

## HITAlert™ Kit

**REF**<sup>7</sup> IQP-396 ▽ 30 tests

 Consultare le Istruzioni per l'uso

**IVD** **CE Dispositivo medico-diagnostico in vitro**

Questo prodotto è protetto da US patent 5,763,201. IQ Products è il licenziatario esclusivo di questo brevetto.

### Utilizzo

HITAlert™ Kit è utilizzato per la determinazione degli anticorpi del complesso specifico dell'eparina, che sono la causa di attivazione dei trombociti (piastrine) e possono condurre allo sviluppo di eparina immune che causa trombocitopenia.

### Principio del test

La trombocitopenia indotta da eparina (HIT) è una sindrome distinta, la cui diagnosi degli anticorpi patogeni della HIT è molto utile nei laboratori. Questo test di attivazione piastrinica che individua gli anticorpi basati sulle loro caratteristiche di proprietà dell'attivazione piastrinica, è differente dai test di antigene che misura gli anticorpi reattivi al fattore 4(PF4) piastrinico – complesso eparinico o PF4 – complesso polianionico. Parte degli anticorpi patogenici possono essere specifici per i complessi eparinici basati sull'eparina e l'interleuchina 8 o sull'eparina e peptide 2 attivante i neutrofili. Il kit HITAlert™ Kit mostra anticorpi che riconoscono i complessi dell'eparina dipendenti della seconda molecola e mostra solo quegli anticorpi capaci di indurre attivazione delle piastrine. Gli anticorpi che si legano al complesso sono capaci di legarsi al recettore FcγII sulle piastrine e sulle piastrine attivate.

Sono utilizzati per HITAlert™ Kit donatori di piastrine (PRP), che sono incubate in presenza del siero del paziente e in presenza o assenza di eparina. Quando anticorpi patogenici sono presenti l'attivazione delle piastrine del donatore sono mostrate utilizzando un marcatore di attivazione piastrinica. Incubando i campioni con un anticorpo contro le piastrine e con un marcatore di attivazione possono essere visualizzati utilizzando la citofluorimetria. Per la valutazione dei campioni marcati sono necessari un citofluorimetro standard capace di leggere la fluorescenza 1 (FITC) e la fluorescenza 2 (R-PE).

Questo HITAlert™ Kit test dovrebbe essere sempre usato come test di screening. I risultati dovrebbero essere utilizzati in concomitanza con riscontri clinici o altri tests serologici.

Per ogni paziente sospettato di HIT viene valutato un set di campioni

- I. Un campione di PRP con eparina; per mostrare il background di attivazione dovuto alla manipolazione e per escludere che il donatore di PRP sia HIT positivo.
- II. Un campione di PRP con Ca-ionoforo; per aver attivato i trombociti che possono essere usati per settare il citofluorimetro.
- III. Un campione di PRP con il siero del paziente; per mostrare il 'background' di attivazione dovuto al siero.
- IV. Un campione del donatore di PRP con il siero del paziente ed eparina a concentrazione fisiologica; per mostrare l'attivazione dovuta alla presenza del complesso di eparina legante anticorpi.
- V. Un campione del donatore di PRP con il siero del paziente e un eccesso di eparina; questo campione dovrebbe mostrare un decremento nell'attivazione piastrinica in caso di un campione positivo IV, poiché i complessi immuni sono distrutti a causa dell'alta concentrazione di eparina.

Si suggerisce di includere un campione di solo PRP quando il test viene introdotto negli standard di laboratorio per controllare il background di attivazione dovuto alla manipolazione.

E' consigliabile sempre includere un campione di un paziente conosciuto per positività HIT II (materiale NON fornito).

### HITAlert™ Kit contiene

Reagente A	Tampone per il test	5 ml
Reagente B	Eparina	150 µl
Reagente C	Platelet Activator (Ca-Ionoforo)	1 vial
Reagente D	Tampone per la colorazione	20 ml
Reagente E	Marcatore per piastrine (ANTicorpo Monoclonal e)	200 µl
Reagente F	Marcatore per attivazione piastrinica (Proteina ricombinante)	200 µl
Reagente G	Eparina 1000 U/ml	150 µl
2.2 ml PP provette utilizzate per l'incubazione del campione		30

Ogni kit contiene reagenti sufficienti per testare 6 pazienti (30 tests).

### Materiale di laboratorio richiesto ma non incluso

- Citofluorimetro
- Provette per raccolta sangue con citrato; es. provette Greiner Vacuette 454382;
- Provette per citofluorimetro;
- Centrifuga da laboratorio;
- Micropipette regolabili e puntali;
- Etanolo al 70% o 96%
- Agitatore (es. agitatore per piastre ELISA o agitatore per piastrine)

### Conservazione

Il kit va conservato a 2 - 8 °C. Evitare l'esposizione alla luce diretta. I reagenti conservati rispettando le istruzioni contenute, sono stabili fino alla data di scadenza indicata in etichetta. Per test ripetuti conservare il reagente subito dopo l'uso a 2 - 8 °C e il reagente C dissolto a -20 °C.

### Avvertimenti e precauzioni

I reagenti contenenti Sodio Azide potrebbero reagire con le tubature di piombo o rame e formare azidi metalliche esplosive. Nei tubi di scarico fare scorrere abbondante acqua per evitare la formazione di azidi. Tutti i reagenti dovrebbero essere trattati secondo le buone regole di laboratorio utilizzando le appropriate precauzioni. Inoltre maneggiare tutti i campioni dei pazienti con le dovute precauzioni. Non pipettare con la bocca e indossare i guanti durante la metodica. Sostituzione di altri componenti con quelli forniti nel kit potrebbero portare a inconsistenti o erronei risultati. Il test dovrebbe essere eseguito da tecnici di laboratorio autorizzati e ben istruiti. Pregasi contattare il produttore se il test nel kit originario è danneggiato.

### Caratteristiche strumentali richieste

- Assicurarsi che il citofluorimetro sia calibrato correttamente seguendo le istruzioni del produttore.
- Si consiglia di attuare la calibrazione strumentale e mantenerla in modo regolare.
- Il citofluorimetro dovrebbe essere adoperato da personale esperto. La valutazione dei risultati dovrebbe essere fatta da personale esperto nell'interpretazione dei dati citometrici

### Raccolta campione e preparazione

#### Preparazione di plasma ricco di piastrine (PRP)

##### Plasma arricchito di piastrine (PRP, Platelet Rich Plasma)

Non tutti i donatori di piastrine hanno piastrine adatte per ottenere PRP da utilizzare per saggi funzionali. Testare il PRP di diversi donatori con un campione del paziente con positività nota per HIT (trombocitopenia da eparina). Il donatore più appropriato produrrà la massima attivazione nel campione IV (campione del paziente con concentrazione di eparina in soluzione fisiologica). È anche importante testare gli stessi donatori di piastrine con un campione di individui negativi alla HIT.

È importante che il donatore di piastrine non abbia fatto uso di inibitori piastrinici come l'aspirina o di farmaci antinfiammatori come Ibuprofene, Advil e altri negli ultimi 3 o 4 giorni precedenti al prelievo di sangue. Questi agenti possono influire negativamente sull'esito dell'analisi, anche se il reagente C può continuare a funzionare bene.

#### Processazione di un campione fresco del paziente

Raccogliere il sangue venoso del paziente in una provetta da prelievo senza additivo (serum) ( per esempio: 454045, Greiner Vacuette), utilizzando prelievo asettico.

Per collezionare il siero, lasciare riposare 30 minuti affinché si formi il coagulo e centrifugare la provetta per 20 minuti a 1000g a RT.

Rimuovere il tappo e raccogliere in una provetta vuota il fluido surnatante giallo (siero). Rimanere bene al di sopra del pellet di cellule rosse e bianche e ben lontano dal coagulo.

Il campione di siero dovrebbe essere conservato a temperatura ambiente (20 – 25 °C) fino alla processazione.

La processazione del siero deve essere fatta entro le 12 ore dal prelievo. Il siero può essere conservato per un periodo più lungo a -80 °C.

#### Processazione di un campione congelato del paziente

Il siero congelato del paziente può essere usato, ad esempio, anche quando il campione deve essere testato in un posto diverso. Si consiglia di utilizzare il siero che è stato congelato una sola volta.

Conservare i campioni in ghiaccio dopo scongelamento.

Prima dell'uso centrifugare i campioni ad alta velocità per rimuovere gli aggregati o filtrarli con un filtro per centrifuga da 0.2 µm (per esempio VWR 516-0233).

#### Procedura del test HITAAlert™ Kit

Non usare siero del paziente preriscaldato o riscaldato (inattivato dal calore).

1. Dissolvere il reagente C in 200 µl di etanolo al 70% o 96%. Si tratta della soluzione madre con reagente C.

2. Miscelare bene la soluzione madre con reagente C agitando su vortex o per inversione.
3. Per dissolvere completamente il reagente C nell'etanolo sono necessari dai 15 ai 30 minuti. Il materiale dissolto potrebbe presentare una lieve precipitazione.
4. Questa soluzione madre con reagente C può essere usata direttamente per l'analisi. Contrassegnare la fiala in modo appropriato e conservare la soluzione madre con reagente C a -20 °C, in modo da poterla utilizzare ancora per le analisi successive con lo stesso kit.

#### Incubazione campione

5. È importante che i passaggi siano eseguiti nel giusto ordine e con cura. Brusche agitazioni decremteranno la fattibilità dell'esperimento.
6. Eseguire il primo passaggio di incubazione (tavola 1) nelle provette da 2.2 ml incluse nel kit.
7. Eseguire l'analisi mettendo insieme i reagenti da sinistra a destra sul fondo di una provetta da 2 ml (Assicurarsi di utilizzare un nuovo puntale per ogni passaggio di pipettamento):

Provetta	Reagente A	PRP	campione del paziente	Reagente B	Reagente G	Reagente C
I	35 µl	10 µl	---	5 µl	---	---
II	35 µl	10 µl	---	---	---	5 µl
III	30 µl	10 µl	10 µl	---	---	---
IV	25 µl	10 µl	10 µl	5 µl	---	---
V	25 µl	10 µl	10 µl	---	5 µl	---

Tavola 1. Componenti da aggiungere insieme per l'incubazione del campione.

- I: PRP con eparina  
 II: PRP con ionoforo del Calcio  
 III: PRP con campione del paziente  
 IV: PRP con campione del paziente ed eparina  
 V: PRP con campione del paziente e 100 U/ml di eparina.

8. Miscelare la sospensione attentamente pipettando su e giù. Evitare di generare bolle d'aria.
9. Incubare le provette da 20 a 25 °C su un agitatore orbitale orizzontale per un'ora. La velocità dell'agitatore deve essere abbastanza veloce da consentire un leggero movimento dei campioni. Evitare la generazione di bolle d'aria.

#### Colorazione dei campioni

10. Preparare 5 provette (idonee per il citofluorimetro) etichettandole con I, II, III, IV e V.
11. Preparare in una nuova provetta una miscela composta da 210 µl di reagente D, 30 µl di reagente E e 30 µl di reagente F e miscelare bene.
12. Aggiungere 45 µl di questa miscela a ognuna delle provette preparate al punto 10. Conservare le provette al buio fino a quando una parte del campione test incubato può essere aggiunto.
13. Dopo un'ora di incubazione (passaggio 9) aggiungere 5 µl di miscela del test campione alla provetta corrispondente con la soluzione di colorazione. Miscelare i campioni pipettando su e giù con attenzione. Evitare la formazione di bolle d'aria. Incubare la miscela per 15 minuti al buio a temperatura ambiente (20 - 25 °C).
14. Aggiungere 400 µl di reagente D alla provetta.
15. Le cellule sono ora pronte per l'acquisizione e la valutazione al citofluorimetro. Procedere con l'acquisizione dei dati non appena possibile e comunque non oltre i 30 minuti dall'aggiunta del reagente D.

## Raccolta dei dati

### Regolazione del citometro a flusso

Per aggiustare il setting strumentale del citofluorimetro si utilizzano 3 provette (tavola 3).

- Etichettare 3 tubi per citofluorimetro con S1, S2 and S3.
- Aggiungere nelle provette i differenti componenti seguendo la tabella 3. Aggiungere 5 µl del campione da testare II alla provetta.
- Agitare attentamente la provetta tappando l'estremità. Incubare 15 minuti al buio a temperatura ambiente.
- Aggiungere 400 µl di reagente D ad ogni provetta.
- Le cellule sono ora pronte da utilizzare per la messa a punto del citometro

Provetta	Campioni (5 µl)	Reagente D	Reagente E	Reagente F
S1	II	45 µl	---	---
S2	II	40 µl	5 µl	---
S3	II	40 µl	---	5 µl

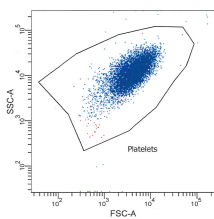
Tavola 2. Componenti da aggiungere insieme per l'aggiustamento del setting del citofluorimetro. Le piastrine sono utilizzate dal campione II del test (passaggio 4).

### Analisi

1. Creare tre dot-plot, uno Forward Scatter FSC vs. Sideward Scatter (SSC) in scala logaritmica per selezionare le piastrine, uno R-PE vs. SSC per selezionare gli eventi positivi per la marcatura delle piastrine e uno FITC vs. R-PE per determinare l'attivazione delle piastrine.

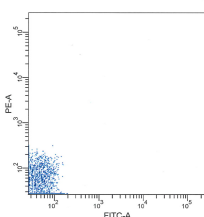
2. Aggiustare il voltaggio del setting per FSC-SSC utilizzando la provetta S1.

Selezionare tutte le piastrine utilizzando una regione ed escludere i detriti e il rumore di fondo selezionando un'appropriata soglia sul parametro FSC (vedi Citogramma 1). Disegnare un gate *non* troppo stretto nel quadrante inferiore sinistro. Dopo l'attivazione delle piastrine, la dimensione di parte delle piastrine risulterà ridotta (microvescicole). Questo gate può essere controllato utilizzando il backgating delle cellule positive per il marcatore di attivazione e il marcatore delle piastrine di cui al punto 5. Attivare la regione per il passaggio successivo della valutazione.



Citogramma 1. SSC (verticale) / FSC (orizzontale) e regione per selezionare le piastrine.

Il campione S1 è anche usato per aggiustare i voltaggi dei fotomoltiplicatori (PMT) di FL-1 e FL-2. Creare un dot-plot di FL-1/FL-2 e impostare i segnali di base FL1/FL2 nel quadrante inferiore sinistro di un dot-plot FL-1 vs. FL2 (vedere il citogramma 2).

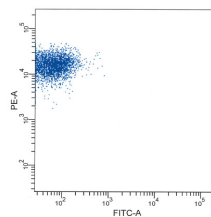


Citogramma 2. Aggiustamento corretto dei voltaggi di PMT per FL-1 (orizzontale) e FL-2 (verticale) del campione non colorato.

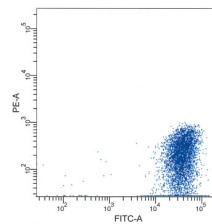
Selezione di piastrine non colorate (R-PE-negative) nel dot plot SSC - R-PE.

Aggiustamento corretto dei voltaggi di PMT per FL-1 e FL-2 del campione non colorato.

3. I campioni S2 e S3 sono utilizzati per aggiustare la compensazione. Questi setting di compensazione fra i segnali di fluorescenza FITC (FL-1) e R-PE (FL-2) dovrebbe essere ottimizzata per separare correttamente le piastrine stimulate (FL-1 positive) dalle non stimulate (FL-1 negative).
- utilizzare il campione S2 per aggiustare la compensazione di R-PE (FL-2) dal canale FITC (FL-1) (vedi Citogramma 3).
  - utilizzare campione S3 per aggiustare la compensazione di FITC (FL-1) dal canale R-PE (FL-2) (vedi Citogramma 4).

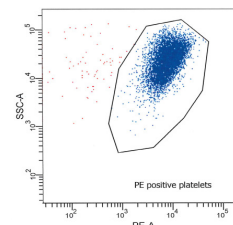


Citogramma 3. Compensazione del segnale di R-PE (FL-2, verticale) dal canale di FL-1 (orizzontale).



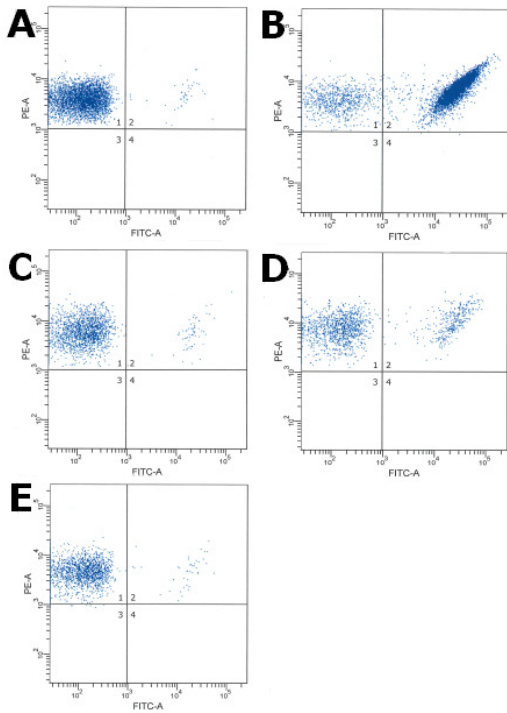
Citogramma 4. Compensazione del segnale di FITC (FL-1, orizzontale) dal canale della FL-2 (verticale).

4. Finalmente i campioni del test possono essere analizzati uno per uno. Poiché i campioni del test sono tutti colorati con il marcatore per le piastrine essi sono positivi per R-PE nel dot plot R-PE-SSC.



Citogramma 5. Selezione di piastrine R-PE-positive nel dot plot SSC - R-PE.

5. La valutazione è fatta con l'utilizzo di un quadrante, che è settato appena sotto il marcatore per la popolazione delle piastrine positive e appena a destra di questa popolazione (vedi citogramma 6 A, B, C, D e E). La percentuale di piastrine attivate è espressa come percentuale della popolazione piastrinica. Accertarsi che entrambe le regioni, quella del citogramma 1 e quella del citogramma 5, siano attive.



**Citogramma 6.** Tipiche figure di un set di campioni di un paziente positivo valutato con il kit HITAlert e acquisito con BD FACSCanto

- A.** campione non stimolato (I.)
- B.** Campione stimolato con Ca-ionoforo (II.)
- C.** Campione di paziente senza eparina (III.)
- D.** Campione di paziente con eparina (IV.)
- E.** Campione del paziente con eccesso di eparina (V.)

## Risultati

I risultati della valutazione dei campioni di sangue del paziente sono una fonte qualitativa e reale per determinare la presenza di anticorpi patogeni del complesso di eparina nel sangue periferico.

## Interpretazione

	Paziente negativo per HIT	Paziente molto vicino ad essere positivo per HIT
Campione I	< 5%	< 5%
Campione II	80-100%	80-100%
Campione III	<5%	attivazione (meno che) metà del campione IV
Campione IV	<8%	≥ 8%
Campione V	<5%	attivazione (meno che) metà del campione IV

**Tavola 3:** risultati tipici per un paziente negativo per HIT e un paziente positivo per HIT. Un tipico risultato per un paziente positivo per HIT ottenuto con il kit HITAlert è mostrato nel citogramma 6 D.

### Campione I

Un tipico risultato ottenuto con il test HITAlert è mostrato nella figura sopra.

Campione (I) sono le piastrine non stimolate, tipicamente dovrebbe avere meno dell' 1% positivo del marker di attivazione piastrinica.

Quando questa percentuale è più alta del 5% il test dovrebbe essere ripetuto di nuovo. Preferibilmente con PRP di donatori diversi.

### Campione II

Campione stimolato con Ca-ionoforo (II) tipicamente dovrebbe avere più dell' 80% del marker di attivazione piastrinica positivo.

Quando questa percentuale è più bassa 80%, può essere dovuto al fatto che il Ca-ionoforo non era ancora completamente dissolto quando è stato usato.

### Campione III, IV, e V

Campione IV, il PRP con eparina e il campione del paziente dovrebbe avere un'attivazione ≥ 8%. Risultati tipici sono mostrati in tavola 4.

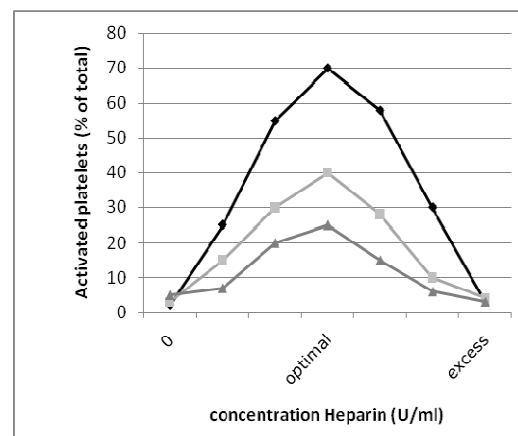
**Figura 1:** una figura tipica per attivazione piastrinica a differenti concentrazioni di eparina. L'eparina nel reagente B (nel campione IV) è aggiunta al campione nella concentrazione ottimale di eparina per l'attivazione. L'eparina nel Reagente G è rappresentativa della concentrazione eccessiva. [ref 2]

Ci sono delle eccezioni per la tavola 3:

Il campione del paziente potrebbe già contenere i complessi anticorpo-eparina derivanti dalla circolazione del paziente. Il numero di eventi di marcatori positivi di attivazione nel campione IV è ≥ 8%, ma non c'è una significativa differenza tra campione III e IV. Il campione V mostrerà un'attivazione che è significativamente più bassa (tipicamente metà attivazione o più bassa) che nel campione IV. L'attivazione delle piastrine è eparina dipendente in quel caso e il risultato è indicativo per HIT. (Vedi anche limitazioni della procedura.)

### L'attivazione è eparina indipendente

Il numero di eventi di marcatori positivi di attivazione nel campione IV è ≥ 8%, ma non c'è significativa differenza tra i campioni III, IV e V. L'aggiunta fisiologica o alta concentrazione di eparina non influenza la percentuale di piastrine attivate; l'attivazione delle piastrine non è eparina dipendente e generalmente è lo stesso in tutti e tre i campioni.



**Figura 1:** una figura tipica per attivazione piastrinica a differenti concentrazioni di eparina. L'eparina nel reagente B (nel campione IV) è aggiunta al campione nella concentrazione ottimale di eparina per l'attivazione. L'eparina nel Reagente G è rappresentativa della concentrazione eccessiva. [ref 2]

**Questo test HITAlert™ dovrebbe essere usato come test di screening. I risultati dovrebbero essere usati in concomitanza di valutazioni cliniche o altri tests serologici.**



## Controllo qualità

Tutti i reagenti contenuti nel kit HITAlert sono sottoposti a controllo di qualità.

## Limitazioni della procedura

- Personale esperto nelle tecniche asettiche di prelievo dovrebbe essere coinvolto per la raccolta dei campioni di sangue.
- Personale dovrebbe essere istruito nell'utilizzo del citofluorimetro ed avere esperienza nell'interpretazione dei dati.
- Il kit HITAlert è fatto per essere utilizzato in citometria a flusso e non per essere utilizzato su analizzatori ematologici o in microscopia a fluorescenza.
- Accurati risultati in citometria a flusso dipendono dal corretto allineamento e calibrazione dei laser e dei fotomoltiplicatori. Il laboratorio dovrebbe rispettare le corrette procedure di calibrazione.
- Le Procedure di Controllo Qualità dovrebbero essere eseguite regolarmente come indicate nel manuale dell'operatore fornito con il citofluorimetro.
- Questo test dovrebbe dare risultati falsi positivi quando il plasma PRP utilizzato proviene da donatori che hanno un fenotipo A, B o AB positivo. Le piastrine dovrebbero essere fornite da un donatore O.
- Risultati non realizzabili si sono trovati con pazienti che avevano una risposta HAMA\* o avevano raffreddore o autoagglutinine. Nello studio clinico sono stati testati campioni di persone senza fattori di coagulazione correlati a malattie quali ITP e altre.
- Aggregazione piastrinica e cellule rosse del sangue autofluorescenti potrebbero portare a risultati non leggibili
- Ittero emolitico, lipemia (di eccessiva natura), campioni batteriologicamente contaminati, campioni da pazienti con mieloma o controlli da altri test di kit che non sono stati testati possono produrre erronei risultati.
- Questo test HITAlert dovrebbe essere utilizzato come test di screening. I risultati dovrebbero essere utilizzati in concomitanza con sospetti clinici o altri tests serologici.

\* HAMA= Human Anti Mouse Antibody

## Caratteristiche di esecuzione

### Specificità del legame dell'anticorpo

L'anticorpo utilizzato in questo test è stato tipizzato nel Human Leucocyte Differentiation Antigens (HLDA) Workshop.

### Valutazione clinica

Durante lo studio clinico HITAlert è stato comparato al test IVD approvato per PF4 IgG ELISA (utilizzato seguendo le istruzioni del produttore) ai due siti di studio. Solo parte dello studio è qui rappresentata.

In totale 195 campioni sospetti per HIT sono stati testati. Oltre ai dati ELISA, conosciuti per tutti i campioni, la diagnosi clinica finale (n=149) e aggregazione (n=44) i dati erano disponibili per una parte dei campioni.

La curva Receiver Operating Characteristic (ROC) è una buona pratica per comparare gli esami diagnostici, in questo caso HITAlert, con le diagnosi cliniche conosciute dei campioni.

La curva ROC mostra il compromesso tra la sensibilità (abilità nel determinare la malattia) e la specificità (abilità nel determinare la mancanza di malattia). Per disegnare le curve di ROC i dati devono essere scissi in no HIT, basso rischio di HIT, rischio intermedio di HIT e diagnosi positiva di HIT.

La curva Receiver Operating Characteristic (ROC) indica che il migliore cut off tra campioni positivi e negativi è 8% di attivazione. A questo livello la sensibilità dell'esame per discriminare tra NO HIT e la diagnosi di HIT è 78% (95% intervallo di confidenza 40% - 97%) e la specificità è 98% (95% intervallo di confidenza 91% - 100%). Lo stesso cut-off di 8% è stato trovato nella combinazione dei campioni con basso e medio rischio 4T numerosi comparati alla HIT. Questo 8% cut-off è in linea con la pubblicazione di Tomer et al (2) risultante in un cut-off di 6.6% su un numero limitato di campioni. Lo stesso foglio mostra una sensibilità del 95% e una specificità del 100% quando la metodica citofluorimetrica è comparata alla SRA.

Le curve ROC per la comparazione del HITAlert contro NO HIT ('sano'; l'area sotto la curva 0.906 (95% intervallo di confidenza 0.790 - 1.023)), bassa probabilità (area sotto la curva 0.884 (95% intervallo di confidenza 0.774 - 0.994) e probabilità intermedia (area sotto la curva 0.790 (95% intervallo di confidenza 0.610 - 0.970)) sono tracciate in figura 2. Da curve retrospettive è chiaro che il test discrimina i casi di HIT dai negativi, e i casi di basso rischio e intermedio.

*Si può concludere che HITAlert identificherà positivamente i pazienti con la più alta numerazione 4T.*

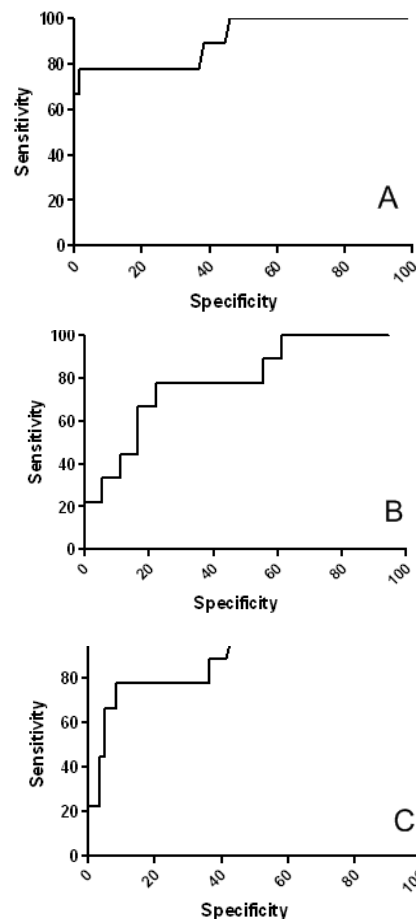


Figura 2. Le curve ROC dei dati HITAlert dei pazienti diagnosticati positivi per HIT contro i pazienti diagnosticati negativi per HIT (A), contro i pazienti diagnosticati con rischio intermedio di HIT (B) e contro i pazienti con basso rischio di HIT (C) (definizione per 4T clinici numerosi). Le aree sotto la curva sono 0.906 (95% intervallo di confidenza 0.790 - 1.023), 0.790 (95% intervallo di confidenza 0.610 - 0.970) e 0.884 (95% intervallo di confidenza 0.774 - 0.994) rispettivamente.

## Bibliografia

1. Warkentin TE, and Heddle NM. Laboratory Diagnosis of Immune Heparin-induced Thrombocytopenia. *Current Hematology Reports*, 2003;2:148-157.
2. Tomer, A. A sensitive and specific functional flow cytometric assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1997 Sep;98(3):648-56.
3. Tomer A, Masalunga C, and Abshire TC. Determination of heparin-induced thrombocytopenia: a rapid flow cytometric assay for direct demonstration of antibody-mediated platelet activation. *Am J Hematol*. 1999 May;61(1):53-61.
4. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Selleng K, Eichler P, and Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost*. 2007; 5; 1666.
5. Tomer A. Sensitivity and specificity of laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Laboratory Hematology*. 1997;3:174-5.
6. Warkentin TE, Sheppard JI, Raschke R, and Greinacher A. Performance characteristics of a rapid assay for anti-PF4/heparin antibodies: the particle immunofiltration assay. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2308-10.
7. NEN EN ISO 15223-1 Medical devices - Symbols to be used with medical device labels, labeling and information to be supplied - Part 1: General requirements.

## Avvertenze















I prodotti qui sotto venduti sono garantiti solo per essere conformi alla quantità e ai contenuti riportati sull'etichetta e riferiti al tempo dal momento della spedizione all'arrivo dal cliente. Non ci sono garanzie, espresse o implicite, estese oltre la descrizione riportata sull'etichetta del prodotto. IQ Products BV non è responsabile per danni alla proprietà, danni personali o economici causati dalla perdita del prodotto.

## Caratteristiche

Per assicurare costantemente l'alta qualità dei reagenti, ogni lotto di anticorpi monoclonali è testato per essere conforme con le caratteristiche di un reagente standard.

Vacurette® è un marchio registrato di Greiner Bio-One, Kremsmuenster, Austria  
[www.vacurette.qbo.com](http://www.vacurette.qbo.com)

## Legenda dei simboli usati

	Consultare le Istruzioni per l'uso
	Numero di catalogo
	Sufficiente per
	Dispositivo medico-diagnostico in vitro
	Attenzione, consultare il documento allegato
	Conservare al riparo dalla luce (solare)
	Rischio biologico
	Limiti di temperatura (°C)
	Ad esclusivo uso di ricerca
	Codice del lotto
	Utilizzare entro aaaa-mm-gg
	Fabbricante
	Mandatario nella Comunità Europea
	Conformité Européenne (Conformità Europea)

## Per informazioni contattare

 IQ Products BV  
[www.iqproducts.nl](http://www.iqproducts.nl)

Rozenburglaan 13a  
 9727 DL Groningen  
 The Netherlands  
 T +31 (0)50 5757000  
 F +31 (0)50 5757002  
[marketing@iqproducts.nl](mailto:marketing@iqproducts.nl)

Questo prodotto è coperto dal numero di brevetto product US 5,763,201. IQ Products BV è l'esclusivo licenziatario di questo brevetto.

©2014 - IQ Products BV tutti i diritti sono riservati.  
 Nessuna parte di questi lavori può essere riprodotta in alcuna forma senza il permesso dell'autore.