

## **Italiano**

# **PL Chip - Foglietto illustrativo**

**per la misurazione della funzione emostatica primaria**

### **DESTINAZIONE D'USO:**

Il PL Chip è destinato all'uso in laboratorio clinico per l'analisi del processo di formazione di trombi piastrinici (funzione emostatica primaria) in pazienti con una storia di patologie associate a compromissione della funzione emostatica primaria o all'uso di terapie antiplastriniche. Il test utilizza campioni di sangue intero anticoagulato con BAPA per misurare l'adesione delle piastrine a una superficie rivestita di collagene trombogenico e l'aggregazione, che provoca un aumento della pressione di flusso all'interno del PL Chip. Il test misura la funzione emostatica primaria come l'area sotto la curva pressione-tempo (AUC), con  $AUC < 260$  che suggerisce una funzione emostatica primaria anormale. Potrebbero essere necessari ulteriori test per identificare la/e causa/e di una funzione emostatica primaria anormale. Il test è stato valutato in pazienti sottoposti a terapia antiplastrinica, in pazienti con infezione da COVID-19, in pazienti con la malattia di von Willebrand e in pazienti con trombostenia di Glanzmann. Altri disturbi dell'emostasi primaria non sono stati valutati.

### **SOMMARIO E PRINCIPIO DEL TEST:**

L'emostasi primaria descrive il meccanismo fisiologico della formazione del tappo piastrinico (trombo) a seguito di una lesione vascolare. L'emostasi primaria precede l'emostasi secondaria, che comporta l'attivazione della cascata di coagulazione e la stabilizzazione del trombo piastrinico. I difetti e i disturbi dell'emostasi primaria possono essere attribuiti a cause ereditarie o acquisite (comprese le disfunzioni piastriniche indotte da terapie antiplastriniche) e possono essere sospettati perché il paziente presenta ecchimosi, sanguinamento spontaneo delle mucose e sanguinamento eccessivo durante le mestruazioni o a seguito di un trauma. Questi difetti e disturbi possono interferire con l'adesione delle piastrine al collagene, oppure possono interferire con l'attivazione e l'aggregazione delle piastrine (disfunzione piastrinica). Le cause più comuni di compromissione della funzione emostatica primaria sono la malattia di von Willebrand (vWD) e l'uso di terapie antiplastriniche.

Il sistema T-TAS 01 è un dispositivo diagnostico in vitro composto da uno strumento da tavolo controllato da un PC dedicato e da una camera di flusso monouso e usa e getta. Il PL Chip è progettato per misurare specificamente la formazione di trombi piastrinici (PTF) in condizioni fisiologiche su un percorso analitico rivestito di collagene composto da 26 canali microcapillari<sup>1-10</sup>. La formazione di trombi piastrinici è un indicatore diretto della funzione emostatica primaria del paziente. Il test viene eseguito in condizioni di flusso arterioso utilizzando campioni di sangue intero anticoagulato con benzylsulfonyl-D-Arg-Pro-4-amidinobenzylamide (BAPA). BAPA è un anticoagulante che inibisce la trombina e il fattore Xa, bloccando la cascata della coagulazione e permettendo al test PL di misurare specificamente solo il processo di formazione del trombo piastrinico (emostasi primaria). Durante il test, il campione di sangue viene esposto a sollecitazioni di taglio arterioso a  $1.500 \text{ s}^{-1}$  in presenza di una superficie rivestita di collagene, che provoca l'attaccamento delle piastrine al collagene mediato dal fattore von Willebrand (vWF), e l'attivazione delle piastrine. L'attivazione delle piastrine provoca il rilascio di fattori endogeni contenuti nelle piastrine che reclutano e attivano altre piastrine e causano l'aggregazione e la formazione di trombi piastrinici. Il trombo piastrinico in crescita provoca l'occlusione dei canali microcapillari, che aumenta la pressione di flusso all'interno del chip di test. Il processo di formazione dei trombi piastrinici nella camera di flusso è continuamente monitorato da un sensore di pressione che segue le variazioni di pressione nel percorso del flusso. I risultati sono calcolati automaticamente entro 10 minuti o quando la pressione di una lettura raggiunge 60 kPa sopra la pressione di base, a seconda di quale dei due casi si verifica per primo. I risultati sono visualizzati come AUC, che è l'area sotto la curva di pressione del flusso nell'arco di 10 minuti.

### **REAGENTI E MATERIALI INCLUSI:**

Il PL Chip è un chip di test monouso pronto all'uso. Tutti i reagenti necessari per eseguire il test sono contenuti nel chip di test. Il percorso analitico del PL Chip contiene collagene di tipo I isolato dal tendine di maiale e immobilizzato sulla superficie del chip. Ogni PL Chip ha due percorsi analitici, per cui è possibile eseguire la misurazione per due campioni di sangue con un solo chip di test.

Articolo	Contenuto	Numero di catalogo
PL Chip	20 chip	18002

#### MATERIALI NECESSARI MA NON INCLUSI:

Articolo	Numero di catalogo
T-TAS 01 Total Thrombus Formation Analysis System Instrument	18001
PL Chip Reservoir Set	18003
BAPA Tube	18004
Mineral Oil (Sigma-Aldrich numero di catalogo 330779)	N/A
Pipettatrice in grado di pipettare 320 µL e puntali per pipette monouso	N/A
Kimwipes o altri panni senza polvere	N/A

\*Avvertimento: Utilizzare gli oli minerali indicati. In caso contrario, il dispositivo potrebbe danneggiarsi.

#### AVVERTENZE E PRECAUZIONI:

- Attenzione: La legge federale limita la vendita di questo dispositivo da parte o su ordine di un operatore sanitario autorizzato.
- Solo per uso diagnostico in vitro.
- Solo per uso professionale.
- I campioni di sangue, i chip di test usati, i serbatoi usati e i puntali delle pipette sono potenzialmente infettivi. I metodi di trattamento e di smaltimento devono essere eseguiti in conformità con le normative locali, statali e federali.
- I risultati devono essere interpretati insieme ad altri risultati clinici e ai risultati di test di laboratorio.
- Seguire attentamente le istruzioni e le procedure descritte in questo foglietto illustrativo.
- Non utilizzare i prodotti oltre la data di scadenza stampata sull'etichetta.
- Non utilizzare il PL Chip se la busta protettiva è strappata o forata prima dell'apertura.
- Non utilizzare chip piegati o deformati.

#### REQUISITI DI CONSERVAZIONE E TRATTAMENTO:

Non rimuovere il chip di test dalla busta fino a quando non si è pronti per l'uso.

Il chip di test non aperto è stabile se conservato tra 2°C e 8°C fino alla data di scadenza sull'etichetta della confezione. I chip di test devono essere utilizzati entro 8 ore dopo essere stati estratti dalla busta sigillata.

Prima di utilizzare i chip di test refrigerati, lasciare che i chip di test imbustati singolarmente tornino a temperatura ambiente per almeno 15 minuti prima dell'uso. Quando una scatola del kit contenente più chip di test viene tolta dal refrigeratore, lasciare che la scatola torni a temperatura ambiente per almeno 1 ora prima dell'uso. I chip di test inutilizzati ancora nella loro busta sigillata devono essere rimessi nel refrigeratore.

#### PRELIEVO E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI:

Le misurazioni con il sistema T-TAS 01 comportano la valutazione dell'attività biologica e dipendono dal corretto prelievo dei campioni di sangue. I campioni di sangue raccolti per l'analisi con il PL Chip devono essere prelevati utilizzando solamente la Provetta BAPA specifica. Altri anticoagulanti non sono adatti a essere usati con il test PL e devono essere evitati.

- Prelevare sangue intero venoso fresco anticoagulato con BAPA con un ago di calibro 21 o più grande (calibro 18-20).
- Mescolare l'anticoagulante con il campione capovolgendo delicatamente la provetta 5 volte.
- Conservare il campione di sangue in posizione verticale a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima di effettuare il test con il PL Chip. Non utilizzare una piattaforma basculante.
- I campioni di sangue devono essere misurati tra 30 minuti e 6 ore dopo il prelievo.

- Trasportare i campioni in posizione verticale a temperatura ambiente ed evitare temperature estreme. L'uso di sistemi di trasporto pneumatico delle provette può causare l'attivazione delle piastrine. Tali sistemi di trasporto dovranno essere convalidati dal laboratorio per l'idoneità.
- Evitare l'uso di campioni emolizzati. Se un campione appare emolizzato, ottenerne e testarne un altro.
- Se il test deve essere ripetuto, assicurarsi che il campione di sangue sia stato mantenuto secondo le condizioni sopra descritte, oppure prelevarne uno nuovo.

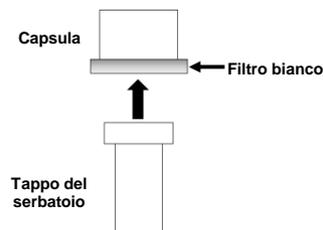
## PROCEDURA DEL TEST:

### Note procedurali:

- Non rimuovere il chip di test dalla busta fino a quando non si è pronti per l'uso.
- Assicurarsi che i chip di test abbiano raggiunto la temperatura ambiente prima di eseguire il test.
- Assemblare il tappo e la capsula del serbatoio.
- Fare attenzione ad evitare vuoti d'aria e bolle. I campioni di sangue devono essere distribuiti con cura lungo la parete del serbatoio per evitare la formazione di bolle.
- È importante garantire una connessione ermetica tra il serbatoio e l'ugello, e tra il tappo del serbatoio e il serbatoio. Un collegamento allentato può essere compresso quando si collega il serbatoio all'ingresso per il campione del chip di test, il che può portare il campione di sangue a entrare prematuramente nel percorso analitico. Se il campione di sangue entra nel percorso analitico prima dell'inizio del test, si raccomanda di annullare il test e di ripetere la procedura utilizzando un altro percorso analitico o un altro chip di test.
- Il serbatoio deve essere inserito verticalmente nell'ingresso per il campione del chip di test. Evitare di tenere l'ugello durante questa fase ed evitare di collegare obliquamente il serbatoio all'ingresso per il campione di chip di test.

### Preparazione del test:

- Non rimuovere il chip di test dalla busta fino a quando non si è pronti per l'uso.
- I chip di test possono essere posizionati sul preriscaldatore per almeno 1 minuto prima del test, per consentire la stabilizzazione della temperatura. Questo passaggio è opzionale ma può ridurre il tempo necessario per riscaldare il chip fino alla temperatura operativa.
- Assemblare il tappo e la capsula del serbatoio prima di eseguire il test, premendo con decisione la parte larga del tappo del serbatoio sul filtro bianco della capsula.



### Analisi dei campioni di sangue:

Il test PL viene eseguito a 36°C, operazione che viene controllata da un modulo riscaldato sullo strumento. La procedura di test di T-TAS 01 è riassunta di seguito, e l'utente viene guidato attraverso ciascuna delle fasi tramite istruzioni a schermo.

1. Rimuovere il chip di test dalla busta sigillata e inserirlo nel modulo sullo strumento T-TAS 01.
2. Pulire l'ugello dall'olio minerale in eccesso utilizzando un Kimwipe o un panno senza polvere e collegare saldamente il serbatoio all'ugello.
3. Mescolare il campione di sangue capovolgendolo delicatamente per 5 volte, e pipettare 320 µL di sangue intero anticoagulato con BAPA nel serbatoio. Il volume ammissibile della pipetta può essere compreso tra 300-330 µL.
4. Tenendo fermo il serbatoio, inserire saldamente il suo tappo con un leggero movimento di torsione, quindi sollevarlo per rimuovere la sua capsula.
5. Tenendo il serbatoio, capovolgerlo e collegarlo verticalmente all'ingresso per il campione sul chip di test con un leggero movimento di torsione fino a quando non fa resistenza. Evitare di collegarli obliquamente.

6. Premere il pulsante di avvio sul touchscreen del computer. I risultati vengono generati automaticamente.

Al termine del test, rimuovere delicatamente il serbatoio dall'ingresso per il campione sul chip di test. Tenere il serbatoio in posizione orizzontale per evitare perdite del suo contenuto e ruotarlo per rimuovere il serbatoio usato dall'ugello. Posizionare l'ugello nel suo supporto e gettare serbatoi, puntali delle pipette e chip di test usati in un contenitore idoneo per rifiuti a rischio biologico.

## RISULTATI:

I risultati sono espressi come AUC, che è l'area sotto la curva di pressione del flusso nell'arco di 10 minuti.

### Interpretazione:

AUC  $\geq$  260 indica che non sono stati identificati difetti emostatici primari.

AUC  $<$  260 è considerato anormale e indica una funzione emostatica primaria compromessa (formazione ridotta di trombi piastrinici).

## VALORI ATTESI:

### Intervallo di riferimento:

L'intervallo di riferimento AUC per il test PL di T-TAS 01 è 270,0 - 447,7.

L'intervallo di riferimento è stato determinato dal 5° al 95° percentile (90% centrale) dei risultati AUC ottenuti dalle misurazioni del test PL in tre siti clinici utilizzando una popolazione di 142 individui (96 femmine, 46 maschi, età  $38,0 \pm 11,3$  anni) senza una storia di disfunzioni piastriniche ereditarie o acquisite e senza prove di laboratorio della malattia di von Willebrand. I risultati AUC del test PL non sono stati influenzati dall'età, dal sesso, dall'etnia o dalla razza.

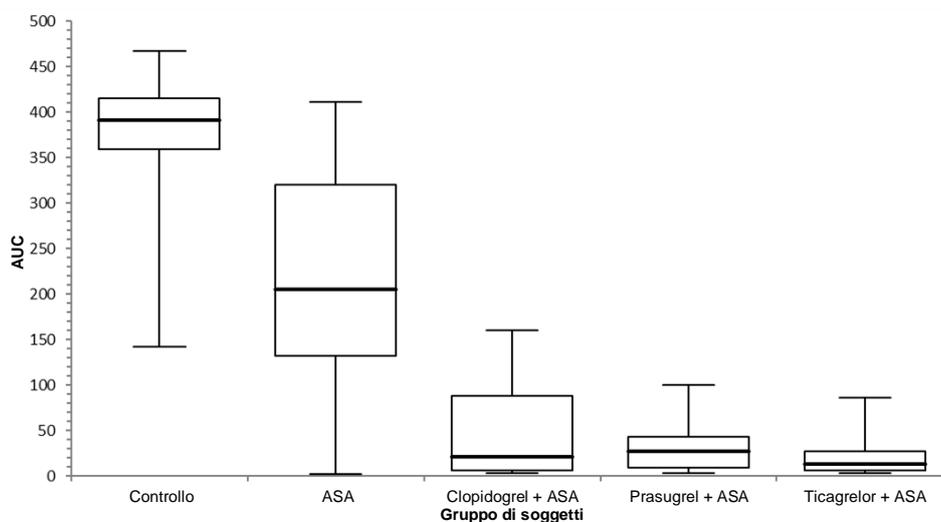
## PRESTAZIONI CLINICHE:

La sensibilità e l'accordo negativo del test PL per il rilevamento di condizioni associate ad una funzione emostatica primaria anormale sono stati calcolati dai dati ottenuti da un totale di 274 soggetti adulti di età compresa tra 21 e 92 anni, arruolati in 6 siti di indagine. L'accordo negativo è stato calcolato utilizzando i risultati del test PL di donatori sani che hanno confermato di avere una normale funzione emostatica primaria perché non avevano prove di laboratorio o una diagnosi precedente di disturbi che influenzano la funzione emostatica primaria, né assumevano farmaci che la influenzano. La sensibilità è stata calcolata utilizzando i risultati del test PL dei seguenti gruppi di pazienti con condizioni associate a compromissione della funzione emostatica primaria: soggetti in terapia antiplastrinica (monoterapia con aspirina da 81 mg e terapia antiplastrinica duale), soggetti con diagnosi di malattia di von Willebrand e soggetti con diagnosi di trombastenia di Glanzmann. All'interno del gruppo di pazienti con vWD, 12 pazienti avevano vWD di tipo 1, 10 pazienti avevano vWD di tipo 2 e 3 pazienti avevano vWD di tipo 3.

Di seguito viene fornito un riassunto dei risultati AUC del test PL di T-TAS 01 per i vari gruppi di soggetti.

Gruppo	N	Media	Deviazione standard	Mediana	Intervallo
Donatori sani	142	381,5	55,5	390,9	142,5 – 467,7
Monoterapia con aspirina	57	218,4	114,4	205,7	2,7 – 410,9
Clopidogrel + ASA	18	46,2	47,3	21,7	3,6 – 159,8
Prasugrel + ASA	15	31,1	26,7	27,1	3,6 – 100,2
Ticagrelor + ASA	14	23,1	25,1	13,6	3,2 – 86,6
Malattia di von Willebrand	25	149,3	152,7	64,1	7,2 – 422,3
Tromboastenia di Glanzmann	3	7,1	10,7	1,6	0,3 – 19,5

Di seguito è riportata la distribuzione dei risultati AUC ottenuti da controlli sani e da soggetti in terapia antiplastrinica.



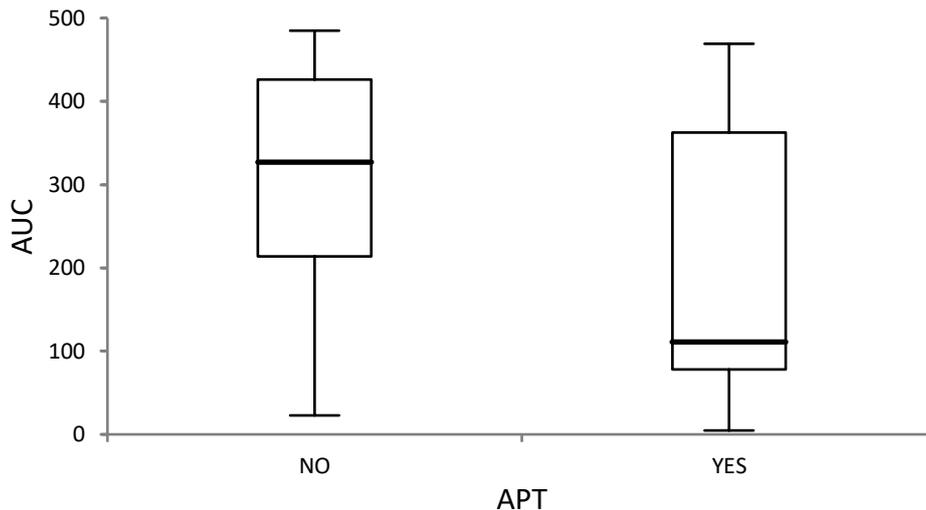
Un riassunto dell'accordo negativo e della sensibilità del valore soglia AUC < 260 per la monoterapia con aspirina (ASA), la terapia antiplastrinica duale (DAPT, separata per tipo di DAPT), la malattia di von Willebrand (vWD) e la trombostenia di Glanzmann (GT) è fornito nella tabella sottostante.

Parametro	N	Valore	95% CI
Accordo negativo	142	95,8%	91,1-98,0%
Sensibilità (ASA)	57	68,4%	55,5-79,0%
Sensibilità (clopidogrel + ASA DAPT)	18	100,0%	81,5-100,0%
Sensibilità (prasugrel + ASA DAPT)	15	100,0%	78,2-100,0%
Sensibilità (ticagrelor + ASA DAPT)	14	100,0%	76,8-100,0%
Sensibilità (vWD)	25	72,0%	50,6-87,9%
Sensibilità (GT)	3	100,0%	43,9-100,0%

La gravità della malattia di von Willebrand può essere altamente variabile, in particolare nella vWD di tipo 1, e i pazienti con vWD lieve possono non presentare emorragie clinicamente significative. All'interno del gruppo, pazienti affetti da vWD, PFA-100 Col/EPI e Col/ADP anormali hanno dimostrato una sensibilità simile a quella del test PL (80%, [95% CI 61-90%]) e si è riscontrato un eccellente accordo complessivo tra il test PL e il test PFA-100 (complessivo 88% [69-97%], percentuale di accordo positivo 72% [51-88%], percentuale di accordo negativo 100% [40-100%]). Tutti i 7 pazienti di vWD con risultati AUC superiori a 260 avevano risultati normali di PFA-100 o di antigene vWF, attività vWF e risultati di FVIII:C che erano tutti superiori ai livelli considerati fortemente associati a vWD (30%)<sup>11</sup>.

L'effetto della terapia antiplastrinica sulla capacità emostatica primaria è influenzato dalla potenza (cioè dal dosaggio e/o dal numero di agenti antiplastrinici assunti), dalla durata per cui il paziente ha assunto la terapia antiplastrinica e dal tempo trascorso dall'ultima dose. I risultati che non sono coerenti con la presentazione clinica devono essere valutati nel contesto della potenza, della durata e del tempo trascorso dall'ultima dose.

Le misurazioni del test PL sono state eseguite in uno studio su 74 pazienti ricoverati con infezione da COVID-19 confermata dalla PCR. Il 92% dei pazienti è stato iscritto entro 8 giorni dal ricovero in ospedale. 23 pazienti assumevano farmaci noti per ridurre la funzione emostatica primaria come la monoterapia dell'aspirina (N = 19), il clopidogrel + l'aspirina DAPT (N = 2), la monoterapia clopidogrel (N = 1) e il chetorolac (N = 1). I risultati dell'AUC del saggio PL sono riassunti nel grafico e nella tabella sottostante.



Gruppo	N	AUC Medio	% con AUC < 260
Pazienti COVID-19 che non assumono terapia antiplastrinica (APT NO)	51	307,1	37,3%
Pazienti COVID-19 che assumono terapia antiplastrinica (APT Si)	23	186,2	69,6%

I pazienti che non si sono sottoposti a una terapia antiplastrinica hanno mostrato una variabilità significativa nella funzione emostatica primaria complessiva e quasi il 40% di essi aveva una funzione emostatica primaria anormale (AUC < 260), nonostante non fossero sottoposti a una terapia antiplastrinica e non avessero una storia clinica di disturbi dell'emostasi primaria. Nei pazienti sottoposti a terapia antiplastrinica, principalmente monoterapia con aspirina, gli scarsi risultati di AUC erano notevolmente più bassi rispetto a quelli dei pazienti che non sono stati sottoposti a terapia antiplastrinica ( p = 0.0018), e quasi il 70% di essi mostrava segni di funzione emostatica primaria anormale (AUC < 260).

I risultati dimostrano che esiste una significativa variabilità nella funzione emostatica primaria nei pazienti affetti da Covid-19 e che nei pazienti affetti da Covid-19 il test PL è in grado di rilevare una funzione emostatica primaria anormale causata da farmaci noti per influenzare la funzione piastrinica. La variabilità nella funzione emostatica primaria, nei pazienti affetti da Covid-19, misurata con il test PL T-TAS 01 è stata anche confermata in uno studio separato.<sup>12</sup>

#### PRESTAZIONI ANALITICHE:

##### Intervallo analizzabile:

L'intervallo analizzabile è stabilito dal valore più basso al valore più alto registrato negli studi clinici. L'intervallo analizzabile per AUC del test PL di T-TAS 01 è di 0,3 - 467,7.

##### Precisione:

La precisione del test è stata valutata utilizzando tre operatori, tre strumenti T-TAS 01 e tre lotti di PL Chip. Sono stati analizzati campioni di sangue intero anticoagulato con BAPA raccolti da un donatore di controllo e da due donatori che assumevano aspirina. I campioni di sangue avevano risultati AUC che rappresentavano campioni con normale capacità emostatica primaria (Alta), anormale capacità emostatica primaria (Bassa), e capacità emostatica vicino al valore soglia del test (Media). I risultati rientravano nelle specifiche di coefficiente di variazione (CV) ≤ 15% o variazione standard (SD) ≤ 39 e sono riassunti qui di seguito.

Campione	N	Media	Ripetibilità Intra-test (SD, %CV)	Tra Operatori (SD, %CV)	Tra Lotti (SD, %CV)	Tra Strumenti (SD, %CV)	Totale (SD, %CV)
Alto	36	428,1	10,7, 2,5	2,0, 0,5	4,7, 1,1	1,6, 0,4	11,9, 2,8
Medio	36	237,3	31,7, 13,4	6,4, 2,7	10,5, 4,4	0,0, 0,0	34,0, 14,3
Basso	36	130,7	18,4, 14,1	11,8, 9,0	13,5, 10,3	0,0, 0,0	25,7, 19,6

La riproducibilità tra siti è stata studiata anche eseguendo 5 misurazioni replicate del test PL al giorno per 5 giorni in ciascuna delle tre diverse sedi utilizzando campioni di sangue intero anticoagulato con BAPA da quattro donatori. I donatori hanno incluso un donatore di controllo sano e tre donatori sotto terapia con aspirina che hanno avuto risultati di AUC alti, medi e bassi, simili allo studio di precisione. Tutti i risultati entro ogni giorno di test erano entro le specifiche, con CV  $\leq$  15% o SD  $\leq$  39.

#### Interferenze al test:

Le misurazioni del test PL di T-TAS 01 non prevedono l'uso di reagenti o enzimi esterni. Gli agenti farmaceutici e i loro metaboliti e le sostanze dietetiche influenzerebbero l'effettiva capacità emostatica primaria biologica, non il test PL. I campioni di sangue di pazienti che hanno ingerito sostanze che notoriamente influiscono sulla funzione emostatica primaria (come i farmaci antiaggreganti piastrinici o i farmaci antinfiammatori non steroidei) possono presentare una ridotta funzione emostatica primaria. Allo stesso modo, alcuni acidi grassi e lipidi che si trovano in varie diete sono noti per influenzare la funzione emostatica primaria.

Le seguenti sostanze sono state testate per la loro capacità di interferire con i risultati AUC del test PL e non li hanno influenzati significativamente quando presenti alle concentrazioni plasmatiche indicate.

Composto	Classe	Concentrazione	Composto	Classe	Concentrazione
Acetaminofene	Analgesico	7,8 mg/dL	Eparina	Anticoagulante	525 U/L
Bilirubina	Componente del sangue	40 mg/dL	Levotiroxina	Ormone	0,0858 mg/dL
Caffeina	Stimolante	21,6 mg/dL	Metformina	Antiperglicemico	2,4 mg/dL
Captopril	ACE-inibitore	0,528 mg/dL	Omeprazolo	Inibitore della pompa protonica	1,68 mg/dL
Catechina	Flavinolo/antiossidante	5 mg/dL	Pravastatina	Statine	0,414 mg/dL
Cilostazolo	Vasodilatatore/antiplateletico	1,25 mg/dL	Propranololo	Betabloccante	0,202 mg/dL
Dabigatran	Anticoagulante	0,047 mg/dL	Rivaroxaban	Anticoagulante	0,044 mg/dL
Dextran 40	Espansore plasmatico	2400 mg/dL	Streptochinasi	Fibrinolitico	50.000 U/dL
Diltiazem	Calcio-antagonista	0,18 mg/dL	Teofillina	Broncodilatatore	6 mg/dL
Dipiridamolo	Vasodilatatore/antiplateletico	0,25 mg/dL	Tirofiban	Antiplateletico	N/A
Olio di pesce	Integratore alimentare	25,6 mg/dL	Trigliceridi	Componente del sangue	750 mg/dL
Ibuprofene	FANS	0,438 mg/dL	Warfarin	Anticoagulante	7,5 mg/dL

Cilostazolo, dipiridamolo, ibuprofene e tirofiban sono tutti noti per inibire l'attività piastrinica, e hanno ridotto il risultato AUC in modo dose-dipendente. Non è stata determinata la concentrazione massima di tirofiban senza interferenze.

L'emodiluizione fino al 20% non ha influito in modo significativo sui risultati AUC del test PL.

Il riempimento insufficiente della provetta BAPA per il prelievo del sangue fino al 50% non ha influito in modo significativo sui risultati AUC del test PL.

#### LIMITAZIONI DEL TEST:

- Microtrombi, particolato o bolle d'aria nel campione potrebbero influenzare negativamente i risultati del test e devono essere evitati. Si deve fare attenzione a garantire un corretto prelievo del campione e ad evitare la formazione di bolle d'aria durante il trasferimento del campione nel serbatoio.
- Il test è stato valutato con campioni di sangue intero anticoagulato con BAPA. Altri tipi di campioni e anticoagulanti non sono stati valutati e non dovrebbero essere utilizzati.

- Il direttore del laboratorio deve confermare che l'intervallo di riferimento e le prestazioni del test sono adatti gruppo di pazienti da sottoporre al test.
- L'anamnesi clinica e l'anamnesi farmacologica del paziente devono essere riviste se i risultati non sono coerenti con la presentazione clinica. Molti farmaci sono noti per influenzare la funzione piastrinica.
- Un basso numero di piastrine o un basso ematocrito possono produrre bassi risultati AUC. Non sono stati valutati campioni di sangue con livelli di ematocrito inferiori al 25% o conteggi piastrinici inferiori a  $114 \times 10^3/\mu\text{L}$ .
- Alcuni acidi grassi e lipidi che si trovano in varie diete umane sono noti per influenzare la funzione piastrinica. I medici possono consigliare ai pazienti di astenersi da cibi grassi prima di effettuare i test.
- La funzione emostatica primaria può essere compromessa da anomalie piastriniche congenite o dall'uso di farmaci che influenzano la funzione piastrinica, portando all'osservazione di risultati AUC anomali. Le prestazioni del test del PL Chip non sono state stabilite per gli agenti inibitori piastrinici o le anomalie piastriniche congenite diverse da quelle descritte in questo documento.
- Il test PL misura la funzione emostatica primaria globale, che rappresenta la totalità delle vie di attivazione piastrinica che possono essere stimulate in condizioni di taglio di arteria su una superficie rivestita di collagene. Di conseguenza, i pazienti con evidenza di effetti di una particolare terapia antiplastrinica da parte di altri test basati su agonisti possono avere una funzione emostatica primaria entro i valori normali con il test PL.
- I pazienti con vWD di tipo 2N non sono stati valutati con il test PL. La vWD di tipo 2N non è associata alla formazione di trombi piastrinici compromessi, quindi i pazienti con vWD di tipo 2N possono avere livelli normali di PL AUC.
- L'output numerico del test PL non è stato valutato per la correlazione con la gravità della malattia.
- I risultati anormali del test PL da soli non costituiscono una prova diagnostica della presenza di terapia antiaggregante piastrinica o della presenza di vWD o trombostenia di Glanzmann. I risultati del test PL devono sempre essere interpretati in relazione alla storia medica del paziente, alla presentazione clinica e ad altri risultati.

## CONTROLLO DI QUALITÀ:

Per valutare le prestazioni dello strumento T-TAS 01 si possono eseguire tre tipi di controlli di sistema (SC): SC semplice, SC automatico e SC manuale. Per istruzioni sull'esecuzione del controllo di qualità dello strumento, consultare il Manuale d'uso di T-TAS 01.

Nell'ambito del controllo di qualità (QC) del sistema di test PL di T-TAS 01 si raccomanda di eseguire il test in duplicato di un campione di sangue del donatore di controllo ogni volta che si riceve una nuova spedizione di PL Chip o ogni volta che l'istituzione desidera verificare le prestazioni del sistema. Il sistema sarà considerato sotto controllo se la media AUC rientra nell'intervallo di riferimento stabilito. Se la media AUC è al di fuori dell'intervallo di riferimento, ripetere questa procedura con un secondo individuo del gruppo di donatori di controllo stabilito dal laboratorio.

Se la media AUC di entrambi gli individui è al di fuori della gamma di riferimento, contattare il Supporto Tecnico. Se la AUC media del secondo individuo rientra nell'intervallo di riferimento, occorre considerare lo stato della funzione piastrinica e la storia farmacologica del primo individuo.

Ai fini dei test di controllo della qualità, dovrebbe essere stabilito un gruppo di donatori di controllo. I donatori qualificati per il QC dovrebbero avere un risultato AUC vicino alla metà dell'intervallo di riferimento e risultati replicati accettabili.

La seguente procedura è un esempio di come stabilire il gruppo di donatori di controllo:

1. I potenziali donatori devono essere liberi da qualsiasi farmaco o condizione che notoriamente influisce sulla funzione piastrinica.
2. Testare ogni potenziale donatore eseguendo due misurazioni replicate di PL Chip.
3. Qualificare il donatore se la media duplicata è compresa nell'intervallo di riferimento e il coefficiente di variazione (CV) duplicato è inferiore o uguale al 15%.

Nota: Potrebbe essere necessario modificare l'intervallo accettabile a seconda della media AUC stabilita dai singoli laboratori per gli adulti normali.

Si raccomanda al laboratorio di eseguire la procedura di controllo della qualità in modo coerente con il proprio programma di controllo della qualità stabilito e in conformità con i regolamenti locali, statali e/o federali o i requisiti di accreditamento.

**ASSISTENZA:**

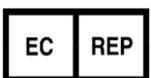
Per assistenza, contattare il distributore locale.

**RIFERIMENTI:**

1. Hosokawa K, Ohnishi T, Kondo T, Fukasawa M, Koide T, Maruyama I, Tanaka KA. A novel automated microchip flowchamber system to quantitatively evaluate thrombus formation and antithrombotic agents under blood flow conditions. *J Thromb Haemost.* 2011 Oct;9(10):2029-37.
2. Hosokawa K, Ohnishi T, Fukasawa M, Kondo T, Sameshima H, Koide T, Tanaka KA, Maruyama I. A microchip flowchamber system for quantitative assessment of the platelet thrombus formation process. *Microvasc Res.* 2012 Mar;83(2):154-61.
3. Hosokawa K, Ohnishi T, Sameshima H, Miura N, Ito T, Koide T, Maruyama I. Analysing responses to aspirin and clopidogrel by measuring platelet thrombus formation under arterial flow conditions. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):102-11.
4. Yamaguchi Y, Moriki T, Igari A, Matsubara Y, Ohnishi T, Hosokawa K, Murata M. Studies of a microchip flow-chamber system to characterize whole blood thrombogenicity in healthy individuals. *Thromb Res.* 2013 Aug;132(2):263-70.
5. Ogiwara K, Nogami K, Hosokawa K, Ohnishi T, Matsumoto T, Shima M. Comprehensive evaluation of haemostatic function in von Willebrand disease patients using a microchip-based flow chamber system. *Haemophilia.* 2015 Jan;21(1):71-80.
6. Nogami K, Ogiwara K, Yada K, Shida Y, Takeyama M, Yaoi H, Minami H, Furukawa S, Hosokawa K, Shima M. Assessing the clinical severity of type 1 von Willebrand disease patients with a microchip flow-chamber system. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):667-74.
7. Arima Y, Kaikita K, Ishii M, Ito M, Sueta D, Oimatsu Y, Sakamoto K, Tsujita K, Kojima S, Nakagawa K, Hokimoto S, Ogawa H. Assessment of platelet-derived thrombogenicity with the total thrombus-formation analysis system in coronary artery disease patients receiving antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):850-9.
8. Yamazaki M, Ohnishi T, Hosokawa K, Yamaguchi K, Yoneyama T, Kawashima A, Okada Y, Kitagawa K, Uchiyama S. Measurement of residual platelet thrombogenicity under arterial shear conditions in cerebrovascular disease patients receiving antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost.* 2016 Sep;14(9):1788-97.
9. Daidone V, Barbon G, Cattini MG, Pontara E, Romualdi C, Di Pasquale I, Hosokawa K, Casonato A. Usefulness of the Total Thrombus-Formation Analysis System (T-TAS) in the diagnosis and characterization of von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2016 Nov;22(6):949-956.
10. Ågren A, Holmström M, Schmidt DE, Hosokawa K, Blombäck M, Hjemdahl P. Monitoring of coagulation factor therapy in patients with von Willebrand disease type 3 using a microchip flow chamber system. *Thromb Haemost.* 2017 Jan 5;117(1):75-85.
11. U.S. Department of Health and Human Services (National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute). The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. NIH Publication No. 08-5832, 2007 December.
12. Ghirardello S, Lecchi A, Artoni A, Panigada M, Aliberti S, Scalabrino E, La Marca S, Boscarino M, Gramegna A, Properzi P, Abruzzese C, Blasi F, Grasselli G, Mosca F, Tripodi A, Peyvandi F. Assessment of Platelet Thrombus Formation under Flow Conditions in Adult Patients with COVID-19: An Observational Study. *Assessment of Platelet Thrombus Formation under Flow Conditions in Adult Patients with COVID-19: An Observational Study.* *Thromb Haemost.* 2021 Feb 5. doi: 10.1055/s-0041-1722919.

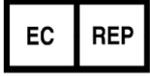
**DEFINIZIONE DEI SIMBOLI:**

Simbolo	Definizione
	Non riutilizzare
 YYYY-MM-DD	Data di scadenza YYYY rappresenta l'anno, MM il mese e DD il giorno.

Simbolo	Definizione
	Conformità Europea
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Codice lotto
	Numero di catalogo
	Per uso diagnostico in vitro
	Limite di temperatura
	Fabbricante
	Rappresentante autorizzato dell'Unione Europea
	Contenuto sufficiente per <n> test
	Quantità contenuta
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata
	Questo dispositivo è limitato alla vendita da parte di o su ordine di un operatore sanitario autorizzato
	Importatore



ZACROS Corporation  
1-1-1 Koishikawa, Bunkyo-ku,  
Tokyo 112-0002 Japan



Medical Device Safety Service GmbH  
Schiffgraben 41  
30175 Hannover, Germany



EU Importer  
MedEnvoy  
Prinses Margrietplantsoen 33 - Suite 123  
2595 AM The Hague  
The Netherlands

T-TAS® è un marchio registrato di ZACROS Corporation

©2024 ZACROS Corporation

Tutti i diritti riservati

