



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The diagnostic value of plasma thrombopoietin levels and platelet autoantibodies

Porcelijn, L.

Citation

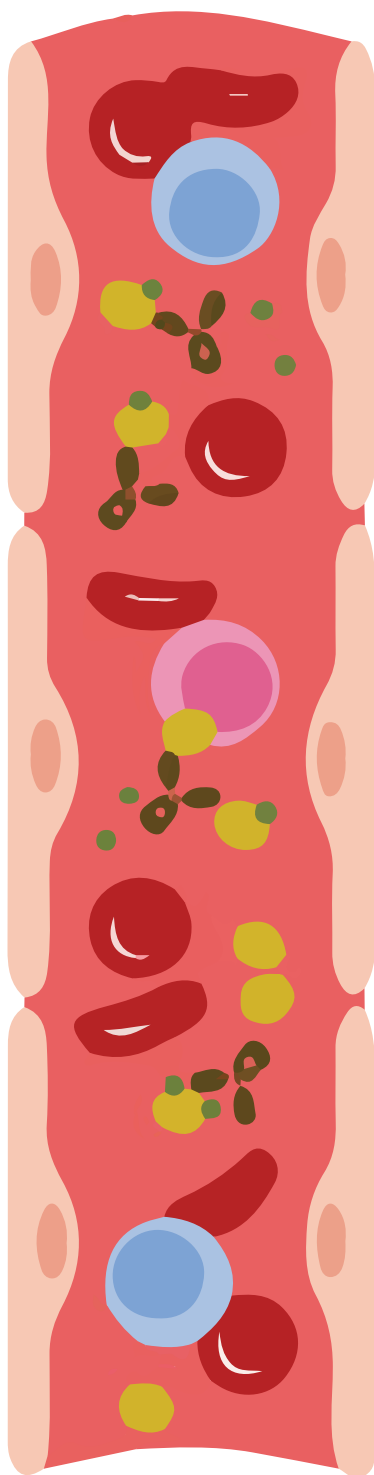
Porcelijn, L. (2024, December 17). *The diagnostic value of plasma thrombopoietin levels and platelet autoantibodies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4172615>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4172615>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



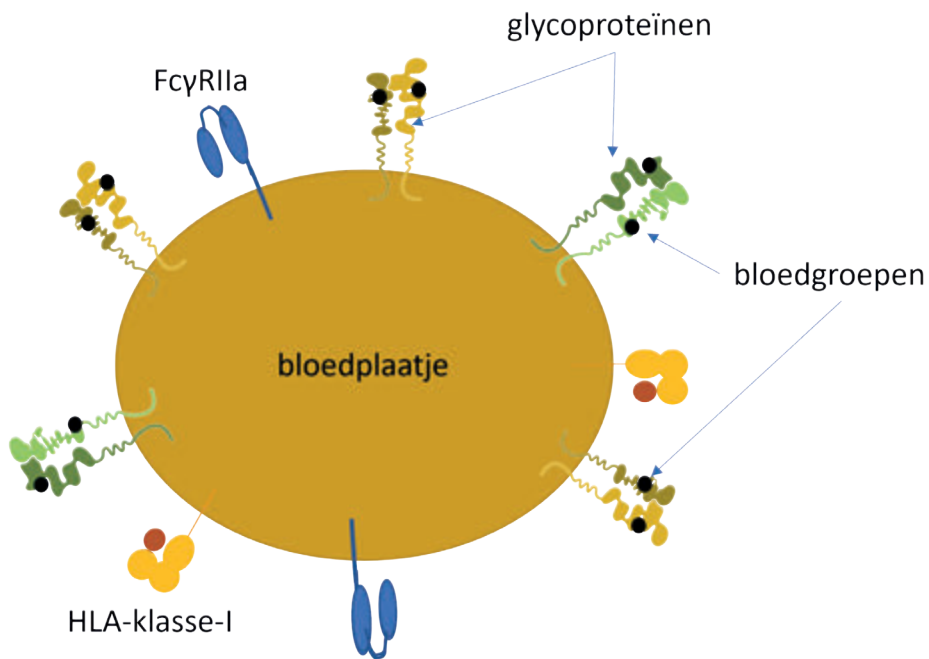
11

CHAPTER 11

Nederlandse samenvatting voor leken

Introductie

Dit proefschrift gaat over het verbeteren van de diagnostiek voor patiënten met een bloedplaatjes tekort. Bloedplaatjes, ook wel trombocyten genoemd, zijn een onderdeel van het bloed en bevinden zich naast rode bloedcellen en witte bloedcellen in het bloedplasma (een vloeistof met veel eiwitten en zouten). Bloedplaatjes zijn belangrijk voor de bloedstelping. Als er een wondje ontstaat, zullen de bloedplaatjes worden verbruikt om een stolsel te vormen waarmee het 'gat' gedicht wordt. Recent onderzoek laat zien dat bloedplaatjes ook andere functies hebben, zoals het transporteren van verschillende stoffjes door het lichaam en het ondersteunen van het zogenaamde immuunsysteem dat zich bezighoudt met ons beschermen tegen infecties. Een gezonde volwassene van 70 kg heeft ongeveer 5,6 liter bloed met daarin tussen de 840 en 2240 miljard trombocyten (150 tot 400 miljard per liter). Om dit aantal op peil te houden is het nodig om iedere dag 100 tot 200 miljard trombocyten te maken die, als ze niet worden verbruikt, ongeveer 10 dagen circuleren voordat ze weer worden afgebroken.



Figuur 1: Belangrijke structuren op de trombocyt.

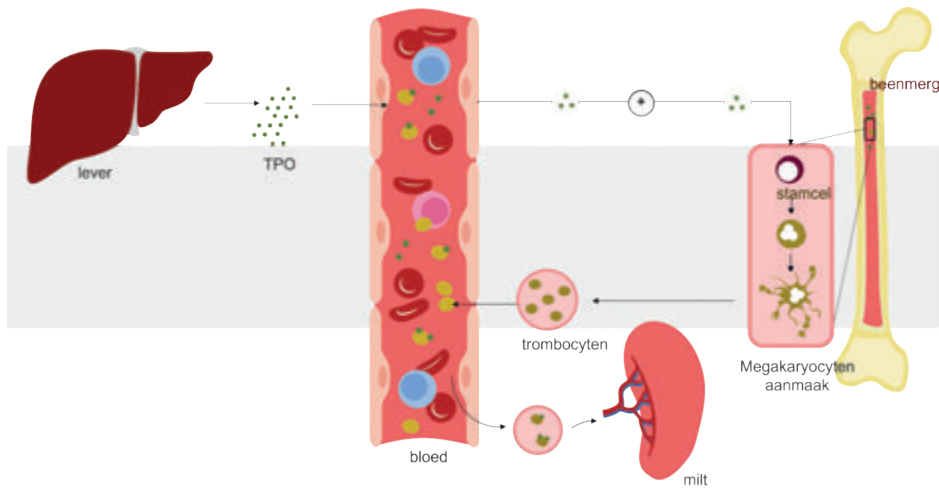
Op trombocyten zijn verschillende structuren aanwezig, waaronder glycoproteïnen (GP), die grotendeels betrokken zijn bij het bloedstelpingsproces. Om een idee te geven, op ieder bloedplaatje zitten, alleen al van het glycoproteïne complex IIb/IIIa (groene structuren, hier slechts twee getekend) ongeveer 80.000 kopieën. Net als op rode bloedcellen (b.v. bloedgroep A en B of rhesus D) zitten er op bloedplaatjes ook bloedgroepen. Deze bloedgroepen (zwarte rondjes) worden gevormd door specifieke stukjes van de verschillende GP en zijn bekend geraakt omdat ze door andermans immuunsysteem kunnen worden herkend.

Naast de GP zijn er nog twee andere structuren afgebeeld, n.l. Fcγ-receptor IIa (FcγRIIa) en humane leukocyten antigenen-klasse-1. Ze zijn ook betrokken bij immuunprocessen maar ook bij activatie van de bloedplaatjes. Als we het hebben over immuunprocessen dan gaat het meestal om antistoffen die binden aan plaatjes. Dit kan aan: 1) de bloedgroepen, d.w.z. dat iemand die een bloedgroep niet heeft, na transfusie of tijdens een zwangerschap, een antistof kan maken tegen deze niet-eigen bloedgroep. Dit zijn alloantistoffen, 2) het glycoproteïne zelf en dit gaat dan om autoantistoffen en 3) via de onderkant van de Y-vormige antistoffen van FcγRIIa (de naam zegt al dat het een receptor is voor de Y).

Trombopoïetine

Het eerste deel van dit proefschrift gaat over trombopoïetine (TPO), een hormoon dat de aanmaak van trombocyten stimuleert, vergelijkbaar met het u misschien wel bekende hormoon erytropoïetine (EPO) dat rode bloedcel aanmaak stimuleert. Uit zogenaamde stamcellen worden (afhankelijk van de specifieke stimulatie) bloedplaatjes, rode bloedcellen of witte bloedcellen gemaakt. Dat er precies voldoende van deze verschillende cellen zijn, komt door een wonderbaarlijk goed gecontroleerd evenwicht tussen aanmaak en afbraak. TPO wordt grotendeels gemaakt in de lever en gaat via het bloed naar het beenmerg, waar het stamcellen aanzet tot het aanmaken van trombocyten. Hiertoe worden eerst vanuit de stamcel en een aantal voorlopercellen uiteindelijk de megakaryocyten (MK) gevormd. Een MK is een zeer grote cel die kralensnoer achtige tentakels maakt en deze uitsteekt door kanaaltjes in het, om het beenmerg circulerende bloed. Vervolgens splitsen steeds kraaltjes in feite bloedplaatjes van deze tentakels af in de bloedstroom. Een MK valt uiteindelijk volledig uiteen in 2000 tot 3000 bloedplaatjes. Bloedplaatjes zijn dus geen volledige cellen, maar fragmenten van de MK.

Hoe weet het lichaam nu dat er voldoende trombocyten zijn, zodat er niet te veel of te weinig worden aangemaakt? Dat is nog steeds niet helemaal duidelijk, maar het lijkt voor een deel te worden gecontroleerd door een heel eenvoudig feedbackmechanisme. Op de voorlopercellen en op trombocyten zelf zitten receptoren die TPO kunnen binden. Dus als er voldoende trombocyten worden aangemaakt bindt het in de bloedbaan circulerende TPO aan deze receptoren en blijft de hoeveelheid TPO in het bloedplasma laag waardoor er een normale stimulatie van de trombocyten aanmaak is. Als er onvoldoende trombocyten worden aangemaakt, kan het vrije TPO niet binden aan de receptoren en stijgt de plasma TPO spiegel en daarmee de stimulatie van de aanmaak. Er is daarnaast echter nog een systeem dat de aanmaak van TPO kan beïnvloeden. Als trombocyten verouderen, verliezen ze suikers van hun oppervlak, waardoor ze herkend en gebonden worden door de zogenaamde Ashwell-Morell receptor (AMR) in de lever. Binding aan deze AMR zorgt (naast andere processen waar dit proefschrift niet over gaat) voor afbraak van verouderde trombocyten en door deze koppeling wordt tegelijkertijd ook de aanmaak van TPO in de lever positief beïnvloed.



Figuur 2: De aanmaak van bloedplaatjes (trombocyten) wordt gestimuleerd door trombopoietine. Trombopoietine (TPO) wordt aangemaakt in de lever en gaat via het bloed naar het beenmerg, waar het de aanmaak van megakaryocyten (MK) uit stamcellen stimuleert. Het vrije TPO in het bloed kan binden aan de trombocyten, zodat, als er voldoende trombocyten worden geproduceerd, de vrije TPO spiegel laag blijft.

Bloedplaatjes te kort door een fout in het immuunsysteem

Er zijn veel verschillende oorzaken voor het ontstaan van een bloedplaatjes tekort. In dit proefschrift hebben we ons met name gefocust op oorzaken waarbij het immuunsysteem zich met antistoffen richt tegen de bloedplaatjes. Het immuunsysteem houdt zich onder andere bezig met het voorkomen en herstellen van infecties. Als schadelijke micro-organismen (o.a. virussen en bacteriën) het lichaam binnen komen, herkent het immuunsysteem deze als lichaamsvreemd en wordt er (naast een algemeen bewakingssysteem) een pasklaar afweersysteem aangemaakt. Dit afweersysteem kan bestaan uit cellen die de micro-organismen direct aanvallen en vernietigen, maar meestal worden witte bloedcellen aangezet tot het maken van antistoffen tegen iets op het micro-organisme. Antistoffen kan je zien als een Y, waarbij de twee bovenste delen binden aan het micro-organisme en het onderste deel bindt aan opruim cellen. Als het antistof-micro-organisme complex bindt aan de opruim cel, wordt dit afgebroken.

Helaas vergist het immuunsysteem zich soms en richt het zich tegen iets wat lichaamseigen is. Er kunnen daardoor verschillende zogenaamde autoimmuun aandoeningen ontstaan, b.v. reuma en hypothyreoïdie (verminderde schildklierwerking).

Immuun trombocytopenie

Bij de aandoening autoimmuun trombocytopenie (ITP) richt het immuunsysteem

zich tegen de eigen bloedplaatjes, waardoor er een bloedplaatjes tekort ontstaat. Bij ITP wordt met name gedacht aan afbraak door antistoffen, die omdat ze tegen de eigen bloedplaatjes zijn gericht autoantistoffen worden genoemd. Binding van autoantistoffen aan bloedplaatjes zorgt voor een versnelde afbraak in de milt en lever. Er zijn verschillende uitingsvormen van ITP, namelijk ITP op de kinderleeftijd en primaire en secundaire ITP bij volwassenen. ITP op de kinderleeftijd kenmerkt zich door een plotselinge ernstige daling van het bloedplaatjes aantal en een verhoogde bleedingsneiging (b.v. spontaan optredende blauwe plekken of tandvleesbloedingen). Meestal betreft het kinderen tussen de 2 en 8 jaar. Deze aandoening begint nogal eens in de herfst of winter met voorafgaand een virusinfectie (b.v. verkoudheid). 80 tot 90% van de kinderen herstelt binnen enkele weken tot een jaar, maar bij 10-20% blijft ITP aanwezig. Maar ITP zowel de primaire als de secundaire vorm die samengaat met andere ziekten wordt vooral bij volwassenen gezien. Primaire ITP is bijna altijd een chronische aandoening, waarbij therapie voor een stijging van de bloedplaatjes maar nog niet voor genezing zorgt. Er wordt steeds meer bekend over de onderliggende oorzaken voor het 'ontsporen' van het immuunsysteem. Zo denkt men dat verschillende cellen die een controlerende/regulerende rol hebben en het immuunsysteem in toom houden tekortschieten, maar helaas is het nog steeds niet helemaal duidelijk waardoor dit gebeurt. Bij gebrek aan goede diagnostiek (zie ook onder), wordt primaire ITP gediagnosticeerd door het uitsluiten van andere oorzaken voor een bloedplaatjes tekort, wat niet altijd eenvoudig is. De behandeling van ITP bestond jarenlang uit het geven van corticosteroïden (b.v. prednison), dat het immuunsysteem op allerlei manieren onderdrukt, en het verwijderen van de milt (het orgaan waar de meeste afbraak van bloedplaatjes plaatsvindt). Helaas heeft het langdurig toedienen van corticosteroïden veel bijwerkingen en is het lange termijneffect van het verwijderen van de milt zeer onzeker en kan het leiden tot ernstige infecties en meer trombose. De ontdekking en het gebruik van de eigenschappen van TPO heeft voor een grote doorbraak gezorgd. Je zou verwachten dat de verhoogde afbraak van bloedplaatjes een verhoging van het TPO-gehalte in het bloed zou veroorzaken, maar dat is niet het geval. Bij ITP-patiënten blijft het TPO-gehalte in het bloed normaal of verhoogd slechts licht. Daardoor is het toedienen van medicijnen die net als TPO de bloedplaatjes aanmaak stimuleren, zogenaamde TPO-receptor antagonisten (TPO-RA), nu een veelgebruikte ITP-behandeling. Doordat er steeds meer bekend wordt over het functioneren van het immuunsysteem komen er de laatste jaren medicijnen beschikbaar die ingrijpen op verschillende aspecten hiervan. Zo zijn er medicijnen die de antistof producerende cellen onderdrukken, medicijnen die de opruimcellen remmen en medicijnen die zorgen voor een versneld verdwijnen van antistoffen uit het bloed. Om nog onduidelijke - redenen is er nogal wat variatie in effect van de verschillende therapie keuzes bij ITP patiënten. Zo heeft slechts 70% langdurig

baat bij het verwijderen van de milt, en reageert ongeveer 40% op de medicatie die de antistof producerende cellen verwijdert. Onderzoek zal moeten uitwijzen waardoor dat komt en of het mogelijk is om een meer gerichte behandeling van ITP-patiënten mogelijk is.

Diagnostiek voor patiënten met bloedplaatjes tekort

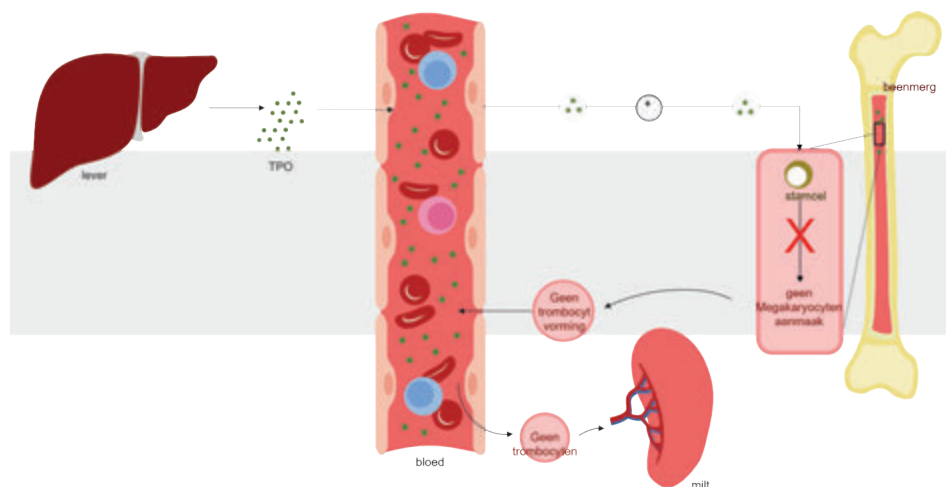
Al decennialang wordt er gezocht naar goede diagnostische tests of inderdaad de oorzaak van een bloedplaatjes tekort te wijten is aan autoantistoffen zonder dat sprake is van echt meer plaatjesaanmaak maw of het gaat om ITP. Dit proefschrift toont een deel van deze zoektocht, waarbij we ons hebben gericht op twee diagnostische tests:

1. *1) Het onderscheiden van een te geringe bloedplaatjes aanmaak door een beenmergaandoening en een te hoge bloedplaatjes afbraak door bijvoorbeeld ITP.* Er bestaat geen eenvoudige directe methode om te kunnen zien of er in het beenmerg voldoende MK en bloedplaatjes worden aangemaakt. Om dat te kunnen zien is een beenmergpunctie noodzakelijk. Daarbij wordt een klein beetje beenmerg afgenomen en onder de microscoop onderzocht op de hoeveelheid MK. Zoals boven beschreven kan het meten van de hoeveelheid vrij in het bloedplasma circulerend TPO mogelijk wel als een indirecte maat voor de aanmaak van bloedplaatjes worden gebruikt. Als dat zo is, hebben we aan slechts een klein beetje bloed van de patiënt voldoende. Wij hebben de plasma TPO-waarden bij patiënten met verschillende oorzaken voor bloedplaatjes tekort bestudeerd en vergeleken met de waarden bij gezonde personen.
2. *2) Het aantonen van de aanwezigheid van autoantistoffen tegen bloedplaatjes in het bloed van patiënten met een verdenking op ITP.* Er bestonden al heel lang tests om antistoffen tegen bloedplaatjes aan te tonen, maar deze toonden bij slechts 60-70% van de ITP-patiënten autoantistoffen aan en hadden een specificiteit van slechts 40-50%, d.w.z. dat er in ongeveer dezelfde percentages ook autoantistoffen bij patiënten met bloedplaatjes tekort door andere oorzaken dan ITP werden aangetoond. Wij hebben gezocht naar een meer sensitieve (dus vaker positief bij ITP-patiënten) en meer specifieke (minder vaak positief bij niet-ITP patiënten) methode.

Hoofdstuk 2: Is het mogelijk om met het meten van het TPO-gehalte in plasma iets te zeggen over de oorzaak van een bloedplaatjes tekort?

Al in een studie verricht in 1998 hebben we, gebruik makend van een door collega Claudia Folman in 1997 opgezette plasma TPO meetmethode (TPO ELISA), onderzocht of we onderscheid konden maken tussen patiënten met een bloedplaatjes tekort door een verminderde trombocyten aanmaak en een verhoogde trombocyten afbraak. We hebben daarvoor groepen patiënten met een aangeboren bloedplaatjes aanmaak stoornis en met een verminderde

beenmergfunctie door b.v. chemotherapie vergeleken met patiënten met ITP. We toonden aan dat patiënten met ITP een normaal of slechts licht verhoogd plasma TPO-gehalte en patiënten met een beenmergaandoening en daardoor een verminderde bloedplaatjes aanmaak een significant hoger TPO-gehalte hebben. Uit deze bevindingen bleek dat het meten van het TPO-gehalte in plasma van patiënten een bijdrage kan leveren aan het vinden van de onderliggende oorzaak voor een trombocytopenie.



Figuur 3: De plasma TPO spiegel stijgt als er onvoldoende trombocyten worden aangemaakt.

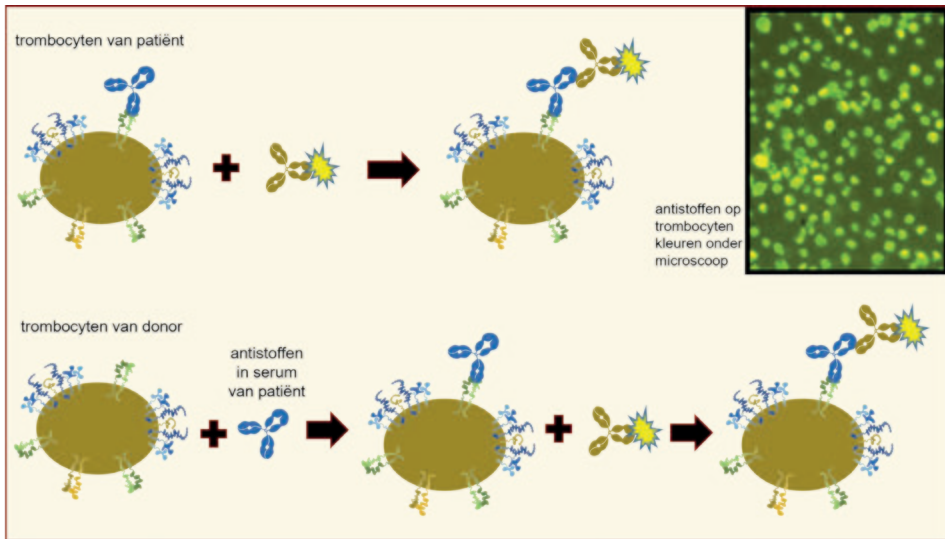
Hoofdstuk 3 en 4: Kan het meten van het TPO gehalte in het bloed van pasgeboren kinderen met een bloedplaatjes tekort helpen bij het stellen van de diagnose?

Foetale/neonatale alloimmun trombocytopenie (FNAIT) is een aandoening waarbij het ongeboren kind een bloedplaatjes tekort krijgt doordat er antistoffen van de moeder, gericht tegen een bloedgroep op de kinderlijke bloedplaatjes, via de placenta (moederkoek) naar het kind gaan. Deze aandoening is te vergelijken met de zogenaamde 'rhesus baby's', waarbij de moeder, die de rhesus D bloedgroep niet heeft, tijdens de zwangerschap antistoffen maakt tegen de rhesus D bloedgroep van het kind. In het geval van de rhesus baby's worden de rode bloedcellen van het kind afgebroken en in het geval van de FNAIT baby's worden de bloedplaatjes afgebroken. Het tekort aan bloedplaatjes bij het nog ongeboren of pasgeboren kind kan leiden tot milde of ernstige bloedingen. Het snel kunnen vaststellen van de oorzaak voor het bloedplaatjes tekort bij de baby is dan ook belangrijk om de juiste therapie te kunnen geven. Het verrichten van een beenmerg onderzoek bij een pasgeboren kind wordt liever vermeden. Om

toch snel extra informatie te krijgen over de mogelijk onderliggende oorzaak, hebben we onderzocht of, net als bij ITP, ook bij deze vorm van versnelde afbraak van trombocyten door antistoffen het TPO-gehalte in plasma normaal of licht verhoogd bleef. We hebben daarvoor in eerste instantie het TPO-gehalte in plasma van een groep gezonde pasgeborenen gemeten en een groep kinderen met een andere aandoening zonder bloedplaatjes tekort. Daarna hebben we deze waarden vergeleken met het gehalte in kinderen met FNAIT. Inderdaad bleek ook bij deze antistof afbraak het TPO-gehalte niet of slechts licht verhoogd. In een latere studie hebben we dit nogmaals onderzocht en ook vergeleken met groepen pasgeborenen, waarbij FNAIT als oorzaak voor een trombocytopenie werd uitgesloten. De pasgeboren kinderen werden gecategoriseerd in groepen met virale of bacteriële infecties, zuurstoftekort bij de geboorte (asfyxie), het te vroeg of te klein geboren zijn, trisomie 21 en hypoglycaemie. Met behulp van het plasma TPO-gehalte konden we pasgeborenen met een trombocytopenie veroorzaakt door moederlijke antistoffen (TPO-gehalte normaal tot licht verhoogd) onderscheiden van pasgeborenen waarbij de trombocytopenie werd veroorzaakt door ernstige asfyxie, congenitale virale infecties of een aangeboren trombocyten aanmaakstoornis (amegakaryocytose) (TPO-gehalte verhoogd).

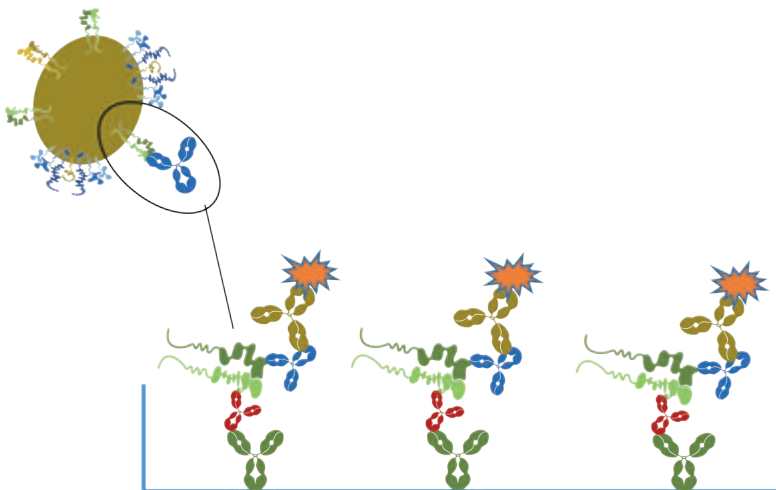
Hoofdstuk 5: Het verbeteren van de test voor het aantonen van autoantistoffen tegen trombocyten

Tussen de jaren 70 en het tweede decennium van deze eeuw, werd gebruik gemaakt van de plaatjes immunofluorescentie test (PIFT) voor het aantonen van trombocyten autoantistoffen. Dit werd gedaan door het aantonen van autoantistoffen op de trombocyten van de patiënt (directe methode) of in het plasma (indirecte methode) van de patiënt. Voor de directe methode werden de trombocyten van de patiënt uit het bloed geïsoleerd waarna het al dan niet aanwezig zijn van de autoantistoffen werd aangetoond met fluorescerende antistoffen tegen de autoantistoffen. Dus een fluorescerende Y vormige antistof die bindt aan de auto antistof op de trombocyten van de patiënt. Als deze autoantistoffen aanwezig zijn, zie je de trombocyten als het ware oplichten onder de microscoop. Voor de indirecte methode werd het plasma van de patiënt bij trombocyten van gezonde donoren gedaan. Als er in het plasma autoantistoffen aanwezig zijn binden ze aan de donor trombocyten en kan dit weer zichtbaar worden gemaakt met de fluorescerende Y. Helaas was deze methode weinig sensitief (dus in veel patienten met autoantistoffen negatief) en nog minder specifiek (erg veel fout positieve uitslagen) doordat er allerlei antistoffen aan trombocyten kunnen binden. De matige prestaties van deze methode was een van de redenen waardoor het verrichten van autoantistof detectie als diagnostiek voor ITP niet werd gebruikt.



Figuur 4: De directe (boven) en indirecte plaatjes immunofluorescentie test (PIFT)

In de jaren 90 kwam er een andere methode voor het aantonen van antistoffen tegen bloedplaatjes beschikbaar. Bij deze methode worden structuren, waarvan bekend is dat antistoffen er aan kunnen binden, geïsoleerd uit de trombocyt membraan en apart getest. Deze zogenaamde MAIPA methode leek alleen geschikt voor het aantonen van alloantistoffen, d.w.z. tegen bloedgroepen op bloedplaatjes van een bloeddonor of van het ongeboren kind (zie bij FNAIT) die niet 'eigen' zijn.



Figuur 5: De glycoproteïne specifieke methode

Het is mogelijk om een specifiek GP van de trombocyt op een microtiterplaat te binden (daarvoor wordt gebruik gemaakt van verschillende antistoffen, hier groen en rood). Als er antistoffen op het GP gebonden zijn, kan dat met een fluorescerende antistof worden aangetoond.

Deze zogenaamde glycoproteïne-specifieke methode had als voordeel dat de binding van allerlei andere antistoffen aan trombocyten niet meer tot aspecifieke (fout positieve) resultaten kon leiden en dus een hogere specificiteit had.

Wij hebben met behulp van ruim 462 bloedmonsters van gezonde personen en 268 bloedmonsters (149 bekend met ITP en 119 niet-ITP) van trombocytopenie patiënten onderzocht wat de optimale test condities van deze glycoproteïne-specifieke methode zijn voor het aantonen van autoantistoffen. We hebben daarbij aangetoond dat 1) de scheidings cut-off waarde voor positief of negatief veel lager ligt dan voor het aantonen van alloantistoffen 2) autoantistoffen met name binden aan drie verschillende GP (GPIIb/IIIa, GPIX en GPV) en 3) de sensitiviteit ook afhankelijk is van het bloedplaatjes aantal bij de patiënt.

Door het toepassen van deze bevindingen werd bij 70-80% (= de sensitiviteit van de test) van de ITP patiënten en slechts bij zeer weinig niet-ITP patiënten (specificiteit >90%) autoantistoffen aangetoond. Ons onderzoek heeft geleid tot het opnemen van deze specifieke autoantistof detectie methode, als 'rule-in' test voor ITP, in de Nederlandse ITP-richtlijn 2021.

Hoofdstuk 6: Het al dan niet aantoonbaar zijn van autoantistoffen tegen trombocyten en de respons op een medicijn voor ITP.

Bij het verrichten van autoantistofonderzoek bij ITP patiënten voor en tijdens behandeling met een medicijn (rituximab) dat zorgt voor afbraak van de witte bloedcellen die betrokken zijn bij het produceren van antistoffen zagen we een bijzonder patroon. Een deel van de patiënten liet een stijging van het aantal bloedplaatjes en vermindering van autoantistoffen zien na het starten met rituximab en bij een deel van de patiënten bleef het bloedplaatjes aantal laag en bleven de autoantistoffen sterk aantoonbaar. Opvallend was dat bij patiënten waarbij het bloedplaatjes aantal niet verbeterde significant vaker zowel voor als tijdens behandeling met rituximab geen autoantistoffen aantoonbaar waren. Dit zou kunnen betekenen dat het bloedplaatjes tekort bij deze patiënten misschien niet door antistoffen maar door een ander mechanisme (bijvoorbeeld direct door immuuncellen) wordt veroorzaakt.

Recent onderzoek laat zien dat rituximab niet altijd voldoende afbraak geeft van de antistof producerende cellen. Het niet (voldoende) stijgen van het aantal bloedplaatjes door rituximab lijkt dus deels verklaarbaar doordat er antistof producerende cellen aanwezig blijven. Er zijn nu studies gestart met medicijnen die een meer volledige afbraak van deze cellen veroorzaken en we zullen dan zien of er inderdaad patiënten zijn die nog steeds niet reageren en of er in deze groep patiënten nog steeds een significant hoger percentage is met negatieve antistof detectie.

Hoofdstuk 7: Stelt de vraag of autoantistoffen specifiek gericht tegen GPIb/IX meer afbraak van bloedplaatjes via de Ashwell-Morell receptor veroorzaken.

Zoals boven beschreven, vindt er dus afbraak van verouderde bloedplaatjes plaats door binding aan de AMR in de lever. De verouderde bloedplaatjes worden herkend door de AMR als er bepaalde suikers van de GP afbreken, waardoor onderliggende suikers herkend kunnen worden.

Er zijn veel studies verricht om te zien of door de binding van autoantistoffen ook suikers kunnen afbreken. Als dat zo is zouden medicijnen die de opruimcellen remmen minder effect kunnen hebben, want er vindt dan geen/ of niet alleen afbraak plaats doordat deze opruimcellen de antistoffen aan trombocyten binden maar doordat de beschadigde bloedplaatjes aan de AMR binden. De aandacht van deze studies gaat met name uit naar GPIb/IX, omdat dit GP veel suikers bevat. Zoals boven beschreven wordt TPO productie gestimuleerd door bloedplaatjes afbraak via de AMR. Wij hebben aan de hand van veel autoantistof en TPO uitslagen gekeken of het plasma TPO gehalte hoger is bij de groep patiënten met antistoffen tegen GPIb/IX. Dit was niet het geval. Een latere studie, waarbij door Sufia Amini meer specifiek is gekeken bij een kleine groep ITP patiënten met een ernstig bloedplaatjes tekort laat echter wel een zij het zwakke correlatie zien. De afbraak route van trombocyten bij ITP patiënten is van belang omdat het verwijderen van de milt een van de therapie keuzes kan zijn. Bij afbraak via de AMR in de lever is dat wellicht minder effectief. Verder onderzoek is nodig om deze relatie beter te onderzoeken en dan de succes kans van een miltverwijdering beter te kunnen inschatten.

Hoofdstuk 8: Geeft inzicht in de mogelijkheden van en de nog bestaande vragen over trombocyten autoantistof detectie.

In dit hoofdstuk wordt, op basis van literatuuronderzoek en eigen ervaring, ingegaan op de mogelijkheden en tekortkomingen van de voorgaande en huidige autoantistof detectie methodes.

Hoofdstuk 9: Is er een correlatie tussen vaccinatie voor het SARS-COV-2 virus en de detectie van trombocyten autoantistoffen.

De vaccinatie tegen het SARS-COV-2 (Corona) virus liet, gelukkig zeer zelden, een ernstige bijwerking zien. Deze bijwerking, vaccine induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) genoemd, uitte zich in een dalend aantal bloedplaatjes meestal in combinatie met ernstige trombose, optredend dagen tot weken na vaccinatie. Voor het onderbouwen van het mechanisme van deze bijwerking werd van meer dan 300 patiënten met verdenking op VITT, bloed naar ons laboratorium gestuurd om een bloedplaatjes activatie test te verrichten. Gezien het optreden van de bloedplaatjes daling, hebben we ook gekeken naar de aanwezigheid van ITP achtige autoantistoffen (bij gebrek aan materiaal om

bloedplaatjes uit te isoleren) in het serum van 232 patiënten. In het serum van 44 (19%) patiënten konden autoantistoffen worden aangetoond, waarbij er geen significant verschil werd gevonden tussen uiteindelijk gediagnosticeerde VITT en niet-VITT patiënten. Opvallend was wel dat het antistofpatroon, d.w.z. tegen welke GP de autoantistoffen gericht zijn, anders was dan voor een controle groep van patiënten met verdenking ITP waarvan materiaal in een periode langer na vaccinatie was ingestuurd. Er werden meer antistoffen (41% in plaats van 25%) tegen GPIb/IX aangetoond in de, van VITT verdachte, patiënten die recent waren gevaccineerd. Vaccinatie voor SARS-COV-2 heeft tot gevolg dat er lokaal (dicht bij de plaats van vaccinatie) spike-eiwitten van het virus worden geproduceerd, waartegen (omdat het lichaamsvreemd is) het immuunsysteem antistoffen aanmaakt. De antistoffen zorgen ervoor dat bij een echte virus infectie het lichaam veel beter deze infectie kan bestrijden en minder ziek wordt. Mogelijk is er sprake van een zogenaamde kruisreactie. Waarbij de antistoffen die tegen een epitoom (= plaats waar antistof bindt) op het spike-eiwit dat door de vaccinatie aan het immuunsysteem wordt gepresenteerd gericht zijn, ook reageren met een vergelijkbaar epitoom op het GPIb/IX. Als dit echt zo is, zou het dus kunnen wijzen op een andere bijwerking dan VITT, namelijk op een vaccinatie geïnduceerd bloedplaatjes tekort. De kruisreactie mogelijkheid is al langer bekend voor ITP op de kinderleeftijd, nogal eens optredend na een virale infectie (b.v. verkoudheid). Deze vorm van ITP gaat in 80 tot 90% van de gevallen binnen een jaar over. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of vaccinatie voor SARS-COV-2 en infectie met SARS-COV-2 eenzelfde soort beeld kan veroorzaken.

