

LTA KIT (KIT 1 bis 5)

Reagenz zur Bestimmung der Lichttransmissionsaggregometrie in plättchenreichem Plasma

REF 057301 REF 057302 REF 057303
REF 057304 REF 057305

TESTPRINZIP

Plättchenreiches Plasma (PRP) wird nach automatischer Homogenisierung in den Segmenten einer Mehrfachküvette durch die automatische Pipette mit **ADP, AA, Col, Epi, TRAP** oder **Ris** versetzt. Die Aggregation der Thrombozyten (bzw. Agglutination bei Ristocetin) wird unter konstantem Mischen mit einer Kugel bei zwei Wellenlängen gemessen. Es kommt zu einer Änderung der Lichttransmission. In die Auswertung kommen die Zeit vom Zusatz des Reagenzes bis zum Beginn des „Shape Change“ bzw. der Aggregation, die Aggregationsgeschwindigkeit (Slope) sowie die maximale Aggregation. Siehe das Handbuch des Gerätes und die Fachliteratur für weitere Angaben.

KLINISCHE SIGNIFIKANZ

An der Aggregation von Thrombozyten durch **ADP** (Adenosin-5'-diphosphat) sind verschiedenen Rezeptoren beteiligt, insbesondere P2Y1 und P2Y12. Diese lösen bei Stimulation mit ADP über G-Proteine intrazelluläre Reaktionen aus, was zur Freisetzung von Inhaltsstoffen der verschiedenen Thrombozytengranula führt, darunter auch von Serotonin, Thromboxan A2 und ADP. Dadurch kommt es zur Aggregation der Thrombozyten. Störungen in der Funktion der ADP-Rezeptoren können verschiedene Ursachen haben. Häufig werden Sie durch Medikamente ausgelöst, die gegen P2Y12 gerichtet sind. Eine übermäßige Hemmung bzw. eine andere kongenitale oder erworbene Funktionsstörung von ADP-Rezeptoren kann zu Blutungen führen.

Die Aggregation von Thrombozyten durch Arachidonsäure (**AA**) wird durch Stimulierung der Bildung von Thromboxan A2 (TXA2) vermittelt. AA wird in Thrombozyten über mehrere Stufen durch die Cyclooxygenase-1 (COX-1) zu Prostaglandin-H2 und weiter über Thromboxan-Synthase in TXA2 umgewandelt. Die Bindung von TXA2 an den Thromboxan-Prostanoid Rezeptor α (TP α) führt zu einem aggregationsfördernden Signal durch Konformationsänderung des Fibrinogenrezeptors GPIIb/IIIa. Diese löst die Aggregation der Thrombozyten aus. Die wichtigste Ursache für pathologische Werte bei der Aggregation mit AA ist die Einnahme von Aspirin® oder Aspirin®-haltigen Medikamenten (führt zur Inaktivierung von COX-1). (1)

Kollagen (**Col**) aktiviert verschiedene Rezeptoren der Thrombozyten, insbesondere GP VI und GP Ia/IIa. (2) Ein Mangel von Kollagenrezeptoren kann zu einer hämorrhagischen Diathese führen und die Sensitivität auf Medikamente wie Aspirin erhöhen. Die Aktivierung durch Kollagen induziert die Plättchenaggregation, typischerweise nach einer Lag Phase.

Epinephrin (**Epi**, Adrenalin) aktiviert den G-Protein-gekoppelten α 2-Adrenorezeptor. Es kommt ohne das Phänomen des „Shape Change“ direkt zu einer Exposition von Fibrinogenrezeptoren, Ausschüttung von Calcium aus dem endoplasmatischem Retikulum und Hemmung der Adenylatcyclase, was eine reversible Bildung von Aggregaten auslöst. Eine zweite Aggregationswelle kann durch Ausschüttung von z.B. adp und Thromboxan A2 der Plättchengranula oft, aber nicht immer, induziert werden.

Das synthetische Hexapeptid **TRAP** (Thrombin-Rezeptor aktivierendes Peptid) aktiviert den Thrombinrezeptor PAR-1 unabhängig von der Rezeptorspaltung und ahmt damit die Wirkung von Thrombin, dem wirksamsten Aktivator der Thrombozyten, nach. Thrombin aktiviert verschiedene Rezeptoren der Thrombozyten, insbesondere PAR-1, und induziert über die Aktivierung verschiedener G-Proteine eine intrazelluläre Signalkette, die in der Bildung von Thromboxan A2 (TXA2), der Ausschüttung von ADP, Serotonin und Epinephrin sowie von Adhäsivproteinen wie p-Selektin und CD40 resultiert. Daher kommt es zur Plättchenaggregation und zur Stimulierung von prokoagulatorischer Funktionen der Plättchen. (3) Die Wirkung von TRAP wird durch Aggregationshemmer wie Aspirin® oder P2Y12-Antagonisten nicht oder nur mäßig inhibiert. TRAP ist eine sinnvolle Alternative zu Thrombin als Plättchenaktivator und kann zur Erfassung der Wirkung von GPIIb/IIIa Antagonisten oder für allgemeine Funktionsuntersuchungen eingesetzt werden.

Ristocetin (**Ris**), ein Antibiotikum aus Nocardia lucida, induziert als Cofaktor von vWF (von Willebrand Faktor) die Aggregation (bzw. die Agglutination) von Thrombozyten über den vWF-Rezeptor (GP Ib-V-IX-Komplex) der Thrombozytenmembran. Bei Patienten mit von Willebrand Syndrom sind meist, aber nicht immer, folgende Ergebnisse zu erwarten:

VWF-Mangel Typ	Agglutination
Typ 1	Keine bzw. verminderte
Typ 2A	Keine bzw. verminderte
Typ 2B	Verstärkte
Typ 3	Keine bzw. sehr stark verminderte

Bei Patienten mit Bernard-Soulier-Syndrom bleibt die Agglutination aus oder ist stark pathologisch. Bei Storage-Pool-Defekten und Thrombasthenie Glanzmann ist meist die erste Phase der Agglutination betroffen. Defekte von Cyclooxygenase oder Thromboxan-Synthetase sowie Effekte von Azetylsalicylsäure werden nicht erfasst. Ergebnisse sind zu einem gewissen Grad von der Thrombozytenzahl abhängig.

REAGENZIEN

2 Kunststoffträger *Reagent Tray* mit Reagenzien mit folgender Zusammensetzung:

Ref.	Name	Reagenz und Konzentration im Test					
		ADP	AA	Col	Epi	Ris	TRAP
057301	LTA 1	2.5 μ M	1 mM	2 μ g/ml	5 μ M	-	10 μ M
057302	LTA 2	5 μ M	1 mM	2 μ g/ml	-	-	-
057303	LTA 3	-	-	-	-	0,6 / 1,2 mg/ml	-
057304	LTA 4	2.5 μ M / 5 μ M	1 mM	2 μ g/ml	-	0,6 mg/ml	-
057305	LTA 5	2.5 μ M / 5 μ M	1 mM	2 μ g/ml	-	1,2 mg/ml	-

In den *Reagent Tray* liegen lyophilisiert in farbcodierten Fläschchen vor:

ADP = ADP, Adenosindiphosphat, Stabilisatoren

AA = Arachidonsäure, Stabilisatoren

Hersteller:
Probe & go Labordiagnostica GmbH
Lagesche Str. 15e, D-32657 Lemgo
T +49 (0) 5261 920 7120
F +49 (0) 5261 920 7122
info@probe-go.de, www.probe-go.de

Vertrieb:
Kommanditgesellschaft Behnk Elektronik GmbH & Co.
Hans-Böckler-Ring 27
22851 Norderstedt, Germany
T. +49 (0)40-529 861 0
info@behnk.de, www.behnk.de

Col = Kollagen (fibrillär, aus Pferdesehnen), Stabilisatoren

Epi = Epinephrin ((R)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-(N-methylamino)-ethanol), als Bitartrat, Stabilisatoren.

TRAP = Thrombin Rezeptor PAR-1 aktivierendes Peptid (S-F-L-L-R-N), Stabilisatoren

Ris = Ristocetin, ein Antibiotikum, agglutiniert Thrombozyten in Gegenwart des von Willebrand-Faktors.

2 Flaschen *LTA Diluent* 20 ml und 2 Flaschen *LTA Clean Pro* 25 ml

LTA Diluent = Diluent Wasser (Ohne Konservierungsmittel)

LTA Clean Pro = Reinigungslösung; Natriumhydroxidlösung (NaOH), 1 mol/L

H290: Kann gegenüber Metallen korrosiv sein.



H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.

Weiterer Kit Inhalt:

Balls 2 mm, *Silicone Caps* (Verdunstungsschutz), *LTA Cuvette bars*

Alle Reagenzien sind nur bestimmt für die Verwendung am *Thrombomate*.

VORSICHTSMASSNAHMEN

Warnhinweis:

Behnk Reagenzien sind für den Gebrauch in der professionellen In-vitro-Diagnostik bestimmt. Bei der Verwendung von Reagenzien und menschlichen Proben sind gute Laborpraktiken anzuwenden. Die Materialien sind immer als potentiell infektiös anzusehen.

Für weitere Informationen ist das Sicherheitsdatenblatt (MSDS) auf Anfrage erhältlich.

Die Entsorgung aller Abfälle ist gemäß den lokalen Richtlinien durchzuführen.

HANDHABUNG DER REAGENZIEN

Rekonstitution des Reagenz: Drehverschluss und Stopfen der Fläschchen im *Reagent Tray* vorsichtig entfernen und mit exakt 1 ml *LTA Diluent* rekonstituieren.

LTA Diluent: Gebrauchsfertig

LTA Clean Pro: Gebrauchsfertig

Aufsetzen des Verdunstungsschutzes: Jedes Reagenzfläschchen im *Reagent Tray* und das *LTA Clean Pro* mit einer *Silicone Cap* (Silikonkappe) verschließen. Vor Gebrauch 10 min stehen lassen und das *Reagent Tray* vorsichtig mit kreisender Bewegung schwenken.

Einsetzen ins Gerät: Barcode auf dem *Reagent Tray*, *LTA Diluent*, *LTA Clean Pro* an der Leseposition im *Thrombomate* lesen, ins Gerät einsetzen. Das Lesen des Barcodes initiiert die automatische Kontrolle der Stabilität.

Hinweis: Nach Ablauf der angegebenen Stabilität kann das Reagenz nicht mehr verwendet werden und das Gerät verweigert dessen Benutzung.

Hinweis: Die Silikonkappen sollen über die gesamte Lebensdauer auf den Flaschen verbleiben. Sie werden von der Pipettiernadel im Betrieb durchstoßen.

LAGERUNG UND HALTBARKEIT

Lagerung bei 2-8 °C.

Die ungeöffneten Reagenzien sind bis zum angegebenen Verfallsdatum haltbar.

Aufbewahrung nach Rekonstitution

Das angesetzte Reagenz im *Reagent Tray* ist mit Silikonstopfen verschlossen bei 2-8 °C im Originalfläschchen zu lagern. Nicht einfrieren.

Haltbarkeit nach Rekonstitution

Reagenz verschlossen im Originalfläschchen mit Silikonkappe:

- Bei 2-8 °C 21 Tage
- Bei 15-25 °C 7 Tage
- Dauerhaft im Gerät 7 Tage
- Laborbetrieb* 14 Tage *Laborbetrieb* = 8 Std. im Gerät, 16 Std. im Kühlschrank.

Reagenzien nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums werden nicht mehr vom Gerät angenommen.

PROBENTNAHME UND VORBEREITUNG

Blut für die Durchführung der Aggregation sollte so schonend wie möglich in handelsübliche Entnahmeröhrchen aus Kunststoff oder Silikon-beschichtetem Glas gewonnen werden. Als **Antikoagulantien** eignet sich Natriumzitrat (0,11 M).

Die **Blutentnahme** muss sorgfältig durch vorsichtige Venenpunktion, wenn möglich ohne Stau, erfolgen. Blut und Antikoagulant sofort nach Abnahme schonend durch vorsichtiges Schwenken mischen. Die Aufbewahrung erfolgt bei 15-25 °C. Ein Abkühlen des Blutes auf niedrigere Temperaturen als 15 °C während Lagerung oder Transport ist unbedingt zu vermeiden, ebenso eine mechanische Belastung durch Schütteln, da es zu einer Schädigung der Thrombozyten kommen kann. Ein Transport des Blutes über Druckluftsysteme (Rohrpost) wird nicht empfohlen, solange nicht eine sorgfältige Validierung erfolgt ist.

Probenstabilität:

- Maximal 4 h von der Blutentnahme bis zum Abschluss aller Messungen.

Zur **Herstellung von plättchenreichem Plasma (PRP)** wird das Blut bei Raumtemperatur für 10 min bei 150 x g zentrifugiert. Ggf. muss noch einmal für 5 min zentrifugiert werden, wenn sich noch Erythrozyten im Überstand befinden.

Hinweis: Automatische Bremsfunktion ausschalten.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Messwerte sollte immer mit derselben Zentrifuge gearbeitet werden. Das PRP wird schonend mit einer Kunststoffeinmalpipette oder einer Pipette mit Kunststoffspitze in ein *Sample tube* (*Thrombomate* Transferröhrchen) überführt und dieses mit dem roten Durchstechstopfen verschlossen. Das PRP sollte vor der Analyse ca. 30 min ruhen. Es empfiehlt sich, die Thrombozytenzahl zu bestimmen, da eine gewisse Mindest- oder Höchstzahl von Thrombozyten für eine verlässliche Messung erforderlich ist.

Eine Einstellung der Thrombozytenzahl durch Mischen von PRP mit Plasma derselben Probe wird heute allerdings außer bei extremen Thrombozytenzahlen eher kritisch gesehen. (4),(5). Die Probe wird nach Umfüllen in ein *Sample tube* (*Thrombomate* Transferröhrchen) mit einem

Barcode gekennzeichnet und am Gerät gelesen und dann in die Probenposition im Gerät gesetzt. Weitere Details finden Sie im Benutzerhandbuch, z.B. wenn kein Barcode-System eingesetzt wird.

Zur **Herstellung von plättchenarmen Plasma (PPP)** wird das restliche Blut (oder eine separate Probe desselben Patienten) nochmals für 20 min bei 1500 x g zentrifugiert und der Überstand schonend mit einer Kunststoffeinmalpipette oder einer Pipette mit Kunststoffspitze in ein anderes *Sample tube* (Thrombomate Transferföhrchen) überführt und markiert.

Hinweis: Blasenfrei umfüllen und nicht mehr Schwenken oder hinlegen, dies würde zur Blasenbildung führen.

EINSCHRÄNKUNGEN

Bisher keine bekannt.

ZUSÄTZLICH BENÖTIGTE MATERIALIEN

- Allgemeine Ausrüstung für das medizinische Labor
- *Sample tubes* (REF 057400)
- Kalibrierte Pipette (1,0 ml) und Pipettenspitzen
- Kunststoffeinmalpipetten
- Blutentnahmeröhrchen
- Zentrifuge
- *Thrombomate*

TESTDURCHFÜHRUNG

Die Durchführung des Tests erfolgt vollautomatisch nach Eingabe von Reagenzien und Probe. Siehe Handbuch *Thrombomate*.

KALIBRATION

Nicht erforderlich.

KALKULATION

Relative % Darstellung von PPP zur PRP Probe.

QUALITÄTSKONTROLLE

Zur Sicherstellung der Qualität wird empfohlen, mit jeder Serie von Patientenproben frisches Blut von einem bekannten gesunden Spender ohne Einnahme von Medikamenten wie eine Patientenprobe aufzubereiten und zu untersuchen.

PERFORMANCE

Ausstehend

ERWARTETE ERGEBNISSE

Hinweis: Jedes Labor sollte für jeden Agonisten einen eigenen Normalbereich erstellen. Die erwarteten Ergebnisse von Gesunden werden in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Reagenz	Konzentration	% Aggregation
ADP	2,5 µM & 5 µM	>65 %
AA	1 mM	>70 %
Col	2 µg/ml	>70 %
Epi	5 µM	>70 %
TRAP	10 µM	>70 %
Ris	1,2 mg/ml 0,6 mg/ml	>80 % <15 %

Generelles:

Viele **präanalytische Einflüsse** (Punktion der Vene, Staubbedingungen, Kanüle, Antikoagulant, Typ des Röhrchens, Probentransportbedingungen, Zentrifugationsbedingungen, Restzahl von Erythrozyten im PRP, Ruhezeiten vor der PRP Analyse, Standzeit der Probe nach Abnahme u.a.m.) können zu mehr oder weniger großen Abweichungen führen. Daher sollte jedes Labor seine eigenen Referenzwerte bestimmen. Zur Interpretation der Ergebnisse bei **Patientenproben** sollten Tests mit anderen Laborparametern (z.B. von Willebrand-Faktor, Fibrinogen, Blutbild, Aggregometrie mit anderen Reagenzien oder Konzentrationen) hinzugezogen werden. Siehe Fachliteratur für weitere Informationen. Es ist zu beachten, dass viele diätetische oder medikamentöse Faktoren die Plättchenfunktion beeinflussen können. (6) Bei der Lichttransmissionsaggregometrie können Lipämie, Bilirubin oder Hämoglobin die Ergebnisse beeinflussen. Ergebnisse sind zu einem gewissen Grad von der Thrombozytenzahl abhängig. Oft werden bei Thrombozytenzahlen von < 75/nl niedrigere Ergebnisse gefunden. Sehr niedrige Konzentrationen von **ADP** (< 0,5 bis 2,5 µM) bewirken nur eine primäre oder reversible Aggregation. Die Plättchenaggregate sind instabil und können disaggregieren. Bei höheren ADP-Konzentrationen kommt es zu einer irreversiblen zweiten Aggregationswelle, die zur Bildung von Thromboxan A2 und Freisetzung des Inhalts der α-Granula führt. Die wichtigste Ursache für pathologische Werte bei der Aggregation mit ADP ist die Einnahme von Medikamenten, die den Rezeptor P2Y12 aus der Familie der inhibitorischen Gi-Proteingekoppelten Purinrezeptoren der Thrombozyten hemmen (z.B. Clopidogrel®, Prasugrel®, Ticagrelor®, Cangrelor®). (7) Bei einigen Patienten kann die Hemmwirkung durch solche Medikamente, insbesondere bei Clopidogrel®, vermindert sein. (8),(9),(10) Bei der Thrombasthenie Glanzmann bleibt die Aggregation mit ADP aus, während beim Bernard-Soulier- oder beim von Willebrand-Syndrom normale Werte erhalten werden. Bei Storage-Pool-Defekt oder Mangel der Enzyme Thromboxansynthetase oder Cyclooxygenase (COX-1) oder Einnahme von Aspirin® ist meist nur die erste Welle betroffen.

Die wichtigste Ursache für pathologische Werte mit **AA** ist die Einnahme von Aspirin® oder Aspirin®-haltigen Medikamenten, seltener das Vorliegen eines „Aspirin-like Defects“, eine „Thrombasthenie Glanzmann“, Mangel der Enzyme COX-1 oder Thromboxan-Synthase, ein Mangel von Thromboxan-Prostanoid Rezeptor α, oder „Storage Pool Disease“.

Dazu zählen Herzklappenerkrankungen (angeboren oder erworben), nach Einsatz einer Herz-Lungenmaschine, Urämie, hämolytisch-urämisches Syndrom, Dialyse, Glomerulonephritis, Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation, Sepsis / DIC, akute Thrombosen, Gefäßmissbildungen (z.B. kavenöses Haemangioma oder Aortenaneurysma), nach Verbrennungen oder bei stark herabgesetzter Körpertemperatur, bei Sichelzellenanämie sowie Splenomegalie.

Bei **Col** setzt nach einer Lag-Phase die Aggregation ein, meist in einer einzelnen, großen Aggregationswelle. Eine abnormale Aggregation mit Kollagen kann die Lag-Phase, die Aggregationsgeschwindigkeit und die maximale Aggregation beeinträchtigen. Abnormale Werte findet man nach Einnahme von Aspirin, Storage-Pool-Defekt, beim Mangel der Enzyme Cyclooxygenase oder Thromboxan-Synthetase; bei einer Thrombasthenie Glanzmann bleibt die Aggregation mit Kollagen meist ganz aus. (11),(12)

Bei Gesunden wird gelegentlich eine stark abgeschwächte Reaktion auf **Epi** beobachtet, darunter auch das Ausbleiben der zweiten Aggregationswelle. Aber auch eine Hyperreaktivität wird gefunden, (13) vermutlich aufgrund genetischer Ursachen. (14), (15) Defekte des thrombozytären α2-Adrenozeptors können zu einer Blutungsneigung führen. (16) Bei anderen kongenitalen Plättchenfunktionsstörungen kann die Reaktivität gegenüber Epinephrin heterogen ausfallen. Abnormale Werte werden z.B. meist, aber nicht immer, beim Bernard Soulier Syndrom, bei Storage Pool Defekt und bei Thrombasthenie Glanzmann gefunden. Die Reaktivität bei Aspirin ist heterogen.

Die **Normalwerte** von PRP von Gesunden mit **TRAP** bei 10 µM im Test liegen üblicherweise bei >70 % Aggregation. Bei Aggregationshemmern vom Typ der GPIIb/IIIa-Antagonisten (Aggrastat®, Abciximab®, Integriilin®) wird die Plättchenaggregation durch TRAP konzentrationsabhängig gehemmt. (17),(18),(19) Bei P2Y12-Antagonisten wurde eine partielle Hemmung beobachtet. (20) Bei Patienten mit peripherer arterieller Erkrankung nach einer Angioplastie wurde bei dualer Anti-Plättchentherapie über eine Aggregationsmessung mit TRAP eine verminderte Wirkung der Therapie beobachtet. (21) PAR-1-Antagonisten (Voraxapar) erzeugen eine konzentrationsabhängige Hemmung der Thrombozytenaggregation mit TRAP. (22),(23)

REFERENZEN

- (1) Weber AA, et al. *Interdisciplinary Study Group - Clinical Pharmacology of Haemostasis. Methods to evaluate the pharmacology of oral antiplatelet drugs.* Herz. 2008;33(4):287-96.
- (2) Clemetson KJ. *Platelets and Primary Haemostasis.* Thrombs Res 2012; 129: 220-224
- (3) Angiolillo DA et al. *Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis.* Eur Heart J. 2010; 31: 17-28
- (4) Linnemann B, et al. *Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary.* J Thromb Haemost. 2008;6:677-83
- (5) Cattaneo M, et al. *Platelet aggregation studies: autologous platelet-poor plasma inhibits platelet aggregation when added to platelet-rich plasma to normalize platelet count.* 2007;92: 694-7.
- (6) Bachmair EM, Ostertag LM, Zhang X, de Roos B. *Dietary manipulation of platelet function.* Pharmacol Ther. 2014; 144:97-113.
- (7) Murugappa S, Kunapuli SP. *The role of ADP receptors in platelet function.* In: Front. Biosci. 11, Nr. 1, 2006, S. 1977-1986
- (8) Geisler T, Schaeffeler E, Gawaz M, Schwab M. *Genetic variation of platelet function and pharmacology: an update of current knowledge.* Thromb Haemost. 2013;110:876-87
- (9) D'Ascenzo F, et al. *The prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity with aspirin or ADP receptor antagonists: systematic review and meta-analysis.* Biomed Res Int. 2014;2014:61029
- (10) Trenk D, Kristensen SD, Hochholzer W, Neumann FJ. *High on-treatment platelet reactivity and P2Y12 antagonists in clinical trials.* Thromb Haemost. 2013;109:834-45
- (11) Geisler T, Schaeffeler E, Gawaz M, Schwab M. *Genetic variation of platelet function and pharmacology: an update of current knowledge.* Thromb Haemost. 2013;110:876-87
- (12) Nieswandt B, Pleines I, Bender M. *Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke.* J Thromb Haemost. 2011;9 Suppl 1:92-104
- (13) Berger JS, Becker RC, Kuhn C, Helms MJ, Ortel TL, Williams R. *Hyperreactive platelet phenotypes: relationship to altered serotonin transporter number, transport kinetics and intrinsic response to adrenergic co-stimulation.* Thromb Haemost. 2013;109:85-92
- (14) Peace AJ, Mangiacapra F, et al. *α2A-Adrenergic receptor polymorphism potentiates platelet reactivity in patients with stable coronary artery disease carrying the cytochrome P450 2C19*2 genetic variant.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014; 34: 1314-9.
- (15) Tatarunas V, Jankauskiene L, Kupstyte N, Skipskis V, Gustiene O, Grybauskas P, Lesauskaite V. *The role of clinical parameters and of CYP2C19 G681 and CYP4F2 G1347A polymorphisms on platelet reactivity during dual antiplatelet therapy.* Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25:369-74
- (16) Rao AK, Willis J, Kowalska MA, et al. *Differential requirements for platelet aggregation and inhibition of adenylate cyclase by epinephrine: studies of a familial platelet alpha 2-adrenergic receptor defect.* Blood. 1988; 71: 494-501.
- (17) Chung AW, Jurasz P, Hollenberg MD, Radomski MW. *Mechanisms of action of proteinase-activated receptor agonists on human platelets.* Br J Pharmacol. 2002;135:123-32.
- (18) Matzdorff AC, Kühnel G, Kemkes-Matthes B, Voss R. *Comparison of GP IIb/IIIa inhibitors and their activity as measured by aggregometry, flow cytometry, single platelet counting, and the rapid platelet function analyzer.* J Thromb Thrombolysis. 2001;12:129-39.
- (19) Dickfeld T, Ruf A, Pogatsa-Murray G, Müller I, Engelmann B, Taubitz W, Fischer J, Meier O, Gawaz M. *Differential antiplatelet effects of various glycoprotein IIb-IIIa antagonists.* Thromb Res. 2001;101: 53-64.
- (20) Behan MW, Fox SC, Heptinstall S, Storey RF. *Inhibitory effects of P2Y12 receptor antagonists on TRAP-induced platelet aggregation, procoagulant activity, microparticle formation and intracellular calcium responses in patients with acute coronary syndromes.* Platelets. 2005 Mar;16:73-80.
- (21) Gremmel T, Xhelli E, Steiner S, Koppstein R, Kopp CW, Panzer S. *Response to antiplatelet therapy and platelet reactivity to thrombin receptor activating peptide-6 in cardiovascular interventions: Differences between peripheral and coronary angioplasty.*
- (22) Atherosclerosis. 2014;232:119-24.
- (23) Kosoglou T, et al. *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the novel PAR-1 antagonist vorapaxar (formerly SCH 530348) in healthy subjects.* Eur J Clin Pharmacol. 2012;68:249-58.

Hersteller	Verwendbar bis	In vitro Diagnostikum	Temperaturbegrenzung	Bestellnummer	Gebrauchsanweisung beachten	Chargennummer	Vor Sonnenlicht geschützt lagern	Inhalt ausreichend für	Rekonstitution	Diluent	Ätzend
------------	----------------	-----------------------	----------------------	---------------	-----------------------------	---------------	----------------------------------	------------------------	----------------	---------	--------

Hersteller:
Probe & go Labordiagnostica GmbH
Lagesche Str. 15e, D-32657 Lemgo
T +49 (0) 5261 920 7120
F +49 (0) 5261 920 7122
info@probe-go.de, www.probe-go.de

Vertrieb:
Kommanditgesellschaft Behnk Elektronik GmbH & Co.
Hans-Böckler-Ring 27
22851 Norderstedt, Germany
T. +49 (0)40-529 861 0
info@behnk.de, www.behnk.de