

THROMBOTEST IN ANTISTOLKONTROLE: 'N VERGELYKENDE STUDIE MET QUICK SE EEN-STADIUM PROTROMBIEN-BEPALING*

F. P. RETIEF, M.B., CH.B., D.PHIL. (OXON.), M.R.C.P. (EDIN.), *Departement Interne Geneeskunde, Karl Bremer-hospitaal, Bellville*

Toe die isolering van coumarin uit soetklawer in 1940¹ antistolterapie 'n praktiese moontlikheid maak, het Quick se een-stadium protrombien-bepaling, wat reeds in 1935 ontwikkel is,² die antistol-kontroleringstoets geword. So bevredigend was hierdie eenvoudige metode dat dit vandag nog algemeen gebruik word. Soos kennis van die stollingsmeganisme egter verbeter het, het dit bekend geraak dat coumarin en ander 'indirekte' antistolmiddels nie alleen protrombien verlaag nie, maar ook faktore VII, IX en X. Quick se toets berus op die aktivering van stolling deur 'n kragtige weefsel-tromboplastien (gewoonlik konynbrein) en is as sodanig sensitief vir afwykinge in die 'ekstrinsieke stollingsstelsel' (wat o.a. protrombien en faktore VII en X insluit). Die 'intrinsieke stelsel' word egter 'uitgeskakel' sodat faktor IX-tekort, bv., nie aangedui sal word nie.³⁻⁶

Hierdie tekortkoming van die een-stadium metode het gelei tot die ontwikkeling van die 'protrombien-prokonvertering' (p en p) metode deur Owren en Aas (1951).⁷ Hoewel matig sensitief vir faktor IX-tekort, sowel as vir protrombien, faktore VII en X, was hierdie toets tegnies te ingewikkeld om as roetine-bepaling in gebruik te kom.¹⁶ In 1959 beskryf Owren⁶ egter die vereenvoudigde 'thrombotest' wat, volgens hom, doeltreffend kon toets vir al 4 faktore wat deur indirekte antistolmiddels beïnvloed word. Deur

'n swak weefsel-tromboplastien (os- of perdebrein) in die toets-reagens te plaas, i.p.v. konynbrein, word beide die 'intrinsieke' en 'ekstrinsieke' stollingsstelsels getoets.

Die thrombotest-metode is reeds wyd gebruik, en het gunstige^{4, 5, 8-10} sowel as ongunstige kritiek¹¹⁻¹³ uitgelok. Vanaf November 1961 word dit i.p.v. Quick se metode in die plaaslike antistolkliniek gebruik. In die lig van ons bevindinge, word die 2 kontroleringsmetodes nou met mekaar vergelyk.

MATERIAAL EN METODES

(a) *Pasiënt-groep Bestudeer*

Tot Oktober 1961 is Quick se een-stadium protrombien-toets in die antistol-kliniek gebruik vir roetine antistol-kontrole en diagnostiese 'protrombien'-bepalings. Gedurende November en Desember 1961 is beide die Quick-metode en thrombotest op bloedmonsters uitgevoer, maar antistolterapie is toegepas volgens thrombotest-bepalings. Vanaf Januarie 1962 word slegs thrombotest uitgevoer. Warfarin-natrium ('coumadin') is as antistolmiddel gebruik in die meerderheid van gevalle; enkele pasiënte is met fenielindandione ('dindevan') behandel.

In dié studie word 'n vergelyking getref tussen die reekse wat onder toetsing was gedurende die laaste 16 maande van

TABEL I. ANTISTOL-BEHOEF GEDURENDE STUDIE-PERIODE

A: Kontrole met *Quick-metode* (427 pasiënte):
Julie 1960—Okt. 1961 (16 maande)

B: *Oorgangperiode* (beide Quick-toets en Thrombotest):
Nov. 1961—Des. 1961 (2 maande)

C: Kontrole met *Thrombotest* (519 pasiënte):
Jan. 1962—Maart 1963 (15 maande)

*Referaat gelewer tydens 7de Akademiese Jaardag van die Geneeskundige Fakulteit, Universiteit van Stellenbosch, Oktober 1963.

Quick-kontrole (Junie 1960 - Oktober 1961) en die eerste 15 maande van thrombotest-kontrole (Januarie 1962 - Maart 1963) (Tabel I). 'n Totaal van 786 pasiënte is bestudeer.

(b) *Metodes*

1. *Quick se een-stadium protrombrien-bepaling* is op konvensionele wyse uitgevoer op veneuse sitraat-plasma monsters.¹⁴ Met asetoon-gedroogde konynbrein as tromboplastien het kontrole-stollingstye gewissel tussen 10 sek. en 13 sek. Alle toetse is in duplikaat uitgevoer en die gemiddelde waarde uitgedruk as protrombrien-indeks (PI) (kontrole-tyd/toetstyd × 100); terapeutiese vlakke was 40 - 65%.

2. *Thrombotest*, soos beskryf deur Owren,⁶ is op veneuse bloed uitgevoer wat in gesilikoniseerde buise met 3-13% natriumsitraat gekollekteer is. Dit is onnodig om spuite, naalde en toets-pipette te silikoniseer.¹⁰ Die eindbepaling word weergee as protrombrien-aktiwiteit (PA) en is direk afgelees van 'n standaard kurwe wat by elke besending thrombotest-reagens ingesluit word; hierdie kurwes is reeds deur verskeie werkers gekontroleer en betroubaar gevind.^{8,9} Normale stollingstye varieer tussen 30 - 45 sek. Ons het Owren se terapeutiese vlakke, 10 - 25% PA, aanvaar;¹⁵ by dié waardes is die stollingstyd 60 - 120 sek.

Hierdie toets kan ook op kapillêre bloed uitgevoer word, maar ons laboratorium-organisasie was reeds op die veneuse bloedmetode ingestel. Dit is ook te betwyfel of 'n venepunksie die pasiënt meer ongerief aandoen as 'n vingerprik.¹²

Thrombotest-reagens wat reeds in oplossing berei is, kan vir ten minste 3 dae (en waarskynlik langer) by 4 - 6°C gestoor word.¹⁰

RESULTATE

Owren se thrombotest en die Quick-metode word hieronder vergelyk t.o.v. (i) tegniese aspekte, en (ii) kliniese waarnemings.

Tegniese Aspekte

Tabel II toon aan hoedat die twee metodes op laboratorium-vlak met mekaar vergelyk. Apparaat benodig kom grotendeels ooreen, hoewel gesilikoniseerde proefbuisse noodsaaklik is by thrombotest om kontak-aktivering te voorkom. Aan die ander kant word die sentrifuge uitgeskakel by lg. metode deur die

TABEL II. TEGNIESE VERGELYKING TUSSEN THROMBOTEST EN QUICK PROTROMBRIENBEPALING

<i>Quick bepaling</i>	<i>Thrombotest</i>
1. <i>Apparaat:</i> (i) Waterbad, proefbuisse met Na-sitraat, pipette, stophorlosie.	Soos langsaan, maar proefbuisse gesilikoniseer (of 'lusteroid').
(ii) Sentrifuge.	Sentrifuge onnodig.
2. <i>Bepaling:</i> Reagens: Ca-chloried; breintromboplastien. Veneuse plasma benodig. Bepaling tegnies eenvoudige. Duplikaat-bepalings nodig. Normale kontrole benodig.	Ca-chloried; thrombotest reagens. Veneuse bloed, kap. bloed, of plasma. Tegnie ewe eenvoudige. Duplikaat-bepalings onnodig. Kontrole nie benodig (PA direk bereken van korrelasie-kurwe).
3. <i>Tydsduur:</i> Bereiding van reagens: ± 35 min. Afswaai van plasma: ± 5 min. Bepalingsduur per pasiënt: ± ½ min. (in duplikaat).	± 5 min. Afswaai onnodig. ± 1 - 2½ min.
4. <i>Resultaat:</i> Protrombrien-indeks (PI) in % (Kontrole stollingstyd × 100) (Pasiënt stollingstyd / Terapeutiese vlakke: 40 - 65%)	Protrombrien aktiwiteit (PA) in % (Bereken van korrelasie-kurwe) 10 - 25%
5. <i>Koste van reagens:</i> Minimaal (< 1 sent per toets)	± 10 sent per toets.

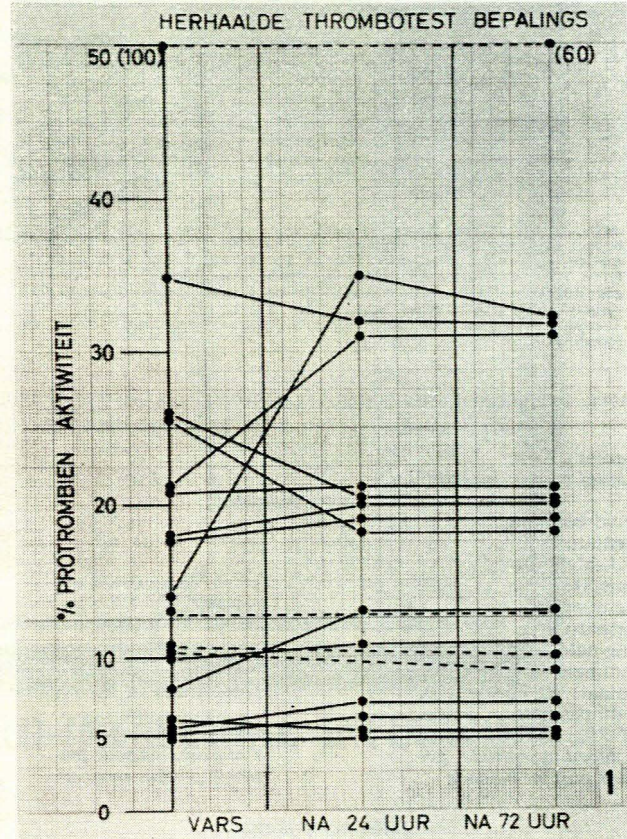
gebruik van bloed i.p.v. plasma. Die relatiewe kort stollingstye met Quick se toets maak duplikaat-bepalings noodsaaklik. Pasiënte op antistol-terapie toon thrombotest stollingstye van 1 tot 2 minute sodat verskille van selfs enkele sekondes die finale PA min beïnvloed. Thrombotest is heelwat dunder as die ouer bepaling—die reagentsie alleen kos onderskeidelik ongeveer 10s en minder as 1s per toets.

Owren beweer dat bloedmonsters in gesilikoniseerde houers (of 'lusteroid' buise) 24 uur of langer gestoor kan word sonder noemenswaardige verandering in die PA.^{6,16} By 17 pasiënte is thrombotest-bepalings 1 of 2 maal herhaal nadat bloedmonsters vir 24 uur en 72 uur by kamertemperatuur bewaar is. Dit het

geblyk dat die waardes selfs na 72 uur nog besonder goed ooreenkom met die oorspronklike (Afb. 1).

Kliniese Waarnemings

(a) *Vergelyk tussen Quick PI-waardes en thrombotest PA.* Gedurende November-Desember 1961 is beide toetse uitgevoer op 257 bloedmonsters. Resultate word skematies voorgestel in Afb. 2. Die volgende afleidings kan hieruit gemaak word:



Afb. 1. Die grafiek dui PA-waardes aan wat verkry is toe thrombotest na 24 uur en 72 uur herhaal is op 17 bloedmonsters in gesilikoniseerde buise bewaar by kamertemperatuur.

(1) In 133 instansies waar thrombotest-waardes benede terapeutiese vlakke was (< 10% PA), was die PI abnormaal laag (< 40%) in slegs 7 (5.3%); dit was binne terapeutiese waardes in 113 (84.9%) en 13 keer (9.8%) was die PI selfs bo 65%.

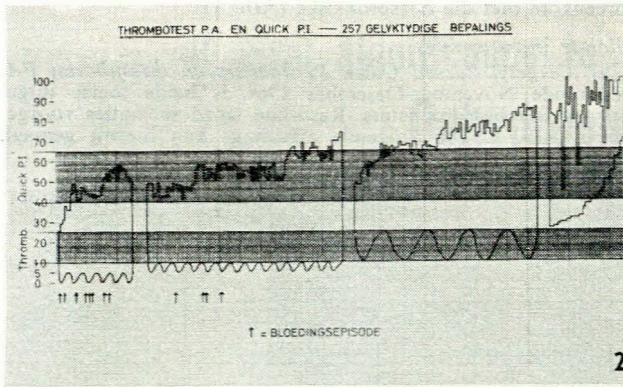
(2) Onder 98 monsters met thrombotest PA binne terapeutiese vlakke, toon 68 (76.4%) Quick waardes bo terapeutiese grense.

(3) Van die 35 PA-bepalings bo terapeutiese vlakke was 32 (91.6%) geassosieer met 'n PI wat ook bokant terapeutiese waardes was.

(4) Twaalf bloedingsepisodes het in dié tydperk voorgekom. Soos aangedui op die grafiek was die PA in alle gevalle onder 10%, en 8 keer onder 5%. In slegs 2 van hierdie instansies was die Quick PI egter abnormaal laag (< 40%).

(b) *Voorkoms van komplikasies.*

(1) Alle komplikasies aangemeld onder langtermyn pasiënte (4 maande of langer behandel) gedurende die studieperiode word in Tabel III opgesom. Van die 173 'Quick-pasiënte' het 48 (27.7%) 'n totaal van 62 bloedingsepisodes getoon, d.w.s. 1 episode per 30.8 pasiënt-maande. 32 thrombotestgekontroleerde pasiënte uit 'n totaal van 337 (9.5%) het 37 bloedingstoefvalle opgelewer, d.w.s. 1 episode per 109.8 pasiënt-maande.



Afb. 2. Die grafiek vergelyk thrombotest PA- en Quick PI-waardes bepaal op dieselfde bloedmonsters. Resultate word weergee as 4 onreëlmatige vierkante, gerangskik volgens PA-waardes: die boonste geriffelde rand van ieder blok dui op PI-bepalings terwyl die onderste gegolfde rand PA-waardes voorstel. In die 4 vierkante word die PI dus vergelyk met PA-waardes van <5%, 5-9%, 10-25% en >25%. Terapeutiese grense van die 2 toetse is aangedui deur donker bane, en bloedingsepidodes deur pyltjies.

TABEL III. KOMPLIKASIES TYDENS LANGTERMYN ANTISTOL-TERAPIE

	Quick-kontrole	Thrombotest-kontrole
Aantal pasiënte	173	337
Aantal pasiënt-maande	1,910	4,061
Bloedingskomplikasies		
Huid-bloeding	19 (30.6%)	15 (40.5%)
Hematurie	19 (30.6%)	8 (21.6%)
G.I.-bloeding	14 (22.6%)	5 (13.5%)
Epistakse	6 (9.8%)	4 (10.8%)
Hemoptiese	2 (3.2%)	1 (2.7%)
Hematoom	1 (1.6%)	3 (8.2%)
Vaginale bloeding ..	1 (1.6%)	—
Seminale vog bloeding	—	1 (2.7%)
Totaal: 62 episodes in 48 pasiënte.		37 episodes in 32 pasiënte.
27.7% pasiënte bloei; 1 bloedingsepidode per 30.8 pasiënt-maande.		9.5% pasiënte bloei; 1 bloedingsepidode per 109.8 pasiënt-maande.
Ander komplikasies		
Serebrovask. ongeluk	2 (een fataal)	2
Huiduitslag	3	1
(Veneuse trombose ..	1 (P.I. 39%)	—

Nie alleen was bloedingskomplikasies ten minste 3 maal meer algemeen tydens Quick-kontrole nie, maar ernstige hemorragiese verskynsels soos hematurie en intestinale bloeding het meer gereeld voorgekom. In beide groepe was daar 2 serebrovaskulêre ongelukke; die 1 noodlottige episode was 'n subaragnoïdale bloeding, maar die aard van die ander kon nie met sekerheid vasgestel word nie.

TABEL IV. PROTROMBIEN-WAARDES TYDENS BLOEDINGSEPIDODES

	Quick PI		PI		Thrombotest PA		PA		
	Insidente	PI beskikbaar	<40%	40-65%	Insidente	PI beskikbaar	<5%	5-9%	10-25%
Hematurie	19	8	25% (2)	75% (6)	8	2	100% (2)	—	—
Huid-bloeding	19	17	41% (7)	59% (10)	15	11	55% (6)	27% (3)	18% (2)
G.I.-bloeding	14	5	40% (2)	60% (3)	5	2	50% (1)	50% (1)	—
Epistakse	6	1	—	100% (1)	4	2	—	100% (2)	—
Hematoom	—	—	—	—	3	1	100% (1)	—	—
Sem. vog bloeding ..	—	—	—	—	1	1	100% (1)	—	—
Totaal	58	31	36% (11)	64% (20)	36	19	58% (11)	31% (6)	11% (2)
							89%	(17)	

(2) By ongeveer die helfte van die bloedingstoevalle was dit moontlik om 'n 'protrombien'-bepaling (Quick of thrombotest) te verkry. In Tabel IV word dit in *verhouding gebring met bloedingsepidodes*. Tydens thrombotest-kontrole was 89% van die bloedings geassosieer met 'n PA onder 10%, en in die meerderheid (58%) was dit onder 5%. In teenstelling het ongeveer twee-derdes (64%) van die Quick-pasiënte gebloei met PI-vlakke wat as terapeuties beskou word.

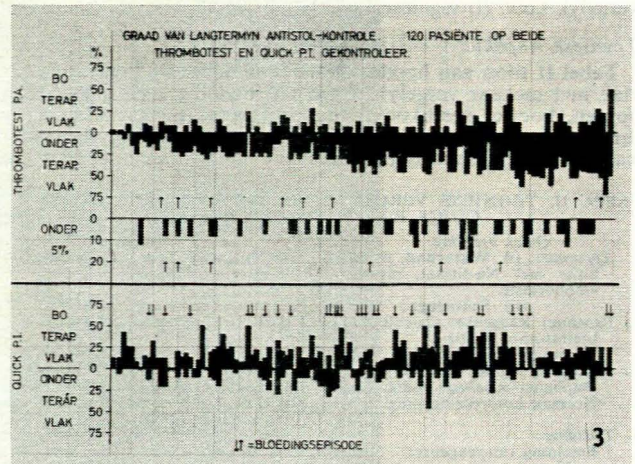
(c) *Antistoldosering tydens Quick- en Thrombotest-kontrole* 130 langtermyn-pasiënte is met beide metodes gekontroleer. In Tabel V word die gemiddelde daaglikse antistoldosis gedurende

TABEL V. AANPASSING VAN ANTISTOL-DOSERING BY OORSKA- KELING VAN QUICK- NA THROMBOTEST-KONTROLE

	Aantal pasiënte	Gemiddelde daaglikse antistol-dosering	
		Finale Quick-dosering (Okt. 1961)	Thrombotest-dosering (Jan. 1962)
1. Dosering onveranderd	20 (16.7%)	8.1 mg.	8.1 mg.
2. Dosering verhoog			
Warfarin:	7 (5.8%)	7.2 mg.	8.7 mg.
3. Dosering verlaag	93 (77.5%)		
Warfarin:	84	10.2 mg.	7.8 mg.
Dindevan:	9	81.7 mg.	65.5 mg.

die laaste maand van Quick-kontrole (Oktober 1961) vergelyk met die dosering tydens thrombotest-kontrole 3 maande later (Januarie 1962). In meer as drie-kwart van gevalle (77.5%) het doserings verminder; in 7 pasiënte (5.8%) het dit gering vermeerder en in die res (16.7%) het dosering onveranderd gebly.

(d) *Graad van antistol-kontrole met Quick- en thrombotest-metodes*. Die graad van kontrole in bogenoemde 120 langtermyn-pasiënte word in Afb. 3 vergelyk.



Afb. 3. Elke pasiënt word aangedui deur 'n ooreenstemmende blokkie op beide die thrombotest- en Quickgrafieke. Die lengte van ieder blokkie bo of onder die 0-lyn dui aan die % van totale behandelingstyd (op maandelikse basis bereken) wat die pasiënt se PI of PA, bo of onder terapeutiese vlakke was. Pasiënte is van links na regs gerangskik volgens versleggende graad van thrombotest-kontrole en bloedingsepidodes word met pyltjies aangedui.

(1) Elke blokkie op die thrombotest-grafiek stel 'n pasiënt voor en word vergelyk met 'n ooreenkomstige blokkie op die Quick-grafiek. Die graad van kontrole met die 2 metodes word dus direk vergelyk in ieder pasiënt. Die thrombotest-grafiek, gerangskik volgens graad van kontrole, toon geen direkte verhouding met die Quick-grafiek nie. Goeie kontrole met een metode waarborg dus nie goeie kontrole met die ander metode nie.

(2) Met die Quick-metode is pasiënte meer onderbehandel as oorbehandel, terwyl thrombotest-pasiënte weer meer gereeld uit kontrole geraak het deurdat PA-waardes onder terapeutiese vlakke geval het. Met laasgenoemde metode was pasiënte vir gemiddeld 31.4% (perke 0-72%) van die totale behandelings-tyd per pasiënt oorbehandel, en 8.2% (perke 0-50%) van die tyd onderbehandel. Met Quick-kontrole was die ooreenstemmende syfers: 5.3% (perke 0-40%) van die tyd oorbehandel, en 17.6% (perke 0-50%) van die tyd onderbehandel.

(3) Bloedingsepisodes was weer eens baie meer algemeen met die Quick-metode. Interessant genoeg toon die thrombotest-grafiek, wat van links na regs gerangskik is volgens verswakke graad van kontrole, nie 'n ooreenstemmende bloedingsneiging-verskuiwing na regs nie. Dit is dus nie noodwendig die moeilik kontroleerbare pasiënte wat bloei nie.

(e) Sterftesyfer onder langtermyn-behandelde pasiënte. Tabel VI gee die sterftesyfer onder pasiënte wat vir 4 maande

TABEL VI. STERFTESYFER ONDER PASIËNTE OP LANGTERMYN ANTISTOL-TERAPIE

	Totale pasiëntetal	Geen opvolg	Sterf- gevalle	%
Quick-metode (Julie 1960—Okt. 1961)	173	8	8	4.8
Thrombotest (Jan. 1962—Maart 1963)	337	1	17	5.0

of langer op antistolerapie was tussen Junie 1960 en Maart 1963. In hierdie groep, bestaande uit 'n heterogene versameling trombo-emboliese siektes, was die sterftesyfer ongeveer 5% in beide die Quick- en thrombotest-groep.

BESPREKING

1. Tegniese Aspekte

Thrombotest is heelwat duurder as die Quick-metode, en gesilikoniseerde proefbuis is essensieel vir die insameling van monsters. 'n Enkele thrombotest-bepaling neem ook ongeveer 2 maal so lank as Quick se toets. Ten spyte hiervan is die thrombotest op grond van tegniese faktore egter vergelykbaar en selfs beter as die ouer metode:

(a) Silikonisering van die glasapparaat is 'n kleinigheid in enige roetine-hematologie laboratorium; indien dit egter onmoontlik blyk kan „lusteroid" buise vir dié doel verkry word.¹⁶ (b) Bloedmonsters in gesilikoniseerde buise kan volgens Owren vir ten minste 24 uur by kamertemperatuur bewaar word sonder betekenisvolle afwyking in die PA. Hoewel hierdie bewering in onlangse publikasies betwyfel is,¹³ word dit bevestig deur ons bevindings (Afb. 1). (c) Onafgeswaaide bloed en selfs kapillêre bloed kan gebruik word terwyl plasma noodsaaklik is vir Quick se toets. (d) Die verlengde thrombotest-stollingstyd dra die groot voordeel dat die menslike faktor in tydsbepaling aansienlik verminder word; binne terapeutiese vlakke word die PA slegs gering beïnvloed deur stollingstyd-verskille van selfs enkele sekondes. Duplikaatbepalings is in ons ondervinding en dié van ander dus nie nodig nie.¹⁰ (e) Die gestandaardiseerde PA korrelasie-kurwe wat elke besending thrombotest-reagens vergesel, skakel die kontrole bloedmonster (noodsaaklik by die Quick-metode) uit.

Soos verwag kan word van 'n stollingsbepaling sensitief vir 1 meer stollingsfaktor, gee die thrombotest dan ook waardes wat, proporsioneel beskou, konstant laer is as dié

van die Quick toets.^{5, 10, 17} 'n PA bo 30% staan gelyk aan 'n PI bo 80% in die oorgrote meerderheid van gevalle (Afb. 2). In die 50-100% PA-waardes is die thrombotest korrelasie-kurwe relatief plat, sodat bepalinge nie so akkuraat is as met 'n PA onder 25% nie.¹⁰

2. Kliniese Aspekte

Ideale antistolkontrole berus op die *maksimum terapie* wat toegepas kan word met 'n *minimum voorkoms van komplikasies*. Die insidensie-syfer van bloedingsepisodes hang natuurlik af van faktore soos lengte van behandeling en antistolmiddels gebruik, asook die entoemasme van die geneesheer om te soek vir bloedingsverskynsels. Ons komplikasie-syfer van 1 episode per 30.8 pasiënt-maande (27.7% van langtermyn-pasiënte aangetas) met *Quick-kontrole*, stem redelik ooreen met die bevinding van McDevitt *et al.*¹⁸ (30% bloedingsinsidensie) en Groch en Wright¹⁹ (20% bloedings); Fuller²⁰ rapporteer bloeding in 48.8% van sy pasiënte—ongeveer 'n kwart hiervan was ernstige toevale. In ander reekse is die syfer so laag as 3% (Manchester)²¹ en 0.04% (Hunter en Walker)²² terwyl die Britse M.R.C.-verslag oor antistolerapie (1958)²³ 1 episode per 66 pasiënt-maande rapporteer. In ons ondervinding (Tabel IV) en dié van ander werkers geskied hierdie bloedings baie maal ten spyte van 'n PI binne terapeutiese grense.^{5, 15, 16, 24, 31} Tabel IV toon terselfdertyd hoeveel laer ons bloedings-syfer met *thrombotest-kontrole* was (9.5% van pasiënte aangetas, of 1 episode per 108.8 pasiënt-maande). Soortgelyke bevindings is deur verskeie werkers gerapporteer;^{10, 13, 15, 16} Owren se onlangse syfer van 1 bloeding per 150 pasiënt-jare is egter ongeëwenaar.³ Hy beweer dat bloedings in sy kliniek eenvoudig nie voorkom met 'n PA bo 10% nie, tensy 'n onderliggende letsels soos peptiese ulkus of nierstene teenwoordig is.

Thrombotest se *groter doeltreffendheid in die voorkoming van bloedingsneigings* word toegeskryf aan sy gevoeligheid vir al 4 die stollingsfaktore wat deur indirekte antistolmiddels verlaag word, en in besonder faktor IX wat nie deur Quick se metode getoets word nie. Die presiese insidensie van bloedings sekondêr tot faktor IX-tekort tydens antistolerapie, is onbekend.^{15, 25, 29} Dit kom egter wel voor en Bachmann *et al.*²⁶ rapporteer faktor IX-gebrek in 25% van hul antistol-pasiënte met hemorragiese verskynsels. Owren beweer dat hierdie situasie veral voorkom wanneer 'n goed-gekontroleerde pasiënt se antistoldosering vir een of ander rede skielik vermeerder word.³ Kritiek teen hierdie groot teoretiese voordeel van thrombotest word meestal gebaseer op twyfel oor sy vermoë om werklik vir die intrinsieke stollingsmeganisme (en dus faktor IX) te toets.^{12, 27, 28} Dit is byvoorbeeld bewys dat thrombotest slegs 'n geringe afwyking toon in Christmas siekte (suiwer faktor IX-tekort).²⁷ Hierteen voer Owren aan dat sy metode nie ontwerp is as 'n diagnostiese proef vir geïsoleerde faktor IX-gebrek nie; dit sal slegs afwykinge in die „intrinsieke stelsel" aandui wanneer die „ekstrinsieke stelsel" ook gedeeltelik onderdruk is (soos by antistolerapie voorkom).^{15, 25}

In die finale instansie moet die thrombotest egter beoordeel word volgens sy *vermoë om pasiënte teen trombo-emboliese siekte te beskerm*. Met hierdie toets word 'n kleiner gemiddelde antistoldosering gebruik as met Quick-kontrole (Tabel V) en verskeie werkers het dan ook al

beweer dat die verlaagde bloedingsinsidensie direk hieraan toegeskryf kan word.^{13, 30} Uit bogenoemde gegewens blyk dit egter dat thrombotest baie beter as die Quick-metode daarin slaag om bloedingsneigings aan te dui wanneer beide toetse op dieselfde pasiënte uitgevoer word (Afb. 2). Daar bestaan ook min rede vir die opvatting dat antistolkontrolle met Owren se toets ondoeltreffend is, net omdat doserings oor die algemeen laer is as met die Quick-metode. Bewyse vir so 'n stelling sal moet kom uit 'n uitgebreide vergelykende klinies-patologiese ondersoek, en soiets is nog nie beskikbaar nie. Owren³ beweer dat die toets bevredigende antistoldkking bied en voorlopige studies deur Sevitt³⁰ toon dan ook min verskil, klinies gesproke, tussen die twee metodes. In ons eie studie was die mortaliteit onder langtermyn-pasiënte feitlik identies met Quick- en thrombotest-kontrolle. Die studie-groep was egter relatief klein en het bestaan uit 'n heterogene versameling trombo-emboliese siektes. Onder dié omstandighede is 'n sterftesyfer dus slegs 'n growwe indeks van die doeltreffendheid van behandeling, maar dit toon tog dat die kleiner thrombotest-doserings in ons ondervinding nie geassosieer was met 'n verhoogde sterftesyfer nie.

OPSOMMING

In die lig van ondervinding in die plaaslike antistolkliniek word Owren se thrombotest vergelyk met die standaard Quick-eenstadium protrombien-bepaling. Thrombotest skyn ongetwyfeld 'n verbetering mee te bring op die gebied van antistolkontrolle. Dit is sensitief vir al 4 stollingsfaktore (protrombien, faktore VII, IX en X) wat deur indirekte antistoldmiddels verlaag word, terwyl Quick se metode nie vir faktor IX toets nie.

Tegnies is thrombotest net so prakties as die ouer metode. Die groter koste daaraan verbonde asook die verpligte gebruik van gesilikoniseerde bloedbuise word oorskadu deur die lae insidensie van bloedingskomplikasies. Hoewel antistoldosering gemiddeld laer is met die sensitiewer thrombotest as met die Quick-metode, is daar rede om te glo dat voorkoming van trombo-emboliese siekte nie noodwendig daaronder lei nie, maar ook dat die verlaagde bloedingsyfer nie direk daaraan toegeskryf kan word nie.

ADDENDUM

In 'n onlangse publikasie deur Sevitt en Innes, 1964 (*Lancet*, 1, 124) wat verskyn het nadat hierdie artikel ter perse gegaan het, word die doeltreffendheid van thrombotest en die Quick-metode as antistolkontroleringsproewe met mekaar vergelyk. 1,162 pasiënte met fraktuur van die femur-nek is profilakties op antistolerapie geplaas en die voorkoms van trombo-emboliese verskynsels bestudeer. In hierdie besondere studie-groep was hemorragiese komplikasies volop met die Quick-protrombien-bepaling (selfs by dieselfde graad van stolsel-voorkoming) maar die werkers voel dat thrombotest se maksimum terapeutiese grens verlaag moet word vanaf PA 25% na ongeveer 10% indien maksimum beskerming verlang word. Owren²⁹ het self sedert sy oorspronklike skrywe, voorgestel dat dit raadsamer is om PA-vlakke van 8% tot ongeveer 15% te aanvaar as terapeutiese grense. Dit is dan ook ons beleid om antistold-pasiënte te stabiliseer op PA-waardes by die laer terapeutiese grense.

SUMMARY

Although Quick's one-stage prothrombin estimation remains the most popular test for anticoagulant control, objections can be raised against it. It is well recognized that Quick's test is sensitive for only 3 of the 4 clotting factors depressed by 'indirect' anticoagulants, viz. factors VII, X and prothrombin, but not for factor IX. Various authors have reported unexpected haemorrhage in patients with Quick prothrombin times within the therapeutic range; it has been suggested that disproportionate depression of factor IX might be responsible for this. In 1959 Owren introduced his thrombotest method as a simplified improvement of the elaborate prothrombin and pro-

convertin (p and p) test; he claimed that thrombotest assessed all 4 above-mentioned clotting factors.

In our anticoagulant clinic Quick's method had been employed as a routine up till October 1961; since then Owren's thrombotest was used. This paper reflects our experience with these 2 tests by comparing the last 16 months of Quick control with a subsequent 15 months of thrombotest control. A total of 786 subjects, treated for a variety of thrombo-embolic diseases, were studied.

Technically, Owren's test is as simple as the older method, but appreciably more expensive. The human error is diminished by thrombotest's prolonged clotting times. Duplicate estimations are thus obviated, and the total assessment time per patient is very similar to the Quick method. Silicized (or 'lusteroid') tubes are essential for Owren's thrombotest; citrated blood collected in such containers may be stored for at least 24 hours (and probably much longer) without significant deterioration in prothrombin activity. Quick's test necessitates plasma while thrombotest can be performed on whole venous or capillary blood.

On the clinical side, control with thrombotest not only resulted in fewer bleeding complications (1 episode per 108.8 patient-months, as compared with 1 episode per 36.8 patient-months with the one-stage method), but it also enabled one to predict haemorrhagic tendencies much more accurately. During Quick control 64% of those patients who developed haemorrhage, did so with prothrombin times within the therapeutic range, while this was the case in only 11% of thrombotest patients who bled. 'Prothrombin estimations' are proportionately lower with thrombotest, as would be expected with a method sensitive for a greater number of clotting factors than the Quick test. Anticoagulant dosage is accordingly smaller with the former method. Reasons are given why this does not necessarily imply less adequate anticoagulant cover than with Quick control; our mortality rate was very similar in the 2 study-groups.

These findings suggest that Owren's thrombotest represents a valuable advance in the field of anticoagulant control. The literature is reviewed with special reference to the uncertain significance of anticoagulant-induced factor IX deficiency.

Ek spreek graag my dank uit teenoor prof. A. J. Brink (Interne Geneeskunde) vir belangstelling en kritiek in die voorbereiding van die referaat; teenoor my kollegas vir hulp met die antistold-kliniek; teenoor dr. R. L. M. Kotzé (Superintendent, Karl Bremer-hospitaal) vir toestemming om te publiseer. Die protrombien-bepalings is uitgevoer deur mnre. R. Woollgar en L. v.d. Plas, en tegnisi in die Hematologie-laboratorium.

VERWYSINGS

- Campbell, H. A. en Link, K. P. (1941): *J. Biol. Chem.*, **138**, 21.
- Quick, A. J. (1935): *Ibid.*, **109**, 1.
- Owren, P. A. (1963): *Arch. Intern. Med.*, **111**, 248.
- Seaman, A. J. (1960): *Ann. Intern. Med.*, **53**, 914.
- Lempert, H. en Potter, L. (1960): *Lancet*, **2**, 1115.
- Owren, P. A. (1959): *Ibid.*, **2**, 754.
- Owren, P. A. en Aas, K. (1951): *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **3**, 201.
- Allington, M. J. (1960): *Lancet*, **1**, 224.
- Moore, C. B. en Beeler, M. F. (1961): *New Engl. J. Med.*, **264**, 681.
- Vigran, I. M. (1961): *J. Amer. Med. Assoc.*, **176**, 188.
- Miale, J. B. (1962): *Ibid.*, **180**, 736.
- Rodman, T. en Pastor, B. H. (1962): *Ibid.*, **180**, 739.
- Schoshkes, M. en Odze, M. (1963): *Circulation*, **28**, 58.
- Biggs, R. en McFarlane, R. G. (1962): *Human Blood Coagulation*, 3e uitg., p. 158. Oxford: Blackwell.
- Owren, P. A. (1961): In *Symposium on Anticoagulant Therapy*, p. 46. Londen: Harvey & Blythe.
- Walker, W. (1961): *Ibid.*, p. 64.
- Keyser, J. W. (1963): *Brit. Med. J.*, **2**, 1514.
- McDevitt, E., Carter, S. A., Gattie, B. W. en Foley, W. T. (1958): *J. Amer. Med. Assoc.*, **166**, 592.
- Groch, S. N. en Wright, I. S. (1961): *Circulation*, **23**, 458.
- Fuller, J. A. (1959): *Lancet*, **2**, 489.
- Manchester, B. (1957): *Ann. Intern. Med.*, **47**, 1202.
- Hunter, R. B. en Walker, W. aangehaal deur Maile, J. B. (1962): *J. Amer. Med. Assoc.*, **180**, 736.
- Medical Research Council (1959): *Brit. Med. J.*, **1**, 803.
- Danford, H. G., Jürgens, J. L. en Barker, N. W. (1958): *Proc. Mayo Clin.*, **33**, 359.
- Owren, P. A. (1961): *Brit. Med. J.*, **1**, 1679.
- Bachmann, F., Duckert, F. en Koller, F. (1958): *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, **2**, 24.
- Denson, K. W. (1961): *Brit. Med. J.*, **1**, 1205.
- Frederik, P. W. (1961): *Ibid.*, **2**, 583.
- Owren, P. A. (1961): *Ibid.*, **2**, 1291.
- Sevitt, S. (1962): *Amer. J. Med.*, **33**, 703.
- Pollock, B. E. (1955): *J. Amer. Med. Assoc.*, **159**, 1094.