

PROTHROMBINZEIT/ (PT/INR)

Der i-STAT® PT/INR-Test dient der Bestimmung der Prothrombinzeit im Vollblut zur Überwachung einer oralen Therapie mit Antikoagulanzen (Coumadin oder Warfarin). Der Test misst die Zeit, die für die vollständige Aktivierung des extrinsischen Wegs der Gerinnungskaskade nach der Einleitung (Aktivierung) durch ein Thromboplastin erforderlich ist.

Bei einem Test der Prothrombinzeit wird die Koagulation durch Mischen einer Blutprobe mit einem Gewebsthromboplastin eingeleitet. Bei herkömmlichen Tests der Prothrombinzeit wird die vollständige Aktivierung durch Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch aktiviertes Thrombin und den mechanischen oder optischen Nachweis extensiver oder lokalisierter Gerinnsel angezeigt. Der i-STAT PT/INR-Test funktioniert ähnlich, nur, dass der Endpunkt durch die Umwandlung eines anderen Thrombinsubstrats als Fibrinogen angezeigt wird. Die Umwandlung wird durch einen elektrochemischen Sensor nachgewiesen.

Bei dem zugegebenen Thrombin-Substrat handelt es sich um 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 gemessen.

Das Resultat des PT/INR-Tests wird als International Normalized Ratio (INR) und optional in Sekunden ausgegeben. Bei der Überwachung einer Therapie mit Antikoagulanzen wird für die Ausgabe von Resultaten das INR-Verfahren empfohlen.¹ Bei einer zugelassenen Einrichtung werden nach den Empfehlungen der WHO eine mittlere normale i-STAT Prothrombinzeit (in Sekunden) und eine ISI bestimmt. INR-Resultate werden anhand folgender Gleichung berechnet:

$$\text{INR} = \frac{\left[\text{i-STAT Prothrombinzeit des Patienten (in Sekunden)} \right]^{ISI}}{\left[\text{Mittlere normale i-STAT Prothrombinzeit (in Sekunden)} \right]}$$

Die wahlweise angezeigte Einheit in Sekunden entspricht der herkömmlichen PT-Zeit im Plasma. Die ausgegebene Zeit wird vom PT/INR-Resultat anhand der folgenden Gleichung berechnet, wobei ein ISI von 1,05 und eine typische mittlere normale PT-Zeit im Plasma von 12,0 Sekunden zugrunde gelegt wird.

$$\text{INR} = \frac{\left[\text{Prothrombinzeit des Patienten im Plasma (in Sekunden)} \right]^{ISI}}{\left[\text{Mittlere normale Prothrombinzeit im Plasma (in Sekunden)} \right]}$$

Wenn die Ergebnisse von der klinischen Befundung abzuweichen scheinen, sollte eine neue Patientenprobe abgenommen und erneut mit einer anderen Kartusche analysiert werden.

Verwendungszweck

i-STAT PT, ein Prothrombinzeit-Test, ist hilfreich bei der Überwachung von Patienten, die eine orale Therapie mit Antikoagulanzen, wie Coumadin oder Warfarin, erhalten.

Inhalt

Jede i-STAT PT/INR Kartusche umfasst eine Probenaufnahmekammer, Sensoren zur Erkennung des Gerinnungs-Endpunkts sowie die zur Einleitung und Unterstützung der Koagulation erforderlichen Trockenreagenzien. Auf einen Teil des Sensorkanals sind inerte Matrix-Komponenten und Reagenzien aufgetragen, die folgende reaktive Bestandteile beinhalten:

Reaktiver Bestandteil	Biologische Herkunft	Mindestmenge
Rekombinantes Gewebsthromboplastin	Human	0,18 mg
Heparinase I	<i>Flavobacterium heparinum</i>	0,018 IU
Thrombin-Substrat	Nicht Anwendbar	0,4 µg

Messtechnische Rückverfolgbarkeit

Der i-STAT Systemtest für die Prothrombinzeit (PT/INR) misst für die *In-vitro*-Überwachung einer oralen Therapie mit Antikoagulanzen (Coumadin oder Warfarin) die International Normalized Ratio (dimensionslos) anhand der relativen Zeit, die für die komplette Aktivierung der Gerinnungskaskade durch Thromboplastin in kapillaren oder venösen Vollblutproben benötigt wird. Den i-STAT-Kontrollen zugewiesene PT/INR-Werte lassen sich auf die internationalen Referenzmessungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die von der WHO empfohlene Herstellung internationaler Referenzsubstanzen (International Reference Preparation) zurückführen.² 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	Verifizierter Messbereich
Prothrombinzeit/ (PT/INR)	INR	0,9 - 6,0*

*Die Leistungsmerkmale der i-STAT PT/INR-Messung wurden für eine INR über 6,0 nicht untersucht.

Leistungsmerkmale

Die unten aufgeführten typischen Leistungsdaten wurden in medizinischen Einrichtungen von Fachpersonal gesammelt, das im Gebrauch des i-STAT Systems und in Vergleichsmethoden geschult ist.

Ungenauigkeit

Im Rahmen erster Studien wurden Daten über die Ungenauigkeit von venösen und kapillaren Vollblutproben gesammelt. Daten über die Ungenauigkeit von venösen Vollblutproben wurden in Doppelbestimmung an zwei Standorten gewonnen. Daten über die Ungenauigkeit von kapillaren Vollblutproben wurden in Doppelbestimmung an einem Standort mit einem Kapillarröhrchen gewonnen. Die Daten sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Statistischer Wert	Standort 1 (venös)	Standort 2 (venös)	Standort 3 (kapillar)
n	181	102	33
Mittelwert (INR)	2,6	2,4	2,5
%CV	4,7%	4,0%	4,6%

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Daten über die Ungenauigkeit von lyophilisiertem Plasmakontrollmaterial wurden im Rahmen von Studien bei Abbott Point of Care Inc. und im Rahmen von klinischen Studien gesammelt. SD und %CV sind charakteristisch für die derzeitige Leistung. Maßgebliche Mittelwerte für Plasmakontrollen sollten den aktuellen Value Assignment Sheets entnommen werden.

Plasma-Kontrollflüssigkeit	Mittelwert	Standardfehler	%CV
Niveau 1	1,1 (INR)	0,05	4,5%
Niveau 2	2,5 (INR)	0,17	6,9%

Referenzbereich

Im Rahmen einer Studie zur Bestimmung eines Referenzbereiches für PT/INR wurden gesunden Probanden venöse Blutproben in Plastikröhrchen entnommen. Das Vollblut wurde anschließend mit einer Kartuschencharge auf dem i-STAT-System analysiert. Mit Softclick Pro (3 Stück) wurden bei denselben Probanden kapillare Proben entnommen und mit derselben Kartuschencharge analysiert. Die Referenzbereiche für INR in venösen und kapillaren Blutproben wurden gemäß der Richtlinie CLSI C28-A2 bestimmt.³ Die Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Statistischer Wert	Venöses Vollblut	Kapillares Vollblut
n	120	119
Mittelwert (INR)	1,0	1,0
Standardfehler	0,1	0,1
Referenzbereich (INR)	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2

Aufgrund der zahlreichen Parameter, die PT/INR-Resultate beeinflussen können, sollte jedes Labor seinen eigenen Referenzbereich aufstellen.

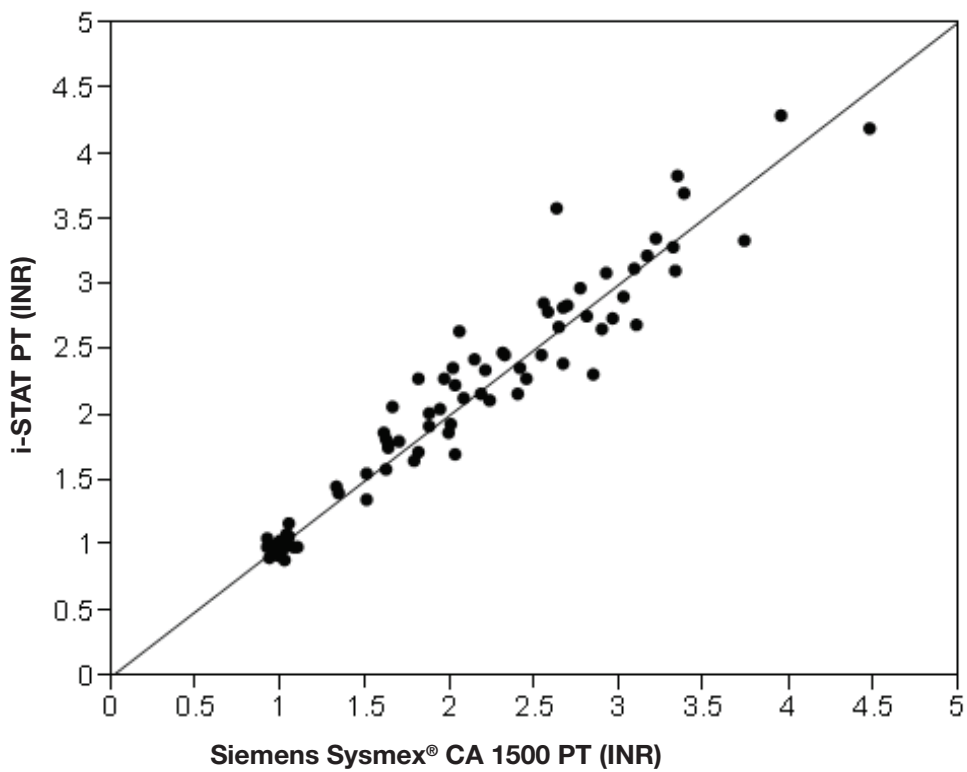
Methodenvergleich

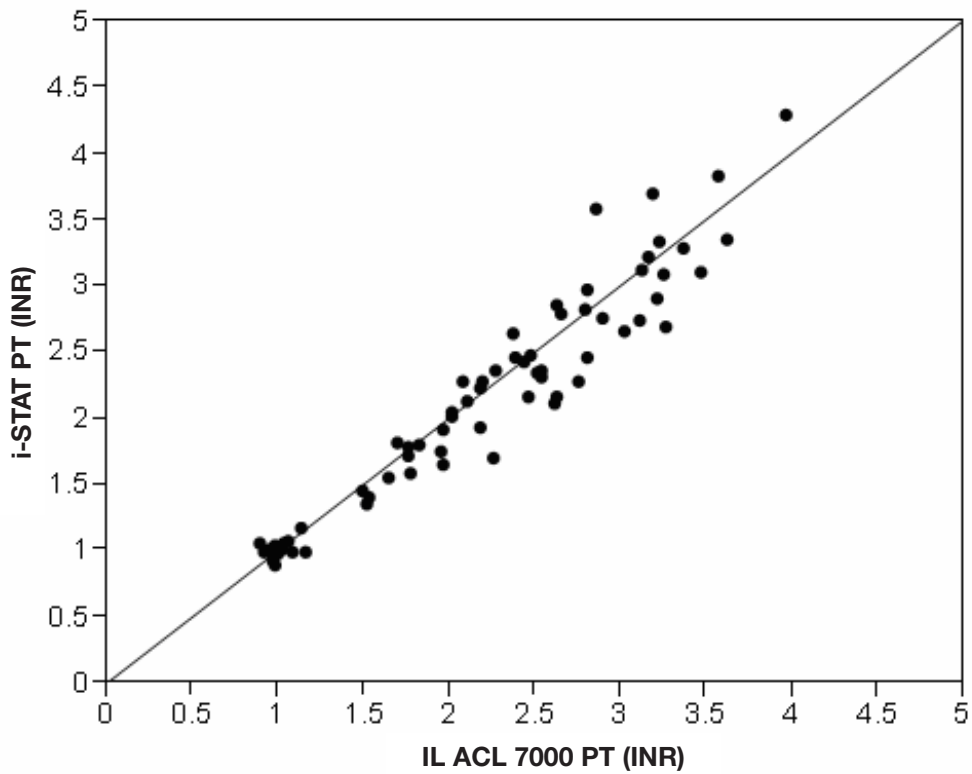
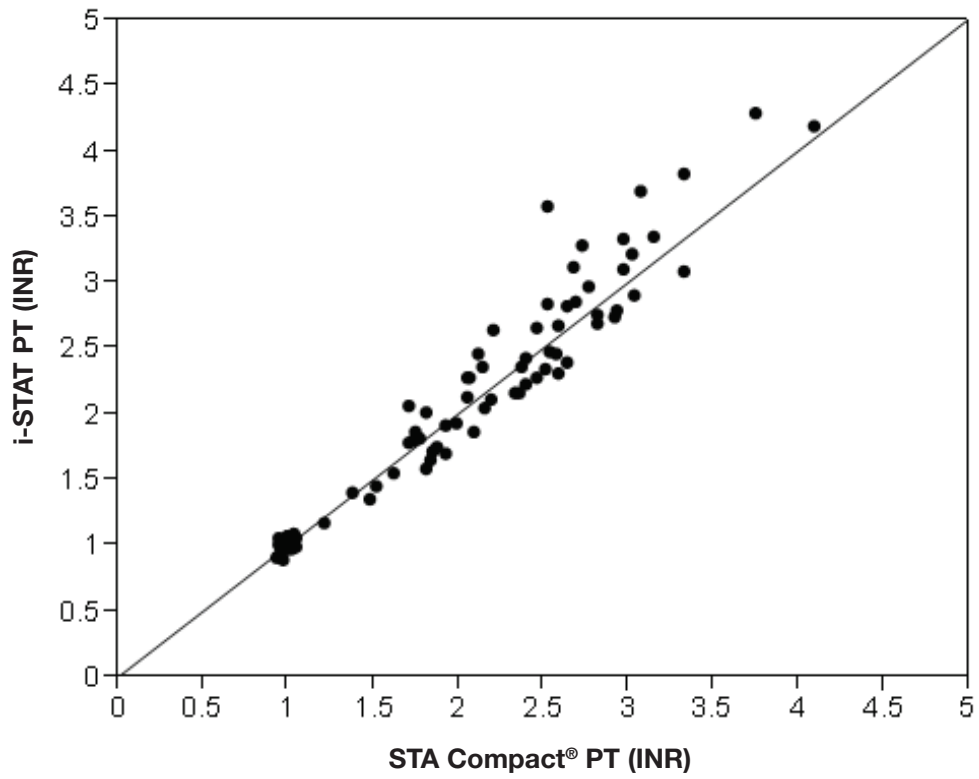
Die Daten des Methodenvergleichs wurden am Hemostasis Reference Laboratory (Hamilton, Ontario, Kanada) gewonnen. Es wurden venöse Blutproben von ambulanten Patienten, die eine orale Therapie mit Antikoagulanzen erhielten, in Plastikröhrchen abgenommen und auf dem i-STAT-System mittels Duplikatanalyse mit mehreren Kartuschenchargen untersucht; das Plasma aus Röhrchen, die ein Citrat als Antikoagulanzen enthielten, wurde mittels Duplikatanalyse auf dem Vergleichsinstrument mit Dade® Innovin®, STA Neoplastine® CI Plus- und HemosIL® RecombiPlasTin 2G®-Reagenzien untersucht.

Die Deming-Regressionsanalyse⁴ wurde bei der ersten Wiederholung jeder Probe durchgeführt. In der folgenden Methodenvergleichstabelle sind n die Anzahl der Proben im Datensatz, Sy,x der Standardfehler der Schätzung und r der Korrelationskoeffizient.

Die Methodenvergleiche weichen aufgrund von Unterschieden bei der Probenhandhabung, der eingesetzten Reagenzien und Geräte sowie anderen ortsspezifischen Variablen von Standort zu Standort voneinander ab. Zur Bestimmung der Unterschiede zwischen der i-STAT PT/INR-Messung und anderen Verfahren sollte eine Korrelationsuntersuchung durchgeführt werden.

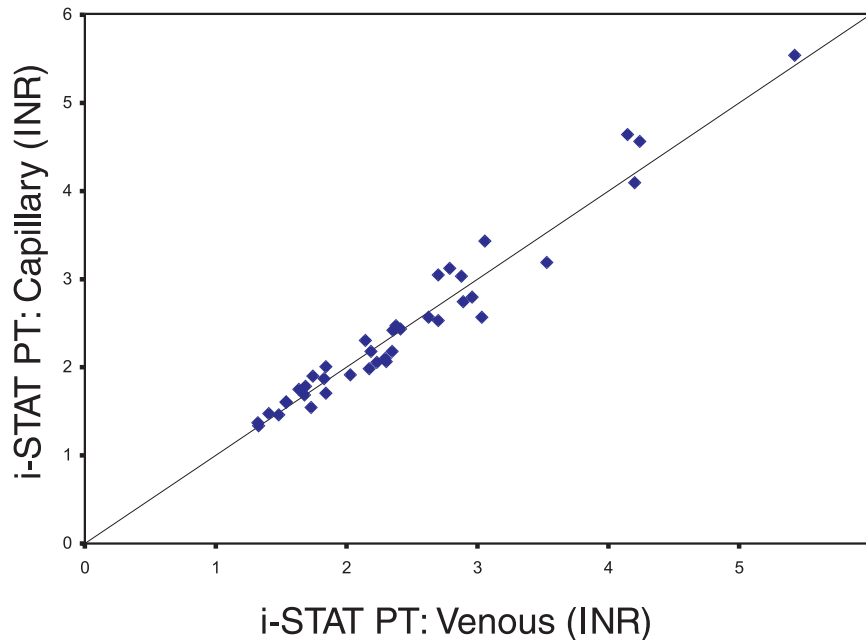
Statistischer Wert	i-STAT vs. Siemens Sysmex® CA-1500 und Dade® Innovin®-Reagenz	i-STAT vs. STA Compact® und Neoplastine® CI Plus-Reagenz	i-STAT vs. IL ACL 7000 und HemosIL® RecombiPlasTin 2G®-Reagenz
n	78	78	69
Mittelwert (INR)	2,1	2,1	2,2
Bereich (INR)	0,9 - 4,5	0,9 - 4,1	0,9 - 4,0
Sx (INR)	0,843	0,772	0,840
Steilheit	0,981	1,074	0,972
Schnittpunkt (INR)	0,084	-0,100	0,003
r	0,963	0,964	0,962
Sy,x	0,233	0,229	0,233





Die folgende Tabelle enthält Daten eines klinischen Standorts, der Daten von kapillaren Proben mit Daten von venösen Proben verglichen hat, welche auf dem i-STAT-System analysiert wurden.

Statistischer Wert	Kapillar vs. Venös
n	39
Mittelwert (INR)	2,4
Bereich (INR)	1,3 - 5,4
Sx (INR)	0,960
Steilheit	1,049
Schnittpunkt (INR)	-0,098
Sy.x	0,128
r	0,978



Faktoren mit Einfluss auf die Resultate

- Exogen zugesetztes Heparin, Citrat, Oxalat oder EDTA (in Blutentnahmevorrichtungen) beeinträchtigt die Testergebnisse.
- Die Resultate können auch durch fehlerhafte Techniken bei der Probenentnahme verfälscht werden (siehe "Probengewinnung und -vorbereitung").
- Bei Entnahme in Glasspritzen kann die Koagulation vorzeitig aktiviert werden, was zu beschleunigten Gerinnungszeiten und einer erniedrigten INR führen kann. Venöse Proben müssen in Kunststoffspritzen oder -röhrchen gefüllt werden.
- Die PT/INR-Resultate können durch übliche Medikamente beeinflusst werden.
- Der i-STAT PT/INR-Test wurde von Abbott Point-of-Care nicht bei Patienten charakterisiert, die Lupus-Antikoagulans-Antikörper aufweisen. Wenn das Vorhandensein von Lupus-Antikoagulans-Antikörpern bekannt ist oder vermutet wird, sollte ein Prothrombinzeit-Laborversuch mit einem Reagenz durchgeführt werden, das als unempfindlich gegenüber Lupus-Antikoagulans-Antikörpern bekannt ist, alternativ ein anderes Laborverfahren.

Einschränkungen des i-STAT PT/INR-Testverfahrens

- Der Analysator muss während des Tests auf einer ebenen, vibrationsfreien Oberfläche mit der Anzeige nach oben liegen. Als ebene Oberfläche gilt auch der Betrieb des Handgerätes im Downloader/Recharger.
- Fibrinogen-Konzentrationen zwischen 70 und 541 mg/dL haben keinen Einfluss auf den i-STAT PT/INR Test. Die elektrogene i-STAT PT/INR-Testmethode misst nicht das physische Gerinnsel und ist unabhängig davon, ob das Fibrinogen einen tatsächlichen physischen Fibrinklumpen ausbildet oder nicht. Somit gibt der i-STAT PT/INR Test nicht die Verlängerung der Gerinnungszeit wieder, die mit dem Abbau von Fibrinogen (z. B. Verbrauchskoagulopathie), der disseminierten intravasalen Gerinnung oder dem Defibrinierungssyndrom verbunden ist.
- Unfraktionierte Heparin-Konzentrationen bis 1,0 E/mL haben keinen Einfluss auf den i-STAT PT/INR-Test.
- Hämatokritwerte im Bereich von 25 -54 % PCV beeinträchtigen die Resultate nachgewiesenermaßen nicht.
- Beim i-STAT PT/INR-Test verursacht Cubicin® (Daptomycin zur Injektion) nachgewiesenermaßen eine konzentrationsabhängige falsche Verlängerung der Prothrombinzeit (PT) und eine Erhöhung des INR-Werts. Daher wird empfohlen, dass für Patienten, die mit diesem Antibiotikum behandelt werden, ein anderes Verfahren zur Messung des PT/INR-Werts verwendet wird.
- Bei Proben, die mit Chlorhexidingluconat kontaminiert sind, kann beim i-STAT PT/INR Test unter Umständen eine falsche Verlängerung der Prothrombinzeit (PT) und eine Erhöhung des INR-Wertes ausgegeben werden.
- Der i-STAT PT/INR-Test kann nicht für die Beurteilung eines Gerinnungsfaktormangels verwendet werden.

Probengewinnung und -vorbereitung

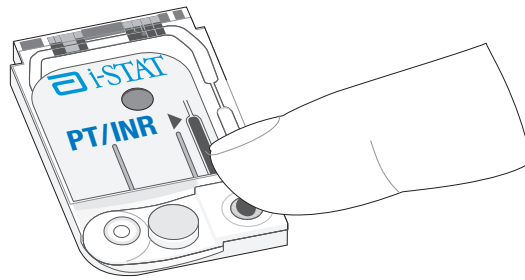
Achtung: Die i-STAT PT/INR-Kartusche kann zwischen 20 und 45 Mikroliter Probenmaterial aufnehmen. Dies entspricht einem Tropfen Blut aus dem Finger oder an der Spitze einer Spritze. Vorsicht ist geboten, wenn die Probenschale mit mehr Material gefüllt wird, da das überschüssige Blut beim Schließen der Kartusche herausgedrückt werden kann.

Der i-STAT PT/INR-Test kann an kapillaren oder venösen Proben durchgeführt werden.

Hautpunktion

1. Kartusche aus der Hülle nehmen und auf eine ebene Fläche legen.
2. Die Lanzette vorbereiten und bis zum Gebrauch beiseite legen.
3. Finger zur Probenentnahme reinigen und vorbereiten. Hierzu Isopropanol (70 % V/V) in wässriger Lösung (70 %) verwenden.⁵ Den Finger vor der Probenentnahme gründlich trocknen lassen. Bei der Desinfektion des Fingers für die Probenentnahme sollten keine Tupfer oder Lösungen mit anderen Substanzen als Isopropanol (z. B. Chlorhexidingluconat) verwendet werden. Weitere Informationen enthält der Abschnitt "Einschränkungen des i-STAT PT/INR-Testverfahrens" weiter oben.
4. Fingerkuppe mit der Lanzette punktieren.
5. Den Finger leicht drücken, sodass sich ein hängender Blutstropfen bildet und die Analyse mit der ersten Blutprobe durchführen. *Hämolyse oder Kontamination der Probe mit Gewebsflüssigkeit durch zu starkes wiederholtes Drücken vermeiden.*
6. Mit dem Blutstropfen die Unterseite der Probenschale berühren. Nach dem Kontakt mit der Probenschale wird das Blut in die Kartusche gezogen.
7. Probe einfüllen, bis sie die angegebene Füllmarke an der Kartusche erreicht.
8. Druckverschluss auf die Probenschale drücken.
9. Dabei auf das abgerundete Ende des Verschlusses drücken, bis dieser einrastet.

Hinweis: Um die Aufnahme der Probe in die Kartusche weiter zu vereinfachen, kann man die Kartusche an den Finger herantasten. Das Gerät muss bei der Analyse auf einer ebenen vibrationsfreien Fläche bleiben.



Venenpunktion

- 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. Mit einem Blutropfen die Unterseite der Probenschale berühren. Nach dem Kontakt mit der Probenschale wird das Blut in die Kartusche gezogen.
- Ist eine zweite Messung erforderlich, sollte 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.⁶

Referenzliteratur

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 ist in mehreren Ländern eine eingetragene Marke der Abbott Unternehmensgruppe.

Dade Innovin und BCS sind eingetragene Marken von Dade Behring Inc., Deerfield, IL.

STA Compact ist eine eingetragene Marke von Diagnostica Stago, Cedex, Frankreich.

STA Neoplastine ist eine eingetragene Marke von Diagnostica Stago, Cedex, Frankreich.

Sysmex ist eine eingetragene Marke der Sysmex Corporation.

ACL, HemosIL und RecombiPlasTin sind Marken beziehungsweise eingetragene Marken der Instrumentation Laboratory Company.

Cubicin ist eine eingetragene Marke von Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA.



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.

Diese Seite wurde bewusst frei gelassen.