

## Editorial commentaar bij het overzichtsartikel 'Betekenis van de 'Platelet Function Analyzer-100®' in de dagelijkse diagnostiek' van Akkerman

(Ned Tijdschr Hematol 2006;3;130-2)

Sinds de laatste richtlijnen voor plaatjesfunctie-tests, uit de late jaren tachtig van de vorige eeuw van de 'Haemostasis and Thrombosis Task Force' van de 'British Society for Haematology', zijn heel wat nieuwe tests op de markt verschenen om de bloedplaatjesfunctie te meten.<sup>1,2</sup> Aangezien de traditionelere tests voor het onderzoek naar bloedplaatjesfunctie vaak voorbehouden waren aan gespecialiseerde laboratoria, ging men op zoek naar eenvoudige testtoestellen.

Er kwamen verschillende kleinere toestellen op de markt die een meting van de plaatjesfunctie uitvoerden met een minimale monstervoorbehandeling en die bovendien eenvoudig te bedienen waren. Deze toestellen vonden dan ook steeds meer hun weg naar routinelaboratoria die een eerstelijnstest wilden doen naar bloedplaatjesfunctie.<sup>2</sup>

De tot in de jaren negentig van de vorige eeuw veel gebruikte in vivo bloedingstijd, die voor het eerst in 1910 door Duke werd beschreven en later verder werd gestandaardiseerd door Ivy, is heel wat omslachtiger in het gebruik en belast de patiënt meer. De resultaten zijn daarnaast sterk afhankelijk van externe factoren als de prikvaardigheid van de onderzoeker en de huiddikte van de patiënt.<sup>3</sup>

Met de 'Template Bloedingstijd' heeft men getracht de test nog meer te standaardiseren.

Uit meerdere studies bleek echter dat de 'Bloedingstijd' weinig voorspellende waarde bezat voor het inschatten van een bloedingsneiging.

### De 'Platelet Function Analyzer-100®'

Daar er behoefte bestond aan een goed alternatief voor de in vivo bloedingstijd, heeft de 'Platelet Function Analyzer (PFA)-100®' relatief snel zijn weg gevonden naar de routinelaboratoria.

De PFA-100® is op de markt gebracht als een eenvoudige snelle test om de bloedplaatjesfunctie te meten. Analyses op de PFA-100® zijn zeer gemakkelijk uitvoerbaar en er is slechts een klein volume gecitrateerd volbloed nodig.

Zoals bij elke plaatjesfunctietest, moet echter ook bij de PFA-100® rekening worden gehouden met een

aantal praktische richtlijnen. De dagelijkse instrumentcontroles, de kwaliteit van het bloed en van de gebruikte citraatconcentratie zijn externe factoren die niet uit het oog verloren mogen worden.<sup>4,5</sup> Bovendien moet de interpretatie van het resultaat altijd gecorreleerd worden aan de hematocrietwaarde en het aantal bloedplaatjes van de patiënt, aangezien deze het resultaat sterk kunnen beïnvloeden. Om die reden dient altijd een telling van de bloedcellen plaats te vinden om een eventuele anemie of trombopenie uit te sluiten. In het geval van een trombopenie kan geen functieanalyse plaatsvinden, wat een ernstig nadeel is van de PFA-100®. Op dit punt heeft de PFA-100® geen voordeel op de traditionele trombocytenaggregatietests.

Bij trombopathieën die gecombineerd zijn met een trombopenie, blijft de diagnostiek een moeilijk probleem, omdat voor de klassieke trombocytenfunctie-onderzoeken een minimum aantal trombocyten vereist is. Voor sommige pathologieën zijn flowcytometrische technieken die het al dan niet ontbreken van bepaalde glycoproteïnen op de trombocytenmembranen aantonen, dan ook een goede aanvulling. Met behulp van deze technieken wordt de diagnose van het syndroom van Bernard-Soulier (glucoproteïne Ib=CD42b), dat vaak gepaard gaat met een trombopenie, en van de ziekte van Glanzmann (glucoproteïne IIb/IIIa=CD41/CD61) dan ook gemakkelijk gesteld.<sup>2</sup>

De PFA-100® kan moeilijk worden vergeleken met de 'Bloedingstijd' en de plaatjesaggregatie. De 'Bloedingstijd', de plaatjesaggregatie en de PFA-100® zijn zeer verschillende technieken, die gebruik maken van verschillende parameters en getest zijn in verschillende milieus. De klinische relevantie van elk van deze tests en hun onderlinge correlatie is sterk afhankelijk van de reden tot onderzoek en de klinische context.

In het geval van een duidelijke klinische plaatjesdysfunctie, blijkt de PFA-100® gevoeliger te zijn dan de 'Bloedingstijd'. Voor de detectie van aspirinegebruik en de ziekte van Von Willebrand ('Von Willebrand disease'; VWD), de meest voorkomende verworven en congenitale afwijking van de primaire hemostase, is de PFA-100® zeker gevoeliger dan de 'Bloedingstijd'.<sup>6-8</sup>

Bij milde trombopathieën worden echter vaak fout-negatieve resultaten gevonden. Een normale 'closure time' (CT) sluit trombopathie niet uit. Daarnaast kunnen bij patiënten met een normale trombocyt-functie ook verlengde CT's worden gevonden. Deze fout-positieve resultaten worden dan volledig uitgewerkt met bijkomende tests om een onderliggende aandoening uit te sluiten.<sup>8</sup>

De PFA-100<sup>®</sup> is zeer gevoelig voor verworven variabelen als medicatie en dieet, die de plaatjesfunctie beïnvloeden. De plaatjesfunctie wordt beïnvloed door tal van medicaties, wat resulteert in een, meestal geringe, verlengde CT. Vooral de collageen/epinefrine (C-EPI)-membraan is zeer gevoelig.

Vaak worden borderlineresultaten gevonden. Deze zijn moeilijk interpreteerbaar, waardoor soms ten onrechte een aantal bijkomende tests wordt uitgevoerd. Als rekening wordt gehouden met een variatiecoëfficiënt van ongeveer 10%, moet een borderlineresultaat dan ook kritisch worden beoordeeld.

Voor de cut-offwaarde dient ook rekening te worden gehouden met de bloedgroep. De CT's die zijn gemeten met de PFA-100<sup>®</sup>, zijn 10-20% langer bij personen met bloedgroep 0. Dit komt waarschijnlijk door de lagere concentratie VW-factor (VWF) bij deze personen. Er wordt aangeraden zelf de cut-offwaarde te bepalen, maar ook dan vindt men een grote spreiding van normaalwaarden.<sup>5</sup>

Medicaties die vaak niet worden gemeld door de patiënt, zoals de 'selective serotonin re-uptake inhibitors' (SSRI's) die worden gebruikt als antidepressivum, beïnvloeden ook de uitkomst van de PFA-100<sup>®</sup>.<sup>9</sup>

### Conclusie

De invloed van therapeutische plaatjesaggregatiemremmers op de CT is variabel en om die reden is de PFA-100<sup>®</sup> tot op heden niet geschikt voor opvolging van deze therapie.<sup>9</sup>

De algemene consensus is dat de PFA-100<sup>®</sup> de 'Bloedingstijd' moet vervangen. Het grote voordeel van de PFA-100<sup>®</sup> is zijn eenvoud en de grote gevoeligheid voor de meest voorkomende congenitale stoornis in de primaire hemostase, namelijk VWD.

Aangezien het een globale test is voor het screenen van de primaire hemostase, is hij weinig specifiek. Een verlengde CT met de C-EPI-membraan met een normale CT met de collageen/ADP (C-ADP)-membraan lijkt te duiden op aspirinegebruik, maar kan ook voorkomen bij een geringe vorm van VWD type I, of een andere milde trombopathie.

Om die reden moet de PFA-100<sup>®</sup> met omzichtig-

heid worden gebruikt en is hij wellicht niet zo geschikt om als eerstelijnstest te fungeren in routinelaboratoria. Bij oordeelkundig gebruik is het echter een nuttig hulpmiddel, aangezien in een aantal gevallen duurdere, bijkomende onderzoeken niet nodig zijn. Bij afwezigheid van een familiale en persoonlijke anamnese van bloedingsneiging en bij mogelijk gebruik van cyclo-oxygenaseremmers, kan bij een gestoorde CT met C-EPI en een normale CT met C-ADP aangenomen worden dat de plaatjesfunctiestoornis verworven is door bijvoorbeeld aspirinegebruik. Bij vage klachten en een klinisch weinig verdacht beeld kunnen, gezien de hoge negatieve predictieve waarde van de CT met C-EPI, duurdere tests zoals plaatjesaggregatie, VWF-antigeenbepaling en VWF-activiteitsbepaling ook worden vermeden.

Bij preoperatieve screening kan een goede anamnese door middel van een gestandaardiseerde vragenlijst ook onnodige tests voorkomen. Bij een preoperatieve positieve anamnese voor bloedingsdiathese heeft de PFA-100<sup>®</sup> een hoge positieve voorspellende waarde.<sup>7</sup>

De vraag naar plaatjesfunctietests moet steeds worden geïnterpreteerd aan de hand van de klinische gegevens van de patiënt. De keuze om de PFA-100<sup>®</sup> als eerste screeningstest te gebruiken, wordt het best per geval beoordeeld. Als een sterk klinisch vermoeden van een stoornis in de plaatjesfunctie bestaat, mag een normale CT het uitvoeren van bijkomende tests zeker niet uitsluiten. Bij patiënten met een persoonlijke of familiale anamnese van mucocutane bloedingen kunnen overigens de meer gespecialiseerde, bijkomende onderzoeken het beste worden verricht zonder een voorafgaande, algemene screeningstest.

Nu de PFA-100<sup>®</sup> ruim tien jaar in gebruik is en er tal van publicaties over zijn verschenen, is het recente artikel van Hayward et al. namens de 'Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis' (ISTH-SSC) een nuttig hulpmiddel bij de zoektocht naar een optimale diagnostiek van de bloedplaatjesfunctie.<sup>9</sup> Het artikel geeft een goed overzicht van alle tot nu toe verschenen publicaties over de PFA-100<sup>®</sup> en geeft op basis daarvan richtlijnen voor het gebruik van deze test.

*Mw. dr. K. Devreese, Afdelingshoofd  
Laboratorium voor Bloedstolling, Universitair Ziekenhuis Gent, België.*

## Referenties

1. Guidelines on platelet function testing. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. *J Clin Pathol* 1988;41:1322-30.
2. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Reviews* 2005;19:111-23.
3. Lind SE. The bleeding time. In: Michelson AD, editor. *Platelets*. San Diego: Academic Press; 2002. p.541-5.
4. Harrison, P. The role of PFA-100® testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *British J Haematol* 2005;130:3-10.
5. Haubelt H, Anders C, Vogt A, Hoerdt P, Seyfert UT, Hellstern P. Variables influencing Platelet Function Analyzer-100™ closure times in healthy individuals. *British J Haematol* 2005;130:759-67.
6. Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100®. *Current Opinion in Hematology* 2002;9:407-15.
7. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Pruss A,

- Sinha P, et al. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thrombosis and Hemostasis* 2004;10:195-204.
8. Quiroga T, Goycoolea M, Munoz B, Morales M, Aranda E, Panes O, et al. Template bleeding time and PFA-100® have low sensitivity to screen patients with hereditary mucocutaneous hemorrhages: comparative study in 148 patients. *J Thromb Haemost* 2004;2:892-8.
  9. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK, on behalf of the Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Platelet function analyzer (PFA)-100® closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost* 2006;4:312-9.

Ontvangen 27 februari 2006, geaccepteerd 9 mei 2006.



Voor een gezond en sportief leven

**KOGENATE® Bayer 250/500/1000 IE Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.** Samenstelling: Werkzaam bestanddeel: Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa), 250/500/1000 IE/injectieflacon (100/200/400 IE/ml na reconstitutie). Hulpstoffen: Poeder: glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80, sucrose. Oplosmiddel: water voor injectie. **Therapeutische indicaties:** Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII deficiëntie). Dit middel bevat geen Von Willebrand factor en is daarom niet goedgekeurd bij de ziekte van Von Willebrand. **Contra-indicaties:** Eerder waargenomen overgevoeligheid voor de werkzame stof, muizen- of hamstereiwit of één van de hulpstoffen. **Zwangerschap en borstvoeding:** KOGENATE® Bayer dient alleen gebruikt te worden tijdens zwangerschap en lactatie bij een noodzakelijke medische indicatie. **Bijwerkingen:** Huiduitslag/jeuk, lokale reacties op de plaats van injectie, overgevoelighedsreacties, vreemde smaak in de mond en koorts. Verder kan de mogelijkheid van een anafylactische shock niet geheel worden uitgesloten. De vorming van neutraliserende antilichamen tegen factor VIII (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. In studies met recombinant factor VIII bevattende preparaten is ontwikkeling van remmers voornamelijk waargenomen bij voorheen onbehandelde hemofiliepatiënten (Previously Untreated Patients, PUP's). Tijdens klinische trials ontwikkelden negen van de zestig (15 %) PUP's en MTP's (Minimally Treated Patients) die met KOGENATE® Bayer werden behandeld remmers. Patiënten dienen zorgvuldig met behulp van de daartoe geëigende klinische waarnemingen en laboratoriumtesten op het ontwikkelen van remmers te worden gecontroleerd. Gedurende de studies ontwikkelde geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamtiters tegen het muizen- en hamstereiwit, waarvan sporen in het product aanwezig zijn. Toch bestaat de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen, bijv. het muizen- en hamstereiwit, waarvan sporen in het product aanwezig zijn, bij bepaald gepredisponerde patiënten. **Dosering:** Eén IE KOGENATE® Bayer per kg lichaamsgewicht doet de factor VIII activiteit 1,5%-2,5% stijgen. Benodigde aantal IE = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging factor VIII activiteit (%) x 0,5. **Bewaring:** KOGENATE® Bayer kan gedurende een aaneengesloten periode van max. 2 maanden bij kamertemperatuur (<25°C) worden bewaard. In dat geval vervalt KOGENATE® Bayer aan het eind van deze periode van 2 maanden, mits de op de verpakking vermelde uiterste vervaldatum nog niet is verstreken. **Uitsluitend Recept.** Volledige vergoeding, voor prijzen zie Z-index. Voor uitvoerige informatie over het geneesmiddel kunt u contact opnemen met: Bayer B.V., HealthCare, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, Tel.: (0297) 280 666. Juni 2004.

### Verkorte productinformatie MabCampath®

**Samenstelling** Een flacon bevat 30 mg alemtuzumab (30 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie). **Indicaties** MabCampath® is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die zijn behandeld met alkylerende stoffen en die na behandeling met fludarabinefosfaat geen volledige of gedeeltelijke respons of slechts een korte remissie (minder dan 6 maanden) hebben bereikt. **Dosering en wijze van toediening** Alle doses dienen te worden toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende ongeveer 2 uur. Tijdens de eerste behandeling dient MabCampath® te worden toegediend in stijgende doses: 3 mg op dag 1, 10 mg op dag 2 en 30 mg op dag 3 (zie voor details over dosisscalatie de SmPC). Daarna is de aanbevolen dosis 30 mg per dag, 3 keer per week tot een maximum van 12 weken. **Premedicatie** Analgeticum en antihistaminicum moeten voorafgaand aan iedere infusie worden toegediend. Er wordt aangeraden om tijdens de dosisverhoging voor elke MabCampath-infusie 100-200 mg hydrocortison (of equivalent) te geven. **Contra-indicaties** Hypersensitiviteit of anafylactische reacties op muriene proteïnen of op een van de hulpstoffen. Bij patiënten met actieve systemische infecties, besmetting met HIV, actieve secundaire maligne tumoren en bij zwangerschap en borstvoeding. **Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgsmaatregelen bij gebruik** Wanneer langer dan 7 dagen wordt gestopt met de behandeling, dient herbehandeling wederom te starten met een dosisscalatie. **Infectieprophylaxe** Tijdens de behandeling dienen patiënten antibiotica (co-trimoxazol) en antivirale middelen (vb valacyclovir) toegediend te krijgen en te continueren na de behandeling tot CD4+ > 0,2 x 10<sup>9</sup>/l. Indien CD4+-tellingen niet verkrijgbaar zijn, moet men de infectieprophylaxe nog 4 maanden continueren. Bij patiënten die MabCampath® hebben gekregen heeft zich hypotensie van voorbijgaande aard voorgedaan. Men dient voorzichtig te zijn bij het behandelen van patiënten met ischemische hartziekte, angina pectoris en/of patiënten die anti-hypertensiva ontvangen. Bloedproducten dienen bestraald te worden in verband met het potentieel voor transfusie-geassocieerde GVHD. **Bijwerkingen** Infusie-gerelateerde reacties Zeer frequent (> 10%) gemelde reacties waren koorts, rigors, misselijkheid, braken, hypotensie, vermoeidheid, uitslag, urticaria, dyspneu, hoofdpijn, pruritus en diarree (vnl. Graad 1-2). Ernstige reacties gerelateerd aan een "cytokine release syndrome" waaronder bronchospasme, syncope, pulmonale infiltraten, ARDS en myocardinfarct hebben zich voorgedaan met in met zeldzame gevallen een fatale afloop. Acute infusiegerelateerde reacties komen voornamelijk voor tijdens de eerste behandelingsweek. In zeldzame gevallen heeft zich een tumorlysisyndroom of een intracraniale hemorrhagie voorgedaan. **Infecties** Ernstige infecties (graad 3 of 4) zijn zeer frequent (>10%) gemeld waaronder herpes simplex en pneumonie. Opportunistische infecties waaronder Pneumocystis carinii pneumonie (PCP), cytomegalovirus (CMV), Aspergillus pneumonie en herpes zoster doen zich frequent voor (>1-10%). **Hematologische reacties** Frequent (>1-10%) zijn ernstige bloedingreacties en pancytopenie gemeld. AIHA en auto-immuun thrombocytopenie zijn in zeldzame gevallen opgetreden met fatale afloop. **Handelsvorm** Doos met 3 flacons van 2 ml met een inhoud van 1 ml kleurloos concentraat. **Registratienummer** EU/1/01/193/002 **Naam en adres registratiehouder** Schering Nederland B.V., Postbus 116, 1380 AC Weesp - tel. (0294) 46 24 24. **Datum van goedkeuring/herziening van deze tekst** 16 augustus 2005. **Afleveringsstatus** UR. **Stand van informatie** april 2006. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag verkrijgbaar.

www.schering.nl

### References:

- 1) Keating MJ et al. *Blood* 2002; 99: 3554-61
- 2) SmPC MabCampath®, Schering Nederland BV

**SCHERING**  
Oncology  
making medicine work

**MABCAMPATH®**  
alemtuzumab

UJ144NL 04/06