

Het middlewareprogramma

Als middlewareprogramma is gekozen voor het programma PoctExpert van de firma LabExpert.

Dit web-based programma (overal in te loggen) koppelt alle typen POCT-apparaten en ondersteunt de automatisering van het beheer van de gebruikers: de belangrijkste uitdaging voor alle POCT-teams vanwege de enorme beheerslast.

PoctExpert heeft o.a. een koppeling gerealiseerd met het totale personeelsbestand van het Maasstad Ziekenhuis. Alle gegevens van potentiële gebruikers zijn dus aanwezig en 'up to date' binnen PoctExpert (update elke 10 minuten). Gebruikers worden via PoctExpert geautoriseerd voor het gebruik van die typen POCT-meters waarvoor ze geschoold zijn. De scholing en herscholing wordt verzorgd door de AKC, waarbij in de opstartfase ruime ondersteuning is geboden door de firma HemoCue. De gebruikers melden zich aan in de meters m.b.v. hun gebarcodeerde personeelsnummer op de personeelspas, waardoor wordt vastgelegd wie op welk moment een POCT-meting gedaan heeft. Voordat de autorisatie tot gebruik van de meters verloopt, ontvangt de gebruiker vanuit PoctExpert automatisch een e-mailbericht. In deze e-mail bevindt zich een 'link' die verwijst naar een internetsite waarop zich een e-learningmodule voor de betreffende meter bevindt. Na het met goed gevolg afleggen van de e-learningtest wordt er een bericht gegenereerd voor PoctExpert waarmee de toegang tot de meters automatisch met 2 jaar verlengd wordt. Deze werkwijze zorgt naar schatting voor een reductie van ca. 2 fte in de beheerslast van de ca. 1000 gebruikers van de POCT-apparatuur!

De koppeling van PoctExpert aan het elektronisch

patiëntendossier (EPD) geeft o.a. de mogelijkheid van positieve patiëntenidentificatie. De patiënt waarbij een meting uitgevoerd gaat worden, wordt via het gebarcodeerde patiëntnummer op het polsbandje, aangemeld in de meter. De meter geeft daarop naam, geslacht en geboortedatum van de patiënt weer. Na meting wordt de uitslag door plaatsing van de meter op het docking station opgeslagen in het EPD. Controlemonsters worden eenmaal per week op twee niveaus door de POC-analisten gemeten. De totale inzet van mensen bedraagt 0,6 fte voor beide ziekenhuislocaties (inclusief inlooppreekuren).

Bloedglucose-uitslagen buiten het gebied van 2,4 - 24,6 mmol/l moeten uit een nieuw monster door het laboratorium worden bevestigd. Via POCExpert is zichtbaar waar dit achterwege wordt gelaten, waarop een corrigerend bericht naar de leidinggevende wordt verstuurd. Een probleem vormt het uitlenen van de eigen gebruikerspas aan niet getrainde invalkrachten. Het laboratorium signaleert dit via gebruikerstijden die de CAO-norm overschrijden en neemt dan contact op met de leidinggevende. Om tegemoet te komen aan de scholingsbehoefte is er een wekelijks inlooppreekuur ingericht.

Conclusie

Door zeer intensieve samenwerking tussen de leverancier van de meters, de softwareproducent en het laboratorium is een systeem ontwikkeld, dat met inzet van relatief weinig menskracht een sluitend beheerssysteem vormt. Het kan niet genoeg benadrukt worden dat dit alleen mogelijk werd door de zeer open en coöperatieve opstelling en intensieve samenwerking van de deelnemende drie partijen.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2011; 36: 39-43

Stand van zaken 'point-of-care' hemostasetesten

A.K. STROOBANTS¹ en G. PONJEE²

'Point-of-care'(POC)-testen hebben onmiskenbaar voordelen voor de kliniek en daarmee ook voor de patiënt. Ook op het gebied van de hemostase zijn verschillende POC-meters op de markt. Veruit de bekendste is de POC-INR-meting. Deze wordt op grote schaal landelijk gebruikt voor de controle van orale antistollings therapie bij doorgaans stabiel ingestelde patiënten die

door trombosediensten worden begeleid. Voor het gebruik van de POC-INR-meter in de klinische setting is nog onvoldoende onderzoek verricht. Op het gebied van POC-APTT-metingen blijkt het moeilijk te zijn om een accurate meting te ontwikkelen, echter voor de POC-'activated clotting time'(ACT)-meting ter controle van heparinetherapie lijkt wel een toekomst weggelegd. Veelbelovend zijn de resultaten van de tromboelastografie(TEG)meters die POC-gebruikt kunnen worden om een beeld te krijgen van de stollingsstatus van een patiënt. Deze meter wordt steeds meer gebruikt op de eerste hulp en in operatiekamers.

Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, Academisch Medisch Centrum¹; Klinisch Chemisch Laboratorium, MC Haaglanden² vanuit de werkgroep hemostase van de Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek

Correspondentie: dr. A.K. Stroobants, Academisch Medisch Centrum, Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam
E-mail: a.k.stroobants@amc.nl

Afkortingen: ACT, 'activated clotting time'; APTT 'activated partial thromboplastin time'; INR, 'international normalised ratio'; ISI, 'international sensitivity index'; POC, 'point of care'; PT, 'prothrombin time'; TEG, trombo-elastografie/trombo-elastometrie; VKA, vitamine-K-antagonist.

POC-PT/INR-test

Hoewel er al diverse POC-te-gebruiken meters voor hemostasetesten op de markt zijn (zie tabel 1), zijn deze nog maar mondjesmaat in gebruik in Nederlandse ziekenhuizen en huisartspraktijken. De meest bekende POC-hemostasemeting betreft de INR ter controle van orale antistollingstherapie.

De INR-meting, een internationaal gestandaardiseerde PT-bepaling, werd begin jaren 'tachtig van de vorige eeuw geïntroduceerd (1). Vanaf dat moment zijn er vele studies gewijd aan de analytische en preanalytische variabelen om de harmonisatie van de INR te bevorderen (2, 3). Daarbij is er zowel landelijk als internationaal een uitgebreid extern kwaliteitscontrole systeem voor de INR-meting ontwikkeld, waaronder de introductie van de zogenaamde 'international sensitivity index' (ISI), een maat voor de gevoeligheid van het reagens en het meetsysteem (4, 5). Bij praktisch alle thuisbehandelde patiënten met orale antistolling wordt in ons land de therapie-instelling gemonitord door een trombosedienst (6). De intensieve controle van de orale antistollingstherapie is echter relatief belastend voor de patiënt en mede hierdoor zijn er door diverse firma's meters ontwikkeld voor zelfmonitoring (7, 8). Behalve de patiëntvriendelijkheid heeft het zelfmeetsysteem als voordeel dat de INR frequenter kan worden gemeten, wat mogelijk leidt tot een betere instelling van de orale antistollingstherapie (6). Het zelfmeetsysteem is erg populair geworden bij de trombosediensten en bevatte in 2008 bij sommigen diensten al bijna 20% van de patiëntenpopulatie (9). Wat natuurlijk belangrijk is en zeker in de belangstelling staat, is de standaardisatie van de zelfmeters en de afstemming van de POC-verkregen INR-waarden met de reguliere laboratoriumuitslagen (10-12).

POC-PT/INR-meetprincipe

POC-PT/INR-metingen (zie tabel 1) zijn gebaseerd op een striptest waarop een druppel volbloed wordt gebracht. Terwijl bij de eerste POC-meters de detectie van de beweging van de rode kleur van het bloed resulteerde in een stolpuntuitslag op het moment dat de beweging stopte, wordt tegenwoordig gebruik gemaakt van een elektrochemische detectiemethode. De teststrook bevat tromboplastine en een substraat. Het tijdens de meting gevormde trombine splitst het substraat, waarbij een elektrochemisch signaal wordt opgewekt dat gemeten wordt en dat omgerekend wordt in INR-eenheden of seconden. De PT/INR-meters die momenteel op de markt zijn, zijn gekalibreerd met de plasmamethode (13).

Uitslagen van POC- en centrale metingen uitgedrukt in stoltijden komen vanwege de zeer verschillende meetprincipes en reagentia vaak niet overeen. Zelfs voor de INR-meting is dit het geval ondanks het bestaan en zorgvuldig vaststellen van de betreffende ISI's. De belangrijkste oorzaak is het verschil in gevoeligheid voor stollingsfactorconcentraties van de diverse meetsystemen (11, 12). Bij de trombosediensten krijgen de patiënten ieder hun eigen meter mee. De patiënten kunnen overgaan op het zelfmeetsysteem wanneer zij goed zijn ingesteld en een proeve van bekwaamheid voor het zelfmeten met goed gevolg hebben afgelegd

(9). Het ijken van de meters gaat hieraan vooraf, door de uitkomst van de meter te vergelijken met een laboratorium-INR of met een zogenaamde 'master'-zelfmeter die geijkt is op een meting in citraatplasma in het centrale laboratorium. Bij een discrepantie tussen zelfmeter en controlemeting (maximale variaties van 20% worden in de regel aangehouden) mag de patiënt zijn eigen stollingsstatus niet monitoren. Uit studies komt naar voren dat er geen significante toename is in bloeding en/of trombose bij patiënten met zelfmeting in vergelijking met patiënten, gecontroleerd door een INR-meting op de trombosedienst (14). Met andere woorden, ondanks de soms significante verschillen tussen de centrale en POC-INR-meting bij een individuele patiënt, is de klinische uitkomst niet significant verschillend.

POC-PT/INR in de kliniek

Het succes van de zelfmeetsystemen bij de trombosedienstpatiënt heeft geleid tot wensen voor het gebruik van de meetsystemen in een klinische setting. Er is een toenemende vraag naar een POC-PT/INR-meting op klinische afdelingen en de spoedeisende hulp (14). De voordelen van een POC-PT/INR-meting in het ziekenhuis zijn evident: De PT/INR-uitslag is direct beschikbaar ten tijde van het klinisch consult. De 'turn-around-time' van een decentrale meting is ca. 2 minuten, wat een zeer sterke verbetering is ten opzichte van de ca. 60 minuten die nodig zijn voor een centraal gemeten PT/INR, waarbij transport en het centrifugeren van het monster tijdrovend zijn. Een snellere interventie is daardoor mogelijk bij een afwijkende PT/INR-uitslag. Een ander voordeel voor de patiënt is dat er geen venapunctie nodig is maar een vingerprik voldoende is. Er kan daardoor worden volstaan met een klein monstervolume, waardoor met name bij kleine kinderen een PT/INR-controle minder bezwaarlijk is (14, 15).

De vraag is echter of een POC-INR-meting ook betrouwbaar is bij patiënten die opgenomen zijn in de kliniek. Deze patiënten zijn doorgaans zieker, eten minder, krijgen vaak comedicaatie, waaronder andere anticoagulantia dan de vitamine-K-antagonisten (VKA) en zitten meestal in een opstartfase van VKA terwijl de POC-meters vanuit trombosediensten alleen bij stabiel ontstolde patiënten worden gebruikt. Uit hierover gepubliceerde studies blijkt dat bij de combinatie van het orale anticoagulans warfarine met gefractioneerde of ongefractioneerde heparine POC-INR-bepalingen in sommige gevallen niet accuraat genoeg zijn (16, 17). Er zijn nog zeer weinig studies gepubliceerd waarbij POC-PT/INR-metingen in een klinische situatie zijn uitgevoerd (18). Met name de klinische uitkomst van een POC-INR-meting bij gebruik van een combinatie van de in Nederland gebruikelijke antistollingsmiddelen (Sintrom, Marcoumar, ongefractioneerde Leo-heparine en 'low molecular weight heparines') op de POC-INR-meting, dient nader te worden bestudeerd (17). Daarnaast spelen preanalytische variabelen in de kliniek een grote rol. De meting zelf met een decentrale INR-meter is goed door verpleegkundigen uitvoerbaar, echter het bijbrengen van nodige kennis over preanalyse en klinisch-chemi-

sche achtergronden en het vervolgens toepassen van die kennis in de praktijk, is iets dat meer inspanning vergt voor niet analytisch geschoolde beroepsgroepen. Wordt er niet gestuurd tijdens de vingerprik waardoor stollingsactivatie optreedt, wordt er rekening mee gehouden dat de apparatuur niet in de zon geplaatst wordt, wordt er gelet op de houdbaarheid van controlematerialen, worden de juiste acties ondernomen bij afwijkende uitslagen (19)? Ondersteuning vanuit het laboratorium heeft hierbij zeker een toegevoegde waarde. Het beseft dat decentraal gemeten waarden anders kunnen zijn dan centraal gemeten waarden is van belang. Het is bij het opzetten en onderhouden van een POC-netwerk een essentieel aandachtspunt om POC-resultaten geormerkt te rapporteren in het LIS en daarmee ZIS.

Ten slotte dient het kostenaspect van decentraal meten te worden meegewogen. De testen zijn duurder, maar ook de POC-beschikbaarheid leidt logischerwijs tot een toename in het aantal bepalingen (20).

POC-trombo-elastograaf

Clinici wensen echter niet alleen snelle controle van orale anticoagulantia, maar zijn zeker ook geïnteresseerd in POC-meting van andere hemostaseparameters. Bij patiënten die een operatie ondergaan is het van groot belang dat zowel het trombose- als het bloeding-

riscio zo goed mogelijk beperkt wordt. Ook in acute situaties als bij ernstige trauma's is een snelle inschatting van de stollingsstatus noodzakelijk. Interventies in het eerste uur na een trauma, het zogenaamde gouden uur, zijn immers bepalend voor de uitkomst (14, 15, 18).

Met behulp van een decentraal geplaatste trombo-elastograaf of trombo-elastometer (TEG) is het mogelijk om dicht bij de patiënt binnen 10 á 15 minuten een goed beeld van de stollingsstatus te krijgen. Er kan zelfs meer onderzocht worden dan bij de secundaire hemostase screeningstesten, want deze analysetechniek, in citraat-ontstold volbloed, verschaft gegevens over de primaire stolling, de aanwezigheid van voldoende stollingsfactoren, de remmers van de stolling en de fibrinolyse (21, 22). Dankzij deze eigenschappen kan tevens de invloed van medicatie op de stolling van een patiënt worden gevolgd. Deze techniek vindt haar toepassing voornamelijk in de acute geneeskunde, want zoals reeds genoemd kan het bij trauma van levensbelang zijn de stollingsstatus van een patiënt snel en adequaat in kaart te brengen om levensreddende handelingen tijdig uit te voeren. Een groot voordeel daarbij is dat er op afdelingen als spoed eisende hulp, operatiekamer en intensive care geen onnodige bloedproducten toegediend worden, wat tot aanzienlijke besparingen kan leiden (22, 23).

Tabel 1. POC-apparatuur en stollingsbepalingen

Apparaat	Firma	PT/INR	APTT	ACT	Fibrino-geen	D-dimeer	Secundaire hemostase	Trombocyten-functie
Coagucheck	Roche Diagnostics	*						
ProTime	ITC Medical	*						
INRatio	HemoSense	*						
i-STAT	Abbott	*		*				
Gem PCL	IL	*	*	*				
Cascade POC	Helena	*	*	*				
Hemochron Signature Elite	ITC Medical	*	*	*	*			
Actalyke	Helena			*				
Cobas h232	Roche Diagnostics					*		
SimplyRed D-dimer	SimplyRED					*		
Clearview Sympify D-dimer	Inverness Medical					*		
Nyocard D-dimer	Axis-Shield					*		
Vidas	BioMerieux					*		
Pathfast	Mitsubishi					*		
Triage	Alere					*		
TEG	Haemoscope						*	*
Rotem	Pentapharm						*	*
PFA-100	Siemens							*
Multiplate	Nodia							*
Verify Now	AccuMetrics							*
Plateletworks	Helena							*

POC-intrinsieke-stolwegmeting

Er is getracht om een betrouwbaar systeem te ontwikkelen voor de APTT-bepaling met als belangrijkste doel de controle op heparinetherapie. In de praktijk blijkt het moeilijk om een betrouwbaar POC-APTT-meetsysteem te ontwikkelen. Er zijn wel enkele systemen op de markt, maar bij evaluatie daarvan geeft het correct meten van een APTT in volbloed veel problemen. De variatie in uitslagen is groot, veel groter dan metingen in citraatplasma met dezelfde meetsystemen. Met andere woorden de validiteit van de meters is voldoende, echter preanalytische variabelen zoals vingerprik met hemolyse en/of stollingsactivatie veroorzaken onwenselijk grote variaties in de APTT-meting (24). Bij patiënten bij wie diepe ontstolling met heparine toegepast wordt, zoals in de cardiochirurgie, voldoen ook de APTT-metingen in het centrale laboratorium niet omdat de stollingstijden onmeetbaar lang zijn (25). In veel buitenlandse en in enkele Nederlandse ziekenhuizen wordt de zogenaamde POC-ACT-meting toegepast (21, 26). ACT staat voor 'activated clotting time' en deze geeft een beeld van de intrinsieke stolweg. Deze screeningstest is gebaseerd op een mechanische stolseldetectie welke optisch wordt gemeten, na activatie van de stolling in een cartridge. De activering gebeurt met celite- dan wel kaoline- en/of silicadeeltjes. Voor het meten van de ACT in geval van de aanwezigheid van aprotinine, een heparineremmer, in het bloed van de patiënt zijn aparte cartridges ontwikkeld (bijvoorbeeld bij de GEM-PCL, Instrumentation Laboratory). Validatie van APTT- en ACT-meetsystemen valt door eerder genoemde redenen niet mee. Metingen van heparinetherapie zijn bovendien lastig door grote inter- en intra-individuele variaties. Bijvoorbeeld een vergelijking tussen APTT- en anti-Xa-uitslagen geeft bij lange na geen rechtlijnvergelijking (27).

POC-D-dimeertesten

Een begrijpelijke wens van huisartsen is een POC-D-dimeertest waarbij op basis van de uitslag geselecteerd kan worden welke patiënten, die verdacht worden van een diep veneuze trombose of longembolie, moeten worden doorgestuurd naar de tweede of derde lijn voor vervolgtesten. Een zeer hoge sensitiviteit van de test is daarbij essentieel.

Voor het bepalen van D-dimeerconcentraties zijn verschillende POC-meetmethodes ontwikkeld, met verschillende sensitiviteiten. Uit de literatuur blijkt dat de meningen verschillen over de geschiktheid van deze testen om op basis van sensitiviteit voor diep veneuze trombose uit te sluiten. Ook de gebruiksvriendelijkheid verschilt per test (28).

Bij het gebruik van deze testen is het, net als in de tweede en derde lijn, van belang dat er niet enkel op de uitslag van een D-dimeertest wordt gevestigd. De Wells-criteria die de klinische beslisregel vormen moeten ook in de huisartsenpraktijk juist gehanteerd worden om tot goede diagnostiek te komen, wat in de praktijk gedegen opleiding van huisartsen vergt. Hoewel het gebruik van de POC-D-dimeertesten in combinatie met de Wells-criteria kan leiden tot veilige uitsluiting van longembolieën, laat de efficiëntie van deze diagnostiek in de eerste lijn nog te wensen over (29).

POC-trombocytenfunctietesten

Ten slotte zijn er een aantal apparaten beschikbaar die ook prima decentraal bediend zouden kunnen worden, hoewel de noodzaak voor een snelle uitslag wellicht minder aanwezig is. De functie van trombocyten zou bijvoorbeeld decentraal bepaald kunnen worden met een Platelet Function Analyser-100 (30) of een volbloed aggregometer (31). Ook de Verify Now (32) waarmee antiplaatjetherapie gevolgd kan worden, bijvoorbeeld bij de behandeling van coronair-arterieaandoeningen, zou POC-bediend kunnen worden. Het is echter de vraag of een snelle uitslag van deze testen voor de primaire hemostase opweegt tegen de nadelen van het decentraal plaatsen, zoals de lastige borging van de monsterafname, bediening door niet analytisch geschoold personeel, kwaliteitscontrole en onderhoud van de analyser op afstand van het laboratorium.

Ook de validatie van trombocytenfunctietesten heeft haken en ogen, met name op preanalytisch gebied. Vanuit de werkgroep hemostase van de VHL is een inventarisatie van validatie van deze testen in Nederland gaande, waarvan de resultaten in een later stadium gepubliceerd zullen worden.

Ontwikkelingen

Het op grote schaal in gebruik gaan nemen van de nieuwe antistollingsmiddelen zal een dalende trend in het aantal INR-bepalingen tot gevolg hebben. Echter, naar verwachting zal het gebruik van orale anticoagulantia en daarmee de wens om decentraal PT/INR te meten, wel blijven bestaan. Ook is er een nieuwe ontwikkeling in de begeleiding van patiënten door trombosediensten. De organisatie 'begeleide thuiszorg' maakt gebruik van informatietechnologie om patiënten via internet te helpen bij hun antistollingsbehandeling. Dit zal het gemak van de orale anticoagulantia voor de patiënt verhogen en daarmee de overgang op nieuwe middelen wellicht enigszins tegengaan. Indien de decentrale INR-metingen ook betrouwbaar blijken te zijn voor klinische patiënten, dan geeft dit vele mogelijkheden voor een efficiëntere manier van instellen en vervolgen van antistollings-therapie, conform het gebruik van de POC-glucosemeters.

Het volgen van heparinetherapie in de vorm van een POC-APTT-meting zal moeilijk blijven. Het is simpelweg tot op heden niet mogelijk gebleken om een betrouwbaar meetsysteem op basis van volbloedmetingen te ontwikkelen. Daarentegen is de verwachting dat het vervolgen van diepe ontstolling op basis van heparine door middel van ACT-meting in Nederland aan populariteit gaat winnen. De resultaten uit het eerdere publicaties zijn veelbelovend (21, 26).

Wat betreft de TEG-meters, deze zijn aan een opmars bezig die niet te stuiten is. Het is van eminent belang om in een acute klinische setting zoals in de operatiekamer en op de spoedeisende hulp een zo compleet mogelijk beeld te krijgen van de stollingstatus van de patiënt. Bovendien is de factor tijd van cruciaal belang. De TEG-meting biedt al deze voordelen. De meting is eenvoudig uit te voeren en de uitslagen geven een goede klinische uitkomst (22).

Conclusie

POC-PT/INR heeft zijn nut bewezen bij trombose-diensten en in de klinische setting is er zeker potentie voor de andere POC-hemostasetesten. Echter de validiteit van de meeste POC-stollingstesten bij klinische patiënten behoeft nader onderzoek. Ook de introductie van de POC-stollingstesten in de kliniek en borging van de kwaliteit over een langere termijn is nog in ontwikkeling. Daar is overigens een belangrijke rol voor klinisch chemici en analisten met een POC-functie weggelegd. Samenwerking tussen kliniek en laboratorium op het gebied van validatie, onderhoud en educatie is van cruciaal belang voor de betrouwbaarheid van de testresultaten en het behoud van het essentiële POC-netwerk.

Literatuur

1. Besselaar AHMP van den. Standardization of the prothrombin time in oral anticoagulant control. *Haemostasis*. 1985; 15: 271-7.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, transport and processing of blood specimens for coagulation, testing and general performance of coagulation assays. Approved guideline H21-A3, 3rd ed. Wayne, PA NCCLS, 1998.
3. Geest-Daalderop JHH, Mulder AB, Boonman-de Winter LJM, Hoekstra MMCL, Besselaar AMHP van den. Pre-analytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/ international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem*. 2005; 51: 561-8.
4. Besselaar AMHP van den. Precision and accuracy of the international normalized ratio in oral anticoagulant control. *Haemostasis*. 1996; 26 (suppl 4): 248-65.
5. Kitchen S, Preston FE. Standardization of prothrombin time for laboratory control of oral anticoagulant therapy. *Semin Thromb Hemost*. 1999; 25: 17-25.
6. Geest-Daalderop JHH, Sturk A, Levi M en Adriaansen HJ. Omvang en kwaliteit van de antistollingsbehandeling met coumarine derivaten door trombose diensten Ned Tijdschr Geneeskund. 2004; 148: 730-5.
7. Anderson DR, Harrison L, Hirsch J. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 1441-7.
8. Murray ET, Fitzmaurice A, McCahon D. Point of care testing for INR monitoring, where are we now? *Br J Haematol*. 2004; 127: 373-8.
9. Adriaansen HJ, Bruijn-Wentink A. Samenvatting medische jaarverslagen 2008. Federatie Ned Trombosediensten 2009; Samplonius en Samplonius, Berkel en Roderijs.
10. Shiach CR, Campbell B, Poller L, Keown M, Chauhan N. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a randomized crossover comparison with hospital laboratory testing. *Br J Haematol*. 2002; 119: 370-5.
11. Plesch W, Besselaar AHMP van den. Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. *Int J Lab Haematol*. 2009; 31: 20-5.
12. Petersen JR, Vonmarendorf HM, Weiss HL, Elghetany MT. Use of error grid analysis to evaluate acceptability of a point of care prothrombin time meter. *Clin Chem Acta*. 2010; 411: 131-4.
13. Poller L, Keown M, Chauhan N, Besselaar AM van den, Tripodi A, Shiach C, Jespersen J, European concerted action on anticoagulation. Evaluation of a method for International Sensitivity Index calibration of two point-of-care prothrombin time (PT) monitoring systems (Coagucheck Mini and TAS PT-NC) with fresh plasma based on whole blood equivalent PT. *Clin Chem*. 2002; 48: 1672-80.
14. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006; 367: 404-11.
15. Mikhail J. The trauma triad of death: hypothermia, acidosis and coagulopathy. *AACN Clin Issues*. 1999; 10: 85-94.
16. Reiss RA, Haas CE, Griffis DL, Porter B, Tara MA. Point-of-care versus laboratory monitoring of patients receiving different anticoagulant therapies. *Pharmacotherapy*. 2002; 22: 677-85.
17. Phillips EM, Buchan DA, Newman N., Rajan, Zia S. Low-molecular-weight heparin may alter point-of-care assay for international normalized ratio. *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 1341-7.
18. Drescher MJ, Spence A, Rockwell D, Staff I, Smally AJ. Point of care testing for coagulation studies in a stroke protocol: a time-saving innovation. *Am J Emerg Med*. 2010 (epub ahead of print).
19. Van Geest-Daalderop JH, Hutten BA, Pequeriaux NC, Haas FJ, Levi M, Sturk A. The influence on INRs and coagulation factors of the time span between blood sample collection and intake of phenprocoumon or acenocoumarol: consequences for the assessment of the dose. *Thromb Haemost*. 2007; 98: 738-46.
20. Lewandrowske E, Lewandrowski K. Perspectives on cost and outcomes for point-of-care testing. *Clin Lab Med*. 2009; 29: 479-89.
21. Stroobants AK, van Oerle R, Berends F, Sturk A, Spronk H en Henskens YMC. Oude technieken in een nieuw jasje. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2008; 33: 260-5.
22. Straub A, Schiebold D, Wendel HP, et al. Using reagent-supported thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic changes in congenital heart surgery employing deep hypothermic circulatory arrest. *Europ Assoc Cardio-Thoracic Sur*. 2008; 34: 641-7.
23. Maani, Christopher V, DeSocio, Peter A, Holcomb, Jhon B. Coagulopathy in trauma patients: what are the main influence factors. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009; 22: 255-60.
24. Choi TS, Greulich PE, Shi C, Wilson JS, Keller A, Kroll MH. Point-of-care testing for prothrombin time, but not activated partial thromboplastin time, correlates with laboratory methods in patients receiving aprotinin or epsilon-aminocaproic acid while undergoing cardiac surgery. *Am J Clin Pathol*. 2002; 117: 74-8.
25. Van Veen JJ, Laidlow S, Swanevelter J, Harvey N, Watson C, Kitchen S, Markiris M. Contact factor deficiencies and cardiopulmonary bypass surgery: detection of the defect and monitoring of heparin. *Eur J Haematol*. 2009; 82: 208-12.
26. van Cott EM. Point-of-care testing in coagulation. *Clin Lab Med*. 2009; 29: 543-53.
27. Cuker A, Ptashkin B, Konkle BA, Pipe SW, Whinna HC, Zheng SL, Cines DB, Pollak ES. Interlaboratory agreement in the monitoring of unfractionated heparin using the anti-factor Xa-correlated activated partial thromboplastin time. *Int J Thromb Haemost*. 2009; 7: 80-6.
28. Geersing GJ, Toll DB, Janssen KJ, Oudega R, Blikman MJ, Wijland R, de Vooght KM, Hoes AW, Moons KG. Diagnostic Accuracy and User-Friendliness of 5 Point-Of-Care D-Dimer Tests for the Exclusion of Deep Vein Thrombosis. *Clin Chem*. 2010 Sep 15. [Epub ahead of print]
29. Lucassen WA, Douma RA, Toll DB, Büller HR, van Weert HC. Excluding pulmonary embolism in primary care using the Wells-rule in combination with a point-of care D-dimer test: a scenario analysis. *BMC Fam Pract*. 2010; 11: 64.
30. Harrison P, Robinson M, Liesner R, Khair K, Cohen H, Mackie I, Machin S. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. *Clin Lab Haematol*. 2002; 24: 225-32.
31. Paniccia R, Antonucci E, Maggini N, Romano E, Gori AM, Marcucci R, Prisco D, Abbate R. Assessment of platelet function on whole blood by multielectrode affrefometry in high-risk patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy. *Am J Clin Pathol*. 2009; 132: 802-3.
32. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, Brandt JT, Smaal DS, Farid NA, Salazar DE, Winters KJ. The use of the Verify Now P2Y12 point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y12 inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Thromb Haemost*. 2008; 99: 409-15.