



PROTROMBINTID/ (PT/INR)

i-STAT® PT/INR-testen er en fuldblodsbestemmelse af protrombintiden til monitorering af peroral antikoagulationsbehandling (Coumadin eller warfarin). Testen bestemmer den tid, der kræves til komplet aktivering af den eksterne koagulationskaskadevej, når den påbegyndes (aktiveres) med et tromboplastin.

I en protrombintidstest påbegyndes koagulation ved at blande prøven med vævstromboplastin. Ved traditionelle protrombintidtest indikeres komplet aktivering, når aktiveret trombin omdanner fibrinogen til fibrin, og omfattende eller lokaliserede koagler påvises mekanisk eller optisk. i-STAT PT/INR-testen fungerer på en tilsvarende måde, bortset fra at slutpunktet indikeres af omdannelsen af et andet trombinsubstrat end fibrinogen. En elektrokemisk sensor anvendes til at påvise denne omdannelse.

Det tilsatte trombinsubstrat er H-D-fenylalanyl-pipecolyl-arginin-p-amino-p-methoxydifenylamin, som har strukturen:



Trombin spalter amidbindingen ved argininrestens carboxy-ende punkt (angivet med de to tankestreger), fordi bindingen strukturmæssigt ligner den trombinspaltede amidbinding i fibrinogen. Produktet af trombinsubstratreaktionen er det elektrokemisk inaktive tripeptid fenylalanyl - pipecolyl - arginin og den elektroaktive forbindelse $\text{NH}_3^+ - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3$. En dannelse af den elektroaktive forbindelse påvises amperometrisk, og påvisningstiden måles.

PT/INR måleresultatet rapporteres som INR (International Normalized Ratio) og, om ønsket, i sekunder. INR er den anbefalede metode til resultatrapportering for monitorering af peroral antikoagulationsbehandling.¹ En normal i-STAT gennemsnitsprotrombintid (sek.) og en ISI bestemmes ifølge WHO-anbefalingerne på en CAP-akkrediteret institution. INR resultater beregnes med følgende ligning:

$$\text{INR} = \frac{[\text{i-STAT patientprotrombintid (sek.)}]}{[\text{Normal i-STAT gennemsnitsprotrombintid (sek.)}]}^{\text{ISI}}$$

De valgfrit viste sekundenheder afspejler traditionelle plasma PT-tider. Den rapporterede tid stammer fra PT/INR-resultatet, og ligningen herunder anvender en ISI på 1,05 og en typisk gennemsnitlig normal plasma PT-tid på 12,0 sekunder.

$$\text{INR} = \frac{[\text{Patientplasma protrombintid (sek.)}]}{[\text{Gennemsnitlig normal plasma protrombintid (seks)}]}^{\text{ISI}}$$

Hvis resultater ikke stemmer overens med den kliniske vurdering, skal patientprøven tages om og måles igen med en anden kassette.

Tiltænkt anvendelse

i-STAT PT er en protrombintidstest, som kan anvendes til overvågning af patienter, som modtager oral antikoagulationsbehandling, f.eks. Coumadin eller warfarin.

Indhold

Hver i-STAT PT/INR kassette indeholder et prøveopsamlingskammer, sensorer til at påvise koagulations-slutpunktet og tørre reagenser, der kræves til at påbegynde og muliggøre koagulation. Inaktive matrixkomponenter og reagenser er coatede på en del af sensorkanalen og omfatter følgende reaktive bestanddele:

Reaktive bestanddele	Biologisk kilde	Minimumsmængde
Rekombinant vævstromboplastin	Human	0,18 mg
Heparinase I	<i>Flavobacterium heparinum</i>	0,018 IU
Thrombinsubstrat	Ikke relevant	0,4 µg

Metrologisk påviselighed

i-STAT System testen for protrombintid (PT/INR) måler INR (International Normalized Ratio) (uden måleenhed), der udtrykker det relative tidsinterval, der kræves til komplet aktivering vha. tromboplastin af koagulationskaskaden i kapillært eller venøst fuldblod med henblik på in vitro-monitorering af peroral antikoagulationsbehandling (Coumadin eller warfarin). PT/INR værdier, der er tildelt i-STAT's kontroller, kan henføres til WHO's (World Health Organization) internationale referencemålingsprocedurer og International Reference Preparation fra WHO.² i-STAT systemkontroller er kun valideret til brug sammen med i-STAT systemet, og tildelte værdier må ikke erstattes med andre metoder. Yderligere oplysninger om metrologisk påviselighed kan fås fra Abbott Point of Care Inc.

Forventede værdier

<u>Test/forkortelse</u>	<u>Enheder</u>	<u>Verificeret klinisk område</u>
Protrombintid/(PT/INR)	INR	0,9 - 6,0*

*Præstationskarakteristika for i-STAT PT/INR-målingen er ikke bestemt for INR'er over 6,0.

Præstationskarakteristika

De typiske præstationsdata, der er opsummeret herunder, er indsamlet på sundhedsinstitutioner af sundhedspersonale, der er øvet i at bruge i-STAT systemet og sammenligningsmetoderne.

Unøjagtighed

Initiale studier blev udført for at indsamle unøjagtighedsdata for venøse og kapillære fuldblodsprøver. Unøjagtighedsdata for venøse fuldblodsprøver blev dobbeltbestemt på to kliniske institutioner. Unøjagtighedsdata for kapillære fuldblodsprøver blev dobbeltbestemt på én klinisk institution ved hjælp af en enkelt kapillærstav. Dataene vises i nedenstående tabel.

Statistisk	Institution 1 (venøs)	Institution 2 (venøs)	Institution 3 (kapillær)
n	181	102	33
Gennemsnit (INR)	2,6	2,4	2,5
%CV	4,7%	4,0%	4,6%

Nedenstående unøjagtighedsdata for lyofiliseret plasmakontrolmateriale blev opsamlet under studier på et Abbott Point of Care Inc. anlæg og under kliniske forsøg. SD og %CV er typiske for den aktuelle præstation. Der henvises til aktuelle værdiark for de gældende gennemsnitsdata for plasmakontrol.

Plasmakontrol	Gennemsnit	SD	%CV
Niveau 1	1,1 (INR)	0,05	4,5%
Niveau 2	2,5 (INR)	0,17	6,9%

Referenceinterval

I et studie til bestemmelse af et referenceinterval for PT/INR blev venøse prøver fra raske frivillige opsamlet i plastikglas, og fuldblod blev analyseret med et kassetelot på i-STAT systemet. Kapillærprøver blev indhentet fra de samme frivillige vha. Softclick Pro (indstilling af 3) og analyseret på samme kassetelot. Referenceintervaller for INR i venøse og kapillære prøver blev bestemt ifølge CLSI-retningslinjen C28-A2.³ Dataene er opsummeret i nedenstående tabel:

Statistik	Venøst fuldblod	Kapillært fuldblod
n	120	119
Gennemsnit (INR)	1,0	1,0
SD	0,1	0,1
Referenceområde (INR)	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2

På grund af de mange variabler, der kan påvirke PT/INR-resultater, skal hvert laboratorium fastlægge sit eget referenceinterval.

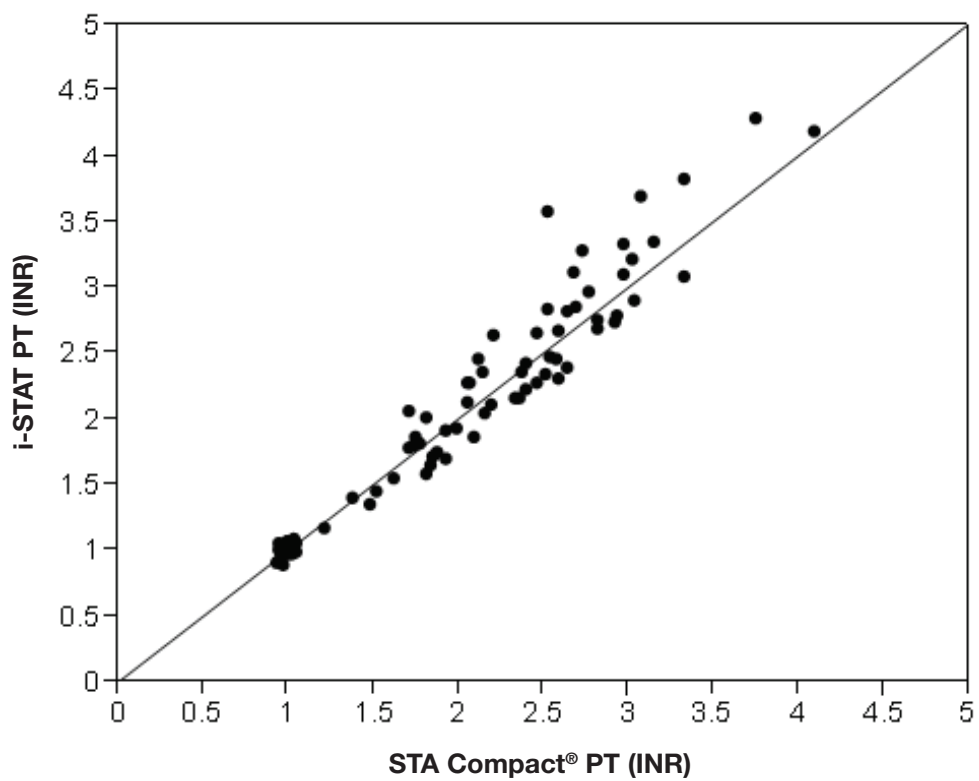
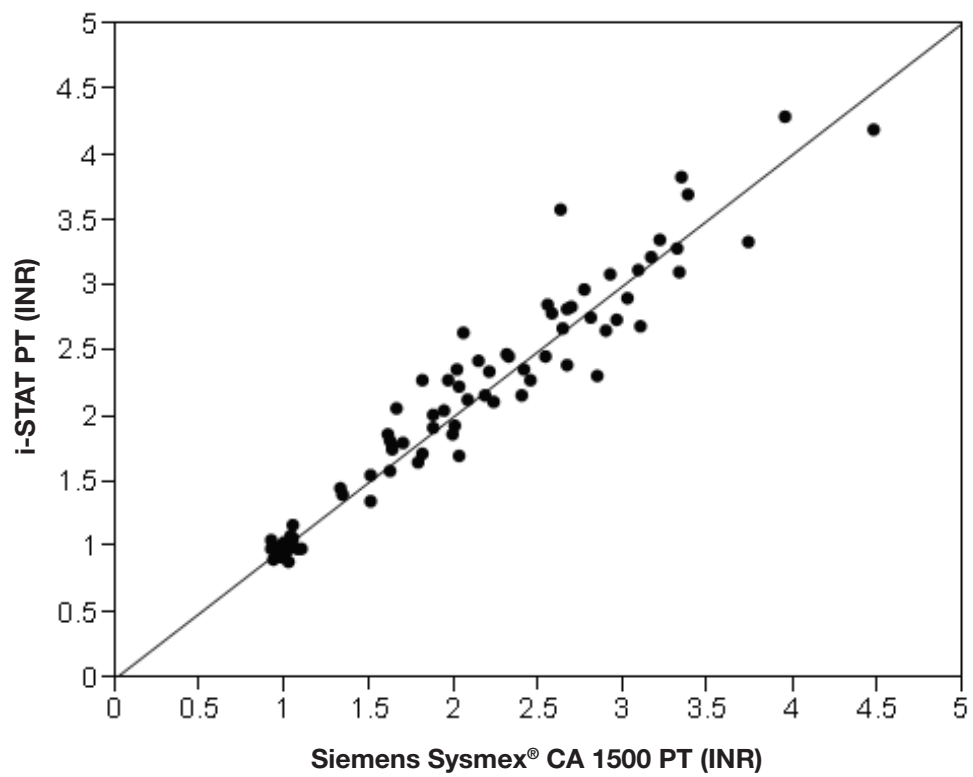
Metodesammenligning

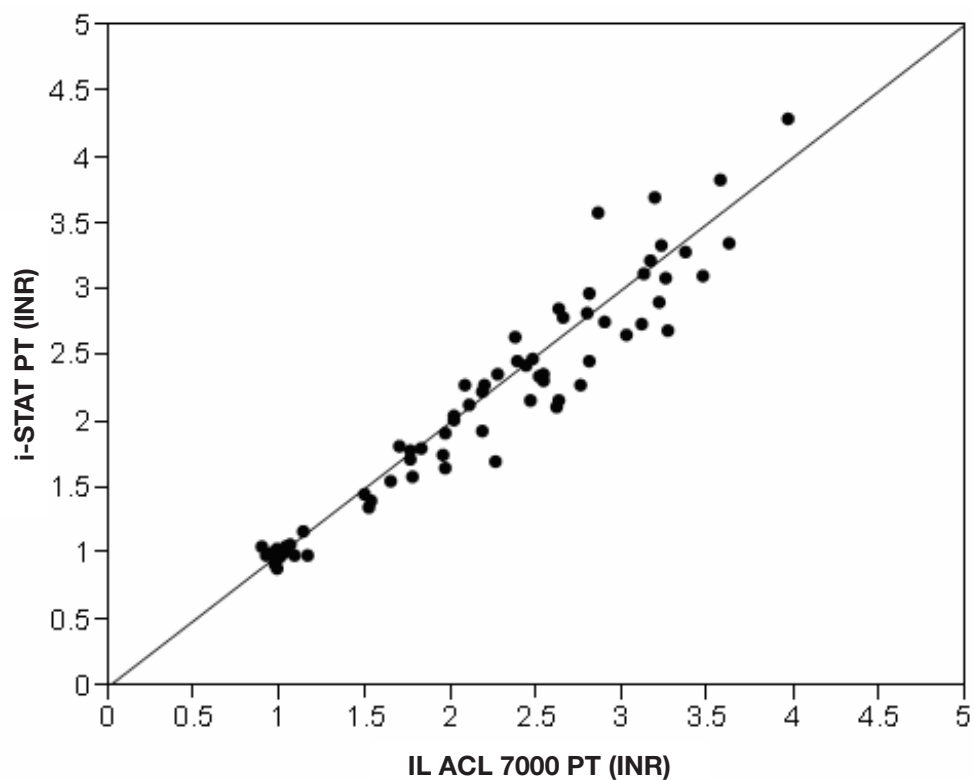
Metodesammenligningsdata blev indsamlet på Hemostasis Reference Laboratory (Hamilton, Ontario, Canada). Venøse prøver fra ambulante patienter, der behandledes rutinemæssigt med peroral antikoagulation, blev opsamlet i plastikglas og analyseret i dobbeltbestemmelse på flere kassetelot på i-STAT System. Plasma fra glas med citratantikoagulans blev analyseret i dobbeltbestemmelse på sammenligningsinstrumenter ved hjælp af Dade® Innovin®, STA Neoplastine® CI Plus og HemosIL® RecombiPlasTin 2G® reagenser.

Deming-regressionsanalyse⁴ blev udført på den første gentagelse af hver prøve. I nedenstående metodesammenligningstabel er n antallet af prøver i datasættet, $Sy.x$ er estimatets standardfejl, og r er korrelationskoefficienten.

Metodesammenligninger varierer fra sted til sted på grund af forskelle i prøvehåndtering, reagens- og instrumentsystemer i brug og andre stedspecifikke variabler. En korrelationsundersøgelse skal foretages for at fastlægge forskellene mellem i-STAT PT/INR-målingen og andre anvendte metoder.

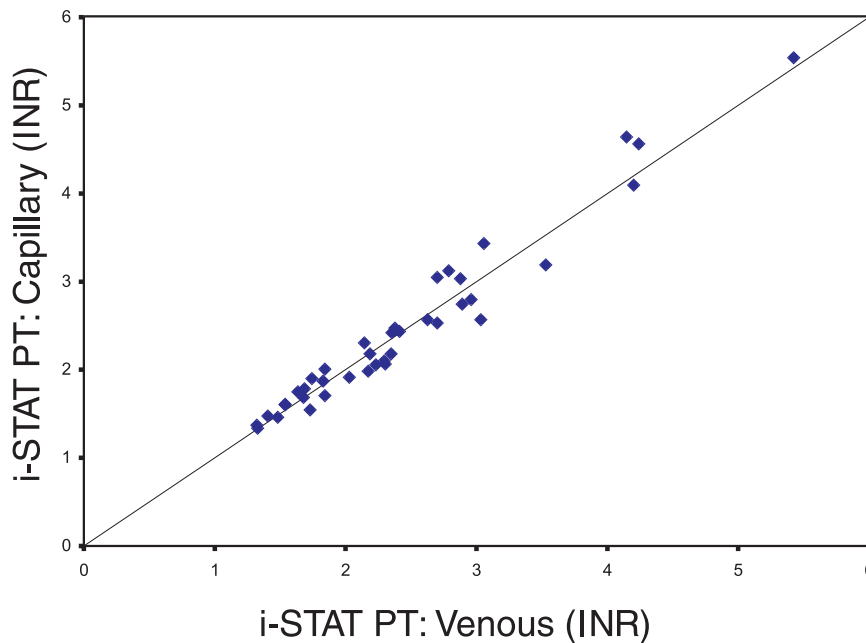
Statistik	i-STAT vs. Siemens Sysmex® CA-1500 og Dade® Innovin® reagens	i-STAT vs. STA Compact® og Neoplastine® CI Plus reagens	i-STAT vs. IL ACL 7000 og HemosIL® RecombiPlasTin 2G® reagens
n	78	78	69
Gennemsnit (INR)	2,1	2,1	2,2
Område (INR)	0,9 - 4,5	0,9 - 4,1	0,9 - 4,0
Sx (INR)	0,843	0,772	0,840
Hældning	0,981	1,074	0,972
Hældning (INR)	0,084	-0,100	0,003
r	0,963	0,964	0,962
Sy.x	0,233	0,229	0,233





Sammenligningsdata fra en klinisk institution mellem kapillære prøver og venøse prøver, der er analyseret på i-STAT systemet, vises herunder.

Statistisk	Kapillært vs. venøst
n	39
Gennemsnit (INR)	2,4
Område (INR)	1,3-5,4
Sx (INR)	0,960
Hældning	1,049
Skæring (INR)	-0,098
Sy.x	0,128
r	0,978



Faktorer, der indvirker på resultater

- Tilstedeværelsen af eksogent tilsat heparin, citrat, oxalat eller EDTA fra blodprøvetagnings-anordninger indvirker på måleresultater.
- Dårlig prøvetagningsteknik kan kompromittere resultaterne. (Se Prøvetagning og klargøring herunder.)
- Glassprøjter eller glas kan aktivere koagulation før tiden og resultere i accelererede koagulationstider og lavere INR'er. Venøse prøver skal opsamles i plastsprøjter eller -glas.
- PT/INR-resultater kan påvirkes af almindeligt givne medikamenter.
- Abbott Point of Care har ikke karakteriseret i-STAT PT/INR-målingen hos patienter, der har antikoagulerende lupusantistoffer. Hvis der vides at være eller er mistanke om forekomst af antikoagulerende lupusantistoffer, skal man overveje at anvende en laboratorieanalyse til bestemmelse af protrombintiden, der benytter et reagens, der vides ikke at være sensitivt over for antikoagulerende lupusantistoffer, eller en alternativ laboratoriemetode.

Begrænsninger i i-STAT PT/INR-testen

- Analysatoren skal forblive på en jævn, vibrationsfri flade med skærmen vendt opad under testning. Den håndholdte analysator anses for at være placeret på en jævn overflade, når den benyttes, mens den sidder i Downloader/Recharger.
- i-STAT PT/INR-test påvirkes ikke af fibrinogenkoncentrationer mellem 70 og 541 mg/dL. Metoden til elektrogenerisk i-STAT PT/INR-test måler ikke den fysiske koagulerede masse og er uafhængig af, om fibrinogen omdannes til et faktisk fysisk fibrinkoagel. Derfor vil i-STAT PT/INR-testen ikke afspejle den forlængede koagulationstid, der er tilknyttet tabet af fibrinogen (f.eks. ødelæggende koagulopati), dissemineret intravaskulær koagulering eller defibrineringsyndrom.
- i-STAT PT/INR-målingen påvirkes ikke af ufraktionerede heparinkoncentrationer på op til 1,0 U/mL.
- Hæmatokritværdier i området 25-54 % PCV har vist sig ikke at påvirke resultater.
- Cubicin® (daptomycin til injektion) har vist sig at forårsage en koncentrationsafhængig falsk forlængelse af protrombintid (PT) og forhøjelse af INR, når i-STAT PT/INR-testen anvendes. Det anbefales, at der anvendes en alternativ metode til at evaluere PT/INR hos patienter, der behandles med dette antibiotikum.
- i-STAT PT/INR-testen viser muligvis en falsk forlængelse af protrombintid (PT) og en forhøjelse af INR for prøver, der er kontamineret med klorhexidylglukonat.
- i-STAT PT/INR-testen er ikke beregnet til vurdering af individuelle faktormangler.

Prøvetagning og klargøring**Forsigtig: i-STAT PT/INR-kassetten er designet til at acceptere en prøve mellem 20 og 45 mikroliter.**

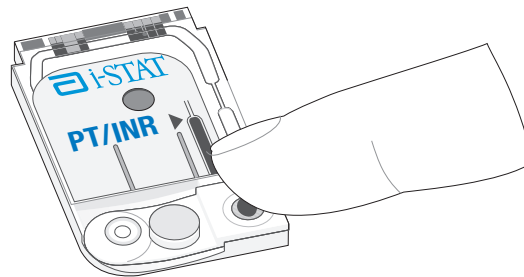
En enkelt bloddråbe fra enten en fingerpunktur eller dannet ved spidsen af en sprøjte er typisk inden for dette område. Hvis der leveres en større mængde i prøvebrønden, skal der udvises forsigtighed ved lukning af kassetten, da overskydende blod kan presses ud af kassetten.

i-STAT PT/INR målingen kan foretages vha. kapillære eller venøse prøver.

Hudpunkturer

1. Tag kassetten ud af folieposen, og anbring den på en jævn flade.
2. Klargør lancetanordningen, og sæt den til side, til den skal bruges.
3. Rengør og klargør den finger, der skal bruges til blodprøven, med en vandig opløsning indeholdende 70% isopropanol (70% v/v).⁵ Lad fingeren tørre grundigt før prøvetagning. Det anbefales ikke at bruge pødepinde eller opløsninger, der indeholder andre stoffer end isopropanol (f.eks. klorhexidinglukonat), til desinfektion af punktursted. Se afsnittet "Begrænsninger i i-STAT PT/INR-testen" ovenfor for yderligere oplysninger.
4. Prik på fingerspidsens underside med lancetanordningen.
5. Tryk forsigtigt på fingeren, så der samler sig en hængende bloddråbe, og udfør målingen med den første blodprøve. *Undgå kraftige gentagne tryk ("malkning"), da det kan forårsage hæmolyse eller kontaminering af prøven med vævsvæske.*
6. Lad bloddråben berøre bunden af prøvebrønden. Blodet suges ind i kassetten, når det kommer i kontakt med prøvebrønden.
7. Påfør prøven, til den når påfyldningsmærket på kassetten.
8. Luk prøvelukningen over prøvebrønden.
9. Tryk på den afrundede ende af lukningen, indtil den smækker på plads.

Bemærk: Prøveoverførslen til målekassetten simplificeres yderligere ved at føre kassetten hen til fingeren. Dette letter overførslen. Kontrollér, at instrumentet forbliver på en jævn, vibrationsfri flade under måling.



Venepunkturer

- Blodtagningsteknik, der resulterer i godt blodflow, skal anvendes.
- Prøven til måling skal opsuges i en **plastikprøvetagningsanordning** (enten en plastiksprøjte eller et lufttomt plastikglas).
- Prøvetagningsanordningen **må ikke indeholde antikoagulanter** såsom heparin, EDTA, oxalat eller citrat.
- **Prøvetagningsanordningen må ikke indeholde koagelaktiverer eller serumseparatorer.**
- Prøven skal omgående sættes ned i en kassettes prøvebrønd. En bloddråbe skal berøre bunden af prøvebrønden. Blodet suges ind i kassetten, når det kommer i kontakt med prøvebrønden.
- Hvis en måling skal gentages, skal der tages en frisk prøve.

Bemærk: Nogle eksperter anbefaler at opsuge og kassere en (venøs) prøve på mindst 1,0 mL, inden prøven til koagulationsmåling udtages.⁶

Referencer

1. Kirkwood TBL. Calibration of Reference Thromboplastins and Standardisation of the Prothrombin Time Ratio. Thrombosis Haemostasis, 49 (3) 238-244, 1983.
2. L. Poller, The Prothrombin Time (Synonymous with thromboplastin time or Quick test), World Health Organization, Geneva, WHO/LAB/98.3, 1998.
3. CLSI. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline---Second Edition. CLSI document C28-A2 (ISBN 1-56238-406-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2000.
4. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method Comparison Analysis," Clinical Chemistry 25:3, 432 (1979).
5. CLSI. Procedures and Devices for the Collection of Diagnostic Capillary Blood Specimens; Approved Standard—Sixth Edition. CLSI document H4-A6 [ISBN 1-56238-677-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2008.
6. Corriveau, Donna; Fritsma, George (ed.): Hemostasis and Thrombosis in the Clinical Laboratory. Ed, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, pp 70-71.

i-STAT er et registreret varemærke, der tilhører virksomhedsgruppen Abbott i forskellige jurisdiktioner.

Dade Innovin og BCS er registrerede varemærker, der tilhører Dade Behring Inc., Deerfield, IL.

STA Compact er et registreret varemærke, der tilhører Diagnostica Stago, Cedex, France.

STA Neoplastine er et registreret varemærke, der tilhører Diagnostica Stago, Cedex, France.

Sysmex er et registreret varemærke, der tilhører Sysmex Corporation.

ACL, HemosIL og RecombiPlasTin er varemærker eller registrerede varemærker, der tilhører Instrumentation Laboratory Company.

Cubicin er et registreret varemærke, der tilhører Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA.



Abbott Point of Care Inc.
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands

