

## CAT Critically Appraised Topic

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

Author: Cato Vercaeren  
Supervisor: Dr. apr-biol. Davy Kieffer, Apr-biol. Sophie Steels  
Date: 18/06/2024

#### CLINICAL BOTTOM LINE

---

De Platelet Function Analyzer (PFA) is een toestel dat de bloedplaatjesfunctie kan beoordelen en wordt gebruikt voor het screenen op trombocytopathieën, waaronder ziekte van Von Willebrand (VWD). Het simuleert de vorming van een bloedstolsel onder hoge druk in aanwezigheid van een activator (collageen/ADP of collageen/epinephrine), waarbij verlengde sluitingstijden kunnen wijzen op een onderliggend stollingsprobleem. Bij het uitvoeren van deze test zijn er echter enkele aandachtspunten zoals het belang van de pre-analytische fase, interferentie door bepaalde medicatie en voeding en de verscheidenheid aan referentiewaarden die gerapporteerd worden. De verificatiestudie van het INNOVANCE® PFA-200® toestel omvatte het controleren van referentiewaarden, precisie, stabiliteit, juistheid en methodevergelijking met de huidige workflow.

In de literatuur wordt een variatie aan referentiewaarden van PFA beschreven. Deze zijn in het algemeen ruimer dan de referentiewaarden aanbevolen in de bijsluiters en zijn afhankelijk van de gebruikte citraattubes (3.2% vs. 3.8% citraat). Uit de verificatiestudie werd besloten om de referentiewaarden vanuit de bijsluiters te aanvaarden. De precisie van de testresultaten was acceptabel. Ook de stabiliteit werd getest en toonde aan dat stalen zelfs tot zes uur na afname getest zouden kunnen worden. De juistheid m.b.v de EKE stalen werd ook aanvaard. Uit de methodevergelijking bleek dat pre-analytische factoren, zoals transport van stalen, een belangrijke invloed hebben op de PFA-analyse. Dit dient duidelijk gecommuniceerd te worden aan de aanvragers. Tijdens de verificatiestudie bleek bovendien dat JAK-inhibitoren een mogelijke invloed hebben op de PFA-resultaten. De financiële analyse blijkt deficitair.

Uit de verificatiestudie kan er besloten worden dat het INNOVANCE® PFA-200 toestel in het Sint-Trudo ziekenhuis in gebruik kan genomen worden als screeningstest om de bloedplaatjesfunctie na te gaan. De klinische meerwaarde en het vermijden van de mogelijke impact van transport wegen zeker op tegen de financiële analyse.

#### CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

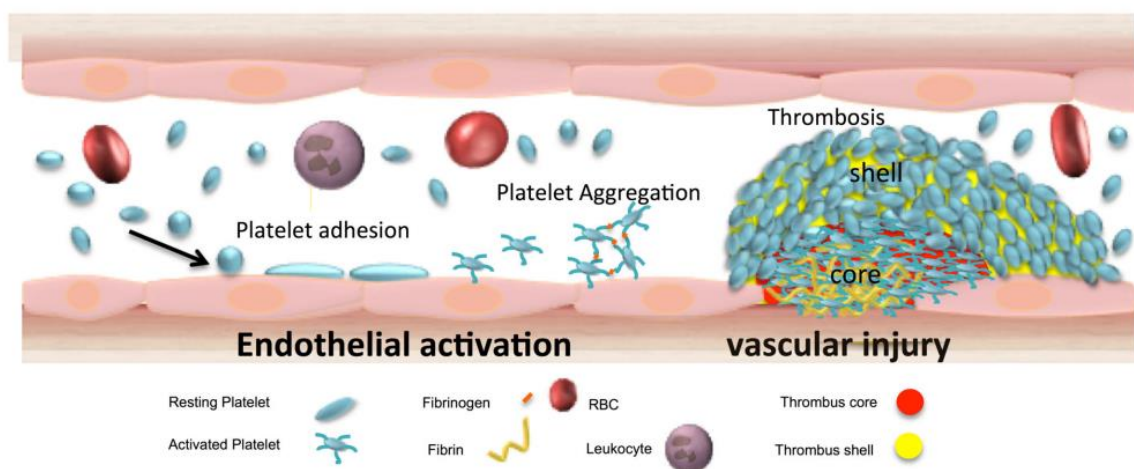
---

Onder hemostase verstaat men het complex, maar gebalanceerd proces dat bij de beschadiging van bloedvat voor het stelpen van een bloeding zorgt [1-3]. Dit omvat een samenspel van bloedplaatjes, stollingsfactoren en de bloedvatwand [1,2]. Hoewel het stollingsproces een dynamisch, sterk met elkaar verweven reeks van verschillende processen is, kan het in 3 fases worden opgedeeld: vasoconstrictie, primaire hemostase en secundaire hemostase [1-4]. Dit komt tot stand nadat er bij de beschadiging van de endotheelwand een bloeding ontstaat [1,2,4]. Om deze bloeding te beperken treedt er initieel vasoconstrictie op. Hierdoor vermindert de bloedflow doorheen het bloedvat en kunnen de trombocyten en stollingsfactoren uit het bloed beter hun werk doen om de bloeding ter plaatse te stelpen [1,2,4,5].

Bij de primaire hemostase wordt er een eerste, instabiele bloedplaatjesprop gevormd, hierbij spelen trombocyten een belangrijke rol [1,2,4,5]. Deze worden door de grotere rode bloedcellen naar de vaatwand geduwd, hetgeen belangrijk is bij een beschadiging van het endotheel. [2,5]. Figuur 1 geeft de vorming van deze prop weer [5]. Op de plek van de vaatwandschade scheiden de beschadigde endotheelcellen en het onderliggend weefsel verschillende factoren uit die het hemostatisch systeem zowel activeren als inhiberen, zoals weefselfactor (WF), von Willebrandfactor (VWF), prostacycline en stikstofmonoxide. De vorming van de stollingsprop komt tot stand doordat bloedplaatjes zich vasthechten aan collageenvezels, afkomstig van de beschadigde vaatwand. Dit proces wordt **adhesie** genoemd. Voor deze adhesie is VWF nodig, dat dient als een soort kleefmiddel voor de bloedplaatjes. VWF kan immers interageren met de glycoproteïne Ib (GPIb)-receptor, die aanwezig is op het membraan van de bloedplaatjes. Hierdoor worden deze afgeremd en kunnen ze zich vasthechten aan het collageen. Door de adhesie van bloedplaatjes aan het endotheel komt de plaatjesactivatie op gang. Geactiveerde bloedplaatjes ondergaan een vormverandering (shape shift) en veranderen van een klein, ovaal celdeeltje in een celdeeltje met uitstulpingen, waarmee het zich kan vasthechten aan eiwitten in de wonde. Daarnaast scheiden ze ook enkele stoffen af die de plaatjesactivatie gaan versnellen, zoals ADP en thromboxaan A<sub>2</sub> (**secretie**). Deze stoffen gaan binden aan receptoren op circulerende bloedplaatjes en deze activeren (agonisten). De geactiveerde bloedplaatjes gaan zich vervolgens hechten aan de bloedplaatjes die reeds aan de wond kleven. Dit proces wordt ook wel

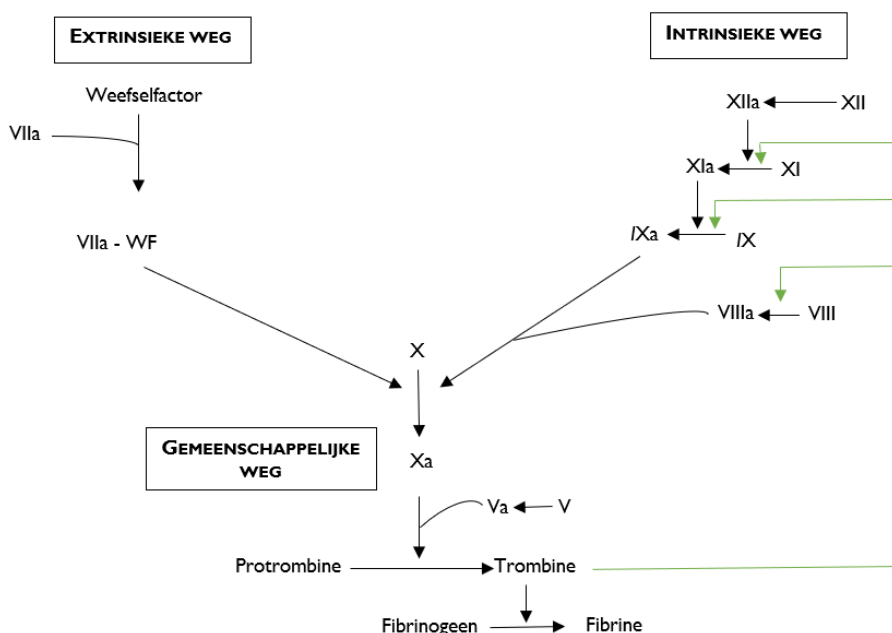
**aggregatie** genoemd. Hierbij speelt fibrinogeen een belangrijke rol. Dit fungeert als brug tussen de trombocyten doordat het een ligand is van de glycoproteïne IIb-IIIa-receptor die aanwezig is op het membraan van de trombocyten. Daarnaast kunnen de trombocyten VWF binden met behulp van de GPIb-receptor. De primaire hemostase bestaat dus uit een proces van adhesie, secretie en aggregatie tot vorming van een instabiele bloedplaatjesprop [1,2,4,5].

### Platelet role in hemostasis and thrombosis



Figuur 1: De rol van bloedplaatjes in de hemostase [5].

Nadat de instabiele bloedplaatjesprop is gevormd, moet deze gestabiliseerd worden [1,2]. Dit wordt gedaan met behulp van de vorming van een fibrinenetwerk, wat de secundaire hemostase wordt genoemd [2]. Hierbij speelt weefselfactor (WF), ook wel weefselthromboplastine genoemd, een belangrijke rol [1,2]. Dit is een transmembraan glycoproteïne dat aanwezig is in alle weefsel op endotheelcellen, alsook op monocytten. Het komt vrij bij weefselschade en zorgt uiteindelijk via een cascade van activatie van plasmafactoren, die worden gesynthetiseerd in de lever, voor de aanmaak van trombine. Het is zowel een krachtige activator van de bloedplaatjes als een katalysator van de bloedstolling doordat het meerdere stollingsfactoren van de stollingscascade activeert (zie figuur 2) [1]. Zo zorgt WF voor de aanmaak van trombine doordat het samen met factor VII een complex vormt, dat bijgevolg factor X activeert tot Xa [1,2,4]. Factor Xa vormt daarna met cofactor Va het enzymatisch complex protrombinase dat uiteindelijk protrombine omzet tot trombine. Deze aanmaak van sporen trombine noemt men de extrinsieke weg en zorgt voor een krachtige activatie van de bloedplaatjes. Trombine versnelt daarnaast de bloedstolling doordat het verschillende stollingsfactoren van de intrinsieke weg gaat activeren. Dit leidt via de gemeenschappelijke weg tot meer aanmaak van trombine, wat uiteindelijk voor omzetting van fibrinogeen naar fibrine en bijgevolg de vorming van een fibrinenetwerk zorgt. Dit helpt het bloedplaatjesaggregaat steviger te maken en daarmee de bloeding verder te stelpen [1,2].



Figuur 2: De stollingscascade.

Wanneer de hemostase echter onvoldoende werkt, leidt dit tot bloedingsneigingen [1,2]. Werkt de remming van de hemostase onvoldoende, dan zal er een tromboseneiging ontstaan. Het is dus van belang dat – aangeboren of verworven – afwijkingen in de hemostase, worden opgespoord. Hiervoor zijn er een aantal laboratoriumtesten beschikbaar. Deze zijn verschillend voor de primaire en secundaire hemostase. In de secundaire hemostase spelen de stollingsfactoren een belangrijke rol, een tekort aan stollingsfactoren (bv. door aangeboren aandoeningen zoals hemofilie, gestoorde leverfunctie, vitamine K-tekort, medicatie,..) kan leiden tot bloedingsneiging. De meest gebruikte testen om stollingsafwijkingen op te sporen zijn de prothrombinetijd (PT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT). Afhankelijk van de resultaten van deze testen kunnen er vervolgtesten worden ingezet. Hier wordt niet verder op ingegaan [1,2,7,8,9].

In de primaire hemostase spelen bloedplaatjes de belangrijkste rol [1-7]. Een bloedingsneiging kan bijvoorbeeld ontstaan door een tekort aan bloedplaatjes, slecht functionerende bloedplaatjes of afwijkend VWF [2,7]. Als er een vermoeden is van een bloedingsneiging door een defect in de primaire hemostase kunnen er een aantal screeningstest worden uitgevoerd [2]. Zo kan eerst het aantal bloedplaatjes worden bepaald. Zijn deze verlaagd dan is er sprake van een trombocytopenie, zijn deze te hoog is er een trombocytose. Als het aantal bloedplaatjes echter normaal is, dan dient de functie van de bloedplaatjes worden nagegaan [2,7]. Vroeger gebeurde dit door middel van de meting van de bloedingstijd. Hiervoor worden 2 tot 3 incisies in de huid gemaakt, om vervolgens met filterpapier te kijken wanneer de bloeding stopt [2]. Dit is echter een tijdrovende en patiëntonvriendelijke test en wordt bijgevolg niet vaak meer uitgevoerd. In 1995 werd er een nieuw toestel geïntroduceerd om de bloedplaatjesfunctie na te gaan, namelijk *Platelet Function Analyzer* (PFA) [2,10]. Hierbij wordt getracht de adhesie, de secretie en de aggregatie van de bloedplaatjes na te bootsen met een kunstmatige vaatwandbeschadiging [2]. Zo kunnen defecten in de bloedplaatjes zoals de ziekte van von Willebrand worden opgespoord [2,7,10].

Het Sint-Trudo ziekenhuis beschikt nog niet over een PFA-toestel. Momenteel wordt bij aanvraag van deze test een dringende taxi gebeld om het staal te vervoeren en de analyse te laten uitvoeren in een extern, naburig gelegen labo. De analyse moet immers bepaald worden binnen de 4u na afname van het staal [11]. Het transport zou echter kunnen zorgen voor onbetrouwbare resultaten doordat de citraattubes te veel onderworpen worden aan schokken met plaatjesactivatie tot gevolg. In deze CAT zal daarom de plaats van het INNOVANCE® PFA-200® systeem in de laboratoriumdiagnostiek verder onderzocht worden. Daarnaast worden ook de uitdagingen bij de verificatie van dit type analyse besproken. Tenslotte wordt er onderzocht welke invloed JAK inhibitoren hebben op de plaatjesfunctie.

## QUESTION(S)

---

- 1) Wat is de plaats van het INNOVANCE® PFA-200® systeem in de laboratoriumdiagnostiek?
- 2) Hoe wordt de verificatie van het INNOVANCE® PFA-200® het best uitgevoerd?
- 3) Welke invloed hebben JAK inhibitoren op de plaatsjesfunctie?

## SEARCH TERMS

---

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: “PFA”, “hemostasis”, “platelet function”
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)
- 3) Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<https://sumsearch.org/>), The National Institute for Clinical Excellence (<https://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>)
- 4) International organizations: e.g. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), American Diabetes Association (ADA)
- 5) UpToDate Online: “PFA”

## RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

---

1. Delanghe J, Cobbaert C. Wegwijs in Laboratoriumdiagnose. Bossuyt X, editor. Acco; 2021. p. 115–143
2. ten Boekel E, de Boer B. Klinische Chemie en Hematologie voor Analisten: Deel 2. 4de ed. Syntax Media; 2021.
3. Bonar RA, Lippi G, Favalaro EJ. Overview of Hemostasis and Thrombosis and Contribution of Laboratory Testing to Diagnosis and Management of Hemostasis and Thrombosis Disorders. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:3-27
4. Lawrence LK, Leung MD. Overview of hemostasis. Up to date. Laatst geraadpleegd op 11/12/2023 via [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemostasis?search=hemostase&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H19117173](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemostasis?search=hemostase&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H19117173)
5. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Jun;36(2):195-198.
6. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev.* 2011 Jul;25(4):155-67.

7. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:133-48.
8. Harrison P, Lowe G, Platelet function testing. Up to date. Laatst geraadpleegd op 27/12/2023 via Platelet function testing - UpToDate
9. Zehnder JL. Clinical use of coagulation tests Up to date. Laatst geraadpleegd op 27/12/2023 via [https://sso.uptodate.com/contents/clinical-use-of-coagulation-tests?search=hemostase&source=search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://sso.uptodate.com/contents/clinical-use-of-coagulation-tests?search=hemostase&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5)
10. Favaloro EJ. Clinical utility of closure times using the platelet function analyzer-100/200. *Am J Hematol.* 2017 Apr;92(4):398-404.
11. Siemens Healthcare Diagnostic Products. Dade® PFA Priming Cartridges/ Dade® PFA Vacuum Cups. Bijsluiter. 2017.
12. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991;77:2547-52.
13. 2.Gewirtz AS, Kottke-Marchant K, Miller ML. The preoperative bleeding time test: assessing its clinical usefulness. *Cleve Clin J Med* 1995;62:379-82.
14. Akkerman JWN. Betekenis van de 'Platelet Function Analyzer-100®' in de dagelijkse diagnostiek. *Nederlands tijdschrift voor hematologie.* 2006;3(4)
15. Van der Planken MG, Claeys MJ, Vertessen FJ, et al. Comparison of turbidimetric aggregation and in vitro bleeding time (PFA-100) for monitoring the platelet inhibitory profile of antiplatelet agents in patients undergoing stent implantation. *Thromb Res.* 2003;111(3): 159-164
16. 5. Sap F, Kavaklı T, Kavaklı K, Dizdärer C. The prevalence of von Willebrand disease and significance of in vitro bleeding time (PFA-100) in von Willebrand disease screening in the Izmir region. *Turk J Haematol.* 2013;30(1):40-47.
17. Favaloro EJ, Mohammed S, Vong R, Chapman K, Kershaw G, Just S, Connelly L, Ryan M, Zebeljan D, Brighton T, Pasalic L. Harmonizing platelet function analyzer testing and reporting in a large laboratory network. *Int J Lab Hematol.* 2022 Oct;44(5):934-944.
18. Favaloro EJ, Bonar R. An update on quality control for the PFA-100/PFA-200. *Platelets.* 2018 Sep;29(6):622-627.
19. Ardillon L, Ternisien C, Fouassier M, et al. Platelet function analyser (PFA-100) results and von Willebrand factor deficiency: a 16-year 'real-world' experience. *Haemophilia.* 2015;21(5):646-652.
20. Favaloro EJ. Utility of the platelet function analyser (PFA-100/200) for exclusion or detection of von Willebrand disease: a study 22 years in the making. *Thromb Res.* 2020;1(188):17-24.
21. Vazquez-Santiago M, Vilalta N, Cuevas B, Murillo J, Llobet D, Macho R, et al. Short closure time values in PFA-100 are related to venous thrombotic risk. Results from the RETROVE study. *Thromb Res* 2018;169:57-63.
22. Llobet D, Vallvé C, Tirado I, Vilalta N, Carrasco M, Oliver A, et al. Platelet hyperaggregability and venous thrombosis risk: results from the RETROVE project. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2021;32:122-31.
23. Favaloro EJ, Pasalic L, Lippi G. Towards 50 years of platelet function analyser (PFA) testing. *Clin Chem Lab Med.* 2022 Jul 21;61(5):851-860.
24. Harrison P. Progress in the assessment of platelet function. *Br J Haematol* 2000; 111: 733-744.
25. Korinkova, L, Staško J, Kubisz, P, Grendár M. Variables That Affect Results of PFA-100 in a Group of Healthy Blood Donors in the Slovak Population. *Acta Medica Martiniana* 2017;17 (1)
26. Favaloro EJ. Clinical utility of the PFA-100. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Nov;34(8):709-33.
27. Gosselin RC, Marlar RA. Pre-analytical Variables In Routine Coagulation Testing: Setting the stage for accurate Results. *Siemens Healthcare Diagnostics Inc.* 2022;30(22):1407-76.
28. Hübner U, Böckel-Frohnhofer N, Hummel B, Geisel J. The effect of a pneumatic tube transport system on platelet aggregation using optical aggregometry and the PFA-100. *Clin Lab.* 2010;56(1-2):59-64.
29. Dyszkiewicz-Korpanty A, Quinton R, Yassine J, Sarode R. The effect of a pneumatic tube transport system on PFA-100 trade mark closure time and whole blood platelet aggregation. *J Thromb Haemost.* 2004 Feb;2(2):354-6.
30. Le Quellec S, Paris M, Nougier C, Sobas F, Rugeri L, Girard S, Bordet JC, Négrier C, Dargaud Y. Pre-analytical effects of pneumatic tube system transport on routine haematology and coagulation tests, global coagulation assays and platelet function assays. *Thromb Res.* 2017 May;153:7-13
31. ASZ. . Collageen/ADP en Collageen/epinefrine. Labogids ASZ. Laatst geraadpleegd op 30/05/2024 via: [https://labo.asz.be/labo/Labogids/bepaling?search=pfa&item\\_select=595442](https://labo.asz.be/labo/Labogids/bepaling?search=pfa&item_select=595442)
32. AZ Delta. Bloedplaatjesfunctieanalyse (PFA). Labogids AZ. Laatst geraadpleegd op 30/05/2024 via: Bloedplaatjesfunctieanalyse (PFA) Hematologie (azdelta.be)
33. AZ groeninge. Bloedingstijd in bloed. Labogids AZ groeninge Kortrijk. Laatst geraadpleegd op 30/05/2024 via:<https://mithras.azgroeninge.be/Mithras/Analyses.nsf/vAll/F263B6307673F223C12573E70042E301?OpenDocument#>
34. AZ Sint-Jan. Plaatjesfunctieanalyse (PFA Col/Epi). Labogids AZ Sint-Jan. Laatst geraadpleegd op 27/03/2024 via: Plaatjesfunctieanalyse (PFA Col/Epi) (azsintjan.be)
35. Gruwier L. Bloedplaatjes functie globaal in bloed. Labogids Jessa ziekenhuis. Laatst geraadpleegd op 27/03/2024 via Bloedplaatjes functie globaal in bloed Hematologie

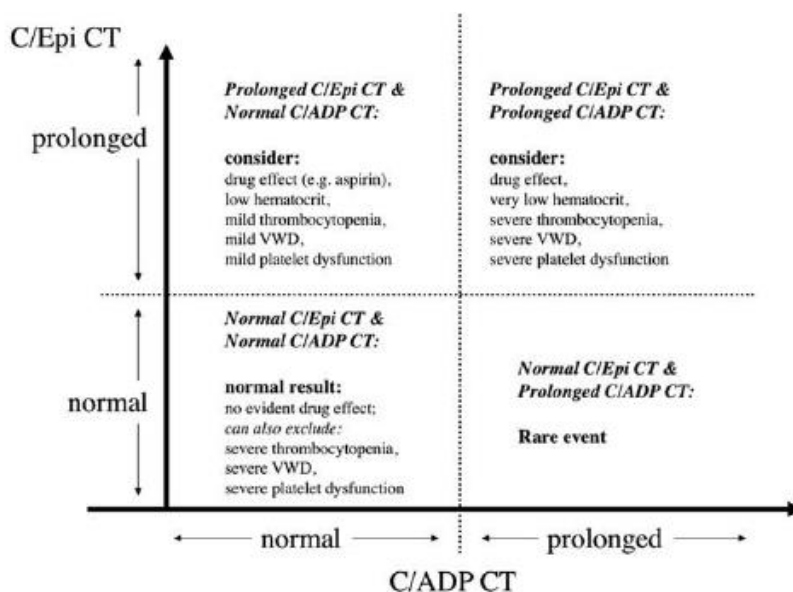
36. Maes MB. Plaatjesfunctie. Labogids UZA. Laatst geraadpleegd op 27/03/2024 via <https://labogids.uza.be/analyses/plaatjesfunctie>
37. Devreese K. PFA LG-23. Labogids UZ Gent. Laatst geraadpleegd op 27/03/2024 via <https://labgids.uzgent.be/Property/LG-23>
38. Jacquemin M. Trombocyten functie (PFA) (bloed) (STAT). Labogids UZLeuven. Laatst geraadpleegd op 27/03/2024 via Laboboeken (nexuzhealth.com)
39. ZNA. Plaatjes Functie Analyse (PFA). ZNA labogids. Laatst geraadpleegd op 27/03/2024 via <https://labgids.zna.be/Home/Details/1246>
40. ZOL. PFA - Trombocytenfunctie (Version 2). Labogids ZOL. Laatst geraadpleegd op 30/05/2024 via <https://webshare.zenya.work/xc25ps1od04n13jm/Document.aspx?websharedocumentid=c1916b47-bfef-47a3-94b5-1f56a1a4cf28>
41. Favaloro EJ. Clinical utility of the PFA-100. *Semin Thromb Hemost*. 2008 Nov;34(8):709-33.
42. Reinhart W, Felix C. Influence of propofol on erythrocyte morphology, blood viscosity and platelet function. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2003;29:33-40.
43. Porter JM, Crowe B, Cahill M, Shorten GD. The effects of ropivacaine hydrochloride on platelet function: an assessment using the platelet function analyser (PFA-100). *Anaesthesia* 2001;56:15-8.
44. Fressinaud E, Veyradier A, Sigaud M, et al. Therapeutic monitoring of von Willebrand disease: interest and limits of a platelet function analyzer at high shear rates. *Brit J Haematol* 1999;106:777-83.
45. Bauer KA, Gerson W, Wright C, et al. Platelet function following administration of a novel formulation of intravenous diclofenac sodium versus active comparators: a randomized, singledose, crossover study in healthy male volunteers. *J Clin Anesth*. 2010;22:510-8.
46. Van Kraaij D, Hovestad-Witterland A, De Metz M, Vollaard E. A comparison of the effects of nabumetone vs meloxicam on serum thromboxane B2 and platelet function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53:644-7.
47. Liu FC, Liao CH, Chang YW, et al. Hydroxyethyl Starch interferes with human blood ex vivo coagulation, Platelet Function and Sedimentation. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2009;47:71-8.
48. Madan M, Berkowitz SD, Chrisitie DJ, et al. Determination of platelet aggregation inhibition during percutaneous coronary intervention with the platelet function analyzer PFA-100. *Am Heart J* 2002;144:151-8.
49. Zwerina J, Landsteiner H, Leitgeb U, et al. The influence of VIP and epoprostenol on platelet CD62P expression and primary haemostasis in vitro. *Platelets*. 2004;15:55-60.
50. Kobsar A, Koessler J, Rajkovic M, et al. Prostacyclin receptor stimulation facilitates detection of human platelet P2Y(12) receptor inhibition by the PFA-100(R) system. *Platelets*. 2010;19: 112-6.
51. MacIntyre DE, Hoover RL, Smith M, et al. Inhibition of platelet function by cis-unsaturated fatty acids. *Blood* 1984;63:848-57.
52. Driss F, Vericel E, Lagarde M, et al. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis after intake of small amount of icosapentaenoic acid. *Thromb Res* 1984;36:389-96.
53. Cho YU, Chi HS, Jang S, Park CJ. Reconfirmation of preanalytical variables and establishment of reference intervals of platelet function analyzer-100 closure times in Korean adults. *Korean J Lab Med* 2007;27:318-323.
54. Böck M, De Haan J, Beck KH, Gutensohn K, Hertfelder HJ, Karger R, Heim MU, Beeser H, Weber D, Kretschmer V. Standardization of the PFA-100(R) platelet function test in 105 mmol/l buffered citrate: effect of gender, smoking, and oral contraceptives. *Br J Haematol*. 1999 Sep;106(4):898-904.
55. Brockmann MA, Beythien C, Magens MM, Wilckens V, Kuehnl P, Gutensohn K. Platelet hemostasis capacity in smokers. In vitro function analyses with 3.2% citrated whole blood. *Thromb Res* 2001;104:333-342
56. Suzuki S, Morishita S. Platelet hemostatic capacity (PHC) and fibrinolytic inhibitors during pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:449-451
57. Suzuki S, Morishita S. The relationship between the onset of labor mechanisms and the hemostatic system. *Immunopharmacology* 1999;43:133-140
58. Davies JR, Fernando R, Hallworth SP. Hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: an assessment using the platelet function analyzer (PFA-100) and thromboelastography. *Anesth Analg* 2007;104:416-420.
59. Vincelot A, Nathan N, Collet D, Mehaddi Y, Grandchamp P, Julia A. Platelet function during pregnancy: an evaluation using the PFA-100 analyser. *Br J Anaesth* 2001;87:890-893.
60. Marietta M, Castelli I, Piccinini F, et al. The PFA-100 system for the assessment of platelet function in normotensive and hypertensive pregnancies. *Clin Lab Haematol* 2001;23:131-134
61. Cho YU, Chi HS, Jang S, Park CJ. Reconfirmation of preanalytical variables and establishment of reference intervals of platelet function analyzer-100 closure times in Korean adults. *Korean J Lab Med* 2007;27:318-323
62. Lippi G, Franchini M, Brocco G, Manzato F. Influence of the ABO blood type on the platelet function analyzer PFA100. *Thromb Haemost* 2001;85:369-370.
63. Jilma-Stohlawetz P, Hergovich N, Homoncik M, et al. Impaired platelet function among platelet donors. *Thromb Haemost* 2001;86:880-886.

64. Moeller A, Weippert-Kretschmer M, Prinz H, Kretschmer V. Influence of ABO blood groups on primary hemostasis. *Transfusion* 2001;41:56–60
65. Parra-Izquierdo I, Melrose AR, Pang J, Lakshmanan HHS, Reitsma SE, Vavilapalli SH, Aslan JE. Janus kinase inhibitors ruxolitinib and baricitinib impair glycoprotein-VI mediated platelet function. *Platelets*, 2022;33(3):404–415.
66. Jarocho DJ, Gadue P, Tong W, Newton RC, Poncz M. Janus Kinase (Jak) I Inhibition Affects Both Megakaryopoiesis and Thrombopoiesis. *Blood*. 2018;13(1): 2559.
67. Hawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. Een uitgebreid overzicht van wereldwijd goedgekeurde JAK-remmers. *Farmaceutica*. 6 mei 2022; 14(5):1001.
68. Hammarén H.M, Virtanen A.T, Raivola J, Silvennoinen O. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. *Cytokine*. 2019;118:48–63.
69. Hermida S. Effect of Tofacitinib on Coagulation and Platelet Function, and Its Role in Thromboembolic Events. *clinicalTrials*. Laatst geraadpleegd op 1/06/2024 via <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05313620>
70. RIZIV. Detail Codenummer nomenclatuur. Nomensoft. Laatst geraadpleegd op 2/06/2024 <https://webappsa.riziv-inami.fgov.be/Nomen/nl/554750>

**APPRAISAL**1. *Wat is de plaats van het INNOVANCE® PFA-200® systeem in de laboratoriumdiagnostiek?*1.1. *Klinisch gebruik PFA*

De meting van de bloedingstijd werd jarenlang gebruikt als test voor de diagnostiek van trombocytopenieën, trombocytopathieën en de ziekte van Von Willebrand [2,12,13]. Zoals eerder aangehaald is dit echter een tijdrovende en patiëntonvriendelijke test [2]. In de jaren 90 werd er een nieuw apparaat ontwikkeld om de functie van bloedplaatjes na te gaan, namelijk de PFA-100 [14], die werd opgevolgd door de hedendaagse versie, de PFA-200. Deze test simuleert de *in vivo* hemostatische vorming van een bloedstolsel, na beschadiging van de vaatwand. Men spreekt bijgevolg van 'de *in vitro* bloedingstijd'. Hierbij wordt citraat-ontstold bloed onder hoge druk door een opening in de test cartridge gestuwd. Deze opening wordt aangebracht in een membraan die bestaat uit de plaatjesactivatoren [10,14-16]. Door de hoge shear krachten induceren deze plaatjesactivatoren adhesie en aggregatie, waarbij de opening gesloten zal worden. De tijd die nodig is om deze opening te sluiten wordt de *closure time* (CT) ofwel sluitingstijd genoemd. Dit wordt bepaald door het verschil in druk voor en na de sluiting van de opening te meten. Verlengde sluitingstijden zijn indicatief voor een trombocytopathie. Er zijn drie verschillende testcartridges, elk met andere plaatsjesactivatoren gecoat op de membraan. Deze zijn de collageen/epinephrine (Col/Epi), collageen/adenosine (Col/ADP) en de Innovance PFA P2Y cartridge, die gecoat is met ADP, prostaglandine E1 en calcium chloride [17]. Deze laatste zou gevoelig zijn voor P2Y12 antagonist therapie, zoals clopidogrel, maar wordt in de praktijk minder gebruikt [18]. In deze CAT zal er gefocust worden op de eerste twee cartridges.

De PFA-200 testen zijn sensitief voor ernstige afwijkingen in de primaire hemostase (Ziekte van von Willebrand, trombastenie van Glanzmann en Bernard Soulier-Syndroom) en effecten veroorzaakt door anti-plaatjestherapie, zoals aspirine [10,14,17,19,20]. Daarnaast zorgen trombocytopenieën en een lage hematocriet ook voor verlengde sluitingstijden. In het bijzonder zijn de PFA-testen zeer gevoelig, zelfs meer dan de bloedingstijd, voor deficiënties of defecten bij von Willebrand factor, en dus op de aanwezigheid van de ziekte van von Willebrand (VWD). Doordat sluitingstijden ook verlengd worden door talrijke andere oorzaken is de specificiteit van de PFA-testen voor VWD echter lager [10,17,19,20]. Normale sluitingstijden zijn dan ook zeer indicatief voor de afwezigheid van VWD (hoge negatieve predictieve waarde). De Col/Epi cartridge is het meest sensitief en genereert meestal langere sluitingstijden dan de Col/ADP cartridge. Bovendien is het, in tegenstelling tot de Col/ADP cartridge, ook sensitief voor de detectie van anti-plaatjestherapie zoals aspirine [10]. Daarentegen zijn de PFA-testen niet geschikt voor de diagnose/uitsluiting van milde trombocytopathieën [14]. Figuur 3 geeft weer hoe de verschillende mogelijke testuitkomsten voor Col/Epi en Col/ADP best kunnen worden geïnterpreteerd. Het is gangbaar dat de Col/ADP alleen wordt ingezet bij een verlengde Col/Epi om verlengde sluitingstijden veroorzaakt door het gebruik van anti-plaatjestherapie uit te sluiten [10]. De testuitkomst waarbij de Col/Epi normaal is en de Col/ADP verlengd komt in de praktijk dus niet veel voor. Sommige studies beweren dat verkorte sluitingstijden mogelijk een risicofactor zijn voor trombose [21,22]. Of dergelijke korte sluitingstijden een weerspiegeling zijn van verhoogde bloedplaatjesactiviteit, verhoogde niveaus van VWF, een andere oorzaak, of een combinatie van factoren, blijft onduidelijk [10]. Verhoogde VWF in plasma leidt echter tot verkorting van sluitingstijden en is zelf een risicofactor voor trombose [10].



Figuur 3: Interpretatieschema PFA [10]. De y-as geeft de mogelijke resultaatuitkomsten (prolonged en normal) weer van de sluitingstijden voor de Col/Epi cartridge. Op de x-as staan deze voor de Col/ADP cartridge weergegeven.

De plaats van de PFA-testen in de meeste laboratoria zijn deze van screeningstesten met als hoofddoel de snelle uitsluiting van VWD of andere ernstige trombocytopathieën [23]. Voordelen zijn een korte analyseduur (maximum 300s per test) en gebruiksgemak van het toestel [14]. Dit in tegenstelling tot de 'gouden standaard' voor het testen van plaatjesfunctie: bloedplaatjesaggregatietesten. Deze zijn arbeids- en tijdsintensief en vereisen de nodige ervaring, zowel in uitvoering als interpretatie [1,10,14,24,25]. Daarnaast kunnen de PFA-testen ook nuttig zijn voor de opvolging van therapie bij VWD of andere ernstige trombocytopathieën [20]. Normale sluitingstijden zijn dan indicatief voor een correcte therapie. Omgekeerd duiden verlengde sluitingstijden niet altijd op therapiefalen. De resultaten van de PFA-testen moeten immers altijd in functie van de klinische symptomen geïnterpreteerd worden [1].

### 1.2. Follow-up testen

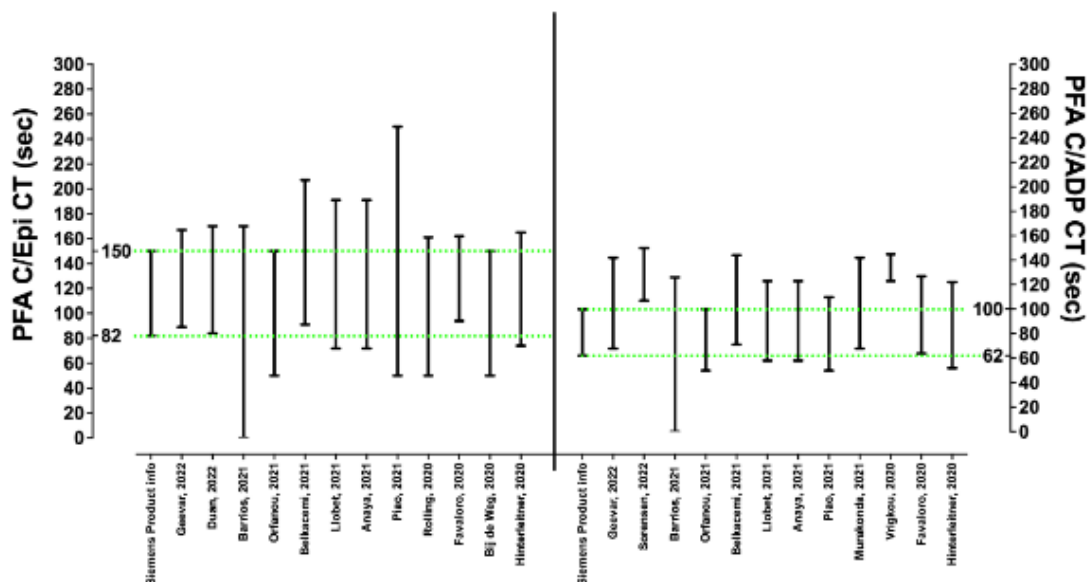
Bij het vinden van verlengde sluitingstijden voor zowel de Col/Epi als de Col/ADP cartridge dienen er vervolgstesten uitgevoerd te worden, waarbij de bloedplaatjesaggregatietesten de voornaamste is. Daarnaast kunnen flowcytometrische analyses worden toegepast, waarbij er gebruik wordt gemaakt van monoklonale antilichamen tegen glycoproteïnen of membraaneiwitten die een belangrijke rol spelen bij de primaire hemostase [1]. Zo kan de aanwezigheid van receptoren worden nagegaan zoals de expressie van GPIIa/IIIb voor de opsporing van de ziekte van Glanzmann of de expressie van GPIb voor de ziekte van Bernard-Soulier. Met een elektronenmicroscop kan de interne structuur van bloedplaatjes bekeken worden om afwijkingen op te sporen, zoals de ziekte van Hermansky Pudlak waarbij de dense granules ontbreken of het Grey Platelet syndroom waarbij er een vermindering van de inhoud van de alfa-granulen is [1]. Ten slotte zijn er ook nog een aantal testen voor de verdere diagnose van VWD, namelijk het VWF-antigen, de VWF-activiteit en FVIII. Het VWF-antigen wordt bepaald met immunologische (spectrofotometrische bepaling en Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)) of chemiluminescentie technieken. De activiteit kan bepaald worden door VWF:Rco te meten door middel van aggregometrie of door latex-agglutinatie testen met behulp van monoklonale antilichamen tegen GPIb. FVIII-activiteit wordt tenslotte bepaald m.b.v. stollingstesten zoals de APTT of met een chromogene bepaling [1].

### 1.3. Pitfalls PFA

Bij de meting en interpretatie van de sluitingstijden met de PFA zijn er wel enkele duidelijke aandachtspunten. Een eerste betreft de pre-analytische fase van de stalen. De bloedplaatjesfunctie wordt getest op citraat-volbloed dat niet mag worden gecentrifugeerd, om plaatjesactivatie en bijgevolg foutieve sluitingstijden tegen te gaan [26]. Bovendien mogen de stalen niet eerder dan 15 minuten en niet later dan vier uur na afname getest worden om betrouwbare resultaten te bekomen [11,26]. Dit eerste omwille van de noodzaak van het bloed om in evenwicht te komen en te stabiliseren met het antistollingssysteem in de afnamebuis. Het tweede omdat de plaatjesfunctie na vier uur verslechtert [26,27]. Daarnaast wordt in verschillende studies aangetoond dat transport van stalen via de buizenpost kan interfereren met de resultaten van de PFA en verlengde sluitingstijden kan geven, voornamelijk voor de Col/ADP cartridge [27,28,29,30]. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat er een desensibilisatie optreedt van de ADP-receptoren als gevolg van het vrijkomen van ADP uit hemolyserende of mechanisch geagiteerde rode bloedcellen tijdens het buizentransport. Bovendien kunnen er door de schokken van het buizentransport ook luchtbubbelletjes ontstaan die voor een verlenging van de sluitingstijd kunnen zorgen [30]. De interferentie die buizentransport op de resultaten van de PFA heeft, zou ook kunnen gelden voor transport om stalen naar andere laboratoria te brengen. Beide transportwegen zijn namelijk onderhevig aan schokken. Bijgevolg lijkt het dat uitbesteding van de PFA-testen aan een ander laboratorium voor foutieve (en dus onbetrouwbare) resultaten zou kunnen zorgen. Dit wordt verder in deze CAT onderzocht.

Een aandachtspunt bij de interpretatie van de PFA-resultaten, zijn de geldende referentiewaarden. Volgens de bijsluiter bedragen deze voor de Col/Epi cartridge 82-150s (3.2% natriumcitraat) en 84-160s (3.8% natriumcitraat). Voor de Col/ADP cartridge zijn deze respectievelijk 62-100s (3.2% natriumcitraat) en 68-121 (3.8% natriumcitraat) [11]. Deze referentiewaarden staan echter ter discussie [17,23]. Uit een meta-analyse over de referentiewaarden beschreven in recente literatuur blijkt immers dat deze veel verschillen van de referentiewaarden uit de bijsluiter. Dit kan worden waargenomen op figuur 4, die rechtstreeks uit deze paper komt [17]. Dit lijkt bovendien vooral het geval te zijn voor de Col/ADP cartridge [17,23]. Nochtans is het belangrijk om goede referentiewaarden te hanteren, waarbij vooral de bovenste grenswaarde van belang is. Grenswaarden die te laag liggen kunnen er namelijk voor zorgen dat er bij bepaalde patiënten te veel onnodige testen worden bijgevraagd, terwijl een te hoge grenswaarde tot onderdiagnostisering kan leiden [17,23].





Figuur 4: Een selectie van sluitingstijden uit recent gepubliceerde literatuur. De linker y-as toont de sluitingstijd van de Col/Epi cartridge in seconden. De rechter y-as toont deze voor de Col/ADP cartridge in seconden. De referentiewaarden uit de bijsluiters voor 3.2% citraatbuisen worden weergegeven door de groene stippenlijn. [17]

Nazicht van de labogidsen van 10 grote Vlaamse laboratoria leert dat er in verschillende laboratoria andere referentiewaarden gehanteerd worden. Deze kunnen teruggevonden worden in tabel 1 [31-40]. De referentiewaarden van de bijsluiters worden bij 60% en 50% van de laboratoria gebruikt voor respectievelijk Col/Epi en Col/ADP cartridge. Verder valt het op dat er onderling enkele verschillen kunnen worden waargenomen. Dit fenomeen wordt ook in andere landen gezien [17,23]. Zo is er een studie waarbij de referentiewaarden van 6 grote *New South Wales health pathology* (NSWHP) laboratoria, die allen gebruik maken van 3.2% natriumcitraat afnamebuisen, werden vergeleken. Hierbij kwam men tot de vaststelling dat de gebruikte referentiewaarden per laboratorium verschilden en bovendien ook niet overeenkomen met de referentiewaarden beschreven in de bijsluiters (tabel 2). Deze verschillen konden niet verklaard worden door verschillen in populatiekarakteristieken, aangezien de populaties gelijkaardig waren [23]. Mogelijks komt dit doordat de groep van normale individuen waarop de referentiewaarden bepaald werden niet voldoende groot was bij sommige laboratoria en/of omdat er niet gecorrigeerd werd voor uitschieters [17,23].

Tabel 1: Referentiewaarden PFA-testen (in seconden) van verschillende laboratoria in België [31-40]

	Col/Epi (s)	Col/ADP (s)	Citraat
<b>ASZ Aalst</b>	82-150	62-100	Niet gespecificeerd
<b>AZ Delta Roeselare</b>	82-150	62-114	Niet gespecificeerd
<b>AZ Groeninge Kortrijk</b>	≤150	≤100	3.2%
<b>AZ Sint-Jan Brugge</b>	88-175	88-175	Niet gespecificeerd
<b>Jessa ziekenhuis Hasselt</b>	82-150	62-100	3.2%
<b>UZA</b>	95-160*	70-110*	3.2%
<b>UZ Gent</b>	82-150	62-100	3.2%
<b>UZ Leuven</b>	94-193	71-118	Niet gespecificeerd
<b>ZNA</b>	82-150	62-100	3.2%
<b>ZOL Genk</b>	82-150	62-100	3.2%

\* Een verlenging of verkorting kleiner of gelijk aan 10s wordt beschouwd als 'grijze zone'.

Tabel 2: Referentiewaarden PFA-testen (in seconden) van verschillende NSWHP laboratoria [17].

	Col/Epi (s)	Col/ADP (s)	Citraat
<b>Labo 1</b>	94-162	64-127	3.2%
<b>Labo 2</b>	94-162	73-127	3.2%
<b>Labo 3</b>	80-170	60-120	3.2%
<b>Labo 4</b>	80-170	60-120	3.2%
<b>Labo 5</b>	81-146	71-125	3.2%
<b>Labo 6</b>	94-193	71-125	3.2%

Tenslotte moet er bij de interpretatie van de resultaten van de PFA rekening worden gehouden met talrijke factoren die voor een verlenging kunnen zorgen. Eerder werd reeds vermeld dat een lage hematocriet (<35%) en laag trombocytenaantal (<150,000/ $\mu$ L) voor langere sluitingstijden kunnen zorgen [10,11,20,41]. Daarom moeten deze parameters best altijd samen met de PFA-testen bepaald worden [41]. Daarnaast kunnen stalen waarbij er

hemolyse is opgetreden ook voor verlengde sluitingstijden zorgen, doordat er hierdoor een afname van het hematocriet en een vrijgave van ADP kan plaatsvinden [11]. Bijgevolg is het gebruik van gehemolyseerd bloed niet aanbevolen voor het testen van de PFA. Naast aspirine zijn er nog enkele andere geneesmiddelen die een invloed kunnen hebben op de sluitingstijden van de PFA [11,42-50]. Een overzicht hiervan wordt in tabel 3 weergegeven, inclusief het effect op zowel Col/Epi als Col/ADP cartridge. Ook een aantal voedingsmiddelen, zoals alcohol, look en chocolade zouden voor een verlenging van de sluitingstijd zorgen [41]. Bovendien is het gekend dat verscheidene vetzuren en lipiden de plaatjesfunctie kunnen inhiberen en bijgevolg ook verantwoordelijk kunnen zijn voor een verlengde sluitingstijd [51,52]. Ten slotte zijn er nog een aantal patiëntspecifieke factoren waarmee men rekening moet houden. Hoewel er aanvankelijk werd gerapporteerd dat de resultaten van de PFA niet worden beïnvloed door geslacht, is er toch een studie waarbij een gender-effect werd vastgesteld. Vrouwen hadden in deze studie een significant langere sluitingstijd bij beide cartridges dan mannen [53]. Daarnaast is gebleken dat roken een kleine verlenging van de sluitingstijd bij de Col/Epi cartridge veroorzaakt [52,54,55]. Kortere sluitingstijden worden gezien bij zwangere vrouwen [56-59]. Als laatste blijkt dat het ABO bloedgroepsysteem ook een invloed heeft op sluitingstijden, waarbij patiënten met bloedgroep O langere sluitingstijden hebben. Mogelijks komt dit doordat zij een kleinere voorraad aan vWF bezitten [60-64].

Tabel 3: Invloed van geneesmiddelen op de sluitingstijden PFA [11,42-50]

GM-categorie	Product	Invloed op sluitingstijd	
		Col/Epi	Col/ADP
Antibiotica	Penicilline G	Verlenging	Geen invloed
Anesthetica	Propofol	Verlenging	Geen invloed
Anesthetica	Ropivacaïne	Verlenging	Verlenging
GP Ib/IIIa receptorantagonisten	Tirofiban	Verlenging	Verlenging
GPIIb/IIIa receptorantagonisten	Eptifibatide	Verlenging	Verlenging
NSAID	Ibuprofen	Verlenging	Geen invloed
NSAID	Diclofenac	Verlenging	Niet bepaald
NSAID	Ibuprofen	Verlenging	Geen invloed
NSAID	Indometacine	Verlenging	Niet bepaald
NSAID	Ketolorac	Verlenging	Niet bepaald
NSAID	Meloxicam	Verlenging	Niet bepaald
NSAID	Nabumeton	Verlenging	Niet bepaald
Prostacycline-analoga	Iloprost	Verlenging	Verlenging
Vasopressine-analoog	Desmopressine	Verkorting	Verkorting

## 2. Hoe wordt de verificatie van het INNOVANCE® PFA-200® het best uitgevoerd?

De verificatie van het INNOVANCE® PFA-200® omvat enkele bijzonderheden. Bij een 'standaard' validatie/verificatie in het klinisch labo van het Sint-Trudo ziekenhuis worden volgende parameters nagegaan: precisie, juistheid, carry-over, lineariteit, stabiliteit en robuustheid. Voor de validatie van de PFA-testen kunnen echter verschillende van deze parameters niet (volledig) getest worden. Zo is het niet mogelijk om de carry-over na te gaan omdat er gebruik wordt gemaakt van single-use cartridges [11]. Het gebruik van deze cartridges verhindert bovendien de bepaling van de intrarun CV (intrarun variatiecoëfficiënt), die bepaald dient te worden om de totale precisie na te gaan. Daarnaast biedt alleen *External quality Control of diagnostic Assays and Tests* (ECAT) kwaliteitscontroles voor de PFA-testen aan. Hiervan werden twee stalen ontvangen tijdens de verificatieperiode. Een interne kwaliteitscontroles bestaat niet voor de PFA-testen. Het nagaan van de juistheid werd bijgevolg voornamelijk uitgevoerd m.b.v een methodevergelijking. Ten slotte moet er bij de validatie rekening worden gehouden worden met stabiliteit van de stalen. De PFA-testen moeten binnen de vier uur uitgevoerd worden en dit mag enkel op niet-gecentrifugeerde stalen [11].

### 2.1. Materiaal en methoden

Voor de verificatie van het INNOVANCE® PFA-200® toestel, werden desalniettemin volgende criteria nagekeken: referentieranges, precisie, juistheid m.i.v. een methodevergelijking en stabiliteit. De precisie werd geverifieerd m.b.v. een pool van vier *leftover* citraat stalen. Salicylaat therapie gold als exclusie criterium en bloedgroep A+ als inclusiecriterium. Voor de overige performantiekarakteristieken werden stalen afgenomen van vrijwilligers uit het labopersoneel of reststalen gebruikt uit de routine van het labo. Om de impact van andere externe factoren op stolselvorming te verkleinen (door bv. anticonceptiepilgebruik) werd geopteerd om enkel stalen van vrijwillige mannen te includeren als vermoedelijk negatieve stalen. Vermoedelijk positieve stalen werden bekomen van patiënten onder aspirine therapie waarbij enkel een verlengde sluitingstijd voor de Col/Epi cartridge wordt verwacht. Daarnaast werden stalen van patiënten die onder therapie stonden met een JAK inhibitor (zie deel 3) of van patiënten met een gekende trombocytopathie ook als vermoedelijk positief geselecteerd. Deze zouden bij beide cartridges verlengde sluitingstijden moeten geven. Tenslotte werden patiëntenstalen met een aanvraag voor PFA ook gebruikt voor de methodevergelijking. Om er zeker van te zijn dat er geen afwijkende resultaten werden

bekomen door een te lage hematocriet of een te laag bloedplaatjesaantal, werden deze twee parameters standaard gemeten.

#### a. Referentiewaarden

De referentieranges werden geverifieerd door vijf negatieve stalen te testen op het INNOVANCE® PFA-200 toestel voor de twee cartridges. Geen van deze stalen mag een verlengde sluitingstijd vertonen. De referentiewaarden werden getoetst aan de referentieranges beschreven in de bijsluiter voor 3.2% natriumcitraat tubes: 82-150s (Col/Epi) en 84-160s (Col/ADP). Indien één of meer stalen een verlengde sluitingstijd had zonder verklaring, werden er nog eens vijf stalen getest. Als er dan nog stalen verlengde sluitingstijden gaven, zouden de referentieranges herzien moeten worden.

#### b. Precisie

De precisie werd nagegaan door de intrarun variatiecoëfficiënt (CVi) te bepalen. Hiervoor werd bij een negatief en positief staal, vijf keer na elkaar de sluitingstijd voor beide cartridges bepaald. Het positief staal was van een vrijwilliger van het klinisch labo die een JAK-inhibitor nam. Het vooropgesteld criterium was dat de bekomen CVi kleiner was dan de 10% CV uit de bijsluiter [11]. De CVi werd berekend met volgende formule:

$$CVi = \text{standaardafwijking} / \text{gemiddelde}$$

Er zijn twee posities om een cartridge op te zetten, hierdoor kunnen er twee sluitingstijden tegelijk bepaald worden. Daarom werd ook de precisie van de positie van de cartridge nagegaan. Hiervoor werden voor een negatief staal de sluitingstijden voor beide cartridges op beide posities bepaald. De bekomen CV moest kleiner zijn dan 17%, zoals vermeld in de bijsluiter [11].

#### c. Stabiliteit

Om de stabiliteit na te gaan werd een negatief staal vijf keer gemeten met beide cartridges met telkens twee uur tussen. De eerste meting werd 15 minuten na de afname uitgevoerd. Volgens de bijsluiter kan de PFA getest worden tot vier uur na de afname van het staal. Het vooropgesteld criterium was dat de procentuele afwijking t.o.v. het eerste staal (15min) kleiner of gelijk aan 3x de CVi uit de bijsluiter (=3x10%) moest zijn.

#### d. Juistheid

De juistheid werd enerzijds geverifieerd door twee EKE stalen te testen, waarbij de bekomen resultaten moesten overeenkomen met de beschrijving in het EKE-rapport. Deze EKE-stalen zijn gelyofiliseerde tubes waaraan donorbloed moet worden toegevoegd van een persoon met normale sluitingstijden. Anderzijds werd een methodevergelijking uitgevoerd tussen de huidige methode (opsturen van stalen naar een extern labo, extramuros) en het meten van de sluitingstijden met het nieuw toestel (intramuros). Hier werd vooropgesteld om vijf negatieve en vijf positieve stalen met beide toestellen te meten. Het vooropgesteld criterium om de methodevergelijking goed te keuren, was minstens 90% concordantie.

## 2.2. Resultaten en discussie

### a. Referentiewaarden

Voor het verifiëren van de referentieranges werden in totaal zeven stalen getest, waarbij er vijf voor beide cartridges geen verlengde sluitingstijden gaven (zie tabel 4). Voor de twee stalen waarbij dit wel het geval was, kon er echter een verklaring gevonden worden. Eén staal (staal 2) was van een medewerker met colitis ulcerosa onder therapie met een JAK inhibitor. Dit is een nieuwere geneesmiddelenklasse die mogelijks een invloed kan hebben op de plaatjesfunctie en daardoor een verlengde sluitingstijd kunnen geven [65,66]. Hier wordt in deel 3 nog dieper op ingegaan. Het andere staal (staal 1) dat buiten de referentieranges viel, was van iemand met bloedgroep O. Zoals in deel 1.3 al werd vermeld zijn er talrijke factoren die een invloed kunnen hebben op de PFA-testen, waaronder het hebben van bloedgroep O. Personen met deze bloedgroep hebben een kleinere voorraad aan vWF, waardoor ze mogelijks langere sluitingstijden hebben op de PFA [60-64]. Toch zou enkel dit effect er niet voor mogen zorgen dat dit staal buiten de referentiewaarden viel, aangezien een groot deel van de bevolking bloedgroep O heeft. Deze persoon had echter net voor het afname van het staal een vetrijke maaltijd genuttigd (gerookte zalm). Ook dit geeft verlengde sluitingstijden op de PFA (zie deel 1.3). De combinatie van beide factoren heeft er dus voor gezorgd dat de bekomen sluitingstijden net buiten de referentieranges vielen. Herhaling twee weken later toonde bij deze medewerker normale sluitingstijden.

Van de overige vijf stalen was er één staal waarbij de sluitingstijd van de Col/Epi cartridge onder de referentiewaarde lag. Mogelijks kwam dit door plaatjesactivatie. Bij dezelfde personen werden daarom een tweede maal de sluitingstijden voor beide cartridges bepaald. Er was opnieuw één staal – van een andere vrijwilliger – met een verkorte sluitingstijd voor de Col/Epi cartridge. Er was echter opnieuw geen staal waarbij de sluitingstijden verlengd waren. Bijgevolg werd er besloten om de referentiewaarden vanuit de bijsluiter te aanvaarden, ondanks dat in de literatuur en in verschillende laboratoria andere (ruimere) waarden worden gehanteerd. [17] De PFA blijft namelijk een screeningstest waardoor het vooral belangrijk is geen 'positieve' stalen te missen. Bijkomend zal bij elk resultaat van de PFA volgende nota worden toegevoegd:

*'De PFA is een screeningstest, de bekomen resultaten moeten in functie van de kliniek geïnterpreteerd worden. Afwijkingen van 10 seconden boven of onder de referentiewaarden zijn mogelijk en behoren tot de grijze zone van deze test.'*

Daarnaast zullen factoren die een mogelijke invloed hebben op de sluitingstijden in de labogids vermeld worden. Dit omvat onder meer vetrijke maaltijden, bloedgroep O, en vervoer via buizentransport [29,30,71-74]. Tenslotte kan in *attachment 1* een sjabloon worden gevonden die de interpretatie weergeeft van de verschillende mogelijke uitkomsten in functie van de referentieranges.

*Tabel 4: Resultaten referentiewaarden. Zowel de numerieke waarden van de resultaten (in seconden), als de interpretatie (verlengd (↑), normaal (N) of verkort (↓)) worden weergegeven. In de laatste kolom wordt vermeld of de resultaten al dan niet in overeenstemming zijn met de 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

#### b. Precisie

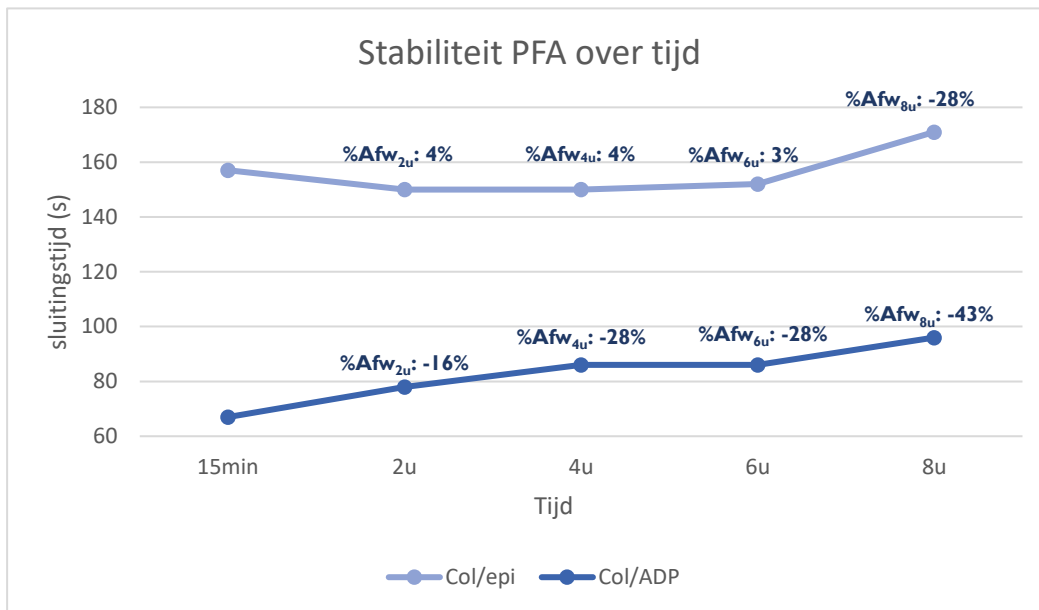
De berekende CVi voor de negatieve stalen voor de Col/Epi en Col/ADP cartridges bedroegen respectievelijk 6% en 5%: beide voldoen aan het criterium (<10%)(tabel 5). Dit geldt ook voor de CVi, getest voor positieve stalen (7% voor Col/ Epi en 4% voor Col/ADP). Bij de resultaten van de Col/ADP cartridge was er één outlier (179s). Deze werd vermoedelijk veroorzaakt door een luchtbel en werd bijgevolg geëxcludeerd. Voor het meten van de PFA moet het staal immers eerst in het reservoir van de cartridge gepipetteerd worden. Indien er luchtbel inzit kan dit bijgevolg voor vertraging zorgen [11]. Tenslotte bedroeg de “interpositie” CV, zowel voor de Col/ Epi als Col/ADP cartridge 7%. Deze viel dus ook ruimschots binnen het vooropgestelde criterium (17%).

*Tabel 5: Resultaten precisie*

Test	Col/Epi	Col/ADP
1.1	114	92
1.2	118	88
1.3	131	86
1.4	121	96
1.5	128	87
<b>Intrarun 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>Intrarun 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>

#### c. Stabiliteit

In figuur 5 kunnen de procentuele afwijkingen die bepaald waren om de stabiliteit na te gaan, waargenomen worden. Zowel voor de Col/Epi als voor de Col/ADP cartridge voldoen deze voor de stalen die binnen de vier uur na afname werden getest aan het vooropgestelde criterium (<30%) en werd er besloten om de stabiliteit als voldoende te beschouwen [11]. Stalen mogen dus - zoals in de bijsluiters beschreven staat - tot vier uur na afname geanalyseerd worden. Bovendien gold dit ook voor de stalen getest zes uur na de bloedafname (zie figuur 5). Pas vanaf acht uur na bloedafname is er een duidelijke toename van zowel de sluitingstijden als van de procentuele afwijkingen te bemerken. De plaatjesfunctie lijkt pas echt te verslechteren vanaf zes uur na een bloedafname. De tijdsperiode van vier uur lijkt dus te streng te zijn. Toch blijft men in de literatuur vasthouden aan deze vier uur en zijn er geen onderzoeken naar de stabiliteit van de PFA te vinden. Wat wel opvalt is dat de stabiliteit van de Col/Epi cartridge beter lijkt dan deze van de Col/ADP. De procentuele afwijkingen van de Col/Epi zijn namelijk beduidend lager dan van de Col/ADP cartridge. Mogelijks komt dit doordat de sluitingstijden van de Col/ADP cartridge lager liggen, waardoor eenzelfde afwijking in aantal seconden een grotere impact heeft op de procentuele afwijking. Daarnaast kan vrijgezet ADP uit gelyseerde rode bloedcellen zorgen voor verlenging van de sluitingstijden in de Col/ADP cartridge [30]. Deze lysering zou kunnen optreden bij het telkens opnieuw omzwenken van de tube en pipetteren van het nodige volume in de cartridges, waardoor bij de testen op een later uur meer cellen gelyseerd zijn en er dus een grotere hoeveelheid ADP is vrijgezet.



Figuur 5: Resultaten stabiliteit: De y-as geeft de sluitingstijd in seconden weer, op de x-as worden de tijdstippen waarop getest werd weergegeven. Daarnaast worden ook de bekomen procentuele afwijkingen (%Afw) per cartridge en per tijdstip weergegeven.

#### d. Juistheid

De resultaten van de EKE-stalen zijn weergegeven in tabel 6. Bij beide stalen werd correct een defect in de primaire hemostase waargenomen. Het eerste staal toonde een 'severe defect', met aanzienlijk verhoogde sluitingstijden. Bij het tweede staal waren de sluitingstijden ook sterk verhoogd, vooral bij Col/ADP, hoewel dit slechts een mild defect betrof. Een mogelijke verklaring is de voorbereiding vereist bij deze EKE-stalen. Het gebruikte donorstaal had hoognormale waarden, waardoor de gemeten waarden van de gespikte stalen ook verhoogd waren. Daarnaast was er bij het tweede EKE-staal veel variatie in de gerapporteerde sluitingstijden. De EKE-methode is immers gevoelig voor externe factoren, zoals het gebruikte donorstaal. Het belangrijkste is echter dat beide stalen correct werden beoordeeld, waardoor de juistheid van de resultaten werd bevestigd.

De resultaten van de methodevergelijking tussen de intramuros en de extramuros analyse, worden weergegeven in tabel 7. Hierbij worden zowel de sluitingstijden van beide methoden en hun interpretatiewaarden (verlengd, normaal of verkort) als de procentuele verschillen tussen beide methode met bijbehorende gemiddelden en de standaarddeviaties weergegeven. In totaal werden er negen stalen vergeleken voor de Col/Epi cartridge, en zes stalen voor de Col/ADP cartridge. Resultaten met een verschillende interpretatie, worden in het rood weergegeven. Bij twee van de negen stalen was dit het geval voor de Col/ADP cartridge. Eén van deze stalen had een normale waarde voor de Col/Epi cartridge en bijgevolg is dit verschil niet relevant, aangezien de Col/ADP cartridge in dit geval normaal niet getest wordt. Bij het tweede staal is er wel een relevant verschil in interpretatie, namelijk een aspirine-like effect (intramuros) versus resultaat suggestief voor een trombocytopathie (extramuros). Op dit staal werden uiteindelijk vervolgstesten uitgevoerd waaruit geen trombocytopathie kon vastgesteld worden. Daarnaast waren de procentuele verschillen ook hoog, met een gemiddelde van 22% voor de Col/Epi en 12% voor de Col/ADP cartridge. In de meeste gevallen kwam dit doordat de sluitingstijden van de extramuros methode verlengd waren. Uit deze resultaten kon niet besloten worden dat beide toestellen evenwaardig waren. Een mogelijke verklaring voor deze verschillen kan het transport van de stalen zijn. In 1.3 werd al vermeld dat men voor stalen waarop PFA-testen zijn aangevraagd, best geen gebruik maakt van de buizenpost [29,30]. Tijdens het transport met een taxi ondergaan de stalen echter gelijkaardige schokkende effecten als tijdens het buizentransport, wat dus voor gelijkaardige fenomenen kan zorgen (vrijzetten ADP, ontstaan luchtballen).

De methodevergelijking werd bijgevolg opnieuw uitgevoerd. Hiervoor werden de stalen eerst gepoold voordat ze werden opgestuurd naar extern labo (zie tabel 8). Daarnaast werd er ook een extra referentiemethode gebruikt. Er werd namelijk gebruik gemaakt van een PFA-100 toestel geleverd door de firma, dat als de nieuwe referentiemethode gold. Hierdoor werd zowel de impact van het verschil in tijdstip alsook van het transport geminimaliseerd. De resultaten hiervan worden weergegeven in tabel 8. Slechts bij één staal was er een te grote procentuele afwijking en een verschil in interpretatie van de resultaten, dit enkel voor de Col/ADP cartridge. Dit ging bovendien over een staal waarbij de Col/Epi sluitingstijd normaal was (klinisch niet relevant). Op basis van deze resultaten kon de methodevergelijking goedgekeurd worden. Bij de stalen die opnieuw extramuros werden geanalyseerd werden er meer afwijkingen vastgesteld (twee van de zes stalen). Bij één van deze stalen (staal 5), van een patiënt die aspirine had genomen, werd er bij de intramuros methode een aspirine effect waargenomen, terwijl de resultaten met extramuros methode suggestief waren voor een trombocytopathie. Bovendien waren de gemiddelden en de standaarddeviatie van de procentuele afwijking voor beide cartridges ook beduidend lager bij

de stalen die intramuros werden geanalyseerd ten opzichte van de stalen die werden uitbesteed. Deze resultaten lijken dus te bevestigen dat het transport een invloed lijkt te hebben op de sluitingstijden van de PFA.

Tabel 6: Resultaten EKE-stalen. Zowel de sluitingstijden als de interpretatie van het intramuros analyse worden weergegeven. Daarnaast wordt ook de interpretatie van het EKE-staalweergegeven.

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

Tabel 7: Resultaten methodevergelijk (Referentie extramuros (ref) zonder poolen stalen). Zowel de sluitingstijden als de interpretatie (normaal (N), verlengd (↑) of verkort (↓)) worden weergegeven. Daarnaast wordt ook een procentueel verschil vermeld. Tenslotte wordt er in de laatste kolom vermeld wat de oorzaak is dat een staal 'positief' heeft getest.

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
<b>Gemiddelde</b>			22			12	
<b>Standaarddeviatie</b>			23			8	

\*Dit was een staal dat door de hematoloog was aangevraagd. De vervolgtest (bloedplaatjesaggregatie testen) was niet afwijkend. Bijgevolg was dit staal vals verhoogd. Er is niet bekend of de persoon aspirine nam op moment van staalafname.

Tabel 8: Resultaten methodevergelijking (Referentie extramuros (ref) en PFA-100 (ref) met poolen stalen). Zowel de sluitingstijden als de interpretatie (normaal (N), verlengd (↑) of verkort (↓)) worden weergegeven. Daarnaast wordt ook een procentueel verschil vermeld. Tenslotte wordt er in de laatste kolom vermeld wat de oorzaak is dat een staal 'positief' heeft getest.

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	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	
<b>Standaarddeviatie</b>			10			15	
<b>Vergelijking tussen PFA-200 STZH vs. PFA-100 (Ref)</b>							
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	
<b>Gemiddelde</b>			6			12	
<b>Standaarddeviatie</b>			5			7	

#### e. Zwaktes en sterktes

Ondanks dat er getracht werd deze verificatie zo goed mogelijk uit te voeren, zijn er toch enkele zwaktes die vermeld dienen te worden. Een eerste beperking aan de verificatiestudie is dat er voor de methodevergelijking minder stalen 'positief' werden getest dan werd vooropgesteld. Bovendien was er geen enkel staal bij met een echte trombocytopathie. Sint-Trudo ziekenhuis is een klein tot middelgroot secundair ziekenhuis, waarbij er tijdens de verificatieperiode geen patiënten met een trombocytopathie aanwezig waren. Een andere beperking aan deze verificatiestudie is dat er voor de methodevergelijking niet veel stalen zijn getest. Hierdoor konden statische analyses zoals een kappa-correlatie niet toegepast worden. Hierbij spelen naast de geschiktheid van de stalen ook economische belangen een rol. Bovendien werd de verificatie uitgebreid met een extra onderzoek naar de mogelijke invloed van pre-analytische factoren op de PFA-testen, waardoor het aantal uitgevoerde testen verder toenam. Het feit dat dit onderzocht werd, is tevens de grootste sterkte van de verificatiestudie. In de literatuur is hier namelijk nog niet heel veel over te vinden, en ondanks dat het om een kleine studie ging, blijkt uit de resultaten dat er wel degelijk een invloed is van pre-analytische factoren zoals transport van de stalen op de resultaten van de PFA-testen.

#### 2.3. Kostenanalyse

In bijlage 2 wordt een kostenanalyse gepresenteerd van de PFA-testen, waarbij zowel de nieuw te implementeren intramuros als de huidige extramuros analyse is geëvalueerd. Uit deze analyse blijkt dat het financieel niet voordeliger is om de test intramuros uit te voeren, voornamelijk vanwege het relatief lage aantal tests dat naar verwachting jaarlijks zal worden uitgevoerd. Bovendien is de PFA-test in het algemeen geen winstgevendende test. Desalniettemin is besloten het PFA-200 toestel aan te schaffen als een service voor de patiënten. Deze keuze is gemaakt om hoogwaardige zorg te kunnen bieden en de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van de resultaten te waarborgen. Zoals eerder immers werd aangetoond heeft het transporteren van stalen voor de PFA-test een invloed op de resultaten.

#### 2.4. Besluit

Uit de verificatiestudie kan er besloten worden dat het INNOVANCE® PFA-200 toestel in het Sint-Trudo ziekenhuis in gebruik kan genomen worden als screeningstest om de bloedplaatjesfunctie na te gaan. De bekomen resultaten voldeden aan alle vooropgestelde criteria voor de referentiewaarden, precisie, stabiliteit en methodevergelijking. Er kwamen nog twee andere belangrijke inzichten uit de verificatiestudie. Een eerste is dat er uit de resultaten van de stabiliteitsstudie lijkt dat stalen mogelijk langer dan de vooropgestelde vier uur mogen gebruikt worden om de PFA op te testen. Een andere belangrijk inzicht is dat transport van stalen naar andere laboratoria een invloed lijkt te hebben op de sluitingstijden en bijgevolg op de resultaten. Er zijn echter ook enkele beperkingen aan de verificatiestudie waarvoor men bedachtzaam moet zijn. Zo is er slechts een beperkt stalenaantal gebruikt en moet er ook vermeld worden dat er voor de methodevergelijking geen stalen konden geïncludeerd

worden van personen met een trombocytopathie, omdat deze niet beschikbaar waren. Ondanks deze beperkingen kon toch een voldoende uitgewerkte verificatie van het PFA-200 toestel worden voorgelegd.

### 3. Welke invloed hebben JAK inhibitoren op de plaatsjesfunctie?

Tijdens de verificatiestudie van de PFA-200 werd een staal gevonden dat onverwacht sterk verhoogde resultaten liet zien, wat suggestief was voor een defect in de primaire hemostase. De betreffende patiënt had echter geen verhoogde bloedingsneigingen, maar gebruikte een JAK-inhibitor voor de behandeling van colitis ulcerosa. JAK-inhibitoren zijn relatief nieuwe geneesmiddelen die de Janus Kinasen, intracellulaire niet-receptortyrosinekinasen, inhiberen [67]. Deze kinasen spelen een essentiële rol in de signaaltransductie van cytokines en groeifactoren, die cruciaal zijn voor ontstekingen en auto-immuunziekten [68]. Het inhiberen van deze kinasen is effectief gebleken bij de behandeling van verschillende immuungemedieerde en inflammatoire ziekten [67]. Specifiek voor de behandeling van colitis ulcerosa zijn er drie JAK-inhibitoren op de markt: Tofacitinib (Xeljanz®), Filgotinib (Jyseleca®) en Upadacitinib (Rinvoq®). In de literatuur is er nog weinig bekend over de invloed van JAK-inhibitoren op de bloedplaatjesfunctie. Recent verscheen er een artikel dat beschrijft hoe JAK-inhibitoren de door GPV-receptor geïnduceerde plaatjesactivatie remmen, door zowel de hechting van bloedplaatjes aan collageen als de plaatjesaggregatie en -secretie te verminderen [65]. Een ander artikel suggereert dat JAK-inhibitoren trombocytopenie kunnen veroorzaken als gevolg van verminderde megakaryopoëse en/of trombopoëse, waarbij de vrijgekomen bloedplaatjes nog intact lijken [66]. Een specifieke invloed van JAK-inhibitoren op PFA-resultaten is echter nog niet beschreven.

Gezien de beperkte kennis over de invloed van JAK-inhibitoren op PFA-resultaten, werd dit verder onderzocht. Hiervoor werd vooropgesteld de PFA te testen op drie stalen van patiënten met colitis ulcerosa die geen JAK-inhibitor gebruiken en op vijf stalen van patiënten die dit wel doen. Dit onderzoek is nog gaande, de voorlopige resultaten zijn weergegeven in tabel 9. Zoals kan worden waargenomen, lijkt het effect op de bloedplaatjes niet veroorzaakt te worden door de ziekte zelf, aangezien er bij de drie stalen van patiënten met colitis ulcerosa die niet behandeld worden met een JAK-inhibitor, geen verlengde sluitingstijden werden waargenomen. Tot nu toe is er slechts één persoon met colitis ulcerosa die behandeld wordt met een JAK-inhibitor. Bij deze patiënt werden op twee verschillende momenten (4.1 en 4.2) stalen afgenomen. Bij beide testen werden verlengde sluitingstijden waargenomen voor beide cartridges, wat aangeeft dat dit fenomeen niet eenmalig was. Bovendien bleek dat de bloedplaatjesaantallen en hematocrietwaarden voor alle stalen normaal waren. De verlengde sluitingstijden zijn dus niet veroorzaakt door een trombocytopenie of een te lage hematocriet. Deze resultaten, samen met de beschreven literatuur, suggereren dat JAK-inhibitoren een remmende invloed hebben op de plaatjesfunctie. Dit dient echter verder onderzocht te worden. We hopen in de toekomst meer stalen te verkrijgen om dit te kunnen doen. Daarnaast loopt er momenteel een klinische studie naar het effect van tofacitinib op stolling en bloedplaatjesfunctie en de rol ervan bij trombo-embolische voorvallen [69]. De verwachte einddatum van deze studie is oktober 2024.

Tabel 9: Resultaten invloed JAK inhibitor op PFA

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



**COMMENTS****To do/ACTIONS**

- 1) Invloed van JAK-inhibitoren op PFA verder onderzoeken

**ATTACHMENTS**

Attachment I

**INTERPRETATIE PFA-RESULTATEN**

<b>PFA resultaat</b>	<b>Interpretatie</b>
<b>82s ≤ Col/Epi ≤ 150s</b> <b>En</b> <b>60s ≤ Col/ADP ≤ 100s</b>	Resultaten wijzen op een normale bloedplaatjesfunctie.
<b>Col/Epi &gt; 150s</b> <b>En</b> <b>60s ≤ Col/ADP ≤ 100s</b>	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.
<b>Col/Epi &gt; 150s</b> <b>En</b> <b>Col/ADP &gt; 100s</b>	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.
<b>Col/Epi ≤ 150s en Col/ADP ≤ 100s</b> <b>En</b> <b>Col/Epi &lt; 82s en/of Col/ADP &lt; 60s</b>	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.

## Attachment 2

**KOSTENANALYSE PFA:**

Er wordt een kostenanalyse gemaakt om na te gaan hoeveel een PFA-test kost. Dit wordt zowel gedaan voor stalen die intramuros (implementatie nieuwe methode) als extramuros (huidige workflow) worden geanalyseerd. Voor deze analyse wordt geschat dat er per jaar 20 testen zullen worden uitgevoerd.

	Prijs per test	(Geschatte) prijs per jaar (n=20)
<b>INTRAMUROS ANALYSE</b>		
<b>KOSTEN</b>		
a. Reagentia en verbruiksartikelen		
Cartridge Col/Epi	€35.87	€717.40
Cartridge Col/ADP	€35.87	€717.40
Andere verbruiksgoederen (o.a. O-ring, vacuumcup, spoeloplossing...)	€8.05	€161.06
b. Apparaatskosten		
Afschrijving toestel over 7 jaar	€60.71	€1214.14
Onderhoud	€60.14	€1202.90
c. Overige		
Personeelskosten	Verwaarloosbaar: beperkte handelingen/tijd	Verwaarloosbaar: beperkte handelingen/tijd
<b>OPBRENGST</b>		
Honoraria van prestaties - PFA-test = B500 (artikel 24) - 25% aanrekenbaar aan RIZIV - B=0.031222 (01/01/2024) [70]	€3.90	€78
<b>TOTALE KOSTEN LABO Sint-Trudo (met investering)</b>		
<b>Totaal</b>	<b>€196.75</b>	<b>€3935</b>
<b>TOTALE KOSTEN LABO Sint-Trudo (zonder investering)</b>		
<b>Totaal</b>	<b>€75.89</b>	<b>€1517.8</b>
<b>EXTRAMUROS ANALYSE</b>		
<b>KOSTEN</b>		
Betaling test aan extern labo	€15.61	€312.2
Vervoerskosten	€45.00	€1200.00
<b>OPBRENGST</b>		
Honoraria van prestaties - PFA-test = B1000 (artikel 24) B=0.031222 (01/01/2024)	€3.90	€78
<b>TOTALE KOSTEN LABO Sint-Trudo</b>		
<b>Totaal</b>	<b>€56.71</b>	<b>€1134.2</b>