HEMOCHRON® Jr.

Whole Blood Microcoagulation Systems

Citrate Prothrombin Time (PT)

Package Insert

English

For *in vitro* Diagnostic Use

INTENDED USE

The HEMOCHRON® Jr. Citrate PT is a unitized microcoagulation test intended for use in performing a quantitative, one-stage prothrombin time. The Citrate PT test is performed using a citrated venous whole blood sample on the HEMOCHRON Jr. Signature and HEMOCHRON Jr. II microcoagulation instruments only. The instruments are portable and the use of citrated specimens allow testing to be conducted at the point of care or in a satellite or central laboratory. The instruments are not intended for home use.

***NOTE:** This HEMOCHRON Jr. Citrate PT is not intended for use with earlier versions of the HEMOCHRON Jr.*

SUMMARY AND EXPLANATION

The HEMOCHRON Jr. Citrate PT, a test of the extrinsic coagulation pathway, is performed using citrated venous whole blood. The use of citrated specimens allows testing to be conducted at the point of care or in a satellite or central laboratory. Whole blood test systems eliminate many of the variables known to affect the reliability of plasma prothrombin time (PT) testing, including specimen handling and processing. Since little specimen processing is required, PT results are obtained in less than five minutes. In addition, because the test is performed using a citrated venous whole blood sample, testing can be performed for up to two hours after sample collection without affecting test results.

Bedside testing is especially valuable during procedures and therapeutic interventions that require monitoring of oral anticoagulants and for hemostasis assessment.

PRINCIPLE OF OPERATION

The HEMOCHRON Jr. instruments utilize a mechanical endpoint clotting mechanism in which clot formation occurs within the disposable Citrate PT cuvette. Following whole blood sample introduction, the instrument precisely measures 15 microliters of blood and automatically moves it into the test channel within the Citrate PT cuvette. The remainder of the blood sample, not needed for testing, is automatically drawn into the waste channel of the cuvette. Sample/reagent mixing and test initiation are also performed automatically, requiring no operator interaction. After mixing with the reagent, the sample is moved back and forth within the test channel and monitored for clot formation.

The clot detection mechanism consists of a series of LED optical detectors aligned with the test channel of the cuvette. The speed at which the blood sample moves between the detectors is measured. As clot formation begins, blood flow is impeded and the movement slows. The instrument recognizes that the clot endpoint has been achieved when the movement decreases below a predetermined rate. The instruments report whole blood numbers mathematically converted to International Normalized Ratio (INR) and plasma equivalent value. The whole blood Citrate PT time may be displayed by depressing and holding the instrument's **START** key.

REAGENTS

Each box of Citrate PT test cuvettes contains:

- 45 pouches, each containing one HEMOCHRON Jr. Citrate PT test cuvette and one desiccant

The Citrate PT test cuvette is a self contained disposable test chamber preloaded with a dried preparation of thromboplastin, calcium salts, stabilizers, and buffers. Each cuvette is individually packaged in a pouch. Cuvette pouches are stamped with a lot specific expiration date.

***CAUTION:** All used test cuvettes should be considered as potentially infectious, handled with care and disposed of using standard medical waste disposal policy.*

STORAGE AND STABILITY

When refrigerated (2 - 8°C), the foil pouched Citrate PT cuvettes are stable until the marked expiration date. Room temperature storage (15 - 30°C) is optional for unopened, pouched cuvettes. Citrate PT cuvettes should not be exposed to temperatures in excess of 37°C.

***NOTE:** Room temperature re-dating is to a maximum of 12 weeks, but must never exceed the marked expiration date. Re-dating is necessary if stored at room temperature and should be indicated by completing the storage information section of the "Performance Verified" table on the side panel of each cuvette box. For optimal shelf life, it is recommended to open the cuvette pouch immediately before use.*

OPERATING INSTRUCTIONS

Before performing any assay, the user should refer to the HEMOCHRON Jr. II or HEMOCHRON Jr. Signature Operator's Manual for detailed operating instructions.

The instrument is operated by inserting a cuvette into the instrument, allowing it to warm, introducing a whole blood sample and depressing the **START** key. Sample measurement, sample/reagent mixing, test initiation and clot detection will then proceed automatically.

Material Provided

– Preloaded HEMOCHRON Jr. Citrate PT test cuvettes

Material Required, but Not Provided

– HEMOCHRON Jr. II or HEMOCHRON- Jr. Signature only
– Evacuated tube containing sodium citrate (3.8% or 3.2%) and blood collection needle
– 1 mL or 3 mL plastic syringe, 23 or 21 gauge needle (for syringe sampling)

SAMPLE COLLECTION AND HANDLING

To obtain blood specimen, follow institutional and NCCLS(H21-A, H47-A and H03-A) guidelines for obtaining samples for coagulation testing.

***NOTE:** Blood samples for testing should be collected at least 5 minutes prior to testing to allow for adequate mixing of the sodium citrate with the sample. Optimal results are obtained when samples are tested within one hour, and specimens maintained at room temperature until tested.*

Do not obtain blood from heparinized access line, lock or indwelling heparin lock.

When sampling through indwelling blood lines, flush access port thoroughly following institutional procedures.

1. Collect a 5mL blood sample using either a syringe or an evacuated tube.
2. If a syringe collection system is used, attach a transfer needle to the syringe. Carefully puncture the stopper of an evacuated tube containing sodium citrate (3.8% or 3.2%) and allow blood to be drawn into tube until the flow stops. Mix gently. Discard syringe with transfer needle.
3. Before testing, invert the test tube at least four times to ensure complete mixing of sample.
4. Dispense one drop of citrated blood into the sample well of the test cuvette; filling from the bottom of the well up. This may be done either with or without a transfer needle. A sufficient quantity of blood must be added directly to the center sample well to fill it flush to the top. Should a large drop of blood extend above the center sample well, push it over into the outer sample well.
5. Depress the **START** key.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS:

Normal Range

The HEMOCHRON Jr. Microcoagulation Systems were evaluated using fresh citrated whole blood from normal volunteer donors. Results obtained using citrate concentrations of 3.8% (N=155) and 3.2% (N=59) are presented in Table 1.

***NOTE:** The normal values shown in Table 1 have been established for the low International Sensitivity Index (ISI) thromboplastin reagent employed in the Citrate PT test (ISI of approximately 1.0). For optimal clinical use, each setting should establish its own normal range and target range of therapeutic anticoagulation based on its patient population.*

Table 1		3.2%	3.8%
INR RESULTS	average	1.1	1.0
	SD	0.2	0.2
	n	59	155
	range (±2 SD)	0.8-1.5	0.8-1.4
WHOLE BLOOD SECONDS	average	23	22
	SD	1.5	1.6
	n	59	155
	range (±2 SD)	20-26	18.8-25.4

Whole blood PT values less than 15 seconds, or INR 0.5 indicate excessive blood coagulation activation, possibly due to specimen collection or processing, and should be repeated. The INR displayed at the conclusion of the assay is indicative of the degree to which these clotting factors are diminished in the presence of oral anticoagulant therapy. The thromboplastin (rabbit brain origin) of the HEMOCHRON Jr. Citrate PT has an ISI of approximately 1.0 which provides optimal sensitivity for Vitamin K dependent clotting factors. The plasma PT results displayed on the HEMOCHRON Jr. II and HEMOCHRON Jr. Signature models are based upon a value which corresponds to a laboratory reagent ISI of 1.0. Different plasma PT reagent systems demonstrate diverse normal ranges and coagulant factor sensitivity. The plasma PT values shown in Table 2 reflect those equivalent values expected using a laboratory reagent of 1.0 ISI.

Sensitivity of the HEMOCHRON Jr. Citrate PT Test to Factor Deficiency

The HEMOCHRON Jr. Citrate PT (single test lot) was tested with a standard whole blood preparation which was prepared with known levels of Vitamin K dependent clotting factors (Factors II, VII, IX, and X), and Factor V. As the combined factor level decreases below 35% the PT value increases above the normal range upper limit (25.8 whole blood secs). The HEMOCHRON Jr. Citrate PT was compared to a laboratory plasma PT using a standard thromboplastin reagent (Dade, Baxter Healthcare Corporation, Dade Division, Miami, FL) and Electra 900 (IL, Lexington, MA), as shown in Fig. 1.

Linearity of Response of the HEMOCHRON Jr. Citrate PT to Coagulant level.

A dilutional study was employed to demonstrate the linearity of the Citrate PT result to the coagulant level. Fig. 2 demonstrates a linearity of response from 1.0 INR to greater than 10 INR. In the graph the INR is 1.56 at 50% coagulant activity, 1.84 at 40% coagulant activity and 2.48 at 30% coagulant activity.

Summary of Sensitivity and Linearity

The HEMOCHRON Jr. instrument and whole blood Citrate PT test cuvette were tested against a standard laboratory plasma assay to assess the sensitivity of the whole blood test relative to this standard plasma assay. The substrates used in the plasma test were samples with diminishing Vitamin K clotting factor concentration. The results of the plasma and whole blood tests were subjected to statistical analysis. The results showed similar coagulant factor sensitivity for the HEMOCHRON Jr. Citrate PT and the laboratory PT. The linearity of the Citrate PT up to an INR of 10 was established using a standard dilution assay.

Calibration of the HEMOCHRON Jr. Citrate PT to the INR

The Citrate PT was assessed using specimens from one clinical site to establish the conversion of the whole blood PT result to the INR. In this analysis, blood specimens (N=74) were collected from patients receiving oral anticoagulant therapy. One sample of this citrated whole blood specimen was analyzed using the HEMOCHRON Jr. test and a second sample was centrifuged, with the resulting plasma analyzed using an Electra 900 analyzer (IL, Lexington, MA) and Dade Innovin (Dade, Miami, FL) reagent. The result of this analysis was the direct conversion of the whole blood value to the INR as shown in the conversion chart in Table 2.

Clinical Comparison of the HEMOCHRON Jr. Citrate PT and Laboratory PT

The HEMOCHRON Jr. Citrate PT was subjected to clinical validation at four clinical sites. Citrated (3.2%) blood specimens (N=233) were collected from 233 patients receiving oral anticoagulant therapy. The specimens were analyzed using the HEMOCHRON Jr. with a second aliquot analyzed in the laboratory with a plasma based assay using Dade Innovin (Dade, Miami, FL) on an Electra 900 (IL, Lexington, MA) analyzer. Results are shown in Fig. 3.

Summary of Correlation Analysis

The correlation of the Citrate PT and laboratory PT was studied in a split sample design. Each venous blood sample was treated with sodium citrate (3.2%) and tested on the HEMOCHRON Jr. while another citrated sample from the same venipuncture was sent to the lab for processing and plasma PT measurement. An initial calibration study was performed to yield the conversion of citrated whole blood PT result to INR. Subsequent clinical validation demonstrated the high degree of correlation of the HEMOCHRON Jr. Citrate PT to the laboratory.

Representative Conversion Chart

Based on linear regression analysis of paired tests using the citrated whole blood HEMOCHRON Jr. PT and a plasma PT assay with a thromboplastin reagent with an ISI of 1.0, a direct conversion of the whole blood PT (secs) to the laboratory INR was generated. The conversion chart shown is programmed into the HEMOCHRON Jr. instrument. This conversion is based on comparative data obtained from one clinical site and confirmed at three additional clinical sites.

***NOTE:** Plasma PT results are specific for reagent and test instrument. The plasma PT conversion is based upon comparative data and dependent upon the limitations of the plasma assay. The INR is calculated directly from the whole blood PT value, based on a regression analysis. The plasma equivalent PT is calculated from the INR based upon an ISI of 1.0. Institutions may refine their own individualized conversion which corresponds to a specific reagent and instrument system through the performance of a whole blood PT and plasma PT comparative study.*

Table 2

Whole Blood (secs)	INR	Plasma (secs)	Whole Blood (secs)	INR	Plasma (secs)	Whole Blood (secs)	INR	Plasma (secs)
22	0.8	8	41	3.1	31	60	5.4	54
23	1.0	10	42	3.2	32	61	5.5	55
24	1.1	11	43	3.4	34	62	5.6	56
25	1.2	12	44	3.5	35	63	5.8	58
26	1.3	13	45	3.6	36	64	5.9	59
27	1.4	14	46	3.7	37	65	6.0	60
28	1.6	16	47	3.8	38	66	6.1	61
29	1.7	17	48	4.0	40	67	6.2	62
30	1.8	18	49	4.1	41	68	6.4	64
31	1.9	19	50	4.2	42	69	6.5	65
32	2.0	20	51	4.3	43	70	6.6	66
33	2.2	22	52	4.4	44	71	6.7	67
34	2.3	23	53	4.6	46	72	6.8	68
35	2.4	24	54	4.7	47	73	7.0	70
36	2.5	25	55	4.8	48			
37	2.6	26	56	4.9	49			
38	2.8	28	57	5.0	50			
39	2.9	29	58	5.2	52			
40	3.0	30	59	5.3	53			

Table 2 footnotes:

1. When a test is performed, the INR is calculated directly from the whole blood PT value based on a regression analysis.
2. The conversion chart shown is specific for a plasma PT obtained using a particular PT reagent with assumed 1.0 ISI. Due to the variability of reagents and test instruments, different assay systems (a system consists of the combination of reagent and instrument) will produce different conversions. Institutions may wish to establish their own performance range and conversion chart for the specific reagent employed in their clinical laboratory. Such a conversion may then be used in place of the plasma conversion displayed in the instruments. Institutions electing to perform custom conversions are cautioned that the whole blood to plasma conversion is only relevant for a standard combination of thromboplastin reagent and instrument. Changes of either component necessitate a re-evaluation of the custom correlation.
3. The HEMOCHRON Jr. whole blood clotting time is measured internally to the nearest tenth of a second and rounded off to the nearest whole number for display. This rounding procedure may result in slight differences between the instrument displayed value and the value shown in the conversion table.
4. The clinically useful reportable range is up to an INR value of 7.0, based on the clinical data presented in Table 2.

PRECISION

In-house Precision Studies

The precision of the HEMOCHRON Jr. Microcoagulation System was evaluated by performing multiple HEMOCHRON Jr. Citrate PT assays using normal and abnormal lyophilized whole blood controls. Assays were performed on two separate test days utilizing up to six instruments with the following results. HEMOCHRON Jr. precision values are expressed as whole blood clotting times in seconds.

	(N)	Mean (sec)	SD (sec)	CV (%)
Normal	55	26	1.9	7.4
Abnormal	55	55	2.7	5.0

Day-to-day precision:

	(N)	Normal Mean (sec)	Normal SD (sec)	Normal CV (%)	Abnormal Mean (sec)	Abnormal SD (sec)	Abnormal CV (%)
Day 1	3	27	1.6	6.0	56	2.2	4.0
Day 2	3	27	0.6	2.0	55	4.4	8.0
Day 3	3	27	2.4	9.0	57	1.7	3.0
Day 4	3	26	2.1	8.0	57	0.6	1.0
Total	12	27	1.7	6.3	56	2.2	2.2

Operator precision:

	(N)	Normal Mean (sec)	Normal SD (sec)	Normal CV (%)	Abnormal Mean (sec)	Abnormal SD (sec)	Abnormal CV (%)
Op. 1	15	26	1.6	6.2	55	2.4	4.3
Op. 2	15	26	1.2	4.7	56	1.5	2.6
Op. 3	15	27	1.1	4.2	54	2.7	4.7
Total	45	26	1.3	5.0	55	2.2	3.9

Lot-to-lot precision:

	(N)	Normal Mean (sec)	Normal SD (sec)	Normal CV (%)	Abnormal Mean (sec)	Abnormal SD (sec)	Abnormal CV (%)
Lot 1	5	27	1.0	3.7	53	3.0	5.7
Lot 2	5	24	1.5	6.2	53	1.9	3.5
Lot 3	5	25	1.6	6.3	55	1.8	3.3
Total	15	25	1.7	6.8	54	2.3	4.2

Comparison of lot to lot variability across three (3) lots yielded CV% of 6.8 and 4.2 for normal and abnormal control whole blood values, respectively. A comparison between three (3) operators yielded a CV% less than 10 at both levels.

***NOTE:** Coefficient of variation (CV) values shown above include all system components and their subsequent variables, namely control material, test cuvette, and instrument.*

Summary of Precision

Up to six HEMOCHRON Jr. instruments were subjected to precision tests with two levels of whole blood control, normal and abnormal. Instruments were tested repeatedly within a day to establish the expected variation among instruments. Instruments were also tested with the whole blood control for four consecutive days to establish the expected variation day to day. Variation due to cuvette lot and operator were also analyzed. The instruments variation was demonstrated to be within 10% for both levels of whole blood control.

International Normalized Ratio

The therapeutic range of the oral anticoagulant therapy is traditionally expressed as a ratio of the patient PT to a mean normal PT. Due to the variable procoagulant nature of different thromboplastins, it has been proposed by the International Council for Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Hemostasis that each manufacturer of thromboplastin reagent identify the potency of their preparation as compared to the World Health Organization (WHO) standard. Such comparison results in the assigning of an ISI for the reagent. The ISI may then be used to convert patient ratios to INR.

The INR reported is designed to be independent of the plasma reference used and has been correlated to systems using an ISI of 1.0. Recent reports have emphasized the persistence of inconsistencies between INR test systems. Institutions may wish to establish their own target range of therapeutic anticoagulation based on their patient population and laboratory test system.

The HEMOCHRON Jr. microcoagulation instrument automatically converts the whole blood PT result into its corresponding INR based on the regression data. The INR equations and plasma equivalent conversions programmed into the HEMOCHRON Jr. instruments (HEMOCHRON Jr. II and HEMOCHRON Jr. Signature) are based on clinical data which used a reagent with an ISI of 1.0 (RecombiPlasTin®, IL, Lexington, MA) and an automated plasma based coagulation instrument (Electra 900, IL, Lexington, MA).

LIMITATIONS

For the HEMOCHRON Jr. II or HEMOCHRON Jr. Signature microcoagulation instruments, INR values between 0.5 to 0.8 and between 10 to 12, are displayed as "INR<0.8" and "INR>10" respectively. INR values under 0.5 and over 12 are displayed as "Out of Range - Lo" and "Out of Range - Hi" respectively. Samples with a hematocrit less than 20% or greater than 55% are not recommended due to an optical density outside of the level of detection of the HEMOCHRON Jr. microcoagulation instrument. A slight upward trend can be observed in samples with hematocrits between 10 and 60%. This trend is not clinically significant, and exists only at the hematocrit extremes.

The HEMOCHRON Jr. Citrate PT is affected by poor technique including blood collection and the transfer of blood to the sample well. The quality of the blood specimen may be affected by:

– Foaming or hemolysis of the sample
– Clotted or partially clotted blood
– Unsuspected anticoagulation

Studies indicate interferences may occur in patients with antiphospholipid antibodies or antiphospholipid syndrome.[7, 8, 9]

The HEMOCHRON Jr. microcoagulation instrument requires proper technique in specimen collection. Specimen collection and handling for all coagulation testing requires careful adherence to guidelines published here as well as CDC guidelines and NCCLS standards H21-A, H47-A and H03-A. Sample preparation and storage for point of care coagulation tests employing whole blood are more stringent than corresponding plasma assays.

As with all diagnostic tests, HEMOCHRON Jr. test results should be scrutinized in light of a specific patient's condition and anticoagulant therapy. Any results exhibiting inconsistency with the patient's clinical status should be repeated or supplemented with additional test data.

OPERATING PRECAUTIONS

Do **NOT** use cuvettes that are past their marked expiration date, or that which been improperly stored.

Do **NOT** force a cuvette into the instrument. If resistance to insertion is encountered, gently remove the cuvette and examine the cuvette slot. Remove any obstruction before attempting further use of the instrument (see Service and Maintenance in the appropriate HEMOCHRON Jr. Operator's Manual).

INTERFERING SUBSTANCES

Thromboplastin based assays are susceptible to interference from other anticoagulants such as heparin as well as the lupus anticoagulant. Many concomitant medications can also effect a PT result. Other than extreme hematocrit values (see Limitations), substances which interfere with whole blood assays but not plasma based tests have not been identified.

QUALITY CONTROL

Routine quality control testing and tracking should be part of a comprehensive quality assurance program. HEMOCHRON Jr. quality control products are available to make routine QC convenient and affordable.

Daily QC of the Instrument

The HEMOCHRON Jr. should be quality controlled at two levels of control once every 8 hours of operation. To assist in accomplishing daily QC, Electronic Quality Control is available and can provide a two-level check of the instrument. Refer to the Operator's Manual for the specific HEMOCHRON Instrument in use for detailed instructions.

QC of the HEMOCHRON Jr. Test Cuvettes

Each ***lot*** of HEMOCHRON Jr. Citrate PT cuvettes should be validated for performance at two liquid quality control levels:

- When a new shipment is received, AND
- Once per 30 calendar days thereafter

Following successful performance validation as above, the cuvettes will not require any further liquid quality control unless a shift in clinical results is suspected.

Performance validation can be accomplished using the appropriate HEMOCHRON Jr. Microcoagulation Whole Blood Quality Control products. Acceptable performance ranges and how to apply them for the Citrate PT test cuvettes are included with each quality control product kit.

EN REFERENCES
DE VERWEISE
FR RÉFÉRENCES
IT RIFERIMENTI
ES REFERENCIAS
PT REFERÊNCIAS
NL REFERENTNTIES

1. Wehrmacher WH: Guarding the prothrombin. Current Medical Digest 1967; 34:432.
2. Ens, GW, and Duff, S. A Proposed Inter-laboratory INR Support System. Clinical Hemostasis Review 1997; 11:(1).
3. Young, Donald S.: Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests, Fourth Edition, AACC Press, Washington, D.C., 1995
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, Transport, and Preparation of Blood Specimens for Coagulation Testing and Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline. NCCLS document H21-A.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline. NCCLS document H47-A.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard. NCCLS document H03-A.
7. Sanfelippo MJ, Sennet J, McMahon EJ, 2000. Falsely elevated INRs in warfarin-treated patients with the lupus anticoagulant. WMJ. Jun; 99(3):62-4, 43.
8. Rosborough TK, Shepherd MF, 2004. Unreliability of international normalized ratio for monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulant. Pharmacotherapy Jul; 24(7):838-42.
9. Perry SL, Samsa GP, Ortel TL, 2005. Point-of-care testing of the international normalized ratio in patients with antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost. Dec; 94(6):1196-202.

HEMOCHRON® Jr.

Whole Blood Microcoagulation Systems

Citrate Prothrombin Time
Citrate Prothrombinzeit (PT)

Packungsbeilage

Deutsch

Zur *In-vitro*-Diagnose

VERWENDUNGSZWECK

HEMOCHRON® Jr. Citrate PT ist ein modularer Mikrokoagulationstest zur Bestimmung einer quantitativen, einstufigen Prothrombinzeit. Der Citrate PT-Test wird mit Hilfe einer venösen zitrierten Vollblutprobe auf den HEMOCHRON Jr. Signatur und HEMOCHRON Jr. II Mikrokoagulationsgeräten durchgeführt. Die Geräte sind tragbar und für die Verwendung am Behandlungsort vorgesehen. Die Geräte sind nicht für den Heimgebrauch vorgesehen.

***HINWEIS:** Dieser HEMOCHRON Jr. Citrate PT-Test kann nicht mit früheren Versionen des HEMOCHRON Jr. verwendet werden.*

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG

Das HEMOCHRON Jr. Citrate PT, ein Test des extrinsischen Koagulationsablaufs, wird mit Hilfe von zitriertem venösen Vollblut durchgeführt. Dank der Verwendung von zitrierten Proben kann der Test am Behandlungsort oder in einem Satelliten- oder Zentrallabor durchgeführt werden. Durch Vollbluttest-Systeme können viele der bekannten Variablen, die für die Zuverlässigkeit des Tests von Plasma-Prothrombinzeit (PT) verantwortlich sind, ausgeschlossen werden – einschließlich der Handhabung und Bearbeitung von Proben. Da nur wenige Proben bearbeitet werden müssen, steht das Ergebnis des PT-Tests in weniger als fünf Minuten fest. Dank der Verwendung von zitrierten Vollblut-Proben können die Tests bis zu zwei Stunden nach Entnahme der Proben durchgeführt werden, ohne das Testergebnis zu beeinflussen.

Tests am Patientenbett sind besonders bei therapeutischen oder operativen Eingriffen hilfreich, wenn orale Anti-koagulantien oder Hämostase überwacht werden müssen.

BETRIEBSPRINZIP

Die HEMOCHRON Jr. Geräte verwenden einen mechanischen Gerinnungsmechanismus, bei dem die Gerinnung in der Einmal-PT-Küvette stattfindet. Nach der Vollblut-Einführung misst das Gerät exakt 15 Mikroliter Blut und verschiebt es automatisch in den Testkanal innerhalb der Citrate PT-Küvette. Die verbleibende Blutprobe wird nicht mehr benötigt und automatisch in den Entsorgungskanal der Küvette gezogen. Vermischung von Probe und Reagens sowie Testbeginn werden auch automatisch durchgeführt. Nach dem Mischen mit dem Reagens wird die Probe in dem Testkanal hin- und herbewegt, wobei die Gerinnselbildung überwacht wird.

Der Gerinnsel-Erkennungsmechanismus besteht aus einer Reihe optischer LED-Detektoren, die mit dem Testkanal der Küvette ausgerichtet sind. Die Geschwindigkeit der Blutprobe zwischen den Detektoren wird gemessen. Sobald die Gerinnung erfolgt, wird der Blutfluss gebremst und verlangsamt sich. Das Gerät registriert das Gerinnsel, wenn sich das Blut unterhalb einer vorbestimmten Flussrate bewegt. Das Gerät gibt mathematische Vollblutwerte an, die in eine International normalisierte Ratio (INR) und einen Plasma-äquivalenten Wert umgerechnet werden. Die Vollblut-Citrate PT-Zeit wird durch Gedrückthalten der **START**-Taste angezeigt.

REAGENS

Jede Packung Citrate PT Testküvetten enthält:

- 45 Beutel, wovon jeder eine HEMOCHRON Jr. Citrate PT Testküvette und ein Trockenmittel enthält

Die Citrate PT Testküvette ist eine Einweg-Testkammereinheit, gefüllt mit einem Thromboplastin-Trockenpräparat, Kalziumsalzen, Stabilisatoren und Puffern. Jede Küvette ist einzeln in einem Beutel verpackt. Auf den Küvetten befindet sich ein chargenspezifisches Verfallsdatum.

***VORSICHT:** Alle benutzten Testküvetten sollten als potenziell infektiös betrachtet werden, mit Vorsicht gehandhabt werden und gemäß den üblichen medizinischen Entsorgungsrichtlinien entsorgt werden.*

LAGERUNG UND STABILTÄT

Bei entsprechender Kühlung (2–8 °C) sind die folienverpackten Citrate PT Testküvetten bis zum angegebenen Verfallsdatum haltbar. Ungeöffnete, im Beutel verpackte Küvetten können eventuell auch bei Raumtemperatur (15–30 °C) gelagert werden. Citrate PT Küvetten sollten niemals einer Temperatur von über 37 °C ausgesetzt werden.

***HINWEIS:** Bei Raumtemperatur sind die Produkte maximal 12 Wochen haltbar, aber niemals länger als das auf der Verpackung angegebene Verfallsdatum. Ein neues Verfallsdatum muss bei Lagerung bei Raumtemperatur angegeben werden. Dazu muss das neue Datum im Abschnitt Lagerinformationen unter „Performance Verified" („Leistung verifiziert") auf der Seite jeder Küvettenschachtel eingetragen werden. Zur optimalen Haltbarkeit wird empfohlen, jeden Küvettenbeutel erst unmittelbar vor Gebrauch zu öffnen.*

BEDIENUNGSANLEITUNGEN

Vor Beginn der Verwendung sollte sich der Benutzer mit den detaillierten Anweisungen des Benutzerhandbuchs von HEMOCHRON Jr. II oder HEMOCHRON Jr. Signature vertraut machen.

Das Gerät wird verwendet, indem eine Küvette in das Gerät eingeführt wird, eine Vollblutprobe eingeleitet und die **START** Taste gedrückt gehalten wird. Messung der Probe, Mischung von Probe und Reagens, Testbeginn und Gerinnselerkennung erfolgen daraufhin automatisch.

Beigefügtes Material

– Vorgefüllte HEMOCHRON Jr. Citrate PT Testküvetten

Benötigtes, aber nicht beigefügtes Material

– HEMOCHRON Jr. II oder HEMOCHRON Jr. Signature
– evakuiertes Röhrchen mit Natriumzitrat (3,8 % oder 3,2 %) und Kanüle für die Blutentnahme
– 1 ml oder 3 ml Plastikspritze, Kanüle (23 oder 21-Gauge) (bei Spritzenentnahme)

PROBENENTNAHME UND HANDHABUNG

Zur Entnahme von Blutproben sind die institutionellen Richtlinien sowie NCCLS (H21-A, H47-A y H03-A) zur Entnahme von Proben für Koagulationstests zu befolgen.

***HINWEIS:** Die Blutproben für die tests sollten mindestens 5-Minuten vor Testdurchführung entnommen werden, damit das Natriumzitrat ausreichend mit der Probe vermischt wird. Optimale Ergebnisse können dann erzielt werden, wenn die Proben innerhalb einer Stunde getestet und bis zum Test bei Raumtemperatur gelagert werden.*

Keine Proben aus heparinisierten Zugangsleitungen, Heparin-Locks oder Dauer-Heparin-Locks entnehmen.

Bei der Entnahme von Proben aus Dauerblutkathetern den Zugangsport sorgfältig gemäß den institutionellen Vorgaben durchspülen.

1. Mit einer Spritze oder einem Röhrchen eine Blutprobe von 5 mL entnehmen.
2. Wenn die Blutentnahme mit der Spritze erfolgt, muss eine Transferkanüle auf die Spritze gesteckt werden. Den Verschluss des mit Natriumzitrat (3,8 % oder 3,2-%) gefüllten Röhrchens vorsichtig durchstechen und solange Blut in das Röhrchen fließen lassen, bis der Fluss stoppt. Leicht schütteln. Die Spritze samt Transferkanüle entsorgen.
3. Vor dem Test das Röhrchen mindestens vier Mal umdrehen, um sicherzustellen, dass die Probe ausreichend vermischt wurde.
4. Einen Tropfen des Blut-Zitrat-Gemischs in den Probenschacht der Test-Küvette geben, dabei den Schacht von unten nach oben füllen. Dies kann sowohl mit als auch ohne Transferkanüle geschehen. In den mittleren Probenschacht muss soviel Blut gegeben werden, dass er bis oben gefüllt ist. Sollte sich über dem mittleren Schacht eine große Flüssigkeitswölbung bilden, diese in den äußeren Schacht hinüberdrücken.
5. Die **START**-Taste drücken.

LEISTUNGSMERKMALE

Normaler Bereich

Die HEMOCHRON Jr. Mikrokoagulationssysteme wurden ausgewertet, indem frisches, zitriertes Vollblut von freiwilligen Blutspendern verwendet wurde. Die Ergebnisse unter Verwendung von Zitratkonzentrationen von 3,8 % (N=155) und 3,2 % (N=59) sind in Tabelle 1 dargestellt.

***HINWEIS:** Die normalen Werte in Tabelle 1 wurden für das Thromboplastin-Reagens mit niedrigem Internationalen Empfindlichkeitsindex (ISI), das im Citrate PT-Test (ISI ungefähr 1,0) verwendet wird, ausgearbeitet. Um eine optimale Verwendung zu gewährleisten, sollte jede Einrichtung ihre eigene normale Begrenzung und Höchstbegrenzung einer therapeutischen Antikoagulation festlegen, und zwar angepasst an ihre Patienten.*

Tabelle 1		3,2 %	3,8 %
INR ERGEBNISSE	Durchschnitt	1,1	1,0
	SA	0,2	0,2
	n	59	155
	Bereich (±2 SA)	0,8–1,5	0,8–1,4
VOLL-BLUT-SEKUNDEN	Durchschnitt	23	22
	SA	1,5	1,6
	n	59	155
	SEKUNDEN (±2 SA)	20–26	18,8–25,4

Vollblut PT-Werte von weniger als 15 Sekunden oder INR 0,5 zeigen eine überhöhte Koagulationsaktivität des Blutes an, möglicherweise aufgrund von Probeentnahmen oder -verarbeitung; der Vorgang sollte deshalb wiederholt werden. Der INR zeigt am Ende der Untersuchung an, inwieweit die Gerinnungsfaktoren durch die orale Antikoagulantientherapie zurückgegangen sind. Das Thromboplastin (aus Kaninchenhirn) der HEMOCHRON Jr. Citrate PT hat einen ISI von durchschnittlich 1,0. Dadurch wird optimale Empfindlichkeit für Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren erzielt. Die Plasma PT-Ergebnisse auf den Modellen HEMOCHRON Jr. II und HEMOCHRON Jr. Signature basieren auf einem Wert, der einem Laborreagens-ISI von 1,0 entspricht. Andere Plasma PT-Reagens-Systeme zeigen andere normale Begrenzungen und Koagulantienfaktor-Empfindlichkeit. Die Plasma PT-Werte in Tabelle 2 reflektieren diese äquivalenten, zu erwartenden Werte, die mit einem Labor-Reagens von 1,0 ISI ermittelt wirden.

Empfindlichkeit des HEMOCHRON Jr. Citrate PT Tests auf Faktorschwächen

Das HEMOCHRON Jr. Citrate PT (Einzel-Testcharge) wurde mit einem Standard Vollblut-Präparat mit bekannten Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, VII, IX, und X) und Faktor V getestet. Sobald die Gesamt-Faktormenge unter 35 % sinkt, steigt der PT-Wert über die normale Höchstgrenze (25,8-Vollblut-Sek.). Das HEMOCHRON Jr. Citrate PT wurde mit einem Labor-Plasma-PT verglichen, indem ein Standard Thromboplastin Reagens (Dade, Baxter Healthcare Corporation, Dade Division, Miami, FL) und Electra 900 (IL, Lexington, MA) wie in Fig. 1 verwendet wurde.

Linearität der Reaktion von HEMOCHRON Jr. Citrate PT zum Koagulantiengehalt

Anhand einer Verdünnungsstudie sollte die Linearität des Citrate PT Ergebnisses zum Koagulantiengehalt dargestellt werden. Fig. 2 zeigt eine lineare Reaktion von 1,0 INR zu mehr als 10 INR. In der Graphik ist die INR 1,56 bei 50 % Koagulantienaktivität, 1,84 bei 40 % und 2,48 bei 30 % Koagulantienaktivität.

Zusammenfassung von Empfindlichkeit und Linearität

Das HEMOCHRON Jr. Gerät und die Citrate PT Vollblut-Testküvette wurden gegenüber einer Standard-Plasmaprobe im Labor getestet, um die Empfindlichkeit des Vollbluttests gegenüber dieser Standard-Plasmaprobe zu untersuchen. Die im Plasmatest verwendeten Substrate waren Proben mit verminderter Konzentration des Vitamin-K-Gerinnungsfaktors. Die Ergebnisse der Plasma- und Vollbluttests wurden statistischen Analysen unterzogen. Die Ergebnisse zeigten eine ähnliche Koagulationsfaktor-Empfindlichkeit für das HEMOCHRON Jr. Citrate PT und das Labor PT. Die Linearität des Citrate PT bis zu einer INR von 10 wurde mit einer standardisierten verdünnten Probe erreicht.

Kalibrierung von HEMOCHRON Jr. Citrate PT zur-INR

Das Citrate PT wurde untersucht, indem Proben von einer Klinik untersucht wurden, um die Umrechnung des Vollblut-PT-Ergebnisses zur INR herzustellen. In dieser Analyse, wurden Blutproben (N=74) von Patienten entnommen, die eine orale Antikoagulantientherapie erhielten. Eine Probe dieser zitrierten Vollblutprobe wurde mit Hilfe des HEMOCHRON Jr. Tests analysiert. Eine zweite Probe wurde zentrifugiert und das daraus resultierende Plasma mit Hilfe eines Electra 900 Analysators (IL, Lexington, MA) und Dade Innovin (Dade, Miami, FL) Reagens analysiert. Das Resultat dieser Analyse war die direkte Umrechnung des Vollblutwertes zur INR wie in Fig. 2 gezeigt.

Klinischer Vergleich zwischen HEMOCHRON Jr. Citrate PT und Labor PT

Das HEMOCHRON Jr. Citrate PT wurde in vier klinischen Einrichtungen getestet. Zitrierte Blutproben (N=233) wurden 233 Patienten entnommen, die eine orale Antikoagulantientherapie erhielten. Die Proben wurden mit Hilfe des HEMOCHRON Jr. analysiert. Eine zweite Teilprobe, die auf Plasma basierte, wurde mit Hilfe von Dade Innovin (Dade, Miami, FL) an einem Electra 900 (IL, Lexington, MA) Analysator analysiert. Die Ergebnisse werden in Fig. 3 dargestellt.

Zusammenfassung der Korrelationsanalyse

Die Korrelation von Citrate PT und Labor PT wurde mit Hilfe einer Teilproben-Studie untersucht. Jede venöse Blutprobe wurde mit Natriumzitrat (3,2 %) behandelt und mit dem HEMOCHRON Jr. getestet, während eine andere zitrierte Probe aus derselben Venenpunktion zur Verarbeitung und Plasma PT-Messung ins Labor geschickt wurde. Eine anfängliche Kalibrierung wurde durchgeführt, um die Umrechnung von zitrierten Vollblut-PT-Ergebnissen zur INR zu ermitteln. Die erfolgte klinische Beurteilung zeigte die hohe Korrelation von HEMOCHRON Jr. Citrate PT zum Labor.

Typische Umrechnungstabelle

Anhand einer linearen Regressionsanalyse von Testpaaren unter Verwendung von HEMOCHRON Jr. PT mit zitriertemVollblut und einem Plasma-PT-Assay mit Thromboplastin-Reagens (ISI 1,0) erfolgte eine Umrechnung von Vollblut-PT (Sek.) zu Labor-INR. Die vorliegende Umrechnungstabelle ist im HEMOCHRON Jr. Gerät gespeichert. Diese Umrechnung basiert auf Vergleichsdaten, die aus einer einzigen Klinik stammen und von drei weiteren bestätigt wurden.

***HINWEIS:** Plasma PT Ergebnisse sind spezifisch für Reagens und Testgeräte. Die Plasma PT-Umrechnung basiert auf Vergleichsdaten und hängt von den Beschränkungen der Plasmaprobe ab. Anhand einer Regressionsanalyse wurde die INR direkt aus dem Vollblut PT-Wert errechnet. Die Plasma-äquivalente PT wurde aus der INR gemäß einem ISI von 1,0 errechnet. Einrichtungen können anhand einer Vollblut PT und Plasma PT Vergleichsstudie ihre eigene Umrechnung definieren.*

Tabelle 2

Vollblut (Sek.)	INR	Plasma (Sek.)	Vollblut (Sek.)	INR	Plasma (Sek.)	Vollblut (Sek.)	INR	Plasma (Sek.)
22	0,8	8	41	3,1	31	60	5,4	54
23	1,0	10	42	3,2	32	61	5,5	55
24	1,1	11	43	3,4	34	62	5,6	56
25	1,2	12	44	3,5	35	63	5,8	58
26	1,3	13	45	3,6	36	64	5,9	59
27	1,4	14	46	3,7	37	65	6,0	60
28	1,6	16	47	3,8	38	66	6,1	61
29	1,7	17	48	4,0	40	67	6,2	62
30	1,8	18	49	4,1	41	68	6,4	64
31	1,9	19	50	4,2	42	69	6,5	65
32	2,0	20	51	4,3	43	70	6,6	66
33	2,2	22	52	4,4	44	71	6,7	67
34	2,3	23	53	4,6	46	72	6,8	68
35	2,4	24	54	4,7	47	73	7,0	70
36	2,5	25	55	4,8	48			
37	2,6	26	56	4,9	49			
38	2,8	28	57	5,0	50			
39	2,9	29	58	5,2	52			
40	3,0	30	59	5,3	53			

Tabelle 2 Fußnoten

1. Bei Durchführung eines Tests wird die INR anhand einer Regressionsanalyse direkt aus dem Vollblut PT-Wert errechnet.
2. Die vorliegende Umrechnungstabelle ist für Plasma PT spezifiziert, das durch die Verwendung eines speziellen PT Reagens mit angenommenem ISI 1,0 erhalten wurde. Da Reagens und Testgeräte Variationen unterliegen, produzieren verschiedene Untersuchungssysteme (ein System besteht aus einer Kombination von Reagens und Gerät) verschiedene Umrechnungen. Einrichtungen können ihre eigenen Grenzwerte und Umrechnungstabelle für das spezifische, in ihrem Labor verwendete Reagens ermitteln. Diese Umrechnung kann dann anstelle der Plasmaumrechnung, die an den Geräten angezeigt wird, verwendet werden. Einrichtungen, die patientenspezifische Umrechnung anwenden, werden darauf hingewiesen, dass die Vollblut-Plasma-Umrechnung nur bei einer Standardkombination von Thromboplastin-Reagens und Gerät relevant ist. Änderungen einer der Komponenten erfordern die erneute Evaluierung der spezifischen Korrelation.
3. Die HEMOCHRON Jr. Vollblut-Gerinnungszeit wird im Gerät zum nahesten Zehntel einer Sekunde gemessen und auf die nächste Ganzzahl zur Darstellung gerundet. Durch den Rundungsprozess kann es zu kleinen Unterschieden zwischen dem am Gerät angezeigten Wert und dem Wert in der Umrechnungstabelle kommen.
4. Die klinisch relevante Grenze reicht bis zu einem INR von 7,0, gemäß den klinischen Daten in Tabelle 2.

PRÄZISION

Klinikinterne Präzisionsstudien

Die Präzision des HEMOCHRON Jr. Mikrokoagulationssystems wurde anhand mehrerer HEMOCHRON Jr. Citrate PT Proben ausgearbeitet und zwar mit Hilfe von normalen und abnormalen lyophilisierten Vollblutproben. Die Proben wurden an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt. Es wurden bis zu sechs Geräte verwendet und folgende Resultate erzielt: HEMOCHRON Jr. Präzisionswerte werden als Vollblut-Gerinnungszeit in Sekunden ausgedrückt

	(N)	Durchschnitt (Sek.)	SA (Sek.)	CV (%)
Normalen	55	26	1,9	7,4
Abnormalen	55	55	2,7	5,0

Tägliche Präzision:

	(N)	Normalen Durchschnitt (Sek.)	Normalen SA (Sek.)	Normalen CV (%)	Abnormalen Durchschnitt (Sek.)	Abnormalen SA (Sek.)	Abnormalen CV (%)
Tag 1	3	27	1,6	6,0	56	2,2	4,0
Tag 2	3	27	0,6	2,0	55	4,4	8,0
Tag 3	3	27	2,4	9,0	57	1,7	3,0
Tag 4	3	26	2,1	8,0	57	0,6	1,0
Gesamt	12	27	1,7	6,3	56	2,2	2,2

Präzision des Anwenders:

	(N)	Normalen Durchschnitt (Sek.)	Normalen SA (Sek.)	Normalen CV (%)	Abnormalen Durchschnitt (Sek.)	Abnormalen SA (Sek.)	Abnormalen CV (%)
Anw. 1	15	26	1,6	6,2	55	2,4	4,3
Anw. 2	15	26	1,2	4,7	56	1,5	2,6
Anw. 3	15	27	1,1	4,2	54	2,7	4,7
Gesamt	45	26	1,3	5,0	55	2,2	3,9

Präzision von Charge zu Charge:

	(N)	Normalen Durchschnitt (Sek.)	Normalen SA (Sek.)	Normalen CV (%)	Abnormalen Durchschnitt (Sek.)	Abnormalen SA (Sek.)	Abnormalen CV (%)
Charge 1	5	27	1,0	3,7	53	3,0	5,7
Charge 2	5	24	1,5	6,2	53	1,9	3,5
Charge 3	5	25	1,6	6,3	55	1,8	3,3
Gesamt	15	25	1,7	6,8	54	2,3	4,2

Abweichungsvergleich von Charge zu Charge über 3-Chargen ergab einen CV (Variationskoeffizient) von 6,8–und 4,2 bei normalen sowie abnormalen Vollblut-Kontrollwerten. Ein Vergleich zwischen 3 Anwendern ergab einen CV % von weniger als 10 bei beiden Levels.

***HINWEIS:** Die oben gelisteten CV-Werte beinhalten alle Systemkomponenten und die daraus folgenden Variablen: Kontrollmaterial, Testküvette und Gerät.*

Zusammenfassung über die Präzision

Bis zu sechs HEMOCHRON Jr. Geräte wurden Präzisionstests mit zwei Vollblut-Kontroll-Levels unterzogen: normalen und abnormalen. Die Geräte wurden täglich mehrmals getestet, um die angenommene Abweichung der Geräte zu errechnen. Die Geräte wurden außerdem mit der Vollblutkontrolle vier aufeinander folgende Tage lang getestet, um Abweichungen von Tag zu Tag zu errechnen. Auch Abweichungen aufgrund der Küvette oder des Anwenders wurden analysiert. Die Variation der Geräte lag innerhalb 10 % für beide Vollblut-Kontroll-Levels.

International Normalized Ratio (Internationale Normalisierte Ratio)

Der therapeutische Begrenzung der oralen Antikoagulantientherapie wird traditionell als Ratio des Patienten PT zu einem durchschnittlichen normalen PT ausgedrückt. Aufgrund der unterschiedlichen Prokoagulanseigenschaften verschiedener Thromboplastin-Typen wurde vom International Council for Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Hemostasis vorgeschlagen, dass jeder Hersteller von Thromboplastin-Reagens die Reaktionsstärke seines Produktes anhand der Normwerte der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angibt. Durch einen derartigen Vergleich wird dem Reagens ein ISI-Wert zugewiesen. Der ISI kann dann für die Umrechnung von Patientenratios zum INR verwendet werden.

Der angegebene INR soll unabhängig von der verwendeten Plasmareferenz sein und wurde mit Systemen korreliert, die einen ISI von 1,0 verwenden. In neuesten Berichten wurden weiterhin bestehende Unregelmäßigkeiten unter INR Testsystemen hervorgehoben. Einrichtungen können anhand ihrer Patientenpopulation und den vorhandenen Labortestsystemen ihre eigenen Grenzwerte für therapeutische Antikoagulation erstellen.

Das HEMOCHRON Jr. Mikrokoagulationsgerät rechnet das Vollblut PT-Ergebnis anhand von Regressionsdaten automatisch in die entsprechende INR um. Die INR Gleichungen und Plasma-äquivalenten Umrechnungen, die in die HEMOCHRON Jr. Geräte (HEMOCHRON Jr. II and HEMOCHRON Jr. Signature) einprogrammiert wurden, stützen sich auf klinische Daten unter Verwendung eines Reagens mit einem ISI von 1,0 (RecombiPlasTin®, IL, Lexington, MA) und eines automatisierten Koagulationsgerätes auf Plasmabasis (Electra 900, IL, Lexington, MA).

BESCHRÄNKUNGEN

Für die HEMOCHRON Jr. II oder HEMOCHRON Jr. Signature Mikrokoagulationsgeräte sind INR Werte zwischen 0,5 und 0,8 und zwischen 10 und 12, als „INR<0.8" und „INR>10" angezeigt. INR Werte unter 0,5 und über 12 werden als „Out of Range - Lo" und „Out of Range - Hi" angezeigt. Proben mit Hämatokritwerten unter 20 % oder über 55 % werden aufgrund der optischen Dichte außerhalb des Erkennungsbereichs des HEMOCHRON Jr. Mikrokoagulationsgerätes nicht empfohlen. Ein leichter Aufwärtstrend kann bei Hämatokrit-Proben zwischen 10 und 60 % verzeichnet werden. Dieser Trend ist klinisch nicht bedeutend und ist nur bei Hämatokrit-Extremen zu verzeichnen.

HEMOCHRON Jr. Citrate PT wird durch schlechte Anwendung, einschließlich Blutentnahme und Bluttransfer zum Probenschacht beeinflusst. Die Qualität der Blutprobe kann folgendermaßen beeinflusst werden:

– Schäumen oder Hämolyse der Probe
– Geronnenes oder teilweise geronnenes Blut
– Unerwartete Antikoagulation

Studienergebnissen zufolge kann es bei Patienten mit Anti-Phospholipid-Antikörpern oder Anti-Phospholipid-Syndrom zu Beeinträchtigungen kommen.[7,8,9]

Das HEMOCHRON Jr. Mikrokoagulationsgerät muss bei der Entnahme der Proben vorschriftsgemäß verwendet werden. Probenentnahme und -handhabung für alle Koagulationstests müssen sorgfältig nach den veröffentlichen Richtlinien sowie CDC Richtlinien und NCCLS Standards H21-A, H47-A und H03-A druchgeführt werden. Vorbereitung und Lagerung von Proben für Patientenbett-Koagulationstests mit Vollblut unterliegen strengeren Vorgaben als entsprechende Plasma-Assays.

Wie bei allen diagnostischen Tests müssen Testergebnisse des HEMOCHRON Jr. hinsichtlich des Befindens und der Antikoagulantientherapie jedes Patienten beurteilt werden. Testergebnisse, die nicht mit dem klinischen Zustand des Patienten übereinstimmen, sollten wiederholt oder durch zusätzliche Testdaten ergänzt werden.

VORSICHTSMASSNAHMEN BEI VERWENDUNG

KEINE Küvetten verwenden, die das auf der Packung angegebene Verfallsdatum überschritten haben, oder unsachgemäß gelagert wurden.

Die Küvette **NICHT** gewaltsam in das Gerät drücken. Sollte das Einführen Schwierigkeiten bereiten, die Küvette vorsichtig herausnehmen und den Schacht kontrollieren. Eventuelle Blockierungen vor einem weiteren Einsatz des Gerätes entfernen (siehe Kapitel „Service und Wartung" des entsprechenden HEMOCHRON Jr. Benutzerhandbuchs)

BEEINTRÄCHTIGENDE SUBSTANZEN

Auf Thromboplastin basierende Proben sind anfällig für Antikoagulantien wie Heparin und Lupus Antikoagulans. Das PT Ergebnis kann auch von vielen Begleitmedikamenten beeinflusst werden. Außer extremen Hämatokritwerten (siehe Begrenzungen) wurden keine Substanzen, die auf die Vollblutuntersuchung, nicht aber auf Tests auf Plasmabasis Einfluss haben, festgestellt.

QUALITÄTSKONTROLLE (QK)

Routinemäßige Test zur Qualitätskontrollen und -verfolgung sollten Bestandteil eines umfassenden Qualitätssicherungsprogramm sein. HEMOCHRON Jr.-Qualitätskontroll-Produkte sind erhältlich und machen die routinemäßige Kontrollen einfach und erschwinglich.

Tägliche QK der Geräte

Das HEMOCHRON Jr. sollte nach 8-stündiger Verwendung auf zwei Kontroll-Levels auf seine Qualität überprüft werden. Zur Unterstützung bei den täglichen Qualitätsprüfungen kann die Elektronische Qualitätskontrolle für eine zweistufige Prifung des Geräts verwendet werden. Detaillierte Anweisungen zur Verwendung des jeweiligen HEMOCHRON-Geräts finden Sie im Benutzerhandbuch.

QK der HEMOCHRON Jr. Testküvetten

Jede ***Lieferung*** von HEMOCHRON Jr. Citrate PT-Küvetten muss zur Leistungsvalidierung einer zweistufigen Flüssigkeits-Qualitätskontrolle unterzogen werden:

- Bei Erhalt einer neuen Lieferung, UND
- Nach Erhalt alle 30 Kalendertage

Nach der erfolgreichen Leistungsprüfung der Küvetten wird keine weitere Flüssigkeits-Qualitätskontrolle benötigt, es sei denn, es tritt eine Änderung der klinischen Ergebnisse auf.

Die Leistungsprüfung kann mit Hilfe der entsprechenden HEMOCHRON Jr. Mikrokoagulations-Vollblut-Qualitätskontrollprodukte geschehen. Akzeptable Leistungsbereiche und deren Anwendung auf die Citrate PT-Testküvette werden mit jedem Qualitätskontrollproduktkit geliefert.

HEMOCHRON® Jr.

Whole Blood Microcoagulation Systems

Citrate Prothrombin Time (PT)
Tiempo de protrombina (PT) con citrato

Folleto

Español

Para uso diagnóstico *in vitro*

APLICACIÓN

El HEMOCHRON® Jr. Citrate PT es una prueba de microcoagulación unitaria para llevar a cabo un tiempo de protrombina cuantitativo de una etapa. La prueba del Citrate PT se lleva a cabo utilizando una muestra de sangre total venosa únicamente en instrumentos de microcoagulación HEMOCHRON Jr. Signature y HEMOCHRON Jr. II. Los instrumentos son portátiles y el uso de muestras citradas permite llevar a cabo la prueba en el centro sanitario o en un laboratorio satélite o central. Los instrumentos no están pensados para uso doméstico.

***NOTA:** Este HEMOCHRON-Jr. Citrate PT no está pensado para uso con las versiones anteriores del HEMOCHRON-Jr.*

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

El HEMOCHRON Jr. Citrate PT, una prueba de la ruta de coagulación extrínseca, se lleva a cabo utilizando sangre total venosa citrada. El uso de muestras citradas permite llevar a cabo la prueba en el centro sanitario o en un laboratorio satélite o central. Los sistemas de prueba con sangre total eliminan muchas de las variables conocidas por afectar a la fiabilidad de la prueba plasmática del tiempo de protrombina (PT), incluyendo el manejo y el tratamiento de las muestras. Dado que se requiere poca cantidad de muestra, los resultados del PT se obtienen en menos de cinco minutos. Además, debido a que la muestra se lleva a cabo utilizando sangre total venosa citrada, la prueba se puede realizar hasta dos-horas después de la toma de muestras sin afectar a-los resultados de la prueba.

Las pruebas a pie de cama resultan especialmente valiosas durante los procedimientos y las intervenciones terapéuticas que requieran el seguimiento de anticoagulantes por vía oral y la evaluación de la hemostasis.

PRINCIPIO DE OPERACIÓN

Los instrumentos de HEMOCHRON Jr. utilizan un mecanismo mecánico de coagulación de punto final en el que tiene lugar la formación de coágulos dentro de la célula de Citrate PT de citrato desechable. Tras la introducción de la muestra de sangre total, el instrumento mide con precisión 15 microlitros de sangre y se mueve de forma automática hasta el canal de prueba que se encuentra dentro de la célula de Citrate PT. El resto de la muestra de sangre, no necesario para la prueba, se vierte de forma automática en el canal de residuos de la célula. De igual forma, se lleva a cabo la mezcla de la muestra/reactivo y el comienzo de la prueba de forma automática, sin necesitar la interacción con el operador. Una vez mezclada con el reactivo, la muestra se mueve adelante y atrás dentro del canal de prueba y se controla la formación del coágulo.

El mecanismo de detección del coágulo consiste en una serie de detectores ópticos LED alineados con el canal de prueba de la célula. Se mide la velocidad a la que la muestra de sangre se mueve entre los detectores. Una vez que comienza la formación del coágulo, se impide el flujo de la sangre y el movimiento se ralentiza. El instrumento reconoce que se ha alcanzado el punto final de coagulación cuando el movimiento disminuye por debajo de una velocidad predeterminada. El instrumento muestra los números para sangre total convertidos de forma matemática al Coeficiente Internacional Normalizado (INR) y al valor equivalente plasmático. El tiempo Citrate PT para sangre total se puede mostrar pulsando y manteniendo la tecla **START** del instrumento.

REACTIVOS

Cada caja de células de prueba del Citrate PT contiene:

- 45 bolsas, cada una de las cuales contiene una célula de prueba del HEMOCHRON Jr. Citrate PT y un desecante

La célula de prueba del Citrate PT es una cámara de prueba desechable independiente que contiene una precarga de una preparación seca de tromboplastina, sales cálcicas, estabilizantes y disoluciones tampón. Cada célula está empaquetada de forma individual en una bolsa. Las bolsas de las células tienen estampada la fecha de caducidad específica del lote.

***ADVERTENCIA:** Todas las células de prueba utilizadas deben considerarse como material potencialmente infeccioso, manipularse con cuidado, y eliminarse utilizando las normas de eliminación de residuos médicos.*

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Cuando se almacenan refrigeradas (2–8°C), las células de Citrate PT envasadas en bolsas de papel de aluminio permanecen estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. El almacenamiento a temperatura ambiente (15–30°C) es opcional para las células envasadas en bolsas que no estén abiertas. Las células de Citrate PT no se deberían exponer a temperaturas superiores a 37°C.

***NOTA:** El cambio de la fecha de caducidad a temperatura ambiente se puede prolongar durante como máximo 12 semanas, pero no debe exceder nunca de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Resulta necesario cambiar la fecha de caducidad si se almacena a temperatura ambiente, y se debería indicar completando la sección de información de almacenamiento de la tabla "Performance Verified" (Funcionamiento verificado) que se encuentra en el lateral de cada caja de células. Para una vida en almacenamiento óptima, es recomendable abrir la bolsa de la célula inmediatamente antes del uso.*

INSTRUCCIONES DE OPERACIÓN

Antes de llevar a cabo cualquier ensayo, el usuario debería consultar el manual del operador del HEMOCHRON Jr. II o del HEMOCHRON Jr. Signature para obtener unas instrucciones de operación detalladas.

El instrumento se acciona insertando una célula en el instrumento, dejándola calentar, introduciendo una muestra de sangre total y pulsando la tecla **START**. A continuación, se llevará a cabo de forma automática la medición de la muestra, la mezcla de la muestra/reactivo, el comienzo de la-prueba y la detección del coágulo.

Material suministrado

– Células de prueba del HEMOCHRON Jr. Citrate PT precargadas.

Material necesario, pero no suministrado

– Únicamente HEMOCHRON Jr. II o HEMOCHRON Jr. Signature
– Tubo al vacío que contenga citrato de sodio (3,8 % o 3,2 %) y una aguja para la extracción de sangre
– Jeringas de plástico de 1 mL o 3 mL, aguja del calibre 21 o 23 (para toma de muestras con jeringa)

TOMA Y MANEJO DE LAS MUESTRAS

Para obtener una muestra de sangre, siga las directrices del centro y del NCCLS (H21-A, H47-A y H03-A) para la obtención de muestras para las pruebas de coagulación.

***NOTA:** Las muestras de sangre para las pruebas se deberían recoger al menos 5 minutos antes de realizar la prueba para permitir una mezcla adecuada del citrato de sodio con la muestra. Los resultados óptimos se obtienen cuando las muestras se someten a las pruebas antes de una hora, y se mantienen a temperatura ambiente hasta que se realizan las pruebas.*

No extraiga sangre desde una línea de acceso heparinizada, un catéter o un catéter intravenoso heparinizado.

Cuando tome muestras a través de líneas de sangre permanentes, lave bien el puerto de acceso siguiendo los-procedimientos del centro.

1. Recoja una muestra de 5 mL de sangre utilizando una jeringa o un tubo al vacío.
2. Si se utiliza un sistema de toma de muestras con jeringa, una a la jeringa una aguja de transferencia. Perfore con cuidado el tapón de un tubo al vacío que contenga citrato de sodio (3,8 % o 3,2 %) y deje que la sangre entre en el tubo hasta que se detenga el flujo. Mezcle suavemente. Deseche la jeringa junto con la aguja de-transferencia.
3. Antes de realizar la prueba, invierta el tubo de ensayo al menos cuatro veces para asegurarse de la mezcla completa de la muestra.
4. Dispense una gota de sangre citrada en el pocillo para la muestra de la célula de prueba; llene desde el fondo del pocillo hasta arriba. Esto se puede hacer con o sin una aguja de transferencia. Se debe añadir una cantidad de sangre suficiente directamente al pocillo de muestras central para llenarlo justo hasta arriba. En caso de que una gota grande de sangre sobresalga del pocillo de muestras central, empújela hasta el pocillo de muestras exterior.
5. Pulse la tecla **START**.

CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

Intervalo Normal

Se evaluaron los sistemas de microcoagulación HEMOCHRON Jr. utilizando sangre total fresca citrada obtenida de donantes voluntarios normales. En la tabla 1 se presentan los resultados obtenidos utilizando concentraciones de citrato de 3,8 % (N=155) y 3,2 % (N=59).

***NOTA:** Los valores normales que aparecen en la tabla 1 se han establecido para el reactivo de tromboplastina de bajo Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) empleado en la prueba del Citrate PT (ISI de aproximadamente 1,0). Para un uso clínico óptimo, cada centro debería establecer su propio intervalo normal y el intervalo objetivo de la anticoagulación terapéutica basándose en su población de pacientes.*

Tabla 1		3,2 %	3,8 %
RESULTADOS INR	promedio	1,1	1,0
	DE	0,2	0,2
	n	59	155
	intervalo (± 2 DE)	0,8–1,5	0,8–1,4
SANGRE ENTERA SEGUNDOS	promedio	23	22
	DE	1,5	1,6
	n	59	155
	intervalo (± 2 DE)	20–26	18,8–25,4

Los valores del PT para sangre total menores de 15-segundos o INR 0,5 son indicativos de una excesiva activación de la coagulación de la sangre, debida posiblemente a la toma o al tratamiento de las muestras, y deberían repetirse. El INR mostrado a la conclusión del ensayo es indicativa del grado hasta el que se disminuyen estos factores de coagulación en presencia de una terapia anticoagulante por vía oral. La tromboplastina (procedente de cerebro de conejo) del HEMOCHRON Jr. Citrate PT presenta un ISI de aproximadamente 1,0, que proporciona una sensibilidad óptima para los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Los resultados del PT plasmático mostrados en los modelos HEMOCHRON Jr. II y HEMOCHRON Jr. Signature están basados en un valor que corresponde a un ISI de reactivo de laboratorio de 1,0. Los distintos sistemas reactivos plasmáticos de PT presentan diversos intervalos normales y sensibilidades al factor de coagulación. Los valores del PT mostrados en la tabla 2 reflejan los valores equivalentes esperados utilizando un reactivo de laboratorio de ISI 1,0.

Sensibilidad de la prueba del HEMOCHRON Jr. Citrate PT a la deficiencia de factor

El HEMOCHRON Jr. Citrate PT (lote de muestra único) se probó con una preparación de sangre total estándar que se preparó con niveles conocidos de factores de coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX, y X), y factor V. A medida que el nivel combinado de factores disminuye por debajo de 35 %, el valor del PT aumenta por encima del límite del intervalo superior (25,8-s para sangre total). El HEMOCHRON Jr. Citrate PT se comparó con un PT plasmático de laboratorio utilizando un reactivo de tromboplastina estándar (Dade, Baxter Healthcare Corporation, Dade Division, Miami, FL) y un Electra 900 (IL, Lexington, MA), como se muestra en la Fig. 1.

Linealidad de la respuesta del HEMOCHRON Jr. Citrate PT al nivel de coagulante.

Se empleó un estudio de dilución para demostrar la linealidad de los resultados del Citrate PT al nivel de-coagulante. La Fig. 2 demuestra una linealidad de la-respuesta entre 1,0 INR y más de 10 INR. En el gráfico, el INR es de 1,56 al 50 % de actividad coagulante, 1,84 al 40 % de actividad del coagulante, y 2,48 a 30 % de actividad del coagulante.

Resumen de la sensibilidad y la linealidad

El instrumento HEMOCHRON Jr. y la célula de prueba del Citrate PT para sangre total se probaron frente a un ensayo plasmático de laboratorio estándar para evaluar la sensibilidad de la prueba para sangre total en relación con este ensayo plasmático estándar. Los sustratos utilizados en la prueba plasmática fueron plasmas con una concentración decreciente de factor de coagulación dependiente de la vitamina K. Los resultados de las pruebas plasmáticas y para sangre total se sometieron a un análisis estadístico. Los resultados mostraron una sensibilidad al factor de coagulación similar para el HEMOCHRON Jr. Citrate PT y para el PT de laboratorio. Se estableció la linealidad del Citrate PT hasta un INR de 10 utilizando un ensayo de diluciones estándar.

Calibración del HEMOCHRON Jr. Citrate PT hasta el INR

Se evaluó el Citrate PT utilizando muestras procedentes de un sitio clínico para establecer la conversión de los resultados del PT para sangre total al-INR. En este análisis, se recogieron muestras de sangre (N=74) de pacientes que recibían una terapia con anticoagulantes por vía oral. Se analizó una muestra de esta espécimen de sangre total citrada utilizando la prueba HEMOCHRON Jr. y se centrifugó una segunda muestra, analizando el plasma resultante con ayuda de un analizador Electra 900 (IL, Lexington, MA) y un reactivo Dade Innovin (Dade, Miami, FL). El resultado de este análisis fue una conversión directa del valor para sangre total al INR, según se muestra en el cuadro de conversión de la Tabla 2.

Comparación clínica entre el HEMOCHRON Jr. Citrate PT y el PT de laboratorio

El HEMOCHRON Jr. Citrate PT se sometió a validación clínica en cuatro sitios clínicos. Se recogieron muestras de sangre citradas (3,2 %) (N=233) de 233-pacientes que recibieron una terapia con anticoagulantes por vía oral. Las muestras se analizaron utilizando el HEMOCHRON Jr., analizando una segunda alícuota en el laboratorio con un-ensayo basado en plasma utilizando Dade Innovin (Dade, Miami, FL) en un analizador Electra 900 (IL, Lexington, MA). En la Fig. 3 se muestran los-resultados.

Resumen del análisis de correlación

Se estudió la correlación del Citrate PT y del PT de laboratorio con un diseño de muestra dividida. Se trató cada una de las muestras de sangre venosa con citrato de sodio (3,2 %) y se probaron en el HEMOCHRON Jr., mientras que se envió otra muestra citrada de la misma venopunción al laboratorio para su tratamiento y medición del PT plasmático. Se llevó a cabo un estudio de calibración inicial para producir la conversión del resultado del PT para sangre total citrada al INR. Una validación posterior demostró el alto grado de correlación del HEMOCHRON Jr. Citrate PT al de laboratorio.

Cuadro de conversión representativo

Basándose en un análisis mediante regresión lineal de pruebas pareadas utilizando el HEMOCHRON Jr. PT para sangre total citrada y un ensayo del PT plasmático con un reactivo de tromboplastina con un ISI de 1,0, se generó una conversión directa del PT de la sangre total (s) al INR de laboratorio. El cuadro de conversión mostrado se programa en el instrumento HEMOCHRON Jr. Esta conversión está basada en los datos comparativos obtenidos de un sitio clínico y confirmados en tres sitios clínicos adicionales.

***NOTA:** Los resultados del PT plasmático son específicos para el reactivo y el instrumento de prueba. La conversión del PT plasmático está basada en datos comparativos y depende de las limitaciones del ensayo plasmático. El INR se calcula directamente a partir del valor del PT para sangre total, basándose en un análisis de regresión. El PT equivalente plasmático se calcula a partir del INR basándose en un ISI de 1,0. Los centros pueden desarrollar su propio conversión individualizada que corresponda a un sistema de reactivo e instrumento específico por medio de la realización de un estudio comparativo del PT para sangre total y del PT plasmático.*

Tabla 2

sangre total (s)	INR	Plasma (s)	sangre total (s)	INR	Plasma (s)	sangre total (s)	INR	Plasma (s)
22	0,8	8	41	3,1	31	60	5,4	54
23	1,0	10	42	3,2	32	61	5,5	55
24	1,1	11	43	3,4	34	62	5,6	56
25	1,2	12	44	3,5	35	63	5,8	58
26	1,3	13	45	3,6	36	64	5,9	59
27	1,4	14	46	3,7	37	65	6,0	60
28	1,6	16	47	3,8	38	66	6,1	61
29	1,7	17	48	4,0	40	67	6,2	62
30	1,8	18	49	4,1	41	68	6,4	64
31	1,9	19	50	4,2	42	69	6,5	65
32	2,0	20	51	4,3	43	70	6,6	66
33	2,2	22	52	4,4	44	71	6,7	67
34	2,3	23	53	4,6	46	72	6,8	68
35	2,4	24	54	4,7	47	73	7,0	70
36	2,5	25	55	4,8	48			
37	2,6	26	56	4,9	49			
38	2,8	28	57	5,0	50			
39	2,9	29	58	5,2	52			
40	3,0	30	59	5,3	53			

Notas al pie de la tabla 2

1. Cuando se lleva a cabo una prueba, el INR se calcula directamente a partir del valor del PT para sangre total, basándose en un análisis por regresión.
2. El cuadro de conversión mostrado es específico para un PT plasmático utilizando un reactivo PT particular asumiendo un ISI de 1,0. Debido a la variabilidad de los reactivos y de los instrumentos de prueba, los distintos sistemas de ensayo (un sistema consiste en una combinación de reactivo e instrumento) producirán distintas conversiones. Los centros pueden desear establecer su propio intervalo de funcionamiento y su cuadro de conversión para el reactivo específico empleado en su laboratorio clínico. Entonces, se puede utilizar tal conversión en lugar de la conversión plasmática mostrada en los instrumentos. Se advierte a los centros que elijan realizar conversiones personalizadas que la conversión de sangre total a plasma sólo es relevante para una combinación de reactivo de tromboplastina e instrumento. Los cambios de cualquiera de los componentes requieren una reevaluación de la correlación personalizada.
3. El tiempo de coagulación para sangre total HEMOCHRON Jr. se mide de forma interna hasta la décima de segundo más cercana y se redondea al número entero más cercano para mostrarlo. Este procedimiento de redondeo puede tener como resultado diferencias entre el valor mostrado por el instrumento y el valor mostrado en la tabla de conversión.
4. El intervalo registrable útil desde el punto de vista clínico varía hasta un valor de INR de 7,0, basado en los datos clínicos presentados en la Tabla 2.

PRECISIÓN

Estudios internos de precisión

Se evaluó la precisión de un sistema de microcoagulación HEMOCHRON Jr. llevando a cabo múltiples ensayos del Citrate PT de microcoagulación HEMOCHRON Jr. utilizando controles de sangre total liofilizada normales y anormales. Los ensayos se llevaron a cabo en dos días de prueba separados utilizando hasta seis instrumentos con los siguientes resultados. Los valores de precisión de HEMOCHRON Jr. se expresan como tiempos de coagulación para sangre total en segundos.

	(N)	Media (s)	DE (s)	CV (%)
Normal	55	26	1,9	7,4
Anormal	55	55	2,7	5,0

Precisión entre días:

	(N)	Normal Media (s)	Normal DE (s)	Normal CV (%)	Anormal Media (s)	Anormal DE (s)	Anormal CV (%)
Día 1	3	27	1,6	6,0	56	2,2	4,0
Día 2	3	27	0,6	2,0	55	4,4	8,0
Día 3	3	27	2,4	9,0	57	1,7	3,0
Día 4	3	26	2,1	8,0	57	0,6	1,0
Total	12	27	1,7	6,3	56	2,2	2,2

Precisión del operador:

	(N)	Normal Media (s)	Normal DE (s)	Normal CV (%)	Anormal Media (s)	Anormal DE (s)	Anormal CV (%)
Op. 1	15	26	1,6	6,2	55	2,4	4,3
Op. 2	15	26	1,2	4,7	56	1,5	2,6
Op. 3	15	27	1,1	4,2	54	2,7	4,7
Total	45	26	1,3	5,0	55	2,2	3,9

Precisión entre lotes:

	(N)	Normal Media (s)	Normal DE (s)	Normal CV (%)	Anormal Media (s)	Anormal DE (s)	Anormal CV (%)
Lote 1	5	27	1,0	3,7	53	3,0	5,7
Lote 2	5	24	1,5	6,2	53	1,9	3,5
Lote 3	5	25	1,6	6,3	55	1,8	3,3
Total	15	25	1,7	6,8	54	2,3	4,2

La comparación de la variabilidad entre lotes de tres (3) lotes tuvo como resultado un % CV de 6,8 y 4,2 para los valores para sangre total de control normal y anormal respectivamente. Una comparación entre tres (3) operadores produjo un % CV menor de 10 en ambos niveles.

***NOTA:** Los valores del coeficiente de variación (CV) mostrados anteriormente incluyen todos los componentes del sistema y sus variables posteriores, a saber, material de control, célula de prueba e instrumento.*

Resumen de la precisión

Se sometieron hasta seis instrumentos HEMOCHRON Jr. a pruebas de precisión con dos niveles de control de sangre total, normal y anormal. Los instrumentos se probaron repetidamente en un día para establecer la variación esperada entre instrumentos. También se probaron los instrumentos con el control de sangre total para cuatro días consecutivos para establecer la variación esperada entre días. También se analizó la variación debida al lote de células y al operador. Se obtuvo que la variación de los instrumentos estaba dentro del 10 % para ambos niveles de control de sangre total.

International Normalized Ratio (Coeficiente Internacional Normalizado)

El intervalo terapéutico de la terapia con anticoagulantes por vía oral se expresa tradicionalmente como la relación entre el PT del paciente y el PT medio normal. Debido a la variable naturaleza procoagulante de las distintas tromboplastinas, el Comité del consejo internacional de estandarización de la Sociedad internacional de trombosis y hemostasis ha propuesto que cada fabricante de reactivos de tromboplastina identifique la concentración de su preparación en comparación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Tal comparación tiene como resultado la asignación de un ISI para el reactivo. Después, el ISI se puede utilizar para convertir las relaciones de los pacientes al INR.

Se designa que el INR registrado es independiente de la referencia de plasma utilizada y se ha correlacionado con los sistemas utilizando un ISI de 1,0. Los informes recientes han enfatizado la persistencia de una falta de coherencia entre los sistemas de prueba del INR. Los centros pueden desear establecer su propio intervalo objetivo de anticoagulación terapéutica basándose en su población de pacientes y en su sistema de prueba de laboratorio.

El instrumento de microcoagulación convierte de forma automática el resultado del PT para sangre total en su INR correspondiente, basándose en datos de regresión. Las ecuaciones INR y las conversiones en valores equivalentes plasmáticos programadas en los instrumentos HEMOCHRON Jr. (HEMOCHRON Jr. II y HEMOCHRON Jr. Signature) se basan en datos clínicos que utilizan un reactivo con un ISI de 1,0 (RecombiPlasTin®, IL, Lexington, MA) y un instrumento de coagulación automatizado basado en plasma (Electra 900, IL, Lexington, MA).

LIMITACIONES

Para los instrumentos de microcoagulación HEMOCHRON Jr. II o HEMOCHRON Jr. Signature, los valores del INR entre 0,5 y 0,8 y entre 10 y 12 se muestran respectivamente como "INR<0.8" y "INR>10". Los valores de INR por debajo de 0,5 y de 12 se muestran como "Out of Range – Lo" (fuera del intervalo, bajo) y-"Out of Range – Hi" (fuera del intervalo, alto) respectivamente. No se recomiendan las muestras con un hematocrito menor de 20-% o mayor de 55 %, debido a que presentan una densidad óptica fuera del nivel de detección del instrumento de microcoagulación HEMOCHRON Jr. Se puede observar una ligera tendencia creciente en las muestras con hematocrito entre 10 y 60-%. Esta tendencia no es significativa clínicamente, y aparece únicamente en los extremos de hematocrito.

El HEMOCHRON Jr. Citrate PT está afectado por las malas técnicas que incluyen la extracción de sangre y la transferencia de la sangre al pocillo de muestras. La calidad de la muestra de sangre puede verse afectada por:

– Espumación o hemólisis de la muestra
– Sangre coagulada o parcialmente coagulada
– Anticoagulación inesperada

Los estudios indican que pueden surgir interferencias en los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos o con síndrome antifosfolípido.[7,8,9]

El instrumento de microcoagulación HEMOCHRON Jr. requiere las técnicas adecuadas para la toma de muestras. La toma y el manejo de las muestras para todas las pruebas de coagulación requiere un seguimiento cuidadoso de las directrices publicadas en el presente documento así como a las directrices CDC y a los estándares del NCCLS H21-A, H47-A y H03-A. La preparación y el almacenamiento de las muestras para las pruebas de coagulación en centros sanitarios que empleen sangre total son más estrictas que los ensayos plasmáticos correspondientes.

Al igual que con todas las pruebas de diagnóstico, los resultados de la prueba HEMOCHRON Jr. se deberían escrutar en vistas del estado específico de un paciente y de la terapia con anticoagulantes. Se debería repetir cualquier resultado que muestre una falta de coherencia con el estado clínico del paciente, o se debería sustituir por datos de pruebas adicionales.

PRECAUCIONES DURANTE LA OPERACIÓN

NO utilice células que hayan superado su fecha de-caducidad marcada, o que se hayan almacenado de-forma inapropiada.

NO fuerce la entrada de una célula en el instrumento. Si-encuentra resistencia a la inserción, retire con cuidado la célula y examine la ranura de la célula. Retire cualquier obstrucción antes de intentar volver a utilizar el instrumento (consulte Servicio y mantenimiento en el manual del operador del HEMOCHRON Jr. apropiado).

SUSTANCIAS INTERFERENTES

Los ensayos basados en tromboplastina son susceptibles a la interferencia de otros anticoagulantes tales como heparina, así como el anticoagulante de lupus. Muchas medicaciones concomitantes también pueden afectar al resultado del PT. Aparte de los valores extremos de hematocrito (consulte Limitaciones), no se han identificado sustancias que interfieran con los ensayos con sangre total pero no con las pruebas basadas en plasma.

CONTROL DE CALIDAD (CC)

Las pruebas y el seguimiento del control de calidad rutinario deberían formar parte de un completo programa de garantía de la calidad. Se encuentran disponibles productos para el control de calidad de la HEMOCHRON Jr. para llevar a cabo CC rutinarios convenientes y con un precio asequible.

CC diario del instrumento

Se debería controlar la calidad del HEMOCHRON Jr. en dos niveles de control una vez cada 8 horas de operación. Para ayudar a llevar a cabo el CC diario se dispone de un sistema de control electrónico que puede proporcionar una verificación a dos niveles del instrumento. Vea el manual del operario para obtener instrucciones más detalladas acerca del instrumento específico HEMOCHRON.

CC de las células de prueba HEMOCHRON Jr.

Se deberían validar todas y cada una de las cajas de células HEMOCHRON Jr. Citrate PT en lo que respecta a su funcionamiento a dos niveles de calidad de control de líquido:

- Cuando se recibe un nuevo envío, y
- Una vez cada 30 días a partir de entonces

Una vez que se ha verificado positivamente su funcionamiento del modo expuesto arriba, las células no requerirán ningún otro control de calidad de líquido adicional a no ser que se sospeche la existencia de un cambio en los resultados clínicos.

La verificación de funcionamiento se puede realizar utilizando los productos adecuados para el control de calidad de la microcoagulación de la sangre HEMOCHRON Jr. En cada kit de producto de control de calidad se incluyen los intervalos de funcionamiento aceptables y cómo aplicarlos a las células de prueba Citrate PT.

HEMOCHRON® Jr.

Whole Blood Microcoagulation Systems

Citrate Prothrombin Time
Temps de prothrombine ou temps de Quick (PT) activé sur citrate

Notice du produit

Francais

Pour utilisation diagnostique *in vitro*

UTILISATION PRÉVUE

Le test HEMOCHRON® Jr. Citrate PT est un test quantitatif unitaire de microcoagulation destiné à déterminer en une seule opération le temps de prothrombine ou temps de Quick. Le test Citrate PT est effectué exclusivement sur les instruments de microcoagulation HEMOCHRON Jr. Signature et HEMOCHRON Jr. II sur un échantillon de sang total veineux citraté. Les instruments sont portatifs et l'utilisation d'échantillons citratés permet de réaliser le test au poste de soins ou dans un laboratoire annexe ou central. Les instruments ne sont pas destinés à une utilisation à domicile.

***REMARQUE:** Ce test HEMOCHRON Jr. Citrate PT ne doit pas être utilisé avec les versions antérieures de l'instrument HEMOCHRON Jr.*

RÉSUMÉ ET EXPLICATIONS

Le test HEMOCHRON Jr. Citrate PT est une mesure de la voie extrinsèque de coagulation réalisée sur du sang total veineux citraté. L'utilisation d'échantillons citratés permet de réaliser le test au poste de soins ou dans un laboratoire annexe ou central. Les systèmes de test sur sang total éliminent un grand nombre de variables connues pour nuire à la fiabilité du test du temps de prothrombine ou temps de Quick (PT) du plasma, notamment en matière de manipulation et de traitement des échantillons.1 Dans la mesure où seul un traitement minimal des échantillons est nécessaire, les résultats du test PT sont obtenus en moins de cinq minutes. En outre, l'utilisation d'un échantillon de sang total veineux citraté permet de pratiquer l'analyse deux heures après le prélèvement sans affecter les résultats.

Le test au chevet est particulièrement précieux au cours des procédures et des interventions thérapeutiques nécessitant la surveillance d'anticoagulants oraux et l'évaluation de l'hémostase.

PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT

Les instruments de microcoagulation HEMOCHRON Jr. mettent en œuvre une méthode mécanique de coagulation au point de virage au cours de laquelle la formation du caillot s'effectue dans la cuvette jetable Citrate PT. Après l'introduction de l'échantillon de sang total, l'instrument mesure avec précision 15 microlitres de sang et les transfère automatiquement dans le canal d'analyse de la cuvette Citrate PT. Le reste de l'échantillon de sang, non utilisé pour l'analyse, est automatiquement aspiré dans le canal d'évacuation de la cuvette. Le mélange du réactif et de l'échantillon, ainsi que le lancement du test s'effectuent automatiquement sans intervention d'un opérateur. Après avoir été mélangé au réactif, l'échantillon revient en arrière puis repart dans le canal d'analyse où le système surveille la formation du caillot.

Le mécanisme de détection du caillot se compose de deux capteurs optiques à diodes électroluminescentes alignés sur le canal d'analyse de la cuvette. Le système mesure la vitesse de passage du sang entre les deux détecteurs. Dès que le caillot commence à se former, celui-ci freine le flux sanguin et ralentit son mouvement. L'instrument considère que le caillot est bien formé lorsque le mouvement tombe en dessous d'une vitesse prédéfinie. L'instrument affiche les chiffres sang total convertis mathématiquement en valeurs Rapport international normalisé (INR) et en valeurs équivalent plasma. La valeur Citrate PT du sang total peut être affichée en appuyant sur la touche **START** (Démarrer) et en la laissant enfoncée.

RÉACTIFS

Chaque boîte de cuvettes d'analyse HEMOCHRON Jr. Citrate PT contient :

- 45 étuis contenant chacun une cuvette d'analyse HEMOCHRON Jr. Citrate PT et un dessiccatif

La cuvette d'analyse Citrate PT est une chambre d'analyse jetable, préremplie d'une préparation lyophilisée à base de thromboplastine, de sels de calcium, de stabilisants et de tampons. Chaque cuvette est conditionnée individuellement dans une poche. Les étuis contenant les cuvettes portent une date de péremption spécifique au-lot.

***ATTENTION:** Toutes les cuvettes d'analyse utilisées doivent être considérées comme potentiellement infectieuses, manipulées avec précaution et jetées conformément à la politique d'élimination des déchets médicaux en vigueur.*

STOCKAGE ET STABILITÉ

Conservées au réfrigérateur (2 à 8 °-C), les cuvettes Citrate PT contenues dans des étuis en aluminium sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée. Une conservation à température ambiante (15 à 30 ° C) est possible si les étuis contenant les cuvettes n'ont pas été ouvertes. Les cuvettes Citrate PT ne doivent pas être exposées à des températures supérieures à 37 ° C.

***REMARQUE:** À température ambiante, les cuvettes peuvent être redatées à 12 semaines maximum, sans jamais dépasser la date de péremption indiquée. Une redéfinition de la date de péremption est nécessaire en cas de stockage à température ambiante et cette nouvelle date doit être ajoutée aux informations de stockage du tableau « Performance Verified » (Performance vérifiée) figurant sur le côté de chaque boîte de cuvettes. Pour une durée de conservation optimale, il est recommandé d'ouvrir la étui contenant la cuvette au moment de l'utilisation.*

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Avant de procéder à un dosage, l'utilisateur doit consulter le manuel d'utilisation HEMOCHRON Jr. II ou HEMOCHRON Jr. Signature pour obtenir tous les détails concernant son utilisation.

Pour faire fonctionner l'instrument, insérer une cuvette, introduire un échantillon de sang total et appuyer sur la touche **START**. L'analyse de l'échantillon, le mélange échantillon/réactif, le lancement du test et la détection du caillot s'effectuent ensuite automatiquement.

Matériels Fournis

– Cuvettes pré-remplies pour test HEMOCHRON Jr. Citrate PT

Matériels Nécessaires Mais Non Fournis

– Uniquement HEMOCHRON Jr. II ou HEMOCHRON Jr. Signature
– Tube sous vide contenant du citrate de sodium (3,8 ou 3,2 %) et aiguille de prélèvement de sang
– Seringues en plastique de 1 mL ou 3 mL munies d'une aiguille 23G ou 21G (pour prélèvement avec seringue)

PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION D'ÉCHANTILLONS

Il est recommandé de suivre les procédures de prélèvement sanguin pour analyse de la coagulation décrites dans les documents H21-A, H47-A et H03-A du NCCLS.

***REMARQUE:** Les échantillons sanguins à analyser doivent être prélevés au moins 5 minutes avant l'analyse pour permettre l'obtention d'un mélange homogène du citrate de sodium et de l'échantillon. Des résultats optimaux sont obtenus lorsque les échantillons sont analysés dans l'heure qui suit le prélèvement et maintenus à température ambiante jusqu'au test.*

Ne pas prélever de sang depuis une tubulure héparinée, un verrou hépariné ou un verrou d'héparine à demeure.

En cas de prélèvement sur une ligne à demeure, purger soigneusement le raccord conformément aux procédures en vigueur dans l'institution.

1. Prélever un échantillon de sang de 5 mL à l'aide d'une seringue ou d'un tube sous vide.
2. En cas d'utilisation d'un système de prélèvement comportant une seringue, fixer une aiguille de transfert sur la seringue. Perforer avec précaution le septum d'un tube sous vide contenant du citrate de sodium (3,8 ou 3,2 %) et laisser le sang pénétrer dans le tube jusqu'à ce que le flux cesse. Mélanger doucement. Jeter la seringue porteuse de l'aiguille de transfert.
3. Avant l'analyse, retourner le tube au moins quatre fois pour assurer le mélange homogène de l'échantillon.
4. Déposer une goutte de sang citraté dans le puits à échantillon de la cuvette d'analyse en veillant à le remplir du bas vers le haut. Ceci peut être effectué avec ou sans aiguille de transfert. Une quantité suffisante de sang doit être ajoutée directement dans le puits à échantillon central de manière à le remplir complètement. Si une grosse goutte de sang déborde du puits à échantillon central, évacuer l'excès dans le puits à échantillon externe.
5. Appuyer sur la touche **START**.

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE

Valeurs normales

Les systèmes de microcoagulation HEMOCHRON Jr. ont été évalués à l'aide de sang total citraté frais prélevé chez des volontaires sains. Les résultats obtenus avec des concentrations de citrate de 3,8 % (N = 155) et 3,2 % (N = 59) sont présentés dans le tableau 1.

***REMARQUE:** Les valeurs normales indiquées dans le tableau 1 ont été établies pour le réactif thromboplastine à faible ISI (Indice de sensibilité international) employé pour le test Citrate PT (ISI d'environ 1,0). Pour une utilisation clinique optimale, chaque établissement doit prescrire sa propre plage de valeurs normales et les valeurs recherchées du traitement anticoagulant en fonction de sa population de patients.*

Tableau 1		3,2%	3,8%
RÉSULTATS INR	moyenne	1,1	1,0
	ET	0,2	0,2
	n	59	155
	plage (±2 ET)	0,8–1,5	0,8–1,4
SECONDES SANG TOTAL	moyenne	23	22
	ET	1,5	1,6
	n	59	155
	plage (±2 ET)	20–26	18,8–25,4

Les valeurs PT sang total inférieures à 15 secondes ou les-valeurs INR 0,5 révèlent une activation excessive de la-coagulation du sang pouvant provenir du prélèvement ou du traitement de l'échantillon. Dans ce cas, le test doit être répété. La valeur INR affichée à la fin du dosage indique le degré de diminution de ces facteurs de coagulation en présence d'un traitement anticoagulant par voie orale. La thromboplastine (extraite de cerveau de lapin) du test HEMOCHRON Jr. Citrate PT a un faible ISI d'environ 1,0 offrant une sensibilité optimale pour les facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Les résultats PT équivalent plasma affichés sur les modèles HEMOCHRON Jr. II et HEMOCHRON Jr. Signature sont dérivés d'une valeur correspondant à un ISI de réactif de laboratoire de 1,0. Différents réactifs PT plasma produisent des valeurs normales et des sensibilités à l'anticoagulant diverses. Les valeurs PT équivalent plasma indiquées dans le tableau 2 sont les valeurs attendues dans le cas d'un réactif de laboratoire ayant un ISI de-1,0.

Sensibilité du test HEMOCHRON Jr. Citrate PT au déficit en facteurs

Le test HEMOCHRON Jr. Citrate PT (lot unique) a été évalué à l'aide d'une préparation à base de sang total standard additionnée de concentrations définies de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII, IX et X) et de facteur V. Lorsque la concentration des facteurs combinés passe en dessous de 35 %, la valeur PT monte au-delà de la limite supérieure de la plage normale (25,8 s. pour le sang total). La correspondance entre le test HEMOCHRON Jr. Citrate PT et les résultats PT plasma obtenus en laboratoire a été établie en utilisant un réactif thromboplastine standard (Dade, Baxter Healthcare Corporation, Dade Division, Miami, FL) et l'appareil Electra 900 (IL, Lexington, MA).

Linéarité de réponse du test HEMOCHRON Jr. Citrate PT au niveau de coagulant

Une étude portant sur la dilution a servi à démontrer la linéarité du résultat du test Citrate PT au niveau de coagulant. La figure 2 fait apparaître une linéarité de réponse de 1,0 à plus de 10 en valeur INR. Sur le graphique, la valeur INR est de 1,56 pour une activité de coagulant de 50 %, 1,84 à 40 % et 2,48 à 30 %.

Récapitulatif de sensibilité et de linéarité

L'instrument HEMOCHRON Jr. et la cuvette d'analyse Citrate PT sang total ont été testés par rapport à un dosage de plasma de laboratoire standard afin d'évaluer la sensibilité de l'analyse de sang total comparée à ce dosage de plasma standard. Le substrat employé dans l'analyse du plasma était constitué d'échantillons comportant une concentration toujours moindre de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Les résultats des tests plasma et sang total ont été soumis à une analyse statistique. Les résultats indiquent que la sensibilité aux facteurs de coagulation est similaire pour le test HEMOCHRON Jr. Citrate PT et le PT en laboratoire. La linéarité du Citrate PT jusqu'à une valeur INR de 10 a été établie à l'aide d'un dosage standard de dilution.

Étalonnage du test HEMOCHRON Jr. Citrate PT par rapport aux valeurs INR

Le test Citrate PT a été évalué à l'aide d'échantillons provenant d'un seul site clinique pour établir la conversion du temps de Quick du sang total en valeurs INR. Pour cette analyse, des échantillons sanguins (N = 74) ont été prélevés sur des patients recevant un traitement anticoagulant par voie orale. Un échantillon du sang total citraté a été analysé avec le test HEMOCHRON Jr., tandis qu'un second échantillon a été centrifugé et que le plasma résultant a été soumis à un analyseur Electra 900 utilisant le réactif Innovin Dade. Le résultat de cette analyse a permis d'obtenir la conversion directe de la valeur sang total en valeur INR comme illustré dans la table de conversion (tableau 2).

Comparaison clinique du test HEMOCHRON Jr. Citrate PT au PT de laboratoire

Le test HEMOCHRON Jr. Citrate PT a été soumis à une validation clinique sur quatre sites cliniques. Des échantillons de sang citraté (3,2 %) (N = 233) ont été prélevés sur 233 patients recevant un traitement anticoagulant par voie orale. Les échantillons ont été analysés avec le test HEMOCHRON Jr., tandis qu'une seconde fraction a été analysée au laboratoire avec un dosage de plasma utilisant le réactif Innovin Dade (Dade, Miami, FL) sur un analyseur Electra 900 (IL, Lexington, MA). Les résultats sont présentés à la figure 3.

Récapitulatif de l'analyse de corrélation

La corrélation entre Citrate PT et PT en laboratoire a été étudiée selon la méthodologie de l'échantillonnage fractionné. Chaque échantillon de sang veineux a été traité sur citrate de sodium (3,2 %) et testé sur HEMOCHRON Jr., tandis qu'un autre échantillon citraté provenant de la même ponction veineuse était envoyé au laboratoire pour traitement et mesure du PT plasma. Une étude initiale d'étalonnage a été effectuée pour obtenir la conversion du résultat PT sang total citraté en valeur INR. La validation clinique réalisée ensuite a démontré le haut degré de corrélation entre le test HEMOCHRON Jr. Citrate PT et l'analyse en laboratoire.

Table de conversion représentative

À partir de l'analyse de régression linéaire des tests appariés HEMOCHRON Jr. PT sur sang total citraté et d'un dosage PT plasma avec un réactif thromboplastine ayant un ISI de 1,0, une conversion directe du PT sang total (sec) en valeur INR de laboratoire a été générée. La table de conversion utilisée ici est programmée sur l'instrument HEMOCHRON Jr. Cette conversion s'appuie sur les données comparatives obtenues d'un premier site clinique, confirmées ensuite par trois autres sites cliniques.

REMARQUE : Les résultats PT plasma sont spécifiques à chaque réactif et à chaque instrument d'analyse. La conversion PT en valeurs équivalent plasma s'appuie sur des données comparatives et dépend des limites du dosage de plasma. La valeur INR est calculée directement à partir de la valeur PT sang total, suivant une analyse de régression. Le PT équivalent plasma est calculé à partir de la valeur INR sur la base d'un ISI de 1,0. Les établissements peuvent mettre au point leur propre système de conversion en fonction d'une association particulière réactif/instrument en effectuant une étude comparative entre le temps de Quick sur sang total et sur plasma.

Tableau 2

Sang total (sec)	INR	Plasma (sec)	Sang total (sec)	INR	Plasma (sec)	Sang total (sec)	INR	Plasma (sec)
22	0,8	8	41	3,1	31	60	5,4	54
23	1,0	10	42	3,2	32	61	5,5	55
24	1,1	11	43	3,4	34	62	5,6	56
25	1,2	12	44	3,5	35	63	5,8	58
26	1,3	13	45	3,6	36	64	5,9	59
27	1,4	14	46	3,7	37	65	6,0	60
28	1,6	16	47	3,8	38	66	6,1	61
29	1,7	17	48	4,0	40	67	6,2	62
30	1,8	18	49	4,1	41	68	6,4	64
31	1,9	19	50	4,2	42	69	6,5	65
32	2,0	20	51	4,3	43	70	6,6	66
33	2,2	22	52	4,4	44	71	6,7	67
34	2,3	23	53	4,6	46	72	6,8	68
35	2,4	24	54	4,7	47	73	7,0	70
36	2,5	25	55	4,8	48			
37	2,6	26	56	4,9	49			
38	2,8	28	57	5,0	50			
39	2,9	29	58	5,2	52			
40	3,0	30	59	5,3	53			

Notes du tableau 2 :

1. 1. Lorsqu'une analyse est réalisée, la valeur INR est calculée directement à partir de la valeur PT sang total, suivant une analyse de régression.
2. La table de conversion utilisée ici est valable pour une valeur PT plasma obtenue avec un réactif PT et un ISI supposé de 1,0. Étant donné le caractère variable des réactifs et des instruments de test, différents systèmes de dosages (on appelle système une combinaison associant réactif et instrument) produisent des conversions différentes. S'ils le souhaitent, les établissements peuvent établir leurs propres plages de performance et leurs propres tables de conversion en fonction des réactifs spécifiques utilisés dans leur laboratoire clinique. La conversion obtenue peut alors se substituer à la conversion en équivalent plasma affichée sur les instruments. Dans les établissements où sont réalisées des conversions non standards, l'opérateur ne doit jamais perdre de vue que ces conversions ne sont pertinentes que pour une association donnée de réactif thromboplastine et d'instrument. Tout changement de l'un ou de l'autre exige une nouvelle évaluation de la corrélation personnalisée.
3. Sur l'appareil HEMOCHRON Jr., le temps de coagulation du sang total est mesuré en interne au dixième de seconde près, mais il est arrondi à l'entier le plus proche pour l'affichage. Cette procédure d'arrondi peut entraîner de légères différences entre la valeur affichée sur l'instrument et celle indiquée dans la table de conversion.
4. La plage de valeurs affichables cliniquement utiles est limitée à une valeur INR de 7,0, suivant les données cliniques présentées dans le-tableau 2.

PRÉCISION

Études de précision internes

La précision du système de microcoagulation HEMOCHRON Jr. a été évaluée en effectuant de multiples dosages HEMOCHRON Jr. Citrate PT avec des échantillons témoins de sang total normal et anormal lyophilisé. Les dosages réalisés sur deux jours avec six instruments ont abouti aux résultats suivants. Les valeurs de précision HEMOCHRON Jr. sont exprimées en secondes de coagulation de sang total.

	(N)	Moyenne (sec)	ET (sec)	CV (%)
Normal	55	26	1,9	7,4
Anormal	55	55	2,7	5,0

Précision jour par jour :

	(N)	Normal Moyenne (sec)	Normal ET (sec)	Normal CV (%)	Anormal Moyenne (sec)	Anormal ET (sec)	Anormal CV (%)
Jour 1	3	27	1,6	6,0	56	2,2	4,0
Jour 2	3	27	0,6	2,0	55	4,4	8,0
Jour 3	3	27	2,4	9,0	57	1,7	3,0
Jour 4	3	26	2,1	8,0	57	0,6	1,0
Total	12	27	1,7	6,3	56	2,2	2,2

Précision de l'opérateur :

	(N)	Normal Moyenne (sec)	Normal ET (sec)	Normal CV (%)	Anormal Moyenne (sec)	Anormal ET (sec)	Anormal CV (%)
Op. 1	15	26	1,6	6,2	55	2,4	4,3
Op. 2	15	26	1,2	4,7	56	1,5	2,6
Op. 3	15	27	1,1	4,2	54	2,7	4,7
Total	45	26	1,3	5,0	55	2,2	3,9

Précision lot par lot :

	(N)	Normal Moyenne (sec)	Normal ET (sec)	Normal CV (%)	Anormal Moyenne (sec)	Anormal ET (sec)	Anormal CV (%)
Lot 1	5	27	1,0	3,7	53	3,0	5,7
Lot 2	5	24	1,5	6,2	53	1,9	3,5
Lot 3	5	25	1,6	6,3	55	1,8	3,3
Total	15	25	1,7	6,8	54	2,3	4,2

La comparaison de la variabilité lot par lot pour trois (3) lots a donné un CV de 6,8 et 4,2 % pour les valeurs normales et anormales de contrôle de sang total, respectivement. La comparaison entre trois (3) opérateurs a produit un CV inférieur à 10 % aux deux niveaux.

***REMARQUE:** Les valeurs de coefficient de variation ci-dessus incluent tous les composants du système et les variables qui en découlent, à savoir le produit de contrôle, la cuvette d'analyse et l'instrument.*

Récapitulatif de précision

Six instruments HEMOCHRON Jr. ont été soumis à des tests de précision sur deux niveaux de contrôle de sang total (normal et anormal). Les instruments ont été testés de façon répétitive pendant une journée pour définir les écarts prévisibles. Ils ont également été testés avec des échantillons de contrôle de sang total quatre jours de suite pour établir les écarts possibles d'un jour à l'autre. Les variations dues au lot de cuvettes et à l'opérateur ont également été analysées. Il a été constaté un écart sur les instruments inférieur à 10 % pour les deux niveaux de contrôle de sang total.

International Normalized Ratio (Rapport International Normalisé)

La plage thérapeutique du traitement anticoagulant par voie oral est généralement exprimée sous la forme d'un rapport entre le PT du patient et un PT normal moyen. Étant donné la variabilité de l'activité procoagulante des différentes thromboplastines, le International Council for Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Hemostasisa proposé que chaque fabricant de réactif thromboplastine indique la puissance de sa préparation par rapport à la norme établie par l'OMS (Organisation mondiale de la santé). Cette comparaison est à la base de l'attribution de l'indice de sensibilité international (ISI) du réactif.

L'indice ISI peut alors être utilisé pour convertir les rapport du patient en valeurs INR. La valeur INR rapportée est censée être indépendante de la référence plasma utilisée et elle a été mise en corrélation avec des systèmes ayant un ISI de 1,0. Des rapports récents ont mis en évidence la persistance de divergences entre les systèmes de tests INR. S'ils le souhaitent, les établissements peuvent établir leur propre plage de valeurs cibles de traitement anticoagulant en fonction de leur population de patients et du système de tests de leur laboratoire.

L'instrument de microcoagulation HEMOCHRON Jr. convertit automatiquement le résultat PT sang total en valeurs correspondantes INR suivant les données de régression. Les équations de conversion INR et équivalent plasma programmée sur les appareils HEMOCHRON Jr. (HEMOCHRON Jr. II et HEMOCHRON Jr. Signature) ont pour base des données cliniques portant sur l'utilisation d'un réactif ayant un ISI de 1,0 (RecombiPlasTin®, IL, Lexington, MA) et un instrument automatique de coagulation de plasma (Electra 900, IL, Lexington, MA).

LIMITES

Pour les instruments de microcoagulation HEMOCHRON Jr. II ou HEMOCHRON Jr. Signature, les valeurs INR comprises entre 0,5 et 0,8 et entre 10 et 12 sont affichées, respectivement, comme « INR<0.8 » et «-INR>10-». Les valeurs INR inférieures à 0,5 et supérieures à 12 sont affichées, respectivement, comme «-Out of Range–Lo » (Hors plage – Bas) et « Out of Range–Hi » (Hors plage – Haut). Des échantillons présentant un taux d'hématocrite inférieur à 20 % ou supérieur à 55 % ne sont pas recommandés car leur densité optique se situe en dehors du seuil de détection de l'instrument de microcoagulation HEMOCHRON Jr. Une légère tendance à l'augmentation peut être observée sur les échantillons présentant un taux d'hématocrite compris entre 10 et 60-%. Cette tendance n'est pas cliniquement significative et n'existe que pour les taux d'hématocrite extrêmes.

Le test HEMOCHRON Jr. Citrate PT est affecté en cas d'emploi d'une technique inappropriée, notamment en ce qui concerne le prélèvement d'échantillons sanguins et le transfert du sang dans le puits. La qualité de l'échantillon sanguin peut être affectée par les éléments suivants :

– apparition de mousse ou hémolyse de l'échantillon
– coagulation totale ou partielle du sang
– anticoagulation inattendue

Des études montrent que des interférences peuvent survenir chez les patients présentant des anticorps antiphospholipides ou le syndrome des anticorps antiphospholipides.[7,8,9]

L'instrument de microcoagulation HEMOCHRON Jr. exige l'emploi d'une technique appropriée pour le prélèvement d'échantillons. Le prélèvement et la manipulation d'échantillons pour tout test de coagulation implique de respecter scrupuleusement les directives du présent document ainsi que de celles des CDC (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies) et des normes H21-A, H47-A et H03-A du NCCLS. La préparation et le stockage des échantillons pour les tests de coagulation réalisés au poste de soins et utilisant du sang total sont plus rigoureux que les dosages de plasma correspondants.

Comme pour tous les tests diagnostiques, les résultats du test HEMOCHRON Jr. doivent être examinés en tenant compte de l'état spécifique du patient et du traitement anticoagulant. En cas de résultat présentant une incohérence vis-à-vis de l'état clinique du patient, le test doit être répété ou complété par d'autres données.

PRÉCAUTIONS D'UTILISATION

NE PAS utiliser de cuvettes ayant dépassé la date de péremption indiquée ou ayant été stockées dans de mauvaises conditions.

NE PAS introduire une cuvette de force dans l'instrument. En cas de résistance lors de l'insertion, retirer doucement la cuvette et inspecter la fente destinée à recevoir la cuvette. Éliminer toute obstruction avant d'effectuer une nouvelle tentative (voir chapitre Entretien et maintenance du manuel d'utilisation de HEMOCHRON Jr. approprié).

SUBSTANCES INTERFÉRANTES

Les dosages faisant appel à la thromboplastine sont sensibles aux interférences dues à d'autres anticoagulants tels que l'héparine et le lupus anticoagulant. Un grand nombre d'autres traitements médicaux concomitants peuvent également modifier le résultat du PT. À part les taux extrêmes d'hématocrite (voir Limites), aucune substance interférant avec les dosages de sang total sans interférer aussi avec les tests de plasma n'a été identifiée.

CONTRÔLE QUALITÉ (CQ)

Les tests et le suivi du contrôle qualité (CQ) de routine doivent être intégrés à un programme d'assurance qualité complet. Il existe des produits de contrôle qualité HEMOCHRON Jr. rendant le CQ habituel plus abordable et plus facile à réaliser.

CQ quotidien de l'instrument

Le CQ d'HEMOCHRON Jr. doit être effectué sur deux niveaux toutes les huit heures d'utilisation. Pour faciliter cette opération, il existe un contrôle de qualité électronique (CQE) permettant de contrôler l'appareil aux deux niveaux. Se reporter au Manuel de l'utilisateur de l'instrument HEMOCHRON pour des instructions détaillées.

CQ des cuvettes d'analyse du système HEMOCHRON Jr.

Le fonctionnement de chaque ***lot*** de cuvettes HEMOCHRON Jr. Citrate PT doit être validé aux deux niveaux de contrôle qualité avec témoins liquides:

- lorsqu'une nouvelle cargaison est reçue, ET
- une fois tous les 30 jours calendaires à compter de la réception.

Après validation réussie du fonctionnement d'après les consignes ci-dessus, il ne sera plus nécessaire d'effectuer d'autres QC avec témoins liquides sauf si un changement des résultats cliniques est suspecté.

La validation du fonctionnement peut être réalisée en utilisant les produits appropriés de contrôle qualité de sang total HEMOCHRON Jr. Les valeurs acceptables de fonctionnement des cuvettes d'analyse et les instructions relatives à leur application au Citrate PT sont jointes à chaque kit de produit de contrôle qualité.

HEMOCHRON® Jr.
Whole Blood Microcoagulation Systems

Citrate Prothrombin Time
Tempo di Protrombina con Citrato (PT)
Foglietto illustrativo
Italiano

Per uso diagnostico *in vitro*.

USO PREVISTO
HEMOCHRON® Jr. Citrate PT è un test di microcoagulazione unificato, inteso per l'esecuzione di del tempo di protrombina con metodo quantitativo in unico passaggio. Il test Citrate PT viene eseguito con gli strumenti di microcoagulazione HEMOCHRON-Jr. Signature e HEMOCHRON Jr. II, utilizzando un campione di sangue venoso intero citrato. La strumentazione è portatile e l'impiego di campioni citrati consente di effettuare il test nel luogo di cura o in un laboratorio satellite o centrale. La strumentazione non è adatta all'uso domestico.

***NOTA:** HEMOCHRON Jr. Citrate PT non è indicato per l'uso con versioni precedenti di HEMOCHRON Jr.*

SOMMARIO E SPIEGAZIONE
Il test HEMOCHRON Jr. Citrate PT, un'analisi della via estrinseca della coagulazione, viene effettuato utilizzando un campione di sangue venoso intero citrato. L'impiego di campioni citrati consente di effettuare il test nel luogo di cura o in un laboratorio satellite o centrale. I sistemi di test su sangue intero eliminano molte delle variabili note per influenzare l'affidabilità dell'analisi del tempo di protrombina del plasma (PT), compreso trattamento e processo dei campioni. Essendo richiesto un processo minimo dei campioni, i risultati PT si ottengono in meno di cinque minuti. Inoltre, il test viene effettuato utilizzando un campione di sangue intero citrato, pertanto il test può essere eseguito fino a due ore dopo il prelievo del campione, senza che ciò influisca sui risultati del test.

L'analisi presso il letto del paziente è particolarmente utile in procedure ed interventi terapeutici che richiedono il monitoraggio degli anticoagulanti e la valutazione dell'emostasi.

PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO
Gli strumenti HEMOCHRON Jr. utilizzano un meccanismo di coagulazione endpoint meccanico in cui la formazione del coagulo avviene all'interno della cuvetta monouso Citrate PT. Successivamente all'introduzione del campione di sangue intero, lo strumento misura con precisione 15 microlitri di sangue e li invia automaticamente nel canale di test della cuvetta Citrate PT. La rimanenza del campione di sangue, non necessario per il test, viene automaticamente inviata al canale di scarto della cuvetta. Anche la miscelazione del campione/reagente e l'avvio del test avvengono in modo automatico, senza necessità di intervento da parte dell'operatore. Dopo la miscelazione con il reagente, il campione viene mosso avanti e indietro all'interno del canale di test, sorvegliando la formazione del coagulo.

Il meccanismo di rilevazione del coagulo consiste in una serie di rilevatori ottici LED allineati con il canale di test della cuvetta. La velocità con cui il campione di sangue si muove fra i rilevatori viene misurata. Quando ha inizio la formazione del coagulo, il flusso del sangue viene ostacolato ed il movimento rallentato. Lo strumento rileva che è stato raggiunto un endpoint della coagulazione nel momento in cui il movimento del sangue scende al di sotto del limite prestabilito. Gli strumenti riportano i numeri del sangue intero matematicamente convertiti in Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) e in valori plasmatici equivalenti. Il tempo di coagulazione Citrate PT del sangue intero può essere visualizzato premendo e mantenendo premuto il tasto **START** dello strumento.

REAGENTI
Ogni confezione di test in cuvetta Citrate PT contiene:

- 45 confezioni, ognuna delle quali contiene un test in cuvetta HEMOCHRON Jr. Citrate PT e un essiccante

Il test in cuvetta Citrate PT è una camera di test completa, monouso, precaricata con un preparato secco di tromboplastina, sali di calcio, stabilizzanti e tamponi. Ogni cuvetta è confezionata individualmente in un involucro. Sugli involucri delle cuvette è stampata la data di scadenza specifica del lotto.

ATTENZIONE: tutte le cuvette utilizzate devono essere considerate potenzialmente infettive, pertanto vanno maneggiate con cura ed eliminate in conformità alle normative per l'eliminazione dei rifiuti medici.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ
Se conservate in frigorifero (2–8 °C) le cuvette Citrate PT confezionate rimangono stabili fino alla data di scadenza indicata. Le cuvette confezionate, integre, possono essere conservate a temperatura ambiente (15–30 °C). Non esporre le cuvette Citrate PT a temperature superiori a 37 °C.

***NOTA:** le cuvette possono essere conservate a temperatura ambiente per max. 12 settimane, ma non devono essere utilizzate dopo la data di scadenza riportata. Occorre indicare la data di inizio della conservazione a temperatura ambiente, completando la sezione sulle informazioni relative alla conservazione della tabella "Performance Verified" (Performance Controllata) apposta sul lato di ogni scatola di cuvette. Per una durata ottimale, si raccomanda di aprire l'involucro della cuvetta immediatamente prima dell'uso.*

ISTRUZIONI PER L'USO
Prima di effettuare qualsiasi analisi, l'utente dovrà fare riferimento al manuale utente di HEMOCHRON Jr. II o HEMOCHRON Jr. Signature per le istruzioni dettagliate sull'utilizzo.

Lo strumento si avvia inserendo una cuvetta in esso, lasciandolo riscaldare, introducendo un campione di sangue intero e premendo il tasto **START**. La misurazione del campione, la miscelazione campione/reagente, l'avvio del test e il rilevamento del coagulo avverranno automaticamente.

Materiale fornito
- Test in cuvette precaricate HEMOCHRON Jr. Citrate PT

Materiale necessario ma non fornito
- Esclusivamente HEMOCHRON Jr. II o HEMOCHRON Jr. Signature
- Provetta sotto vuoto contenente sodio citrato (3,8 % o 3,2 %) e ago per il prelievo del sangue
- Siringa in plastica da 1 mL o 3 mL con ago misura 21 o 23 (per il campionamento)

RACCOLTA E TRATTAMENTO DEL CAMPIONE
Per il prelievo del campione di sangue, seguire le direttive della struttura clinica e quelle NCCLS (H21-A, H47-A e H03-A) suila raccolta di campioni per il test di coagulazione.

***NOTA:** i campioni di sangue da sottoporre al test devono essere raccolti almeno 5 minuti prima dell'esecuzione del test, per consentire al citrato di sodio di miscelarsi adeguatamente al campione. Risultati ottimali si ottengono effettuando il test entro un' ora dal prelievo dei campioni, mantenendoli a temperatura ambiente fino all'esecuzione del test.*

Non prelevare sangue attraverso la via di accesso eparinizzata, il tappo o il sistema impiantato.

Se il prelievo avviene attraverso aghi cannula impiantati, lavare accuratamente l'accesso seguendo le procedure utilizzate nella struttura clinica.

1. Raccogliere un campione di 5 mL di sangue, utilizzando una siringa o una provetta sotto vuoto.
2. Se si utilizza un sistema di prelievo, inserire un ago sulla siringa. Forare con cautela il tappo della provetta sotto vuoto contenente il citrato di sodio (3,8 % o 3,2-%) e lasciar fluire il sangue nella provetta fino a che il flusso si arresta. Miscelare con cautela. Smaltire la siringa e l'ago.
3. Prima di effettuare il test, capovolgere la provetta almeno quattro volte per garantire una miscelatura completa.
4. Inserire una goccia del sangue citrato nel pozzetto della cuvetta, iniziando il riempimento dal fondo del pozzetto. Ciò può essere effettuato con o senza ago. Occorre aggiungere una quantità sufficiente di sangue direttamente al pozzetto centrale per riempirlo. Se una grande goccia di sangue dovesse espandersi oltre il pozzetto centrale, spingerla nel pozzetto esterno.
5. Premere il tasto **START**.

CARATTERISTICHE DI PERFORMANCE
Ambito Normale

La valutazione dei sistemi di microcoagulazione HEMOCHRON Jr. è stata effettuata utilizzando sangue fresco, intero, citrato da donatore volontario normale. I risultati ottenuti utilizzando concentrazioni di citrato al 3,8 % (N=155) e al 3,2 % (N=59) sono rappresentati nella tabella 1.

***NOTA:** i valori normali indicati nella tabella 1 sono stati stabiliti in relazione al reagente tromboplastinico utilizzato per il test Citrate PT (ISI appross. 1,0), in base al low International Sensitivity Index (ISI).*

Tabella 1		3,2 %	3,8 %
INR RISULTATI	media	1,1	1,0
	DS	0,2	0,2
	n	59	155
	ambito (±2 DS)	0,8–1,5	0,8–1,4
INTERO SANGUE SECONDI	media	23	22
	DS	1,5	1,6
	n	59	155
	ambito (±2 DS)	20–26	18,8–25,4

I valori PT di sangue intero inferiori a 15 secondi o INR 0,5 indicano eccessiva attività di coagulazione del sangue, eventualmente a causa della contaminazione del campione successiva al prelievo o al trattamento e devono essere ripetuti. L'INR visualizzato al termine dell'analisi è indicativo per il grado di riduzione dei fattori di coagulazione in presenza di terapia anticoagulante. La tromboplastina (da cervello di coniglio) di HEMOCHRON Jr. Citrate PT corrisponde ad un ISI di ca. 1,0 evidenziando una sensibilità ottimale in relazione ai fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K. I risultati plasmatici PT visualizzati sui modelli HEMOCHRON Jr. II e HEMOCHRON Jr. Signature si basano su valori corrispondenti ad un ISI del reagente di laboratorio di 1,0. Diversi sistemi reagenti al PT plasmatico evidenziano ambiti e sensibilità del fattore di coagulazione differenti. I valori PT plasmatici indicati nella tabella 2 riflettono i valori equivalenti previsti con l'uso di un reagente di laboratorio con ISI 1,0.

Sensibilità del test HEMOCHRON Jr. Citrate PT alla deficienza del fattore

Il test HEMOCHRON Jr. Citrate PT (lotto di test individuali) è stato testato con un preparato di sangue intero standard, preparato con livelli noti dei fattori di coagulazione vitamina K dipendenti (fattore II, VII, IX e X) e del fattore V. Con la riduzione del livello dei fattori combinati al di sotto del 35 %, il valore PR è aumentato al di sopra del limite superiore dell'ambito normale (25,8 sec. sangue intero). HEMOCHRON Jr. Citrate PT è stato confrontato con un PT plasmatico di laboratorio, utilizzando un reagente tromboplastinico standard (Dade, Baxter Healthcare Corporation, Dade Division, Miami, FL) e Electra 900 (IL, Lexington, MA), come mostrato in Fig. 1.

Linearità della risposta di HEMOCHRON Jr. Citrate PT in relazione al livello coagulante

Uno studio diluizionale è stato utilizzato per dimostrare la linearità dei risultati Citrate PT rispetto al livello coagulante. La Fig. 2 dimostra una linearità della risposta variante da 1,0 INR a superiore a 10 INR. Nel grafico l'INR è pari a 1,56 con 50 % di attività coagulante, 1,84 con 40 % di attività coagulante e 2,48 al 30 % di attività coagulante.

Sommario della sensibilità e della linearità

Lo strumento HEMOCHRON Jr. e il test in cuvetta Citrate PT sono stati testati contro un'analisi di laboratorio del plasma standard, per valutare la sensibilità del test effettuato con sangue intero in relazione all'analisi del plasma standard. Nel test del plasma sono stati utilizzati substrati formati da campioni con concentrazione ridotta del fattore di coagulazione vitamina K dipendente. I-risultati dei test su sangue intero e su plasma sono stati sottoposti ad analisi statistica. I risultati hanno evidenziato sensibilità al fattore di coagulazione simili per HEMOCHRON Jr. Citrate PT e il PT del laboratorio. La-linearità del Citrate PT fino a INR pari a 10 è stata stabilita utilizzando un'analisi di diluizione standard.

Calibratura di HEMOCHRON Jr. Citrate PT a INR

Il Citrate PT è stato valutato utilizzando campioni di una struttura clinica per stabilire la conversione del risultato PT di sangue intero in INR. In questa analisi i campioni di sangue (N=74) sono stati raccolti da pazienti sottoposti a terapia anticoagulante orale. Un campione di sangue intero citrato è stato analizzato utilizzando il test HEMOCHRON Jr., un secondo campione è stato centrifugato e il plasma ottenuto è stato analizzato utilizzando un analizzatore Electra 900 (IL, Lexington, MA) e un reagente Dade Innovin (Dade, Miami, FL). Il risultato di questa analisi è stata la conversione diretta del valore del sangue intero in INR come mostrato nel grafico di conversione della tabella 2.

Comparazione clinica fra HEMOCHRON Jr. Citrate PT ed il PT del laboratorio

Il test HEMOCHRON Jr. Citrate PT è stato sottoposto a-validazione clinica presso tre strutture cliniche. I-campioni di sangue citrato (3,2 %) (N=74) sono stati raccolti da 233 pazienti sottoposti a terapia anticoagulante orale. I campioni sono stati analizzati utilizzando HEMOCHRON Jr. ed una seconda aliquota è stata analizzata in laboratorio mediante analisi del plasma, utilizzando Dade Innovin (Dade, Miami, FL) su-analizzatore Electra 900 (IL, Lexington, MA). I-risultati sono indicati in Fig. 3.

Dati riepilogativi dell'analisi di correlazione

La correlazione fra Citrate PT e PT del laboratorio è stata studiata con una configurazione di campioni frazionati. Ogni campione di sangue venoso è stato trattato con citrato di sodio (3,2 %) ed analizzato su HEMOCHRON Jr. mentre un altro campione citrato dello stesso prelievo venoso è stato inviato al laboratorio per essere processato e per la misurazione del PT plasmatico. Uno studio di calibrazione iniziale è stato effettuato per ottenere la conversione del risultato del PT di sangue intero in INR. Una successiva validazione clinica ha dimostrato l'alto grado di correlazione fra HEMOCHRON-Jr. Citrate PT ed il PT del laboratorio.

Grafico rappresentazione della conversione

Sulla base dell'analisi di regressione lineare di test accoppiati, utilizzando l'HEMOCHRON Jr. PT di sangue citrato e l'analisi del PT plasmatico con un agente tromboplastinico con ISI di 1,0, è stata generata una conversione diretta del PT (sec.) nell'INR del laboratorio. Il grafico di conversione indicato è stato programmato nello strumento HEMOCHRON Jr. Questa conversione si basa su dati comparativi ottenuti da una struttura clinica e confermati da altre tre strutture cliniche.

***NOTA:** i risultati plasmatici sono specifici per reagente e strumento di analisi. La conversione del PT plasmatico si basa su dati comparativi ed è dipendente dai limiti dell'analisi del plasma. L'INR calcolato direttamente attraverso il valore PT del sangue intero si basa su un'analisi di regressione. Il PT equivalente plasmatico viene calcolato dall'INR basato su un ISI di 1,0. Le strutture potranno definire ulteriormente le proprie conversioni individualizzate, in base ai reagenti ed agli strumenti specifici, attraverso l'esecuzione di uno studio comparativo fra PT di sangue intero e PT plasmatico.*

Tabella 2

Sangue intero (sec)	INR	Plasma (sec)	Sangue intero (sec)	INR	Plasma (sec)	Sangue intero (sec)	INR	Plasma (sec)
22	0,8	8	41	3,1	31	60	5,4	54
23	1,0	10	42	3,2	32	61	5,5	55
24	1,1	11	43	3,4	34	62	5,6	56
25	1,2	12	44	3,5	35	63	5,8	58
26	1,3	13	45	3,6	36	64	5,9	59
27	1,4	14	46	3,7	37	65	6,0	60
28	1,6	16	47	3,8	38	66	6,1	61
29	1,7	17	48	4,0	40	67	6,2	62
30	1,8	18	49	4,1	41	68	6,4	64
31	1,9	19	50	4,2	42	69	6,5	65
32	2,0	20	51	4,3	43	70	6,6	66
33	2,2	22	52	4,4	44	71	6,7	67
34	2,3	23	53	4,6	46	72	6,8	68
35	2,4	24	54	4,7	47	73	7,0	70
36	2,5	25	55	4,8	48			
37	2,6	26	56	4,9	49			
38	2,8	28	57	5,0	50			
39	2,9	29	58	5,2	52			
40	3,0	30	59	5,3	53			

Note della tabella 2

1. Quando si effettua un test, l'INR viene calcolato direttamente attraverso il valore PT del sangue intero in base ad un'analisi di regressione.
2. Il grafico di conversione mostrato è specifico per il PT plasmatico ottenuto utilizzando un reagente PT con ISI presunto di 1,0. A causa della variabilità dei reagenti e degli strumenti di controllo, diversi sistemi di analisi (un sistema consiste in una combinazione di reagente e strumento) produrranno diverse conversioni. Al fine di ottenere risultati ottimali, le strutture cliniche dovranno stabilire i propri ambiti di performance e i propri grafici di conversione per il reagente specifico utilizzato nel laboratorio clinico. Una simile conversione può poi essere utilizzata in sostituzione della conversione plasmatica visualizzata dagli strumenti. Le strutture che intendono effettuare conversioni personalizzate devono considerare che la conversione da sangue intero in plasma è rilevante unicamente se si utilizzano combinazione standard di reagente tromboplastinico e strumento. Modifiche dei componenti necessitano di una rivalutazione della correlazione.
3. Il tempo di coagulazione del sangue intero HEMOCHRON Jr. viene misurato internamente al decimo di secondo più vicino ed arrotondato al numero intero più vicino per essere poi visualizzato. Questa procedura di arrotondamento può risultare in leggere differenze fra il valore visualizzato dallo strumento ed il valore indicato nella tabella di conversione. 4. L'ambito riportabile, clinicamente utile, è un valore INR max. di 7,0, sulla base dei dati clinici presentati nella tabella 2.

PRECISIONE
Studi in-house sulla precisione

La precisione del sistema di microcoagulazione HEMOCHRON Jr. è stata valutata effettuando diverse analisi HEMOCHRON Jr. Microcoagulation Citrate PT utilizzando controlli di sangue intero liofilizzato normali e anomali. Le analisi sono state effettuate in due giorni diversi, utilizzando fino a sei strumenti con i seguenti risultati. I valori di precisione di HEMOCHRON Jr. sono espressi come tempo di coagulazione del sangue intero in secondi.

	(N)	Media (sec)	DS (sec)	CV (%)
Normale	55	26	1,9	7,4
Anomala	55	55	2,7	5,0

Precisione giorno per giorno:

	(N)	Normale Media (sec)	DS (sec)	CV (%)	Anomala Media (sec)	DS (sec)	CV (%)
Giorno 1	3	27	1,6	6,0	56	2,2	4,0
Giorno 2	3	27	0,6	2,0	55	4,4	8,0
Giorno 3	3	27	2,4	9,0	57	1,7	3,0
Giorno 4	3	26	2,1	8,0	57	0,6	1,0
Totale	12	27	1,7	6,3	56	2,2	2,2

Precisione operatore:

	(N)	Normale Media (sec)	DS (sec)	CV (%)	Anomala Media (sec)	DS (sec)	CV (%)
Op. 1	15	26	1,6	6,2	55	2,4	4,3
Op. 2	15	26	1,2	4,7	56	1,5	2,6
Op. 3	15	27	1,1	4,2	54	2,7	4,7
Totale	45	26	1,3	5,0	55	2,2	3,9

Precisione lotto per lotto:

	(N)	Normale Media (sec)	DS (sec)	CV (%)	Anomala Media (sec)	DS (sec)	CV (%)
lotto 1	5	27	1,0	3,7	53	3,0	5,7
lotto 2	5	24	1,5	6,2	53	1,9	3,5
lotto 3	5	25	1,6	6,3	55	1,8	3,3
Totale	15	25	1,7	6,8	54	2,3	4,2

Il confronto della variabilità lotto per lotto attraverso tre (3) lotti ha prodotto una percentuale CV rispettivamente di 6,8 e 4,2 per i valori normali e anomali di controllo del sangue intero. Una comparazione fra tre (3) operatori ha prodotto una percentuale CV inferiore a 10 per entrambi i livelli.

***NOTA:** i valori del coefficiente di variazione (CV) soprastanti comprendono tutti i componenti del sistema e le susseguenti variabili, nominalmente materiale di controllo, test in cuvette e strumenti.*

Sommario della precisione

Fino a sei strumenti HEMOCHRON Jr. sono stati sottoposti a test sulla precisione con due livelli di controlli di sangue intero, normali e anomali. Gli strumenti sono stati controllati ripetutamente in un unico giorno, al fine di stabilire le variabili previste degli strumenti. Gli strumenti sono inoltre stati testati con un controllo di sangue intero per quattro giorni consecutivi al fine di stabilire le variabili previste giorno per giorno. Sono inoltre state analizzate le variabili conseguenti al lotto delle cuvette ed all'operatore. È stata evidenziata una variabilità relativa agli strumenti compresa nel 10 % per entrambi i livelli di controllo di sangue intero.

International Normalized Ratio (Rapporto Internazionale Normalizzato)

L'ambito terapeutico della terapia anticoagulante orale tradizionalmente viene espresso come rapporto del PT del paziente in relazione al PT normale medio. Al fine di valutare la natura procoagulante variabile di tromboplastine diverse, il Consiglio Internazionale per la Standardizzazione in Ematologia e la Commissione Internazionale per le Trombosi e l'Emostasi hanno proposto che ciascun produttore di tromboplastine identifichi l'efficacia del proprio preparato confrontandola con il valore di riferimento (ISI=1,0) stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Tali comparazioni si applicano all'assegnazione di un valore ISI per il reagente. L'ISI può essere utilizzato per convertire i rapporti dei pazienti in INR.

L'INR riportato deve essere indipendente al riferimento plasmatico utilizzato ed è stato correlato al sistema utilizzando un ISI di 0,1. Relazioni recenti hanno evidenziato la persistenza di incoerenze fra i sistemi di test INR.2 Le istituzioni cliniche possono stabilire il proprio ambito target di anticoagulazione terapeutica sulla base della loro popolazione di pazienti e dei sistemi di analisi di laboratorio.

Lo strumento per microcoagulazione HEMOCHRON Jr. converte automaticamente il risultato del PT di sangue intero nel corrispondente INR in base ai dati di regressione. Le equazioni INR e le conversioni in equivalenti plasmatici programmate negli strumenti HEMOCHRON Jr. (HEMOCHRON Jr. II ed HEMOCHRON Jr. Signature) si basano su dati clinici che utilizzano un reagente con ISI di 0,1 (RecombiPlasTin®, IL, Lexington, MA) ed uno strumento di coagulazione automatizzato del plasma (Electra 900, IL, Lexington, MA).

LIMITI
Per lo strumento per microcoagulazione

HEMOCHRON Jr. II o HEMOCHRON Jr. Signature, i valori INR 0,5 e 0,8 e fra 10 e 12, vengono visualizzati rispettivamente come "INR<0,8" e "INR>10". Valori INR inferiori a 0,5 e superiori a 12 vengono visualizzati come "Out of Range-Lo (Fuori limite – Lo)" e "Out of Range-Hi (Fuori limite – Hi)". Campioni con ematocrito inferiore al 20% o superiore al 55% non sono consigliati a causa della densità ottica esterna al livello di rilevamento dello strumento per microcoagulazione HEMOCHRON Jr. Può essere osservato un leggero scivolamento verso l'alto in campioni con ematocrito compreso fra 10 e 60%. Questa variazione non è clinicamente significativa ed è presente solo agli estremi dell'ematocrito.

Il test HEMOCHRON Jr. Citrate PT è suscettibile a tecniche poco precise, compreso prelievo del sangue e trasferimento nel pozzetto del campione. La qualità del campione di sangue può essere influenzata da:

- Formazione di schiuma o emolisi del campione
- Sangue coagulato o parzialmente coagulato
- Anticoagulazione non sospettata

Gli studi indicano che potrebbero verificarsi delle interferenze nei pazienti con anticorpi antifosfolipidici o affetti da sindrome antifosfolipidica.[7,8,9]

L'impiego dello strumento per microcoagulazione HEMOCHRON Jr. richiede un'adeguata tecnica di raccolta del campione. La raccolta ed il trattamento dei campioni destinati ai test di coagulazione deve applicare attentamente le direttive qui pubblicate oltre alle direttive CDC ed agli standard NCCLS H21-A, H47-A e H03-A. La preparazione e la conservazione dei campioni per l'analisi della coagulazione effettuati presso la struttura di cura, utilizzando sangue intero è più rigorosa di quella delle rispettive analisi plasmatiche.

Come per tutti i test diagnostici, i risultati ottenuti con il test HEMOCHRON Jr. dovranno essere esaminati alla luce delle condizioni specifiche del paziente e della terapia anticoagulante utilizzata. Qualsiasi analisi che riveli incompatibilità con lo stato clinico del paziente dovrà essere ripetuta o integrata con i risultati di analisi aggiuntive.

PRECAUZIONI NELL'ESECUZIONE
NON utilizzare cuvette dopo la data di scadenza indicata sulla confezione o che sono state conservate inadeguatamente.

NON introdurre a forza una cuvetta nello strumento. Se durante l'inserimento si incontra resistenza, rimuovere delicatamente la cuvetta ed esaminare lo scomparto. Rimuovere ogni ostruzione prima di tentare di riutilizzare lo strumento (vedi funzionamento e manutenzione nel manuale utente HEMOCHRON Jr.).

SOSTANZE INTERFERENTI
Analisi basate sulla tromboplastina sono suscettibili ad interferenze a causa di altri anticoagulanti, come eparina o anticoagulante lupico. Inoltre, anche diversi farmaci somministrati contemporaneamente possono influenzare i risultati PT. Ad esclusione dei valori dell'ematocrito estremi (vedi limitazioni), non sono state identificate sostanze che interferiscano con le analisi effettuate con sangue intero ma non con quelle effettuate con plasma.

CONTROLLO QUALITÀ (CQ)
Test e rilevamenti routinari di controllo della qualità devono essere inseriti nel programma completo di garanzia della qualità. I prodotti per il controllo qualità HEMOCHRON Jr. sono disponibili per effettuare un controllo della qualità conveniente e accessibile.

CQ giornaliero dello strumento

Per HEMOCHRON Jr. deve essere effettuato un controllo di qualità a due livelli ogni 8 ore di funzionamento. Electronic Quality Control è a disposizione per assistere nell'esecuzione del Controllo di Qualità quotidiano e può fornire un controllo dello strumento a due livelli. Per istruzioni dettagliate consultare il Manuale per l'operatore per lo specifico strumento HEMOCHRON in uso.

CQ del test in cuvetta HEMOCHRON Jr.

Per ogni ***lotto*** di cuvette HEMOCHRON Jr. Citrate PT le prestazioni delle cuvette devono essere convalidate a due livelli di controllo di qualità del liquido:

- Quando si riceve una nuova fornitura, E
- in seguito, una volta ogni 30 giorni di calendario

Una volta convalidate con successo come descritto precedentemente, le cuvette non avranno bisogno di nessun altro controllo di qualità del liquido a meno che non si sospetti una variazione dei risultati clinici.

La convalida delle prestazioni può essere effettuata usando gli appropriati prodotti per il controllo di qualità della microcoagulazione di sangue intero HEMOCHRON Jr. Le relative informazioni sulle gamme di prestazioni accettabili e su come applicarle alle cuvette da test Citrate PT sono incluse in ogni kit del prodotto di controllo qualità.

HEMOCHRON® Jr.
Whole Blood Microcoagulation Systems

Citrate Prothrombin Time
Tempo de Protrombina Citratada (PT)
Folheto Informativo
Português

Para Utilização em Diagnóstico *in vitro*

FIM A QUE SE DESTINA
O HEMOCHRON® Jr. Citrate PT é um teste de microcoagulação unitário cuja utilização se destina para a realização de um tempo de protrombina quantitativo, de uma só fase. O teste Citrate PT é realizado utilizando uma amostra de sangue venoso citratado apenas nos instrumentos de microcoagulação HEMOCHRON Jr. Signature e HEMOCHRON Jr. II. Os instrumentos são portáteis e a utilização de amostras citratadas permite que os testes sejam realizados no local-de-cuidados de saúde ou num laboratório satélite-ou central. Os instrumentos não se destinam a-utilização doméstica.

***NOTA:** Este HEMOCHRON Jr. Citrate PT não pode-ser utilizado com versões anteriores do HEMOCHRON-Jr.*

RESUMO E EXPLICAÇÃO
O HEMOCHRON Jr. Citrate PT, um teste da cascata da coagulação extrínseca, é realizado utilizando sangue total venoso citratado. A utilização de amostras citratadas permite que os testes sejam realizados no local de cuidados de saúde ou num laboratório satélite ou central. Os sistemas de teste de sangue total eliminam muitas das variáveis que se sabem afectar a confiança dos testes do tempo de protrombina (PT) do plasma, incluindo o manuseamento e o processamento das amostras. Uma-vez que é necessário o processamento de apenas uma pequena amostra, os resultados do PT são obtidos em menos de cinco minutos. Além disso, uma vez que o teste é realizado utilizando uma amostra de sangue total venoso, os testes podem ser realizados no máximo duas horas após a colheita da amostra sem afectar os resultados do teste.

Os testes realizados à cabeceira são especialmente valiosos durante os procedimentos e intervenções terapêuticas que exigem uma monitorização dos anticoagulantes orais bem como são valiosos para a avaliação da hemostase.

PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO
Os instrumentos HEMOCHRON Jr. utilizam um mecanismo mecânico de coagulação de ponto final, no qual ocorre a formação do coágulo, dentro da cuvete Citrate PT descartável. A seguir à introdução da amostra de sangue total, o instrumento mede precisamente 15 microlitros de sangue e transfere-os automaticamente para o canal de teste, dentro da cuvete de Citrate PT. A amostra de sangue restante, que não é necessária para a realização do teste, é automaticamente introduzida no canal de resíduos da cuvete. A homogeneização da amostra/reagente e o início do teste são também realizados automaticamente e não necessitam da intervenção do operador. Após a homogeneização com o reagente, a amostra é agitada para a frente e para trás dentro do canal de teste e é monitorizada quanto à formação de coágulos.

O mecanismo de detecção de coágulos consiste numa série de detectores ópticos do tipo LED alinhados com o canal de teste da cuvete. É medida a velocidade a que a amostra de sangue se move entre os detectores. Quando começa a formação de coágulos, o fluxo sanguíneo é dificultado e o-movimento abranda. O instrumento reconhece que o ponto final da coagulação foi atingido quando o movimento diminui a um nível inferior de uma taxa predeterminada. Os instrumentos apresentam o resultado numérico do sangue total convertido matematicamente na Relação Normalizada Internacional (INR) e num valor equivalente de plasma. O tempo de Citrate PT do sangue total pode ser apresentado premindo e mantendo premida a tecla **START**.

REAGENTES
Cada caixa de cuvetes de teste de Citrate PT contém:

- 45 bolsas, cada uma contendo uma cuvete de teste HEMOCHRON Jr. Citrate PT e um dessecante

A cuvete do teste de Citrate PT é constituída por uma câmara de teste descartável autónoma, pré-cheia com uma preparação liofilizada de tromboplastina, sais de cálcio, estabilizadores e tampões. Cada cuvete é embalada individualmente numa bolsa. As bolsas com as cuvetes têm gravada a data de validade específica do lote.

***PRECAUÇÃO:** Todas as cuvetes de teste usadas devem ser consideradas como potencialmente infecciosas e devem ser manuseadas com cuidado ser eliminadas de acordo com a política de eliminação de resíduos hospitalares.*

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE
Quando guardadas no frigorífico (2–8°C), as cuvetes de Citrate PT embaladas permanecem estáveis até à data de validade indicada. O armazenamento à temperatura ambiente (15–30°C) é opcional para as cuvetes embaladas e seladas. As cuvetes de HEMOCHRON Jr. Citrate PT não devem ser expostas a temperaturas superiores a 37°C.

***NOTA:** Pode atribuir-se uma nova data de validade às cuvetes quando armazenadas à temperatura ambiente, um máximo de 12 semanas, não podendo ultrapassar a data de validade indicada. Esta nova data é necessária caso as armazene à temperatura ambiente, e deve ser indicada preenchendo a secção das informações de armazenamento da tabela "Performance Verified" (Desempenho Verificado), no face lateral de cada caixa de cuvetes. Para um tempo de armazenamento perfeito, é recomendado que a bolsa da cuvete seja aberta imediatamente antes de a utilização.*

INSTRUÇÕES DE FUNCIONAMENTO
Antes de realizar um ensaio, o utilizador deve consultar o Manual do Operador do HEMOCHRON Jr. II ou HEMOCHRON Jr. Signature para obter instruções de funcionamento detalhadas.

O intrumento é operado inserindo-se uma cuvete no instrumento, permitindo que aqueça, introduzindo uma amostra de sangue total e premindo a tecla **START**. A medição da amostra, a homogeneização da amostra/reagente, o início do teste e a detecção de coágulos irá então dar-se automaticamente.

Material Fornecido
- Cuvetes de teste HEMOCHRON Jr. Citrate PT pré-carregadas

Materiais Necessários mas Não Fornecidos
- Apenas HEMOCHRON Jr. II ou HEMOCHRON Jr. Signature
- Tubo evacuado contendo citrato de sódio (3,8 % ou 3,2 %) e agulha de colheita de sangue
- seringas plásticas de 1 mL ou 3 mL com agulhas de calibre 23 ou 21 (para amostragem de seringa)

COLHEITA DA AMOSTRA E MANUSEAMENTO
Para obter uma amostra de sangue, siga as guidelines NCCLS (H21-A, H47-A e H03-A) e as institucionais, referentes à-obtenção de amostras para a realização de testes de-coagulação.

***NOTA:** As amostras de sangue para o teste devem ser colbidas pelo menos 5 minutos antes do teste para permitir a homogeneização adequada do citrato de sódio com a amostra. São obtidos resultados óptimos quando as amostras são testadas no máximo uma bora depois da colbeita e quando as amostras são mantidas à temperatura ambiente até serem testadas.*

Não obtenha sangue a partir de uma tubagem heparinizada nem a partir de um bloqueio interior de-heparina.

Quando obtiver amostras através de linhas de sangue interiores, lave muito bem a via de acesso seguindo os procedimentos institucionais.

1. Recolha uma amostra de 5 mL de sangue utilizando uma seringa ou um tubo evacuado.
2. Se for utilizado um sistema de colheita por seringa, coloque uma agulha de transferência na seringa. Perfure cuidadosamente a tampa de um tubo evacuado que contenha citrato de sódio (3,8 % ou 3,2 %) e deixe que o sangue seja introduzido dentro do tubo até o fluxo parar. Homogeneíze com suavidade. Elimine a seringa com a agulha de transferência.
3. Antes de testar, inverta o tubo de ensaio pelo menos quatro vezes para assegurar uma homogeneização total da amostra.
4. Aplique uma gota de sangue citratado na cavidade da amostra da cuvete de teste; enchendo desde o fundo da cavidade para cima. Isto pode ser realizado com ou sem uma agulha de transferência. Deve ser acrescentada uma quantidade de sangue suficiente directamente na cavidade da amostra central para a encher completamente até ao topo. Caso uma gota grande de sangue atinja o topo da cavidade da amostra central, empurre o sangue em excesso para dentro da cavidade da amostra exterior.
5. Prima a tecla **START**.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO
Intervalo Normal

Os Sistemas de Microcoagulação HEMOCHRON Jr. foram avaliados utilizando sangue total citratado, fresco, de dadores voluntários normais. Os resultados obtidos utilizando concentrações citratadas de 3,8 % (N=155) e 3,2 % (N=59) estão apresentados na Tabela 1.

***NOTA:** Os valores normais apresentados na tabela 1 foram estabelecidos em conformidade com o Índice Internacional de Sensibilidade (International Sensitivity Index - ISI) para o reagente de tromboplastina utilizado no teste de Citrate PT (ISI de aproximadamente 1,0). Para uma utilização clínica considerada óptima, cada instituição deve estabelecer o seu próprio intervalo normal e o intervalo alvo da anticoagulação terapêutica com base na sua população de doentes.*

Tabela 1		3,2 %	3,8 %
INR RESULTADOS	média	1,1	1,0
	DP	0,2	0,2
	n	59	155
	intervalo (±2 DP)	0,8–1,5	0,8–1,4
TOTAL SANGUE SEGUNDOS	média	23	22
	DP	1,5	1,6
	n	59	155
	intervalo (±2 DP)	20–26	18,8–25,4

Os valores PT de sangue total inferiores a 15 segundos, ou INR 0,5, indicam uma activação excessiva da coagulação do sangue, possivelmente devido à colheita da amostra ou ao processamento e os testes devem, por isso, ser repetidos. A INR apresentada na conclusão do ensaio é indicativa do nível a que estes factores de coagulação estão reduzidos na presença de uma terapia com anticoagulantes orais. O reagente de tromboplastina (originário do cérebro de coelho) do HEMOCHRON Jr. Citrate PT tem um ISI de aproximadamente 1,0 que fornece uma sensibilidade óptima para os factores de coagulação dependentes da Vitamina K. Os resultados do-PT de plasma apresentados nos modelos HEMOCHRON Jr. II e HEMOCHRON Jr. Signature baseiam-se num valor correspondente ao ISI de 1,0 de-um reagente de laboratório. Os diferentes sistemas de-reagentes de PT de plasma apresentam diversos intervalos normais e diversas sensibilidades de factor anticoagulante. Os valores PT de plasma apresentados na Tabela 2 reflectem os valores equivalentes esperados utilizando um reagente de laboratório com um ISI de 1,0.

Sensibilidade do Teste HEMOCHRON Jr. Citrate PT à Deficiência do Factor

O HEMOCHRON Jr. Citrate PT (lote de teste único) foi testado com uma preparação de sangue total normal que, por sua vez, foi preparado com níveis conhecidos de factores de coagulação dependentes da Vitamina K (Factores II, VII, IX e X), e Factor V. À medida que o nível do factor combinado diminui ultrapassando os 35 %, o-valor PT aumenta ultrapassando o limite superior do-intervalo normal (25,8 segs. para sangue total). O-HEMOCHRON Jr. Citrate PT foi comparado com o PT-de plasma do laboratório utilizando um reagente padrão de tromboplastina (Dade, Baxter Healthcare Corporation, Dade Division, Miami, FL) e Electra 900 (IL, Lexington, MA).

Linearidade da Resposta do HEMOCHRON Jr. Citrate PT ao nível de Coagulação.

Foi utilizado um estudo de diluição para demonstrar a linearidade do resultado do Citrate PT ao nível do coagulante. A Fig. 2 apresenta uma linearidade de resposta entre 1,0 INR até mais de 10 INR. No gráfico, a-INR é de 1,56 com 50 % da actividade coagulante, 1,84-com 40 % da actividade coagulante e 2,48 com 30 % da actividade coagulante.

Resumo da Sensibilidade e da Linearidade

O instrumento HEMOCHRON Jr. e a cuvete do teste de Citrate PT de sangue total foram testados relativamente a um teste de plasma padrão do laboratório, para determinar a sensibilidade do teste de sangue total em relação a este ensaio de plasma padrão. Os substratos utilizados no teste de plasma eram amostras com uma concentração diminuída do factor de coagulação de vitamina K. Os resultados dos testes de plasma e de sangue total foram sujeitos a análise estatística. Os resultados apresentaram uma sensibilidade ao factor de coagulação semelhante para o HEMOCHRON Jr. Citrate PT e para o PT do laboratório. Foi estabelecida a linearidade do Citrate PT até uma INR máxima de 10 utilizando um teste de diluição padrão.

Calibração do HEMOCHRON Jr. Citrate PT com a INR

O Citrate PT foi avaliado utilizando-se amostras de um centro clínico para se estabelecer a conversão do resultado de PT de sangue total relativamente à INR. Nesta análise, as amostras de sangue (N=74) foram colhidas de doentes que estavam a ser tratados com uma terapia de anticoagulantes orais. Foi analisada uma destas amostras de sangue total citratado com o teste HEMOCHRON Jr. e uma segunda amostra foi centrifugada com o plasma resultante analisado num analisador Electra 900 (IL, Lexington, MA) e com o reagente Dade Innovin (Dade, Miami, FL). O resultado desta análise foi a conversão directa do valor de sangue total com a INR como indicado no gráfico de conversão na Tabela 2.

Comparação Clínica do HEMOCHRON Jr. Citrate PT com o PT do Laboratório

O HEMOCHRON Jr. Citrate PT foi sujeito a validação clínica em quatro centros clínicos. As amostras de sangue (N=233) citratado (3,2 %) foram colhidas de 233 doentes que estavam a ser tratados com uma terapia de anticoagulantes orais. As amostras foram analisadas com o HEMOCHRON Jr. enquanto uma segunda alíquota analisada no laboratório com um teste baseado em plasma utilizando-se o reagente Dade Innovin (Dade, Miami, FL) num analisador Electra 900 (IL, Lexington, MA). Os resultados são apresentados na Fig. 3.

Resumo das Análises de Correlação

Foi estudada a correlação do Citrate PT e do PT de laboratório num design de amostra dividida. Cada amostra de sangue venoso foi tratada com citrato de sódio (3,2 %) e foi testada no HEMOCHRON Jr. enquanto que outra amostra citratada da mesma punção venosa foi enviada para o laboratório para ser processada e para lhe ser medido o PT do plasma. Foi realizado um estudo de calibração inicial para produzir a conversão do resultado de PT do sangue total citratado relativamente à INR. A-validação clínica subsequente demonstrou o mais alto nível de correlação do HEMOCHRON Jr. Citrate PT com-o laboratório.

Gráfico de Conversão Representativo

Com base em análises de regressão dos testes emparelhados utilizando o teste de sangue total citratado HEMOCHRON Jr. PT e um teste de PT de plasma com um reagente de tromboplastina com um ISI de 1,0, foi gerada uma conversão directa do PT do sangue total (segs.) na INR do laboratório. O-gráfico de conversão apresentado está programado no instrumento HEMOCHRON Jr. Esta conversão baseia-se em dados comparativos obtidos num centro clínico e confirmados em três centros clínicos adicionais.

***NOTA:** Os resultados de PT de plasma são específicos para o reagente e para o instrumento de teste. A conversão de PT de plasma baseia-se nos dados comparativos e depende das limitações do ensaio de plasma. A INR é calculada directamente a partir do valor PT do sangue total com base numa análise de regressão. O PT equivalente de plasma é calculado a partir do valor INR com base num ISI de 1,0. As instituições podem aperfeiçoar a sua própria conversão individualizada que corresponde a um reagente e ao sistema de um instrumento específicos através da realização de um estudo comparativo de PT de sangue total e de PT de plasma.*

Tabela 2

Sangue Total (segs.)	INR	Plasma (segs.)	Sangue Total (segs.)	INR	Plasma (segs.)	Sangue Total (segs.)	INR	Plasma (segs.)
22	0,8	8	41	3,1	31	60	5,4	54
23	1,0	10	42	3,2	32	61	5,5	55
24	1,1	11	43	3,4	34	62	5,6	56
25	1,2	12	44	3,5	35	63	5,8	58
26	1,3	13	45	3,6	36	64	5,9	59
27	1,4	14	46	3,7	37	65	6,0	60
28	1,6	16	47	3,8	38	66	6,1	61
29	1,7	17	48	4,0	40	67	6,2	62
30	1,8	18	49	4,1	41	68	6,4	64
31	1,9	19	50	4,2	42	69	6,5	65
32	2,0	20	51	4,3	43	70	6,6	66
33	2,2	22	52	4,4	44	71	6,7	67
34	2,3	23	53	4,6	46	72	6,8	68
35	2,4	24	54	4,7	47	73	7,0	70
36	2,5	25	55	4,8	48			
37	2,6	26	56	4,9	49			
38	2,8	28	57	5,0	50			
39	2,9	29	58	5,2	52			
40	3,0	30	59	5,3	53			

Notas de rodapé da Tabela 2:
1. Quando é realizado um teste, a INR é calculada directamente a partir do valor PT do sangue total com base numa análise de regressão.
2. O gráfico de conversão apresentado é específico para um PT do plasma obtido a partir da utilização de um reagente PT específico com um ISI assumido de 1,0. Devido à variabilidade dos reagentes e dos instrumentos de teste, diferentes sistemas de teste (um sistema consiste na combinação de reagente e instrumento) irão produzir conversões diferentes. As instituições podem pretender estabelecer os seus próprios intervalos de desempenho e gráfico de conversão para o reagente específico utilizado nos seus laboratórios clínicos. Essa conversão pode, então, ser utilizada em vez da conversão de plasma apresentada nos instrumentos. As instituições que escolhem realizar conversões personalizadas são advertidas de que a conversão de sangue total para plasma só é relevante para uma combinação padrão do reagente da tromboplastina e do instrumento. As alterações a qualquer um dos componentes exigem a reavaliação da correlação personalizada.
3. O tempo de coagulação de sangue total do HEMOCHRON Jr. é medido internamente ao décimo de segundo mais próximo e arredondado para o número inteiro mais próximo para poder ser apresentado. Este procedimento de arredondamento pode resultar em ligeiras diferenças entre o valor apresentado pelo instrumento e o valor apresentado na tabela de conversão.
4. O útil intervalo clínico de notificação vai até um valor INR máximo de 7,0 com base nos dados clínicos apresentados na Tabela 2.

PRECISÃO
Estudos de Precisão Internos

A precisão do Sistema de Microcoagulação HEMOCHRON-Jr. foi avaliada através da realização de diversos testes microcoagulação do HEMOCHRON Jr. de Citrate PT utilizando controlos liofilizados de sangue total normal e anormal. Os testes foram realizados em dois dias de teste separados utilizando até um máximo de seis instrumentos com os seguintes resultados. Os valores de precisão do HEMOCHRON Jr. estão expressos em tempos de coagulação de sangue total em segundos.

	(N)	Média (seg.)	DP (seg.)	CV (%)
Normal	55	26	1,9	7,4
Anormal	55	55	2,7	5,0

Precisão diária:

	(N)	Normal Média (seg.)	DP (seg.)	CV (%)	Anormal Média (seg.)	DP (seg.)	CV (%)
Dia 1	3	27	1,6	6,0	56	2,2	4,0
Dia 2	3	27	0,6	2,0	55	4,4	8,0
Dia 3	3	27	2,4	9,0	57	1,7	3,0
Dia 4	3	26	2,1	8,0	57	0,6	1,0
Total	12	27	1,7	6,3	56	2,2	2,2

Precisão do operador:

	(N)	Normal Média (seg.)	DP (seg.)	CV (%)	Anormal Média (seg.)	DP (seg.)	CV (%)
Op. 1	15	26	1,6	6,2	55	2,4	4,3
Op. 2	15	26	1,2	4,7	56	1,5	2,6
Op. 3	15	27	1,1	4,2	54	2,7	4,7
Total	45	26	1,3	5,0	55	2,2	3,9

Precisão dos lotes:

	(N)	Normal Média (seg.)	DP (seg.)	CV (%)	Anormal Média (seg.)	DP (seg.)	CV (%)
Lote 1	5	27	1,0	3,7	53	3,0	5,7
Lote 2	5	24	1,5	6,2	53	1,9	3,5
Lote 3	5	25	1,6	6,3	55	1,8	3,3
Total	15	25	1,7	6,8	54	2,3	4,2

Comparação da variabilidade de lote para lote em CV % produzido em três (3) lotes de 6,8 e 4,2 para valores de sangue total de controlo normal e anormal, respectivamente. Uma comparação entre três (3) operadores produziu um CV % inferior a 10 em ambos os níveis.

***NOTA:** Os valores de coeficiente de variação (CV) apresentados cima incluem todos os componentes do-sistema e as suas variáveis subsequentes, nomeadamente o material de controlo, a cuvete de-teste e o instrumento.*

Resumo da Precisão

Um máximo de seis instrumentos HEMOCHRON Jr. foram sujeitos a testes de precisão com dois níveis de controlo de sangue total, normal e anormal. Os instrumentos foram testados repetidamente durante um dia para se estabelecer a variação esperada entre os instrumentos. Os instrumentos também foram testados com o controlo de sangue total durante quatro dias consecutivos para se estabelecer a variação esperada de dia para dia. Foram igualmente analisadas as variações devido aos lotes e operadores das cuvetes. A variação dos instrumentos demonstrou estar entre 10 % para ambos os níveis de controlo de sangue total.

International Normalized Ratio (Relação Normalizada Internacional)

O intervalo terapêutico da terapia com aticoagulantes orais é normalmente expresso sob a forma de relação entre o PT do doente e um PT médio normal. Devido à natureza procoagulante variável das diferentes tromboplastinas, foi proposto pelo International Council for Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Hemostasis que cada fabricante do reagente da tromboplastina identificasse a potência das suas preparações em comparação com a norma da Organização Mundial de Saúde (OMS). Essa comparação teve como resultado a atribuição de um ISI para o reagente. O ISI pode então ser utilizado para converter as relações normais do doente na INR.

O INR apresentado em relatório foi concebido para ser independente da referência de plasma utilizada e foi correlacionado com sistemas que utilizavam um ISI de 1,0. Alguns relatórios recentes enfatizaram a persistência de-inconsistências entre os sistemas de teste INR. As-instituições poderão pretender estabelecer o seu próprio intervalo alvo de anticoagulação terapêutica com-base na sua população de doentes e no sistema de-teste do laboratório.

O instrumento de microcoagulação HEMOCHRON Jr. converte automaticamente o resultado de PT do sangue total no seu INR correspondente com base nos dados de regressão. As conversões das equações INR e o plasma equivalente programadas nos instrumentos HEMOCHRON Jr. (HEMOCHRON Jr. II e HEMOCHRON Jr. Signature) baseiam-se nos dados clínicos que utilizavam um reagente com um ISI de 1,0 (RecombiPlasTin®, IL, Lexington, MA) e num instrumento de coagulação automatizado com base em plasma (Electra 900, IL, Lexington, MA).

LIMITAÇÕES
Para os instrumentos de microcoagulação HEMOCHRON-Jr. II ou HEMOCHRON Jr. Signature, os valores INR entre 0,5 e 0,8 e entre 10 e 12 são apresentados como "INR<0.8" e "INR>10", respectivamente. Os valores INR inferiores a 0,5 e superiores a 12 são apresentados são a forma de "Out of Range – Lo"(Fora do Limite - Lo) "Out of Range – Hi"(Fora do Limite - Hi), respectivamente. As amostras com um hematócrito inferior a 20 % ou superior a 55-% não são recomendadas devido a uma densidade óptica considerada fora da gama de detecção do instrumento de microcoagulação HEMOCHRON Jr. Pode observar-se uma tendência ligeiramente acima em amostras com hematócritos entre 10 e 60 %. Esta tendência não é clinicamente significativa e existe apenas nos extremos de hematócritos.

O HEMOCHRON Jr. Citrate PT é afectado por uma técnica deficiente incluindo a colheita de sangue e a transferência de sangue para a cavidade da amostra. A qualidade da amostra de sangue pode ser afectada por:

- Formação de espuma ou hemólise da amostra
- Sangue coagulado ou parcialmente coagulado
- Anticoagulação insuspeita

Os estudos indicam que podem ocorrer interferências em pacientes com anticorpos antifosfolípidos ou com a síndrome antifosfolípidica.[7,8,9]

O instrumento de microcoagulação HEMOCHRON Jr. exige a utilização de uma técnica adequada no que se refere à recolha das amostras. A recolha e manuseamento das amostras, em todos os testes de coagulação, exige o cumprimento cuidado das linhas de orientação aqui publicadas bem como das linhas de orientação CDC e NCCLS e das normas H21-A, H47-A e H03-A. A preparação e armazenamento da amostra para os teste de coagulação nos centros de saúde que empreguem sangue total são mais rigorosas que os testes de plasma correspondentes.

Tal como com todos os testes de diagnóstico, os resultados dos testes do HEMOCHRON Jr. devem ser examinados minuciosamente à luz do estado do doente específico e da terapia com anticoagulantes utilizada. Quaisquer resultados que apresentem inconsistência com-o estado clínico do doente devem ser repetidos ou-complementados com dados de teste adicionais.

PRECAUÇÕES DE FUNCIONAMENTO
NÃO utilize cuvetes que ultrapassaram a data de validade indicada ou que não tenham sido armazenadas adequadamente.

NÃO force uma cuvete a entrar no instrumento. Se sentir resistência quando tentar inserir a cuvete, retire suavemente a cuvete e examine a ranhura da cuvete. Retire qualquer obstrução antes de voltar a utilizar o instrumento (consulte a secção "Assistência e Manutenção" no Manual do Operador do HEMOCHRON Jr. apropriado).

SUBSTANCIAS INTERFERENTES
Os testes com base em tromboplastina são susceptíveis a interferência de outros anticoagulantes como a heparina ou o anticoagulante de lúpus. Igualmente, diversos fármacos concomitantes podem afectar um resultado PT. Além dos valores de hematócritos extremos (ver Limitações), não foram identificadas substâncias que interferem com os testes de sangue total, mas não com os testes com base em plasma.

CONTROLO DE QUALIDADE (CQ)
Os testes e o seguimento do controlo de qualidade de rotina devem fazer parte de um extenso programa de garantia de qualidade. Os produtos de controlo de qualidade de HEMOCHRON Jr. encontram-se disponíveis para tornarem o CQ de rotina mais conveniente e rentável.

CQ Diário do Instrumento

O HEMOCHRON Jr. deve ser controlado relativamente à qualidade a dois níveis de controlo, uma vez por cada 8 horas de funcionamento. Para ajudar na persecussão do CQ diário, está disponível um Controlo de Qualidade Electrónico, com capacidade para proporcionar uma verificação do instrumento a dois níveis. Para obter instruções detalhadas, consulte o Manual do Operador do Instrumento HEMOCHRON específico.

CQ das Cuvetes de Teste do HEMOCHRON Jr.

Cada ***lote*** das cuvetes Citrate PT HEMOCHRON Jr. deve ser validado relativamente ao seu desempenho com dois níveis de controlo de qualidade líquido:

- Quando é recebida uma nova remessa, E
- Subsequentemente uma vez a cada 30 dias do calendário

Após uma validação do desempenho bem sucedida, como acima, as cuvetes não irão necessitar de qualquer controlo de qualidade líquido adicional, excepto nos casos em que se suspeite de um desvio nos resultados clínicos.

A validação do desempenho pode ser obtida utilizando os produtos de Controlo de Qualidade de Sangue Total para Microcoagulação HEMOCHRON Jr. adequados. Os intervalos de desempenho aceitáveis e a forma de aplicação às cuvetes de teste Citrate PT estão incluídos com cada kit de produto de controlo de qualidade.

HEMOCHRON® Jr.
Whole Blood Microcoagulation Systems

Protrombinetijd met citraat als activator (PT)
Bijsluiter
Nederlands

Voor *in-vitro*-diagnose

BEDOELD GEBRUIK
De HEMOCHRON® Jr. Citrate PT is een zelfstandige microcoagulatietest, die bedoeld is om gebruikt te worden voor een kwantitatieve meting van de protrombinetijd in één fase. De Citrate PT-test wordt verricht op een gecitreerd veneus volbloedmonster (alleen op de HEMOCHRON Jr. Signature en HEMOCHRON Jr. II-microcoagulatie-instrumenten). De instrumenten zijn draagbaar en omdat er gecitreerde monsters worden gebruikt, kan de assay op het 'point-of-care' worden uitgevoerd of in een satelliet- of centraal laboratorium. De instrumenten zijn niet bedoeld voor thuisgebruik.

NB: Deze HEMOCHRON Jr. Citrate PT dient niet gebruikt te worden met eerdere versies van de HEMOCHRON Jr.

SAMENVATTING EN UITLEG
De HEMOCHRON Jr. Citrate PT, een test van de extrinsieke stollingsroute, wordt verricht op gecitreerd veneus volbloed. Omdat er gecitreerde monsters worden gebruikt, kan de assay op het 'point-of-care' worden uitgevoerd of in een satelliet- of centraal laboratorium. Testsystemen voor volbloed elimineren veel van de variabelen die zoals bekend de betrouwbaarheid van plasma-protrombinetijd (PT)-testen nadelig beïnvloeden, zoals de hantering en verwerking van monsters. Aangezien de monsters slechts in geringe mate verwerkt hoeven te worden, zijn de PT-resultaten in minder dan vijf minuten beschikbaar. Bovendien betekent het feit dat er een gecitreerd veneus volbloedmonster wordt gebruikt dat de test tot twee uur na de monstername kan worden verricht zonder nadelige gevolgen voor de testresultaten.

Testen op het 'point-of-care' is vooral nuttig voor procedures en therapeutische interventies waarbij toezicht moet worden gehouden op oraal toegediende anticoagulantia en ter evaluatie van de bloedstolling.

BESCHRIJVING VAN DE WERKING
De HEMOCHRON Jr.-instrumenten maken gebruik van een mechanisch stolseleindpuntsysteem; de stolselvorming vindt plaats binnen de disposable Citrate PT-cuvet. Na het nemen van het volbloedmonster meet het instrument precies 15 microliter bloed af, wat vervolgens automatisch in het testkanaal van de Citrate PT-cuvet wordt verplaatst. De rest van het bloedmonster, dat voor de test niet nodig is, wordt automatisch in het afvalkanaal van de cuvet gezogen. Het mengen van het monster met het reagens en de aanvang van de test vinden eveneens automatisch plaats, zonder interactie van de bediener. Na het mengen met het reagens wordt het monster in het testkanaal heen en weer bewogen en gecontroleerd op stolselvorming.

Het stollingdetectiesysteem bestaat uit een serie optische LED-detectoren, die op één lijn staan met het testkanaal van de cuvet. De snelheid waarmee het bloedmonster tussen de detectoren beweegt wordt gemeten. Wanneer de stolselvorming begint, wordt de stroom van het bloed belemmerd en daalt de snelheid van deze beweging. Het instrument herkent dat de stolling een eindpunt heeft bereikt wanneer de snelheid van de beweging tot beneden een vooraf vastgesteld minimumpunt daalt. De instrumenten geven cijfers voor volbloed weer, mathematisch geconverteerd naar een 'International Normalized Ratio' (INR)-waarde en een plasma-equivalente waarde. De gebruiker kan de Citrate PT-tijd van het volbloed weergeven door de **START**-toets van het instrument in te drukken en ingedrukt te houden.

REAGENTIA
Elke doos Citrate PT-testcuvettes bevat het volgende:

– 45 zakjes, elk met één HEMOCHRON Jr. Citrate PT-testcuvet en één droogmiddel

De Citrate PT-testcuvet is een zelfstandig, disposable testinstrument gevuld met een gedroogd preparaat van tromboplastine, calciumzouten, stabilisatoren en buffers. Elke cuvet is apart verpakt in een zakje. De zakjes waarin de cuvettes zijn verpakt zijn voorzien van een vervaldatum, die per partij varieert.

ATTENTIE: Alle gebruikte testcuvettes moeten als mogelijk infectieus beschouwd en voorzichtig behandeld worden en afgevoerd worden overeenkomstig de standaardprocedures voor de verwerking van medisch afval.

OPSLAG EN STABILITEIT
Als zij gekoeld worden bewaard (2 - 8° C), zijn de in folie zakjes verpakte Citrate PT-cuvettes tot de aangegeven vervaldatum stabiel. Ongeopende, in zakjes verpakte cuvettes kunnen eventueel ook bij kamertemperatuur (15 - 30° C) worden bewaard. Citrate PT-cuvettes mogen niet worden blootgesteld aan temperaturen boven 37° C.

NB: Voor opslag bij kamertemperatuur mag de datum met maximaal 12 weken aangepast worden, maar de aangegeven vervaldatum mag nooit overschreden worden. De datum moet worden aangepast als de cuvettes bij kamertemperatuur worden opgeslagen; dit moet worden aangegeven in het gedeelte met opslaginformatie van de tabel 'Performance Verified' (Prestaties geverifieerd) op de zijkant van elke doos cuvettes. Om de levensduur te optimaliseren verdient het aanbeveling het zakje van de cuvet onmiddellijk vóór het gebruik te openen.

BEDIENINGSAANWIJZINGEN
Alvorens een assay te verrichten dient de gebruiker de Bedieningshandleiding van de HEMOCHRON Jr. II of de HEMOCHRON Jr. Signature te raadplegen voor gedetailleerde bedieningsaanwijzingen.

De bediening van het instrument gaat als volgt in zijn werk: breng een cuvet in het instrument aan, geef deze de tijd om op te warmen, breng een volbloedmonster aan en druk op de **START**-toets. De meting van het monster, het mengen van het monster met het reagens, de aanvang van de test en het waarnemen van de stolling vinden vervolgens automatisch plaats.

BIJGELEVERD MATERIAAL
- Gevulde HEMOCHRON Jr. Citrate PT-testcuvettes

BENODIGD (MAAR NIET BIJGELEVERD) MATERIAAL
- HEMOCHRON Jr. II of HEMOCHRON Jr. Signature
- Vacuümbuis met natriumcitraat (3,8% of 3,2%) en bloedafnamenaald
- plastic injectienaald van 1 ml of 3 ml, naald nr. 23 of 21 (voor monstername met injectienaald)

AFNAME EN HANTERING VAN MONSTERS
Bij het nemen van bloedmonsters dienen de richtlijnen van de instelling en het CLSI (H21-A, H47-A en H03-A) voor het nemen van monsters voor stollingstesten opgevolgd te worden.

***NB:** Bloedmonsters moeten ten minste 5 minuten vóór de test worden genomen; dit om het natriumcitraat de tijd te geven om zich naar behoren met het monster te vermengen. Optimale resultaten worden verkregen wanneer monsters binnen één uur worden getest en de monsters tot de test bij kamertemperatuur worden bewaard.*

Neem geen bloed af via een gehepariniseerde toegangslijn, lock of permanente heparinelock.

Wanneer het monster via permanente bloedlijnen wordt genomen, dient de toegangspoort grondig doorgespoeld te worden overeenkomstig de procedures van de instelling.

1. Neem een bloedmonster van 5 ml met behulp van een injectienaald of een vacuümbuis.
2. Als u een injectienaald gebruikt, dient u een overloopnaald aan de injectienaald te bevestigen. Perforeer voorzichtig de dop van een vacuümbuis met natriumcitraat (3,8% of 3,2%) en laat het bloed in de buis stromen totdat de stroom tot stilstand komt. Voorzichtig mengen. Werp de injectienaald en de overloopnaald weg.
3. Vóór het uitvoeren van de test dient u het testbuisje ten minste vier keer ondersteboven te keren om te zorgen dat het monster volledig wordt gemengd.
4. Plaats één druppel citraatbloed in de monsteropening van de testcuvet; begin hierbij onder aan de opening. Dit kan met of zonder verloopnaald gedaan worden. Breng voldoende bloed direct in de middelste monsteropening aan om deze tot gelijk met de bovenkant te vullen. Mocht een grote druppel bloed boven de middelste monsteropening uitsteken, dan dient u deze naar de buitenste monsteropening te schuiven.
5. Druk op de **START**-toets.

PRESTATIE-EIGENSCHAPPEN
NORMAAL BEREIK

De HEMOCHRON Jr.-microcoagulatiesystemen werden geëvalueerd aan de hand van vers citraatbloed van normale vrijwillige donors. De resultaten, die werden verkregen met citraatconcentraties van 3,8% (N=155) en 3,2% (N=59), zijn in Tabel 1 te zien.

NB: De normale waarden in Tabel 1 zijn vastgesteld voor de tromboplastine-reagens met een lage International Sensitivity Index (ISI), die in de Citrate PT-test werd gebruikt (ISI van ongeveer 1,0). Voor optimaal klinisch gebruik moet elke instelling haar eigen normale bereik en streefbereik voor anticoagulantiatherapie vaststellen, die op de eigen patiënten afgestemd zijn.

Tabel 1		3,2%	3,8%
INR-RESUL-TATEN	gemiddelde	1,1	1,0
	SA	0,2	0,2
	n	59	155
	bereik (±2 SA)	0,8-1,5	0,8-1,4
SECONDEN VOOR VOLBLOED	gemiddelde	23	22
	SA	1,5	1,6
	n	59	155
	bereik (±2 SA)	20-26	18,8-25,4

PT-waarden voor volbloed van minder dan 15 seconden of een INR≤0,5 duiden op overmatige activering van de bloedstolling, mogelijk ten gevolge van foutieve afname of verwerking van het monster; deze testen moeten dus worden herhaald. De INR die aan het einde van de assay wordt weergegeven geeft aan hoezeer deze stollingsfactoren worden verminderd door de orale anticoagulantiatherapie. De (uit konijnenhersenen afkomstige) tromboplastine in de HEMOCHRON Jr. Citrate PT heeft een ISI van ongeveer 1,0; deze zorgt voor optimale gevoeligheid voor vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren. De plasma-PT-resultaten die op de HEMOCHRON Jr. II en de HEMOCHRON Jr. Signature worden weergegeven zijn gebaseerd op een waarde die equivalent is aan een ISI voor laboratoriumreagentien van 1,0. Bij elk plasma-PT-reagenssysteem is het normale bereik en de gevoeligheid voor stollingsfactoren anders. De plasma-PT-waarden in Tabel 2 zijn de equivalente waarden die te verwachten zijn als een laboratoriumreagens met een ISI van 1,0 wordt gebruikt.

Gevoeligheid van de HEMOCHRON Jr. Citrate PT-test voor factordeficiëntie

De HEMOCHRON Jr. Citrate PT (uit een enkele testpartij) werd getest met een standaard bloedpreparaat met bekende niveaus van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (factor II, VII, IX en X) en factor V. Wanneer het gezamenlijke factorniveau tot beneden 35% daalt, stijgt de PT-waarde tot boven de bovenste grens van het normale bereik (25,8 sec. voor volbloed). De HEMOCHRON Jr. Citrate PT werd vergeleken met een in een laboratorium verrichte plasma-PT met behulp van een standaard tromboplastine-reagens (Dade, Baxter Healthcare Corporation, Dade Division, Miami, FL) en een Electra 900 (IL, Lexington, MA); zie Fig. 1.

Lineaire respons van de HEMOCHRON Jr. Citrate PT op de hoeveelheid stollingsmiddel.

Er werd een verdunningstest uitgevoerd om het lineaire verband tussen het resultaat van de Citrate PT en de hoeveelheid stollingsmiddel aan te tonen. Fig. 2 toont aan dat er van de INR-waarde 1,0 tot een INR-waarde van boven de 10 sprake is van een lineaire respons. In de grafiek is de INR 1,56 bij 50% stollingsmiddel, 1,84 bij 40% stollingsmiddel en 2,48 bij 30% stollingsmiddel.

Samenvatting van gevoeligheid en lineariteit

Het HEMOCHRON Jr.-instrument en de Citrate-testcuvet werden met volbloed getest tegen een standaard in een laboratorium verrichte plasma-assay teneinde de gevoeligheid van de test op volbloed in vergelijking met deze standaard plasma-assay te evalueren. De substraten die in de plasmatest werden gebruikt waren monsters met een steeds lagere vitamine K-stollingsfactorconcentratie. De resultaten van de op plasma en volbloed uitgevoerde testen werden aan een statistische analyse onderworpen. Uit de resultaten bleek dat de gevoeligheid voor stollingsfactoren bij de HEMOCHRON Jr. Citrate PT en de in het laboratorium verrichte PT ongeveer gelijk waren. De lineariteit van de Citrate PT tot aan een INR-waarde van 10 werd met behulp van een standaard verdunnings-assay vastgesteld.

Kalibratie van de HEMOCHRON Jr. Citrate PT op de INR

Teneinde de conversie van het PT-resultaat voor volbloed naar de INR-waarde te bepalen, werd de Citrate PT geëvalueerd aan de hand van monsters van één klinische locatie. In het kader van deze analyse werden bloedmonsters (N=74) afgenomen bij patiënten die met orale anticoagulantia werden behandeld. Eén monster van dit gecitreerde volbloed werd geanalyseerd met behulp van de HEMOCHRON Jr.-test en een tweede monster werd gecentrifugeerd; het resulterende plasma werd geanalyseerd met behulp van een Electra 900-analysator (IL, Lexington, MA) en Dade Innovin (Dade, Miami, FL) als reagens. Het resultaat van deze analyse was de rechtstreekse conversie van de volbloed-waarde naar de INR; zie de conversietabel in Tabel 2.

Klinische vergelijking van de HEMOCHRON Jr. Citrate PT en de in het laboratorium verrichte PT

De HEMOCHRON Jr. Citrate PT werd onderworpen aan klinische validatie op vier klinische locaties. Er werden gecitreerde (3,2%) bloedmonsters (N=233) afgenomen bij 233 patiënten die met orale anticoagulantia werden behandeld. De monsters werden geanalyseerd met de HEMOCHRON Jr.; een tweede aliquot werd in het laboratorium geanalyseerd via een plasma-gebaseerde assay, waarbij gebruik werd gemaakt van Dade Innovin (Dade, Miami, FL) op een Electra 900-analysator (IL, Lexington, MA). De resultaten zijn in Fig. 3 te zien.

SAMENVATTING VAN DE CORRELATIE-ANALYSE

De correlatie tussen de Citrate PT en de in het laboratorium verrichte PT werd bestudeerd volgens de 'split-sample'-methode. Elk veneuze bloedmonster werd met natriumcitraat (3,2%) behandeld en op de HEMOCHRON Jr. getest; een ander, met dezelfde venapunctie verkregen, gecitreerd monster werd naar het laboratorium gezonden voor verwerking en meting van de plasma-PT. Een voorlopig kalibratie-onderzoek werd verricht om de conversie van het PT-resultaat voor gecitreerd volbloed naar de INR-waarde te berekenen. Uit latere klinische validatie bleek dat er een sterke correlatie bestond tussen de HEMOCHRON Jr. Citrate PT en de PT in het laboratorium.

INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO

Het therapeutische bereik van oraal toegediende anticoagulantiatherapie wordt vanouds uitgedrukt als een verhouding tussen de PT voor de patiënt en een gemiddelde normale PT (het middelpunt van het normale bereik van de instelling). Vanwege de variërende procoagulante eigenschappen van verschillende tromboplastines heeft het International Council for Standardization Committee van de International Society for Thrombosis and Hemostasis voorgesteld dat alle fabrikanten van tromboplastine moeten aangeven hoe sterk hun preparaat is in vergelijking met de standaard van de World Health Organization (WHO). Op basis van een dergelijke vergelijking wordt een ISI aan het reagens toegekend. De ISI kan vervolgens gebruikt worden om patiëntverhoudingen naar INR te converteren.

De weergegeven INR is ontworpen om onafhankelijk te zijn van de gebruikte plasma-referentie en is gecorreleerd aan systemen met een ISI van 1,0. In recente rapporten worden de voortdurende inconsistenties tussen INR-testsystemen benadrukt. Instellingen dienen wellicht hun eigen streefbereik voor anticoagulantiatherapie vast te stellen, dat op de eigen patiënten en het in het eigen laboratorium gebruikte testsysteem afgestemd is.

Het HEMOCHRON Jr.-microcoagulatie-instrument converteert het PT-resultaat voor volbloed automatisch naar de overeenkomstige INR op basis van de regressiegegevens. De INR-vergelijkingen en de conversies naar plasma-equivalenten die in de HEMOCHRON Jr.-instrumenten (de HEMOCHRON Jr. II en de HEMOCHRON Jr. Signature) zijn geprogrammeerd, zijn gebaseerd op klinische gegevens die werden behaald met behulp van een reagens met een ISI van 1,0 (RecombiPlasTin®, IL, Lexington, MA) en een geautomatiseerd plasma-gebaseerd stollingsapparaat (Electra 900, IL, Lexington, MA).

Typische conversietabel

Op basis van een lineaire-regressie-analyse van gepaarde testen (de HEMOCHRON Jr. PT met citraatbloed en een plasma-PT-assay met een tromboplastine-reagens met een ISI-waarde van 1,0) werd een rechtstreekse conversie van de PT op volbloed in seconden naar de laboratorium-INR gegenereerd. De getoonde conversietabel is in het HEMOCHRON Jr.-instrument geprogrammeerd. Deze conversie is gebaseerd op vergelijkende gegevens die op één klinische locatie zijn verkregen en die vervolgens op drie andere klinische locaties zijn bevestigd.

NB: De resultaten van een plasma-PT zijn afhankelijk van de combinatie van reagens en testinstrument. De plasma-PT-conversie is gebaseerd op vergelijkende gegevens en is afhankelijk van de beperkingen van de plasma-assay. De INR wordt rechtstreeks van de PT-waarde voor volbloed afgeleid op basis van een regressie-analyse. De plasma-equivalente PT wordt van de INR-waarde afgeleid op basis van een ISI van 1,0. Instellingen kunnen hun eigen speciale conversie ontwikkelen die op hun specifieke combinatie van reagens en instrument afgestemd is door een vergelijkend onderzoek tussen een volbloed-PT en een plasma-PT te verrichten.

Tabel 2

Vol-bloed (sec)	INR	Plasma (sec)	Vol-bloed (sec)	INR	Plasma (sec)	Vol-bloed (sec)	INR	Plasma (sec)
22	0,8	8	41	3,1	31	60	5,4	54
23	1,0	10	42	3,2	32	61	5,5	55
24	1,1	11	43	3,4	34	62	5,6	56
25	1,2	12	44	3,5	35	63	5,8	58
26	1,3	13	45	3,6	36	64	5,9	59
27	1,4	14	46	3,7	37	65	6,0	60
28	1,6	16	47	3,8	38	66	6,1	61
29	1,7	17	48	4,0	40	67	6,2	62
30	1,8	18	49	4,1	41	68	6,4	64
31	1,9	19	50	4,2	42	69	6,5	65
32	2,0	20	51	4,3	43	70	6,6	66
33	2,2	22	52	4,4	44	71	6,7	67
34	2,3	23	53	4,6	46	72	6,8	68
35	2,4	24	54	4,7	47	73	7,0	70
36	2,5	25	55	4,8	48			
37	2,6	26	56	4,9	49			
38	2,8	28	57	5,0	50			
39	2,9	29	58	5,2	52			
40	3,0	30	59	5,3	53			

Voetnoten bij Tabel 2:
1. Wanneer een test wordt verricht, wordt de INR rechtstreeks van de PT-waarde voor volbloed afgeleid op basis van een regressie-analyse.
2. De getoonde conversietabel is voor een plasma-PT die is verkregen met behulp van een specifiek PT-reagens, waarvoor een ISI van 1,0 werd aangenomen. Vanwege de verschillende combinaties van reagentia en testinstrumenten varieert de verrichte conversie met het gebruikte assaysysteem (een systeem bestaat uit de combinatie van reagens en instrument). Instellingen dienen wellicht hun eigen werkbereik en conversiediagram vast te stellen voor het specifieke reagens dat in hun klinisch laboratorium wordt gebruikt. Deze conversie kan dan worden gebruikt in plaats van de plasmaconversie die op de instrumenten wordt weergegeven. Instellingen die ervoor kiezen om hun eigen conversies te verrichten dienen zich ervan bewust te zijn dat de conversie van volbloed naar plasma slechts relevant is voor een standaard combinatie van tromboplastine-reagens en instrument. Als er in één of beide specifieke onderdelen wijzigingen worden aangebracht, moet de gehele correlatie herzien worden.
3. De door de HEMOCHRON Jr. gemeten stoltijd voor volbloed wordt intern tot de dichtstbijzijnde tiende seconde gemeten en wordt naar het dichtstbijzijnde gehele getal afgerond weergegeven. Deze afronding kan resulteren in kleine verschillen tussen de op het instrument weergegeven waarde en de waarde volgens de conversietabel.
4. Het klinisch nuttige weer te geven bereik loopt tot een INR-waarde van 7,0 volgens de gegevens in Tabel 2.

NAUWKEURIGHEID
In-house nauwkeurigheidsonderzoeken

De nauwkeurigheid van het HEMOCHRON Jr.-microcoagulatiesysteem werd geëvalueerd aan de hand van meerdere HEMOCHRON Jr. Citrate PT-assays waarbij gebruik werd gemaakt van normaal en abnormaal gelyofiliseerd controlebloed. De assays werden op twee afzonderlijke testdagen met behulp van tot zes instrumenten verricht, met de volgende resultaten. De HEMOCHRON Jr.-nauwkeurigheidswaarden worden weergegeven als stoltijden van volbloed in seconden.

	(N)	Gem. (sec)	SA (sec)	VC (%)
Normaal	55	26	1,9	7,4
Abnormaal	55	55	2,7	5,0

Nauwkeurigheid van dag tot dag:

	(N)	Normaal Gem. (sec)	SA (sec)	VC (%)	Abnormaal Gem. (sec)	SA (sec)	VC (%)
Dag 1	3	27	1,6	6,0	56	2,2	4,0
Dag 2	3	27	0,6	2,0	55	4,4	8,0
Dag 3	3	27	2,4	9,0	57	1,7	3,0
Dag 4	3	26	2,1	8,0	57	0,6	1,0
Totaal	12	27	1,7	6,3	56	2,2	2,2

Nauwkeurigheid van de bediener:

	(N)	Normaal Gem. (sec)	SA (sec)	VC (%)	Abnormaal Gem. (sec)	SA (sec)	VC (%)
Bed. 1	15	26	1,6	6,2	55	2,4	4,3
Bed. 2	15	26	1,2	4,7	56	1,5	2,6
Bed. 3	15	27	1,1	4,2	54	2,7	4,7
Totaal	45	26	1,3	5,0	55	2,2	3,9

Nauwkeurigheid van partij tot partij:

	(N)	Normaal Gem. (sec)	SA (sec)	VC (%)	Abnormaal Gem. (sec)	SA (sec)	VC (%)
Partij 1	5	27	1,0	3,7	53	3,0	5,7
Partij 2	5	24	1,5	6,2	53	1,9	3,5
Partij 3	5	25	1,6	6,3	55	1,8	3,3
Totaal	15	25	1,7	6,8	54	2,3	4,2

Een vergelijking om de variabiliteit van partij tot partij vast te stellen tussen drie (3) partijen resulteerde in een VC% van respectievelijk 6,8 en 4,2 voor normaal en abnormaal controlebloed. Een vergelijking tussen drie (3) bedieners resulteerde in een VC% van minder dan 10 op beide niveaus.

***NB:** De bierboven getoonde waarden voor de variatiecoëfficiënt (VC) betreffen alle systeemcomponenten en bun individuele variabelen: bet controlebloed, de testcuvet en bet instrument.*

Samenvatting van de nauwkeurigheid

Tot zes HEMOCHRON Jr.-instrumenten werden onderworpen aan nauwkeurigheidstesten met controlebloed op twee niveaus: normaal en abnormaal. De instrumenten werden binnen één dag herhaaldelijk getest om de verwachte afwijking tussen de instrumenten onderling vast te stellen. De instrumenten werden tevens gedurende vier opeenvolgende dagen met het controlebloed getest om de verwachte afwijking van dag tot dag vast te stellen. De afwijking vanwege verschillende partijen cuvettes en verschillende bedieners werd eveneens geanalyseerd. Er werd aangetoond dat de afwijking voor de instrumenten voor beide testniveaus met controlebloed lager was dan 10%.

BEPERKINGEN
Op de HEMOCHRON Jr. II of de HEMOCHRON Jr. Signature-microcoagulatie-instrumenten worden INR-waarden tussen 0,5 en 0,8 en tussen 10 en 12 als respectievelijk "INR<0.8" en "INR>10" weergegeven. INR-waarden van minder dan 0,5 en meer dan 12 worden als respectievelijk "Out of Range-Lo" en "Out of Range-Hi" weergegeven. Monsters met een hematocriet van minder dan 20% of meer dan 55% worden niet aanbevolen, omdat hun optische dichtheid het detectieniveau van het HEMOCHRON Jr.-microcoagulatie-instrument te buiten gaat. Bij monsters met een hematocriet tussen 10 en 60% is een enigszins opwaartse trend te zien. Deze trend is niet klinisch significant en bestaat alleen bij extreme hematocrietwaarden.

De HEMOCHRON Jr. Citrate PT wordt beïnvloed door foutieve technieken (bijv. tijdens de bloedafname en het overbrengen van het bloed naar de monsteropening). De kwaliteit van het bloedmonster kan beïnvloed worden door het volgende:

- Schuimen of hemolyse van het monster
- Gestold of gedeeltelijk gestold bloed
- Anticoagulantia waarvan het medisch personeel zich niet bewust is

Uit onderzoek blijkt dat interferenties kunnen optreden bij patiënten met antifosfolipide-antistoffen of antifosfolipidesyndroom.[7,8,9]

Het HEMOCHRON Jr.-microcoagulatie-instrument moet tijdens het afnemen van monsters met de juiste techniek gebruikt worden. Tijdens het afnemen en hanteren van monsters voor alle stollingstesten moeten de hier gepubliceerde richtlijnen nauwgezet opgevolgd worden, evenals de CDC-richtlijnen en de CLSI-normen H21-A, H47-A en H03-A. De vereisten voor de voorbereiding en opslag van monsters voor stollingstesten met volbloed op het 'point- of-care' zijn strikter dan die voor de equivalente plasma-assays.

Zoals bij alle diagnostische testen het geval is, moeten de met de HEMOCHRON Jr. behaalde testresultaten in de context van de aandoening en de anticoagulantiatherapie van de individuele patiënt worden gezien. Alle testen die resultaten opleveren die inconsistent zijn met de klinische status van de patiënt moeten worden herhaald of worden aangevuld met verdere testgegevens.

VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET GEBRUIK
NIET DOEN: cuvettes gebruiken waarvan de aangegeven vervaldatum is verstreken of die niet naar behoren zijn opgeslagen.

NIET DOEN: een cuvet in het instrument forceren. Als u tijdens het inbrengen weerstand ervaart, dient u de cuvet voorzichtig te verwijderen en de cuvetsleuf te inspecteren. Verwijder alle obstructies alvorens te proberen het instrument verder te gebruiken (zie het gedeelte "Service and Maintenance" (Service en onderhoud) in de bedieningshandleiding van de betreffende HEMOCHRON Jr.).

INTERFERENDE STOFFEN
Tromboplastine-gebaseerde assays zijn vatbaar voor interferentie van andere anticoagulantia, zoals heparine en lupus anticoagulans. Ook kunnen veel begeleidende medicijnen invloed uitoefenen op een PT-resultaat. Behalve extreme hematocrietwaarden (zie Beperkingen) zijn er geen stoffen geïdentificeerd die wel met volbloed-assays, maar niet met plasma-gebaseerde testen interfereren.

KWALITEITSCONTROLE
In het kader van een uitgebreid kwaliteitsborgingsprogramma moeten routineuze kwaliteitscontroletesten worden uitgevoerd en moeten individuele producten worden bijgehouden. Er zijn HEMOCHRON Jr.-kwaliteitscontroleproducten verkrijgbaar, waarmee routineuze kwaliteitscontrole gemakkelijk en betaalbaar is.

Dagelijkse kwaliteitscontrole van bet instrument

De HEMOCHRON Jr. moet eens per acht bedrijfsuren op twee controleniveaus een kwaliteitscontrole ondergaan. Om te helpen bij de dagelijkse kwaliteitscontrole is er de zgn. Electronic Quality Control verkrijgbaar, waarmee het instrument op twee niveaus gecontroleerd kan worden. Raadpleeg de bedieningshandleiding voor het specifieke gebruikte HEMOCHRON Instrument voor gedetailleerde instructies.

Kwaliteitscontrole van de HEMOCHRON Jr.-testcuvettes

Elke ***partij*** HEMOCHRON Jr. Citrate PT cuvettes dient gevalideerd te worden voor prestatie op twee vloeistofkwaliteitscontroleniveaus:

- Na ontvangst van een nieuwe zending, EN
- Eén keer per 30 kalenderdagen daarna

Na een succesvolle prestatievalidatie als boven, hebben de cuvettes verder geen vloeistofkwaliteitscontrole nodig tenzij een achteruitgang in klinische resultaten wordt vermoed.

Prestatievalidatie kan worden bereikt met behulp van de juiste HEMOCHRON Jr. Microcoagulation Whole Blood Quality Control-producten. Elke set kwaliteitscontroleproducten bevat aanvaardbare prestatiebereiken en hoe deze toe te passen voor de Citrate PT testcuvettes.

EN

Performance Verified			
Results			**Storage**
QC Lot #:			Choose storage option below:
	Normal	Abnormal	❑ Refrigerated (2-8°C)
Acceptable Range	-	-	Expiration Date: Use as indicated
Test Result			or
Result Pass	✈	✈	❑ Room Temperature
Result Fail	✈	✈	New Expiration Date:
Verified by			

DE

Leistung verifiziert			
Ergebnisse			**Lagerung**
QK Chargennr.			Eine der folgenden Lagerungsmöglichkeiten wählen:
	Normalen	Abnormalen	❑ Gekühlt (2–8 °C)
Akzeptabler Bereich	-	-	Verfallsdatum: Verwendung laut Vorschrift
Testergebnis			oder
Ergebnis positiv	❑	❑	❑ Raumtemperatur
Ergebnis negativ	❑	❑	Neues Verfallsdatum:
Verifiziert durch			

FR

Performance vérifiée			
Résultats			**Stockage**
N° de lot CQ :			Choisir une option de stockage ci-dessous :
	Normal	Anormal	❑ Au réfrigérateur (2 à 8 °C)
Plage acceptable	-	-	Date de péremption : Suivre les instructions
Résultat du test			ou
OK	✈	❑	❑ À température ambiante
Échec	❑	❑	Nouvelle date de péremption
Vérifié par			

IT

Performance controllata			
Risultati			**Conservazione**
CQ Lotto n.:			Selezionare l'opzione di conservazione sottostante:
	Normale	Anomala	❑ in frigorifero (2-8 °C)
Ambito accettabile	-	-	Data di scadenza: utilizzare come indicato
Risultato del test			o
Risultato positivo	✈	✈	❑ temperatura ambiente
Risultato negativo	✈	✈	Nuova data di scadenza:
Controllato da			

ES

Funcionamiento verificado			
Resultados			**Almacenamiento**
Nº de lote para el CC:			A continuación, elija la opción de almacenamiento:
	Normal	Anormal	❑ Refrigerado (2 – 8 °C)
Intervalo aceptable	-	-	Fecha de caducidad: Utilícese según se indica
Resultado de la prueba			o
Resultado satisfactorio	✈	✈	❑ Temperatura ambiente
Resultado fallido	✈	✈	Nueva fecha de caducidad:
Verificado por			

PT

Desempenho verificado			
Resultados			**Armazenamento**
Lote QC Nº:			Escolher opção de armazenamento abaixo:
	Normal	Anormal	❑ Refrigerado (2-8°C)
Intervalo Aceitável	-	-	Data de Validade: Utilizar como indicado
Resultado de Teste			ou
Resultado "Pass"	✈	✈	❑ Temperatura Ambiente
Resultado "Fail"	✈	✈	Nova data de validade:
Verificado por			

NL

Prestaties geverifieerd			
Resultaten			**Opslag**
QC-partijnr:			Kies één van de onderstaande opslagopties:
	Normaal	Abnormaal	❑ Gekoeld (2-8° C)
Aanvaardbaar bereik	-	-	Vervaldatum: te gebruiken volgens de instructies
Testresultaat			of
Resultaat: goedgekeurd	❑	❑	❑ Kamertemperatuur
Resultaat: afgekeurd	❑	❑	Nieuwe vervaldatum:
Geverifieerd door			

Fig. 1

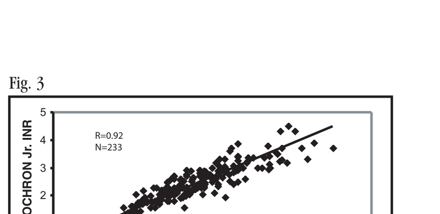

Fig. 2

Fig. 3

EN	ENGLISH	ENGLISH
DE	GERMAN	DEUTSCH
FR	FRENCH	FRANCAISE
IT	ITALIAN	ITALIANO
ES	SPANISH	ESPAÑOL
PT	PORTUGESE	PORTUGUÊS
NL	DUTCH	NEDERLAND

PT				
EN	CLOTTING TIME (SEC)	FACTOR ACTIVITY	LABORATORY	WHOLE BLOOD
DE	GERINNUNGSZEIT (SEK.)	FAKTORAKTIVITÄT	LABOR	VOLLBLUT
FR	TEMPS DE COAGULATION (SEC)	ACTIVITE DU FACTEUR	LABORATORIE	SANG TOTAL
IT	TEMPO DI COAGULAZIONE (SEC)	ACTTIVITÁ FATTORE	LABORATORIO	SANGUE INTERNO
ES	TIEMPO DE COAGULACIÓN (S)	ACTIVIDAD DEL FACTOR	LABORATORO	SANGRE TOTAL
PT	TEMPO DE COAGULAÇÃO (SEGS)	ACTIVITDADE DO FACTOR	LABORATÓRIO	SANGUE TOTAL
NL	STOLTIJD (SEC)	FACTORACTIVITEIT	LABORATORIUM	VOLBLOED

	L1	L2	$\bar{X}$	R
EN	LEVEL 1	LEVEL 2	MEAN	RANGE
DE	NIVEAU 1	NIVEAU 2	MOYENNE	PLAGE
FR	LEVEL 1	LEVEL 2	DURCHSCHNITT	BEREICH
IT	LIVELLO 1	LIVELLO 2	MEDIA	INTERVALLO
ES	NIVEL 1	NIVEL 2	MEDIA	INTERVALO
PT	NÍVEL 1	NIVEL 2	MÉDIA	LIMITE
NL	NIVEAU 1	NIVEAU 2	GEMIDDELDE	BEREIK

ITC
8 Olsen Avenue • Edison, NJ 08820 USA
tel: 732.548.5700 • fax: 732.248.1928
www.itcmed.com
a subsidiary of Thoratec Corporation

FB5934 3/07