

Balanceren

op de grens teveel en te

Orale antistollingstherapie werkt effectief, maar de dosis luistert nauw. Teveel antistollingsmiddel kan leiden tot bloedingen en bij een te lage dosering dreigt trombose. De protrombinetijd test biedt een uitstekend instrument om de therapeutische dosis te regelen. Internationaal gestandaardiseerde kalibratieprocedures maken de test onafhankelijk van reagens en apparaat.

De protrombinetijd test (PT-test) is de meest gebruikte methode om het bloedstollingsniveau te meten. De test bootst in feite *in vitro* het stollingsproces na. Aan het patiëntenplasma wordt stollingsreagens toegevoegd. Volgens wordt de stolling gedetecteerd en de stoltijd gemeten. Als stollingsreagens wordt *tissue factor* of weefseltromboplastine gebruikt, afkomstig uit humaan of dierlijk hersenweefsel. Dit is een stof die ook *in vivo* het stollingsproces activeert. Het was de Amerikaanse onderzoeker Armand J. Quick, die al in 1935 deze *in vitro* stolling uitvond en gebruikte om het stollingsmechanisme te bestuderen. Quick maakte gebruik van *tissue factor* afkomstig uit konijnenhersen. Pas toen later de antistollingstherapie opkwam, ontstond er behoefte aan een routine bloedstollingstest waarmee deze therapie gecontroleerd kan worden. Verschillende fabrikanten hebben op basis van Quicks oorspronkelijke test modificaties ontwikkeld en op de markt gebracht. Deze commerciële tests blijken echter in eenzelfde plasmamonster soms sterk verschillende stollingstijden

te meten. De verschillen worden veroorzaakt door verschillen in samenstelling van het stollingsreagens. *Tissue factor* uit konijnenhersenweefsel geeft een andere stoltijd dan *tissue factor* afkomstig uit bijvoorbeeld runderhersenweefsel.

Om tot uniforme meetuitkomsten te komen zijn internationale standaardisatie en kalibratieprocedures noodzakelijk. Dr. Ton van den Besselaar (LUMC, Leiden) zit midden in deze problematiek. Hij is biochemicus en hoofd van het RELAC, het Nederlandse referentielaboratorium voor antistollingscontrole: "In de jaren tachtig is een methode ontwikkeld om de stollingstijd om te rekenen naar een INR-waarde, de **International Normalised Ratio**. Bij gezonde mensen is deze INR-waarde gemiddeld gelijk aan 1. Bij de meeste patiënten die anticoagulantia slikken moet deze INR-waarde liggen tussen de 2,5 en de 3,5. Bij een te hoge INR is de stolling te langzaam (bloedingsrisico) en moet de dosering naar beneden worden bijgesteld en bij een te lage INR (tromboserisico) omgekeerd. Met de INR-waarde hebben we een uniforme maat in handen, die internationaal wordt gebruikt en die onafhankelijk is van waar, door wie en met welke apparatuur de test wordt uitgevoerd." Om de INR-waarde te kunnen meten moeten fabrikanten hun antistollingsreagentia laten kalibreren door erkende en gespecialiseerde referentielaboratoria. Van den Besselaar: "De meest constante en goed te standaardiseren referentiemethode is de zogenaamde

waterbadmethode. Een klassieke, manuele test waarin het stollingsproces visueel wordt gevolgd en de stollingstijd met de stopwatch wordt gemeten. Het lijkt vreselijk ouderwets, maar het is de enige methode die onafhankelijk is van tijd, plaats en apparaat. Voor elk reagens wordt op deze wijze de **International Sensitivity Index (ISI)** vastgesteld en op de verpakking vermeld. Met deze index is het mogelijk de gemeten stoltijd om te rekenen naar INR-waarde. In de moderne computergestuurde analysers wordt de ISI van het gebruikte reagens voorgeprogrammeerd en aan de hand van deze index wordt de gemeten stoltijd automatisch omgerekend naar de INR-waarde.

Point-of-care
Sinds enkele jaren is de PT-test ook als point-of-care test op de markt. Met een klein en eenvoudig apparaatje kan de patiënt thuis een stollingstest doen. Het verschil met de traditionele laboratoriummethode is dat in de point-of-care tests wordt gemeten in bloed in plaats van in plasma en dat er wordt gewerkt met disposable teststrips die gedroogd reagens bevatten. Eén druppel bloed is voldoende om binnen enkele minuten de uitslag op de bloedstollingsmeter af te lezen. Ook in deze test wordt gebruik

Internationaal
gestandaardiseerde
ijkprocedures, ook
voor de zelftest

tussen weinig

Thuis testen

Tijdens een onlangs in België gehouden seminar¹ over zelfcontrole bij antistollingstherapie zijn de conclusies eensluidend: zorgvuldige begeleiding en training zijn noodzakelijk. Mits voldaan aan deze randvoorwaarden blijken zelfstandigheid en bewegingsvrijheid motiverend te werken waardoor patiënten regelmatig monitoren en hun dosering aanpassen. Hoe beter de patiënt binnen de toegestane grenzen van de dosering blijft, hoe kleiner de kans op bloedingen of bloedstolsels. Onder meer Duits onderzoek heeft laten zien dat daarmee substantieel kan worden bespaard op behandelingskosten. In Nederland, met haar unieke organisatie van de trombosediensten (zie 'Cijfers in Beeld'), is de behoefte aan zelfcontrole lager. Toch is ook in ons land een rol voor de point-of-care test weggelegd, bijvoorbeeld als patiënten levenslang onder een antistollingsbehandeling staan. Op dit moment voeren enkele trombosediensten, gesteund door de industrie, een onderzoek uit bij een groep patiënten, waarin de onderzoekers proberen helder te krijgen voor wie en onder welke voorwaarden de zelftest voordelen biedt ten opzichte van de traditionele bloedstollingscontrole. Eind dit jaar hoopt men de resultaten te presenteren.

1. Self-control and self-management of anticoagulation: a role in the Belgian setting?, Leuven, October 15th 1999

sitaire, medische en industriële centra werken samen in de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) om onder andere standaardprocedures, kalibratieprotocollen en nomenclatuur te ontwikkelen. Van den Besselaar: "Een subcommissie van de ISTH heeft adviezen uitgebracht aan een commissie van de WHO die op haar beurt richtlijnen voor kalibratie heeft gepubliceerd. In 1999 zijn hierin de richtlijnen opgenomen voor de kalibratie van point-of-care coagulometers." Patiëntenbloedmonsters en normale bloedmonsters moeten worden gemeten met zowel de point-of-care test als met de standaardreferentietest. Aan de hand van deze metingen wordt een kalibratiecurve opgesteld. De kalibratie-data worden opgeslagen in een chip op een codesleutel. De fabri-

kant levert bij elke batch reagensstrips de bijbehorende codesleutel die de patiënt zelf in de bloedstollingsmeter aanbrengt. De ingebouwde microprocessor leest de kalibratiegegevens in en rekent de bloedstollingstijd om in de INR-waarde.

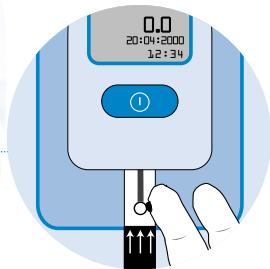
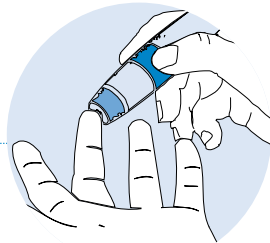
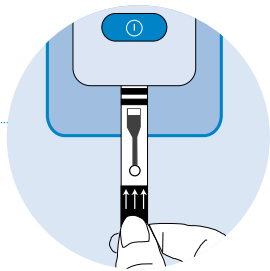
"Een probleem waar we nu in de praktijk nog tegenaan lopen is dat de INR-waarde, gemeten met de point-of-care test, soms enkele tienden van een INR-eenheid afwijkt van de INR-waarde gemeten met de laboratoriumtest. Sommigen vinden dat daarom de point-of-care bloedstollingsmeter zou moeten worden voorzien van een fijnregeling waarmee de gebruiker zelf de kalibratie kan corrigeren. De discussie onder fabrikanten en deskundigen spitst zich nu toe op de vraag of de kwaliteit van de test en de veiligheid van de patiënt hiermee zijn gediend."

Training

Natuurlijk betekent het beschikbaar komen van zelftestsystemen een geweldige vooruitgang voor de bewegingsvrijheid van de patiënt. Hij/zij kan immers zelf op elk tijdstip en op elke plaats zijn/haar bloedstollingsniveau meten en indien nodig de dosering aanpassen. "Toch mogen we enkele praktische bezwaren niet uit het oog verliezen," vindt Van den Besselaar. "Zo is niet elke patiënt in staat om geheel zelfstandig de test uit te voeren. Hij/zij moet bijvoorbeeld zichzelf in de vinger prikken en de druppel bloed binnen vijftien seconden op de teststrip hebben aangebracht. Dat vergt wel enige vaardigheid en handvastheid. Voor het interpreteren van de uitslag is een zekere intelligentie vereist. De praktijk leert dat voor goed en verantwoord gebruik van de zelftest in elk geval een grondige training is vereist." ●

Marian van Opstal

Een druppel bloed wordt aangebracht op de reagensstrip, die voorzien is van een code-chip met kalibratie informatie. Binnen enkele minuten is de stoltijd als INR-waarde afleesbaar op het display.



gemaakt van tissue factor als stollingsreagens, dus ook hier is kalibratie van het reagens noodzakelijk om de gemeten stollingstijd om te rekenen naar INR-waarde. Stollingsdeskundigen van univer-