

REF	CONTENT	SYSTEM
07153414190	▽ 354	N. d'ident. 07 2006 0 cobas t 511 cobas t 711

Italiano**Informazioni relative al sistema**

Nome abbreviato	ACN (application code number – codice di applicazione)	Informazioni
PT Rec A	28080	% (risultato calibrato), secondi (risultato non calibrato), INR (calcolato in base all'MNPT e all'ISI)
PT Rec B	28100	INR (risultato calibrato), secondi (risultato non calibrato)
PT Rec C	28120	secondi (risultato non calibrato), INR (calcolato in base all'MNPT e all'ISI)

Per ulteriori informazioni, consultare la sezione "Calcolo e calibrazione".

Nome abbreviato	ACN (application code number – codice di applicazione)	Informazioni
Der Fib A	28260	Uso in combinazione con PT Rec A
Der Fib B	28280	Uso in combinazione con PT Rec B
Der Fib C	28300	Uso in combinazione con PT Rec C

Le tre applicazioni PT Der Fib sono identiche, possono però solo essere eseguite in combinazione con la corrispondente applicazione PT Rec, come indicato nella tabella.

Finalità d'uso

Test *in vitro* per la determinazione del tempo di protrombina e del fibrinogeno derivato nel plasma citratato sugli analizzatori **cobas t** indicati. Il tempo di protrombina viene impiegato per la valutazione della cascata coagulativa estrinseca nonché per coadiuvare la gestione della terapia con antagonisti della vitamina K. Il risultato del fibrinogeno derivato serve per coadiuvare l'esclusione di una carenza di fibrinogeno.

Sommario

La determinazione del tempo di protrombina (PT) secondo Quick¹ è un test di screening coagulativo globale per la valutazione sia della via estrinseca che di quella comune della cascata coagulativa (costituita dai fattori coagulativi II, V, VII e X nonché dal fibrinogeno).^{2,3}

Il test per il PT viene impiegato per il monitoraggio dei pazienti sottoposti a terapia con antagonisti della vitamina K,^{2,4,5} per lo screening preoperatorio per le coagulopatie o per il rilevamento di carenze di fattori ereditarie o acquisite.^{3,4} È anche un mezzo diagnostico per la coagulazione intravascolare disseminata (CID),^{6,7} per la valutazione della funzionalità epatica⁸ o per carenze della vitamina K^{2,6,7} dovute ad una grave malnutrizione o a disturbi del metabolismo della vitamina K, dato che i fattori II, VII e X sono dipendenti dalla vitamina K.

Il reattivo di PT può anche essere utilizzato per determinare le concentrazioni di fibrinogeno nell'intervallo normale impiegando l'applicazione per il fibrinogeno derivato dal tempo di protrombina (PT Der Fib).^{9,10}

Principio del test

Il test contiene tromboplastina e calcio che, aggiunti al plasma umano citratato, danno inizio all'attivazione della cascata coagulativa estrinseca.

Il tempo intercorso dall'aggiunta del reattivo al plasma fino alla formazione di un coagulo di fibrina viene misurato ed espresso in secondi, come INR (*International Normalized Ratio* – rapporto normalizzato internazionale) o in % della norma.^{2,3}

Inoltre, la variazione dell'assorbanza durante la determinazione del PT può essere impiegata per derivarne una concentrazione di fibrinogeno in mg/dL (fibrinogeno derivato dal tempo di protrombina).

Reattivi – soluzioni pronte all'uso**cobas t pack**

SR^a Reattivo liofilizzato di tromboplastina umana ricombinante, contenente una sostanza neutralizzante l'eparina, cloruro di calcio, stabilizzatori e tamponi.

a) *Start reagent*: reagente starter

SR si trova nelle posizioni A, B e C.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro* per i professionisti del settore sanitario. Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Rifiuti infettivi e microbici:

Avvertenza: trattare i rifiuti come materiale a potenziale rischio biologico. Smaltire i rifiuti a seconda delle istruzioni e procedure di laboratorio riconosciute.

Rischi ambientali:

Per garantire lo smaltimento sicuro, applicare tutte le normative locali rilevanti in materia di rifiuti.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

Il reattivo contenuto nella cassetta è stato assemblato in un'unità pronta all'uso (**cobas t pack**).

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas link**.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Conservare il **cobas t pack** in posizione verticale.

Stabilità del **cobas t pack** integro: fino alla data di scadenza indicata.

Stabilità del cobas t pack aperto:	
sull'analizzatore cobas t	per ciascun flacone: 10 giorni dopo ricostituzione

Non congelare.

Prelievo e preparazione dei campioni

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Plasma umano citratato al 3.2 %.

Impiegare provette standard per prelievi di campioni in materiale plastico o in vetro siliconato. Il rapporto tra sangue (9 parti) e soluzione di citrato di sodio (0.11 M; 1 parte) deve essere esattamente rispettato.^{11,12}

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

Importante: i valori INR possono risentire della contaminazione con gli ioni di magnesio nelle provette per il prelievo.¹³ Di conseguenza ogni laboratorio dovrebbe assicurarsi che la concentrazione degli ioni di magnesio nelle provette per il prelievo sia minima.¹⁴

Centrifugare 15 minuti a 2500 g oppure finché il conteggio delle piastrine è < 10000 piastrine/μL, quindi testare i campioni entro il periodo di stabilità indicato.

Stabilità:	
a 15-25 °C	12 ore
a -20 °C (± 5 °C)	7 settimane
a -80 °C (± 5 °C)	11 mesi

Le aliquote del plasma congelato devono essere scongelate entro 5 minuti a 37 °C a bagnomaria ed omogeneizzate agitandole con cautela ed evitando la formazione di schiuma. Analizzare i campioni scongelati entro 2 ore. Non ricongelare i campioni.

Materiali a disposizione

Vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

Materiali necessari (ma non forniti)

- Normale attrezzatura da laboratorio
- Acqua distillata o deionizzata
- Analizzatore di coagulazione **cobas t**. Per ulteriori materiali necessari consultare l'Assistenza Clienti del relativo analizzatore.

1. PT Rec

- [REF] 07530331190, Con 1, 20 x 1 mL
- [REF] 07532997190, Con 2, 20 x 1 mL
- [REF] 07575416190, PT Cal Set, 6 x 1 x 1 mL

2. PT Der Fib

- [REF] 08070920190, Der Fib Con, 20 x 1 mL

Esecuzione

Per una performance ottimale dei test, attenersi alle indicazioni riportate in questo documento. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare l'Assistenza Clienti dello strumento.

Roche non risponde delle performance delle applicazioni che non sono state validate dalla stessa Roche – tali performance devono quindi essere definite dall'utilizzatore.

Calcolo e calibrazione**1. PT Rec**

I risultati del test PT Rec possono essere espressi:

- come tempo (in secondi); il PT del paziente viene confrontato con quello di un plasma normale
- come percentuale (%) dell'attività normale
- come rapporto normalizzato internazionale (INR)

a. Calcolo dell'INR in base a ISI e MNPT (Mean Normal Prothrombin Time: tempo di protrombina normale medio)

Nei reagenti di tromboplastina, la sensibilità alla riduzione dei livelli dei fattori coagulativi dipendenti dalla vitamina K può variare in modo significativo. In assenza di correzione, ciò può provocare differenze inaccettabili nei regimi di dosaggio degli antagonisti della vitamina K.⁵ Per compensare le differenze tra le sensibilità della tromboplastina, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha introdotto l'indice di sensibilità internazionale (*International Sensitivity Index*: ISI), con il quale è possibile ottenere risultati indipendenti dal reagente, durante la fase stabile della terapia anticoagulante.¹⁵ L'ISI, specifico del lotto di reagente, viene impiegato per convertire il risultato di PT del paziente ottenuto in secondi (PT del paziente) nel rapporto normalizzato internazionale (INR), utilizzando la seguente formula:

$$\text{INR} = (\text{PT del paziente}/\text{MNPT})^{\text{ISI}}$$

Il valore MNPT è la media geometrica dei risultati del test PT, espressi in secondi, ottenuti da almeno 20 donatori sani.^{16,17}

Il valore dell'ISI di uno specifico reagente di tromboplastina viene rilevato tramite un confronto tra metodi, impiegando il reagente di tromboplastina da standardizzare e una tromboplastina di riferimento internazionale. Per la determinazione del valore dell'ISI si impiegano, a seconda di uno schema predefinito, sia plasmi normali che plasmi di pazienti sottoposti a terapia stabile con antagonisti della vitamina K.¹⁵

I tempi misurati con i due reagenti di tromboplastina vengono riportati, l'uno contro l'altro, su carta grafica doppio-logaritmica. Lo slope della retta di regressione ortogonale moltiplicato per il valore dell'ISI della tromboplastina di riferimento corrisponde al valore dell'ISI della tromboplastina in esame.¹⁵

I valori ISI e MNPT, specifici per ogni lotto di reagente, sono disponibili come codice a barre elettronico o foglietto relativo ai valori teorici elettronico, tramite cobas link.

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro lo Standard Internazionale dell'OMS per la tromboplastina ricombinante.

Alternativamente, i valori ISI e MNPT locali possono essere determinati impiegando PT Cal Set (per ulteriori informazioni, vedere la metodica relativa a PT Cal Set, REF 07575416190).

Si consiglia di utilizzare l'INR per la valutazione del PT nei pazienti sottoposti a terapia con antagonisti della vitamina K.^{18,19}

Gli intervalli terapeutici raccomandati per l'INR sono stati pubblicati.^{5,18,19,20}

b. Calibrazione del test PT Rec

Per la calibrazione del test PT Rec, impiegare la confezione di calibratori indicata nella sezione "Materiali necessari (ma non forniti)".

I. INR determinato mediante calibrazione

Alternativamente alla determinazione dell'INR attraverso i valori ISI e MNPT, è possibile determinare l'INR mediante la calibrazione dell'INR.

Per la calibrazione dell'INR utilizzare i livelli del calibratore 1-6 del PT Cal Set, indicati nella sezione "Materiali necessari (ma non forniti)" ed i valori INR ad essi assegnati, indicati nel foglietto allegato.

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro lo Standard Internazionale dell'OMS per la tromboplastina ricombinante.

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione almeno per ogni lotto di reagente.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue: all'occorrenza: ad es. se un controllo di qualità si trova al di fuori dei limiti definiti.

II. Calibrazione in %

Per la calibrazione in % della norma, utilizzare i livelli del calibratore 1-6 del PT Cal Set, indicati nella sezione "Materiali necessari (ma non forniti)" ed i valori % ad essi assegnati, indicati nel foglietto allegato.

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione almeno per ogni lotto di reagente.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue: all'occorrenza: ad es. se un controllo di qualità si trova al di fuori dei limiti definiti.

Tracciabilità: questo metodo è tracciabile ad un pool di plasmi preparato secondo DIN 58939.

2. PT Der Fib

Per PT Der Fib, una precalibrazione specifica per ogni lotto di reagente è disponibile come codice a barre elettronico, fornito tramite **cobas link** e applicato automaticamente dallo strumento. Per questo test non è necessaria nessun'altra calibrazione.

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro il metodo Fibrinogen, disponibile sugli analizzatori di coagulazione **cobas t** e quindi tracciabile allo Standard Internazionale dell'OMS per il plasma Fibrinogen.

Controllo di qualità

Per la verifica dell'accuratezza e della riproducibilità dei risultati è necessario l'impiego di controlli.

Per il controllo di qualità, impiegare le confezioni di controlli indicate nella sezione "Materiali necessari (ma non forniti)".

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Non è stata osservata alcuna influenza sui risultati fino alle concentrazioni elencate:

1. PT Rec

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione
Bilirubina coniugata	15 mg/dL
Bilirubina non coniugata	40 mg/dL
Emoglobina	200 mg/dL
Intralipid	500 mg/dL

La presenza di anticoagulanti lupici può provocare tempi di coagulazione prolungati e quindi alterare i valori in % della norma ed i valori INR.

Farmaci: non si è osservata alcuna interferenza a concentrazioni terapeutiche impiegando le più comuni famiglie di farmaci.^{21,22}

L'N-acetilcisteina (NAC) influisce sulla coagulazione e prolunga il tempo di coagulazione PT, alterando quindi i valori in % della norma ed i valori INR. Ciò va considerato quando si usa il test PT Rec per valutare la funzionalità epatica nel contesto della terapia di un'overdose da acetaminofene.

In casi molto rari, la gammopatia monoclonale (paraproteinemia) può causare risultati inattendibili.²³

2. PT Der Fib

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione
Bilirubina coniugata	30 mg/dL
Bilirubina non coniugata	30 mg/dL
Emoglobina	75 mg/dL
Intralipid	300 mg/dL

Nel codice a barre elettronico per il test PT Der Fib è disattivata la segnalazione con il messaggio relativo all'indice H. Pertanto i risultati del test PT Der Fib saranno segnalati esclusivamente con i messaggi relativi agli indici I e L.

Dal momento che il risultato per il fibrinogeno è alterato nei pazienti con un tempo di coagulazione prolungato,²⁴ il test PT Der Fib non può essere utilizzato per questi pazienti.

Farmaci: non si è osservata alcuna interferenza a concentrazioni terapeutiche impiegando le più comuni famiglie di farmaci.^{21,22}

3. Informazioni generali

Criterio di valutazione: recupero entro $\pm 10\%$ del valore iniziale.

Le interferenze da lipemia, emoglobina e bilirubina sono state testate secondo Glick.²⁵

Non è stata osservata alcuna interferenza significativa in un pool di plasmi con l'INR di 2.4, addizionati con eparina fino alla concentrazione di 1.0 IU/mL per UFH e di 1.5 IU/mL per LMWH.

L'attività fibrinolitica della streptochinasi (coagulo di fibrina e distruzione del fibrinogeno) prolunga i tempi di coagulazione, alterando i valori in % della norma, i valori INR e PT Der Fib.

La presenza di inibitori diretti della trombina, quali l'argatroban, la bivalirudina ed il dabigatran, o di inibitori del fattore X attivato (FXa), quali l'edoxaban ed il rivaroxaban, nel campione influenza i risultati dei test PT Rec (prolungamento in [sec], aumento in [INR], decremento in [%]) e PT Der Fib, il che può essere importante dal punto di vista clinico.

La presenza di oritavancina (Orbactiv) nel campione influenza i risultati di PT Rec e PT Der Fib.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Cicli di lavaggio extra: l'uso dei lavaggi extra è obbligatorio quando certe combinazioni di test vengono eseguite insieme sugli analizzatori **cobas t**. Per ulteriori istruzioni, consultare la versione più recente dell'elenco dei possibili carry-over allegato alla metodica relativa a CLEAN e Deproteinizer e rivolgersi all'Assistenza Utente. Se richiesto, i cicli di lavaggio extra/evulsione del carryover devono essere implementati prima di generare i report dei risultati con questo test.

Limiti ed intervalli

Intervallo di misura per PT Der Fib

180-500 mg/dL

Per PT Der Fib, i campioni con risultati che si trovano al di fuori dell'intervallo di misura devono essere misurati una seconda volta con un test standard per il fibrinogeno, ad es. il test Fibrinogen, su un analizzatore di coagulazione **cobas t**.

Valori di riferimento

Questi valori corrispondono ai 2.5° e 97.5° percentili dei risultati ottenuti con complessivamente 200 campioni di plasma umano.

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

1. PT Rec

8.40-10.6 secondi oppure 74.4-120 %

Valori > 100 % non hanno alcuna importanza clinica. I risultati con l'INR > 5 devono essere validati ripetendo la misura.

2. PT Der Fib

204-412 mg/dL

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La ripetibilità e la precisione intermedia sono state determinate usando campioni umani e controlli, eseguiti in conformità ai requisiti EP05 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) (2 aliquote per serie, 2 serie al giorno, 21 giorni)²⁶. Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

1. PT Rec

▪ Risultati in secondi

Campione	Media (s)	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS (s)	CV (%)	DS (s)	CV (%)
Con 1	8.96	0.0397	0.4	0.0635	0.7
Con 2	28.5	0.231	0.8	0.406	1.4

Campione	Media (s)	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS (s)	CV (%)	DS (s)	CV (%)
Plasma 1	9.10	0.0267	0.3	0.0389	0.4
Plasma 2	16.1	0.0500	0.3	0.120	0.7
Plasma 3	25.3	0.212	0.8	0.433	1.7
Plasma 4	42.4	0.297	0.7	0.602	1.4
Plasma 5	62.6	0.516	0.8	0.932	1.5

▪ Risultati in %

Campione	Media (%)	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS (%)	CV (%)	DS (%)	CV (%)
Con 1	106	1.15	1.1	1.75	1.7
Con 2	20.6	0.178	0.9	0.317	1.5
Plasma 1	102	0.733	0.7	0.999	1.0
Plasma 2	39.8	0.163	0.4	0.392	1.0
Plasma 3	23.6	0.207	0.9	0.432	1.8
Plasma 4	12.9	0.126	1.0	0.257	2.0
Plasma 5	4.26	0.0952	2.2	0.175	4.1

▪ Risultati in INR calcolato in base all'ISI

Campione	Media (INR)	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS (INR)	CV (%)	DS (INR)	CV (%)
Con 1	1.00	0.00435	0.4	0.00680	0.7
Con 2	2.74	0.0184	0.7	0.0332	1.2
Plasma 1	1.02	0.00463	0.5	0.00538	0.5
Plasma 2	1.67	0.00476	0.3	0.0107	0.6
Plasma 3	2.47	0.0174	0.7	0.0374	1.5
Plasma 4	3.87	0.0232	0.6	0.0482	1.2
Plasma 5	5.43	0.0393	0.7	0.0703	1.3

▪ Risultati in INR determinato in base alla calibrazione dell'INR

Campione	Media (INR)	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS (INR)	CV (%)	DS (INR)	CV (%)
Con 1	0.996	0.00384	0.4	0.00602	0.6
Con 2	2.80	0.0198	0.7	0.0352	1.3
Plasma 1	1.01	0.00289	0.3	0.00427	0.4
Plasma 2	1.68	0.00512	0.3	0.0114	0.7
Plasma 3	2.51	0.0182	0.7	0.0387	1.5
Plasma 4	3.99	0.0251	0.6	0.0503	1.3
Plasma 5	5.64	0.0415	0.7	0.0752	1.3

2. PT Der Fib

▪ Risultati in mg/dL

Campione	Media (mg/dL)	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS (mg/dL)	CV (%)	DS (mg/dL)	CV (%)
Der Fib Con	232	5.13	2.2	5.64	2.4
Plasma 1	261	4.32	1.7	4.32	1.7
Plasma 2	323	4.01	1.2	4.01	1.2
Plasma 3	437	13.0	3.0	17.2	3.9
Plasma 4	366	4.01	1.1	4.90	1.3

Confronto tra metodi

1. PT Rec

▪ INR calcolato in base all'ISI e all'MNPT

Il confronto dei valori INR del reattivo PT Rec sull'analizzatore **cobas t 711 (y)** con quelli ottenuti con un test di coagulazione automatico (x) ha prodotto le seguenti correlazioni:

Numero dei campioni misurati: 123

Deming²⁷

$$y = 1.028x + 0.0161 \text{ INR}$$

$$r = 0.999$$

Impiegando il reattivo PT Rec, i valori di PT erano compresi tra 0.979 e 5.44 INR.

▪ INR determinato in base alla calibrazione dell'INR vs. INR calcolato in base all'ISI e all'MNPT

Il confronto dei valori INR determinati con il reattivo PT Rec sull'analizzatore **cobas t 711** in base alla calibrazione dell'INR (y) con i valori INR calcolati sull'analizzatore **cobas t 711** in base all'ISI e all'MNPT (x) ha prodotto le seguenti correlazioni:

Numero dei campioni misurati: 123

Passing/Bablok²⁸

$$y = 1.006x - 0.00818 \text{ INR}$$

$$r = 1.000$$

Impiegando il reattivo PT Rec, i valori di PT erano compresi tra 0.973 e 5.46 INR.

2. PT Der Fib

Il confronto del risultato del fibrinogeno derivato misurato con il reattivo PT Rec sull'analizzatore **cobas t 711 (y)** con quello misurato con il reattivo Fibrinogen sull'analizzatore **cobas t 711 (x)** ha prodotto le seguenti correlazioni:

Numero dei campioni misurati: 101

Deming²⁷

$$y = 1.006x - 0.835 \text{ mg/dL}$$

$$r = 0.894$$

Impiegando il reattivo PT Rec, i valori del fibrinogeno derivato erano compresi tra 203 e 485 mg/dL.

Letteratura

- Quick J, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. American Journal of the Medical Sciences, Thorofare, N.J., 1935, 190: 501-511.
- Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical Use of the Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time for Screening. Clin Lab Med 2014; 34:453-477.
- Tripodi A, Lippi G, Plebani M. How to report results of prothrombin and activated partial thromboplastin times. Clin Chem Lab Med 2016; 54(2):215-222.

- 4 Witt DM, Clark NP, Kaatz S, et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:187-205.
- 5 Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
- 6 Green D. Interpreting coagulation assays. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2010; 21 Suppl 1: S3-6.
- 7 Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(7):864-873.
- 8 Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liverfunction tests. *Postgrad Med J*. 2003; 79(932):307-312.
- 9 Macki IJ, Kitchen S, Machin SJ, et al. Guidelines on fibrinogen assays. *Br Journal of Haematol* 2003;121:396-404.
- 10 Miesbach W, Schenk J, Alesci S, et al. Comparison of the fibrinogen clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thromb Res* 2010;126:428-433.
- 11 CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- 12 CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- 13 Van den Besselaar AMHP, WPF Rutten, E Witteveen. Effect of magnesium contamination in evacuated blood collection tubes on the prothrombin time test and ISI calibration using recombinant human thromboplastin and different types of coagulometer. *Thromb. Res*. 2005;(113):239-244
- 14 Van den Besselaar AMHP, MMCL Hoekstra, E Witteveen. Influence of blood collection systems on the prothrombintime and international sensitivity index determined with human and rabbit thromboplastin reagents. *Am.J.Clin. Pathol*. 2007;(127):724-729.
- 15 WHO technical report series No. 889, 1999, Annex 3.
- 16 Poller L. The Prothrombin Time. WHO/LAB/98.3.
- 17 Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AMHP, et al. College of American Pathologists. Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:768-781.
- 18 Hirsch J, Dalen JE, Deykin D, et al. Oral Anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1995; 108: 231S-246S.
- 19 Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update, British Society for Haematology 2005;132:277-285.
- 20 BCGuidelines.ca, Guidelines & Protocols, Warfarin Therapy management; Effective Date: October 1, 2010
- 21 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- 22 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- 23 Huang H, Li H, Li D. Effect of serum monoclonal protein concentration on haemostasis in patients with multiple myeloma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Jul;26(5):555-9
- 24 Chitolie A, Mackie IJ, Grant D et al. Inaccuracy of the 'derived' fibrinogen measurement. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1994 Dec;5(6):955-7.
- 25 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 26 CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.

27 Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. *Clinical Chemistry* 2000;46(1):100-104.

28 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Per ulteriori informazioni, consultare l'Assistenza Clienti appropriata per il relativo analizzatore e le metodiche di tutti i componenti necessari.

Esiste la necessità di segnalare qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo, sia al fabbricante che all'autorità competente dello Stato membro in cui l'utilizzatore e/o il paziente è stabilito.

La sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni è disponibile sul seguente sito Web:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog.roche.com):

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reagente
	Calibratore
	Volume per la ricostituzione
	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606

