportati qui di seguito.

		Risultati HemosIL HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup>	
	Risultati ELISA	+ 85	14
		- 10	148

N	% Co-Positività (95% CI)	% Co-Negatività (95% CI)	% Agreement (95% CI)
257	85,9% (77,4% - 92,0%)	93,7% (88,7% - 96,9%)	90,7% (86,4% - 93,9%)

**Studi Clinici**

È stato effettuato uno studio clinico multicentrico (tre differenti ospedali) nel corso del quale sono stati analizzati 414 pazienti, confrontando i risultati del kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> con alcuni metodi ELISA disponibili in commercio.

Sono stati raccolti campioni di pazienti sottoposti a terapia eparinica che hanno mostrato sintomi di HIT.

Per il test HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> è stato utilizzato un cut-off pari a 1,0 U/mL. I risultati sono riportati qui di seguito.

		Risultati HemosIL HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup>	
	Risultati ELISA	+ 50	33
		- 18	313

**Metodo di riferimento**

N	% Co-Positività (95% CI)	% Co-Negatività (95% CI)	% Agreement (95% CI)
Test ELISA	414	60,2% (48,9% -70,8%)	94,6% (91,5% - 96,7%)

Per valutare la precisione, la comparazione tra i diversi metodi e per eseguire i diversi studi clinici sono stati utilizzati lotti specifici di reagenti e controlli.

**PORTUGUÊS - Revisão do folheto 11/2014**

**Limitações / Substâncias Interferentes**

Os resultados HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> na Família ACL TOP não são afectados pela hemoglobina até 495 mg/dL, bilirrubina até 18 mg/dL, triglicéridos (Intralipid<sup>®</sup>) até 375 mg/dL, factor reumatóide até 1000 U/mL, e anticorpos humanos anti-tipo (HAMA) até 1 µg/mL.

As amostras de pacientes tratados com heparina (HNF ou HBPM), sem suspeita de HIT foram testados com o HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup>. Para a HBPM, todos os vinte resultados estiveram abaixo do cut-off recomendado numa amostra populacional com um intervalo de concentração de heparina entre 0,25-1,05 U/mL. Para a HNF, dois resultados em vinte estiveram ligeiramente acima do cut-off numa amostra populacional com um intervalo de concentração de heparina entre 0,15-6,74 U/mL. Contudo, não houve uma correlção dose-resposta entre os resultados HIT e a concentração de HNF.

São stati analizzati con i kit HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> vintisei campioni con Sindrome Antifosfolipidica confermata e nessuno di essi è risultato positivo, dimostrando che o ensaio não é afectado pelos anticorpos APs.

**Valores esperados**

A presença de anticorpos PF4/H numa população normal não é expectável. foi realizado um conjunto de estudos para avaliar o cut-off ótimo do HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> nos sistemas da Família ACL TOP conforme descrito a seguir.

Foram testadas 131 amostras de plasma de indivíduos aparentemente saudáveis (doadores de sangue). O intervalo de referência a 95% foi 0 a 0,6 U/mL. Adicionalmente, foi testada uma população de 51 amostras de pacientes expostos à heparina (HNF e HBPM) sem suspeita clínica de HIT. O intervalo de referência a 95% foi 0-1,2 U/mL.

Finalmente, efetuou-se uma comparação do método com o ensaio de libertação de serotonina (SRA) em 66 amostras de plasma de pacientes com suspeita de HIT (31 SRA positivos e 35 SRA negativos). Esse estudo indicou que o cut-off ótimo determinado por análise ROC foi 1,0 U/mL (92,4% concordância, CV% = 83,2% - 97,5%).

Baseado nestes estudos determinou-se que em amostras de pacientes tratados com heparina, os resultados HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup> iguais ou superiores a 1,0 U/mL podem indicar a presença de anticorpos HIT. Os resultados do ensaio devem ser utilizados com outra informação, incluindo o contexto clínico, na formação de um diagnóstico.

**Características de desempenho**

**Precisão:** A precisão intra-análise (repetibilidade) e total (intra-laboratorial) foi avaliada ao longo de vários ensaios.

Família ACL TOP	Media (U/mL)	CV% (intra-análise)	CV% (Total)
Controlo baixo HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup>	0,7	0,09 (SD)	0,11 (SD)
Controlo alto HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup>	3,5	4,9	8,1
Amostra fracamente HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup>	1,6	4,9	8,1
Amostra fortemente positiva HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup>	5,2	2,8	3,5
Amostra muito fortemente positiva HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup>	10,0	5,5	9,5

O lote específico de Control Baixo testado nos estudos de precisão supramencionados apresentava resultados ligeiramente abaixo do cut-off.

**Comparação do método:**

Foi efectuada uma comparação interna do método em 257 amostras congeladas de pacientes com suspeita de HIT com um ensaio ELISA disponível no mercado.

Os resultados resumidos a seguir, baseiam-se num cut-off de 1,0 U/mL para o ensaio HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup>.

		Risultados HemosIL HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup>	
	Risultados ELISA	+ 85	14
		- 10	148

N	%Co-Positividade (95% CI)	%Co-Negatividade (95% CI)	%Concordância (95% CI)
257	85,9% (77,4% - 92,0%)	93,7% (88,7% - 96,9%)	90,7% (86,4% - 93,9%)

**Desempenho clínico:**

Foi realizado um estudo multicêntrico em três hospitais com 414 amostras comparando com um ensaio ELISA disponível no mercado.

Os amostras eram de pacientes expostos à heparina que demonstraram sintomas relacionados com HIT e portanto com suspeita de HIT.

Os resultados resumidos a seguir, baseiam-se num cut-off de 1,0 U/mL para o ensaio HemosIL HIT-Ab<sup>(PF4-H)</sup>.

		Risultados HemosIL HIT-Ab <sup>(PF4-H)</sup>	
	Risultados ELISA	+ 50	33
		- 18	313

**Dispositivo predicado**

N	%Co-Positividade (95% CI)	%Co-Negatividade (95% CI)	%Concordância (95% CI)
ELISA Ensaio	414	60,2% (	

---

***HIT- Ab(PF4-H) 0020301200***

---

Printed Insert Sheet: T3800-4229  
Revision: R3  
Issued: November 2014  
C.O.: 436587

---

***LANGUAGES***

---

ENGLISH  
DEUTSCH  
ESPAÑOL  
FRANÇAIS  
ITALIAN  
PORTUGUESE

---

***TECHNICAL SPEC'S***

---

PAPER: White paper, 50-60 g/m<sup>2</sup> weight.  
SIZE: 594 x 420 mm (DIN A2).  
PRINT: Front/Back.  
PRINT COLOR: Front - Top Band Green Pantone 382, all remaining type in black.  
Back - All type in black.