

### INTENDED PURPOSE

The Ristocetin Cofactor Assay kit is intended for the quantitative determination of an activity that reflects von Willebrand factor activity in plasma<sup>1</sup>.

The Ristocetin Cofactor Assay Kit measures the ability of a patients plasma to agglutinate formalin-fixed platelets in the presence of ristocetin. The rate of ristocetin-induced platelet agglutination is related to the concentration of von Willebrand factor.

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

The reagents contained in this kit are for In-Vitro diagnostic use only - **DO NOT INGEST**!. Wear gloves when handling all kit components. Refer to the product safety data sheets for risk and safety phrases and disposal information. Plasma products have been screened and found negative (unless otherwise stated on the kit box or vial) for the presence of Hepatitis B Antigen (HbsAg) HIV 1 and 2 antibody and HCV antibody; however they should be handled with the same precautions as a human plasma sample. Some components of this kit contain sodium azide as preservative. To prevent the build up of potentially explosive metallic azides in metal plumbing, flush sinks with copious amounts of water and decontaminate regularly with sodium hydroxide solution.

### COMPOSITION

- Lyophilised Platelets (4 × 5ml)**

Contains formalin-fixed platelets in Tris-buffered saline.  
**Preparation:** Reconstitute each vial with 5.0ml of Tris-buffered saline. Swirl gently and allow to stand for 20 minutes.
- SARP Calibrator (2 × 1ml)**

Contains 1ml of lyophilised normal human plasma assayed for Ristocetin Cofactor activity.  
**Preparation:** Reconstitute each vial with exactly 1.0ml of purified water. Swirl gently and allow to stand for 10 minutes. Mix gently before use. Do not shake.
- Tris-Buffered Saline (1 × 35ml)**

Contains 35ml of buffer containing 0.05M Tris and 0.15M sodium chloride with sodium azide as preservative. The buffer is ready for use as packaged.
- Ristocetin Cofactor Abnormal Control (2 × 0.5ml)**

Contains 0.5ml of lyophilised plasma from an individual with von Willebrand disease. The activity is printed on an insert sheet provided in the kit.  
**Preparation:** Reconstitute each vial with 0.5ml of purified water. Swirl gently and allow to stand for 10 minutes. Mix gently before use. Do not shake.
- Ristocetin (2 × 1.5ml)**

Contains 10mg/ml Ristocetin lyophilised with stabilisers.  
**Preparation:** Reconstitute each vial with 1.5ml of purified water. Swirl gently and allow to stand for 10 minutes. Mix gently before use. Do not shake.
- Other kit components**

Each kit contains Instructions For Use, lot specific reference values insert and a report form.

### STORAGE AND SHELF-LIFE

Unopened vials are stable until the given expiry date when stored under conditions indicated on the vial or kit label.

- Lyophilised Platelets**

Once reconstituted, the reagent is stable for 1 day (24 hours) at 2...6°C or 30 days at -20°C.
- SARP Calibrator**

Once reconstituted, the reagent is stable for 2 hours at 2...6°C or 30 days at -20°C.
- Tris-Buffered Saline**

Opened bottle must be stored at 2...6°C.
- Ristocetin Cofactor Abnormal Control**

Once reconstituted, the reagent is stable for 8 hours at 2...6°C or 30 days at -20°C.
- Ristocetin**

Once reconstituted, the reagent is stable for 8 hours at 2...6°C or 30 days at -20°C.

### SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION

Plastic or siliconised glass should be used throughout. Blood (9 parts) should be collected into 3.2% or 3.8% sodium citrate anticoagulant (1 part). Separate plasma after centrifugation at 2000 - 3000 xg for 15 minutes. Plasma should be kept at 2...6°C. Testing should be completed within 2 hours of sample collection, or plasma can be stored frozen at -20°C for 2 weeks or -70°C for one month. Thaw quickly at 37°C prior to testing. Do not keep at 37°C for more than 5 minutes.

### STEP BY STEP PROCEDURE

Prepare all reagents as instructed with each pack. Set up platelet aggregometer as indicated in the instruction manual. For half volume settings see AggRAM step by step guide, document HL-2-1785P DOI: 2008/01 (1)

- Standard Curve Preparation**

Prepare a standard curve (in TBS) with suitable dilutions of SARP to give at least a 3 point curve between 20% and 90%. Mix without shaking.
- Patient Sample Preparation**

Prepare 1+1 and 1+3 dilutions of the patient plasma or control plasma in Tris-buffered saline. Mix without shaking.
- Aggregation Blank Preparation**

Pipette 250µl of platelet suspension and 250µl of Tris-buffered saline into an aggregometer cuvette with a stir-bar. This is used to set the 100% activity level.
- Testing**

- Set the 100% activity in each channel using the Aggregation Blank sample.
  - Pipette 400µl of platelet suspension into an aggregometer cuvette for each sample to be tested. Add a stir-bar to each cuvette.
  - Place the cuvette into the aggregometer and add 50µl of Ristocetin to the cuvette. Incubate at 37°C for exactly 3 minutes.
  - Add 50µl of standard, patient or control plasma dilution.
  - Monitor platelet aggregation for 5 minutes.

### INTERPRETATION OF RESULTS

Plot SARP dilution activity (X-axis) versus Aggregation Slope (Y-axis) on log-log graph paper. Draw a straight line of best fit. Interpolate patient slope values from the graph to give % activity. Correct these results for dilution and assayed activity of the SARP plasma.

### QUALITY CONTROL

Each laboratory should establish a quality control program. Normal and abnormal control plasmas should be tested prior to each batch of patient samples, to ensure satisfactory instrument and operator performance. If controls do not perform as expected, patient results should be considered invalid.

The Ristocetin Cofactor Abnormal Control supplied with the kit should be used undiluted and should give values within the range provided.

Helena BioSciences supply the following controls available for use with this product: REF 5301 SAC-1 REF 5302 SAC-2

### LIMITATIONS

The Ristocetin Cofactor Activity fails to reflect accurately von Willebrands' disease in several situations such as pregnancy<sup>1</sup>, infusion of commercial factor VIII concentrates<sup>3,4</sup> or administration of DDAVP5. In such instances, vWF R:Co may be corrected, yet the bleeding time remains prolonged. In addition, vWF R:Co levels may be normal in Type II B von Willebrands' disease even though the bleeding time is prolonged<sup>6</sup>.

### REFERENCE VALUES

Reference values can vary between laboratories depending on the techniques and systems in use. For this reason each laboratory should establish it's own normal range. Expected values for Ristocetin Cofactor Activity in adults are 58-166% (0.58-1.66 units/ml). Each laboratory should determine its own normal values for the instrument / reagent system in routine use.

### PERFORMANCE CHARACTERISTICS

The following performance characteristics have been determined by Helena BioSciences or their representatives as a guideline. Each laboratory should establish it's own performance data.

The Helena BioSciences Ristocetin Cofactor assay is designed to give a linear calibration curve from 20 - 90%, without pre-dilution. Within run CV's are expected to be <10%.

### BIBLIOGRAPHY

- Zimmerman, T.S and Ruggeri, Z.M.'von Willebrands' Disease', Progress in Thrombosis and Haemostasis, Spaett (Ed), 1982, 6: 203-236.
- Ratnoff, O.D. and Bennett, B. 'Clues to Pathogenesis of Bleeding in von Willebrands' Disease', N. Eng. J. Med., 1973, 289 : 1182-1183.
- Blatt, P.M. et al. 'Antihemophilic factor Concentrate Therapy in von Willebrands' Disease' J. Am. Med. Assn., 1976, 236 : 2770-2772.
- Green, D. and Potter, E.V., 'Failure of AHF Concentrate to Control Bleeding in von Willebrands' Disease' Am. J. Med., 1976, 60 : 357-360.
- Mannucci, P.M. et al. 'Studies on the Prolonged Bleeding Time in von Willebrands' Disease', J. Lab. Clin. Med., 1976, 88 : 662-671.
- Ruggeri, Z.M. et al., 'Heightened Interaction Between Platelets and Factor VIII/von Willebrand Factor in a New Subtype of von Willebrands' Disease.', N. Eng. J. Med., 1980, 302 : 1047-1051.

### UTILISATION

Le kit de dosage du cofacteur de la ristocétine est utilisé pour réaliser une détermination quantitative d'une activité qui reflète l'activité du facteur von Willebrand dans le plasma<sup>1</sup>.

Il sert à mesurer la capacité d'un plasma patient à agglutiner des plaquettes fixées au formol en présence de ristocétine. Le taux d'agglutination plaquettaire induit par la ristocétine est proportionnel à la concentration du facteur von Willebrand.

### PRÉCAUTIONS

Les réactifs du kit sont à usage diagnostic in-vitro uniquement. **NE PAS INGÉRER**. Porter des gants pour la manipulation de tous les composants. Se reporter aux fiches de sécurité des composants du kit pour la manipulation et l'élimination. Un dépistage des produits à base de plasma a été réalisé et a donné un résultat négatif (sauf indication contraire sur la boîte du kit ou sur le flacon) pour les antigènes de l'hépatite B (AghBs), les anticorps anti VIH 1 et 2 et les anticorps anti VHC ; il est malgré tout nécessaire de les manipuler avec les mêmes précautions que pour les échantillons de plasma humain.

Certains composants du kit contiennent de l'azide de sodium comme conservateur. Pour éviter la formation d'azides métalliques potentiellement explosifs dans les tuyaux, rincer les éviers abondamment à l'eau et décontaminer régulièrement avec une solution d'hydroxyde de sodium.

### COMPOSITION

- Plaquettes lyophilisées (4 × 5ml)**

Contient des plaquettes fixées au formol dans une solution saline tamponnée au Tris.  
**Préparation:** Reconstituer chaque flacon avec 5,0ml de solution saline tamponnée au Tris. Remuer doucement et laisser reposer 20 minutes.
- Étalon SARP (2 × 1ml)**

Contient 1ml de plasma humain normal lyophilisé dont l'activité du cofacteur de la ristocétine a été déterminé.  
**Préparation:** Reconstituer chaque flacon avec exactement 1,0ml d'eau distillée. Remuer doucement et laisser reposer 10 minutes. Mélanger doucement avant utilisation. Ne pas agiter.
- Solution saline tamponnée au Tris (1 × 35ml)**

Contient 35ml de tampon contenant du Tris à 0,05M et du chlorure de sodium à 0,15M additionné d'azide de sodium comme conservateur. Le tampon est prêt à l'emploi.
- Contrôle avec cofacteur de la ristocétine anormal (2 × 0.5ml)**

Contient 0,5ml de plasma lyophilisé provenant de donneurs atteints de la maladie de von Willebrand. L'activité est indiquée sur la notice fournie avec le lot.  
**Préparation:** Reconstituer chaque flacon avec 0,5ml d'eau distillée. Remuer doucement et laisser reposer 10 minutes. Mélanger doucement avant utilisation. Ne pas agiter.
- Ristocétine (2 × 1.5ml)**

Contient 10mg/ml de ristocétine lyophilisée additionnée de stabilisants.  
**Préparation:** Reconstituer chaque flacon avec 1,5ml d'eau distillée. Remuer doucement et laisser reposer 10 minutes. Mélanger doucement avant utilisation. Ne pas agiter.
- Autres composants du kit**

Chaque kit contient une fiche technique, une notice avec les valeurs de référence spécifiques du lot et une fiche d'analyse.

### STOCKAGE ET CONSERVATION

Les flacons non ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée s'ils sont conservés dans les conditions indiquées sur l'étiquette du kit ou du flacon.

- Plaquettes lyophilisées**

Une fois reconstitué, le réactif est stable 1 jour (24 heures) entre 2...6°C ou 30 jours à -20°C.
- Étalon SARP**

Une fois reconstitué, le réactif est stable 2 heures entre 2...6°C ou 30 jours à -20°C.
- Solution saline tamponnée au Tris**

Une fois ouvert, le flacon doit être conservé entre 2...6°C.
- Contrôle avec cofacteur de la ristocétine anormal**

Une fois reconstitué, le réactif est stable 8 heures entre 2...6°C ou 30 jours à -20°C.
- Ristocétine**

Une fois reconstitué, le réactif est stable 8 heures entre 2...6°C ou 30 jours à -20°C.

### PRÉLÈVEMENTS DES ÉCHANTILLONS

Utiliser tout au long du prélèvement du plastique ou du verre siliconé. Mélanger 9 volumes de sang et 1 volume de citrate de sodium à 3,2% ou 3,8%. Séparer le plasma après centrifugation à 2000 - 3000 x g pendant 15 minutes. Conserver le plasma entre 2...6°C. L'analyse doit être terminée dans les 2 heures suivant le prélèvement de l'échantillon; sinon, il est possible de congeler le plasma 2 semaines à -20°C ou un mois à -70°C. Décongeler rapidement à 37°C avant de réaliser l'analyse. Ne pas laisser à 37°C plus de 5 minutes.

#### MÉTHODOLOGIE

Préparer tous les réactifs suivant les instructions du kit. Régler l'agrégomètre plaquettaire conformément au manuel d'utilisation. Pour les paramètres de demi-volume, consulter le guide étape par étape d'AggRAM, document HL-2-1785P. Date de publication : 01/2008 (1).

- Préparation de la courbe d'étalonnage**

Préparer une courbe d'étalonnage (la TBS) avec les dilutions appropriées de SARP afin d'obtenir une courbe d'au moins 3 points entre 20% et 90%. Mélanger sans agiter.
- Préparation de l'échantillon patient**

Préparer des dilutions 1+1 et 1+3 du plasma patient ou du plasma de contrôle avec de la solution saline tamponnée au Tris. Mélanger sans agiter.
- Préparation du blanc d'agrégation**

Pipeter 250µl de suspension de plaquette et 250µl solution saline tamponné au Tris dans la cuvette de l'agrégomètre avec une tige d'agitateur. Ceci sert à définir l'activité 100%.
- Analyse**

- Définir l'activité 100% dans chaque canal en utilisant l'échantillon de blanc d'agrégation.
  - Pipeter 400µl de suspension de plaquettes dans la cuvette de l'agrégomètre pour chaque échantillon à analyser. Ajouter une tige d'agitateur dans chaque cuvette.
  - Placer la cuvette dans l'agrégomètre et ajouter 50µl de ristocétine dans la cuvette. Incuber à 37°C pendant exactement 3 minutes.
  - Ajouter 50µl de dilution de plasma témoin, patient ou contrôle.
  - Surveiller l'agrégation plaquettaire pendant 5 minutes.

### INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Tracer, point par point, une courbe représentant l'activité de la dilution de SARP (en abscisse) en fonction du taux d'agrégation (en ordonnée) sur du papier logarithmique; vous devez obtenir une ligne droite. Interpoler le taux du patient à partir du graphique pour obtenir le % activité. Corriger ces résultats suivant la dilution et l'activité dosée du plasma SARP.

### CONTRÔLE QUALITÉ

Chaque laboratoire doit établir un programme de contrôle qualité. Les plasmas de contrôle, normaux et anormaux, doivent être testés avant chaque lot d'échantillons patients afin de s'assurer que l'instrument et l'opérateur offrent des performances satisfaisantes. Si les contrôles ne donnent pas les résultats prévus, les résultats du patient doivent être considérés comme non valables.

Le contrôle avec cofacteur de la ristocétine anormal fourni dans le kit doit être utilisé sans être dilué et doit donner des taux se situant dans la plage indiquée.

Helena BioSciences distribue les contrôles suivants à utiliser avec ce produit:

REF 5301 SAC-1 REF 5302 SAC-2

### LIMITES

L'activité du cofacteur de la ristocétine ne reflète pas avec exactitude l'existence de la maladie de von Willebrand en cas de grossesse<sup>1</sup>, d'injection de concentrats du facteur VII vendus dans le commerce<sup>3,4</sup> ou d'administration de DDAVP<sup>5</sup>. Dans ces cas, vWF R:Co peut être corrigé, mais le temps de saignement reste allongé. En outre, l'activité vWF R:Co peut être normale dans le type II B de la maladie de von Willebrand même si le temps de saignement est allongé<sup>6</sup>.

### VALEURS DE RÉFÉRENCE

Les valeurs de référence peuvent varier d'un laboratoire à l'autre suivant les techniques et les systèmes utilisés. C'est pour cette raison qu'il appartient à chaque laboratoire de déterminer sa propre plage normale. Les valeurs prévues pour l'activité du cofacteur de la ristocétine sont de 58–166% chez un adulte (0,58–1,66 unité/ml). Chaque laboratoire doit déterminer ses propres valeurs normales pour le système instrument/réactif utilisé.

### PERFORMANCES

Helena BioSciences ou ses représentants ont déterminé à titre indicatif les caractéristiques de performance suivantes. Chaque laboratoire doit établir ses propres données de performance.

Le dosage du cofacteur de la ristocétine Helena BioSciences doit donner une courbe d'étalonnage linéaire sur plage 20–90%, sans prédilution. Les CV intra-analyse sont prévus <10%.

### BIBLIOGRAPHIE

- Zimmerman, T. S et Ruggeri, Z. M.'von Willebrands' Disease', Progress in Thrombosis and Haemostasis, Spaett (éd.), 1982, 6 : 203-236.
- Ratnoff, O. D. et Bennett, B. 'Clues to Pathogenesis of Bleeding in von Willebrands' Disease', N. Eng. J. Med., 1973, 289 : 1182-1183.
- Blatt, P.M. et al. 'Antihemophilic factor Concentrate Therapy in von Willebrands' Disease' J. Am. Med. Assn., 1976, 236 : 2770-2772.
- Green, D. et Potter, E. V., 'Failure of AHF Concentrate to Control Bleeding in von Willebrands' Disease' Am. J. Med., 1976, 60 : 357-360.
- Mannucci, P.M. et al. 'Studies on the Prolonged Bleeding Time in von Willebrands' Disease', J. Lab. Clin. Med., 1976, 88 : 662-671.
- Ruggeri, Z.M. et al., 'Heightened Interaction Between Platelets and Factor VIII/von Willebrand Factor in a New Subtype of von Willebrands' Disease.', N. Eng. J. Med., 1980, 302 : 1047-1051.

### ANWENDUNGSBEREICH

Das Ristocetin Ko-Faktor Test-Kit dient der quantitativen Bestimmung einer Aktivität, die der Aktivität des von Willebrand Faktors im Plasma entspricht<sup>1</sup>.

Das Ristocetin Ko-Faktor Test-Kit misst im Patientenplasma die Fähigkeit, Formalin fixierte Thrombozyten in Anwesenheit von Ristocetin zu agglutinieren. Der Anteil der Ristocetin induzierten Thrombozyten-Agglutination steht dabei im Bezug zur Konzentration des Willebrand-Faktors.

### WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Die Reagenzien dieses Kits sind nur zur in-vitro Diagnostik bestimmt. – **NICHT EINNEHMEN**. Beim Umgang mit den Kit-Komponenten ist das Tragen von Handschuhen erforderlich. Siehe die Sicherheitsdatenblätter mit Gefahrenhinweisen und Sicherheitsvorschlägen sowie Informationen zur Entsorgung. Die Plasmaprodukte sind mit negativem Befund auf Hepatitis B Antigen (HbsAg), HIV-1 und HIV-2 Antikörper und HCV-Antikörper getestet worden (wenn auf Kit-Verpackung oder Fläschchen nicht anders angegeben). Sie sollten trotzdem mit derselben Vorsicht wie humane Plasmaproben behandelt werden. Einige Komponenten dieses Kits enthalten Natriumazid als Konservierungsmittel. Um zu verhindern, dass sich möglicherweise mit dem Metall der Rohrleitungen explosive Metallazide bilden, das Waschbecken mit reichlich Wasser nachspülen und regelmäßig mit Natriumhydroxid-Lösung dekontaminieren.

### INHALT

- Lyophilisierte Thrombozyten (4 × 5ml)**

Enthält Formalin fixierte Thrombozyten in mit Tris gepufferter Kochsalz-Lösung.  
**Vorbereitung:** Jedes Fläschchen mit 5,0ml Tris gepufferter Kochsalz-Lösung rekonstituieren. Leicht schwenken und 20 Minuten stehen lassen.
- SARP-Kalibrator (2 × 1ml)**

Enthält 1ml lyophilisiertes, auf Ristocetin Ko-Faktor Aktivität getestetes, normales Humanplasma.  
**Vorbereitung:** Jedes Fläschchen mit genau 1,0ml destilliertem Wasser rekonstituieren. Leicht schwenken und 10 Minuten stehen lassen. Vor Gebrauch leicht mischen. Nicht schütteln.
- Tris gepufferte Kochsalzlösung (1 × 35ml)**

Enthält 35ml Puffer aus 0,05mol Tris und 0,15mol Natriumchlorid mit Natriumazid als Konservierungsmittel. Der Puffer ist gebrauchsfertig verpackt.
- Ristocetin Ko-Faktor abnormale Kontrolle (2 × 0.5ml)**

Enthält 0,5ml lyophilisiertes Plasma einer Person mit der von Willebrand Erkrankung. Die Aktivität ist auf dem mit dem Kit mitgelieferten Beipackzettel zu finden.  
**Vorbereitung:** Jedes Fläschchen mit 0,5ml destilliertem Wasser rekonstituieren. Leicht schwenken und 10 Minuten stehen lassen. Vor Gebrauch leicht mischen. Nicht schütteln.
- Ristocetin (2 × 1.5ml)**

Enthält 10mg/ml mit Stabilisatoren lyophilisiertes Ristocetin.  
**Vorbereitung:** Jedes Fläschchen mit 1,5ml destilliertem Wasser rekonstituieren. Leicht schwenken und 10 Minuten stehen lassen. Vor Gebrauch leicht mischen. Nicht schütteln.
- Weitere Kit-Komponenten**

Jedes Kit enthält eine Gebrauchsanweisung mit chargenspezifischen Referenzwerten und ein Befund-Formblatt.

### LAGERUNG UND STABILITÄT

Ungeöffnete Fläschchen sind unter den auf Verpackung oder Fläschchen angegebenen Lagerbedingungen bis zum aufgedruckten Verfallsdatum stabil.

- Lyophilisierte Thrombozyten**

Rekonstituiert ist das Reagenz bei einer Temperatur von 2...6°C 1 Tag (24 Stunden) oder bei -20°C 30 Tage stabil.
- SARP-Kalibrator**

Rekonstituiert ist das Reagenz bei einer Temperatur von 2...6°C 2 Stunden oder bei -20°C 30 Tage stabil.
- Tris gepufferte Kochsalzlösung**

Geöffnete Flaschen müssen bei 2...6°C gelagert werden.
- Ristocetin Ko-Faktor abnormale Kontrolle**

Rekonstituiert ist das Reagenz bei einer Temperatur von 2...6°C 2 Stunden oder bei -20°C 30 Tage stabil.
- Ristocetin**

Rekonstituiert ist das Reagenz bei einer Temperatur von 2...6°C 2 Stunden oder bei -20°C 30 Tage stabil.

### PROBENTNAHME UND VORBEREITUNG

Nur Plastik oder Silikonglas verwenden. Blut (9 Teile) sollte in 3,2% oder 3,8% Natriumcitrat als Antikoagulanz (1 Teil) entnommen werden. 15 Minuten bei 2000 - 3000 g zentrifugieren und Plasma abpipettieren. Plasma bei 2...6°C lagern. Plasma sollte innerhalb von 2 Stunden verarbeitet oder tief gefroren bei -20°C für 2 Wochen oder -70°C für einen Monat gelagert werden. Vor dem Testen schnell bei 37°C auftauen. Nicht länger als 5 Minuten bei 37°C lassen.

### SCHRITT-FÜR-SCHRITT METHODE

Alle Reagenzien gemäß der dem Pack beiliegenden Gebrauchsanweisung vorbereiten. Das Thrombozyten-Aggregometer wie in der Bedienungsanleitung beschrieben vorbereiten. Zum Einstellen für einen halben Ansatz siehe die AggRAM Schritt-für-Schritt-Anleitung, Dokument HL-2-1785P Ausfertigungsdatum: 2008/01 (1).

- Erstellung der Standardkurve**

Eine Standardkurve (mit TBS) mit geeigneten SARP-Verdünnungen vorbereiten, um mindestens eine 3-Punkte-Kurve zwischen 20 und 90 % zu erstellen. Ohne zu schütteln mischen.
- Vorbereitung der Patientenprobe**

In Tris gepufferter Kochsalz-Lösung von jedem Patientenplasma oder Kontrollplasma 1+1 und 1+3 Verdünnungen herstellen. Ohne zu schütteln mischen.
- Herstellen des Aggregations-Leerwerts**

250µl Thrombozyten-Suspension und 250µl Tris gepufferte Kochsalz-Lösung in ein Aggregometer-Küvette pipettieren und ein Rührstäbchen beifügen. Dieser Leerwert wird zum Einstellen der 100% Aktivitätsstufe benötigt.
- Testdurchführung**

- Mit Hilfe des Aggregations-Leerwerts die 100% Aktivität in jedem Kanal einstellen.
  - Für jede zu testende Probe 400µl Thrombozyten-Suspension in eine Aggregometer-Küvette pipettieren. In jede Küvette ein Rührstäbchen geben.
  - Küvette in das Aggregometer stellen und 50µl Ristocetin hinzufügen. Bei 37°C genau 3 Minuten inkubieren.
  - 50µl Standard, Patienten- oder Kontrollplasma-Verdünnung hinzufügen.
  - Thrombozyten-Aggregation 5 Minuten lang überwachen.

### AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Die Aktivität der SARP-Verdünnung (x-Achse) gegen die Steigung der Aggregations-Kurve (y-Achse) auf doppeltlogarithmischem Millimeterpapier auftragen. Durch diese Punkte eine Ausgleichsgerade ziehen. Aus dieser Kurve die Steigungswerte des Patienten interpolieren, um die Aktivität in Prozent zu erhalten. Diese Ergebnisse in Bezug auf Verdünnung und getesteter Aktivität des SARP-Plasmas korrigieren.

### QUALITÄTSKONTROLLE

Jedes Labor muss für eine eigene Qualitätskontrolle sorgen. Vor jeder Testreihe mit Patientenproben müssen normale und pathologische Kontrollplasmen getestet werden, um eine zufrieden stellende Geräteleistung und Bedienung zu gewährleisten. Liegen die Kontrollen außerhalb des Normbereichs, sind die Patientenergebnisse nicht zu verwenden.

Die in dem Kit mitgelieferte abnormale Ristocetin Ko-Faktor Kontrolle sollte unverdünnt verwendet werden und Werte innerhalb des angegebenen Bereichs liefern.

In Verbindung mit diesem Produkt bietet Helena BioSciences die folgenden Kontrollen an:

REF 5301 SAC-1 REF 5302 SAC-2

### EINSCHRÄNKUNGEN

Unter einigen Bedingungen wie Schwangerschaft<sup>2</sup>, Infusion von kommerziellen Faktor VIII Konzentraten<sup>3,4</sup> oder Gabe von DDAVP<sup>5</sup> kann die Ristocetin Ko-Faktor Aktivität eine von Willebrand Erkrankung nicht genau widerspiegeln. In solchen Fällen kann der vWF R:Co korrigiert werden, doch bleiben die Blutungszeiten weiterhin verlängert. Darüber hinaus können beim Typ II B der von Willebrand Erkrankung die vWF R:Co Werte auch bei verlängerter Blutungszeit normal sein<sup>6</sup>.

### REFERENZWERTE

Referenzwerte können je nach Technik und verwendetem System von Labor zu Labor unterschiedlich sein. Aus diesem Grund sollte jedes Labor seinen eigenen Normalwertbereich erstellen. Erwartete Werte für die Ristocetin Ko-Faktor Aktivität bei Erwachsenen sind 58-166 % (0,58-1,66 Units/ml). Jedes Labor sollte seine eigenen Normalwerte für das Instrumenten-/Reagenzien-System im Routinebetrieb bestimmen.

### LEISTUNGSEIGENSCHAFTEN

Folgende Leistungseigenschaften sind von Helena BioSciences selbst oder in ihrem Auftrag als Richtlinie bestimmt worden. Jedes Labor muss seine eigenen Werte ermitteln.

Der Helena BioSciences Ristocetin Ko-Faktor Test ist zur Angabe einer linearen Kalibrations-Kurve von 20–90%, ohne Vorverdünnung, entwickelt worden. Erwartete VKs innerhalb der Tests sind <10%.

### LITERATUR

- Zimmerman, T.S and Ruggeri, Z.M.'von Willebrands' Disease', Progress in Thrombosis and Haemostasis, Spaett (Ed), 1982, 6: 203-236.
- Ratnoff, O.D. and Bennett, B. 'Clues to Pathogenesis of Bleeding in von Willebrands' Disease', N. Eng. J. Med., 1973, 289 : 1182-1183.
- Blatt, P.M. et al. 'Antihemophilic factor Concentrate Therapy in von Willebrands' Disease' J. Am. Med. Assn., 1976, 236 : 2770-2772.
- Green, D. and Potter, E.V., 'Failure of AHF Concentrate to Control Bleeding in von Willebrands' Disease' Am. J. Med., 1976, 60 : 357-360.
- Mannucci, P.M. et al. 'Studies on the Prolonged Bleeding Time in von Willebrands' Disease', J. Lab. Clin. Med., 1976, 88 : 662-671.
- Ruggeri, Z.M. et al., 'Heightened Interaction Between Platelets and Factor VIII/von Willebrand Factor in a New Subtype of von Willebrands' Disease.', N. Eng. J. Med., 1980, 302 : 1047-1051.

## PRINCIPIO

Il kit di dosaggio del cofattore ristocetina è concepito per l'utilizzo nella determinazione quantitativa di un'attività che rispecchia l'attività del fattore von Willebrand nel plasma<sup>1</sup>.

Il kit di dosaggio del cofattore ristocetina determina la capacità del plasma del paziente di agglutinare piastrine fissate con formalina in presenza di ristocetina. La percentuale d'agglutinazione delle piastrine indotta da ristocetina è correlata alla concentrazione del fattore von Willebrand.

## AVVERTENZE E PRECAUZIONI

I reagenti contenuti in questo kit sono destinati esclusivamente alla diagnostica in vitro - **NON INGERIRE**. Indossare guanti protettivi durante l'uso dei componenti del kit. Fare riferimento alle schede tecniche e dati di sicurezza per le avvertenze sui componenti dei Kit e informazioni sullo smaltimento. I prodotti plasmatici sono stati esaminati dando esito negativo (salvo diversamente indicato sulla confezione del kit o sul flacone) relativamente alla presenza dell'antigene dell'epatite B (HbsAg), dell'anticorpo anti-HIV 1 e 2 e dell'anticorpo anti-HCV, questi prodotti devono tuttavia essere manipolati con le stesse misure precauzionali adottate per un campione di plasma umano.

Alcuni componenti di questo kit contengono sodio azide come conservante. Per escludere la formazione di azidi metalliche esplosive nelle condutture idrauliche, fare scorrere abbondante quantità d'acqua nel lavandino e decontaminare regolarmente con una soluzione a base di idrato di sodio.

## COMPOSIZIONE

### 1. Piastrine liofilizzate (4 × 5ml)

Ogni fiala contiene piastrine fissate con formalina in una salina tamponata con Tris.

**Preparazione:** Ricostituire ogni flacone con 5,0ml di salina tamponata con Tris. Agitare delicatamente e lasciare riposare per 20 minuti.

### 2. Calibratore SARP (2 × 1ml)

Ogni fiala contiene 1ml di plasma umano normale liofilizzato dosato per determinare l'attività del cofattore ristocetina.

**Preparazione:** Ricostituire ogni fiala utilizzando esattamente 1,0ml di acqua purificata. Agitare delicatamente e lasciare riposare per 10 minuti. Miscelare delicatamente prima dell'uso. Non scuotere.

### 3. Salina tamponata con Tris (1 × 35ml)

Ogni flacone contiene 35ml di tampone contenente 0,05M di Tris e 0,15M di cloruro di sodio con sodio azide come conservante. Il tampone è in una confezione pronta all'uso.

### 4. Controllo anormale cofattore ristocetina (2 × 0.5ml)

Ogni fiala contiene 0,5ml di tampone liofilizzato ottenuto da un individuo affetto da malattia di von Willebrand. L'attività è stampata su un foglietto illustrativo fornito insieme al kit.

**Preparazione:** Ricostituire ogni fiala con 0,5ml di acqua purificata. Agitare delicatamente e lasciare riposare per 10 minuti. Miscelare delicatamente prima dell'uso. Non scuotere.

### 5. Ristocetina (2 × 1.5ml)

Ogni fiala contiene 10mg/ml di ristocetina liofilizzata con stabilizzatori.

**Preparazione:** Ricostituire ogni fiala con 1,5ml di acqua purificata. Agitare delicatamente e lasciare riposare per 10 minuti. Miscelare delicatamente prima dell'uso. Non scuotere.

### 6. Altri componenti del kit

Ogni kit contiene le istruzioni per l'uso, il foglietto con i valori di riferimento specifici del lotto e un modulo di resoconto.

## CONSERVAZIONE E STABILITÀ

I flaconi non aperti sono stabili fino alla data di scadenza indicata se conservati nelle condizioni riportate sul flacone o sull'etichetta del kit.

### 1. Piastrine liofilizzate

Dopo la ricostituzione, il reagente è stabile per 1 giorno (24 ore) a 2...6°C o per 30 giorni a -20°C.

### 2. Calibratore SARP

Dopo la ricostituzione, il reagente è stabile per 2 ore a 2...6°C o per 30 giorni a -20°C.

### 3. Salina tamponata con Tris

I flaconi aperti devono essere immagazzinati a 2...6°C.

### 4. Controllo anormale cofattore ristocetina

Dopo la ricostituzione, il reagente è stabile per 8 ore a 2...6°C o per 30 giorni a -20°C.

### 5. Ristocetina

Dopo la ricostituzione, il reagente è stabile per 8 ore a 2...6°C o per 30 giorni a -20°C.

## RACCOLTA E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

Nel corso dell'intera procedura è necessario utilizzare plastica o vetro siliconizzato. Il sangue (9 parti) deve essere raccolto in sodio citrato al 3,2% o al 3,8% come anticoagulante (1 parte). Separare il plasma in seguito a centrifugazione a 2000 - 3000 x g per 15 minuti. Il plasma deve essere conservato a 2...6°C. I test devono essere completati entro 2 ore dalla raccolta dei campioni; in alternativa, il plasma può essere conservato congelato a -20°C per 2 settimane o a -70°C per un mese. Decongelare rapidamente a 37°C prima di eseguire i test. Non conservare a 37°C per oltre 5 minuti.

## PROCEDURA

Preparare tutti i reagenti come da istruzioni per ogni singola confezione. Installare l'aggregometro per piastrine come indicato nel manuale d'istruzioni. Per le impostazioni relative a metà volume ved. la guida dettagliata AggRAM, documento HL-2-1785P Data di rilascio: 2008/01 (1).

### 1. Preparazione della curva standard

Preparare una curva standard (in TBS) con diluizioni adeguate di SARP per ottenere una curva a 3 punti compresa tra 20% e il 90%.

Miscelare senza scuotere.

### 2. Preparazione del campione del paziente

Preparare diluizioni 1+1 e 1+3 del plasma del paziente o del plasma di controllo in una salina tamponata con Tris. Miscelare senza scuotere.

### 3. Preparazione in bianco dell'aggregazione

Pipettare 250µl di sospensione piastrinica e 250µl di salina tamponata con Tris nella cuvetta di un aggregometro con una sbarretta d'agitazione. Ciò serve per impostare il livello d'attività al 100%.

### 4. Esecuzione dei test

a) Impostare il 100% di attività in ciascun canale utilizzando il campione in bianco dell'aggregazione.

b) Pipettare 400µl di sospensione piastrinica in una cuvetta dell'aggregometro per ogni campione da testare. Aggiungere una sbarretta d'agitazione a ciascuna cuvetta.

c) Collocare la cuvetta nell'aggregometro ed aggiungere 50µl di ristocetina alla cuvetta. Incubare a 37°C per 3 minuti esatti.

d) Aggiungere 50µl di diluizione standard di plasma del controllo o del paziente.

e) Monitorare l'aggregazione piastrinica per 5 minuti.

## INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Rappresentare l'attività di diluizione SARP (asse X ) rispetto alla discesa d'aggregazione (asse Y) su carta millimetrata log-log. Tracciare una retta di regressione. Interpolare i valori di discesa del paziente dal grafico per indicare l'attività %. Correggere i risultati ottenuti per la diluizione e l'attività dosata del plasma SARP.

## CONTROLLO DI QUALITÀ

Ogni laboratorio deve definire un programma di controllo qualità. I plasm di controllo normali e anormali devono essere testati prima di ogni lotto di campioni di pazienti, per garantire un livello prestazionale soddisfacente sia per quanto riguarda lo strumento che per l'operatore. Qualora i controlli non funzionassero come previsto, i risultati relativi ai pazienti dovranno essere considerati come non validi. Il controllo anormale del cofattore ristocetina fornito unitamente al kit dovrebbe essere utilizzato non diluito e dovrebbe dare valori che rientrano nella gamma fornita.

Helena BioSciences mette a disposizione i seguenti controlli utilizzabili con questo prodotto:

REF 5301 SAC-1

REF 5302 SAC-2

## LIMITI

L'attività del cofattore ristocetina non è in grado di rispecchiare con precisione la malattia di von Willebrand in parecchie situazioni quali gravidanza<sup>2</sup>, infusione di concentrati commerciali del fattore VIII<sup>3,4</sup> o somministrazione di DDAVP<sup>5</sup>. In questi casi, il vWF R:Co può essere corretto, ma il tempo dell'emorragia rimane prolungato. Inoltre, i livelli di vWF R:Co possono essere normali nella malattia di von Willebrand di tipo II B anche se il tempo dell'emorragia è prolungato<sup>6</sup>.

## VALORI DI RIFERIMENTO

I valori di riferimento possono variare da un laboratorio all'altro in funzione delle tecniche e dei sistemi in uso. Per tale motivo ciascun laboratorio dovrà elaborare un proprio range normale.

I valori previsti per l'attività del cofattore ristocetina negli adulti sono 58-166% (0,58-1,66 unità/ml). Ogni laboratorio dovrà definire un range di previsione per il sistema strumento-reagente specificamente utilizzato.

## CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI

Le caratteristiche prestazionali sotto riportate sono state determinate da Helena BioSciences o dai propri rappresentanti a titolo di linee guida. Il dosaggio del cofattore ristocetina Helena BioSciences è concepito per ottenere una curva di calibrazione lineare dal 20 al 90%, senza pre-diluizione. I CV entro la serie si prevedono <10%.

## BIBLIOGRAFIA

- Zimmerman, T.S and Ruggeri, Z.M.'von Willebrands' Disease', Progress in Thrombosis and Haemostasis, Spaett (Ed), 1982, 6: 203-236.
- Ratnoff, O.D. and Bennett, B. 'Clues to Pathogenesis of Bleeding in von Willebrands' Disease', N. Eng. J. Med., 1973, 289 : 1182-1183.
- Blatt, P.M. et al. 'Antihemophilic factor Concentrate Therapy in von Willebrands' Disease' J. Am. Med., Assn., 1976, 236 : 2770-2772.
- Green, D. and Potter, E.V., 'Failure of AHF Concentrate to Control Bleeding in von Willebrands' Disease' Am. J. Med., 1976, 60 : 357-360.
- Mannucci, P.M. et al. 'Studies on the Prolonged Bleeding Time in von Willebrands' Disease', J. Lab. Clin. Med., 1976, 88 : 662-671.
- Ruggeri, Z.M. et al., 'Heightened Interaction Between Platelets and Factor VIII/von Willebrand Factor in a New Subtype of von Willebrands' Disease.', N. Eng. J. Med., 1980, 302 : 1047-1051.

## USO PREVISTO

El kit de valoración del cofactor de la ristocetina está diseñado para la determinación cuantitativa de una actividad que refleja la actividad del factor de von Willebrand en el plasma<sup>1</sup>.

El kit de valoración del cofactor de la ristocetina mide la capacidad del plasma de un paciente para aglutinar plaquetas fijadas en formol en presencia de ristocetina. La velocidad de la aglutinación plaquetaria inducida por la ristocetina tiene relación con la concentración de factor de von Willebrand.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los reactivos contenidos en este kit son sólo para uso diagnóstico – **NO SE DEBEN INGERIR**. Usar guantes para manejar todos los componentes del kit. Consultar la hoja con los datos de seguridad del producto acerca de los riesgos de los componentes, avisos de seguridad y consejos para su eliminación. Los productos plasmáticos se han sometido a pruebas y han resultado negativos (a menos que se indique otra cosa en la caja del kit o en el vial) para la presencia de antígeno de la hepatitis B (HbsAg), anticuerpos de VIH 1 y 2 y anticuerpo del VHC, sin embargo, deben manipularse con las mismas precauciones que una muestra de plasma humano.

Algunos componentes de este kit contienen azida sódica como conservante. Para impedir la acumulación de azidas metálicas potencialmente explosivas en tuberías metálicas, irrigue los sumideros con cantidades copiosas de agua y descontaminelos periódicamente con solución de hidróxido sódico.

## COMPOSICIÓN

### 1. Plaquetas liofilizadas (4 × 5ml)

Contiene plaquetas fijadas en formol en solución tamponada con Tris.

**Preparación:** Reconstituir cada vial con 5,0ml de solución salina tamponada con Tris. Agitar suavemente y dejar reposar durante 20 minutos.

### 2. Calibrador SARP (2 × 1ml)

Contiene 1ml de plasma humano normal liofilizado estudiado para comprobar la actividad del cofactor de ristocetina.

**Preparación:** Reconstituir cada vial con exactamente 1,0ml de agua destilada. Agitar suavemente y dejar reposar durante 10 minutos. Mezcle suavemente antes de su uso. No agitar.

### 3. Solución salina tamponada con Tris (1 × 35ml)

Contiene 35ml de tampón con Tris 0,05M y cloruro sódico 0,15M con azida sódica como conservante. El tampón viene envasado listo para usar.

### 4. Control anormal en cofactor de ristocetina (2 × 0.5ml)

Contiene 0,5ml de plasma liofilizado de un individuo con la enfermedad de von Willebrand. La actividad está impresa en una hoja incluida suministrada en el kit.

**Preparación:** Reconstituir cada vial con 0.5ml de agua destilada. Agitar suavemente y dejar reposar durante 10 minutos. Mezcle suavemente antes de su uso. No agitar.

### 5. Ristocetina (2 × 1.5ml)

Contiene 10mg/ml de ristocetina liofilizada con estabilizadores.

**Preparación:** Reconstituir cada vial con 1.5ml de agua destilada. Agitar suavemente y dejar reposar durante 10 minutos. Mezclar suavemente antes de su uso. No agitar.

### 6. Otros componentes del kit

Cada kit contiene instrucciones de uso, un inserto de valores de referencia específicos para cada lote y un informe.

## ALMACENAMIENTO Y PERÍODO DE VALIDEZ

Los viales no abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada cuando se conservan en las condiciones indicadas en el vial o en la etiqueta del kit.

### 1. Plaquetas liofilizadas

Una vez reconstituido, el reactivo es estable durante 1 día (24 horas) a 2...6 °C o 30 días a -20 °C.

### 2. Calibrador SARP

Una vez reconstituido, el reactivo es estable durante 2 horas a 2...6 °C o 30 días a -20 °C.

### 3. Solución salina tamponada con Tris

Las botellas abiertas deben almacenarse a 2...6°C.

### 4. Control anormal en cofactor de ristocetina

Una vez reconstituido, el reactivo es estable durante 8 horas a 2...6 °C o 30 días a -20 °C.

### 5. Ristocetina

Una vez reconstituido, el reactivo es estable durante 8 horas a 2...6 °C o 30 días a -20 °C.

## RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

Debe usarse siempre plástico o vidrio siliconizado. Debe recogerse sangre (9 partes) en el anticoagulante citrato sódico al 3,2% o al 3,8% (1 parte). Se separa el plasma después de la centrifugación a 2000 - 3000 xg durante 15 minutos. El plasma debe conservarse a 2...6°C. Las pruebas deberían terminarse en 2 horas desde la recogida de las muestras o el plasma puede conservarse congelado a -20 °C durante 2 semanas o -70°C durante un mes. Descongelar rápidamente a 37°C antes de realizar la prueba. No conservar a 37 °C durante más de 5 minutos.

## PROCEDIMIENTO PASO A PASO

Preparar todos los reactivos siguiendo las instrucciones de cada paquete.

Configurar el agregómetro de plaquetas como se indica en el manual de instrucciones. Consulte la guía paso a paso AggRAM, documento HL-2-1785P Fecha de publicación: 2008/01 (1) para obtener información sobre los ajustes de volumen medio.

### 1. Preparación de la curva estándar

Prepare una curva estándar (en TBS) con las diluciones de SARP apropiadas paraobtener al menos una curva de 3 puntos entre el 20% y el 90%.

Mezclar sin agitar.

### 2. Preparación de la muestra del paciente

Prepare diluciones 1+1 y 1+3 del plasma del paciente o el plasma control en solución salina tamponada con Tris. Mezclar sin agitar.

### 3. Preparación del blanco de agregación

Pipetear 250µl de suspensión de plaquetas y 250µl de solución salina tamponada con Tris en una cubeta de agregómetro con una barra de agitación. Esto se usa para establecer el nivel de actividad del 100%.

### 4. Realización de las pruebas

a) Establecer la actividad 100% en cada canal usando la muestra blanco de agregación.

b) Pipetear 400µl de la suspensión de plaquetas en una cubeta de agregómetro para cada muestra a estudiar. Añadir una barra de agitación a cada cubeta.

c) Colocar la cubeta en el agregómetro y añadir 50µl de ristocetina a la cubeta. Incubar a 37°C durante 3 minutos exactos.

d) Añadir 50µl de dilución del plasma estándar, del paciente o control.

e) Vigilar la agregación plaquetaria durante 5 minutos.

## INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Representar la actividad de dilución SARP (eje X) frente a la pendiente de agregación (eje Y) en un papel de gráficos log-log. Dibujar una línea recta de mejor ajuste. Interpolar los valores de pendiente del paciente del gráfico para dar una actividad en %. Corregir estos resultados en cuanto a dilución y actividad valorada del plasma SARP.

## CONTROL DE CALIDAD

Cada laboratorio debe establecer un programa de control de calidad. Los plasmas de control normales y anormales deben estudiarse antes de cada lote de muestras del paciente, para asegurar un funcionamiento adecuado del instrumento y el operador. Si los controles no se realizan como se esperaba, los resultados del paciente deben considerarse inválidos.

El control anormal de cofactor de ristocetina suministrado con el kit debe usarse sin diluir y debe dar valores dentro del intervalo indicado.

Helena BioSciences suministra los siguientes controles disponibles para usar con este producto:

REF 5301 SAC-1

REF 5302 SAC-2

## LIMITACIONES

La actividad del cofactor de la ristocetina no refleja con exactitud la enfermedad de von Willebrand en varias situaciones como el embarazo<sup>2</sup>, la infusión de concentrados comerciales de factor VIII<sup>3,4</sup> o la administración de DDAVP<sup>5</sup>. En tales casos, podría corregirse el vWF R:Co, pero el tiempo de sangrado sigue prolongado. Además, los niveles de vWF R:Co pueden ser normales en la enfermedad de von Willebrand de tipo II B incluso aunque el tiempo de sangrado esté prolongado<sup>6</sup>.

## VALORES DE REFERENCIA

Los valores de referencia pueden variar entre los laboratorios dependiendo de las técnicas y sistemas usados. Por esta razón, cada laboratorio debe establecer su propio intervalo normal.

Los valores esperados de actividad del cofactor de ristocetina para adultos son 58-166% (0,58-1,66 unidades/ml). Cada laboratorio deberá establecer sus propios valores normales esperados para el sistema instrumento/reactivo en uso habitual.

## CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES

Las siguientes características de rendimiento han sido determinadas por Helena BioSciences o sus representantes como guía. Cada laboratorio debe establecer sus propios datos de rendimiento.

La valoración del cofactor de ristocetina Helena BioSciences está diseñada para dar una curva de calibración lineal del 20-90%, sin predilución. Se espera que los CV dentro de cada prueba sean <10%.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zimmerman, T.S and Ruggeri, Z.M.'von Willebrands' Disease', Progress in Thrombosis and Haemostasis, Spaett (Ed), 1982, 6: 203-236.
- Ratnoff, O.D. and Bennett, B. 'Clues to Pathogenesis of Bleeding in von Willebrands' Disease', N. Eng. J. Med., 1973, 289 : 1182-1183.
- Blatt, P.M. et al. 'Antihemophilic factor Concentrate Therapy in von Willebrands' Disease' J. Am. Med. Assn., 1976, 236 : 2770-2772.
- Green, D. and Potter, E.V., 'Failure of AHF Concentrate to Control Bleeding in von Willebrands' Disease' Am. J. Med., 1976, 60 : 357-360.
- Mannucci, P.M. et al. 'Studies on the Prolonged Bleeding Time in von Willebrands' Disease', J. Lab. Clin. Med., 1976, 88 : 662-671.
- Ruggeri, Z.M. et al., 'Heightened Interaction Between Platelets and Factor VIII/von Willebrand Factor in a New Subtype of von Willebrands' Disease.', N. Eng. J. Med., 1980, 302 : 1047-1051.

## Ristocetin CoFactor Assay

Instructions for use

REF 5370

Dosage du cofacteur de la ristocétine

Fiche technique

Ristocetin Ko-Faktor Test

Anleitung

Dosaggio del cofattore ristocetina

Istruzioni per l'uso

Valoración del cofactor de ristocetina

Instrucciones de uso

Helena Biosciences Europe

Queensway South

Team Valley Trading Estate

Gateshead

Tyne and Wear

NE11 0SD

Tel. +44 (0)191 482 8440

Fax +44 (0)191 482 8442

Email [info@helena-biosciences.com](mailto:info@helena-biosciences.com)

[www.helena-biosciences.com](http://www.helena-biosciences.com)

HL-2-0593P 2008/06 (7)