

CELITE ACTIVATED CLOTTING TIME (CELITE AKTIVIERTE KOAGULATIONSZEIT)/(CELITEACT)

Der i-STAT® Celite® Activated Clotting Time Test, ^{Celite}ACT, misst die Zeit, die für die vollständige Aktivierung der Gerinnungskaskade erforderlich ist.¹

Bei herkömmlichen ACT-Tests wird die Koagulation durch Mischen einer Vollblutprobe mit einem Partikelaktivator eingeleitet, und die vollständige Aktivierung wird durch Bildung extensiver oder lokalisierter Gerinnsel angezeigt, wenn aktiviertes Thrombin Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Diese Gerinnsel werden mechanisch nachgewiesen.

Der i-STAT ^{Celite}ACT-Test ähnelt der herkömmlichen ACT-Analyse, mit dem Unterschied jedoch, dass der Endpunkt durch die Umwandlung eines anderen Thrombinsubstrats als Fibrinogen angezeigt wird und ein elektrochemischer Sensor das Stattfinden dieser Umwandlung anzeigt. Das beim elektrogenen Test verwendete Substrat verfügt über eine Amidbindung, welche die von Thrombin gespaltene Amidbindung in Fibrinogen simuliert.

Dieses Substrat ist H-D-Phenylalanyl-Pipecolyl-Arginin-*p*-Amino-*p*-Methoxydiphenylamin, das folgende Struktur aufweist:



Thrombin spaltet die Amidbindung am Carboxy-Terminus des Argininrests (durch die zwei Bindestriche dargestellt), weil die Bindung strukturell der von Thrombin gespaltenen Amidbindung in Fibrinogen ähnelt. Das Produkt der Thrombin-Substrat-Reaktion ist das elektrochemisch träge Tripeptid Phenylalanyl - Pipecolyl - Arginin und die elektroaktive Verbindung $\text{NH}_3^+ - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OCH}_3$. Die Bildung der elektroaktiven Verbindung wird amperometrisch erkannt, und die Nachweiszeit wird in Sekunden gemessen. Der Test gibt die aktivierte Koagulationszeit (ACT) als Vollblutzeit (WBT) in Sekunden aus.

Der i-STAT ^{Celite}ACT-Test ist entsprechend dem Hemochron Celite FTCA510 bei Verwendung von vorgewärmten Röhrchen kalibriert. Für den i-STAT®1 Analyzer können die einzelnen i-STAT-Standorte jedoch so eingestellt werden, dass sie ACT-Resultate für die Kalibration nach dem Hemochron Celite ACT mit nicht vorgewärmten Röhrchen (Raumtemperatur) ausgeben. Diese Einstellung betrifft nur die Patientenanalysen und gilt nicht für die Kontroll- und Erfahrungstests.

Die aktuelle Einstellung (Kalibration für vorgewärmte oder nicht vorgewärmte Röhrchen) wird am Analysator als PREWRM bzw. NONWRM angezeigt. Beachten Sie bitte, dass die verschiedenen Standorte innerhalb eines Krankenhauses eventuell unterschiedliche Einstellungsprofile verwenden. Vergewissern Sie sich bitte vor der Analyse von Patientenproben, dass die richtige Kalibration verwendet wird. Das Technische Bulletin mit dem Titel "Kalibrierungsoptionen für ACT-Analyseresultate: Kalibrationsarten für Resultate des i-STAT®1 Analyzers - VORGEWÄRMT bzw. NICHT VORGEWÄRMT" gibt Ihnen ausführliche Erklärungen zu dieser Anpassung.

Wenn die Ergebnisse vom klinischen Befund abzuweichen scheinen, sollte die Patientenprobe erneut mit einer anderen Kartusche analysiert werden.

Verwendungszweck

Der i-STAT Celite Activated Clotting Time (^{Celite}ACT) Test ist ein *In-vitro*-Diagnostiktest, der mit frischem Vollblut durchgeführt wird. Er ist hilfreich bei der Überwachung von Patienten, die Heparin zur Behandlung einer Lungenembolie oder einer Venenthrombose erhalten, sowie bei der Überwachung einer Antikoagulationstherapie bei Patienten, bei denen medizinische Behandlungen wie Katheterisierung, herzchirurgische oder sonstige Eingriffe, Organtransplantationen und Dialyse vorgenommen werden.

Inhalt

Jede i-STAT ^{Celite}ACT Kartusche umfasst eine Probenaufnahmekammer, Sensoren zur Erkennung des Gerinnungs-Endpunkts sowie die zur Einleitung und Unterstützung der Koagulation erforderlichen Trockenreagenzien. Die Stabilisatoren und Reagenzien sind auf einen Teil des Sensorkanals aufgetragen und beinhalten folgende reaktiven Bestandteile:

Reaktiver Bestandteil	Mindestmenge
Kieselgur	14,4 µg
Thrombin-Substrat	0,36 µg

Messtechnische Rückverfolgbarkeit

Der i-STAT Systemtest für die Celite-aktivierte Koagulationszeit misst die Zeit, die für die vollständige Aktivierung der Gerinnungskaskade durch Celite® in arteriellen und venösen Vollblutproben erforderlich ist (in Sekunden) und dient der *In-vitro*-Überwachung der mittelhoch bis hoch dosierten Heparintherapie. Internationale Referenzmessverfahren oder Kalibratoren für ^{Celite}ACT sind derzeit nicht verfügbar. Die ^{Celite}ACT-Werte der i-STAT Kontrolllösungen sind dem selektiven Referenzmessverfahren von i-STAT entnommen, bei dem mit Kieselgur (Celite) aktivierte Glasröhrchen, ein automatischer Timer und eine herkömmliche viskosimetrische Gerinnselerkennung verwendet werden, und das bei einer bestimmten Temperatur und unter bestimmten Probenbedingungen durchgeführt wird. i-STAT Systemkontrolllösungen sind nur für das i-STAT System validiert. Die zugewiesenen Werte treffen für andere Verfahren u.U. nicht zu. Nähere Informationen über die messtechnische Rückverfolgbarkeit erhalten Sie bei der Abbott Point of Care Inc.

Erwartete Werte

Analyse/Abkürzung	Maßeinheit	Messbereich	Referenzbereich (PREWRM)	Referenzbereich (NONWRM)
Aktivierte Koagulationszeit/ACT	Sekunden	50 - 1000*	74 - 125	84 - 139

* Der Bereich von 80 - 1000 Sekunden wurde mittels Methodenvergleichsstudien bestätigt.

Klinische Signifikanz

Der ACT-Test dient hauptsächlich zur Überwachung des Status der Antikoagulation durch Heparin während internistischer oder chirurgischer Eingriffe. ACT-Tests werden häufig bei der Herzkatheterisierung, perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA), Nierendialyse, Hämodialyse und extrakorporalen Zirkulation im Bypass-Verfahren angewendet.

Leistungsmerkmale

Die unten aufgeführten typischen Leistungsdaten wurden in medizinischen Einrichtungen von medizinischem Fachpersonal gesammelt, das im Gebrauch des i-STAT Systems und in Vergleichsmethoden geschult ist. Sofern nicht anders angegeben, wurde bei allen Daten die Kalibration PREWRM verwendet.

Die **Präzisionsdaten** wurden bei Abbott Point of Care Inc. sowie während klinischer Versuche nach einem von i-STAT empfohlenen Protokoll unter Verwendung von Plasma-Kontrollsubstanzen gewonnen. Ähnliche Resultate sind für zukünftige Leistungsstudien zu erwarten, falls derselbe Experimentaufbau und dieselben Datenanalyseverfahren befolgt werden.

Plasma-Kontrollflüssigkeit	n	Mittelwert	Standardfehler	%CV
Niveau 1	329	221 Sekunden	18 Sekunden	8,1
Niveau 2	438	456 Sekunden	22 Sekunden	4,8

Die Daten des **Methodenvergleichs** wurden gemäß CLSI-Richtlinie EP9-A² in abgewandelter Form gewonnen. Venöse oder arterielle Blutproben wurden in Kunststoffspritzen entnommen und per Duplikatanalyse mit Vergleichsmethoden im i-STAT System ausgewertet. Sämtliche Proben wurden unmittelbar nach der Entnahme analysiert. Diese Studien basieren auf Patientenpopulationen, in denen ACT-Tests normalerweise eingesetzt werden. Dazu gehörten unbehandelte, heparinbehandelte und heparinneutralisierte Proben von Patientinnen oder Patienten, bei denen Herzkatheteruntersuchungen und Bypass-Eingriffe vorgenommen wurden.

Die Deming-Regressionsanalyse³ wurde bei der ersten Wiederholung jeder Probe durchgeführt. In der Tabelle mit dem Methodenvergleich ist n die Anzahl der Proben im Datensatz, und S_{xx} und S_{yy} beziehen sich auf Ungenauigkeitsschätzungen auf Grundlage der jeweiligen Duplikate der Vergleichsmethode und der i-STAT Methode, wobei $S_{y,x}$ der Standardfehler der Schätzung und r der Korrelationskoeffizient ist.

Die Methodenvergleiche weichen aufgrund von Unterschieden bei der Probenhandhabung, der eingesetzten Reagenzien und Geräte sowie anderen ortsspezifischen Variablen von Standort zu Standort voneinander ab.

Katheterlabor	Medtronic HR-ACT	Hemochron CA510/FT CA510
n	270	418
Sxx	10,1	19,7
Syy	10,7	13,5
Steilheit	1,15	0,86
Int't	-30	-3
Sy.x	32,5	22,5
Xmin	73	63
Xmax	523	763
r	0,848	0,903

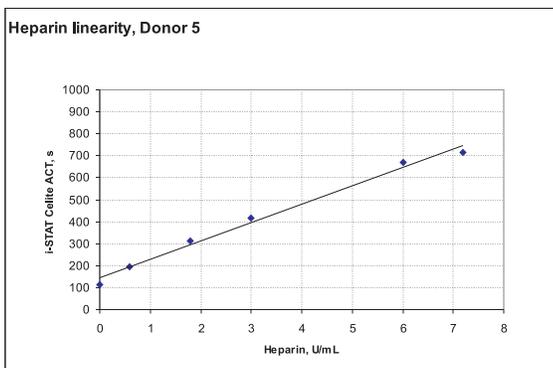
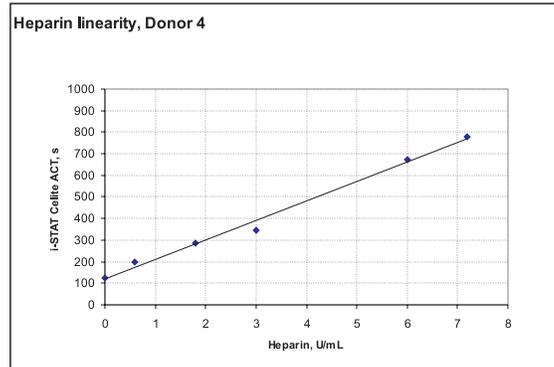
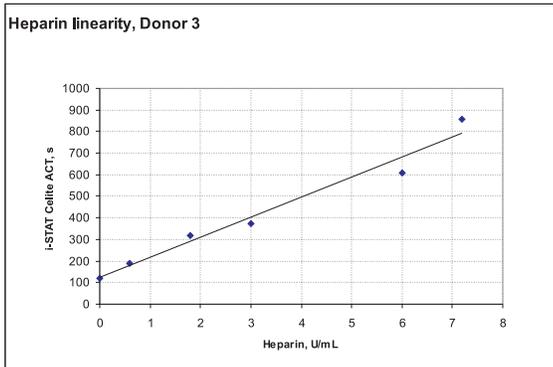
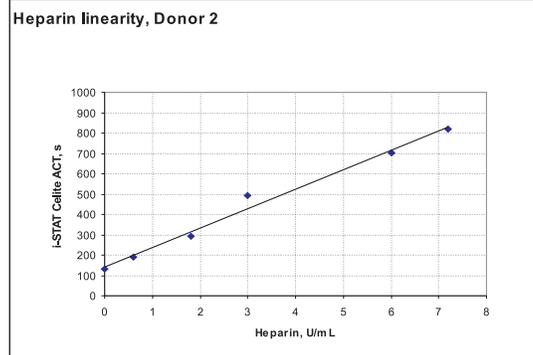
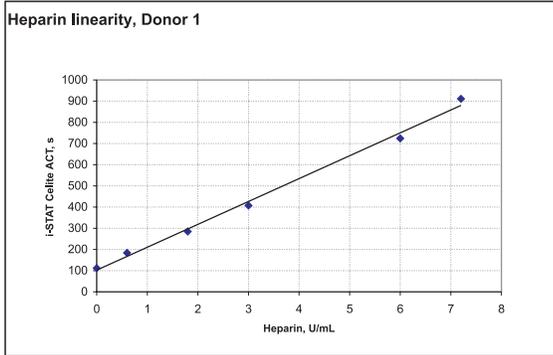
Kardio-vaskulärer OP	Hemochron CA510/FT CA510		
	Standort 1	Standort 2	Standort 3
n	35	30	24
Sxx	15,8	34,2	24,4
Syy	13,0	11,5	20,8
Steilheit	0,85	1,10	1,19
Int't	4	-52	-73
Sy.x	43,8	17,4	62,1
Xmin	118	94	125
Xmax	671	735	767
r	0,912	0,952	0,891

Faktoren mit Einfluss auf die Resultate*

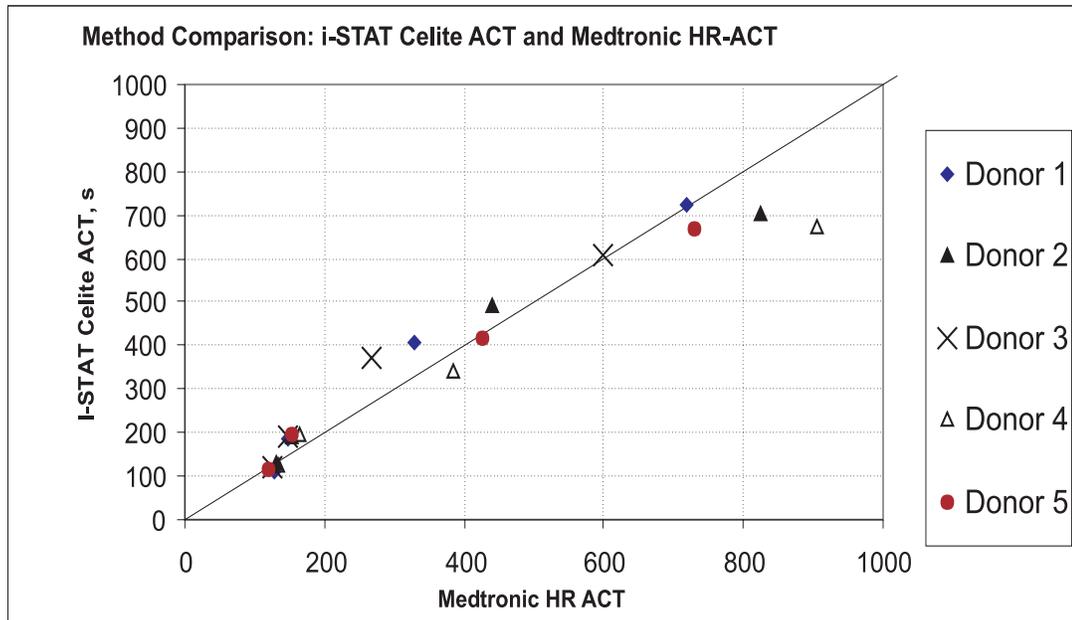
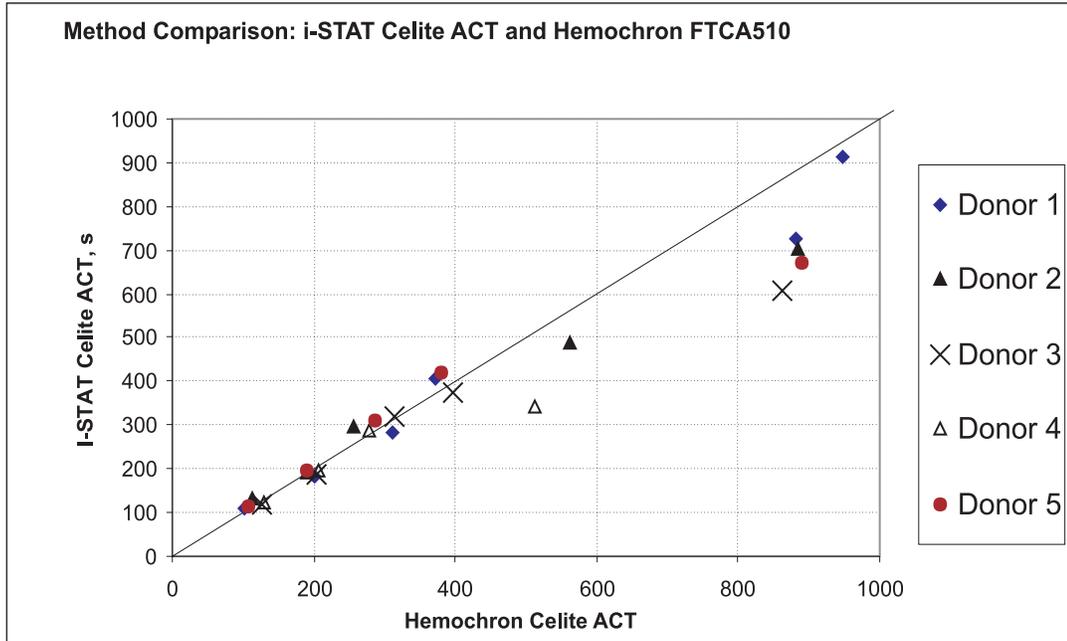
*Es ist nicht auszuschließen, dass andere Störsubstanzen entdeckt werden. Diese Resultate sind repräsentativ, und die eigentlichen Werte können aufgrund von verschiedenen Analysevarianten geringfügig davon abweichen. Das Ausmaß der Interferenz bei anderen Konzentrationen als den aufgeführten kann nicht vorhergesagt werden.

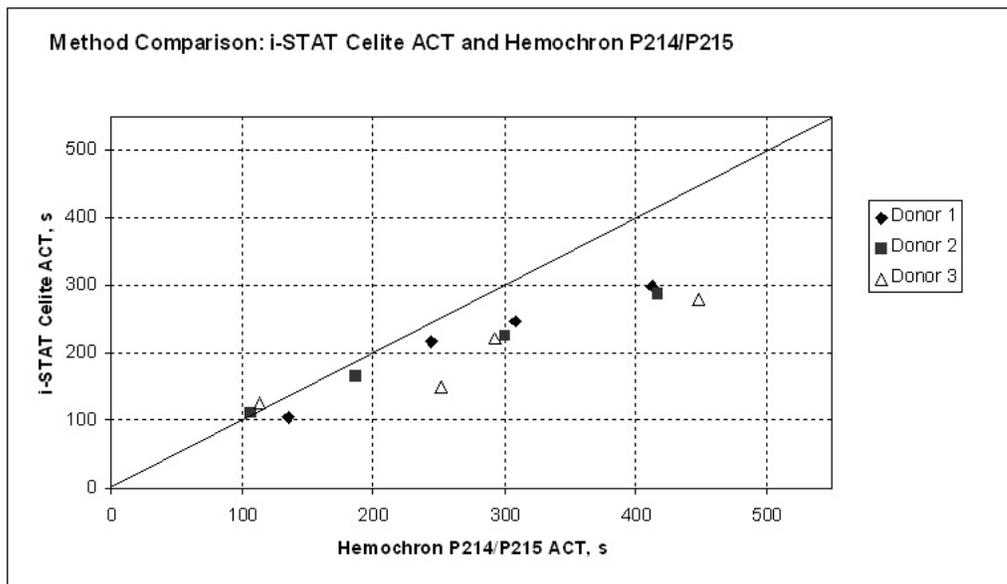
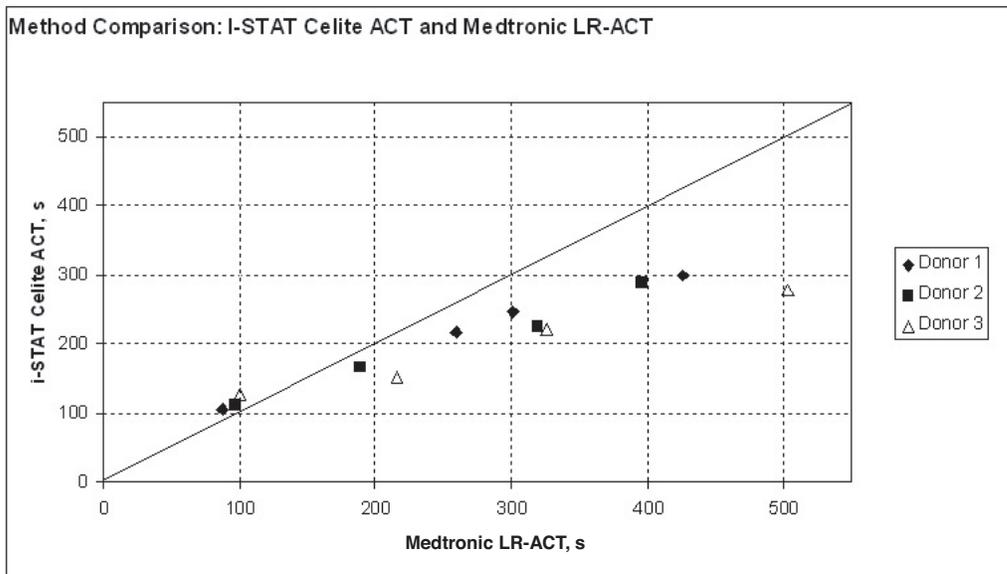
Die **Heparinempfindlichkeit** wurde anhand von Vollblutproben nachgewiesen, denen *in vitro* variierende Heparinkonzentrationen zugesetzt worden waren.

Die fünf folgenden Diagramme zeigen die Reaktion verschiedener Spender in Abhängigkeit von der Heparinkonzentration:



Das unten stehende Diagramm zeigt die Reaktion der gleichen fünf Spender im Vergleich zum ACT-Resultat bei Analyse mit dem Medtronic HR-ACT und Hemochron Celite FTCA 510.





Einschränkungen des Testverfahrens

Der i-STAT^{Celite} ACT-Test ist für frische venöse oder arterielle Vollblutproben konzipiert. Die Gegenwart von exogen zugesetztem Heparin, Citrat, Oxalat oder EDTA beeinträchtigt die Testergebnisse. Die Resultate können auch durch fehlerhafte Techniken bei der Probenentnahme verfälscht werden. Aus unzureichend gespülten Kathetern oder durch traumatische Venenpunktionen entnommene Proben können mit Störsubstanzen kontaminiert sein. Die Proben müssen in Kunststoffspritzen oder -röhrchen gefüllt werden. Bei Entnahme in Glasbehälter kann die Koagulation vorzeitig aktiviert werden, was zu beschleunigten Gerinnungszeiten führt.

Der i-STAT ACT-Test verwendet Kieselgur der Marke Celite als Aktivator des intrinsischen Wegs. Das Resultat kann sich daher in Gegenwart von Aprotinin verzögern.⁴ **Für Patientinnen und Patienten, die Aprotinin verabreicht bekommen, empfiehlt sich dieser Test nicht.**

Der Analysator sollte während des Tests auf einer ebenen Oberfläche mit der Anzeige nach oben liegen. Liegt der Analysator nicht waagrecht, kann das ACT-Ergebnis um mehr als 10 % verfälscht sein. Als ebene

Oberfläche gilt auch der Betrieb des Handgerätes im Downloader/Recharger.

Hämodilution kann die Resultate beeinträchtigen.

Eine angeborene oder erworbene Thrombozytendysfunktion kann die Ergebnisse dieses Tests beeinträchtigen. Dies umfasst auch die Verabreichung von pharmakologischen Substanzen, den so genannten Thrombozytenaggregationshemmern, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen. Faktorenmangel, Dysprothrombinämien, andere Koagulopathien und andere pharmakologische Substanzen können ebenfalls die Ergebnisse dieses Tests beeinträchtigen.

Hämatokrit im Bereich von 20 - 70 %, Fibrinogenkonzentrationen zwischen 100 - 500 mg/dL oder Proben-temperaturen von 15 - 37°C haben keinen Einfluss auf den i-STAT ACT-Test.

Probengewinnung und -vorbereitung

Der i-STAT ^{Celite}ACT-Test kann an venösen oder arteriellen Proben durchgeführt werden.

Venenpunktion und arterielle Blutentnahme

- Bei der Blutentnahme ist für einen ausreichenden Blutfluss zu sorgen.
- Die zu analysierende Probe muss in ein **Entnahmeinstrument aus Kunststoff** (entweder eine Kunststoffspritze oder ein Kunststoff-Vakuumröhrchen) gefüllt werden.
- Das Entnahmeinstrument **darf kein Antikoagulans** wie Heparin, EDTA, Oxalat oder Citrat enthalten.
- Das Entnahmeinstrument darf keine Gerinnungsaktivatoren oder Serumseparatoren enthalten.
- Die Blutprobe muss sofort in die Probenschale der Kartusche gefüllt werden.
- Ist eine zweite Messung erforderlich, muss eine frische Blutprobe entnommen werden.

Hinweis: Manche Fachleute empfehlen, vor der Probengewinnung für Gerinnungstests ein Volumen von mindestens 1 mL Blut zu entnehmen und zu verwerfen.⁵

Verweilkatheter

- Die Tropfinfusion durch den Zugang muss unterbrochen werden.
- Falls Blut von einer Verweilkanüle abgenommen werden muss, sind mögliche Heparinkontamination und Probenverdünnung in Betracht zu ziehen. Die Leitung sollte zuerst mit einer 5 mL Kochsalzlösung gespült und die ersten 5 mL Blut oder sechs Totraumvolumen sollten entsorgt werden.
- Die zu analysierende Probe in eine frische **Kunststoffspritze** entnehmen.
- Die Entnahmespritze **darf kein Antikoagulans** wie Heparin, EDTA, Oxalat oder Citrat enthalten.
- Die Blutprobe muss sofort in die Probenschale der Kartusche gefüllt werden.
- Ist eine zweite Messung erforderlich, muss eine frische Blutprobe entnommen werden.

Extrakorporaler Zugang

- Den extrakorporalen Blutzugang spülen, indem Sie 5 mL Blut in eine Spritze aufziehen und die Spritze entsorgen.
- Die zu analysierende Probe in eine frische **Kunststoffspritze** entnehmen.
- Die Entnahmespritze **darf kein Antikoagulans** wie Heparin, EDTA, Oxalat oder Citrat enthalten.
- Die Blutprobe muss sofort in die Probenschale der Kartusche gefüllt werden.
- Ist eine zweite Messung erforderlich, muss eine frische Blutprobe entnommen werden.

Referenzliteratur

1. Hattersly, P. Activated coagulation time of whole blood. *Journal of the American Medical Association* 136:436-440, 1966.
2. CLSI. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples*; Approved Guideline. CLSI document EP9-A (ISBN 1-56238-283-7). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087, 1995.
3. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
4. Wang, JS; Lin, CY; Hung, WT; Thisted, RA; Carp, RB. In vitro effects of aprotinin on activated clotting time measured with different activators. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 104(4):1135-40, 1992.
5. Corriveau, Donna; Fritsma, George (ed.): *Hemostasis and Thrombosis in the Clinical Laboratory*. Ed, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, pp 70-71.

i-STAT ist eine eingetragene Marke der Abbott-Firmengruppe in verschiedenen Ländern. Celite ist eine eingetragene Marke für die Kieselgur-Produkte der Celite Corporation, Santa Barbara, CA. Hemochron ist eine eingetragene Marke der International Technidyne Corporation, Edison, NJ.



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

EC REP

Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



IVD

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