

# Plaats van het INNOVANCE® PFA-200® systeem in de laboratoriumdiagnostiek.

Critically Appraised Topic

Cato Vercaeren

Supervisors: Dr. apr-biol. D. Kieffer, Apr-biol. S. Steels

18 juni 2024



# Inhoud

## Inleiding:

- Hemostase
- Primaire hemostase
- Secundaire hemostase
- Screening bloedingsdiathese

## Plaats in de laboratoriumdiagnostiek

- Klinisch gebruik
- Vervolgtesten
- Aandachtspunten

## Verificatie PFA

- Methode
- Resultaten en discussie
- Zwaktes en sterktes
- Kostenanalyse

## Invloed JAK-inhibitoren

## Conclusie

# Inhoud

## Inleiding:

- Hemostase
- Primaire hemostase
- Secundaire hemostase
- Screening bloedingsdiathese

## Plaats in de laboratoriumdiagnostiek

- Klinisch gebruik
- Vervolgtesten
- Aandachtspunten

## Verificatie PFA

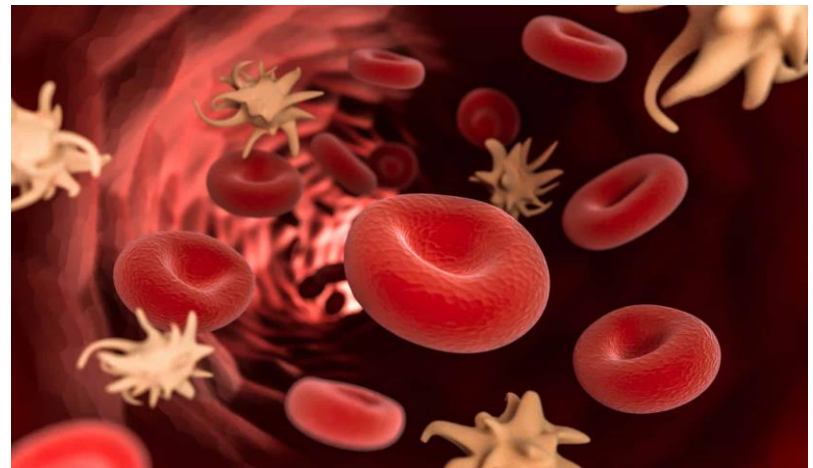
- Methode
- Resultaten en discussie
- Zwaktes en sterktes
- Kostenanalyse

## Invloed JAK-inhibitoren

## Conclusie

# Hemostase

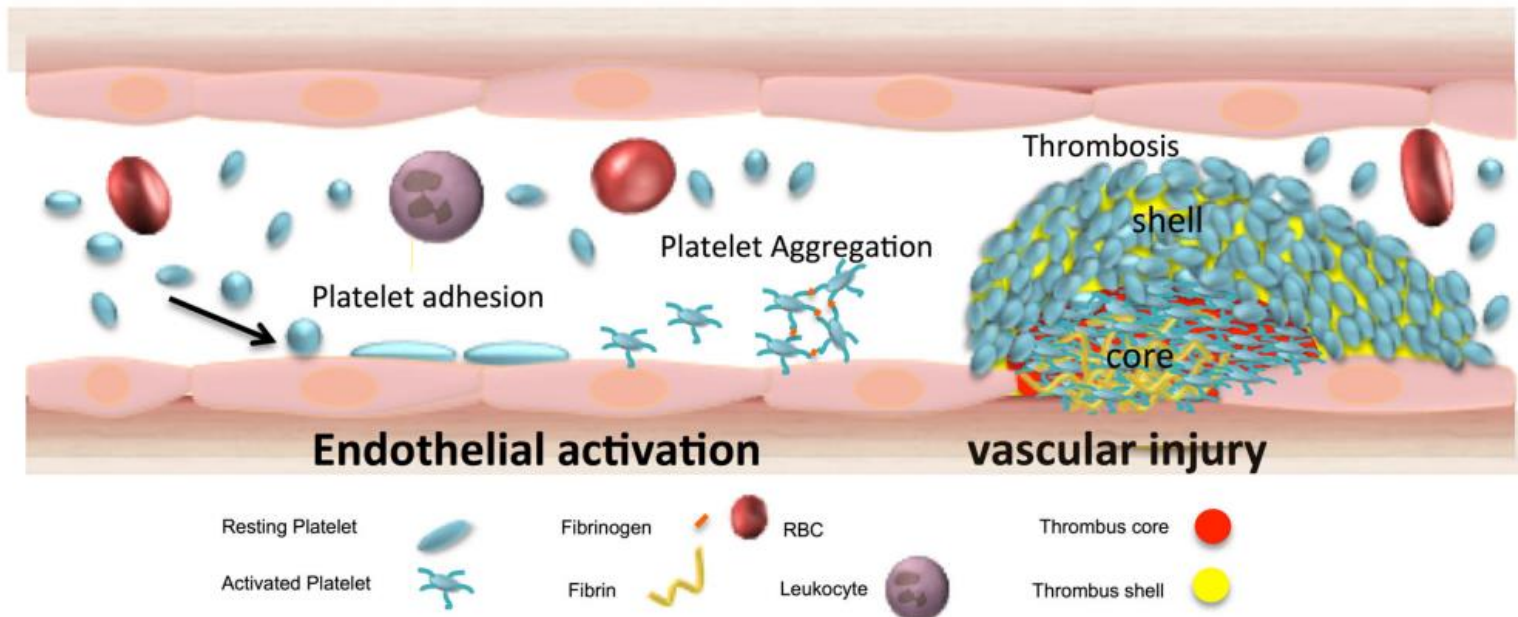
- Complex proces: beschadiging van bloedvat → stelpen van een bloeding
- Bloedplaatjes, stollingsfactoren en bloedvatwand
- 3 fasen
  - Vasoconstrictie
  - Primaire hemostase
  - Secundaire hemostase



# Primaire hemostase

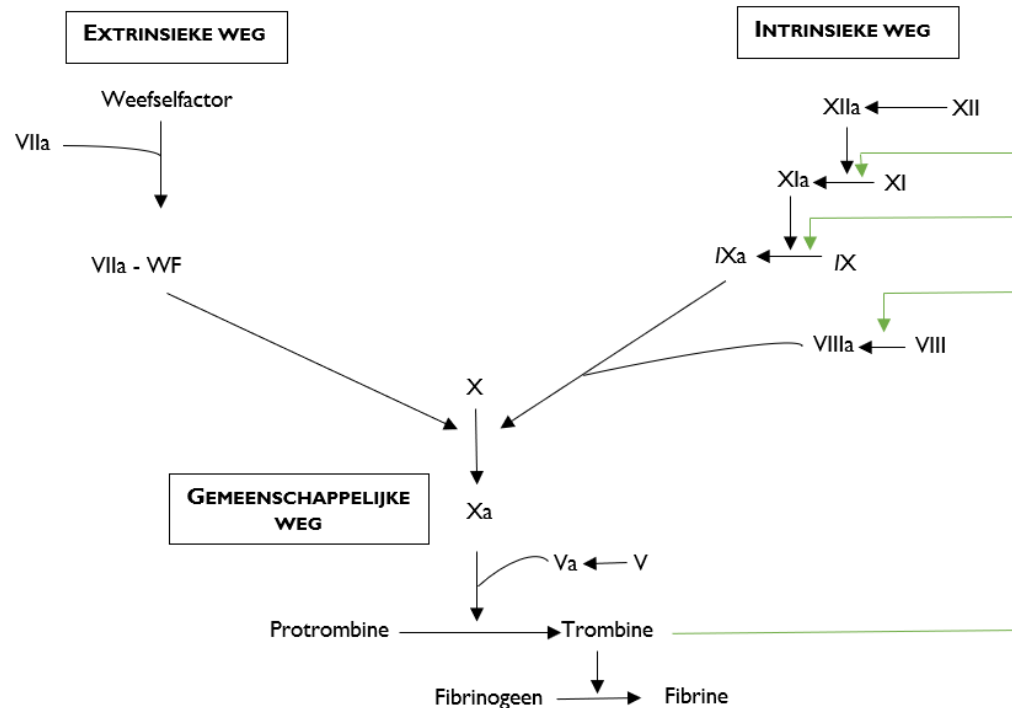
- Vorming instabiele bloedplaatjesprop
- Adhesie, secretie en aggregatie

## Platelet role in hemostasis and thrombosis



# Secundaire hemostase

- Vorming fibrinenetwerk



# Screening bloedingsdiathese

- Primaire hemostase
  - Bloedplaatjesaantal
  - Bloedplaatjesfunctie: bloedingstijd vs. PFA
- Secundaire hemostase
  - PT en APTT



# Inhoud

## Inleiding:

- Hemostase
- Primaire hemostase
- Secundaire hemostase
- Screening bloedingsdiathese

## Plaats in de laboratoriumdiagnostiek

- Klinisch gebruik
- Vervolgtesten
- Aandachtspunten

## Verificatie PFA

- Methode
- Resultaten en discussie
- Zwaktes en sterktes
- Kostenanalyse

## Invloed JAK-inhibitoren

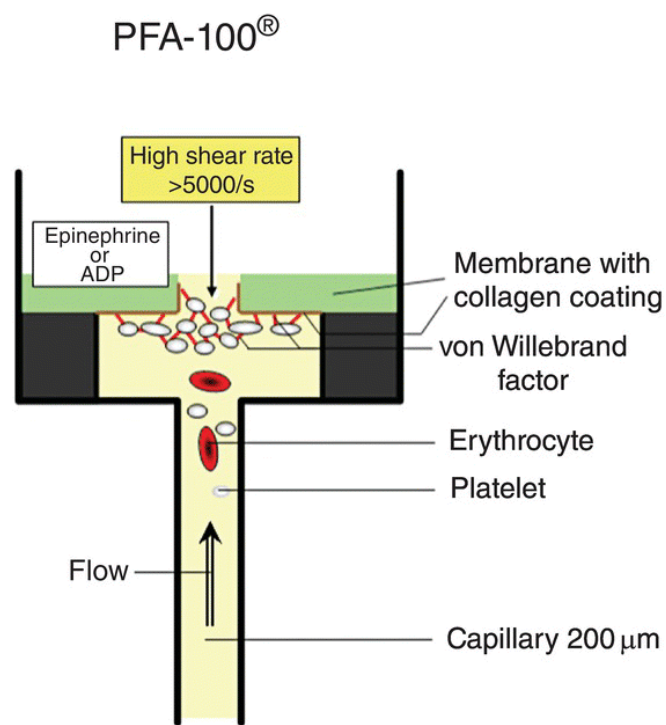
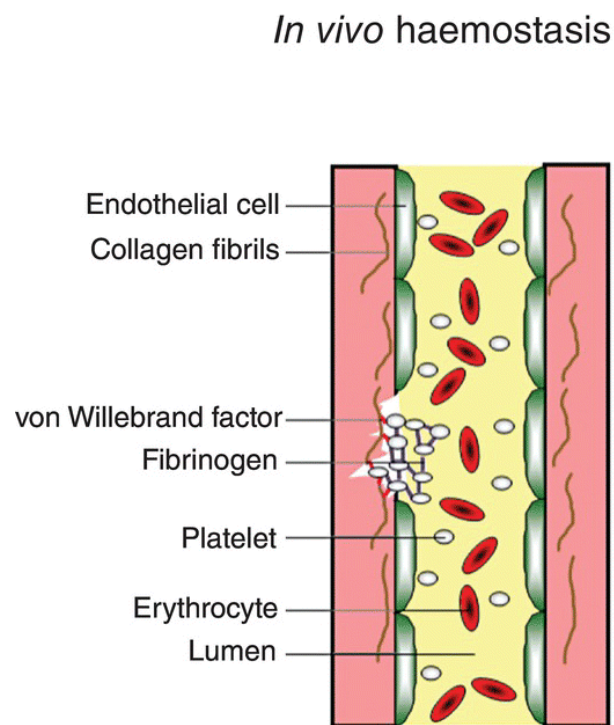
## Conclusie





# Klinisch gebruik

- ‘In vitro bloedingstijd’





# Klinisch gebruik



# Klinisch gebruik



# Klinisch gebruik

- Verlengde sluitingstijden
  - Ernstige afwijkingen in de primaire hemostase
  - Effecten veroorzaakt door anti-plaatjetherapie
  - Trombocytopeniën en laag hematocriet
- Detectie ziekte van von Willebrand
- Sensitief, niet specifiek

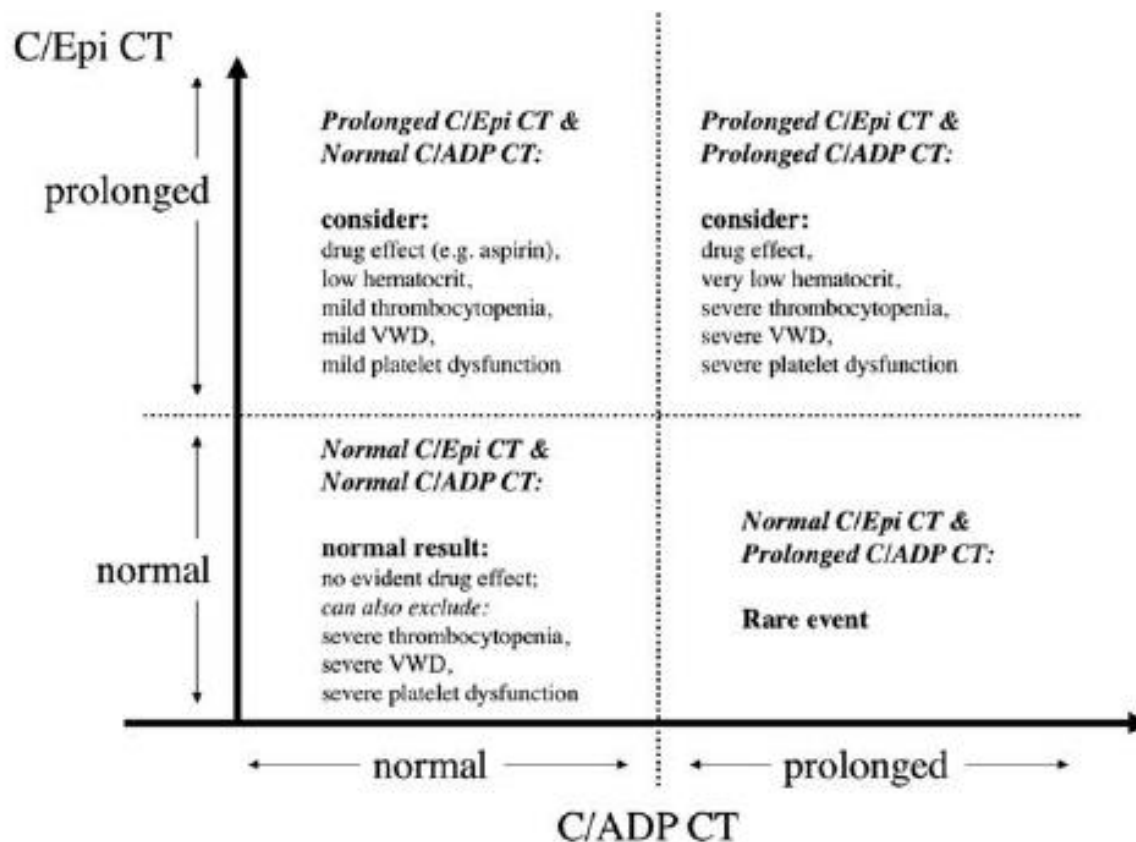
# Klinisch gebruik

- Verlengde sluitingstijden
  - Ernstige afwijkingen in de primaire hemostase
  - Effecten veroorzaakt door anti-plaatjetherapie
  - Trombocytopeniën en laag hematocriet
- Detectie ziekte van von Willebrand
- Sensitief, niet specifiek

→ Screeningstest

# Klinisch gebruik

- Interpretatie





# Vervolgtesten

- Bloedplaatjesaggregatietesten
- Flowcytometrische analyses
- Diagnose van VWD
  - VWF-antigen
  - VWF-activiteit
  - FVIII



# Aandachtspunten

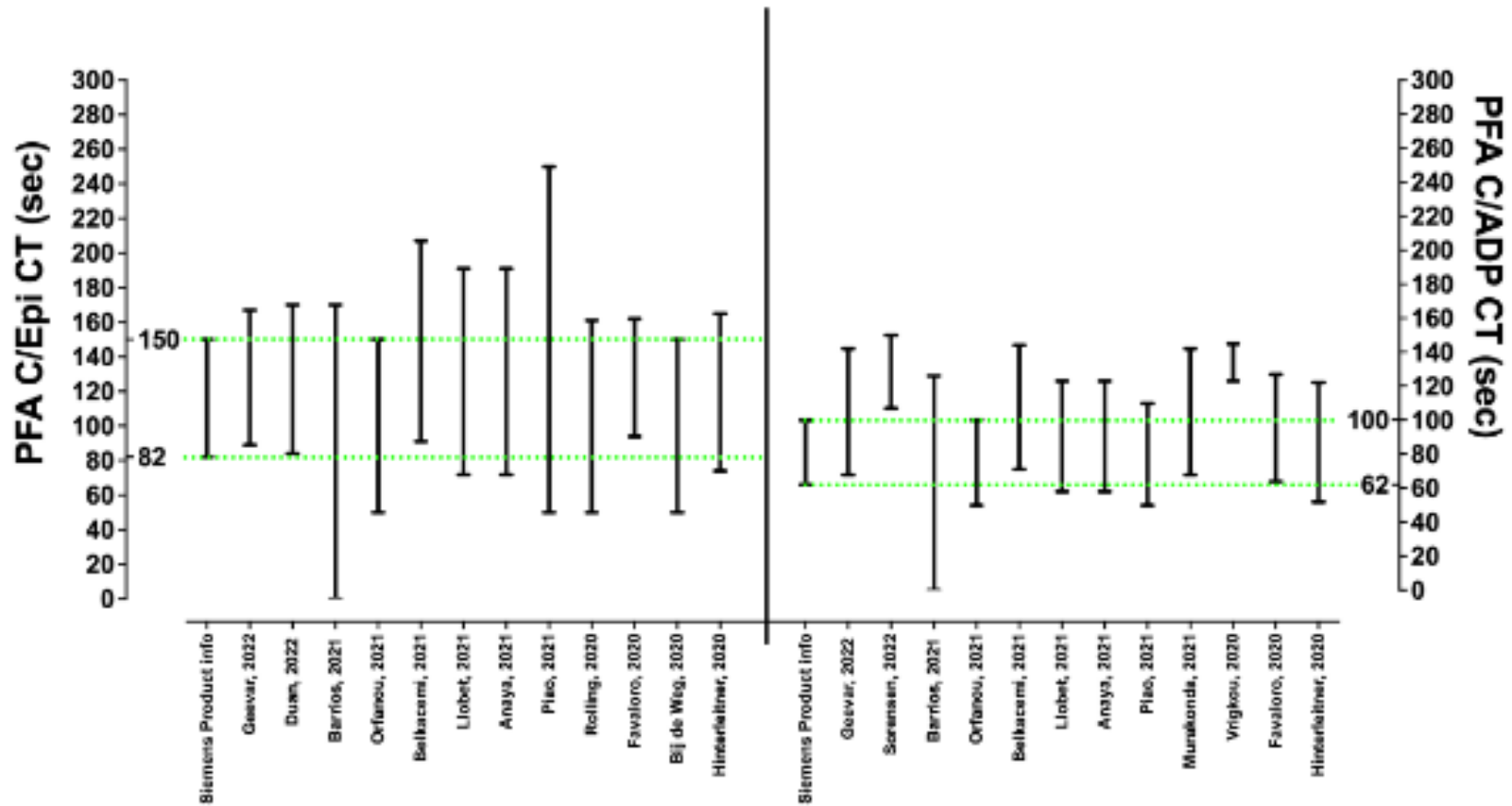
- Pre-analytische fase
  - Niet gecentrifugeerd citraat-volbloed
  - Testen tussen 15 min – 4 uur
  - Geen transport via buizenpost (Taxi?)
- Factoren invloed op sluitingstijd
  - Hemolyse (vrijzetting ADP)
  - Vetzuren
  - Bloedgroep O
  - Talrijke GM





# Aandachtspunten

- Referentiewaarden



# Inhoud

## Inleiding:

- Hemostase
- Primaire hemostase
- Secundaire hemostase
- Screening bloedingsdiathese

## Plaats in de laboratoriumdiagnostiek

- Klinisch gebruik
- Vervolgtesten
- Aandachtspunten

## Verificatie PFA

- Methode
- Resultaten en discussie
- Zwaktes en sterktes
- Kostenanalyse

## Invloed JAK-inhibitoren

## Conclusie

# Methode

- Referentiewaarden
  - ‘Negatieve’ stalen testen (n=5)
  - 5/5 binnen referentiewaarden
- Precisie
  - Interrun CV (positief, negatief en positie) bepalen
  - CVi < 10%
- Stabiliteit
  - ‘Negatief’ staal 5 x testen met 2u tussen
  - < 30%
- Juistheid
  - EKE-stalen (n=2): zelfde interpretatie
  - Methodevergelijking (n=10): concordantie 90%

# Resultaten en discussie

- Referentiewaarden

Staal	Epi.1 (s)	ADP.1 (s)	Epi.2 (s)	ADP.2 (s)	Conclusie
1	169 ↑	106 ↑			Niet OK
2	257 ↑	151 ↑			Niet OK
3	138 N	82 N	61 ↓*	96 N	OK
4	68 ↓*	100 N	114 N	80 N	OK
5	99 N	75 N	106 N	73 N	OK
6	150 N	78 N	134 N	75 N	OK
7	146 N	97 N	142 N	116 N	OK

\*Klinisch niet relevant

# Resultaten en discussie

- Referentiewaarden

Staal	Epi.1 (s)	ADP.1 (s)	Epi.2 (s)	ADP.2 (s)	Conclusie
1	169 ↑	106 ↑			Niet OK
2	257 ↑	151 ↑			Niet OK
3	138 N	82 N	61 ↓*	96 N	OK
4	68 ↓*	100 N	114 N	80 N	OK
5	99 N	75 N	106 N	73 N	OK
6	150 N	78 N	134 N	75 N	OK
7	146 N	97 N	142 N	116 N	OK

\*Klinisch niet relevant

→ Aanvaard



# Resultaten en discussie

PFA resultaat	Interpretatie
$82s \leq \text{Col/Epi} \leq 150s$ En $60s \leq \text{Col/ADP} \leq 100s$	Resultaten wijzen op een normale bloedplaatjesfunctie.
$\text{Col/Epi} > 150s$ En $60s \leq \text{Col/ADP} \leq 100s$	Resultaten suggestief voor een gestoorde bloedplaatjesfunctie, geïnduceerd door een aspirine-like effect. Dit is een stoornis in het prostaglandine-metabolisme (mogelijk van medicatie of van een aangeboren afwijking) en geeft aanleiding tot een verhoogde bloedingsneiging.
$\text{Col/Epi} > 150s$ En $\text{Col/ADP} > 100s$	Resultaten suggestief voor een gestoorde bloedplaatjesfunctie door een stoornis in de primaire hemostase of trombocytopenie ( $<100 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ). Dit treedt op bij een kwalitatieve functiestoornis in de trombocyten (o.a. Ziekte van von Willebrand, trombastenien van Glanzmann en Bernard Soulier-Syndroom) en geeft aanleiding tot een verhoogde bloedingsneiging.
$\text{Col/Epi} \leq 150s$ en $\text{Col/ADP} \leq 100s$ En $\text{Col/Epi} < 82s$ en/of $\text{Col/ADP} < 60s$	Resultaten suggestief voor bloedplaatjesactivatie. De trombocyten zijn reeds metabolisch geactiveerd in het geprikte monster. Dit kan veroorzaakt worden door een slechte bloedafname of doordat er bij de patiënt plaatjes activerende factoren aanwezig zijn (o.a. bij diabetici), wat aanleiding kan geven tot een verhoogde tromboseneiging.

# Resultaten en discussie

- Precisie

Test	Coll/Epi	Coll/ADP
1.1	114	92
1.2	118	88
1.3	131	86
1.4	121	96
1.5	128	87
<b>Interrun CV neg*</b>	<b>6%</b>	<b>5%</b>
2.1	225	(179)
2.2	243	136
2.3	216	127
2.4	222	134
2.5	201	126
<b>Interrun CV pos*</b>	<b>7%</b>	<b>4%</b>
3.1	150	78
3.2	136	71
<b>Interpositie CV</b>	<b>7%</b>	<b>7%</b>

\*Hiervoor werden 4 stalen gepooled

# Resultaten en discussie

- Precisie

Test	Coll/Epi	Coll/ADP
1.1	114	92
1.2	118	88
1.3	131	86
1.4	121	96
1.5	128	87
<b>Interrun CV neg*</b>	<b>6%</b>	<b>5%</b>
2.1	225	(179)
2.2	243	136
2.3	216	127
2.4	222	134
2.5	201	126
<b>Interrun CV pos*</b>	<b>7%</b>	<b>4%</b>
3.1	150	78
3.2	136	71
<b>Interpositie CV</b>	<b>7%</b>	<b>7%</b>

\*Hiervoor werden 4 stalen gepooled

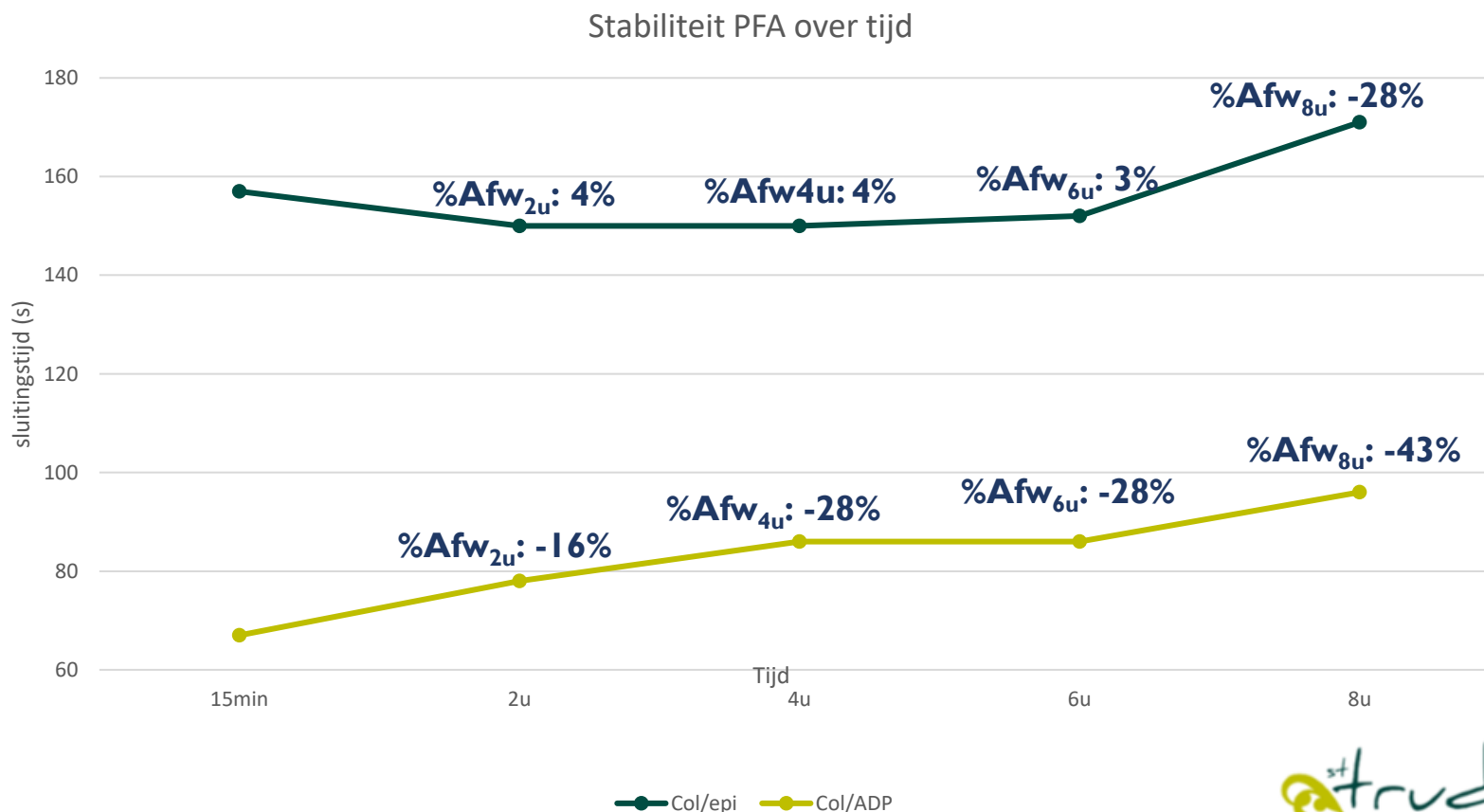
→ Aanvaard





# Resultaten en discussie

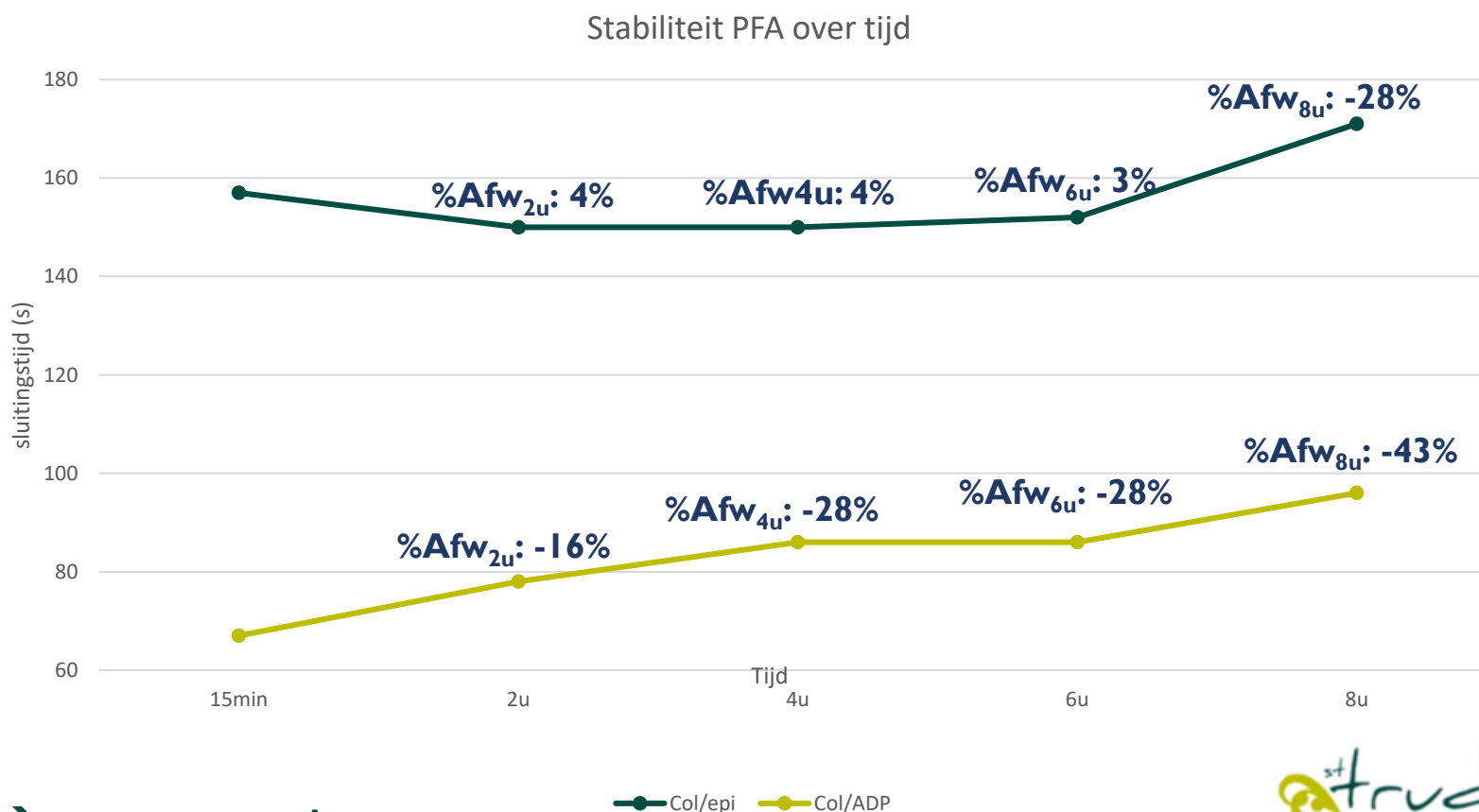
- Stabiliteit





# Resultaten en discussie

- Stabiliteit



→ Aanvaard

# Resultaten en discussie

- Juistheid
  - EKE-stalen

Staal	EPI	ADP	Int.STZH	Int.EKE	Beoordeling
2479	>299	>300	Resultaten suggestief voor een gestoorde bloedplaatjesfunctie door een stoornis in de primaire hemostase	Severe defect	OK
2480	255	>300	Resultaten suggestief voor een gestoorde bloedplaatjesfunctie door een stoornis in de primaire hemostase	Mild defect	OK

# Resultaten en discussie

- Juistheid
  - EKE-stalen

Staal	EPI	ADP	Int.STZH	Int.EKE	Beoordeling
2479	>299	>300	Resultaten suggestief voor een gestoorde bloedplaatjesfunctie door een stoornis in de primaire hemostase	Severe defect	OK
2480	255	>300	Resultaten suggestief voor een gestoorde bloedplaatjesfunctie door een stoornis in de primaire hemostase	Mild defect	OK

→ Aanvaard



# Resultaten en discussie

- Juistheid

- Methodevergelijking: PFA-200 (STZH) vs PFA-200 (ext)

Staal	Epi.STZH (s)	Epi.ref (s)	Procentueel verschil (%)	ADP.STZH (s)	ADP.ref (s)	Procentueel verschil (%)	Nota
Vergelijking tussen PFA-200 STZH vs. PFA-200 extern labo (Ref)							
1	169 ↑	179 ↑	6	106 ↑	111 ↑	5	O+, vetrijke maaltijd
2	257 ↑	233 ↑	10	151 ↑	125 ↑	19	Jak-inhibitor
3	138 N	132 N	4	82 N	Niet getest		
4	68 ↓	54 ↓	23	100 N	Niet getest		
5	99 N	108 N	9	75 N	Niet getest		
6	171 ↑	210 ↑	20	85 N	111 ↑	26	Vervolgtest
7	150 N	62 N	83	78 N	80 N	2	
8	146 N	136 N	7	97 N	108 ↑	11	
9	216 ↑	300 ↑	33	125 ↑	135 ↑	8	Aspirine
Gemiddelde			22			12	



# Resultaten en discussie

- Juistheid
  - Methodevergelijking: PFA-200 (STZH) vs PFA-200 (ext)

Staal	Epi.STZH (s)	Epi.ref (s)	Procentueel verschil (%)	ADP.STZH (s)	ADP.ref (s)	Procentueel verschil (%)	Nota
<b>Vergelijking tussen PFA-200 STZH vs. PFA-200 extern labo (Ref)</b>							
1	169 ↑	179 ↑	6	106 ↑	111 ↑	5	O+, vetrijke maaltijd
2	257 ↑	233 ↑	10	151 ↑	125 ↑	19	Jak-inhibitor
3	138 N	132 N	4	82 N	Niet getest		
4	68 ↓	54 ↓	23	100 N	Niet getest		
5	99 N	108 N	9	75 N	Niet getest		
6	171 ↑	210 ↑	20	85 N	111 ↑	26	Vervolgtest
7	150 N	62 N	83	78 N	80 N	2	
8	146 N	136 N	7	97 N	108 ↑	11	
9	216 ↑	300 ↑	33	125 ↑	135 ↑	8	Aspirine
Gemiddelde			22			12	

- Niet OK



# Resultaten en discussie

- Juistheid

- Methodevergelijking: PFA-200 (STZH) vs PFA-100 (STZH)

Staal	Epi.STZH (s)	Epi.ref (s)	Procentueel verschil (%)	ADP.STZH (s)	ADP.ref (s)	Procentueel verschil (%)	Nota
Vergelijking tussen PFA-200 STZH vs. PFA-100 (Ref)							
1	133 N	131 N	2	108 ↑	86 N	23	
2	225 ↑	236 ↑	10	136 ↑	116 ↑	16	Jak-inhibitor
3	106 N	89 N	18	73 N	72 N	1	
4	142 N	148 N	4	116 ↑	106 ↑	9	
5	>300 ↑	>300 ↑	0	74 N	87 N	16	Aspirine
6	222 ↑	196 ↑	12	117 ↑	103 ↑	13	Aspirine
7	134 N	142 N	6	75 N	88 N	16	
8	114 N	125 N	10	80 N	81 N	1	
9	61 ↓	56 ↓	8	96 N	104 N	8	
10	103 N	103 N	0	73 N	63 N	15	
Gemiddelde			6			12	



# Resultaten en discussie

- Juistheid
  - Methodevergelijking: PFA-200 (STZH) vs PFA-100 (STZH)

Staal	Epi.STZH (s)	Epi.ref (s)	Procentueel verschil (%)	ADP.STZH (s)	ADP.ref (s)	Procentueel verschil (%)	Nota
Vergelijking tussen PFA-200 STZH vs. PFA-100 (Ref)							
1	133 N	131 N	2	108 ↑	86 N	23	
2	225 ↑	236 ↑	10	136 ↑	116 ↑	16	Jak-inhibitor
3	106 N	89 N	18	73 N	72 N	1	
4	142 N	148 N	4	116 ↑	106 ↑	9	
5	>300 ↑	>300 ↑	0	74 N	87 N	16	Aspirine
6	222 ↑	196 ↑	12	117 ↑	103 ↑	13	Aspirine
7	134 N	142 N	6	75 N	88 N	16	
8	114 N	125 N	10	80 N	81 N	1	
9	61 ↓	56 ↓	8	96 N	104 N	8	
10	103 N	103 N	0	73 N	63 N	15	
Gemiddelde			6			12	

→ Aanvaard





# Resultaten en discussie

- Juistheid
  - Methodevergelijking: Invloed pre-analytische factoren

Staal	Epi.STZH (s)	Epi.ref (s)	Procentueel verschil (%)	ADP.STZH (s)	ADP.ref (s)	Procentueel verschil (%)	Nota
Vergelijking tussen PFA-200 STZH vs. PFA-200 extern labo (Ref)							
1	133 N	160 ↑	18	108 ↑	161 ↑	39	
2	225 ↑	282 ↑	22	136 ↑	132 ↑	3.0	Jak-inhibitor
3	106 N	128 N	19	73 N	104 ↑	35	
4	142 N	137 N	4	116 ↑	124 ↑	7	
5	>300 ↑	>300 ↑	0	74 N	106 ↑	36	Aspirine
6	222 ↑	215 ↑	3	117 ↑	101 ↑	15	Aspirine
<b>Gemiddelde</b>			10			22	



# Resultaten en discussie

- Juistheid
  - Methodevergelijking: Invloed pre-analytische factoren

Staal	Epi.STZH (s)	Epi.ref (s)	Procentueel verschil (%)	ADP.STZH (s)	ADP.ref (s)	Procentueel verschil (%)	Nota
Vergelijking tussen PFA-200 STZH vs. PFA-200 extern labo (Ref)							
1	133 N	160 ↑	18	108 ↑	161 ↑	39	
2	225 ↑	282 ↑	22	136 ↑	132 ↑	3.0	Jak-inhibitor
3	106 N	128 N	19	73 N	104 ↑	35	
4	142 N	137 N	4	116 ↑	124 ↑	7	
5	>300 ↑	>300 ↑	0	74 N	106 ↑	36	Aspirine
6	222 ↑	215 ↑	3	117 ↑	101 ↑	15	Aspirine
<b>Gemiddelde</b>			10			22	

- Pre-analytische factoren → invloed op sluitingstijd
- Voorbehoud resultaat bij transport

# Zwaktes en sterktes

- Zwaktes
  - Weinig (echte) positieve stalen
  - Kleine stalenset methodevergelijking
- Sterktes
  - Extra onderzoek naar invloed pre-analytische factoren



# Kostenanalyse

<b>INTRAMUROS</b>	
<b>KOSTEN per test</b>	
Reagentia en verbruiksartikelen	€79,79
Afschrijving toestel en onderhoud	120,85
<b>OPBRENGST per test</b>	
Honoraria	€3,90
<b>TOTALE KOSTEN LABO Sint-Trudo per test (met investering)</b>	<b>€196,75</b>
<b>TOTALE KOSTEN LABO Sint-Trudo per test (zonder investering)</b>	<b>€75,89</b>
<b>EXTRAMUROS</b>	
<b>KOSTEN per test</b>	
Betaling aan extern labo	€15,61
Vervoerskosten	€45
<b>OPBRENGST per test</b>	
Honoraria	€3,90
<b>TOTALE KOSTEN LABO Sint-Trudo per test</b>	<b>€56,71</b>

# Inhoud

## Inleiding:

- Hemostase
- Primaire hemostase
- Secundaire hemostase
- Screening bloedingsdiathese

## Plaats in de laboratoriumdiagnostiek

- Klinisch gebruik
- Vervolgtesten
- Aandachtspunten

## Verificatie PFA

- Methode
- Resultaten en discussie
- Zwaktes en sterktes
- Kostenanalyse

## Invloed JAK-inhibitoren

## Conclusie



# Invloed JAK-inhibitoren

- Jak-inhibitoren ter behandeling Colitis Ulcerosa

Staal	EPI.tru (s)	ADP.TRU (s)	Hct (%)	BLP( *10 <sup>9</sup> )	Behandeling
1	145 =	87 =	47	219	Stelara
2	130 =	87 =	40	238	Budenofalk
3	140 =	88 =	37	402	Geen
4.1	257 ↑	151 ↑	46	315	Xeljanz
4.2	225 ↑	136 ↑	46	297	Xeljanz

- Minder
  - Hechting bloedplaatjes collageen
  - Plaatjesaggregatie + secretie

# Inhoud

## Inleiding:

- Hemostase
- Primaire hemostase
- Secundaire hemostase
- Screening bloedingsdiathese

## Plaats in de laboratoriumdiagnostiek

- Klinisch gebruik
- Vervolgtesten
- Aandachtspunten

## Verificatie PFA

- Methode
- Resultaten en discussie
- Zwaktes en sterktes
- Kostenanalyse

## Invloed JAK-inhibitoren

## Conclusie

# Conclusie

- PFA = screeningstest
  - Afwijking primaire hemostase
- Talrijke factoren invloed
  - Pre-analytische fase
  - JAK-inhibitoren?
- Verificatie PFA-200 toestel aanvaard



Dankjewel voor de  
aandacht!