Hemochron®

Whole Blood Microcoagulation System

Heparin Response Test (HRT)

Package Insert
English

INTENDED USE

The HEMOCHRON® HRT is designed for *in vitro* diagnostic heparin dose response evaluation. The HEMOCHRON HRT480 is intended for use in invasive cardiology procedures requiring moderate to high levels of systemic heparinization. The kaolin-activated HRT assays may also be used for patients receiving aprotinin. The HRT480 should be used with established HEMOCHRON procedural guidelines with HEMOCHRON models 401, 801, 8000 and *Response*.

For *in vitro* Diagnostic Use

SUMMARY AND EXPLANATION

The anticoagulant properties of heparin are utilized during many invasive procedures to counterbalance the thrombotic tendency which results when blood is exposed to foreign surfaces. The necessary level of anticoagulation varies with the procedure as well as its duration. Frequently, the Activated Clotting Time (ACT) is performed at the bedside to monitor the anticoagulant status before, during and after invasive procedures to limit bleeding and thrombotic complications. ACT target times have been established in each setting[1, 2], providing an indicator of adequate anticoagulation while avoiding over-heparinization. Higher heparin concentrations during bypass procedures may correlate with greater postoperative blood loss[3], demonstrating the value of precise heparin regulation within the target range.

Yet even when closely monitored, effective heparin therapy is hampered by unpredictability that results from the inherent variation of different heparin preparations[4] as well as a wide variance in patient response. Bull, et al[1] demonstrated that the amount of heparin required to produce a target level of anticoagulation during bypass surgery varies threefold from patient to patient. Clearly, the management of heparin therapy based on empirical dosing protocols (e.g., dose/kg body weight) will be grossly inadequate for a significant number of patients[1].

Heparin Response Test

The HRT may be used in conjunction with the injectable heparin preparation supplied by the individual hospital pharmacy. The HRT predicts appropriate heparin dosages by providing an *in vitro* evaluation of the patient's sensitivity to the heparin in the HRT tube. It determines the dose of heparin required to bring even the resistant or sensitive patient to the appropriate ACT target time. Studies have shown that using the RxDx system gives optimal results and improved clinical outcomes, leading to reduction in surgical costs[5, 6]. Data show that running the HRT in this manner allows accurate prediction of the in vivo response to heparin from an *in vitro* assay[7, 8].

The HRT480 test is available with either Celite® (diatomaceous earth) or kaolin activators. The Celite-activated HRT test is not intended for use with the protease inhibitor aprotinin (Trasylol®, Bayer Corporation), which may be administered to reduce post-operative bleeding, especially during cardiopulmonary bypass surgery, and can prolong the Celite-activated HRT. Kaolin is unaffected by moderate doses of aprotinin. The kaolin-activated HRT can be used for heparin dose response evaluation in patients whether or not they are receiving aprotinin.

The HRT is performed using HEMOCHRON Whole Blood Coagulation instrument models 401, 801, 8000 or *Response*. The HRT contains the reagents required to perform an ACT test plus an appropriate amount of heparin from porcine intestinal mucosa.

The HRT is based on the principle of a dose response curve as published by Bull, et al in 1975[1]. Patient whole blood is used to perform a baseline ACT and an HRT which contains 3 units/ml of heparin. A heparin dose curve is constructed for the individual patient. Using these results and patient data, the patient's individual heparin requirement in units/ml is determined. The bolus dose is calculated based on the patient's blood volume and gender9. This can be calculated automatically by the HEMOCHRON *Response* (software version 2.0 or higher) or 8000, or manually using the worksheet provided.

REAGENTS

The HEMOCHRON HRT test tubes are intended for use with fresh whole blood. The test tubes contain a lyophilized preparation of USP characterized heparin with added activator, stabilizers and buffers.

- Each R-HRT480P tube contains the equivalent of 6 USP units of porcine mucosal heparin (3 units/ml in blood), diatomaceous earth, stabilizers and buffers.
- Each R-HRT480PK tube contains the equivalent of 6 USP units of porcine mucosal heparin (3 units/ml in blood), kaolin, stabilizers and buffers.

STORAGE AND STABILITY

The HEMOCHRON HRT test tubes should be stored at controlled room temperature (15° - 30°C). The HRT tubes are stable until the marked expiration date. Avoid prolonged exposure of the HRT kits to temperatures exceeding 30°C.

SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING

NOTE: For open chest procedures, specimens for HRT performance should be collected post-sternotomy[11]. For all other applications, specimens for HRT performance should be collected from the venous line, if possible. In all cases, to maximize accuracy of heparin prediction, the HRT should be performed within thirty (30) minutes prior to heparin infusion. If the 30 minutes is exceeded, the HRT test should be repeated.

Materials Provided

- HRT test tube (Celite or kaolin-activated as appropriate).
- HRT Worksheet (for manual calculations if required).

Materials Required

- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 or two 401s.
- Non-siliconized, non-heparinized 5 mL syringes for blood specimen collection.
- #20 gauge or larger straight needle for transfer of the blood specimen into the test tube.
- ACT test tube: FTCA510 (black top) or FTK-ACT (gold top), as appropriate.

CAUTION: Every precaution should be taken to use proper technique with syringes to avoid accidental needlesticks.

For blood collection, adhere to the appropriate technique (A or B):

A. Indwelling venous or arterial blood line. (Do not obtain blood from a heparinized access line or indwelling heparin lock.)
   1. Discontinue fluids drip, if required.
   2. Using a two syringe technique, draw two 5 mL syringes and discard the first syringe.
B. Extracorporeal blood line port.
   1. Flush the extracorporeal blood access line by withdrawing and discarding 5 mL of blood.
   2. Draw 5 mL whole blood into a 5 mL syringe.

TEST PROCEDURE

If using the HEMOCHRON *Response* (software version 2.0 or higher) or 8000, the system software will quantify the heparin dose based on the HRT test results and information supplied by the user, along with baseline ACT results. If using the HEMOCHRON *Response* (software versions below 2.0), 401 or 801, use the HRT calculation worksheet provided with the test kit to calculate heparin dose.

If using Celite-activated HRT tests, an FTCA510 (black top) ACT should be used. If using kaolin-activated HRT, an FTK-ACT (gold top) should be used.

Recommended protocol

1. Within 30 minutes prior to heparinization of the patient, simultaneously perform a baseline ACT (see ACT package insert for details) and an HRT for heparin bolus dose calculation. From the collection syringe, dispense exactly 2.0 mL of blood into the HRT tube. At the same time, depress the START button of the appropriate HEMOCHRON test well.
2. Immediately agitate the test tube vigorously from end to end ten times.
3. Insert the HRT test tube into the appropriate HEMOCHRON test well. Quickly rotate the tube clockwise. See the appropriate instrument operator manual for additional information.
4. From the same collection syringe, dispense exactly 2.0 mL of blood into the ACT tube. At the same time, depress the START button of the appropriate HEMOCHRON test well.
5. Immediately agitate the test tube vigorously from end to end ten times.
6. Insert the ACT test tube into the appropriate HEMOCHRON test well. Quickly rotate the tube clockwise. See the appropriate instrument operator manual for additional information.
7. At the indicator tone, record the test result.
8. Determine the heparin bolus dose. See Dose Calculations below.
9. Perform an ACT five (5) minutes post heparin bolus to verify that target level anticoagulation has been attained. Should a subsequent dose be required, refer to Subsequent Dosing information below.
10. Monitor the ACT throughout the case, infusing a subsequent dose of heparin when necessary.

Dose Calculations

If using the HEMOCHRON *Response* (software version 2.0 or higher), refer to the HEMOCHRON *Response* RxDx Operator Manual for detailed instructions on the use of this automated calculation system. If using the HEMOCHRON 8000, follow instructions in this instrument's operator manual. If using the HEMOCHRON *Response* with software versions below 2.0, HEMOCHRON 401 or 801, follow instructions on the HRT worksheet provided in this kit to calculate the heparin dose.

Subsequent Dosing

If target level anticoagulation is not attained or ACT results fall below target level during the procedure, a subsequent heparin dose may be determined by the HEMOCHRON *Response* (software version 2.0 or higher) or 8000, or by applying the following formula:

$$\text{Subsequent dose} = \frac{\text{Target ACT - Current ACT*}}{\text{(Post bolus ACT - Baseline ACT) / Initial Heparin Dose}}$$

*Current ACT = Post heparin ACT of pre-bypass patient or status ACT of patient on bypass

An ACT should be performed 5 minutes following infusion of the subsequent dose to verify that target level anticoagulation has been attained. As with any other *in vitro* test procedure, the HRT results should never supersede the clinical judgment of the attending physician.

PRODUCT USE WARNING

NOTE: Observe universal precautions at all times.

1. The blood specimen should be transferred using an appropriate transfer needle to pierce the stopper.
2. Always use a two-hand technique to transfer blood. One hand securely holds the tube while the second hand dispenses the blood specimen from the syringe.
3. HRT test tubes are made of glass. They can be broken or cracked if mishandled. Do not drop or toss tubes.
4. The HRT test tubes contain a particulate activator (Celite or kaolin) as well as a material of biological origin (heparin). Do not handle the material, aerosol or ingest.
5. All used test tubes containing human derived blood should be discarded in approved biohazard containers.
6. Do not remove stoppers to deliver a blood sample to the tube.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

The HRT result is an indication of the heparin sensitivity of the individual patient. Lower HRT values indicate a more heparin resistant patient requiring a higher heparin bolus dose to reach target anticoagulation levels. Published clinical reports have shown that HRT recommended doses can vary from 50% to 200% of standard empirical dosing.[5, 7].

Precision

Reproducibility was determined using HEMOCHRON Quality Control for HRT.

	Level 1				Level 2			
R-HRT480P	Day 1	Day 2	Day 3	Combined	Day 1	Day 2	Day 3	Combined
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Mean	137	140	136	136	337	344	343	342
Std dev	1.0	7.0	9.0	6.1	2.6	6.7	8.7	7.1
CV%	0.7	5.0	6.6	4.5	0.8	1.9	2.5	2.1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Mean	139	134	131	134	336	331	326	331
Std dev	0.6	2.9	1.0	3.4	10.0	12.4	0.8	8.8
CV%	0.4	2.2	0.8	2.5	3.0	3.8	0.3	2.7

Kaolin-activated dosing results in cardiac surgery patients treated with aprotinin
Clinical data were collected at two sites following institutional approval. Dosing calculations at each site were performed manually by the perfusionist running the assays.

The efficacy of the HRT predicted doses are summarized in the table below. The percentage of patients given the dose as quantified by the kaolin HRT test is shown under the heading "Dosed as recommended"

Heparin Dosing

Site	# Patients	Dosed as recommended #	(%)	Target ACT	Pts Reaching Target #	(%)	Heparin Dose (x 1000IU) mean + SD	Range
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Not reported	
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28.7 + 10.6	12.5 – 68.0

These data reflect dosing efficacy of the kaolin system in the presence of aprotinin. Wide dose ranges are expected in a population study due to the individual patient's heparin sensitivity.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

The HRT is affected by poor technique in the test procedure. Proper specimen/reagent mixing is required for precise and accurate testing. The following conditions may affect test results or be misleading in test interpretation:

1. Unexpected prior anticoagulation with high levels of heparin. Small quantities of heparin in the preoperative patient (baseline ACT < 220 seconds) will not affect the accuracy of the predicted dose required to reach the target time. The HRT test may be used if the baseline ACT is less than 220 seconds.
2. The level of accuracy of the calculated heparin dose by any dose response method is affected by the accuracy of the blood volume calculation. Although blood volume calculations based on gender, height and weight are generally accurate, an extreme variance in expected blood volume may be seen in patients with unusually high or low amounts of adipose tissue, excessive intravenous fluid infusion as well as other medical and physiological conditions affecting blood volume.
3. Other medications known to alter the patient's physiological status, (i.e., nitroglycerin, protease inhibitors) may affect the HRT results or heparin requirements. As with any other *in vitro* test procedure, the HRT test results should never supersede the clinical judgment of the attending physician.
4. Only kaolin-activated R-HRT480PK tubes should be used for patients receiving aprotinin. Studies have not been performed utilizing other antifibrinolytic agents.
5. *In vitro* analyses have indicated an elevation of the HRT predicted dose at aprotinin concentrations exceeding 500 KIU/mL blood when using the kaolin-activated system.[8]
6. Test results which do not agree with expected values should be verified and thereafter evaluated by alternative diagnostic means.

QUALITY CONTROL (QC)

Routine quality control testing and tracking should be a part of a comprehensive quality assurance program. HEMOCHRON Whole Blood Coagulation System Quality Control products are available to make routine QC convenient and affordable.

Daily QC of the Instrument

HEMOCHRON instruments should be quality controlled at two levels of control once every 8 hours of operation.

To assist in accomplishing daily QC, Electronic System Verification Tubes are available and can provide multiple level (normal and abnormal) quality control checks on the instrument. A Temperature Verification Tube is also provided for use every 6 months to verify that the instrument is maintaining the proper temperature 37°C + 1°C. Any errors found in the temperature controls system will also be displayed on the LCD screen by the instrument.

QC of HEMOCHRON Test Tubes

Each box of HEMOCHRON test tubes should be validated at least once prior to use. This can be accomplished by using the appropriate HEMOCHRON Liquid Quality Control. Acceptable performance ranges for the test tubes are included with each HEMOCHRON Quality Control Product Kit. After each individual box of test tubes has been verified, the "Performance Verified" table provided on the side panel of each test tube box should be completed. This box is now "IN CONTROL" and will not require further liquid quality control unless a shift in clinical results is experienced.

NOTE: If multiple boxes are received within the same shipment, it is recommended to validate each box prior to use.

REFERENCES

1. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation, II. The use of a dose response curve to individualize heparin and protamine dosage. J Thorac Cardiovasc Surg 69: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973.
5. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. J. Thorac Cardiovasc Surg 110: 36-45, 1995.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27: 201-207, 1995.
9. Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang C, Fang HS. Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height. Metabolism 5: 328-45, 1956.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

	L1	L2	$\bar{X}$	r
EN	Level 1	Level 2	Mean	Range
FR	Niveau 1	Niveau 2	Moyenne	Plage
DE	Level 1	Level 2	Durchschnitt	Bereich
IT	Livello 1	Livello 2	Media	Intervallo
ES	Nivel 1	Nivel 2	Media	Intervalo
PT	Nível 1	Nível 2	Media	Limite
NL	Niveau 1	Niveau 2	Gemiddelde	Bereik
DK	Niveau 1	Niveau 2	Gennemsnit	Område

Celite® is a registered is a registered trademark of the Celite Corporation

International Technidyne Corporation
8 Olsen Avenue, Edison, NJ 08820 USA
T: 800.631.5945 • F: 732.248.1928
www.itcmed.com
a subsidiary of THORATEC® Corporation

Hemochron®

Whole Blood Microcoagulation System

Heparin-Reaktionsnachweis (HRT)

Packungsbeilage
Deutsch

VORGESEHENE VERWENDUNG

Der HEMOCHRON® HRT wurde für die Heparinmengen-Reaktionsauswertung in der In-vitro-Diagnostik entwickelt. Der HEMOCHRON HRT480 ist für die Verwendung bei invasiven kardiologischen Verfahren vorgesehen, bei denen ein mittlerer bis hoher Gehalt an systemischer Heparinisierung erforderlich ist. Die kaolin-aktivierten HRT-Analysen können auch bei Patienten, die Aprotonin erhalten, angewandt werden. Der HRT480 sollte entsprechend den anerkannten HEMOCHRON-Verfahrensrichtlinien mit HEMOCHRON-Produktmodellen 401, 801, 8000 und *Response* angewandt werden.

Zur *In-Vitro*-Diagnose

ÜBERBLICK UND ERLÄUTERUNG

Die gerinnungshemmenden eigenschaften von heparin werden während vieler invasiver verfahren genutzt, um der thrombotischen tendenz, die sich ergibt, wenn blut fremden oberflächen exponiert wird, gegenzusteuern. Der erforderliche grad der gerinnungshemmung variiert mit dem verfahren und seiner dauer. Häufig wird die aktivierte gerinnungszeit (act) am krankenbett durchgeführt, um den status der gerinnungshemmung vor, während und nach invasiven verfahren zu überwachen und um blutungen und thrombotische komplikationen zu limitieren. Act-zielzeiten wurden für jede situation bestimmt [1, 2], womit ein indikator für adäquate gerinnungshemmung zur verfügung steht, während eine über-heparinisierung vermieden wird. Höhere heparin-konzentrationen während bypass-verfahren können mit größerem postoperativen blutverlust korrelieren3, und den wert einer präzisen heparin-regulierung innerhalb des zielbereiches aufzeigen.

Selbst bei sorgfältiger Überwachung wird eine effektive Heparin-Therapie durch Unvorhersehbarkeit der Auswirkungen inhärenter Abweichungen der verschiednen Heparin-Zubereitungen[4] ebenso wie durch eine große Variationsbreite der Patienten-Reaktion erschwert. Bull, et al.[1] zeigen auf, dass die für das Erreichen des Zielgrades der Gerinnungshemmung während Bypass-Operationen erforderliche Menge Heparins von Patient zu Patient um ein Dreifaches variiert. Zweifellos ist das auf empirischen Dosierungsprotokollen (z. B. Dosis / kg Körpergewicht) basierende Management der Heparin-Therapie für eine signifikante Anzahl von Patienten äußerst unzureichend.[1]

Heparin-Reaktionsnachweis

Der HRT kann zusammen mit der durch die individuelle Klinik-Apotheke bereitgestellten, injizierbaren Heparin-Zubereitung laufen. Der HRT sagt erforderliche Heparin-Mengen voraus, indem er eine In-vitro-Bestimmung der Sensibilität des Patienten gegenüber dem Heparin im HRT-Reagenzglas angibt. Er ermittelt die erforderliche Heparin-Menge, um selbst resistente oder sensible Patienten auf die entsprechende ACT-Zielzeit zu bringen. Studien haben gezeigt, dass der Einsatz des RxDx-Systems optimale Resultate erbringt und das klinische Ergebnis verbessert hat, was wiederum zur Reduzierung der Operationskosten führt.[5, 6] Aus den Daten wird ersichtlich, dass der Durchlauf des HRT auf diese Weise eine exakte Vorhersage der In-vivo-Reaktion auf Heparin aus einer In-vitro-Analyse erlaubt.

Die HRT480-Test ist entweder mit Celite® (Diatomeenerde) oder Kaolin-Aktivatoren erhältlich. Der Celite-aktivierte HRT-Test ist nicht für die Verwendung mit dem Protease-Inhibitor Aprotonin (Trasylol®, Bayer Corporation) vorgesehen, welcher verabreicht werden kann, um postoperative Blutungen zu reduzieren, insbesondere während kardiopulmonaler Bypass-Operationen; hierdurch kann eine Prolongation des Celite-aktivierten HRT bewirkt werden. Kaolin wird durch eine moderate Menge Aprotonin nicht beeinflusst. Der Kaolin-aktivierte HRT kann zur Heparinmengen-Reaktionsauswertung angewandt werden - unabhängig davon, ob die Patienten Aprotonin erhalten oder nicht.

Der HRT wird unter Verwendung der HEMOCHRON Vollblutgerinnung-Instrumentenmodelle 401, 801, 8000 oder *Response* durchgeführt. Der HRT enthält die für die Durchführung eines ACT-Tests erforderlichen Reagenzien plus eine entsprechende Menge Heparin aus Darmschleimhaut vom Schwein.

Der HRT basiert auf dem Prinzip einer Dosisreaktionskurve, wie von Bull, et al. 1975 veröffentlicht.[1] Patientenvollblut, das 3 Einheiten/ml Heparin enthält, wird für die Durchführung einer Ausgangs-ACT und eines HRT verwendet. Für jeden einzelnen Patienten wird eine Heparindosiskurve erstellt. Der individuelle Heparin-Bedarf des Patienten wird unter Verwendung dieser Ergebnisse und Patientendaten in Einheiten/ml ermittelt. Die Bolusdosis wird basierend auf dem Blutvolumen und Geschlecht des Patienten errechnet.[9] Dies kann automatisch von der HEMOCHRON-*Response* (Software-Version 2.0 oder höher) oder vom Modell 8000 berechnet werden, oder manuell unter Verwendung der zur Verfügung stehenden Arbeitsblätter.

REAGENZIEN

Die HEMOCHRON HRT-Reagenzgläser sind für die Verwendung mit frischem Vollblut vorgesehen. Die Reagenzgläser enthalten eine lypohilisierte Aufbereitung von USP-gekennzeichnetem Heparin mit hinzugefügtem Aktivator, Stabilisatoren und Puffern.

- Jedes R-HRT480P-Reagenzglas enthält das Äquivalent von 6 USP-Einheiten Heparin aus Darmschleimhaut vom Schwein (3 Einheiten/ml im Blut), Diatomeenerde, Stabilisatoren und Puffer.
- Jedes R-HRT480PK-Reagenzglas enthält das Äquivalent von 6 USP-Einheiten Heparin aus Darmschleimhaut vom Schwein (3 Einheiten/ml im Blut), Kaolin, Stabilisatoren und Puffer.

LAGERUNG UND HALTBARKEIT

Die HEMOCHRON HRT-Reagenzgläser sollten bei kontrollierter Raumtemperatur (15 – 30°C) gelagert werden. Die HRT-Reagenzgläser sind bis zu dem angegebenen Verfallsdatum haltbar. Setzen Sie die HRT-Kits nicht längerfristig 30°C übersteigenden Temperaturen aus.

PROBENSAMMLUNG UND -HANDHABUNG

ANMERKUNG: Für intrathorakale Verfahren sollten Proben für die Durchführung des HRT nach der Sternotomie gesammelt werden.[11] Für alle anderen Anwendungen sollten Proben für die Durchführung des HRT möglichst aus dem venösen Katheter gesammelt werden. In allen Fällen sollte der HRT zur Maximierung der Genauigkeit von Heparin-Voraussagen innerhalb von dreißig (30) Minuten vor der Heparin-Infusion durchgeführt werden. Wenn 30 Minuten überschritten wurden, sollte der HRT-Test wiederholt werden.

Zur Verfügung stehende Materialien

- HRT-Test-Reagenzglas (Celite- oder Kaolin-aktiviert, wie erforderlich).
- HRT-Arbeitsblatt (für die manuelle Berechnung, sofern benötigt).

Erforderliche Materialien

- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 oder zwei 401s.
- Nicht silicierte, nicht heparinisierte 5-ml-Spritzen für Blutprobensammlung.
- Gerade Nadel der Stärke #20 oder größer für das Einbringen der Blutprobe in das Reagenzglas.
- ACT-Reagenzglas: FTCA510 (schwarze Kappe) oder FTK-ACT (goldene Kappe), wie erforderlich.

ACHTUNG: Zur Vermeidung versehentlicher Nadelstichverletzungen sollten durch korrekt angewandte Technik im Umgang mit Spritzen bestmögliche Vorkehrungen getroffen werden.

Halten Sie sich bei der Blutsammlung an die entsprechende Technik (A oder B):

A. Venöser oder arterieller Blut-Verweilkatheter. (Entnehmen Sie kein Blut aus einem heparinisierten Zugangskatheter oder einer liegenden Heparin-Sperre.)
   1. Unterbrechen Sie die Tropfinfusion erforderlichenfalls.
   2. Entnehmen Sie bei der Anwendung der Zwei-Spritzen-Technik zwei 5-ml-Spritzen voll und werfen Sie die erste Spritze weg.
B. Extrakorporaler Katheterzugang.
   1. Spülen Sie den extrakorporalen Blutzugangskatheter durch Abziehen und Entsorgen von 5 ml Blut.
   2. Ziehen Sie 5 ml Vollblut in einer 5-ml-Spritze auf.

TESTVERFAHREN

Bei Einsatz der HEMOCHRON *Response* (Software-Version 2.0 oder höher) oder des Modells 8000, quantifiziert die Systemsoftware die Heparinmenge basierend auf den HRT-Testergebnissen und durch den Benutzer bereitgestellte Informationen, zusammen mit den Ausgangs-ACT-Ergebnissen. Benutzen Sie bei Verwendung des HEMOCHRON *Response* (Software-Versionen niedriger als 2.0) das diesem Kit beigelegte HRT-Arbeitsblatt zur Berechnung der Heparinmenge.

Bei der Verwendung Celite-aktivierter HRT-Tests sollte ein FTCA510 (schwarzes Ende) ACT eingesetzt werden. Bei der Verwendung Kaolin-aktivierter HRT sollte ein FTK-ACT (goldene Kappe) eingesetzt werden.

Empfohlenes Protokoll

1. Führen Sie innerhalb 30 Minuten vor der Heparinisierung des Patienten simultan eine Ausgangs-ACT (Details siehe ACT-Packungsbeilage) und einen HRT zur Berechnung der Heparin-Bolusdosis durch. Geben Sie aus der Sammelspritze genau 2,0 ml Blut in das HRT-Reagenzglas. Drücken Sie zur selben Zeit den START-Knopf der entsprechenden HEMOCHRON-Testquelle herunter.
2. Schütteln Sie sofort das Test-Reagenzglas 10-mal kräftig von einem Ende zum anderen.
3. Setzen Sie das HRT-Test-Reagenzglas in die entsprechende HEMOCHRON-Testquelle. Drehen Sie das Test-Reagenzglas schnell im Uhrzeigersinn. Zusätzliche Informationen finden Sie im entsprechenden Instrumenten-Bedienungshandbuch.
4. Geben Sie aus derselben Sammelspritze genau 2,0 ml Blut in das ACT-Reagenzglas. Drücken Sie zur selben Zeit den START-Knopf der entsprechenden HEMOCHRON-Testquelle herunter.
5. Schütteln Sie sofort das Test-Reagenzglas 10-mal kräftig von einem Ende zum anderen.
6. Setzen Sie das ACT-Test-Reagenzglas in die entsprechende HEMOCHRON-Testquelle. Drehen Sie das Test-Reagenzglas schnell im Uhrzeigersinn. Zusätzliche Informationen finden Sie im entsprechenden Instrumenten-Bedienungshandbuch.
7. Zeichnen Sie bei Erklingen des Indikatortons die Ergebnisse auf.
8. Ermitteln Sie die Heparin-Bolusdosis. Siehe nachstehende Mengenberechnung.
9. Führen Sie zur Verifizierung, dass der Zielgrad der Gerinnungshemmung erreicht wurde, fünf (5) Minuten nach Heparin-Bolus eine ACT durch. Sollte nachfolgend die Gabe einer Dosis erforderlich sein, ziehen sie die untenstehenden Informationen über Folgedosierungen heran.
10. Überwachen Sie die ACT während des gesamten Verlaufs des Falles und infundieren Sie erforderlichenfalls eine Folgedosis Heparin.

Mengenberechnungen

Ziehen Sie bei Verwendung des HEMOCHRON *Response* (Software-Version 2.0 oder höher) für detailierte Gebrauchsanweisungen dieses automatischen Berechnungssystems das HEMOCHRON *Response* RxDx Bedienungshandbuch heran. Befolgen Sie bei Verwendung des HEMOCHRON 8000 die Anweisungen in diesem Instrumenten-Bedienungshandbuch. Befolgen Sie bei Verwendung des HEMOCHRON *Response* mit niedrigeren Software-Versionen als 2.0, HEMOCHRON 401 oder 801 die Anweisungen auf dem diesem Kit beigelegten HRT-Arbeitsblatt zur Berechnung der Heparinmenge.

Folgedosierung

Wenn der Zielgrad der Gerinnungshemmung nicht erreicht wurde oder ACT-Ergebnisse während des Verfahrens unterhalb des Zielgrades liegen, kann durch den HEMOCHRON *Response* (Software-Version 2.0 oder höher) oder das Modell 8000 beziehungsweise unter Anwendung der nachstehenden Formel eine Heparin-Folgedosis ermittelt werden.

$$\text{Folgedosierung} = \frac{\text{Ziel-ACT – Derzeitiger ACT*}}{\text{(Post-Bolus-ACT – Ausgangs-ACT) / Initiale Heparin-Dosis}}$$

*Derzeitige ACT = Post-Heparin-ACT bei Patienten vor Bypass oder Status-ACT bei Patienten während Bypass.

Fünf (5) Minuten nach Infusion der Folgedosis sollte eine ACT durchgeführt werden, um zu verifizieren, dass der Zielgrad der Gerinnungshemmung erreicht wurde. Wie bei jedem anderen In-vitro-Testverfahren sollten die HRT-Ergebnisse niemals die klinische Beurteilung durch den anwesenden Arzt ersetzen.

WARNHINWEIS ZUR VERWENDUNG DES PRODUKTS

ANMERKUNG: Halten Sie stets allgemeine Vorsichtsmaßnahmen ein.

1. Die Blutproben sollten mittels einer entsprechenden Transfernadel zum Durchstechen des Stopfens eingebracht werden.
2. Wenden sie bei Bluttransfer immer die Zwei-Hand-Technik an. Eine Hand hält das Reagenzglas sicher fest, während die zweite Hand die Blutprobe aus der Spritze ausgibt.
3. Die HRT-Test-Reagenzgläser sind aus Glas hergestellt. Sie können bei falscher Behandlung zerbrochen werden oder zerspringen. Lassen Sie die Reagenzgläser nicht fallen und werfen sie diese nicht.
4. Die HRT-Test-Reagenzgläser enthalten einen bestimmten Aktivator (Celite oder Kaolin) ebenso wie Material biologischen Ursprungs (Heparin). Berühren Sie das Material / Aerosol nicht und nehmen Sie es nicht ein.
5. Alle benutzten Test-Reagenzgläser, die menschliches Blut enthalten, sollten in übliche Container für gefährliche biologische Stoffe entsorgt werden.
6. Entfernen Sie für das Einbringen der Blutprobe in das Reagenzglas nicht den Stopfen.

ARBEITSKENNLINIEN

Das HRT-Ergebnis ist ein Indikator für die Heparin-Sensibilität des einzelnen Patienten. Niedrigere HRT-Werte zeigen an, das der Patient stärker Heparin-resistent ist und eine höhere Heparin-Bolusdosis benötigt, um den Zielgrad der Gerinnungshemmung zu erreichen. Aufgrund der individuellen Heparin-Sensibilität von Patienten wird bei einer Bevölkerungsstudie eine große Bandbreite von Dosisbereichen erwartet.

Präzision

Die Reproduzierbarkeit wurde per HEMOCHRON Qualitätskontrolle für PRT festgestellt.

	Stufe 1				Stufe 2			
R-HRT480P	Tag 1	Tag 2	Tag 3	kombiniert	Tag 1	Tag 2	Tag 3	kombiniert
Anz.	3	3	5	11	3	3	5	11
Mittelw.	137	140	136	136	337	344	343	342
Std dev	1.0	7.0	9.0	6.1	2.6	6.7	8.7	7.1
CV%	0.7	5.0	6.6	4.5	0.8	1.9	2.5	2.1
R-HRT480PK								
Anz.	3	3	5	11	3	3	4	10
Mittelw.	139	134	131	134	336	331	326	331
Std dev	0.6	2.9	1.0	3.4	10.0	12.4	0.8	8.8
CV%	0.4	2.2	0.8	2.5	3.0	3.8	0.3	2.7

Ergebnisse der kaolin-aktivierten dosierung bei mit aprotonin behandelten herzchirurgie-patienten.
Nach genehmigung durch die jeweilige einrichtung wurden an zwei standorten daten gesammelt. Mengenberechnungen wurden an jedem standort manuell vorgenommen, indem der perfundierende arzt die analysen durchführte.

Die effektivität durch den hrt vorausberechneter mengen ist in untenstehender tabelle zusammengefasst. Der prozentuale anteil an patienten, denen die durch den kaolin-hrt-test quantifizierte dosis verabreicht wurde, ist unter der überschrift „dosiert wie empfohlen" aufgeführt.

Heparin-dosierung

Standort	# Patienten	Dosiert wie empfohlen #	(%)	Ziel-ACT	Pat. Ziel Erreichend #	(%)	Heparinmenge (X 1000 IU) mittelw + SD	Bereich
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Nicht ausgewiesen	
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28.7 + 10.6	12.5 – 68.0

Diese daten reflektieren die dosierungseffektivität des kaolin-systems bei vorhandensein von aprotonin. Aufgrund der individuellen heparin-sensibilität von patienten wird bei einer bevölkerungsstudie eine große bandbreite von dosisbereichen erwartet.

GRENZEN DES VERFAHRENS

Der HRT wird durch schlechte Technik im Testverfahren beeinflusst. Für eine präzise und korrekte Testung wird die richtige Proben/Reagens-Mischung benötigt. Die folgenden Bedingungen können Testresultate beeinflussen oder bei der Interpretation von Tests irreführen.

1. Unerwartete vorangegangene Gerinnungshemmung mit hohen Heparin-Spiegeln. Kleine Mengen Heparin bei präoperativen Patienten (Ausgangs-ACT < 220 Sekunden) beeinflussen die Genauigkeit der vorausberechneten, zur Erreichung der Zielzeit benötigten Dosis nicht. Der HRT-Test kann angewandt werden, wenn die Ausgangs-ACT weniger als 220 Sekunden beträgt.
2. Der Genauigkeitsgrad der berechneten Heparin-Dosis wird bei jeder Dosisreaktionsmethode durch die Genauigkeit der Blutvolumenberechnung beeinflusst. Obwohl auf Geschlecht, Körpergröße und –gewicht basierende Blutvolumenberechnungen im Allgemeinen korrekt sind, kann bei Patienten mit ungewöhnlich hohen oder niedrigen Mengen Fettgewebe, aufgrund übermäßiger intravenöser Flüssigkeitsinfusion wie auch anderer medizinischer und physiologischer Bedingungen, die das Blutvolumen beeinflussen, eine außerordentliche Varianz im erwarteten Blutvolumen gefunden werden.
3. Andere, den physiologischen Status von Patienten bekanntermaßen verändernde Medikationen (z. B. Nitroglyzerin, Protease-Inhibitoren) können die HRT-Ergebnisse oder den Heparin-Bedarf beeinflussen. Wie bei jedem anderen In-vitro-Testverfahren, sollten die HRT-Ergebnisse niemals die klinische Beurteilung durch den anwesenden Arzt ersetzen.
4. Für Patienten, die Aprotonin erhalten, sollten nur Kaolin-aktivierte R-HRT480K-Reagenzgläser verwendet werden. Die Studien wurden nicht unter Verwendung anderer antifibrinolytischer Wirkstoffe durchgeführt.
5. Bei Verwendung des Kaolin-aktivierten Systems haben In-vitro-Analysen eine Erhöhung der durch den HRT vorausberechneten Menge mit Aprotonin-Konzentrationen gezeigt, die 500 KIU pro Milliliter Blut übersteigen.[8]
6. Testergebnisse, die nicht mit den erwarteten Werten kongruieren, sollten verifiziert und anschließend durch alternative diagnostische Maßnahmen evaluiert werden.

QUALITÄTSKONTROLLE (QC)

Routinemäßige Qualitätskontrolle durch Tests und Überwachung sollten Bestandteil eines umfassenden Qualitätssicherungsprogramms sein. HEMOCHRON Vollblutkoagulationssystem-Qualitätskontrollprodukte stehen zur Verfügung, um Routine-QC komfortabel und bezahlbar zu machen.

Tägliche QC des Instruments

HEMOCHRON-Instrumente sollten auf zwei Kontrollebenen einmal pro 8 Stunden Betrieb auf Qualität kontrolliert werden.

Zur Unterstützung bei der Ausführung der täglichen QC sind Verifizierungs-Reagenzgläser für elektronische Systeme erhältlich. Diese können Qualitä tskontrollprüfungen an Instrumenten auf mehreren Ebenen (normal und abnormal) leisten. Des weiteren ist ein Temperaturverifizierungs-Reagenzglas zur Anwendung alle 6 Monate erhältlich, um zu verifizieren, dass das Instrument die richtige Temperatur von 37°C + 1°C aufrecht erhält. Alle im Temperaturkontrollsystem vorgefundenen Abweichungen werden vom Instrument auch auf dem LCD-Bildschirm angezeigt.

QC von HEMOCHRON Test-Reagenzgläsern

Jede Schachtel mit HEMOCHRON Test-Reagenzgläsern sollte vor Gebrauch mindestens einmal validiert werden. Dies kann durch Verwendung der entsprechenden HEMOCHRON Flüssigkeits-Qualitätskontrolle unterstützt werden. Akzeptable Leistungsbereiche für die Test-Reagenzgläser sind jedem HEMOCHRON Qualitätskontrollprodukt-Kit beigelegt. Nachdem jede einzelne Schachtel mit Test-Reagenzgläsern verifiziert wurde, sollte die Tabelle „Performance verifiziert", die sich auf der Seitenwand jeder Schachtel mit Test-Reagenzgläsern befindet, ausgefüllt werden. Diese Schachtel ist nun „UNTER KONTROLLE" und wird keine weitere Flüssigkeits-Qualitätskontrolle benötigen, es sei denn, es tritt eine Veränderung klinischer Ergebnisse auf.

ANMERKUNG: Wenn mit einer Lieferung mehrere Schachteln empfangen werden, ist es ratsam, jede Schachtel vor Gebrauch zu validieren.

QUELLENANGABE

1. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation II (Heparin-Therapie während extrakorporaler Zirkulation II). The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage (Die Anwendung einer Dosis-Reaktions-Kurve zur Individualisierung der Heparin- und Protamin-Dosierung). J Thoracic Cardiovasc Surg 69: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA (Adäquate Heparinisierung während PTCA): Assessment using Activated Clotting Time (Beurteilung unter Verwendung der aktivierten Gerinnungszeit). Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass (Heparin-Dosierung und Überwachung für kardiopulmonalen Bypass). J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use (Variabilität der Heparin-Zubereitungen im klinischen Einsatz). In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973.
5. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations (Erhöhte Sorgfalt und Präzision von Heparin- und Protamin-Dosierung reduziert Blutverlust und Transfusion bei Patienten, die sich einer primären Herzoperation unterziehen). J. Thorac Cardiovasc Surg 110:36-45, 1995. 36-45, 1995.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery (Analyse nach Art des operativen Eingriffs). Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery (Nutzen der In-vitro-Heparin- und –Protamin-Titrierung für die Dosierung während kardiopulmonaler Bypass-Operation). J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery (Vergleich von auf Celite Kaolin basierenden Heparin- und Protamin-Dosierungsanalysen während Herzoperationen): The *in vitro* effect of aprotinin (Der In-vitro-Effekt von Aprotonin). J. Extra-Corp Tech 27:201-7, 1995. 201-207, 1995.
9. Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang C, Fang HS. Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height (Vorherberechnung von Blutvolumen und Adipositas beim Menschen aus Körpergewicht und dritte Potenz der Körpergröße). Metabolism 5: 328-45, 1956.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity (Heparin-Sensibilität): Influence of patient age, source of heparin and previous treatment (Einfluss des Patientenalters, der Heparin-Quelle und vorangegangener Behandlung). Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision (Basallinien-aktivierte Gerinnungszeit sollte nach der chirurgischen Inzision gemessen werden). Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

Hemochron®

Whole Blood Microcoagulation System

Test de réponse à l'héparine (HRT)

Notice du produit
Français

UTILISATION PRÉVUE

L'HEMOCHRON® HRT est conçu pour l'évaluation diagnostique *in vitro* de la réponse à des doses d'héparine. L'HEMOCHRON HRT480 est prévu pour l'utilisation dans les interventions chirurgicales cardiologiques effractives exigeant des degrés moyens à élevés d'héparinisation systémique. Les tests HRT activés par le kaolinHRT peuvent également être utilisés pour des patients recevant l'aprotinine. L'HRT480 doit être utilisé avec les directives sur les modalités HEMOCHRON à suivre avec les modèles HEMOCHRON 401, 801, 8000 et *Response*.

Pour utilisation diagnostique *in vitro*

SOMMAIRE ET EXPLICATION

Les propriétés anticoagulantes de l''héparine sont utilisées pendant de nombreuses interventions chirurgicales effractives pour contrecarrer la tendance thrombotique qui se produit quand le sang est exposé à des surfaces étrangères. Le degré d'anti-coagulation requis varie en fonction de l'intervention chirurgicale ainsi que de sa durée. Fréquemment, le temps de coagulation activé (act) est déterminé au chevet du patient afin de surveiller le statut anticoagulant avant, pendant et après des interventions effractives en vue de limiter le saignement et les complications thrombotiques. Des act cibles ont été fixés dans chaque milieu [1, 2], fournissant ainsi un indicateur adéquat de l'anti-coagulation tout en évitant une héparinisation excessive. Des concentrations plus élevées en héparine pendant des interventions de pontagepeuvent être associées à une plus grande perte postopératoire de sang [3], ce qui montre combien il est important de vérifier avec précision que la concentration de l'héparine ne dépasse pas les valeurs limites cibles.

Pourtant même lorsque étroitement surveillée, la thérapie efficace par l'héparine est entravée par l'imprévisibilité qui résulte de la variation inhérente des différentes préparations d'héparine [4] ainsi que par la large variation de la réponse des patients. Bull, et coll. 1 ont démontré que la quantité d'héparine exigée pour produire un degré d'anticoagulation cible pendant une intervention chirurgicale de pontage est multipliée par trois d'un patient à un autre. Clairement, la gestion de la thérapie par l'héparine basée sur des protocoles posologiques empiriques (par exemple, dose/kg depoids corporel) sera grandement inadéquate pour un nombre important de patients. [1]

Test de réponse à l'héparine

LE HRTHRT peut être utilisé en même temps que la préparation injectable d'héparine fournie par la pharmacie individuelle de l'hôpital. LE HRTHRT prévoit les posologies appropriées de l'héparine en fournissant une évaluation *in vitro* de la sensibilité du patient à l'héparine dans le tube HRTHRT. Il détermine la dose d'héparine exigée pour amener l'ACT du patient, même s'il est résistant ou sensible à l'héparine, à la valeur ACT cible. Les études ont montré qu'utiliser le système RxDx donne des résultats optimaux et de meilleurs dénouements cliniques, menant à la réduction des coûts chirurgicaux [5, 6]. Les données montrent qu'utiliser le HRTHRT de cette manière permet de prédire avec exactitude la réponse à l'héparine in vivo à partir d'une analyse *in vitro* [7, 8].

Le test HRT480 est disponible avec les activateurs Celite ® (terre d'infusoires) ou lekaolin. Le test HRT activé par la terre d'infusoiresHRT n'est pas prévu pour être utilisé avec l'aprotinine, inhibiteur de la protéase (Trasylol®, Bayer Corporation), qui peut être administrée pour réduire le saignement postopératoire, particulièrement pendant une intervention avec circulation extracorporelle, et qui peut prolonger le HRT activé par la terre d'infusoires. HRT. Le kaolin est inaffecté par les doses modérées d'aprotinine. Le HRT activé par le HRTkaolin peut être utilisé pour évaluer la réponse des patients à une dose d'héparine, qu'ils aient ou non reçu de l'aprotinine.

Le HRTHRT est exécuté en utilisant les instruments de coagulation de sang total HEMOCHRON modèles 401, 801, 8000 ou *Response*. Le HRTHRTcontient les réactifs exigés pour réaliser un test ACT plus une quantité appropriée d'héparine extraite de muqueuse intestinale porcine.

Le HRTHRTrepose sur le principe d'une courbe de réponse aux doses tel que publié par Bull, et coll. en 1975. 1 Le sang total du patient est utilisé pour exécuter un ACT initial et un HRTHRT qui contient 3 unités/ml d'héparine. Une courbe de réponse aux doses d'héparine est tracée pour chaque patient. En utilisant ces résultats et les données relatives au patient, la quantité d'héparine nécessaire au patient est déterminée en unités/ml. La dose sous forme de bolus est calculée en fonction du volume sanguin et du genre du patient. [9] Celle-ci peut être calculée automatiquement par l'instrument HEMOCHRON *Response* (version de logiciel 2.0 ou ultérieure) ou 8000, ou manuellement en utilisant la feuille de travail fournie.

RÉACTIFS

Les tubes à essai du kit HEMOCHRON HRTHRT sont prévus pour l'utilisation avec du sang total frais. Les tubes à essai contiennent une préparation lyophilisée d'héparine caractérisée de la USP avec addition d'un activateur, de stabilisateurs et de tampons.

- Chaque tube R-HRT480P contient l'équivalent de 6 unités USP d'héparine de muqueuse porcine (3 unités/ml dans le sang), de la terre d'infusoires, des stabilisateurs et des tampons.
- Chaque tube R-HRT480PK contient l'équivalent de 6 unités USP d'héparine de muqueuse porcine (3 unités/ml dans le sang), du kaolin, des stabilisateurs et des tampons.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les tubes à essai HEMOCHRON HRTHRT doivent être conservés à température ambiante contrôlée (15º - 30ºC). Les tubes HRTHRT restent stables jusqu'à la date de péremption marquée. Éviter l'exposition prolongée des kits HRTHRT à des températures excédant 30ºC.

PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS

REMARQUE : Pour des interventions chirurgicales à thorax ouvert, les échantillons pour l'exécution du test HRTHRT doivent être prélevés après la sternotomie. [11] Pour toutes autres applications, les échantillons pour l'exécution du test HRTHRT doivent être prélevés dans la tubulure de sang veineux, si possible. Dans tous les cas, pour maximiser l'exactitude de la prévision d'héparine, le test HRTHRT doit être exécuté dans les trente (30) minutes précédant la perfusion de l'héparine. Si les 30 minutes sont dépassées, le test HRTHRT doit être répété.

Matériel Fourni

- Tube à essai HRTHRT (activé par de la terre d'infusoires ou du kaolin, selon le cas).
- Feuille de travail HRTHRT (pour des calculs manuels s'il y a lieu).

Matériel Requis

- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 ou deux 401.
- Seringues non siliconées, non héparinées de 5 ml pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- Aiguille droite de calibre 20 ou supérieur pour transférer l'échantillon sanguin dans le tube à essai.
- Tube à essai ACT : FTCA510 (capuchon noir) ou FTK-ACT (capuchon or), selon le cas.

Attention ! Toutes les précautions doivent être prises pour utiliser la technique appropriée avec des seringues pour éviter de se piquer accidentellement avec l'aiguille..

Pour le prélèvement du sang, suivre la technique appropriée (A ou B) :

A. Tubulure à demeure pour sang veineux ou artériel. (Ne pas obtenir le sang d'une tubulure d'accès héparinée ou d'un dispositif verrouillableà demeure pour l'héparine).
   1. Arrêter la perfusion de fluides, si nécessaire.
   2. En utilisant une technique à deux seringues, remplir deux seringues de 5 ml puis mettre au rebut la première seringue.
B. Orifice de tubulure de la circulation extracorporelle.
   1. Rincer la tubulure d'accès à la circulation extracorporelle en prélevant et en jetant 5 ml de sang.
   2. Prélever 5 ml de sang total dans une seringue de 5 ml.

PROCÉDURE DU TEST

Si on utilise le kit HEMOCHRON *Response* (version de logiciel 2.0 ou ultérieure) ou 8000, le logiciel du système mesurera la dose d'héparine en fonction des résultats du test HRT et des informations HRT fournies par l'utilisateur, ainsi que les résultats de l'ACT initial. Si on utilise le kitHEMOCHRON *Response* (versions de logiciel antérieures à la version 2.0), 401 ou 801, utiliser la feuille de travail pour le calcul HRTHRT fournie avec le kit du test pour calculer la dose d'héparine.

En cas d'utilisation des tests HRT activés par de la terre d'infusoires, un FTCA510 ACT (capuchon noir) doit être utilisé. En cas d'utilisation des tests HRT activés par le kaolin, un FTK-ACT (capuchon or) doit être utilisé.

Protocole recommandé

1. Dans les 30 minutes avant l'héparinisation du patient, exécuter simultanément un ACT initial (voir la notice ACT pour plus de détails) et un HRT pour le calcul de la dose d'héparine sous forme de bolus. A partir de la seringue de prélèvement, verser exactement 2,0 ml de sang dans le tube HRT. En même temps, appuyer sur le START de la cupule test appropriée de l'HEMOCHRON.
2. Immédiatement agiter vigoureusement le tube à essai en le retournant dix fois.
3. Insérer bien le tube à essai HRT dans la cupule test appropriée de l'HEMOCHRON. Tourner rapidement le tube dans le sens des aiguilles d'une montre. Voir le manuel de l'utilisateur de l'instrument approprié pour des informations supplémentaires.
4. Avec la même seringue de prélèvement, verser exactement 2,0 ml de sang dans le tube ACT. En même temps, appuyer sur le bouton START de la cupule test appropriée de l'HEMOCHRON.
5. Immédiatement agiter vigoureusement le tube à essai en le retournant dix fois.
6. Insérer bien le tube à essai ACT dans la cupule test appropriée de l'HEMOCHRON. Tourner rapidement le tube dans le sens des aiguilles d'une montre. Voir le manuel de l'utilisateur de l'instrument approprié pour des informations supplémentaires.
7. À la tonalité de l'indicateur, enregistrer le résultat de test.
8. Déterminer la dose d'héparine sous forme de bolus. Voir la rubrique "Calculs des doses" ci-dessous.
9. Exécuter un ACT cinq (5) minutes après le bolus d'héparine pour vérifier que le degré d'anticoagulation cible requis a été atteint. Si une dose subséquente est exigée, se référer aux informations relatives au dosage subséquent ci-dessous.
10. Surveiller l'ACT pendant toute l'intervention du patient, en perfusant une dose subséquente d'héparine si nécessaire.

Calculs des doses

En cas d'utilisation du kit HEMOCHRON *Response* (version de logiciel 2.0 ou ultérieure), se référer au manuel de l'utilisateur de l'HEMOCHRON *Response* RxDx pour des instructions détaillées sur l'utilisation de ce système de calcul automatisé. En cas d'utilisation du kit HEMOCHRON 8000, suivre les instructions du manuel de l'utilisateur de cet instrument. En cas d'utilisation du kit 'HEMOCHRON *Response* avec des versions de logiciel antérieures à la version 2.0, HEMOCHRON 401 ou 801, suivre les instructions données sur la feuille de travail HRT fournie dans ce kit pour calculer la dose d'héparine.

Dosage subséquent

Si le degré d'anticoagulation cible n'est pas atteint ou si les résultats du test ACT tombent en dessous des valeurs cibles pendant l'intervention chirurgicale, une dose subséquente d'héparine peut être déterminée par l'HEMOCHRON *Response* (version de logiciel 2.0 ou ultérieure) ou 8000, ou en appliquant la formule suivante :

$$\text{Dose subséquente} = \frac{\text{ACT cible - ACT actuel *}}{\text{(ACT après bolus – ACT initial)/dose initiale d'héparine}}$$

* ACT actuel = ACT post- héparine du patient avant pontage ou statut ACT du patient avec circulation extracorporelle

Un test ACT doit être exécuté 5 minutes après la perfusion de la dose subséquente pour vérifier que le degré d'anticoagulation cible a été atteint. Comme avec tout autre procédure de test *in vitro*, les résultats du test HRT ne doivent jamais remplacer le jugement clinique du médecin traitant.

MISE EN GARDE CONCERNANT L'USAGE DU PRODUIT

REMARQUE : Respecter les précautions universelles à tout moment.

1. L'échantillon de sang doit être transféré en utilisant une aiguille de transfert appropriée pour percer le bouchon.
2. Toujours utiliser une technique à deux mains pour transférer le sang. Une main tient solidement le tube tandis que la deuxième main verse l'échantillon de sang contenu dans la seringue.
3. Les tubes à essai HRT sont en verre. Ils peuvent être cassés ou fendus en cas de mauvaise manipulation. Ne pas tomber ou lancer les tubes.
4. Les tubes à essai HRT contiennent un activateur particulaire (terre d'infusoires ou kaolin) ainsi qu'une matière d'origine animale (héparine). Ne pas manipuler le produit, le vaporiser ou l'ingérer.
5. Tous les tubes à essai utilisés contenant le sang dérivé humain doivent être jetés dans des contenants pour objets contaminés approuvés.
6. Ne pas retirer les bouchons pour déposer un échantillon sanguin dans le tube.

CARACTÉRISTIQUES DE LA PERFORMANCE

Le résultat du test HRT représente une indication de la sensibilité de chaque patient à l'héparine. Des valeurs plus faibles obtenues au test HRT indiquent qu'un patient est plus résistant à l'héparine et qu'il nécessite une plus forte dose d'héparine sous forme de bolus pour atteindre le degré d'anti-coagulation cible. Les rapports cliniques publiés ont prouvé que les doses recommandées par le test 'HRT varient de 50 % à 200 % par rapport aux doses dosage empiriques standard. [5, 7].

Précision

La reproductibilité a été déterminée en utilisant le contrôle de qualité HEMOCHRON pour le test HRT.

	Degré 1				Degré 2			
R-HRT480P	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Combiné	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Combiné
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Moyenne	137	140	136	136	337	344	343	342
Ecart type	1,0	7,0	9,0	6,1	2,6	6,7	8,7	7,1
% CV	0,7	5,0	6,6	4,5	0,8	1,9	2,5	2,1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Moyenne	139	134	131	134	336	331	326	331
Ecart type	0,6	2,9	1,0	3,4	10,0	12,4	0,8	8,8
% CV	0,4	2,2	0,8	2,5	3,0	3,8	0,3	2,7

Résultats des doses après activation par le kaolin chez les patients de chirurgie cardiaque traités avec l'aprotinine
Des données cliniques ont été rassemblées dans deux centres à la suite de l'approbation de l'établissement. A chaque centre, les calculs des doses ont été réalisés manuellement par le perfusionniste ayant réalisé les analyses.

L'efficacité des doses prévues par le hrt est résumée dans le tableau ci-dessous. Le pourcentage des patients ayant reçu la dose telle qu'estimée par le test hrt activé par le kaolin est détaillé à la rubrique "dosé comme recommandé"

Dosage d'Héparine

Centre	Nb de patients	Dosé comme recommandé #	(%)	TCA cible	Pts atteignant le but #	(%)	Dose héparine (x 1000IU) moyen + ET	Plage
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Non rapporté	
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28.7 + 10.6	12.5 – 68.0

Ces données reflètent l'efficacité des doses déterminées parle système activé par le kaolin en présence d'aprotinine. De grandes plages de dose sont prévues dans une étude de population en raison de la sensibilité de chaque patient à l'héparine.

LIMITATIONS DU TEST

Le HRT est affecté si le test est effectué en suivant une technique médiocre. Le mélange correct de l'échantillon/du réactif est exigé pour que les résultats du test soient précis et exacts. Les conditions suivantes peuvent affecter les résultats du test ou fausser leur interprétation :

1. Anticoagulation antérieure inattendue avec de fortes concentrations d'héparine. De petites quantités d'héparine chez le patient préopératoire (ACT initial < 220 secondes) n'affecteront pas l'exactitude de la dose prévue exigée pour atteindre le temps cible. Le test HRT peut être utilisé si l' ACT initial est inférieur à 220 secondes.
2. Le degré d'exactitude de la dose calculée d'héparine par n'importe quelle méthode de détermination de la réponse aux doses données est affecté par l'exactitude du calcul de volume sanguin. Bien que les calculs du volume sanguin basés sur le genre, la taille et le poids soient généralement exacts, le volume sanguin prévu peut énormément varier chez les patients présentant des quantités exceptionnellement élevées ou basses de tissus adipeux, lors d'une perfusion intraveineuse de liquide excessive ainsi qu'en la présence d'autres affections médicales et physiologiques affectant le volume sanguin.
3. D'autres médicaments réputés altérer l'état physiologique du patient, (c.-à-d., nitroglycérine, inhibiteurs de la protéase) peuvent affecter les résultats du test HRT ou les exigences en héparine. Comme avec toute autre méthode de test *in vitro*, les résultats du test HRT ne doivent jamais remplacer le jugement clinique du médecin traitant.
4. Seuls des tubes R-HRT480PK peuvent être utilisés pour des patients recevant de l'aprotinine. Des études utilisant d'autres agents antifibrinolytiques n'ont pas été réalisées.
5. Les analyses *in vitro* ont indiqué une élévation de la dose prévue par le test HRT avec des concentrations de l'aprotinine dépassant 500 KUI/ml de sang lors de l'utilisation d'un système activé par le kaolin. 8
6. Les résultats de tests qui ne correspondent pas aux valeurs prévues doivent être vérifiés et évalués ultérieurement par d'autres moyens diagnostiques.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ (QC)

Le test et le suivi de contrôle de la qualité systématiques doivent faire partie d'un programme d'assurance de la qualité complet. Des produits de contrôle de la qualité des systèmes de coagulation du sang entier HEMOCHRON sont disponibles pour rendre le QC systématique plus facile et plus abordable.

QC quotidien de l'instrument

Les instruments HEMOCHRON doivent subir un contrôle de la qualité avec témoin à deux concentrations après chaque période de 8 heures de fonctionnement.

Pour aider à accomplir le QC quotidien, des tubes pour vérification des systèmes électroniques sont disponibles et ils peuvent servir à effectuer des vérifications de contrôle de la qualité de l'instrument avec plusieurs concentrations (normale et anormale). Un tube de vérification de la température est également fourni et il doit être utilisé tous les 6 mois pour vérifier que l'instrument maintient la température appropriée de 37°C + 1°C. Toute erreur trouvée dans le système de contrôle de la température sera aussi affichée sur l'écran LCD de l'instrument

QC des tubes à essai HEMOCHRON

Chaque boîte de tubes à essai HEMOCHRON doit être validée au moins une fois avant l'utilisation. Ceci peut être accompli en utilisant le contrôle de la qualité liquide HEMOCHRON approprié. Des plages de performance acceptables pour les tubes à essai sont comprises dans chaque kit de produits de contrôle de la qualité HEMOCHRON. Dès que chaque boîte individuelle de tubes à essai a été vérifiée, le tableau « Performance vérifiée » présent sur le panneau latéral de chaque boîte de tubes à essai doit être complété Cette boîte se trouve maintenant "IN CONTROL" et elle ne nécessitera pas de contrôle de la qualité liquide supplémentaire, à moins que les résultats cliniques observés aient changé..

REMARQUE : Dans le cas de la réception de boîtes multiples au sein d'un même envoi, il est recommandé de valider chaque boîte avant son utilisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation, II. The use of a dose response curve to individualize heparin and protamine dosage. J Thorac Cardiovasc Surg 69: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973. 171-180, 1973.
5. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. J. Thorac Cardiovasc Surg 110: 36-45, 1995.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27: 201-207, 1995.
9. Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang C, Fang HS. Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height. Metabolism 5: 328-45, 1956.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

Hemochron®

Whole Blood Microcoagulation System

Test di risposta all'eparina (HRT)

Foglio illustrativo
Italiano

INDICAZIONI PER L'USO

HEMOCHRON® HRT è formulato per la valutazione diagnostica *in vitro* della risposta alla dose di eparina. HEMOCHRON HRT480 è studiato per l'uso nella cardiochirurgia invasiva, per procedure che richiedono livelli medio-alti di eparinizzazione sistemica. I saggi HRT con attivazione mediante caolino sono anche utilizzabili per i pazienti che ricevono aprotinina. Con i modelli HEMOCHRON 401, 801, 8000 e *Response*, il kit HRT480 deve essere utilizzato conformemente alle prescritte linee guida procedurali HEMOCHRON, .

Per uso diágnostico *invitro*

RIASSUNTO E SPIEGAZIONE

Si utilizzano le proprietà anticoagulanti dell'eparina nel corso di numerose procedure invasive, per compensare la tendenza trombotica che emerge dall'esposizione del sangue a superfici estranee. Il necessario livello di anticoagulazione varia a seconda dell'intervento e della sua durata. Per monitorare lo stato anticoagulatorio prima, durante e dopo le procedure invasive e limitare così le emorragie e le complicanze trombotiche, si misura il tempo di coagulazione attivata (act) al capezzale del paziente. Si sono stabiliti i tempi act target in ciascun contesto[1, 2], ottenendo un indicatore di adeguata anticoagulazione ed evitando simultaneamente l'eccessiva eparinizzazione. Concentrazioni epariniche più elevate durante gli interventi di bypass possono correlarsi con maggiori emorragie postoperatorie[3], dimostrando l'utilità di una precisa regolazione dell'eparina entro l'intervallo target.

Tuttavia, anche in presenza di attento controllo l'efficacia della terapia eparinica viene ostacolata dall'imprevedibilità causata dalla variazione intrinseca di diversi preparati eparinici[4] e inoltre dalla pronunciata varietà di risposta fra i pazienti. Bull, et al[1] hanno dimostrato che fra un paziente e l'altro il volume di eparina necessario per avere un livello target di anticoagulazione durante gli interventi di bypass varia di tre volte. È dunque palese che la gestione della terapia eparinica in base a protocolli empirici di dosaggio (es. dose/kg di peso corporeo) risulterà nettamente inadeguata in un numero significativo di pazienti[1].

Test di risposta all'eparina

Il test HRT può essere condotto utilizzando i preparati iniettabili di eparina forniti dalla farmacia del singolo ospedale. Il test HRT prevede corrette dosi di eparina fornendo una valutazione *in vitro* della sensibilità del paziente all'eparina presente all'interno della provetta. Esso determina la dose di eparina richiesta per ottenere il corretto tempo ACT target anche nei pazienti resistenti o sensibili. Studi dimostrano che il sistema RxDx offre esiti ottimali e migliori risultati clinici, con una conseguente riduzione dei costi chirurgici[5, 6]. I dati evidenziano che l'esecuzione del test HRT secondo queste modalità consente di prevedere con precisione la risposta in vivo all'eparina sulla base di un saggio *in vitro*[7, 8].

Il test HRT480 è disponibile con attivatori Celite® (terra di diatomee) o al caolino. Il test HRT con attivatore Celite non è indicato per l'uso con l'inibitore delle proteasi aprotinina (Trasylol®, Bayer Corporation), che può essere somministrato per ridurre le emorragie postoperatorie, particolarmente negli interventi di bypass cardiopolmonare, e che può prolungare l'HRT attivato con Celite. Il caolino non risente della presenza di moderate dosi di aprotinina. Il test HRT attivato mediante caolino può essere usato per valutare la risposta alla dose di eparina, a prescindere dalla somministrazione o meno di aprotinina al paziente.

L'HRT viene eseguito utilizzando la strumentazione per coagulazione di sangue intero HEMOCHRON modello 401, 801, 8000 o *Response*. L'HRT contiene i reagenti necessari per l'esecuzione dei test ACT, più un volume corretto di eparina derivata da mucosa intestinale porcina.

L'HRT si basa sul principio della curva dose- risposta, pubblicato da Bull, et al nel 1975[1]. Si usa il sangue intero del paziente per eseguire un ACT basale e un HRT che contiene 3 unità/ml di eparina. Successivamente si genera una curva della dose di eparina per il singolo paziente. Utilizzando questi risultati e i dati relativi al soggetto, si determina il fabbisogno eparinico del singolo paziente, in unità/ml. La dose in bolo viene calcolata sulla base del volume ematico e del sesso del paziente[9]. Il calcolo della dose è eseguito automaticamente da HEMOCHRON *Response* (versione del software 2.0 o successiva) o 8000. Alternativamente è possibile ricorrere al calcolo manuale, utilizzando l'apposita scheda fornita.

REAGENTI

Le provette HEMOCHRON per test HRT sono indicate per l'uso con sangue intero fresco. Esse contengono un preparato di eparina USP in forma liofilizzata con l'aggiunta di attivatore, stabilizzanti e tamponi.

- Ciascuna provetta R-HRT480P contiene l'equivalente di 6 unità USP di eparina mucosale porcina (3 unità/ml in sangue), terra di diatomee, stabilizzanti e tamponi.
- Ciascuna provetta R-HRT480PK contiene l'equivalente di 6 unità USP di eparina mucosale porcina (3 unità/ml in sangue), caolino, stabilizzanti e tamponi.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Le provette HEMOCHRON HRT devono essere conservate a temperatura ambiente controllata (15 – 30ºC). Le provette HRT si mantengono stabili fino alla data di scadenza indicata. Evitare l'esposizione prolungata dei kit HRT a temperature superiori a 30ºC.

RACCOLTA E MANIPOLAZIONE DEI CAMPIONI

NOTA: Per gli interventi a cuore aperto, procedere dopo la sternotomia alla raccolta dei campioni per determinare le prestazioni del test HRT[11]. Per tutte le altre applicazioni, se possibile ottenere dalla linea venosa i campioni da usare nella conferma delle prestazioni di HRT. In qualunque caso, per massimizzare la precisione dei calcoli del volume di eparina, eseguire un HRT entro i trenta (30) minuti che precedono l'infusione di eparina. Se si supera questo limite di 30 minuti, ripetere il test HRT.

Materiali forniti

- Provetta per test HRT (attivata con Celite o caolino, come indicato)
- Scheda HRT (per calcoli manuali, se necessario)

Materiali necessari

- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 o due 401
- Siringhe da 5 ml non siliconate e non eparinizzate, per il prelievo dei campioni ematici
- Ago diritto calibro 20 o maggiore, per il trasferimento dei campioni nelle provette
- Provetta per test ACT: FTCA510 (tappo nero) o FTK-ACT (tappo oro), come necessario

Attenzione: Prendere tutte le necessarie precauzioni a garanzia dell'uso di una tecnica corretta con le siringhe, per evitare punture accidentali.

Per gli emoprelievi, attenersi alla tecnica corretta (A o B):

A. Linea ematica venosa o arteriosa a permanenza. (Non prelevare sangue da linee eparinizzate di accesso o da lock eparinici a permanenza).
   1. Se necessario, interrompere l'infusione di liquidi al paziente.
   2. Utilizzando una tecnica con due siringhe, aspirare sangue con due siringhe da 5 ml e gettare la prima siringa.
B. Port per linea ematica extracorporea.
   1. Lavare la linea extracorporea di accesso ematico aspirando e gettando 5 ml di sangue.
   2. Aspirare 5 ml di sangue intero in una siringa da 5 ml.

PROCEDURA DI TEST

Se si utilizza un kit HEMOCHRON *Response* (versione software 2.0 o successiva) o 8000, il software del sistema quantificherà la dose di eparina in base agli esiti del test HRT e alle informazioni fornite dall'utente, come anche ai risultati dell'ACT basale. Se si utilizza un kit HEMOCHRON *Response* (versione software precedente a 2.0), 401 o 801, servirsi della scheda fornita con il kit per il calcolo della dose di eparina.

Con i test HRT attivati con Celite, utilizzare una provetta ACT PTCA510 (tappo nero). Con i test HRT attivati con caolino, utilizzare una provetta FTK-ACT (tappo oro).

Protocollo consigliato

1. Entro i 30 minuti precedenti l'eparinizzazione del paziente, eseguire in simultanea un ACT basale (per tutti i dettagli, vedere il foglio illustrativo per l'ACT) e un HRT per il calcolo della dose del bolo eparinico. Dalla siringa di prelievo dispensare esattamente 2,0 ml di sangue nella provetta per il test HRT. Premere simultaneamente il pulsante di avvio START per il pozzetto HEMOCHRON corrispondente.
2. Agitare immediatamente la provetta con forza, da un'estremità all'altra, per dieci volte.
3. Inserire la provetta per test HRT nel pozzetto HEMOCHRON corretto. Ruotare velocemente la provetta in senso orario. Per maggiori informazioni, consultare il manuale dell'operatore.
4. Dalla stessa siringa di prelievo dispensare esattamente 2,0 ml di sangue nella provetta per il test ACT. Premere simultaneamente il pulsante di avvio START per il pozzetto HEMOCHRON corrispondente.
5. Agitare immediatamente la provetta con forza, da un'estremità all'altra, per dieci volte.
6. Inserire la provetta per test ACT nel pozzetto HEMOCHRON corretto. Ruotare velocemente la provetta in senso orario. Per maggiori informazioni, consultare il manuale dell'operatore.
7. Quando si sente il tono di indicazione, registrare l'esito del test.
8. Determinare la dose del bolo eparinico. Vedere la seguente sezione sul Calcolo della dose.
9. Eseguire un ACT cinque (5) minuti dopo il bolo eparinico, per verificare il raggiungimento del livello target di anticoagulazione. Se si richiede una dose ulteriore, vedere le informazioni seguenti sulla Somministrazione supplementare.
10. Monitorare l'ACT durante l'intero iter, se necessario infondendo una dose successiva di eparina.

Calcolo della dose

Se si utilizza HEMOCHRON *Response* (versione software 2.0 o successiva), consultare il Manuale dell'operatore per HEMOCHRON *Response* RxDx, per istruzioni dettagliate sull'uso di questo sistema automatizzato di calcolo. Se si utilizza HEMOCHRON 8000, seguire le istruzioni riportate in questo manuale dell'operatore per lo strumento. Se si utilizzano invece HEMOCHRON *Response* con software di versioni precedenti a 2.0, HEMOCHRON 401 o 801, seguire le istruzioni sulla scheda HRT acclusa a questo kit per calcolare la dose di eparina.
Somministrazione supplementare

Se non si ottiene il livello target di anticoagulazione o se i risultati dell'ACT sono al di sotto di questo livello durante la procedura, è possibile determinare un'ulteriore dose di eparina, con HEMOCHRON *Response* (versione software 2.0 o successiva) o 8000, oppure applicando la formula seguente:

$$\text{Dose successiva} = \frac{\text{ACT target – ACT corrente*}}{\text{(ACT post-bolo – ACT basale) / Dose iniziale di eparina}}$$

*ACT corrente = ACT post-eparina del paziente prima del bypass, oppure ACT di stato del paziente su bypass

Eseguire un ACT 5 minuti dopo l'infusione della dose successiva, per verificare il raggiungimento del livello target di anticoagulazione. Analogamente a quanto avviene per la procedura di test *in vitro*, gli esiti HRT ottenuti non devono mai sostituire il giudizio clinico del medico curante.

AVVERTENZA SULL'USO DEL PRODOTTO

NOTA: Attenersi sempre alle precauzioni generali.

1. Trasferire il campione ematico con un ago idoneo a perforare il tappo.
2. Ricorrere sempre a una tecnica bimanuale per il trasferimento del sangue. Tenere fermamente la provetta con una mano e dispensare con l'altra mano il campione ematico dalla siringa.
3. Le provette HRT sono realizzate in vetro. Maneggiandole in modo incorretto si rischia di romperle o di incrinarle. Non lasciarle cadere né maneggiarle con forza eccessiva.
4. Le provette per test HRT contengono un attivatore particellare (Celite o caolino) e inoltre un materiale di origine biologica (eparina). Non maneggiare, nebulizzare o ingerire il materiale.
5. Tutte le provette usate contenenti emoderivati umani vanno smaltite in contenitori approvati per rifiuti biologici pericolosi.
6. Non aprire mai i tappi per dispensare il campione nella provetta.

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI

L'esito del test HRT è un'indicazione della sensibilità del singolo paziente all'eparina. Bassi livelli di HRT indicano un paziente più resistente all'eparina, che richiederà una dose del bolo eparinico maggiore per pervenire ai livelli target di anticoagulazione. Rapporti clinici pubblicati mostrano che le dosi consigliate di HRT possono variare da 50 a 200% rispetto al dosaggio empirico standard.[5, 7].

Precisione

Si è determinata la riproducibilità con il Controllo qualitativo HEMOCHRON per HRT.

	Livello 1				Livello 2			
R-HRT480P	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Combinato	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Combinato
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Media	137	140	136	136	337	344	343	342
Dev std	1,0	7,0	9,0	6,1	2,6	6,7	8,7	7,1
CV%	0,7	5,0	6,6	4,5	0,8	1,9	2,5	2,1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Media	139	134	131	134	336	331	326	331
Dev std	0,6	2,9	1,0	3,4	10,0	12,4	0,8	8,8
CV%	0,4	2,2	0,8	2,5	3,0	3,8	0,3	2,7

Esiti del dosaggio con attivatore al caolino in pazienti di cardiochirurgia trattati con aprotinina
Si sono raccolti dati clinici presso due centri, su approvazione da parte degli istituti interessati. I calcoli delle dosi presso ciascun centro sono stati eseguiti manualmente dal perfusionista responsabile per l'esecuzione dei saggi.

La tabella seguente riassume l'efficacia delle dosi previste dal test hrt. La percentuale dei pazienti cui si è somministrata la dose quantificata con il test hrt con attivatore di caolino è riportata alla voce "somministrazione come da raccomandazioni".

Dosaggio Dell'eparina

Centro	N. Pazienti	Somministrazione come da raccomandazioni #	(%)	ACT Target	Pazienti che hanno conseguito il target #	(%)	Dose di eparina (x 1000IU) media + DS	Range
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Non riferita	
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28.7 + 10.6	12.5 – 68.0

Questi dati rispecchiano l'efficacia della dose del sistema con caolino in presenza di aprotinina. Alla luce della sensibilità dei singoli pazienti all'eparina si prevedono nette variazioni di dose negli studi di popolazione.

LIMITI DELLA PROCEDURA

Il test HRT risente dell'uso di una tecnica carente durante la procedura. Per test precisi ed accurati è necessario miscelare correttamente campioni e reagenti. Le condizioni seguenti possono influenzare gli esiti del test o portare ad interpretazioni fuorvianti:

1. Imprevista anticoagulazione pregressa con alti livelli di eparina. La presenza di piccole quantità di eparina in fase preoperatoria (ACT basale < 220 secondi) non influenza la dose prevista necessaria per il raggiungimento del tempo target. Il test HRT può essere usato se l'ACT basale è inferiore a 220 secondi.
2. Il livello di precisione della dose di eparina calcolata con qualunque metodica di risposta alla dose risente della precisione del calcolo del volume ematico. Sebbene il calcolo del volume ematico basato su sesso, altezza e peso risulti generalmente accurato, in pazienti che presentano livelli eccessivamente bassi o alti di tessuto adiposo, eccessiva infusione di liquidi endovena o altre condizioni mediche e fisiologiche con effetti sul volume ematico, sono possibili variazioni estreme nel volume ematico previsto.
3. Anche altri medicinali con effetti noti di alterazione dello stato fisiologico dei pazienti (es. nitroglicerina, inibitori delle proteasi) possono influenzare gli esiti del test HRT o il fabbisogno di eparina. Analogamente a quanto avviene per la procedura di test *in vitro*, gli esiti del test HRT ottenuti non devono mai sostituire il giudizio clinico del medico curante.
4. Per i pazienti che ricevono aprotinina, utilizzare esclusivamente provette attivate con caolino R-HRT480PK. Non sono stati condotti studi con l'uso di altri agenti antifibrinolitici.
5. Le analisi *in vitro* hanno indicato un innalzamento della dose prevista dal test HRT in presenza di concentrazioni di aprotinina oltre 500 KUI/ml di sangue, con l'uso del sistema attivato mediante caolino.8
6. Se si ottengono esiti non coerenti con i valori attesti, verificarli e poi procedere a valutazioni con sistemi diagnostici di tipo alternativo.

CONTROLLO QUALITATIVO (CQ)

Qualsiasi programma completo di garanzia della qualità deve includere verifiche e controlli di routine della qualità. Sono disponibili prodotti per il Controllo qualitativo del Sistema per coagulazione di sangue intero HEMOCHRON, per l'esecuzione di controlli routinari della qualità in modo comodo e a costo contenuto.

CQ giornaliero della strumentazione

La qualità della strumentazione HEMOCHRON deve essere controllata a due livelli, ogni 8 ore di funzionamento.

Per facilitare il CQ giornaliero, sono disponibili provette di verifica per sistemi elettronici, che possono eseguire controlli qualitativi di vari livelli sulla strumentazione. Si offre inoltre una provetta di verifica della temperatura, da usarsi ogni 6 mesi a conferma del mantenimento della temperatura corretta da parte dello strumento, ossia 37ºC + 1ºC. Gli eventuali errori riscontrati nel sistema di controllo della temperatura sono anche visualizzati dallo strumento, sullo schermo a cristalli liquidi.

CQ delle provette HEMOCHRON

Convalidare ciascuna confezione di provette HEMOCHRON almeno una volta prima dell'uso. Per farlo, utilizzare l'apposito Controllo liquido HEMOCHRON. Ogni kit per il controllo qualitativo HEMOCHRON include gli intervalli prestazionali accettabili per le provette. Una volta verificata ogni singola confezione di provette, compilare la tabella "Prestazioni verificate" riportata sul lato della confezione. Ora la confezione è "IN CONTROLLO" e non si richiede l'uso di ulteriori controlli liquidi, a meno che non si assista a una variazione negli esiti clinici.

NOTA: Se si ricevono più confezioni con la stessa consegna, si consiglia di convalidare ciascuna confezione prima dell'uso.

BIBLIOGRAFIA

1. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation, II. The use of a dose response curve to individualize heparin and protamine dosage. J Thorac Cardiovasc Surg 69: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973.
5. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. J. Thorac Cardiovasc Surg 110: 36-45, 1995.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27: 201-207, 1995.
9. Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang C, Fang HS. Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height. Metabolism 5: 328-45, 1956.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

RX4034_FINAL_0910.indd 1

1/3/11 11:40 AM

CE

Hemochron®

Whole Blood Microcoagulation System

Prueba de Respuesta a Heparina (HRT)

Folheto
Português

INDICACIONES DE USO

La HRT HEMOCHRON® ha sido diseñada para la evaluación de la respuesta a la dosis de heparina en diagnóstico *in vitro*. El HEMOCHRON HRT480 ha sido diseñado para uso en procedimientos de cardiología invasiva que requieren niveles de moderados a elevados de heparinización sistémica. Las pruebas HRT activadas con caolín también pueden ser usadas en pacientes que reciben aprotinina. El HRT480 deberá ser usado con las directrices de procedimiento HEMOCHRON establecidas para los modelos HEMOCHRON 401, 801, 8000 y *Response*.

Para utilização em Diagnóstico *in vitro*

Resumen y explicación
Las propiedades anticoagulantes de la heparina son utilizadas durante muchos procedimientos invasivos para contrapesar la tendencia trombótica que se origina cuando la sangre es expuesta a superficies extrañas. El nivel necesario de anticoagulación varía de acuerdo con el procedimiento así como con su duración. Con frecuencia, tiempo de coagulación activado (ACT) se lleva a cabo a la cabecera del paciente para vigilar el estado del anticoagulante antes, durante y después de procedimientos invasivos a fin de limitar las hemorragias y las complicaciones trombóticas. Se han establecido valores de ACT objetivo en cada entorno[1, 2], los cuales ofrecen una indicación de la anticoagulación adecuada al tiempo de evitar una heparinización excesiva. Las concentraciones elevadas de heparina durante procedimientos de bypass pueden correlacionarse con mayor pérdida sanguínea postoperatoria[3], lo cual demuestra el valor de la regulación precisa de la heparina dentro del intervalo objetivo.

Sin embargo, incluso cuando es controlada minuciosamente, la terapia eficaz con heparina se ve obstaculizada debido a que la variabilidad propia de las diferentes preparaciones[4] de heparina así como por la amplia diversidad de respuestas del paciente introducen factores de imprevisibilidad. Bull, et al[1] demostraron que hay una diferencia de tres veces en la cantidad de heparina requerida para producir un nivel determinado de anticoagulación durante la cirugía de bypass de paciente a paciente. Evidentemente, el control de la terapia con heparina basada en protocolos de dosificación empíricos (e.g., dosis/kg de peso corporal) será sumamente inadecuado para un número considerable de pacientes[1].

Prueba de respuesta a la heparina
La HRT puede ser usada en conjunción con la preparación de heparina inyectable suministrada por la farmacia de cada hospital. La HRT predice las dosis de heparina adecuadas al proporcionar una evaluación *in vitro* de la sensibilidad del paciente a la heparina en el tubo de HRT. Determina la dosis de heparina requerida para situar incluso al paciente resistente o sensible en el ACT objetivo adecuado.

Los estudios han demostrado que el uso del sistema RxDx brinda óptimos resultados y mejores respuestas clínicas, con lo cual se reducen los costes de cirugía[5, 6]. Los datos muestran que la ejecución de la HRT de este modo permite predecir con precisión la respuesta in vivo a la heparina a partir de una prueba *in vitro*[7, 8].

La prueba HRT480 está disponible con activadores de Celite® (tierra de diatomeas) o de caolín. La prueba HRT activada con Celite no se ha diseñado para uso con el inhibidor de proteasas aprotinina (Trasylol®, Bayer Corporation), la cual puede ser administrada para reducir hemorragias postoperatorias, especialmente durante la cirugía de bypass cardiopulmonar, y puede prolongar la HRT activada por Celite. El caolín no es afectado por dosis moderadas de aprotinina. La HRT activada por caolín puede usarse para evaluar la respuesta a la dosis de heparina en pacientes que estén o no recibiendo aprotinina

La HRT se lleva a cabo usando los modelos 401, 801, 8000 o *Response* del instrumento de HEMOCHRON para la monitorización de la coagulación de sangre total. La HTR contiene los reactivos requeridos para ejecutar una prueba ACT más una concentración adecuada de heparina obtenida de la mucosa intestinal porcina.

La HRT se basa en el principio de una curva dosis-respuesta, según la publicación de Bull et al en 1975[1]. Se usa sangre total del paciente para llevar a cabo una ACT para la obtención de valores basales y una HRT que contiene 3 unidades/ml de heparina. Para cada paciente individual se construye una curva de dosis de heparina. Usando estos resultados y los datos del paciente se determina, en unidades/mL, los requerimientos específicos de heparina de un paciente determinado. La dosis en bolo se calcula en función del volumen de sangre y sexo[9] del paciente. Esta dosis puede ser calculada automáticamente por el HEMOCHRON *Response* (versión de software 2.0 ó superior) o por el modelo 8000, o bien manualmente usando la hoja de trabajo incluida.

Reactivos

Los tubos de ensayo para la HRT HEMOCHRON están diseñados para uso con sangre total fresca. Los tubos de ensayo contienen una preparación liofilizada de heparina (USP) con activador, estabilizadores y tampones añadidos.

- Cada tubo R-HRT480P contiene el equivalente de 6 unidades USP de heparina de mucosa porcina (3 unidades/ml en sangre), tierra de diatomeas, estabilizadores y tampones.
- Cada tubo R-HRT480PK contiene el equivalente de 6 unidades USP de heparina de mucosa porcina (3 unidades/ml en sangre), caolín, estabilizadores y tampones.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Los tubos de HRT HEMOCHRON deberán ser conservados a una temperatura ambiente controlada (15 - 30°C). Los tubos HRT permanecerán son hasta la fecha de caducidad indicada. Evite una exposición prolongada de los kits HRT a temperaturas superiores a los 30°C.

RECOGIDA Y MANIPULACIÓN DE MUESTRAS

NOTA: En procedimientos quirúrgicos a cielo abierto, las muestras para la ejecución de la HRT deben recogerse después de la esternotomía[11]. En todos los demás usos, las muestras para la ejecución de la HRT deben recogerse de la vía venosa, si es posible. En todos los casos, a fin de maximizar la precisión de la predicción de la dosis de heparina, la HRT debe llevarse a cabo dentro de los treinta (30) minutos previos a la infusión de heparina. Si se exceden 30 minutos, la prueba HRT deberá repetirse.

Materiales incluidos.
- Tubo de prueba HRT (activado con Celite o caolín, según convenga).
- Hoja de trabajo HRT (para cálculos manuales, si se requieren).

Materiales requeridos
- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 ó dos 401.
- Jeringas de 5 mL sin siliconizar ni heparinizar para la recogida de muestras de sangre.
- Aguja recta calibre núm. 20 ó de mayor tamaño para la transferencia de la muestra de sangre al tubo de ensayo.
- Tubo de ensayo ACT: FTCA510 (tapón negro) o FTK-ACT (tapón dorado), según convenga.

PRECAUCIÓN: Deberán adoptarse todas las precauciones para el uso correcto de las jeringas para evitar pinchazos accidentales.

En la recogida de sangre se deberá observar el método correcto (A o B):
A. Línea permanente para sangre arterial o venosa. (No obtenga sangre de una línea de acceso heparinizada o de un "sello de heparina" permanente.)
 1. Interrumpa la perfusión por goteo, si se requiere.
 2. Empleando una técnica con dos jeringas, extraiga 5 mL con cada jeringa y deseche la primera de ellas.
B. Puerto de la línea de circulación extracorpórea de sangre.
 1. Purgue el acceso de la línea extracorpórea extrayendo y desechando 5 mL de sangre.
 2. Extraiga 5 mL de sangre total con una jeringa de 5 mL.

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

Si usa el HEMOCHRON *Response* (versión de software 2.0 ó superior) u 8000, el software del sistema cuantificará la dosis de heparina basado en los resultados de las pruebas HRT y en la información suministrada por el usuario, junto con los resultados de valores basales del ACT. Si usa el HEMOCHRON *Response* (versión de software inferior a 2.0), 401 ó 801, use la hoja de trabajo de cálculo de la HRT incluida con el kit de prueba para calcular la dosis de heparina.

Si se usan pruebas HRT activadas con Celite, deberá utilizarse un FTCA510 (tapón negro) para ACT. Si se usan pruebas HRT activadas con caolín, deberá utilizarse un FTK-ACT (tapón dorado).

Protocolo recomendado
1. Dentro de los 30 minutos previos a la heparinización del paciente, ejecute simultáneamente un ACT para la obtención de valores basales (vea detalles en el prospecto del ACT) y una HRT para el cálculo de la dosis en bolo de heparina. Inyecte en el tubo de ensayo HRT exactamente 2,0 mL de la sangre contenida en la jeringa de recogida. Al mismo tiempo, pulse el botón START (inicio) del pocillo de prueba HEMOCHRON apropiado.
2. Agite inmediatamente el tubo de ensayo de forma enérgica diez veces de un extremo a extremo.
3. Inserte el tubo de ensayo HRT en el pocillo de prueba HEMOCHRON apropiado. Gire rápidamente el tubo en el sentido de las agujas del reloj. Para información adicional consulte el manual del operador del instrumento apropiado.
4. Desde la misma jeringa de recogida, inyecte exactamente 2,0 mL de sangre en el tubo ACT. Al mismo tiempo, pulse el botón START (inicio) del pocillo de prueba HEMOCHRON adecuado.
5. Agite inmediatamente el tubo de ensayo de forma enérgica diez veces de un extremo a extremo.
6. Inserte el tubo de ensayo ACT en el pocillo de prueba HEMOCHRON apropiado. Gire rápidamente el tubo en el sentido de las agujas del reloj. Para información adicional consulte el manual del operador del instrumento apropiado.
7. Al oír el tono indicador, anote el resultado de la prueba.
8. Determine la dosis en bolo de heparina. Vea a continuación "Cálculos de dosis".
9. Ejecute una ACT cinco (5) minutos después del bolo de heparina para verificar que se ha alcanzado el nivel de anticoagulación objetivo. Si fuese necesaria una dosis subsiguiente, consulte la información de dosificación subsiguiente más abajo.
10. Vigile el ACT durante todo el caso, efectuando una infusión de dosis de heparina subsiguiente según sea necesario.

Cálculos de dosis
Si usa el HEMOCHRON *Response* (versión de software 2.0 ó superior), consulte el manual del operador RxDx HEMOCHRON *Response* para instrucciones detalladas sobre la utilización de este sistema de cálculo automatizado. Si usa el HEMOCHRON 8000, siga las instrucciones del manual del operador de este instrumento. Si usa el HEMOCHRON *Response* con versiones de software inferiores a 2.0, HEMOCHRON 401 ó 801, siga las instrucciones de la hoja de trabajo HRT incluida en este kit para calcular la dosis de heparina.

Dosificación subsiguiente
Si el nivel de anticoagulación objetivo no se obtiene o los resultados del ACT son inferiores al nivel objetivo durante el procedimiento, podrá determinarse una dosis de heparina subsiguiente con el HEMOCHRON *Response* (versión de software 2.0 ó superior) u 8000, o bien aplicando la fórmula siguiente:

$$\text{Dosis subsiguiente} = \frac{\text{ACT objetivo – ACT actual*}}{\text{(ACT posterior al bolo – ACT basal) / Dosis de heparina inicial}}$$

*ACT actual = ACT posterior a la heparina de paciente previo al bypass, o ACT de estado de paciente con bypass

Deberá realizarse una prueba ACT 5 minutos después de la infusión de la dosis subsiguiente para verificar que se ha alcanzado el nivel de anticoagulación objetivo. Como ocurre con cualquier otro procedimiento de prueba *in vitro*, los resultados de la HRT no deberán reemplazar nunca la opinión clínica del médico a cargo.

ADVERTENCIA SOBRE EL USO DEL PRODUCTO

NOTA: Observe en todo momento las precauciones universales.
1. La muestra de sangre deberá ser transferida utilizando una aguja de transferencia adecuada para perforar el tapón.
2. Utilice siempre ambas manos para la transferencia de sangre. Con una mano se sujeta firmemente el tubo mientras que con la otra se transfiere la muestra de sangre desde la jeringa.
3. Los tubos de ensayo HRT son de vidrio. Pueden romperse o agrietarse con facilidad si se manejan descuidadamente. No tire ni deje caer los tubos.
4. Los tubos de ensayo HRT contienen un activador de material particulado (Celite o caolín) así como un material de origen biológico (heparina). No manipule ni pulverice en forma de aerosol ni ingiera este material.
5. Todos los tubos de ensayo que contienen sangre de procedencia humana deberán ser desechados en recipientes aprobados para productos biológicos peligrosos.
6. No quite los tapones para introducir una muestra de sangre en el tubo.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

El resultado de la HRT es una indicación de la sensibilidad a heparina de un paciente determinado. Unos valores HRT bajos indican un paciente más resistente a la heparina que requiere una dosis en bolo de heparina más elevada para alcanzar los niveles de anticoagulación objetivos. Informes clínicos publicados han mostrado que las dosis recomendadas por la prueba HRT pueden variar del 50% al 200% de la dosis empírica estándar.[5, 7]

Precisión
La reproducibilidad fue determinada usando el control de calidad HEMOCHRON para la HRT.

	Nivel 1				Nivel 2			
R-HRT480P	Día 1	Día 2	Día 3	Combinados	Día 1	Día 2	Día 3	Combinados
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Media	137	140	136	136	337	344	343	342
Desv. est.	1.0	7.0	9.0	6.1	2.6	6.7	8.7	7.1
CV%	0.7	5.0	6.6	4.5	0.8	1.9	2.5	2.1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Media	139	134	131	134	336	331	326	331
Desv. est.	0.6	2.9	1.0	3.4	10.0	12.4	0.8	8.8
CV%	0.4	2.2	0.8	2.5	3.0	3.8	0.3	2.7

Resultados de determinación de la dosificación con activación con caolín en pacientes sometidos a cirugía cardiaca tratados con aprotinina
Se recogieron datos clínicos en dos centros después de obtener aprobación institucional. Los cálculos de dosificación en cada centro fueron realizados manualmente por el perfusionista encargado de las pruebas.

La eficacia de las dosis predichas por HRT se resume en la tabla siguiente. El porcentaje de pacientes que recibieron la dosis cuantificada mediante las pruebas HRT con caolín se muestra bajo el encabezamiento "dosificados según lo recomendado".

Dosificación de heparina

Centro	Núm. De Pacientes	Dosificados Según Lo Recomendado #	(%)	Act Objetivo	Pacientes Que Lograron El Objetivo #	(%)	Dosis De Heparina (x 1000IU) media + SD	Rango
1	77	71	(92)	400	66	(93)	No informado	
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28.7 + 10.6	12.5 – 68.0

Estos datos reflejan la eficacia de la dosificación determinada con el sistema con caolín en presencia de la aprotinina. En un estudio poblacional se prevén amplios intervalos de dosis debido a la sensibilidad a la heparina de cada paciente individual.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

El uso de un procedimiento técnico deficiente para la HRT afectará a los resultados obtenidos. Se requiere mezclar correctamente la muestra y los reactivos para realizar una prueba precisa y exacta. Las condiciones siguientes pueden afectar a los resultados de la prueba o causar interpretaciones erróneas de los resultados.
1. Anticoagulación previa imprevista con altos niveles de heparina. La presencia de pequeñas cantidades de heparina en el paciente en el preoperatorio (valores basales del ACT < 220 segundos) no afectará a la precisión de la dosis predicha que se requiere para alcanzar el tiempo objetivo. La prueba HRT puede ser usada si los valores basales del ACT son inferiores a 220 segundos.
2. El nivel de precisión de la dosis de heparina calculada por cualquier método basado en el uso de curvas dosis-respuesta es afectado por la precisión del cálculo del volumen de sangre. A pesar de que los cálculos de volumen de sangre basados en el sexo, la altura y el peso del paciente son generalmente precisos, puede observarse una variación extrema en el volumen de sangre esperable en: pacientes con cantidades de tejido adiposo inusitadamente bajas o altas, cuando se infunden cantidades excesivas de líquidos intravenosos, y en otros trastornos médicos y fisiológicos que afectan al volumen de sangre.
3. Otras medicaciones que se conoce que alteran el estado fisiológico del paciente (i.e., nitroglicerina, inhibidores de proteasas) pueden afectar a los resultados de la HRT o los requisitos de heparina. Como ocurre con cualquier otro procedimiento de prueba *in vitro*, los resultados de la HRT no deberán reemplazar nunca la opinión clínica del médico a cargo.
4. Solamente deberán utilizarse tubos activados con caolín R-HRT480PK en los pacientes que reciben aprotinina. No se han llevado a cabo estudios con el uso de otros agentes antifibrinolíticos.
5. Los análisis *in vitro* han indicado una elevación de la dosis predicha por HRT, con el uso de concentraciones de aprotinina superiores a 500 KIU/mL de sangre cuando se usa el sistema activado con caolín.8
6. Los resultados de la prueba que no concuerden con los valores esperados deberán ser verificados y después evaluados mediante un medio de diagnóstico alternativo.

CONTROL DE CALIDAD (CC)

La realización de pruebas y de seguimiento sistemáticos para el control de la calidad son una parte esencial de cualquier programa completo de aseguramiento de la calidad. Pueden adquirirse productos de control de calidad para el Sistema de Coagulación de Sangre Total HEMOCHRON para hacer que el CC rutinario sea conveniente y rentable.

CC diario del instrumento
El control de calidad de los instrumentos HEMOCHRON deberá hacerse a dos niveles cada 8 horas de funcionamiento.

Para facilitar el CC diario, pueden adquirirse tubos de verificación de sistema electrónico capaces de efectuar verificaciones del control de calidad a nivel múltiple (normal y anormal) en el instrumento. También se incluye un tubo de verificación de temperatura que debe ser usado cada seis meses para verificar que el instrumento mantiene la temperatura correcta de 37°C + 1°C. Cualquier error que se detecte en el sistema de control de temperatura también será mostrado en la pantalla LCD del instrumento.

CC de los tubos de ensayo HEMOCHRON
Cada caja de tubos de ensayo HEMOCHRON deberá ser validada por lo menos una vez antes de ser usada. Esto puede efectuarse utilizando el control de calidad líquido HEMOCHRON adecuado. Con cada kit de producto de control de calidad HEMOCHRON se incluyen intervalos de rendimiento aceptables para los tubos de ensayo. Después de verificar cada caja individual de tubos de ensayo, deberá rellenarse la tabla de "Rendimiento verificado" incluida en el panel lateral de cada caja de tubos de ensayo. Esta caja estará ahora "BAJO CONTROL" y no requerirá más pruebas de calidad con el control líquido a menos que se observe un desplazamiento de los valores de los resultados clínicos.

NOTA: Si se reciben múltiples cajas dentro de la misma remesa, se recomienda validar cada caja antes de su uso.

REFERENCIAS

1. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Terapia con heparina durante la circulación extracorpórea II. El uso de una curva dosis-respuesta para individualizar la dosificación de heparina y protamina. J Thoracic Cardiovasc Surg 69:
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Heparinización adecuada durante PTCA: Evaluación mediante el uso de tiempo de coagulación activado. Cath and Cardiovasc Diag 18:
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Dosificación de heparina y vigilancia en el bypass cardiopulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 99:
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variabilidad de las preparaciones de heparina en uso clínico. En: Estado actual del conocimiento sobre trombosis, su patofisiología, diagnóstico y tratamiento. R. Losito (ed.), pp.
5. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Una mayor exactitud y precisión de la dosificación de heparina y protamina reduce la pérdida de sangre y transfusión en pacientes sometidos a operaciones cardiacas primarias. J. Thorac Cardiovasc Surg 110:
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Control rentable de heparina / protamina en bypass CP: Análisis por tipo de cirugía. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utilidad de la titulación de heparina y protamina para la dosificación durante bypass cardiopulmonar.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparación de ensayos de dosificación de heparina y protamina basada en Celite y caolín durante cirugía cardiaca: El efecto de la aprotinina *in vitro*. J. Extra-Corp Tech 27:
9. Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang C, Fang HS. Predicción de volumen de sangre y adiposidad en el hombre basados en el peso corporal y el cubo de la altura. Metabolism 5:
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Sensibilidad a la heparina: Influencia de la edad del paciente, el origen de la heparina y el tratamiento previo. Extracto, 14° Congreso de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasis, Julio 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. El tiempo de coagulación activado con línea base debería ser determinado después de incisión quirúrgica. Anesth Analg 71:

CE

Hemochron®

Whole Blood Microcoagulation System

Teste de Resposta da Heparina (HRT)

Folleto
Español

UTILIZAÇÃO PRETENDIDA

O HEMOCHRON® HRT é concebido para avaliação da resposta à dose da heparina em diagnóstico *in vitro*. O HEMOCHRON HRT480 é recomendado para utilização em procedimentos de cardiologia invasivos, que requerem níveis de heparinização sistémica moderados a elevados. Os testes HRT activados por caulino podem ser também utilizados por pacientes a receber aprotinina. O HRT480 deve ser utilizado com normas de procedimento estabelecidas pela HEMOCHRON com os modelos HEMOCHRON 401, 801, 8000 e *Response*.

Para uso diagnóstico *in vitro*

RESUMO E EXPLICAÇÃO

As propriedades anticoagulantes da heparina são utilizadas durante muitos procedimentos invasivos, para contrabalançar a tendência trombótica que resulta quando o sangue está exposto a superfícies estranhas. O nível necessário de anticoagulação varia com o procedimento, bem como com a sua duração. Frequentemente, o tempo de coagulação activado (act) é realizado junto à cama do paciente para controlar o estado anticoagulante durante e após os procedimentos invasivos, a fim de limitar hemorragias e complicações trombóticas. Os tempos alvo de act foram estabelecidos em cada configuração[1, 2], fornecendo um indicador de anticoagulação adequada, ao mesmo tempo que evitam a heparinização excessiva. As concentrações de heparina mais elevadas durante os procedimentos de bypass podem estar relacionadas com maiores perdas de sangue pós-operatórias[3], demonstrando o valor da regulação precisa da heparina dentro do intervalo alvo.

No entanto, mesmo quando objecto de monitorização apertada, a terapêutica eficaz com heparina é dificultada pela imprevisibilidade que resulta da variação inerente de diferentes preparações de heparina4, bem como pela ampla variação na resposta dos pacientes. Bull e col.[1] demonstraram que a quantidade de heparina necessária para produzir um nível alvo de anticoagulação durante a cirurgia de bypass varia triplamente de paciente para paciente. Claramente, o controlo da terapêutica com heparina com base em protocolos de dosagens empíricas (por ex. dose/kg de peso corporal) será grosseiramente inadequado para um número significativo de pacientes[1].

Teste de Resposta da Heparina
O HRT pode ser realizado em conjunto com a preparação injectável de heparina fornecida pela farmácia de cada hospital. O HRT prevê as dosagens de heparina adequadas fornecendo uma avaliação *in vitro* da sensibilidade do paciente à heparina no tubo HRT O mesmo determina a dose de heparina necessária para nivelar o paciente resistente ou sensível ao tempo alvo ACT adequado. Estudos feitos demonstraram que a utilização do sistema RxDx possibilita óptimos resultados e melhores efeitos clínicos, resultando numa redução dos custos cirúrgicos[5, 6]. Os dados obtidos mostram que a execução do HRT desta maneira possibilita a previsão precisa da resposta in vivo à heparina a partir de um ensaio *in vitro*[7, 8].

O teste HRT480 está disponível com Celite® (terra diatomácea) ou com activadores de caulino. O teste HRT activado com Celite não se destina a ser utilizado com o inibidor da protease, a aprotinina (Trasylol®, Bayer Corporation), que pode ser administrado para reduzir a hemorragia pós operatória, especialmente durante a cirurgia de bypass cardiopulmonar, e pode prolongar o HRT activado com Celite. O caulino não é afectado por doses moderadas de aprotinina. O HRT activado com caulino pode ser utilizado para avaliação da resposta à dosagem da heparina em pacientes, quer os mesmos estejam ou não a receber aprotinina.

O HRT é realizado utilizando os modelos 401, 801, 8000 ou *Response* do instrumento de Coagulação de Sangue Total HEMOCHRON. O HRT contém os reagentes necessários para realizar um teste ACT bem como uma concentração adequada de heparina extraída da mucosa intestinal porcina.

O HRT é baseado no princípio de curva de resposta à dosagem conforme publicado por Bull e col em 1975[1]. O sangue total do paciente é usado para realizar uma linha de base ACT e um HRT que contenha 3 unidadas/ml de heparina. É construída uma curva de resposta à dose de heparina para cada paciente. Usando estes resultados e dados do paciente, é determinada a necessidade de heparina de cada paciente em unidades/ml. A dose em bólus é calculada com base no volume sanguíneo do paciente e no sexo[9]. Isto pode ser calculado automaticamente pelo HEMOCHRON *Response* (versão de software 2.0 ou superior) ou 8000, ou manualmente utilizando a folha de cálculo fornecida.

REAGENTES

Os tubos de teste HEMOCHRON HRT destinam-se a ser utilizados com sangue total fresco. Os tubos de teste contêm uma preparação liofilizada de heparina caracterizada por USP com activador, estabilizadores e tampões adicionados.
- Cada tubo R-HRT480P contém o equivalente a 6 unidades USP de heparina da mucosa porcina (3 unidades/ml em sangue), terra diatomácea, estabilizadores e tampões.
- Cada tubo R-HRT480PK contém o equivalente a 6 unidades USP de heparina da mucosa porcina (3 unidades/ml em sangue), caulino, estabilizadores e tampões.

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

Os tubos de teste HEMOCHRON HRT devem ser armazenados à temperatura ambiente controlada (15 - 30°C). Os tubos HRT são estáveis até à data de validade marcada. Evitar a exposição prolongada dos kits HRT a temperaturas superiores a 30°C.

RECOLHA E MANUSEAMENTO DE AMOSTRAS

NOTA: Para procedimentos cirúrgicos de peito aberto, devem ser colhidas amostras pós-esternotomia para realização de HRT[11]. Para todas as outras aplicações, devem ser colhidas amostras para realização HRT a partir da linha venosa, se possível. Em qualquer dos casos, para maximizar a precisão da previsão da heparina, o HRT deve ser realizado nos trinta (30) minutos que antecedem a infusão da heparina. Caso os trinta minutos sejam excedidos, o teste HRT deve ser repetido.

Materiais Fornecidos
- Tubo de teste HRT (activado com Celite ou caulino, conforme adequado).
- Folha de cálculo HRT (para cálculo manual, se pretendido).

Materiais Necessários
- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 ou dois 401s.
- Seringas de 5 ml não-siliconizadas, não heparinizadas, para recolha de amostras de sangue.
- Agulha rectilínea de calibre 20 ou superior para transferência da amostra de sangue para dentro do tubo de teste.
- Tubo de teste ACT: FTCA510 (topo preto) ou FTK-ACT (topo dourado), conforme adequado.

Advertência: Devem ser tomadas todas as precauções para que seja utilizada a técnica adequada com seringas, a fim de evitar picadas de agulha acidentais.

Para colheita de sangue adira à técnica adequada (A ou B):
A. Linha de sangue venoso ou arterial inserida. (Não colha sangue através de uma linha de acesso heparinizada ou caixa de heparina inserida).
 1. Impedir o gotejamento de fluidos, se pretendido.
 2. Utilizando uma técnica com duas seringas, tire duas seringas de 5 ml e deite fora a primeira seringa.
B. Porta da linha de sangue extracorporal.
 1. Irrigue a linha de acesso de sangue extracorporal retirando e deitando fora 5 ml de sangue.
 2. Tire 5 ml de sangue total para dentro de uma seringa de 5 ml.

PROCEDIMENTO DE TESTE

Caso se utilize o HEMOCHRON *Response* (versão de software 2.0 ou superior) ou 8000, o software do sistema quantificará a dose de heparina, com base nos resultados de testes HRT e informação fornecida pelo utilizador, juntamente com os resultados de ACT na linha de base. Caso se utilize o HEMOCHRON *Response* (versões de software inferiores a 2.0), 401 ou 801, utilize a folha de cálculo HRT fornecida com este kit para calcular a dose de heparina.

Caso se utilize testes HRT activados com Celite, deve ser utilizado um FTCA510 (topo preto) ACT. Caso se utilize HRT activado com caulino, deve ser utilizado um FTK-ACT (topo dourado).

Protocolo Recomendado
1. Nos 30 minutos que antecedem a heparinização do paciente, realize simultaneamente um ACT na linha de base (consulte o folheto informativo ACT para detalhes) e um HRT para cálculo da dose de heparina em bólus. Da seringa de colheita, dispense exactamente 2,0 ml de sangue para dentro do tubo de teste HRT. Ao mesmo tempo, prima o botão START do poço de teste HEMOCHROM adequado.
2. Agite imediatamente o tubo de teste de forma vigorosa, dez vezes de extremidade a extremidade.
3. Insira o tubo de teste HRT no poço de teste HEMOCHRON adequado. Faça rodar rapidamente o tubo no sentido dos ponteiros do relógio. Para mais informações, consulte o manual do operador do instrumento adequado.
4. Da mesma seringa de colheita, dispense exactamente 2,0 ml de sangue para dentro do tubo ACT. Ao mesmo tempo, prima o botão START do poço de teste HEMOCHROM adequado.
5. Agite imediatamente o tubo de teste de forma vigorosa, dez vezes de extremidade a extremidade.
6. Insira o tubo de teste ACT no poço de teste HEMOCHRON adequado. Faça rodar rapidamente o tubo no sentido dos ponteiros do relógio. Para mais informações, consulte o manual do operador do instrumento adequado.
7. Quando ouvir o sinal sonoro indicador, registe o resultado do teste.
8. Determine a dose de heparina em bólus. Veja Cálculos de Dose mais abaixo.
9. Execute um ACT cinco (5) minutos após o bólus de heparina, para se certificar de que o nível alvo de anticoagulação foi alcançado. Caso seja necessário uma dose subsequente, consulte a informação Dosagem Subsequente em baixo.
10. Monitorize o ACT ao longo de todo o caso, infundindo uma dose subsequente de heparina quando necessário.

Cálculos de Dose
Caso se utilize o HEMOCHRON *Response* (versão de software 2.0 ou superior), consulte o Manual do Operador do HEMOCHRON *Response* RxDx para instruções detalhadas sobre a utilização deste sistema de cálculo automático. Caso se utilize o HEMOCHRON 8000, siga as instruções no manual do operador deste instrumento. Caso se utilize o HEMOCHRON *Response* com as versões de software inferiores a 2.0, HEMOCHRON 401 ou 801, siga as instruções na folha de cálculo HRT fornecida com este kit para o cálculo da dose de heparina.

Dosagem Subsequente
Se o nível alvo de anticoagulação não foi alcançado ou os resultados ACT estão abaixo do nível alvo durante o procedimento, uma dose de heparina subsequente pode ser determinada pelo HEMOCHRON *Response* (versão de software 2.0 ou superior) ou 8000, ou através da aplicação da seguinte fórmula.

$$\text{Dose subsequente} = \frac{\text{ACT alvo - ACT actual*}}{\text{(ACT após bólus – ACT na Linha de base) / Dose de Heparina Inicial}}$$

*ACT actual = ACT pós-heparina de paciente pré-bypass ou estado ACT de paciente com bypass

Um ACT deve ser realizado 5 minutos após infusão da dose subsequente, para se certificar de que o nível alvo de anticoagulação foi alcançado. Como acontece com qualquer outro procedimento de teste *in vitro*, os resultados HRT nunca deverão substituir a avaliação clínica do médico assistente.

ADVERTÊNCIA QUANTO À UTILIZAÇÃO DO PRODUTO

NOTA: Cumpra sempre as precauções universais.
1. A amostra de sangue deve ser transferida utilizando uma agulha de transferência adequada para perfurar a tampa.
2. Use sempre uma técnica de duas mãos para transferência do sangue. Uma mão segura com firmeza o tubo, enquanto que a segunda mão dispensa a amostra de sangue da seringa.
3. Os tubos de teste HRT são de vidro. Os mesmos podem partir-se ou estalar quando manipulados de forma inadequada. Não deixe cair nem arremesse os tubos.
4. Os tubos de teste HRT contêm um activador em partículas (Celite ou caulino) bem como um material de origem biológica (heparina). Não manipule, inale ou ingira o material.
5. Todos os tubos de teste usados que contenham derivados de sangue humano devem ser eliminados em contentores aprovados para resíduos com risco biológico.
6. Não retire as tampas para fornecer uma amostra de sangue para o tubo.

CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMENTO

O resultado HRT é uma indicação da sensibilidade à heparina de cada paciente. Os valores HRT mais baixos indicam um paciente com maior resistência à heparina e que requer uma maior dose de heparina em bólus para atingir os níveis alvo de anticoagulação. Relatórios clínicos publicados têm mostrado que as doses de HRT recomendadas podem variar de 50% a 200% da dose padrão empírica.[5, 7].

Precisão
A reprodutibilidade foi determinada através do Controlo de Qualidade HEMOCHRON para HRT.

	Nível 1				Nível 2			
R-HRT480P	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Combinado	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Combinado
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Média	137	140	136	136	337	344	343	342
Dev. pad.	1.0	7.0	9.0	6.1	2.6	6.7	8.7	7.1
CV%	0.7	5.0	6.6	4.5	0.8	1.9	2.5	2.1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Média	139	134	131	134	336	331	326	331
Desv. pad.	0.6	2.9	1.0	3.4	10.0	12.4	0.8	8.8
CV%	0.4	2.2	0.8	2.5	3.0	3.8	0.3	2.7

Resultados da dosagem activada por caulino em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca tratados com aprotinina
Os dados clínicos foram recolhidos em dois locais, de acordo com aprovação institucional. Os cálculos das dosagens em cada local foram efectuados manualmente pelo médico especialista em transfusões sanguíneas que conduz os ensaios.

A eficácia das doses de hrt previstas é apresentada de forma resumida na tabela a seguir. A percentagem de pacientes a quem foram dadas as doses conforme quantificadas pelos testes hrt com caulino é mostrada sob o título "dada dosagem recomendada".

Dosagem de Heparina

Local	Nº Pacientes	Dada Dosagem Recomendada #	(%)	Act Alvo	Pac. Que Atingem Alvo #	(%)	Dose Heparina (x 1000IU) Média + DP	Intervalo
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Não referida	
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28.7 + 10.6	12.5 – 68.0

Estes dados reflectem a eficácia da dosagem do sistema com caulino na presença de aprotinina. Estão previstos intervalos posológicos amplos num estudo da população, devido à sensibilidade à heparina de cada paciente.

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

O HRT é afectado pela fraca qualidade técnica no procedimento de teste. É necessária uma mistura adequada da amostra com o reagente, para obtenção de resultados de teste precisos e exactos. As seguintes condições podem afectar os resultados do teste ou podem conduzir a interpretação enganadora do teste.
1. Anticoagulação prévia não prevista com níveis de heparina elevados. Pequenas quantidades de heparina no paciente pré-operativo (ACT na linha de base < 220 segundos) não afectarão a precisão da dose prevista necessária para atingir o tempo alvo. O teste HTR pode ser usado se o ACT na linha de base for inferior a 220 segundos.
2. O nível de precisão da dose de heparina calculada por qualquer método de resposta à dosagem é afectado pela precisão do cálculo do volume sanguíneo. Embora os cálculos do volume sanguíneo baseados no sexo, altura e peso sejam geralmente precisos, uma variação excessiva no volume sanguíneo previsto pode ser observada em pacientes com quantidades extraordinariamente elevadas ou reduzidas de tecido adiposo, infusão excessiva de fluido intravenoso, além de outras condições médicas e fisiológicas que afectem o volume sanguíneo
3. Outras medicações que se sabe alterarem o estado fisiológico do paciente (ou seja., a nitroglicerina, os inibidores da protease) podem afectar os resultados HRT ou a necessidade de heparina. Como acontece com qualquer outro procedimento de teste *in vitro*, os resultados HRT nunca deverão substituir a avaliação clínica do médico assistente.
4. Apenas os tubos activados com caulino R-HRT480PK devem ser usados para pacientes a receber aprotinina. Não foram efectuados estudos que utilizassem outros agentes antifibrinolíticos.
5. As análises *in vitro* indicaram uma elevação da dose de HRT prevista a concentrações de aprotinina superiores a 500 KIU/ml de sangue quando se utilizou o sistema activado com caulino.8
6. Os resultados do teste que não estão de acordo com os valores previstos devem ser verificados e posteriormente avaliados por meios de diagnóstico alternativos.

CONTROLO DE QUALIDADE (CQ)

A realização de testes de rotina de controlo de qualidade e de seguimento deverão fazer parte de um programa de garantia de qualidade abrangente. Estão disponíveis produtos de Controlo de Qualidade do Sistema de Coagulação de Sangue Total HEMOCHRON para tornar o CQ de rotina conveniente e acessível.

CQ Diário do Instrumento
Os instrumentos HEMOCHRON devem ser submetidos a controlo de qualidade em dois níveis de controlo uma vez em cada 8 horas de funcionamento.

Para ajudar a efectuar o CQ diário, estão disponíveis Tubos de Verificação do Sistema Electrónico que podem proporcionar verificações de controlo de qualidade em níveis múltiplos (normal e anormal) no instrumento. É também fornecido um Tubo de Verificação da Temperatura para ser utilizado de seis em seis meses, para verificar se o instrumento mantém a temperatura adequada de 37°C + 1°C. Quaisquer erros detectados no sistema de controlo da temperatura serão também indicados no ecrã LCD pelo instrumento.

CQ dos Tubos de Teste HEMOCHRON
Cada caixa de tubos teste HEMOCHRON deve ser validada pelo menos uma vez antes da sua utilização. Isto pode ser conseguido utilizando o Controlo de Qualidade Líquido HEMOCHRON adequado. Intervalos de desempenho aceitáveis para os tubos de teste estão incluídas com cada Kit de Produto de Controlo de Qualidade HEMOCHRON. Após cada caixa de tubos de teste ter sido verificada, a tabela "Desempenho Verificado" fornecida no painel lateral de cada caixa de tubos deve ser preenchida. Esta caixa está agora "CONTROLADA" e não irá requerer outro controlo de qualidade líquido, salvo se ocorrer um desvio nos resultados clínicos.

NOTA: Se for recebida mais de uma caixa no mesmo envio, recomenda-se a validação de cada caixa antes da sua utilização.

BIBLIOGRAFIA

1. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. J Thorac Cardiovasc Surg 69: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973.
5. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. J. Thorac Cardiovasc Surg 110: 36-45, 1995.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27: 201-207, 1995.
9. Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang C, Fang HS. Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height. Metabolism 5: 328-45, 1956.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

CE

Hemochron®

Whole Blood Microcoagulation System

Heparine Response Test (HRT)

Bijsluiter
Nederlands

BEOOGD GEBRUIK

De HEMOCHRON® HRT is bestemd voor het bepalen van de respons op het toedienen van een heparine dosis tijdens een *in vitro* diagnostische test. De HEMOCHRON HRT480 is bestemd voor gebruik tijdens invasieve cardiologische ingrepen waarbij middelmatige tot hoge doseringen van systemische heparine zijn vereist. De kaoline-geactiveerde heparine respons tests kunnen ook gebruikt worden voor patiënten die met aprotinine worden behandeld. De HRT480 moeten volgens de opgestelde HEMOCHRON procedurele richtlijnen met de HEMOCHRON modellen 401, 801, 8000 en *Response* worden gebruikt.

Voor *in vitro* diagnostisch gebruik

SAMENVATTING EN TOELICHTING

De antistollende werking van heparine wordt tijdens veel invasieve procedures gebruikt om de thrombotische tendens bij blootstelling van het bloed aan lichaamsvreemde oppervlakken te antagoneren. Het vereiste antistollingsniveau varieert afhankelijk van de procedure en de duur hiervan. Vaak wordt de geactiveerde stollingstijd gemeten naast het ziekbed om de antistollingsstatus voor, tijdens en na de invasieve procedures te controleren om bloedingen en thrombotische complicaties te beperken. Act streeftijden werden in alle situaties[1], 2 vastgesteld om een indicatie van de adequate anticoagulatie te verstrekken en overdosering van heparine te vermijden. Hogere heparineconcentraties tijdens bypassoperaties kunnen correleren met groter postoperatief bloedverlies[3] en tonen het belang aan van de adequate heparine regulering binnen het streefbereik.

Zelfs bij een nauwgezette bewaking wordt een doeltreffende heparinetherapie belemmerd door de onvoorspelbaarheid die het gevolg is van de intrinsieke variatie van verschillende heparinepreparaten[4] en een grote verscheidenheid in de respons van patiënten. Bull, et al toonden aan dat de hoeveelheid heparine, die vereist is om een streefniveau van anticoagulatie tijdens bypassoperaties te produceren, van patiënt tot patiënt drievoudig varieert. Derhalve is het duidelijk dat een heparinetherapie gebaseerd op empirische dosering protocollen (bijv. dosis/kg lichaamsgewicht) uiterst inadequaat is voor een belangrijk aantal patiënten[1].

Heparine Response Test
De HRT kan samen met het door de apotheek van het ziekenhuis verstrekte injecteerbare heparinepreparaat worden uitgevoerd. De HRT voorspelt adequate heparine doseringen door middel van een *in vitro* test van de gevoeligheid van de patiënt voor de heparine in de HRT reageerbuis. De test bepaalt de heparine dosis die vereist is om zelfs de juiste ACT streeftijden bij ongevoelige of gevoelige patiënten te bereiken. Onderzoeken hebben aangetoond dat het gebruik van het RxDx-systeem tot optimale resultaten en verbeterde klinische uitslagen leidt en chirurgische kosten reduceert[5, 6]. Gegevens tonen aan dat het op deze manier uitvoeren van de HRT een nauwkeurige voorspelling van het in vivo respons op de toediening van heparine tijdens een *in vitro* test[7, 8] mogelijk maakt.

De HRT480 test is verkrijgbaar met Celite® (diatomeeënaarde) of kaoline activators. De Celite-geactiveerde HRT is niet bestemd voor gebruik met de proteaseremmer aprotinine (Trasylol®, Bayer Corporation) die toegediend kan worden om postoperatieve bloedingen te reduceren, vooral tijdens cardiopulmonale bypassoperaties, en kan de Celite-geactiveerde HRT verlengen. Kaoline wordt niet beïnvloed door middelmatige aprotinine doseringen. De kaoline-geactiveerde HRT kan gebruikt worden voor het bepalen van de respons op de protamine dosis van patiënten die al dan niet met aprotinine worden behandeld.

De HRT wordt uitgevoerd met de HEMOCHRON volbloed coagulatie instrumenten, modellen 401, 801, 8000 of *Response*. De HRT bevat de reagentia die vereist zijn om een ACT-test uit te voeren en een voldoende hoeveelheid heparine uit het darmslijmvlies van varkens.

De HRT is gebaseerd op het dosis-responscurve principe gepubliceerd door Bull, et al in 19751. Volbloed van patiënten wordt gebruikt om een baseline ACT en een HRT uit te voeren die 3 eenheden/ml heparine bevat. Een patiëntspecifieke heparine respons wordt in een curve uitgezet. De patiëntspecifieke heparine dosis in eenheden/ml wordt op grond van deze resultaten en de gegevens van de patiënt bepaald. De bolusdosis wordt gebaseerd op het bloedvolume en het geslacht van de patiënt berekend[9]. Deze dosis kan automatisch worden berekend door de HEMOCHRON *Response* (softwareversie 2.0 of hoger) of 8000, of met de hand met behulp van het meegeleverde werkblad.

REAGENTIA

De HEMOCHRON HRT reageerbuizen zijn bestemd voor gebruik met vers volbloed. De reageerbuizen bevatten een gevriesdroogd preparaat van USP heparine met toegevoegde activator, stabiliseringsmiddelen en buffers.
- Elke R-HRT480P reageerbuis bevat 6 USP eenheden uit het slijmvlies van varkens (3 eenheden/ml in bloed), diatomeeënaarde, stabiliseringsmiddelen en buffers.
- Elke R-HRT480PK reageerbuis bevat 6 USP eenheden uit het slijmvlies van varkens (3 eenheden/ml in bloed), diatomeeënaarde, stabiliseringsmiddelen en buffers.

BEWAARCONDITIES EN STABILITEIT

De HEMOCHRON PRT-reageerbuizen moeten bij een gereguleerde kamertemperatuur (15 – 30°C) worden bewaard. De HRT-reageerbuizen zijn stabiel tot de vermelde houdbaarheidsdatum. Vermijd langdurige blootstelling van de HRT-kits aan temperaturen boven 30°C.

MONSTERAFNAME EN HANTERING

OPMERKING Voor open hart operaties moeten de monsters voor HRT analyse na een sternotomie worden afgenomen[11]. Voor alle andere toepassingen moeten de bloedmonsters, indien mogelijk, vóór het uitvoeren van de HRT uit de veneuze bloedlijn worden afgenomen. In alle gevallen moet de HRT binnen dertig (30) minuten vóór de heparine infusie worden uitgevoerd om de nauwkeurigheid van de heparine voorspelling te maximaliseren. De HRT moet worden herhaald als er 30 minuten zijn verstreken.

Verstrekt materiaal
- HRT reageerbuis (Celite- of kaoline-geactiveerd, waar van toepassing).
- HRT-werkblad (voor handmatige berekeningen, indien vereist).

Benodigd materiaal
- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 of twee 401 modellen.
- Niet-gesiliconiseerde, niet-gehepariniseerde 5 ml opzuignaalden voor het afnemen van bloedmonsters.
- #20 lumen of grotere rechte transfernaald voor het pipetteren van het bloedmonster in de reageerbuis.
- ACT-reageerbuis: FTCA510 (zwarte dop) of FTK-ACT (gouden dop), waar van toepassing.

VOORZICHTIG: Alle nodige voorzorgsmaatregelen nemen en de juiste bloedafname techniek met de spuiten toepassen om prikaccidenten te voorkomen.

Volg de juiste techniek (A of B) voor het afnemen van bloedmonsters.
A. Veneuze of arteriële bloedlijn met verblijfskatheter. (Neem geen bloed af uit een gehepariniseerde bloedlijn of een heparineslot in de verblijfskatheter.)
 1. Vochtinfuus stopzetten indien vereist.
 2. Gebruik een dubbele spuittechniek. Neem 5 ml bloed af met twee opzuignaalden en werp de eerste spuit met bloed weg.
B. Extracorporele bloedlijn met poortkatheter.
 1. Spoel de extracorporale bloedlijn uit door 5 ml bloed af te nemen en weg te werpen.
 2. Neem 5 ml volbloed af met een 5 ml opzuignaald.

TESTPROCEDURE

Bij gebruik van de HEMOCHRON *Response* (softwareversie 2.0 of hoger) of 8000, berekent de systeemsoftware de protamine dosis gebaseerd op de HRT testresultaten en op de door de gebruiker verstrekte informatie, samen met de resultaten van baseline ACT test. Gebruik, om de heparine dosis te berekenen bij gebruik van de HEMOCHRON *Response* (eerdere softwareversies dan 2.0), 401 of 801, het HRT aantekenvel dat met de testkit is meegeleverd.

Bij het gebruik van de Celite-geactiveerde PRT tests moet een FTCA510 (zwarte dop) ACT worden gebruikt. Bij gebruik van kaoline-geactiveerde PRTs moet een FTK-ACT (gouden dop) worden gebruikt.

Aanbevolen protocol
1. Binnen 30 minuten vóór de heparinisatie van de patiënt moeten, om de heparine bolusdosis te bepalen. tegelijkertijd een baseline ACT (zie de bijsluiter van de ACT kit voor informatie) en een HRT worden uitgevoerd. Injecteer precies 2,0 ml bloed uit de opzuignaald in de HRT-reageerbuis. Druk tegelijkertijd op de START toets van de toepasselijke HEMOCHRON monsterkamer.
2. Schud de reageerbuis hierna onmiddellijk krachtig tien keer in de lengte.
3. Plaats de HRT-reageerbuis in de toepasselijke HEMOCHRON monsterkamer. Roteer de reageerbuis snel naar rechts. Raadpleeg de gebruikershandleiding van het instrument voor aanvullende informatie.
4. Pipetteer precies 2,0 ml bloed uit dezelfde spuit in de ACT-buis. Druk tegelijkertijd op de START toets van de toepasselijke HEMOCHRON monsterkamer.
5. Schud de reageerbuis hierna onmiddellijk krachtig tien keer in de lengte.
6. Plaats de ACT-reageerbuis in de toepasselijke HEMOCHRON monsterkamer. Roteer de reageerbuis snel naar rechts. Raadpleeg de gebruikershandleiding van het instrument voor aanvullende informatie.
7. Noteer het testresultaat zodra het signaal weerklinkt.
8. Bepaal de heparine bolusdosis. Zie de dosisberekeningen hieronder.
9. Meet vijf (5) minuten na de heparine bolusinjectie het ACT om te verifiëren of het anticoagulatie streefniveau werd bereikt. Zie de suppletie dosis informatie hieronder als een aanvullende dosis is vereist.
10. Monitor de ACT tijdens de operatie en dien, indien nodig, per infuus een aanvullende dosis heparine toe.

Dosisberekeningen
Raadpleeg de gebruikershandleiding van het HEMOCHRON *Response* RxDx voor uitvoerige instructies inzake het gebruik van het automatische berekeningssysteem bij gebruik van de HEMOCHRON *Response* (softwareversie 2.0 of hoger). Volg de instructies in de gebruikershandleiding van het instrument bij gebruik van de HEMOCHRON 8000. Volg de instructies op het meegeleverde HRT-werkblad in deze kit om de heparine dosis te berekenen bij gebruik van de HEMOCHRON *Response* met eerdere softwareversies dan versie 2.0, HEMOCHRON 401 of 801.

Aanvullende dosering
Als het anticoagulatie streefniveau niet is bereikt of als de gemeten ACT beneden het streefniveau daalt tijdens de procedure, dan kan de HEMOCHRON *Response* (softwareversie 2.0 of hoger) of 8000 een aanvullende dosis bepalen. Dit is ook mogelijk door de volgende formule toe te passen:

$$\text{Aanvullende dosis} = \frac{\text{Richtwaarde ACT – Huidige ACT*}}{\text{(ACT na bolusinjectie – baseline ACT) / Initiële heparine dosis}}$$

*Huidige ACT = ACT na toediening van heparine voor het uitvoeren van de bypassoperatie of de ACT status van de patiënt tijdens de bypassoperatie

De ACT moet 5 minuten na de infusie van de aanvullende dosis worden gemeten om te verifiëren of het anticoagulatie streefniveau werd bereikt. Zoals gebruikelijk in andere *in vitro* testprocedures mogen de resultaten van de HRT nooit het klinisch oordeel van de behandelende arts vervangen.

GEBRUIKSWAARSCHUWINGEN

OPMERKING Neem te allen tijde algemene voorzorgsmaatregelen.
1. Het bloedmonster moet worden gepipetteerd met behulp van een geschikte transfernaald om de stop door te prikken.
2. Gebruik altijd twee handen om het bloed te pipetteren. Houd de buis met de ene hand stevig vast terwijl u het bloedmonster uit de opzuignaald in de buis injecteert.
3. De HRT-reageerbuizen zijn uit glas vervaardigd. Ze kunnen bij onoordeelkundig gebruik breken of barsten. Laat de reageerbuizen niet vallen en gooi niet met de buizen.
4. De HRT-reageerbuizen bevatten een deeltjesactivator (Celite of kaoline) en een materiaal van biologische oorsprong (heparine). Het materiaal, de spuitbus niet hanteren of via de mond opnemen.
5. Alle gebruikte reageerbuizen die bloed van humane oorsprong bevatten, moeten worden weggeworpen in goedgekeurde afvalcontainers voor producten met biogevaar.
6. Verwijder de doppen niet om een bloedmonster te pipetteren.

PRESTATIEKENMERKEN

Het resultaat van de HRT is een aanduiding van de heparine gevoeligheid van de individuele patiënt. Lagere HRT-waarden duiden een grotere ongevoeligheid voor heparine aan van de patiënt zodat een hogere heparine bolusinjectie dosis vereist is om het anticoagulatie streefniveau te bereiken. Gepubliceerde klinische rapporten hebben aangetoond dat de door de HRT aanbevolen doseringen kunnen variëren van 50% tot 200% vergeleken met de standaard empirische dosering[5, 7].

Nauwkeurigheid
De reproduceerbaarheid werd bepaald met behulp van de HEMOCHRON kwaliteitscontrole voor de HRT.

	Gehalte 1				Gehalte 2			
R-HRT480P	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Gecombineerd	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Gecombineerd
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Gemiddelde	137	140	136	136	337	344	343	342
Standaard-afwijking	1.0	7.0	9.0	6.1	2.6	6.7	8.7	7.1
VC in %	0.7	5.0	6.6	4.5	0.8	1.9	2.5	2.1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Gemiddelde	139	134	131	134	336	331	326	331
Standaard afwijking	0.6	2.9	1.0	3.4	10.0	12.4	0.8	8.8
VC in %	0.4	2.2	0.8	2.5	3.0	3.8	0.3	2.7

Kaoline-geactiveerde doseringsresultaten bij patiënten die een hartoperatie ondergaan en met aprotinine worden behandeld
De klinische gegevens werden, na institutionele goedkeuring, op twee locaties verzameld. Op elke plaats werden de dosisberekeningen handmatig verricht door de perfusionist die de onderzoeken uitvoerde.
De doeltreffendheid van de door de hrt voorspelde doseringen is in de onderstaande tabel samengevat. Het aantal patiënten dat de door de kaoline hrt-testen bepaalde dosis kreeg toegediend, is vermeld onder het opschrift "aanbevolen dosis".

Heparine Dosering

Locatie	# Patiënten	Aanbevolen Dosis #	(%)	Act Richtwaarde	Door Patiënten Bereikte Richtwaarden #	(%)	Heparine Dosis (x 1000IU) Gemiddelde + SD	Spreidingsbreedte
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Niet vermeld	
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28.7 + 10.6	12.5 – 68.0

Deze gegevens tonen de doeltreffende dosering door het kaoline systeem in de aanwezigheid van aprotinine. Grote verschillen in dosering zijn verwacht in een populatieonderzoek als gevolg van de patiëntspecifieke gevoeligheid voor heparine.

BEPERKINGEN VAN DE PROCEDURE

De HRT wordt beïnvloed door een slechte techniek tijdens de testprocedure. Het juist mengen van het monster/reagens is vereist voor het nauwkeurig testen. De volgende omstandigheden kunnen de testresultaten beïnvloeden of tot een misleidende interpretatie van de testresultaten leiden.
1. Onverwachte anticoagulatie bij een hoog gehalte aan heparine voor de operatie. Een klein gehalte aan heparine in de pre-operatieve patiënt (baseline ACT < 220 seconden) heeft geen invloed op de nauwkeurigheid van de voorspelde dosis die vereist is voor het bereiken van de streeftijd. De HRT kan gebruikt worden als de baseline ACT minder is dan 220 seconden.
2. Het nauwkeurigheidsniveau van de berekende heparine dosis, met behulp van een dosis-responsmethode, wordt beïnvloed door de nauwkeurigheid van de berekening van het bloedvolume. Alhoewel de berekeningen van het bloedvolume gebaseerd op geslacht, lengte en gewicht in het algemeen nauwkeurig zijn, kan er bij patiënten met een ongebruikelijke hoge of lage hoeveelheid vetweefsel, buitensporige intraveneuze vochtinfusie en andere medische en fysiologische condities die invloed hebben op het bloedvolume, een buitengewoon groot verschil in het verwachte bloedvolume worden geconstateerd.
3. Andere medicatie die de fysiologische status van patiënten kan veranderen (d.w.z. nitroglycerine, proteaseremmers) kunnen de resultaten van de HRT of de heparinebehoefte beïnvloeden. Zoals gebruikelijk in andere *in vitro* testprocedures mogen de resultaten van de HRT nooit het klinisch oordeel van de behandelende arts vervangen.
4. Voor patiënten die met aprotinine worden behandeld, moeten uitsluitend kaoline-geactiveerde R-HRT480PK) reageerbuizen worden gebruikt. Er werden geen onderzoeken uitgevoerd waarbij andere antifibrinolytische stoffen werden gebruikt.
5. Bij het gebruik van kaoline-geactiveerde systemen hebben *in vitro* analyses ,bij aprotinine concentraties hoger dan 500 KIU/ml bloed, een verhoging van de door de HRT voorspelde dosis aangetoond .15
6. Testresultaten die niet overeenstemmen met de verwachte waarden moeten worden geverifieerd en daarna door alternatieve diagnostische middelen worden beoordeeld.

KWALITEITSCONTROLE

Regelmatige kwaliteitscontroles moeten een integraal deel vormen van een uitgebreid kwaliteitszorgprogramma. HEMOCHRON volbloed coagulatiesysteem kwaliteitscontroleproducten zijn beschikbaar voor praktische en betaalbare routine kwaliteitscontroles.

Dagelijkse kwaliteitscontrole van het instrument
HEMOCHRON instrumenten moeten na elke acht bedrijfsuren op twee controleniveaus een kwaliteitscontrole ondergaan.

Elektronisch systeem verificatiebuizen zijn beschikbaar voor het dagelijks uitvoeren van kwaliteitscontroles en kunnen voorzien in kwaliteitscontroles van het instrument (normaal en abnormaal) op meerdere niveaus. Een temperatuur verificatiebuis wordt ook meegeleverd en moet elke zes maanden worden gebruikt om te controleren of het instrument de juiste temperatuur van 37°C + 1°C handhaaft. Fouten in het temperatuur controlesysteem worden door het instrument op het LCD-scherm weergegeven.

Kwaliteitscontrole van HEMOCHRON reageerbuizen
Elke doos met HEMOCHRON reageerbuizen moet ten minste één keer vóór gebruik worden gecontroleerd. Dit kan worden uitgevoerd door het gebruik van de toepasselijke HEMOCHRON vloeistof kwaliteitscontrole. Elke HEMOCHRON kwaliteitscontrole productkit bevat het aanvaardbare prestatiebereik voor de reageerbuizen. Na het verifiëren van elke individuele doos met reageerbuizen, moet de "prestatiecontrole" tabel op de zijkant van elke doos met reageerbuizen worden ingevuld. Deze doos is nu "ONDER CONTROLE" en vereist geen verdere vloeistof kwaliteitscontrole, tenzij een verandering in de klinische resultaten wordt geconstateerd.

OPMERKING Als een verzending meerdere dozen omvat dan moet elke doos voor het gebruik worden gecontroleerd.

LITERATUUR

1. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. J Thorac Cardiovasc Surg 69: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973.
5. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. J. Thorac Cardiovasc Surg 110: 36-45, 1995.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27: 201-207, 1995.
9. Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang C, Fang HS. Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height. Metabolism 5: 328-45, 1956.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

CE

Hemochron®

Whole Blood Microcoagulation System

Heparin responstest (HRT)

Indlægsseddel
Dansk

BRUGSANVISNING

HEMOCHRON® HRT er fremstillet til *in vitro* diagnostisk heparin dosisresponsevaluering. HEMOCHRON HRT480 er beregnet til anvendelse i invasive kardiologiske procedurer, der kræver moderate til høje niveauer af systemisk indgivelse af heparin. De kaolin-aktiverede HRT-analyser kan også anvendes til patienter, der modtager aprotinin. HRT480 skal anvendes sammen med fastlagte HEMOCHRON proceduremæssige retningslinjer med HEMOCHRON model 401, 801, 8000 og *Response*.

Til *in vitro* diagnostik brug

RESUME OG FORKLARING

De antikoagulerende egenskaber hos heparin anvendes under mange invasive procedurer som modvægt til de trombotiske tendenser, som er resultatet, når blod udsættes for fremmede overflader. Det nødvendige niveau af antikoagulering varierer med proceduren samt dens varighed. Ofte udføres activated clotting time (act) ved sengekanten for at overvåge antikoagulationen før, under og efter invasive procedurer til begrænsning af blødning og trombotiske komplikationer. Act-måltider er blevet fastlagt for hver indstilling[1, 2], hvilket giver en indikation af tilfredsstillende antikoagulation, samtidig med at indgivelse af for meget heparin undgås. Større koncentrationer af heparin under bypass-procedurer kan korrelere med større postoperativt blodtab[3], hvilket viser værdien af præcis regulering af heparin inden for målområdet.

Selv ved omhyggelig overvågning hæmmes effektiv heparinterapi af den uforudsigelighed, som skyldes den uundgåelige variation af de forskellige analyser[4] samt en stor varians i patientrespons. Bull, et al[1] viste, at den mængde heparin, der kræves til at frembringe et målniveau for antikoagulering under bypass-kirurgi varierer med en faktor tre fra patient til patient. Det er derfor klart, at håndteringen af heparinterapi, der er baseret på empiriske doseringsprotokoller (f.eks. dosis/kg legemsvægt) vil være særdeles utilstrækkelig for et stort antal patienter[1].

Heparin responstest
HRT kan anvendes sammen med det injicerbare heparinpræparat leveret af det enkelte hospitals apotek. HRT beregner relevant dosering af heparin ved at give en *in vitro*-evaluering af patientens modtagelighed for heparin i HRT-glasset. Det bestemmer den dosis heparin, der kræves for at bringe selv den mest resistente eller modtagelige patient frem til den relevante ACT-måltid. Analyser har vist, at brugen af RxDx systemet giver optimale resultater og forbedrede kliniske resultater, hvilket fører til reduktion i omkostningerne ved kirurgi[5, 6]. Data viser, at kørsel af HRT på denne måde giver mulighed for nøjagtig forudsigelse af in vivo-respons for heparin fra en *in vitro*-analyse[7, 8].

HRT480 testen er tilgængelig med enten Celite® (diatoméjord) eller kaolin-aktivatorer. Celite-aktiveret HRT test er ikke beregnet til brug med protease inhibitor aprotinin (Trasylol®, Bayer Corporation), som kan indgives til reduktion af post-operativ blødning, specielt under kardiopulmonær bypass-kirurgi, og kan forlænge den Celite-aktiverede HRT. Kaolin reagerer ikke på moderate doser aprotinin. Kaolin-aktiveret HRT kan anvendes til heparin dosisresponsevaluering hos patienter, uanset om de får aprotinin.

HRT udføres ved hjælp af HEMOCHRON Whole Blood Coagulation instrument model 401, 801, 8000 eller *Response*. HRT indeholder de reagenser, der kræves til at udføre en ACT test samt en relevant mængde af heparin fra en svinetarmslimhinde.

HRT er baseret på princippet med en dosisresponskurve, der blev publiceret af Bull, et al in 1975[1]. Patientfuldblod anvendes til at udføre en basislinje-ACT og en HRT, som indeholder 3 enheder/ml heparin. Der fremstilles en heparindosiskurve for hver enkelt patient. Ved hjælp af disse resultater og patientdata bestemmes den enkelte patientens behov for heparin i enheder/ml. Bolusdosen beregnes på basis af patientens blodvolumen og køn.[9] Dette kan beregnes automatisk ved hjælp af HEMOCHRON *Response* (softwareversion 2.0 eller nyere) eller 8000, eller ved manuelt at bruge det medfølgende regneark.

REAGENSER

HEMOCHRON HRT prøveglas er beregnet til brug med friskt fuldblod. Prøveglassene indeholder en klargjort frysetørret USP-karakteriseret heparin med tilføjet aktivator, stabilisatorer og pulverformer.
- Hvert R-HRT480P-glas indeholder de tilsvarende 6 USP-enheder af heparin fra svineslimhinde (3 enheder/ml i blod), diatoméjord, stabilisatorer og pulverformer.
- Hvert R-HRT480PK-glas indeholder de tilsvarende 6 USP-enheder af heparin fra svineslimhinde (3 enheder/ml i blod), kaolin, stabilisatorer og pulverformer.

OPBEVARING OG STATIBITET

HEMOCHRON HRT-prøveglassene bør opbevares i kontrolleret stuetemperatur (15 - 30°C). HRT-glassene er stabile indtil den anførte udløbsdato. Undgå at udsætte HRT-sættene for temperatur over 30°C i længere tid ad gangen.

PRØVETAGNING OG HÅNDTERING

BEMÆRK: Angående procedurer for åben brystkasse skal prøver for HRT-udførelse indsamles post-sternotomi[11]. For alle andre anvendelser skal prøver for HRT-udførelse indsamles fra venelinjen, hvis det er muligt. I alle tilfælde skal HRT udføres inden for tredive (30) minutter før tilførsel af heparin for at maksimere nøjagtigheden for forudsigelse af heparin. Hvis de 30 minutter overskrides, skal HRT-testen gentages.

Medfølgende materiale
- HRT-prøveglas (Celite eller kaolin-aktiveret, efter hvad der er relevant).
- HRT-regneark (til manuel beregning, hvis det er nødvendigt).

Materialekrav
- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 eller to 401.
- 5 ml sprøjter uden silikone og heparin til prøvetagning af blod.
- Nr20 mål eller større lige nål til overførsel af blodprøver til prøveglas.
- ACT-prøveglas: FTCA510 (sort top) eller FTK-ACT (guld top), efter hvad der er relevant.

Forsigtig: Enhver sikkerhedsforanstaltning skal tages ved at anvende korrekt metode med sprøjter for at undgå, at der sker uheld med nålestik.

Ved prøvetagning af blod skal den korrekte metode (A eller B) overholdes:
A. Indlægges i vene eller arteriel blodbane. (Hent ikke blod fra en slange til heparin eller indlagt heparinlås).
 1. Afbryd væskedrop, hvis det er nødvendigt.
 2. Når der anvendes en to-sprøjtemetode, skal der udtrækkes to 5 ml sprøjter, og den første sprøjte skal kasseres.
B. Ekstrakorporal blodbaneport.
 1. Skyl den ekstrakorporale slange til blod ved at trække den tilbage og kassere 5 ml blod.
 2. Træk 5 ml fuldblod ind i en 5 ml sprøjte.

TESTPROCEDURE

Hvis der anvendes HEMOCHRON *Response* (softwareversion 2.0 eller nyere) eller 8000, vil systemsoftwaren kvantificere heparindosen, baseret på HRT-prøveresultater samt oplysninger, der er angivet af brugeren, sammen med basislinje-ACT-resultater. Hvis der anvendes HEMOCHRON *Response* (softwareversioner tidligere end 2.0), 401 eller 801, skal regnearket til HRT-beregning, der følger med testsættet til beregning af heparindosis, bruges. Hvis der anvendes Celite-aktiverede HRT-prøver, skal der bruges en FTCA510 (sort top) ACT. Hvis der anvendes kaolin-aktiveret HRT, skal der bruges en FTK-ACT (guld top).

Anbefalet protokol
1. Inden for 30 minutter før indføring af heparin i patienten, skal der samtidigt udføres en basislinje-ACT (se ACT-pakkens indlægsseddel angående oplysninger) og en HRT til heparin bolusdosisberegning. Fra sprøjten til prøvetagning skal der dispenseres nøjagtigt 2,0 ml blod i HRT-glasset. Tryk samtidigt på knappen START for den relevante HEMOCHRON prøvebrønd.
2. Omryst straks prøveglasset kraftigt ved at vende det på hovedet ti gange.
3. Sæt HRT-prøveglasset i den relevante HEMOCHRON prøvebrønd. Roter hurtigt glasset med uret. Se den relevante brugervejledning til instrumentet angående yderligere oplysninger.
4. Fra den samme sprøjte til prøvetagning skal der dispenseres nøjagtigt 2,0 ml blod i ACT-glasset. Tryk samtidigt på knappen START for den relevante HEMOCHRON prøvebrønd.
5. Omryst straks prøveglasset kraftigt ved at vende det på hovedet ti gange.
6. Sæt ACT-prøveglasset i den relevante HEMOCHRON prøvebrønd. Roter hurtigt glasset med uret. Se den relevante brugervejledning til instrumentet angående yderligere oplysninger.
7. Når indikatoren afgiver lyd, skal prøveresultatet registreres.
8. Bestem heparin bolusdosen. Se dosisberegningerne nedenfor.
9. Udfør en ACT fem (5) minutter post-heparinbolus for at verificere, at målniveauet for antikoagulering er nået. Skulle en efterfølgende dosis være nødvendig, henvises til oplysninger om Efterfølgende dosering nedenfor.
10. Overvåg ACT gennem hele forløbet, og indfør en yderligere dosis heparin, hvis det er nødvendigt.

Dosisberegninger
Hvis der anvendes HEMOCHRON *Response* (softwareversion 2.0 eller nyere), henvises der til HEMOCHRON *Response* RxDx brugervejledningen angående detaljerede oplysninger om brug af det automatiserede beregningssystem. Hvis der anvendes HEMOCHRON 8000, skal vejledningerne i brugervejledningen til instrumentet følges. Hvis der anvendes HEMOCHRON *Response* med softwareversioner tidligere end 2.0, HEMOCHRON 401 eller 801, skal de medfølgende anvisninger til HRT-regnearket i dette sæt til beregning af heparindosis følges.

Efterfølgende dosering
Hvis målniveauet for antikoagulering ikke er nået, eller ACT-resultaterne er under målniveauet under proceduren, kan der bestemmes en yderligere heparindosis i HEMOCHRON *Response* (softwareversion 2.0 eller nyere) eller 8000, eller ved at anvende følgende formel:

$$\text{Efterfølgende dosering} = \frac{\text{Mål ACT - Aktuel ACT*}}{\text{(Post-bolus ACT - Basislinje ACT)/indledende heparindosis}}$$

*Aktuel ACT = Post-heparin ACT af præ-bypass patient eller status ACT for patient med bypass

En ACT skal udføres i 5 minutter efter tilførsel af den yderligere dosis for at verificere, at målniveauet for antikoagulering er nået. Som ved andre *in vitro* testprocedurer, bør HRT-resultatet aldrig erstatte den behandlende læges kliniske vurdering.

ADVARSEL VED BRUG AF PRODUKTET

BEMÆRK: Overhold altid de universelle sikkerhedsforanstaltninger.
1. Blodprøverne skal overføres med en relevant overførselsnål til at perforere proppen.
2. Brug altid en tohåndsmetode til overførsel af blod. Den ene hånd holder fast på glasset, mens den anden hånd dispenserer blodprøven fra sprøjten.
3. HRT-prøveglassene er fremstillet af glas. De kan knække eller blive beskadiget, hvis de mishandles. Undgå at tabe eller kaste glassene.
4. HRT-prøveglassene indeholder en partikelaktivator (Celite eller kaolin) samt et materiale af biologisk oprindelse (heparin). Undgå at håndtere materialet, forstøve det eller indtage det.
5. Alle brugte glas, der indeholder humant afledt blod, skal kasseres i relevante beholdere til biologiske produkter.
6. Fjern ikke propperne ved levering af en blodprøvetagning til glasset.

YDEEVNE

HRT-resultatet er en indikator for heparin-modtagelighed hos den enkelte patient. Lavere HRT-værdier angiver en mere heparin-resistent patient, der kræver en højere heparin bolusdosis for at nå målniveauerne for antikoagulering. Publicerede kliniske rapporter har vist, at anbefalede doser af HRT kan variere fra 50 % til 200 % af standard empirisk dosering.[5, 7].

Præcision
Reproducerbarhed blev bestemt ved hjælp af HEMOCHRON kvalitetskontrol for HRT.

	Niveau 1				Niveau 2			
R-HRT480P	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Kombineret	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Kombineret
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Gennemsnit	137	140	136	136	337	344	343	342
Std.afv	1.0	7.0	9.0	6.1	2.6	6.7	8.7	7.1
CV %	0.7	5.0	6.6	4.5	0.8	1.9	2.5	2.1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Gennemsnit	139	134	131	134	336	331	326	331
Std.afv	0.6	2.9	1.0	3.4	10.0	12.4	0.8	8.8
CV %	0.4	2.2	0.8	2.5	3.0	3.8	0.3	2.7

Resultater fra kaolin-aktiveret dosering hos hjertekirurgiske patienter, der behandles med aprotinin
Kliniske data blev indsamlet to steder, efterfulgt af institutionel godkendelse. Doseringsberegning hvert sted blev udført manuelt af den person, der foretog perfusionen under kørsel af analyserne.

Effektiviteten af de hrt-beregnede doser opsummeres i tabellen nedenfor. Procentdelen af patienter, der fik dosen som kvantificeret af kaolin-hrt-prøver, vises under overskriften "doseret som anbefalet".

Dosering Af Heparin

Sted	Ant. Patienter	Doseret Som Anbefalet #	(%)	Mål Act	Pt.'s Opnåede Mål #	(%)	Heparindosis (x 1000IU) Middel + SD	Område
1	77	76	(99)	120	74	(97)	Ikke Indrapporteret	
2	42	39	(86)	Basislinje	30	(84)	194.4 + 56.3	95 – 420

Disse data afspejler dosiseffektiviteten for kaolin-systemet i det tilstedeværende aprotinin. Brede dosisområder forventes i en befolkningsanalyse som følge af den enkelte patients modtagelighed for heparin.

BEGRÆNSNINGER I PROCEDUREN

HRT påvirkes af dårlig metode i testproceduren. Korrekte prøve/reagensblanding kræves for at få præcise og nøjagtige testresultater. Følgende tilstande kan have indflydelse på testresultater eller være misvisende ved fortolkningen af tests.
1. Uventet tidlig antikoagulering med høje niveauer af heparin. Små mængder heparin i den præ-operative patient (basislinje ACT < 220 sekunder) vil ikke have indflydelse på nøjagtigheden af den beregnede dosis, der kræves for at nå måltiden. HRT-testen kan anvendes, hvis basislinje-ACT er mindre end 220 sekunder.
2. Niveauet for den beregnede heparindosis' nøjagtighed med en hvilken som helst dosisresponsmetode påvirkes af nøjagtigheden af det beregnede blodvolumen. Selvom beregningerne af blodvolumen, der er baseret på køn, højde og vægt, normalt er nøjagtige, kan en ekstrem variation i forventet blodvolumen forekomme hos patienter med usædvanligt høje eller lave mængder fedtvæv, store mængder intravenøs væsketilførsel samt andre medicinske og fysiologiske tilstande, der kan påvirke blodvolumen.
3. Andre medikamenter, der er kendt for at ændre patientens fysiologiske tilstand (f.eks. nitroglycerin, proteaseinhibitorer) kan indvirke på HRT-resultaterne eller behovene for heparin. Som ved andre *in vitro* testprocedurer, bør HRT-testresultaterne aldrig erstatte den behandlende læges kliniske vurdering.
4. Kun kaolin-aktiverede R-HRT480PK-glas må anvendes til patienter, der modtager aprotinin. Der er ikke foretaget analyser ved anvendelse af andre antifibronolytiske stoffer.
5. *In vitro*-analyser har vist en stigning af den HRT-beregnede dosis ved koncentrationer af aprotinin, der overstiger 500 KIU/ml blod, når det kaolin-aktiverede system anvendes.8
6. De testresultater, der ikke stemmer overens med de forventede værdier, bør verificeres og derefter evalueres ved hjælp af andre diagnostiske metoder.

KVALITETSKONTROL (QC)

Rutinekvalitetskontrol og registrering bør være en del af et omfattende kvalitetssikringsprogram. HEMOCHRON Whole Blood Coagulation System kvalitetskontrolprodukter er tilgængelige og gør rutinemæssig QC praktisk og økonomisk overkommelig.

Daglig QC af instrumentet
HEMOCHRON instrumenter skal kvalitetskontrolleres på to niveauer for hver 8 timers brug.

Som hjælp til daglig QC er elektronisk systemverificering af glas tilgængelig, så der kan foretages kvalitetskontrol af instrumentet på flere niveauer (normal og unormal). Et temperaturverificeringsglas findes også til brug hver sjette måned til at verificere, at instrumentet har den korrekte temperatur 37°C + 1 °C. Enhver fejl i temperaturkontrolsystemet vises også på instrumentets LCD-skærm.

QC af HEMOCHRON prøveglas
Alle kasser med HEMOCHRON prøveglas skal valideres mindst én gang før brug. Dette kan opnås ved at anvende den relevante HEMOCHRON flydende kvalitetskontrol. Acceptable ydelsesområder for prøveglassene findes i hvert produktsæt til HEMOCHRON kvalitetskontrol. Når hver eneste kasse med prøveglas er verificeret, skal tabellen "Ydeevne verificeret", der findes på siden af hver kasse med prøveglas, udfyldes. Denne kasse er nu "UNDER KONTROL", og kræver ingen yderligere væskekvalitetskontrol, medmindre der konstateres en ændring i kliniske resultater.

BEMÆRK: Hvis flere kasser modtages i samme levering, anbefales det at validere hver kasse før brug.

REFERENCER

1. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation, II. The use of a dose response curve to individualize heparin and protamine dosage. J Thorac Cardiovasc Surg 69: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Haddon WS, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973.
5. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. J. Thorac Cardiovasc Surg 110: 36-45, 1995.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27: 201-207, 1995.
9. Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang C, Fang HS. Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height. Metabolism 5: 328-45, 1956.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, Juli 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.