

PROTROMBINETIJD/ (PT/INR)

De i-STAT® PT/INR-test wordt gebruikt voor de bepaling van de protrombinetijd in volbloed, bij de bewaking van orale antistollingstherapie (Coumadin of warfarine). De test meet de tijd die nodig is om het extrinsieke traject van het gehele stollingsmechanisme te activeren, nadat die met tromboplastine in gang gezet is (geactiveerd is).

In een protrombinetijdtest wordt stolling geactiveerd door het bloedmonster te mengen met weefseltromboplastine. In traditionele protrombinetijdtests wordt totale activatie kenbaar wanneer fibrinogeen wordt omgezet in fibrine en grote of plaatselijke stolsels mechanisch of optisch worden ontdekt. De i-STAT PT/INR-test is vergelijkbaar, behalve dat het eindpunt wordt aangegeven door de omzetting van een ander thrombinesubstraat dan fibrinogeen. Een elektrochemische sensor wordt gebruikt voor het detecteren van deze conversie.

Het toegevoegde trombinesubstraat is H-D-fenylalanyl-pipecolyl-arginine-p-amino-p-methoxydiphenylamine, dat de volgende structuur heeft:



Trombine kleeft de amidebinding aan de carboxyterminus van het arginineresidu (weergegeven met het dubbele streepje) omdat de binding structureel lijkt op de trombinegekliefde amidebinding in fibrinogeen. Het product van de trombinesubstraatreactie is het elektrochemisch inerte tripeptide fenylalanyl - pipecolyl - arginine en de elektroactieve verbinding $\text{NH}_3^+ - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3$. De vorming van de elektroactieve verbinding wordt amperometrisch gedetecteerd en de detectietijd wordt gemeten.

De uitslag van de PT/INR-test wordt genoteerd als een International Normalized Ratio (INR) en - indien gewenst - ook in seconden. De INR-test is de aanbevolen weergavemethode voor het bewaken van orale antistollingstherapie.¹ De gemiddelde normale i-STAT protrombinetijd (in seconden) en een ISI worden bepaald volgens de WHO-aanbevelingen bij een CAP-geaccrediteerde instelling. De INR-uitslagen worden berekend met behulp van de volgende vergelijking:

$$\text{INR} = \frac{\left[\text{patiënt i-STAT-protrombinetijd (in seconden)} \right]^{\text{ISI}}}{\left[\text{Gemiddelde Normale i-STAT-protrombinetijd (in seconden)} \right]}$$

De optioneel weergegeven secondeneenheid staat voor traditionele PT-tijden van plasma. De weergegeven tijd is afgeleid van de PT/INR-uitslag en de vergelijking hieronder, met gebruik van een ISI van 1,05 en een gemiddelde normale PT-tijd van plasma van 12,0 seconden.

$$\text{INR} = \frac{\left[\text{patiënt plasma-protrombinetijd (in seconden)} \right]^{\text{ISI}}}{\left[\text{Gemiddelde Normale plasma protrombinetijd (in seconden)} \right]}$$

Bij resultaten die niet in overeenstemming met de klinische beoordeling lijken te zijn, moet het monster opnieuw met een andere cartridge worden getest.

Gebruik

De i-STAT PT, een protrombinetijdtest, is bedoeld om patiënten te controleren die orale antistollingstherapie ondergaan, zoals Coumadin of warfarine.

Inhoud

Elke i-STAT PT/INR-cartridge heeft een monsterkamer, sensors waarmee het stollingseindpunt wordt gedetecteerd en droge reagentia die nodig zijn om stolling te initiëren en mogelijk te maken. Inerte stabilisatorcomponenten en reagentia zijn op een deel van het sensorkanaal aangebracht en bestaan uit de volgende reactieve ingrediënten:

Reactief ingrediënt	Biologische bron	Minimum hoeveelheid
Recombinant weefseltrypoplastine	Humaan	0,18 mg
Heparinase I	<i>Flavobacterium heparinum</i>	0,018 IU
Trombinesubstraat	Niet van toepassing.	0,4 µg

Metrologische traceerbaarheid

De i-STAT-systeemtest voor protrombinetijd (PT/INR) meet de International Normalized Ratio (dimensieloos) van het relatieve tijdsinterval dat nodig is voor totale activatie, door tromboplastine, van het gehele stollingsmechanisme in capillair of veneus afgenomen volbloed voor *in vitro* bewaking van orale antistollingstherapie (Coumadin of warfarine). PT/INR-waarden die toegewezen zijn aan de onderzoeken van i-STAT zijn traceerbaar volgens de internationale referentiemeetprocedures van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de International Reference Preparation die door de WHO wordt aanbevolen.² De i-STAT System controlepunten gelden enkel voor het gebruik met het i-STAT System, en toegewezen waarden hoeven niet uitwisselbaar te zijn met andere methoden. Meer informatie over metrologische aantoonbaarheid is te verkrijgen bij Abbott Point of Care Inc.

Verwachte waarden

Test/Afkorting	Eenheden	Geverifieerd klinisch bereik
Protrombinetijd/ (PT/INR)	INR	0,9 - 6,0*

*De prestatiekenmerken van de i-STAT PT/INR bepaling zijn niet vastgesteld bij INR's boven 6,0.

Prestatiekenmerken

De hieronder genoemde kenmerkende prestatiegegevens zijn verzameld in ziekenhuizen door personeel in de gezondheidszorg dat in het gebruik van het i-STAT System en vergelijkende methoden getraind is.

Onnauwkeurigheid

Er zijn aanvankelijke onderzoeken uitgevoerd om onnauwkeurigheidsgegevens te verzamelen voor monsters van capillair of veneus volbloed. Onnauwkeurigheidsgegevens voor bloedmonsters van veneus volbloed zijn vermeld voor duplicaatmonsters die zijn afgenomen in twee klinische instellingen. Onnauwkeurigheidsgegevens voor bloedmonsters van capillair volbloed zijn vermeld voor duplicaatmonsters die zijn afgenomen in één klinische instelling. In onderstaande tabel worden deze gegevens samengevat.

Statistieken	Locatie 1 (veneus)	Locatie 2 (veneus)	Locatie 3 (capillair)
n	181	102	33
Gemiddeld (INR)	2,6	2,4	2,5
%CV	4,7%	4,0%	4,6%

Onnauwkeurighedsgegevens voor gevriesdroogd plasmamateriaal in onderzoeken die zijn uitgevoerd bij Abbott Point of Care en tijdens klinische trials staan hieronder vermeld. SD en %CV zijn kenmerkend voor huidige prestaties. Actuele waardenlijsten moeten worden geraadpleegd voor de gemiddelde plasmacontrolegegevens die van toepassing zijn.

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

Referentie-interval

In een studie naar een referentie-interval voor PT/INR, werden in plastic testbuisjes monsters veneus bloed afgenomen bij gezonde vrijwilligers en volbloed werd geanalyseerd met een partij cartridges op het i-STAT System. Monsters capillair bloed werden afgenomen van dezelfde vrijwilligers met een Softclick Pro (instelling 3) en geanalyseerd op dezelfde partij cartridges. Referentie-intervallen voor INR in veneuze en capillaire bloedmonsters werden bepaald volgens de CLSI Richtlijn C28-A2.³ De gegevens worden hieronder samengevat:

Statistieken	Veneus volbloed	Capillair volbloed
n	120	119
Gemiddeld (INR)	1,0	1,0
SD	0,1	0,1
Referentiebereik (INR)	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2

Vanwege de vele variabelen die de PT/INR-uitslagen kunnen beïnvloeden, dient elk laboratorium zijn eigen referentie-interval te bepalen.

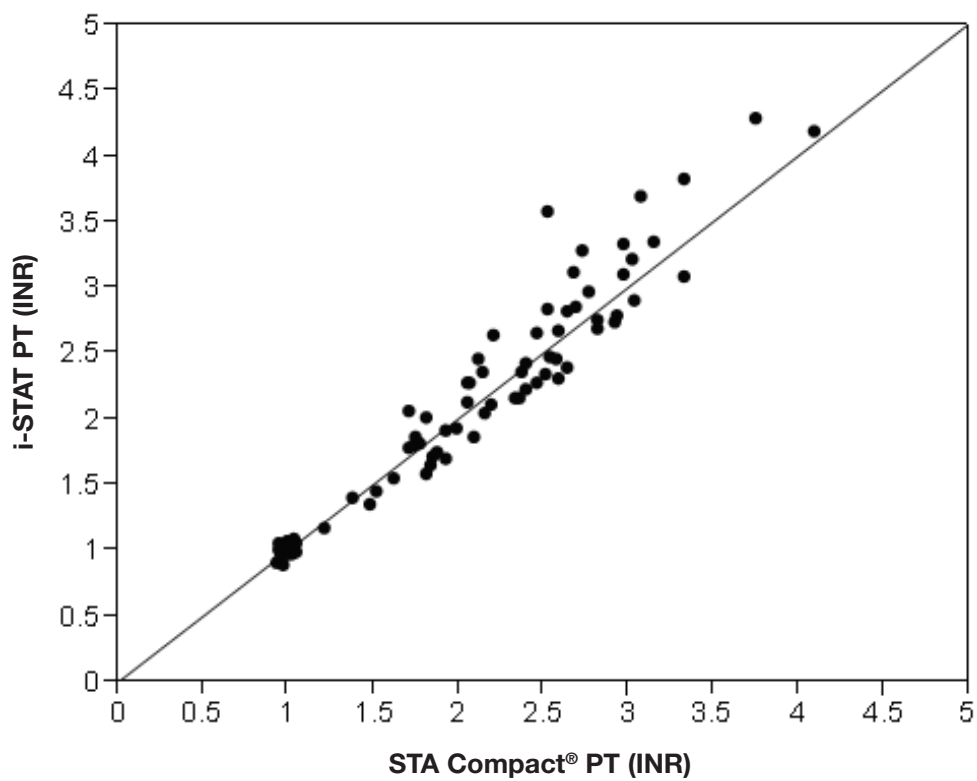
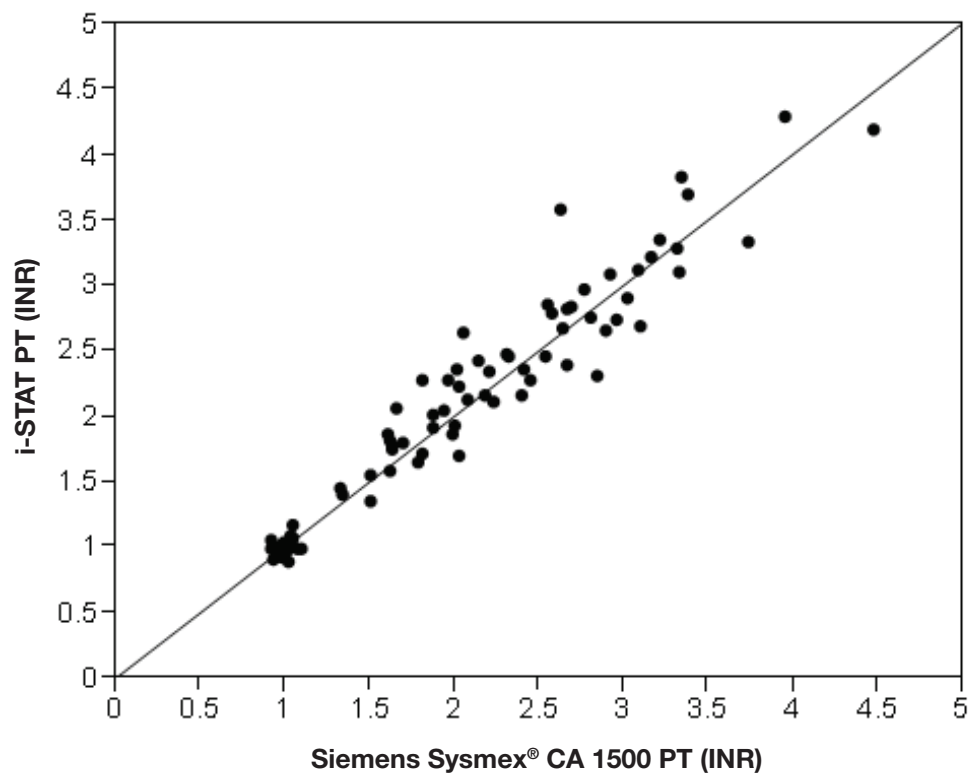
Methodevergelijking

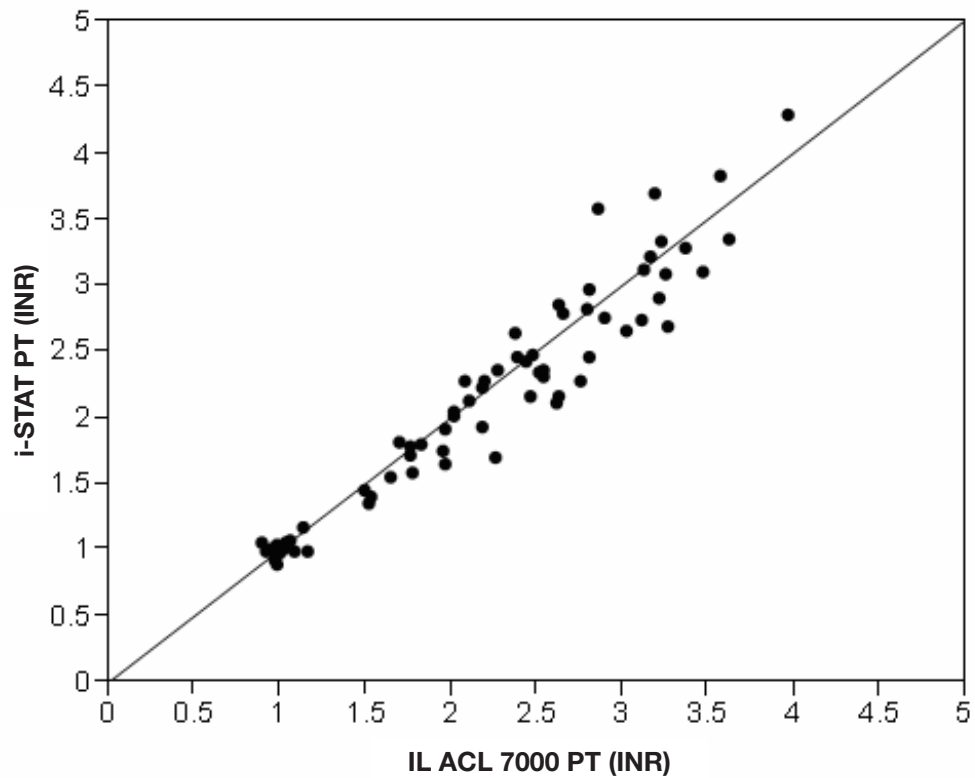
Gegevens van methodevergelijking werden verzameld bij het Hemostasis Reference Laboratory (Hamilton, Ontario, Canada). Monsters veneus bloed van externe patiënten die dagelijks orale antistollingstherapie kregen werd in plastic testbuisjes afgenomen en in duplo geanalyseerd op het i-STAT System in meerdere partijen cartridges; plasma uit buisjes met een anticoagulans met citraat werden in duplo geanalyseerd op vergelijkende instrumenten met gebruik van Dade® Innovin®, STA Neoplastine® CI Plus, en HemosIL® RecombiPlasTin 2G® reagentia.

Er werd een Deming-regressieanalyse⁴ uitgevoerd op het eerste exemplaar van elk monster. In de methodevergelijkingstabel hieronder is *n* het aantal monsters in de gegevensset, *Sy,x* de standaardfout van de berekening en *r* de correlatiecoëfficiënt.

Methodevergelijkingen verschillen per laboratorium door verschillen in de omgang met monsters, reagentia, gebruikte instrumenten en andere laboratoriumspecifieke variabelen. Een onderzoek naar correlaties zou moeten worden gedaan om de verschillen vast te stellen tussen de i-STAT PT/INR-meting en andere gebruikte methoden.

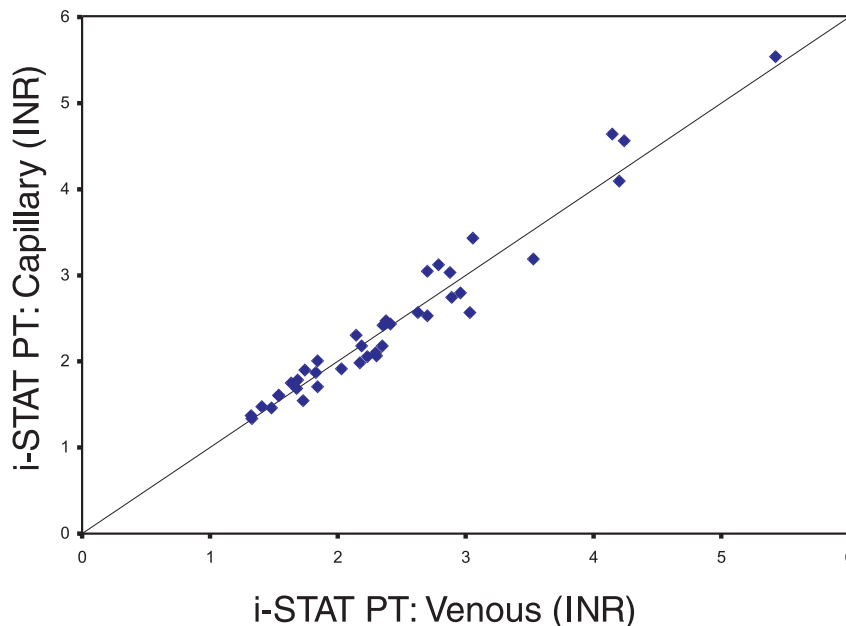
Statistieken	i-STAT vs. Siemens Sysmex® CA-1500 en Dade® Innovin® reagens	i-STAT vs. STA Compact® en Neoplastine® CI Plus reagens	i-STAT vs. IL ACL 7000 en HemosIL® RecombiPlasTin 2G® reagens
n	78	78	69
Gemiddeld (INR)	2,1	2,1	2,2
Bereik (INR)	0,9 - 4,5	0,9 - 4,1	0,9 - 4,0
Sx (INR)	0,843	0,772	0,840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





Onderstaand ziet u gegevens van een klinische instelling, waarin gegevens van capillaire bloedmonsters zijn vergeleken met gegevens van veneuze bloedmonsters, geanalyseerd met het i-STAT System.

Statistieken	Capillair vs. veneus
n	39
Gemiddeld (INR)	2,4
Bereik (INR)	1,3 – 5,4
Sx (INR)	0,960
Helling	1,049
Intercept (INR)	-0,098
Sy.x	0,128
r	0,978



Factoren die de resultaten beïnvloeden

- De testuitslagen worden beïnvloed door exogeen toegevoegde heparine, citraat, oxalaat of EDTA uit afname-instrumenten.
- De uitslagen kunnen eveneens worden beïnvloed door een slechte afnametechniek. (Zie 'Afname en klaarmaken van monsters' hieronder.)
- Glazen spuitjes of buisjes kunnen de stolling vroegtijdig activeren, hetgeen tot snellere stollingstijden en lagere INR's leidt. Veneuze monsters moeten in plastic spuitjes of buisjes worden afgenomen.
- De PT/INR-uitslagen kunnen worden beïnvloed door veel voorgeschreven medicijnen.
- Abbott Point of Care heeft de i-STAT PT/INR-test niet geschikt gemaakt voor patiënten met lupus anticoagulant-afweerstoffen. Als de aanwezigheid van lupus anticoagulant-afweerstoffen is aangetoond of wordt vermoed, kunt u overwegen een protrombinetijd-laboratoriumonderzoek te gebruiken met een reagens dat ongevoelig is voor lupus anticoagulant-afweerstoffen, of een alternatieve laboratoriummethode.

Beperkingen van de i-STAT PT/INR-test

- De analyser moet tijdens het testen op een vlak oppervlak met het scherm naar boven blijven staan. Een vlak oppervlak omvat ook het gebruik van het draagbare toestel in de downloader/lader.
- De i-STAT PT/INR test wordt niet beïnvloed door fibrinogeenconcentraties tussen 70 en 541 mg/dL. De i-STAT PT/INR elektrochemische testmethodologie meet niet de fysieke klont en is niet afhankelijk van het feit of het fibrinogeen wel of niet een echte fysieke fibrineklont vormt. Als zodanig geeft de i-STAT PT/INR test niet de duur weer van de stollingstijd geassocieerd met de uitputting van fibrinogeen (bijv. consumptieve coagulopathie), diffuse intravasale stolling of het defibrinatieyndroom.
- De i-STAT PT/INR-test wordt niet beïnvloed door ongefractioneerde heparineconcentraties tot 1,0 U/mL.
- Van hematocrieten tussen 24 – 54% PCV is aangetoond dat ze de uitslagen niet beïnvloeden.
- Van Cubicin® (daptomycine voor injectie) is aangetoond dat het een valse en concentratiegebonden verlenging van de protrombinetijd (PT) en een verhoogde INR kan veroorzaken bij gebruik van de i-STAT PT/INR-test. Patiënten die met dit antibioticum worden behandeld, wordt aangeraden om een alternatieve methode te gebruiken om hun PT/INR te onderzoeken.
- De i-STAT PT/INR-test rapporteert mogelijk een verkeerdelijke verlenging van de protrombinetijd (PT) en een stijging van de INR op monsters die besmet zijn met chloorhexidinegluconaat.
- De i-STAT PT/INR-test is niet bestemd voor de evaluatie van individuele factorafwijkingen.

Afname en klaarmaken van monsters

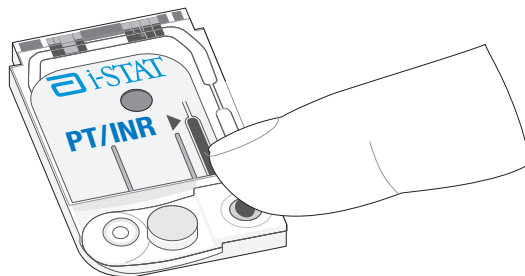
Let op: De i-STAT PT/INR-cartridge is bestemd voor een bloedmonster van 20 tot 45 microliter. Eén druppel bloed uit de vinger of aan de naald van de spuit ligt over het algemeen binnen dit bereik. Bij een grotere hoeveelheid in de monsterinlaat dient de cartridge voorzichtig gesloten te worden, omdat anders overtollig bloed uit de cartridge kan spatten.

De i-STAT PT/INR-test kan met capillaire en veneuze monsters worden uitgevoerd.

Huidperforaties

1. Verwijder de cartridge uit de zak van folie en plaats de cartridge op een vlak oppervlak.
2. Maak het lancetmesje klaar en leg het terzijde tot het nodig is.
3. Maak de vinger schoon en maak hem klaar voor monsternamen door een 70% waterige oplossing met isopropanol (70% v/v).⁵ Laat de vinger goed drogen voor u het monster neemt. Bij het desinfecteren van de plek van de huidpunctie op de vinger worden wattenstokjes of oplossingen met andere stoffen dan isopropanol (bijv. chloorhexidinegluconaat) niet aanbevolen. Raadpleeg de paragraaf “Beperkingen van de i-STAT PT/INR-test” hierboven voor meer informatie.
4. Prik de onderkant van de vingertop aan met het lancetmesje.
5. Knijp zachtjes op de vinger, zodat zich een hangende druppel bloed vormt, en voer de test uit met het eerste bloedmonster. *Vermijd sterke, herhaalde druk (“melken”). Dit kan hemolyse veroorzaken of besmetting van het monster met weefselvloeistof.*
6. Laat de druppel bloed op de bodem van de monsterinlaat lopen. Zodra het bloed in de monsterinlaat zit, wordt het in de cartridge gezogen.
7. Voer het bloed in tot aan het vulteken op de cartridge.
8. Plaats de sluiting op de monsterinlaat.
9. Druk op het afgeronde deel van de sluiting tot deze dichtklikt.

Opmerking: om het invoeren van het monster in de testcartridge nog eenvoudiger te maken, kan de cartridge naar de vinger gebracht worden om gevuld te worden. Controleer nogmaals of het apparaat op een plat, trillingsvrij oppervlak staat.



Venapuncties

- Er moet een afnametechniek worden gebruikt waarbij een goede bloedstroom ontstaat.
- Het te testen monster moet in een **plastic afname-instrument** worden afgenomen (een plastic spuit of een plastic vacuümbuis).
- Het afname-instrument **mag geen anticoagulantia** als heparine, EDTA, oxalaat of citraat bevatten.
- Het afname-instrument **mag geen stollingsactivators of serumscheidingsmiddelen bevatten.**
- Het monster moet onmiddellijk in de monsterinlaat van de cartridge worden aangebracht. Laat een druppel bloed op de bodem van de monsterinlaat lopen. Zodra het bloed in de monsterinlaat zit, wordt het in de cartridge gezogen.
- Als een tweede bepaling nodig is, moet een vers monster worden genomen.

Opmerking: Sommige deskundigen doen de aanbeveling minstens 1,0 mL bloed af te nemen en weg te doen alvorens het monster voor de stollingstest af te nemen.⁶

Referenties

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 is een gedeponeerd handelsmerk van de Abbott-bedrijvengroep in verschillende rechtsgebieden.

Dade Innovin en BCS zijn gedeponeerde handelsmerken van Dade Behring Inc., Deerfield, IL VS.

STA Compact is een gedeponeerd handelsmerk van Diagnostica Stago, Cedex, Frankrijk.

STA Neoplastine is een gedeponeerd handelsmerk van Diagnostica Stago, Cedex, Frankrijk.

Sysmex is een gedeponeerd handelsmerk van Sysmex Corporation.

ACL, HemosIL en RecombiPlasTin zijn handelsmerken of gedeponeerde handelsmerken van Instrumentation Laboratory Company.

Cubicin is een gedeponeerd handelsmerk van 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



©2018 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA