

## Nederlands

### PL Chip for T-TAS®01 Bijsluiter

#### voor het meten van het primaire hemostatische vermogen

##### **BEOOGD GEBRUIK:**

De T-TAS 01 PL chip is bedoeld voor gebruik in een klinisch laboratorium voor de analyse van de trombusvorming door bloedplaatjes (primaire hemostatische vermogen) bij patiënten met een voorgeschiedenis van aandoeningen die te maken hebben met een verminderd primaire hemostatische vermogen of behandelingen met plaatjesaggregatieremmers. De test maakt gebruik van met BAPA geanticoaguleerde monsters van volledig bloed om de adhesie en aggregatie van bloedplaatjes aan een oppervlak dat is gecoat met trombusvormend collageen te meten. Dit leidt tot een verhoging van de stromingsdruk in de PL chip veroorzaakt. De test meet het primaire hemostatische vermogen als het oppervlak onder de druk-tijd-curve (AUC), waarbij een AUC lager dan 260 een indicatie levert voor een abnormaal primaire hemostatische vermogen. Aanvullende tests kunnen noodzakelijk zijn om de oorzaak (oorzaken) te identificeren van het abnormaal primaire hemostatische vermogen. De test is geëvalueerd bij patiënten die een behandeling met plaatjesaggregatieremmers volgen, bij patiënten met COVID-19, bij patiënten met de ziekte van Von Willebrand, en bij patiënten met de ziekte van Glanzmann. Andere aandoeningen die te maken hebben met het primaire hemostatische vermogen zijn niet geëvalueerd.

##### **SAMENVATTING EN TESTPRINCIPE:**

Primaire hemostase is het fysiologische mechanisme voor het vormen van een bloedstolsel (trombus) na vasculair letsels. Primaire hemostase gaat vooraf aan secundaire hemostase. Dit mechanisme bestaat uit de activering van de stollingscascade en de stabilisering van het stolsel van bloedplaatjes. Gebreken en aandoeningen van de primaire hemostase kunnen worden toegeschreven aan erfelijke of verworven oorzaken (met inbegrip van disfunctie van bloedplaatjes als gevolg van behandelingen met plaatjesaggregatieremmers) en kunnen worden vermoed omdat de patiënt bloeduitstortingen, spontane bloedingen van slijmvliezen, en overmatige bloedingen tijdens menstruatie of na trauma, vertoont. Deze gebreken en aandoeningen kunnen de adhesie van bloedplaatjes aan collageen belemmeren, of kunnen de activering en aggregatie van bloedplaatjes belemmeren (disfunctie van bloedplaatjes). De meest voorkomende oorzaken van verminderd primaire hemostatische vermogen zijn de ziekte van Von Willebrand (VWZ) en behandelingen met plaatjesaggregatieremmers.

Het T-TAS 01 systeem is een medisch apparaat bedoeld voor in-vitrodiagnostiek dat bestaat uit een instrument voor plaatsing op een werktafel dat wordt aangestuurd door een speciale pc, en een wegwerpbare stromingskamer voor eenmalig gebruik. De PL Chip for T-TAS 01 is specifiek ontworpen om de trombusvorming door bloedplaatjes (PTF; Platelet Thrombus Formation) te meten onder fysiologische omstandigheden op een met collageen gecoat analytisch traject dat bestaat uit 26 microcapillaire kanaaltjes<sup>1-10</sup>. Trombusvorming door bloedplaatjes is een directe indicatie van het primaire hemostatische vermogen van de patiënt. De test wordt uitgevoerd onder arteriële stromingsomstandigheden met BAPA (benzylsulfonyl-D-Arg-Pro-4-amidinobenzylamide) geanticoaguleerde monsters van volledig bloed. BAPA is een antistollingsmiddel dat de werking van trombine en factor Xa belemmert, de stollingscascade blokkeert en de PL-test in staat stelt om specifiek alleen het proces van trombusvorming door bloedplaatjes (primaire hemostase) te meten. Tijdens de test wordt het bloedmonster blootgesteld aan arteriële schuifspanningen van  $1.500 \text{ s}^{-1}$  in aanwezigheid van een met collageen gecoat oppervlak, waardoor bloedplaatjes zich hechten aan het collageen door middel van de von willebrandfactor (VWF), en de bloedplaatjes worden geactiveerd. Het activeren van de bloedplaatjes veroorzaakt het vrijkomen van endogene factoren uit de bloedplaatjes die andere bloedplaatjes opzoeken en activeren en zo leiden tot aggregatie en trombusvorming door bloedplaatjes. De groeiende trombus van bloedplaatjes leidt tot verstopping van de microcapillaire kanaaltjes, waardoor de stromingsdruk in de testchip zal toenemen. Het proces van trombusvorming door bloedplaatjes in de stromingskamer wordt doorlopend opgevolgd door een druksensor die drukveranderingen in het stromingstraject volgt. Resultaten worden automatisch binnen 10 minuten berekend, of wanneer de druk een waarde van meer dan 60 kPa boven de basisdruk bereikt, afhankelijk van wat zich eerst voordoet. Resultaten worden weergegeven als AUC, het gebied onder de curve van de stromingsdruk over een periode van 10 minuten.

## MEEGELEVERDE REAGENTIA EN MATERIALEN:

De PL Chip for T-TAS 01 is een gebruiksklare testchip voor eenmalig gebruik. Alle reagentia die nodig zijn voor de test bevinden zich in de testchip zelf. Het analytische traject van de PL Chip bevat Type I collageen dat is geïsoleerd uit peesweefsel van varkens en is gefixeerd op het oppervlak van de chip. Elke PL chip heeft twee analytische trajecten, zodat er met een testchip op twee bloedmonsters tegelijk metingen kunnen worden uitgevoerd.

Item	Inhoud	Catalogusnummer
PL Chip for T-TAS 01	20 chips	18002

## NOODZAKELIJKE MATERIALEN (NIET BIJGELEVERD):

Item	Catalogusnummer
T-TAS 01 Total Thrombus Formation Analysis System Instrument	18001
PL Chip Reservoir Set for T-TAS 01	18003
BAPA Tube for T-TAS 01	18004
Mineral Oil (Sigma-Aldrich catalogusnummer 330779)*	N.v.t.
Pipet die in staat is om 320 µL te pipetteren en werpbaar pipetpunten	N.v.t.
Kimwipes of andere stofvrije doekjes	N.v.t.

\*Waarschuwing: gebruik uitsluitend de opgegeven minerale oliën. Anders kan leiden tot schade aan het apparaat.

## WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN:

- Let op: In overeenstemming met federale wetgeving mag dit apparaat uitsluitend door of op voorschrift van een bevoegde zorgverlener worden verkocht.
- Uitsluitend bedoeld voor in-vitrodiagnostiek.
- Uitsluitend voor professioneel gebruik.
- Bloedmonsters, gebruikte testchips, gebruikte reservoirs, en pipetpunten zijn mogelijk besmettelijk. De juiste methoden inzake omgang en verwijdering moeten worden gevolgd in overeenstemming met de lokale, provinciale en federale voorschriften.
- Resultaten moeten worden geïnterpreteerd in samenhang met andere klinische bevindingen en resultaten van laboratoriumtests.
- Volg de instructies en procedures die worden beschreven in deze bijsluiter zorgvuldig op.
- Gebruik geen producten wanneer de uiterste houdbaarheidsdatum zoals aangegeven op het etiket is verstreken.
- Gebruik de PL chip niet als de beschermzak al gescheurd of doorpikt is voor u deze opent.
- Gebruik geen verbogen of vervormde chips.

## VEREISTEN VOOR OPSLAG EN OMGANG:

Verwijder de testchip niet uit het zakje tot u klaar bent om deze te gebruiken.

Een ongeopende testchip blijft stabiel indien bewaard bij 2-8 °C tot de uiterste houdbaarheidsdatum zoals aangegeven op het etiket. Testchips moeten binnen 8 uur nadat ze uit het verzegelde zakje zijn gehaald, worden gebruikt.

Indien u gekoelde testchips gebruikt, moet u de individueel in zakjes verpakte testchips minstens 15 minuten lang op kamertemperatuur laten komen, alvorens de testchips te gebruiken. Als een doos met meerdere testchips uit de koeling wordt gehaald, moet u de doos minstens 1 uur lang op kamertemperatuur laten komen, alvorens de testchips te gebruiken. Ongebruikte testchips in verzegelde zakjes, moeten opnieuw in de koeling worden geplaatst.

## AFNAME EN VOORBEREIDING VAN MONSTERS:

Met het T-TAS 01 systeem wordt biologische activiteit gemeten en de metingen zijn derhalve afhankelijk van de correcte afname van bloedmonsters. Bloedmonsters voor analyse met de PL chip mogen alleen worden afgenomen met de opgegeven BAPA Tube for T-TAS 01. Andere antistollingsmiddelen zijn niet geschikt voor gebruik met de PL-test en moeten daarom worden vermeden.

- Neem vers, met BAPA geanticoaguleerd veneus volledig bloed af met een naald van maat 21 G of groter (18-20 G).
- Meng het antistollingsmiddel met het monster door het buisje 5 keer voorzichtig om te keren.
- Bewaar het bloedmonster rechtop bij kamertemperatuur voor minstens 30 minuten, alvorens de test met de PL chip uit te voeren. Gebruik geen kantelschudder.
- Bloedmonsters moeten gemeten worden tussen 30 minuten en 6 uur na afname.
- Vervoer monsters rechtop bij kamertemperatuur en vermijd extreme temperaturen. Gebruik van pneumatische buistransportsystemen kan leiden tot het activeren van de bloedplaatjes. Dergelijke transportsystemen moeten door het laboratorium getest en goedgekeurd worden.
- Vermijd gebruik van gehemolyseerde monsters. Als een monster gehemolyseerd lijkt, moet er een ander monster worden afgenomen en getest.
- Als de test herhaald moet worden, moet u ervoor zorgen dat het bloedmonster bewaard is in overeenstemming met de hierboven beschreven voorwaarden, of moet u een nieuw monster afnemen.

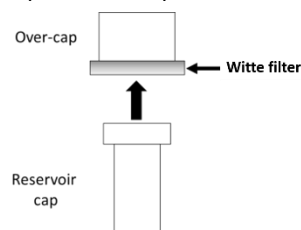
#### TESTPROCEDURE:

##### Opmerkingen over de procedure:

- Verwijder de testchip niet uit het zakje tot u klaar bent om deze te gebruiken.
- Zorg ervoor dat testchips op kamertemperatuur zijn gekomen, alvorens de test uit te voeren.
- Bevestig de reservoir cap en de over-cap.
- Zorg ervoor dat u luchtspleten en bellen voorkomt. Bloedmonsters moeten zorgvuldig verspreid worden langs de wand van het reservoir om de vorming van bellen te voorkomen.
- Het is belangrijk dat er wordt gezorgd voor een nauwsluitende verbinding tussen het reservoir en de spuitmond, en tussen de reservoir cap en het reservoir. Een losse verbinding kan ingedrukt worden wanneer het reservoir wordt bevestigd aan de monsteraansluiting van de testchip. Dit kan ertoe leiden dat het bloedmonster te snel in het analytische traject terecht komt. Als het bloedmonster in het analytische traject terecht komt voordat de test wordt gestart, bevelen we aan om de test te annuleren en de procedure te herhalen met een ander analytisch traject of testchip.
- Het reservoir moet verticaal worden ingebracht in de monsteraansluiting van de testchip. Raak bij deze stap de spuitmond niet aan en sluit het reservoir niet op de monsteraansluiting van de testchip aan onder een hoek.

##### Vorbereiding van de test:

- Verwijder de testchip niet uit het zakje tot u klaar bent om deze te gebruiken.
- Testchips mogen minstens 1 minuut op de voorverwarmer worden geplaatst voorafgaand aan de test, om de temperatuur te stabiliseren. Deze stap is facultatief maar kan de tijd die vereist is om de chip op bedrijfstemperatuur te laten komen, verkorten.
- Bevestig de reservoir cap en de over-cap voor u de test gaat uitvoeren door het brede deel van de reservoir cap stevig op de witte filter op de over-cap te drukken.



##### Testen van bloedmonsters:

De PL-test wordt uitgevoerd bij 36 °C. De temperatuur wordt geregeld door middel van een verwarmde plaat op het apparaat. De testprocedure met behulp van de T-TAS 01 wordt hieronder samengevat, en de gebruiker wordt door elk van de stappen geleid via instructies op het scherm.

1. Verwijder de testchip uit de verzegelde zak en plaats de testchip in de daartoe bestemde plek op de T-TAS 01.
2. Veeg overtollige minerale olie van de spuitmond met een Kimwipe of stofvrij doekje en sluit het reservoir stevig aan op de spuitmond.
3. Meng het bloedmonster door het voorzichtig 5 keer om te keren en pipetteer 320 µl met BAPA geanticoaguleerd volledig bloed in het reservoir. Het volume in de pipet moet tussen 300 en 330 µl bedragen.

4. Houd het reservoir vast, breng de reservoir cap stevig in met een licht draaiende beweging, en til dan naar boven om de over-cap te verwijderen.
5. Houd het reservoir vast, keer het reservoir om en sluit het verticaal aan op de monsteraansluiting op de testchip met een licht draaiende beweging tot u weerstand voelt. Maak de aansluiting niet onder een hoek.
6. Druk op de startknop op het aanraakscherm van de computer. De resultaten worden automatisch gegenereerd.

Verwijder na afloop van de test voorzichtig het reservoir uit de monsteraansluiting op de testchip. Houd het reservoir horizontaal om lekken van de inhoud te voorkomen en draai om het gebruikte reservoir te verwijderen van de spuitmond. Plaats de spuitmond in zijn houder en werp gebruikte reservoirs, pipetpunten, en testchips weg in een daarvoor geschikte afvalcontainer voor biologisch gevaarlijk afval.

#### RESULTATEN:

Resultaten worden weergegeven als AUC, het gebied onder de curve van de stromingsdruk over een periode van 10 minuten.

#### Interpretatie:

AUC  $\geq$  260 geeft aan dat er geen afwijkingen aan de primaire hemostase zijn gevonden.

AUC < 260 wordt als abnormaal beschouwd en geeft een verminderd primair hemostatisch vermogen aan (verminderde trombusvorming door bloedplaatjes).

#### VERWACHTE WAARDEN:

##### Referentie-interval

Het referentie-interval van AUC voor de PL-test met behulp van de T-TAS 01 is 270,0 – 447,7.

Het referentie-interval werd bepaald op basis van het 5e tot het 95e percentiel (centraal 90%) van AUC - resultaten verkregen uit PL-testmetingen op drie klinische locaties bij een populatie van 142 personen (96 vrouwen, 46 mannen, leeftijd  $38,0 \pm 11,3$  jaar) zonder een voorgeschiedenis van geërfde of verworven disfunctie van de bloedplaatjes, en zonder laboratoriumaanwijzingen voor de ziekte van von Willebrand. AUC-resultaten bereikt met behulp van de PL-test werden niet beïnvloed door leeftijd, geslacht, etniciteit of ras.

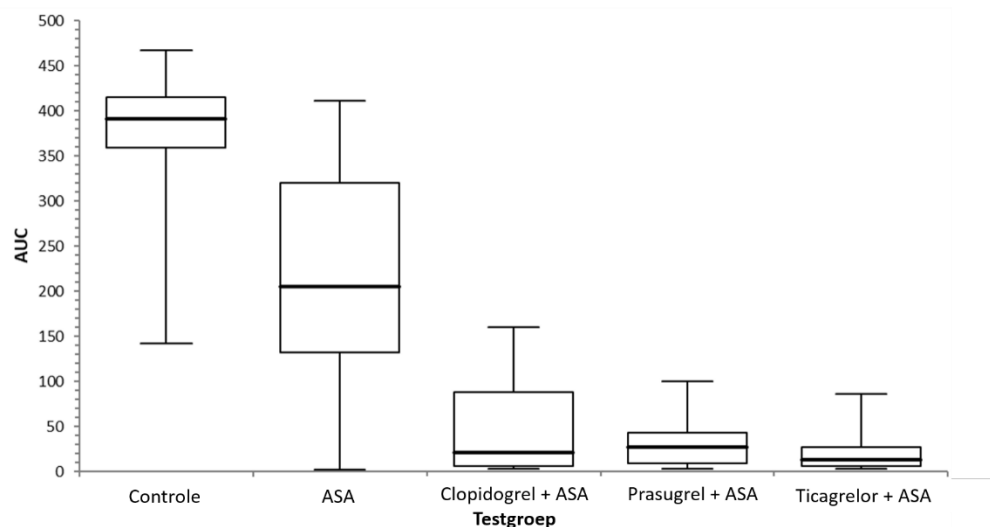
##### KLINISCHE PRESTATIES:

Sensitiviteit en negatieve overeenstemming van de PL-test voor het detecteren van aandoeningen die geassocieerd zijn met een abnormaal primair hemostatisch vermogen werden berekend uit gegevens van een totaal van 274 volwassenen (21-92 jaar oud) die meededen bij een totaal van 6 onderzoekslocaties. Negatieve overeenstemming werd berekend met gebruik van PL-testresultaten van gezonde donoren van wie bevestigd was dat zij een normaal primair hemostatisch vermogen hadden omdat er voor hen geen laboratoriumaanwijzingen of eerdere diagnose was van aandoeningen die het primair hemostatisch vermogen beïnvloeden, en dat ze ook geen medicatie namen die het primair hemostatisch vermogen beïnvloedt. De sensitiviteit werd berekend met gebruik van PL-testresultaten van de volgende patiëntengroepen met aandoeningen die geassocieerd worden met verminderd primair hemostatisch vermogen: personen die behandelingen met plaatjesaggregatieremmers ondergingen (81 mg aspirine monotherapie en tweevoudige behandeling met plaatjesaggregatieremmers), personen met de ziekte van Von Willebrand, en personen met de ziekte van Glanzmann. Binnen de patiëntengroep met de ziekte van Von Willebrand hadden 12 patiënten VWD type 1, 10 patiënten hadden VWD type 2, en 3 patiënten hadden VWD type 3.

Hieronder vindt u een samenvatting van de AUC-resultaten van de PL-test met behulp van de T-TAS 01 voor de diverse groepen deelnemers.

Groep	N	Gemiddelde	SD	Mediaan	Bereik
Gezonde donoren	142	381,5	55,5	390,9	142,5 – 467,7
Aspirine monotherapie	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
Ziekte van Von Willebrand	25	149,3	152,7	64,1	7,2 – 422,3
Ziekte van Glanzmann	3	7,1	10,7	1,6	0,3 – 19,5

De distributie van de AUC-resultaten van gezonde controledeelnemers en deelnemers die behandelingen met plaatjesaggregatieremmers volgen wordt hieronder getoond.



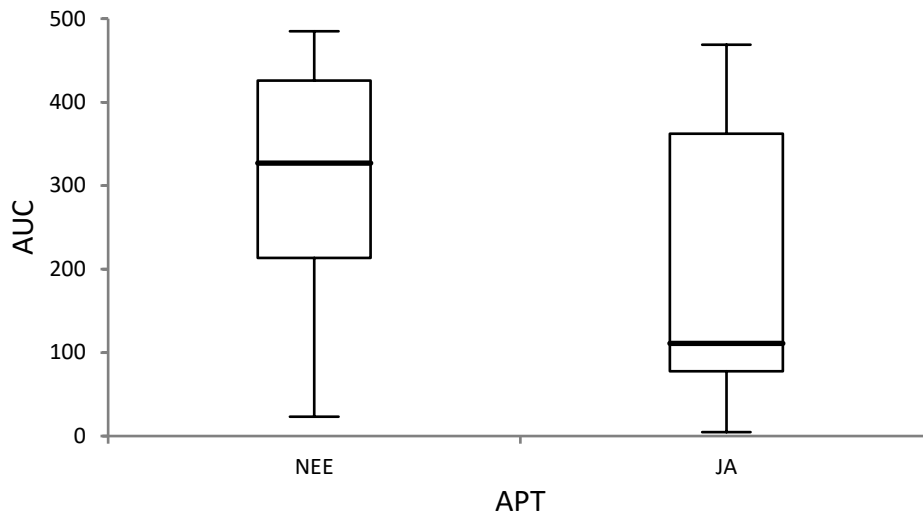
In de tabel hieronder wordt een samenvatting gegeven van de negatieve overeenstemming en de sensitiviteit van het AUC < 260 afsnijpunt voor aspirine monotherapie (ASA), tweevoudige behandeling met plaatjesaggregatieremmers (DAPT, uitgesplitst naar type DAPT), ziekte van Von Willebrand (VWD), en ziekte van Glanzmann (GZ).

Parameter	N	Waarde	95% CI
Negatieve overeenstemming	142	95,8%	91,1-98,0%
Sensitiviteit (ASA)	57	68,4%	55,5-79,0%
Sensitiviteit (clopidogrel + ASA DAPT)	18	100,0%	81,5-100,0%
Sensitiviteit (prasugrel + ASA DAPT)	15	100,0%	78,2-100,0%
Sensitiviteit (ticagrelor + ASA DAPT)	14	100,0%	76,8-100,0%
Sensitiviteit (VWD)	25	72,0%	50,6-87,9%
Sensitiviteit (GZ)	3	100,0%	43,9-100,0%

De ernst van de ziekte van Von Willebrand kan erg verschillen, vooral in Type 1 VWD, en patiënten met milde VWD vertonen mogelijk geen klinisch significante bloedingen. Binnen de patiëntengroep met VWD, demonstreerden abnormale PFA-100 Col/EPI en Col/ADP sensitiviteit die vergelijkbaar was met de PL-test Col/EPI en Col/ADP demonstreerde sensitiviteit die vergelijkbaar was met de PL-test (80%, [95% CI 61-90%]) en er was uitstekende algehele overeenstemming tussen de PL-test en PFA-100 test (algeheel 88% [69-97%], percentage positieve overeenstemming 72% [51-88%], percentage negatieve overeenstemming 100% [40-100%]). Alle 7 patiënten met VWD met AUC-resultaten boven 260 hadden hetzij normale PFA-100 resultaten of VWD-antigeen, VWD-activiteit, en FVIII:C resultaten die allemaal hoger waren dan niveaus die geacht worden sterk geassocieerd te zijn met VWD (30%)<sup>11</sup>.

Het effect van behandelingen met plaatjesaggregatieremmers op het primaire hemostatische vermogen wordt beïnvloed door de potentie (d.w.z. de dosering en/of het aantal genomen plaatjesaggregatieremmers), de tijdsduur dat de patiënt de behandeling met plaatjesaggregatieremmers ondergaat, en de tijd die verstreken is sinds de laatste dosis. Resultaten die niet in overeenstemming zijn met de klinische presentatie moeten worden geëvalueerd in de context van de potentie, tijdsduur, en tijd verstreken sinds de laatste dosis.

PL-test metingen werden uitgevoerd in een studie van 74 patiënten die gehospitaliseerd waren met COVID-19 (bevestigd met PCR-test). 92% van de patiënten namen deel binnen 8 dagen na hun hospitalisatie. 23 patiënten namen geneesmiddelen waarvan bekend was dat ze het primaire hemostatische vermogen verminderen, waaronder aspirine monotherapie (N = 19), clopidogrel + aspirine DAPT (N = 2), clopidogrel monotherapie (N = 1), en ketorolac (N = 1). De AUC-resultaten van de PL-test zijn samengevat in de onderstaande grafiek en tabel.



Groep	N	Gemiddelde AUC	% met AUC < 260
Patiënten met COVID-19 zonder behandeling met plaatjesaggregatieremmers (APT NEE)	51	307,1	37,3%
Patiënten met COVID-19 met behandeling met plaatjesaggregatieremmers (APT JA)	23	186,2	69,6%

Patiënten die geen behandeling met plaatjesaggregatieremmers volgden, vertoonden significante verschillen in algeheel primair hemostatisch vermogen en bijna 40% had een abnormaal primair hemostatisch vermogen (AUC < 260) ondanks dat ze geen behandeling met plaatjesaggregatieremmers volgden en geen voorgeschiedenis hadden van stoornissen aan het primair hemostatisch vermogen. Bij patiënten die een behandeling met plaatjesaggregatieremmers volgden, hoofdzakelijk aspirine monotherapie, waren de gemiddelde AUC-resultaten significant lager dan de AUC-resultaten bij patiënten die geen behandeling met plaatjesaggregatieremmers volgden ( $p = 0,0018$ ), en bijna 70% vertoonde een abnormaal primair hemostatisch vermogen (AUC < 260).

De resultaten tonen aan dat er significante variabiliteit is in primair hemostatisch vermogen bij patiënten met COVID-19 en dat bij patiënten met COVID-19, de PL-test in staat is om een abnormaal primair hemostatisch vermogen dat wordt veroorzaakt door geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de werking van de bloedplaatjes beïnvloeden. Deze variabiliteit in het primaire hemostatische vermogen bij patiënten met COVID-19 zoals gemeten met de PL-test met behulp van de T-TAS 01 is ook bevestigd in aan afzonderlijke studie.<sup>12</sup>

#### ANALYTISCHE PRESTATIES:

##### Normaalwaarde:

De normaalwaarde wordt vastgesteld aan de hand van de laagste tot de hoogste waarde die is geregistreerd in de klinische studies. De normaalwaarde van AUC berekend met de PL-test met behulp van de T-TAS 01 is 0,3 – 467,7.

##### Nauwkeurigheid:

De nauwkeurigheid van de test werd geëvalueerd met behulp van drie operators, drie T-TAS 01 apparaten, en drie PL chip partijen. Er werden met BAPA geanticoaguleerd volledig bloed getest van één controledonor en van twee donors die aspirine innamen. De bloedmonsters hadden AUC-resultaten die monsters vertegenwoordigden met een normaal primair hemostatisch vermogen (hoog), abnormaal primair hemostatisch vermogen (laag), en een primair hemostatisch vermogen in de buurt van het afsnijpunt voor de test (midden). De resultaten vielen binnen de specificatie van  $CV \leq 15\%$  of  $SD \leq 39$  en worden hieronder samengevat.

Monster	N	Gemiddelde	Herhaalbaarheid Binnen reeks (SD, %CV)	Tussen operators (SD, %CV)	Tussen partijen (SD, %CV)	Tussen apparaten (SD, %CV)	Totaal (SD, %CV)
Hoog	36	428,1	10,7, 2,5	2,0, 0,5	4,7, 1,1	1,6, 0,4	11,9, 2,8
Midden	36	237,3	31,7, 13,4	6,4, 2,7	10,5, 4,4	0,0, 0,0	34,0, 14,3
Laag	36	130,7	18,4, 14,1	11,8, 9,0	13,5, 10,3	0,0, 0,0	25,7, 19,6

De reproduceerbaarheid tussen verschillende locaties werd ook bestudeerd door 5 dezelfde PL-testmetingen per dag uit te voeren over 5 dagen op elk van de drie verschillende locaties met BAPA geanticoaguleerd volledig bloed van vier donors. De donors bestonden uit een gezonde controledonor en drie donors die een behandeling met aspirine volgden met hoge, gemiddelde, en lage AUC-resultaten die vergelijkbaar waren met de precisiestudie. Alle resultaten binnen elke dag waarop een test werd uitgevoerd, vielen binnen de specificatie van CV ≤ 15% of SD ≤ 39.

#### Test interferentie:

PL-testmetingen met behulp van de T-TAS 01 maken geen gebruik van externe reagentia of enzymen. Farmaceutische middelen en hun metabolieten, en voedingsstoffen zouden hun invloed uitoefenen op het daadwerkelijke biologische primaire hemostatische vermogen, en niet op de PL-test. Bloedmonsters van patiënten die stoffen hebben ingenomen waarvan bekend is dat ze het primaire hemostatische vermogen beïnvloeden (zoals plaatjesaggregatieremmers of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID)) kunnen een verminderd primair hemostatisch vermogen vertonen. Op dezelfde manier is bekend van bepaalde vetzuren en lipiden in diverse voedingsmiddelen dat ze invloed hebben op het primaire hemostatische vermogen.

De volgende stoffen werden getest op hun vermogen om het AUC-resultaat van de PL-test te verstoren en hadden geen significante invloed op de AUC-resultaten wanneer ze aanwezig waren in de aangegeven plasmaconcentraties.

Verbinding	Klasse	Concentratie	Verbinding	Klasse	Concentratie
Paracetamol	Pijnstiller	7,8 mg/dl	Heparine	Antistollingsmiddel	525 U/ml
Bilirubine	Bloedbestanddeel	40 mg/dl	L-thyroxine	Hormoon	0,0858 mg/dl
Cafeïne	Stimulerend middel	21,6 mg/dl	Metformine	Antihyperglycemisch middel	2,4 mg/dl
Captopril	ACE-remmer	0,528 mg/dl	Omeprazol	Protonpompremmer	1,68 mg/dl
Catechine	Flavanol/antioxidant	5 mg/dl	Pravastatine	Statine	0,414 mg/dl
Cilostazol	Vasodilatator/ plaatjesaggregatieremmers	1,25 mg/dl	Propranolol	Bètablokker	0,202 mg/dl
Dabigatran	Antistollingsmiddel	0,047 mg/dl	Rivaroxaban	Antistollingsmiddel	0,044 mg/dl
Dextraan 40	Plasma-expander	2400 mg/dl	Streptokinase	Fibrinolytisch middel	50.000 U/dl
Diltiazem	Calciumantagonist	0,18 mg/dl	Theophylline	Bronchodilatator	6 mg/dl
Dipyridamol	Vasodilatator/ plaatjesaggregatieremmers	0,25 mg/dl	Tirofiban	Plaatjesaggregatieremmers	N.v.t.
Visolie	Voedingssupplement	25,6 mg/dl	Triglyceriden	Bloedbestanddeel	750 mg/dl
Ibuprofen	NSAID	0,438 mg/dl	Warfarine	Antistollingsmiddel	7,5 mg/dl

Van cilostazol, dipyridamol, ibuprofen en tirofiban is allemaal bekend dat ze de activiteit van bloedplaatjes remmen en zij verlaagden het AUC-resultaat op een manier die afhankelijk was van de dosis. De maximale concentratie tirofiban zonder interferentie werd niet bepaald.

Hemodilutie tot 20% had geen significante invloed op de AUC-resultaten van de PL-test.

Te weinig monster in het BAPA-bloedafnamebuisje tot een niveau van 50% had geen significante invloed op de AUC-resultaten van de PL-test.

#### BEPERKINGEN VAN DE TEST:

- Microtrombi, vaste deeltjes, of luchtbellen in het monster kunnen een negatieve invloed hebben op de testresultaten en moeten worden vermeden. Zorg ervoor dat de monsters op de juiste manier worden afgenomen en dat vorming van luchtbellen bij het overbrengen van het monster in het reservoir wordt vermeden.
- De test is geëvalueerd met BAPA geanticoaguleerde volledige bloedmonsters. Andere soorten monsters en antistollingsmiddelen zijn niet geëvalueerd en mogen niet worden gebruikt.
- De leidinggevende van het laboratorium moet bevestigen dat de referentiegebied en de testprestaties geschikt zijn voor de patiëntenpopulatie die getest zal worden.
- De klinische voorgeschiedenis en geschiedenis van geneesmiddelen van de patiënt moeten worden geëvalueerd als de resultaten niet stroken met de klinische presentatie. Er zijn veel geneesmiddelen bekend die invloed hebben op de werking van bloedplaatjes.
- Een laag aantal bloedplaatjes of laag hematocrietniveau kan leiden tot lage AUC-resultaten. Bloedmonsters met hematocrietniveaus lager dan 25% of aantallen bloedplaatjes onder  $114 \times 10^3/\mu\text{l}$  zijn niet geëvalueerd.

- Van bepaalde vetzuren en lipiden in diverse menselijke voedingsmiddelen is bekend dat ze invloed hebben op de werking van bloedplaatjes. Artsen kunnen overwegen om patiënten te adviseren af te zien van vetrijk voedsel te eten voor de test.
- Het primaire hemostatische vermogen kan worden verstoord door erfelijke afwijkingen aan de bloedplaatjes, of gebruik van geneesmiddelen die invloed hebben op de werking van bloedplaatjes, hetgeen zich kan uiten in abnormale AUC-resultaten. De testprestaties van de PL chip zijn niet bepaald voor middelen die de werking van bloedplaatjes remmen of voor erfelijke stoornissen aan de bloedplaatjes, anders dan die worden beschreven in dit document.
- De PL-test meet het primaire hemostatische vermogen, wat de totaliteit representeert van de activeringsroute waarop bloedplaatjes worden geactiveerd en die kunnen worden gestimuleerd onder arteriële schuifvoorwaarden aan met collageen gecoate oppervlakken. Daarom is het mogelijk dat patiënten met aanwijzingen van een effect van een bepaalde behandeling met plaatjesaggregatieremmers door andere agonist-gebaseerde tests, een primair hemostatisch vermogen binnen normale waarden kunnen vertonen met de PL-test.
- Patiënten met VWD type 2N zijn niet geëvalueerd met de PL-test. VWD type 2N wordt niet geassocieerd met verminderde trombusvorming door bloedplaatjes, dus patiënten met VWD type 2N kunnen normale AUC-waarden hebben bij een PL-test.
- De numerieke waarden die worden geleverd door de PL-test zijn niet geëvalueerd voor een correlatie met de ernst van de aandoening.
- Abnormale PL-testresultaten alleen vormen geen diagnostische aanwijzing voor de aanwezigheid van een behandeling met plaatjesaggregatieremmers of de aanwezigheid van de ziektes van VWD of Glanzmann. PL-testresultaten moeten altijd worden geïnterpreteerd in samenhang met de medische voorgeschiedenis van de patiënt, de klinische presentatie, en andere bevindingen.

#### **KWALITEITSCONTROLE:**

Er kunnen drie soorten systeemcontroles (SC) worden uitgevoerd om de prestaties van het T-TAS 01 apparaat te beoordelen: Eenvoudige, automatische en handmatige systeemcontrole. Raadpleeg de gebruikershandleiding van de T-TAS 01 voor instructies over het uitvoeren van de kwaliteitscontrole van het apparaat.

Als onderdeel van de kwaliteitscontrole (QC) van het T-TAS 01 PL-teststelsel, bevelen we u aan om de test in tweevoud uit te voeren met bloed van een controledonor telkens wanneer er een nieuwe zending PL chip wordt ontvangen of wanneer de instelling de prestaties van het systeem wil verifiëren. Het systeem wordt geacht binnen de normen voor de kwaliteitscontrole te werken als de gemiddelde waarde van AUC binnen de vastgestelde referentiegebied valt. Als de gemiddelde waarde van AUC buiten de normaalwaarde valt, dient u deze procedure te herhalen met een tweede persoon uit de door het laboratorium vastgestelde groep met controledonors.

Als de gemiddelde waarde van AUC voor beide personen buiten de normaalwaarde valt, moet u contact opnemen met de dienst Technische Ondersteuning. Als de gemiddelde waarde van AUC van de tweede persoon binnen de normaalwaarde valt, moeten de werking van de bloedplaatjes en de medische voorgeschiedenis van de eerste persoon nader bekeken worden.

Voor het uitvoeren van de tests voor kwaliteitscontrole moet er een groep met controledonors worden samengesteld. Geschikte donors voor kwaliteitscontrole moeten een AUC-resultaat hebben in de buurt van het midden van de normaalwaarde en aanvaardbare herhaalde resultaten.

De volgende procedure is een voorbeeld hoe de groep met controledonors kan worden samengesteld:

1. Potentiële donors moeten vrij zijn van enige geneesmiddelen of aandoening waarvan bekend is dat deze invloed heeft op de werking van bloedplaatjes.
2. Test elke potentiële donor door twee keer dezelfde meting met de PL chip te herhalen.
3. Keur de donor goed als het gemiddelde van de herhaalde meting binnen de normaalwaarde valt en de variatiecoëfficiënt (CV) minder dan of gelijk is aan 15 %.

Opmerking: De aanvaardbare normaalwaarde moet mogelijk gewijzigd worden op grond van de gemiddelde waarde van AUC zoals vastgesteld door individuele laboratoria voor normale volwassenen.

Wij bevelen u aan om het laboratorium de procedure voor de kwaliteitscontrole uit te laten voeren op een manier die overeenkomt met het reeds bestaande programma voor kwaliteitscontrole overeenkomstig de lokale, provinciale en/of federale wetgeving, of de vereisten voor accreditering.

#### **ONDERSTEUNING:**




Neem contact op met uw plaatselijke verdeler als u ondersteuning nodig hebt.



## REFERENTIES:

1. Hosokawa K, Ohnishi T, Kondo T, Fukasawa M, Koide T, Maruyama I, Tanaka KA. A novel automated microchip flow-chamber 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 flow-chamber 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.

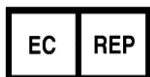
## DEFINITIE VAN SYMBOLEN:

Symbol	Definitie
	Niet hergebruiken
 JJJJ-MM-DD	Houdbaarheidsdatum
	CE-markering
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing

Symbol	Definitie
	Partijcode
	Catalogusnummer
	Medisch apparaat bedoeld voor <i>in-vitrodiagnostiek</i>
	Temperatuurlimiet
	Fabrikant
	Gemachtigde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap
	Bevat voldoende voor <n> tests
	Aantal inhoud
	Niet gebruiken als de verpakking beschadigd is
	Dit product mag uitsluitend door of op voorschrift van een bevoegde zorgverlener worden verkocht
	Importeur



FUJIMORI KOGYO CO., LTD.  
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® is a registered trademark of FUJIMORI KOGYO CO., LTD.

©2022 FUJIMORI KOGYO CO., LTD.

All rights reserved

