

## LTA KIT (KIT 1 bis 5)

Reagenz zur Bestimmung der Lichttransmissionsaggregometrie in plättchenreichem Plasma

REF 057301 REF 057302 REF 057303  
REF 057304 REF 057305

### ZWECKBESTIMMUNG

Dieses Reagenz Kit ist für die professionelle In-vitro-Diagnostik im Labor bestimmt. Es wird für die Analyse der Thrombozytenfunktion auf Basis der Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) in plättchenreichem Humanplasma auf dem vollautomatischen System Thrombomate® XRA verwendet.

Die Tests unterstützen bei der Diagnose einer Thrombozytenfunktionsstörung und können als Hilfsmittel bei der Behandlung von Patienten mit bekannter Funktionsstörung eingesetzt werden. Die Untersuchung und Bewertung sollte immer mehrere Agonisten einschließen, die im Zusammenhang betrachtet werden.

Diese Tests sollten in Verbindung mit anderen klinischen und diagnostischen Informationen zur Diagnose und Behandlung von Patienten verwendet werden.

### 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. Weitere Angaben, siehe Handbuch der Geräte oder in der Fachliteratur.

### 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 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 Aggregation von Thrombozyten durch **AA** (Arachidonsäure) 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-Rezeptor  $\alpha$  (TPA) 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)

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“, Mängel der Enzyme COX-1 oder Thromboxan-Synthase, ein Mangel von Thromboxan-Prostanoid Rezeptor  $\alpha$ , oder „Storage Pool Disease“.

Daneben gibt es erworbene Fälle von Thrombozytenfunktionsstörungen, die mit AA pathologische Befunde liefern können. 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 Haemangiom oder Aortenaneurysma), nach Verbrennungen oder bei stark herabgesetzter Körpertemperatur, bei Sichelzellenanämie sowie Splenomegalie.

**Col** (Kollagen) 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.

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)

**Epi** (Epinephrin, Adrenalin) aktiviert den G-Protein-gekoppelten  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor. Es kommt ohne das Phänomen des „Shape Change“ direkt zu einer Exposition von Fibrinogenrezeptoren, Ausschüttung von Calcium aus dem endoplasmatischen 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.

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  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors 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.

Herstellere:  
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

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 proaggregatorischen 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.

Die Normalwerte von PRP von Gesunden mit TRAP bei 10  $\mu$ M 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)

**Ris** (Ristocetin), 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 $\mu$ M	1 mM	2 $\mu$ g/ml	5 $\mu$ M	-	10 $\mu$ M
057302	LTA 2	5 $\mu$ M	1 mM	2 $\mu$ g/ml	-	-	-
057303	LTA 3	-	-	-	-	0,6 / 1,2 mg/ml	-
057304	LTA 4	2.5 M / 5 $\mu$ M	1 mM	2 $\mu$ g/ml	-	0,6 mg/ml	-
057305	LTA 5	2.5 M / 5 $\mu$ M	1 mM	2 $\mu$ g/ml	-	1,2 mg/ml	-

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

**ADP 100  $\mu$ M**

Adenosin-5'-diphosphat, Stabilisatoren

**AA 20 mM**

Arachidonsäure, Stabilisatoren

**Col 50  $\mu$ g/ml**

Kollagen (fibrillär, aus Pferdesehenen), Stabilisatoren

**Epi 100  $\mu$ M**

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

**TRAP 500  $\mu$ M**

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

**Ris 15 mg/ml**

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

2 Flaschen *LTA Diluent* 20 ml

**LTA Diluent**

Verdünnungspuffer

2 Flaschen *Clean Pro* 15 ml

**Clean Pro**

Reinigungslösung;  
Natriumhydroxidlösung (NaOH), 1 mol/L

Gemäß der Verordnung 1272/2008 ist dieses Reagenz als gefährlich eingestuft: **H290**: Kann gegenüber Metallen korrosiv sein.

**H314**: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. Sicherheitshinweise:



**P280:** Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz tragen.  
**P301+P330-P331:** BEI VERSCHLUCKEN: Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen.  
**P303+P361+P353:** BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen oder duschen.  
**P304+P340:** BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen.  
**P305+P351+P338:** BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen.  
**P310:** Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.  
 Substanzen, die zur Einstufung beitragen: Natriumhydroxid

Weiterer Kit Inhalt:  
**Balls 2 mm** (Kugeln), **Silicone Caps** (Silikonkappen, Verdunstungsschutz), **LTA Cuvette Bars** (Küvettenriegel)  
 Alle Reagenzien sind nur bestimmt für die Verwendung am Thrombomate® XRA.

#### VORSICHTSMASSNAHMEN

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

**RE** Drehverschluss entfernen. Stopfen der Fläschchen erst vorsichtig anheben, um den produktionsbedingten Flaschenunterdruck aufzuheben, dann die Stopfen entfernen. Das Lyophilisat in jedem Fläschchen mit genau 1 ml **LTA Diluent** rekonstituieren.

**DIL** Gebrauchsfertig

**CL** Gebrauchsfertig

**Aufsetzen des Verdunstungsschutzes:** Jedes Reagenzfläschchen im *Reagent Tray* und *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*, *Clean Pro* am Thrombomate® XRA lesen, ins Gerät einsetzen. Das Lesen des Barcodes initiiert die Überwachung der Stabilität.

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

#### 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 Silikonkappe verschlossen bei 2-8 °C im Originalfläschchen zu lagern. Nicht einfrieren.

**Haltbarkeit nach Rekonstitution**  
 Reagenz verschlossen im Originalfläschchen mit Silikonkappe:

Lagerbedingungen	LTA 1 / 2 / 4 / 5	LTA 3
Bei 2-8 °C	28 Tage	28 Tage
Laborbetrieb*	10 Tage	21 Tage
Bei 15-25 °C	7 Tage	14 Tage
Dauerhaft im Gerät	7 Tage	14 Tage

\* *Laborbetrieb* = 8 Std. im Gerät, 16 Std. im Kühlschrank.  
 Reagenzien nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums werden nicht vom Gerät angenommen.

#### PROBENENTNAHME 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 Transferröhrchen) überführt und markiert.

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

#### EINSCHRÄNKUNGEN

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. 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.

#### ZUSÄTZLICH BENÖTIGTE MATERIALIEN

- Behnk Thrombomate® XRA
- Allgemeine Ausrüstung für das medizinische Labor
- *Sample tubes* (REF 057400)

#### TESTDURCHFÜHRUNG

##### Automatische Methode an Behnk Thrombomate® XRA

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

#### 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

Die Präzision wurde am Thrombomate® XRA im Vergleich zu PAP-8 (Manuelles System) für den Maximalwert der Aggregation (%) ermittelt. Die Analyse der Präzision wurde durchgeführt mittels 5-fache Analyse von PRP von 5 verschiedenen Personen.  
 Hinweis: Alle Messungen mit PAP-8 wurden von demselben Bediener durchgeführt.

Reagenz	Testkonzentration	Thrombomate® XRA		Manuelles System	
		Mean CV	Mean CV	Mean CV	Mean CV
<b>ADP</b>	2,5 µM	<b>1.6</b>		<b>3.7</b>	
<b>AA</b>	1.0 mM	<b>4.6</b>		<b>3.3</b>	
<b>Col</b>	2.0 µg/ml	<b>1.4</b>		<b>3.0</b>	
<b>Epi</b>	5.0 µM	<b>2.2</b>		<b>2.8</b>	
<b>TRAP</b>	10 µM	<b>2.1</b>		<b>2.1</b>	
<b>Ris</b>	1.2 mg/ml	<b>2.1</b>		<b>1.7</b>	

Tabelle 1: Präzisionsanalyse (5-fache Bestimmung, 5 Personen).  
 Die Zahlen geben die CV-Werte in % an.

#### 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 oder 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	>80 %
	0,6 mg/ml	<15 %

#### 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.  $\alpha$ 2A-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;135:1123-32.
- (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, Xhelili E, Steiner S, Koppensteiner 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. *Atherosclerosis.* 2014;232:119-24.
- (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.

