

CAT
Critically Appraised Topic

Titel:

**De waarde van de immature plaatjesfractie als diagnostische, prognostische en
therapeutische merker.**

Author: Dr. Julie Jacobs

Supervisor: Dr. Marleen Van den Driessche

Date: 3/6/2015

CLINICAL BOTTOM LINE

Wanneer bloedplaatjes uit het megakaryocytair cytoplasma worden vrijgesteld in de perifere bloedcirculatie bevatten ze nog een kleine hoeveelheid RNA. Deze jonge plaatjes worden immature bloedplaatjes (IPF) genoemd. De concentratie immature bloedplaatjes ligt ongeveer 2 à 3 maal hoger in het beenmerg dan in het perifere bloed en correleert evenredig met het aantal megakaryocyten. IPF is dankzij deze relatie een goede merker van de megakaryopoïetische activiteit.

Vroeger kon IPF enkel met behulp van flowcytometrie worden bepaald. Deze techniek is duur, tijdrovend, onnauwkeurig en kent een gebrek aan standaardisatie. Op de nieuwste generatie hematologie celtellers (Sysmex XE/XN en Abbott CELL-DYN Sapphire) kan IPF samen met de bloedplaatjestelling worden uitgevoerd.

IPF heeft zijn klinisch nut reeds bewezen bij de differentiaaldiagnose van een trombocytopenie en bij de monitoring van beenmergrecuperatie na stamceltransplantatie of chemotherapie. Hierdoor vormt de parameter tevens een steun bij de keuze tot bloedplaatjestransfusie. Ook zou deze parameter een rol kunnen spelen in de etiologie van arteriële coronaire ziekte. Voor risicostratificatie kan IPF nuttig zijn bij patiënten die lijden aan deze aandoening maar ook voor de monitoring van hun antiplaatjetherapie. Deze evidentie dient echter nog te worden versterkt door grotere gerandomiseerde studies. Ook wordt een associatie tussen IPF en een aberrant karyotype met een slechtere prognose bij MDS-patiënten, het ontstaan van sepsis op intensieve zorgen en blootstelling aan een lage dosis ioniserende straling gesuggereerd. Alsook zou IPF kunnen helpen om onderscheid te maken tussen hepatitis en levercirrose bij chronisch leverfalen. Deze verschillende, soms veelbelovende, toepassingen zijn veelal slechts gebaseerd op één enkele paper en dienen dus nog verder te worden bestudeerd.

De differentiële diagnose van trombocytopenie is zeer uitgebreid en omwille van de multiple oorzaken zeer complex. In de literatuur werd reeds aangetoond dat het bepalen van de immature plaatjesfractie hierbij kan helpen. Er bestaat een correlatie tussen deze parameter en de bloedplaatjesaanmaak. IPF% zal gestegen zijn wanneer een trombocytopenie wordt veroorzaakt door een verhoogde perifere afbraak en/of verbruik en normaal/verlaagd zijn bij een verminderde centrale aanmaak. Dankzij dit verband kunnen mogelijks een aantal beenmergpuncties worden vermeden.

Maar IPF kent hiernaast nog andere minder beschreven toepassingen welke verder worden bestudeerd in deze CAT.

IPF zou kunnen helpen bij de **diagnose** en risicoanalyse van een acuut coronair syndroom, en dan voornamelijk in de acute fase van een ST-elevation myocard infarct (STEMI). Deze patiënten hebben namelijk een hogere IPF%. Ook zou bij chronisch leverfalen eenvoudiger een onderscheid kunnen worden gemaakt tussen hepatitis en cirrose op basis van IPF. Cirrotische patiënten hebben een meestal diepere trombocytopenie zonder een in verhouding gestegen IPF%. Op basis van deze afwijkend relatie tussen het bloedplaatjesaantal en IPF% bij cirrotische patiënten kan men een formule opstellen die onderscheid maakt tussen patiënten met chronisch leverlijden met en zonder cirrose. Ook is een associatie tussen IPF%-stijging en blootstelling aan een lage dosis ioniserende straling beschreven.

Naast deze diagnostische waarde, zou IPF ook een **prognostisch** en therapeutisch nut hebben.

IPF-stijging gaat beenmergherstel na chemotherapie of na stamceltransplantatie reeds 2 tot 3 dagen voor een stijging van het bloedplaatjesaantal voorspellen. IPF zou ook prognostisch van belang zijn bij MDS patiënten waarbij een IPF%-stijging wijst op een aberrant karyotype met slechtere prognose. Ook bij patiënten op intensieve zorgen evoluerend naar sepsis zou een gestegen IPF% prognostische informatie bevatten.

IPF is tevens **therapeutisch** van belang. Zo zou een verband bestaan tussen hyporesponders op antiplaatjes medicatie en IPF% stijging waardoor tijdig kan worden geswitched naar een andere antistollingstherapie. Zoals hoger vermeld is IPF nuttig zijn bij het voorspellen van bloedplaatjesregeneratie bij een trombocytopenische patiënt na stamceltransplantatie of na chemotherapie. Hierdoor kan een overbodige bloedplaatjestransfusie worden vermeden.

Ondanks deze verscheidene nuttige toepassingen, die in de literatuur worden gesuggereerd, wordt deze parameter nog slechts in een beperkt aantal centra gerapporteerd. De eventuele implementatie van deze parameter op een automatische celteller in een routine hematologie labo zal aan de hand van de bestaande literatuur worden bestudeerd. Hiervoor zullen tevens de referentiewaarden en de juiste pre-analytische aspecten worden opgezocht.

QUESTION(S)

- 1) *Hoe wordt IPF bepaald?*
- 2) *Wat is de waarde van IPF als diagnostische, prognostische en therapeutische merker?*
- 3) *Wat zijn de referentiewaarden van IPF?*
- 4) *Wat zijn de (pre-)analytische aspecten van IPF?*

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "reticulated platelets, immature platelet fraction, immature platelets, thrombocytopenia, megakaryopoiesis, diagnostic, prognostic, therapeutic, MDS, Sepsis, Bone marrow engraftment"*
- 2) *UpToDate Online version 12.2 (2004)*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. Hoffmann JJ. Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Aug;52(8):1107-17
2. Meintker et al. Measurement of immature platelets with abbot CD-Sapphire and Sysmex XE-5000 in haematology and oncology patients. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51:2125-32.
3. M.S. Dusse, L.G.Freitas. CLinical applicability of reticulated platelets. *Clinica Chimica Acta.* 2015; 439:43–147.)
4. Hoffmann et al. Reference intervals of reticulated platelets and other platelet parameters and their associations. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* Nov 1, 2013
5. Sachdev R et al. Establishing biological reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution width) and their correlations among each other. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014 Apr-Jun;57(2):231-5
6. Abe et al. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thrombosis Research* (2006) 118, 463—46
7. Sakuragi et al. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol* (2015) 101:369–375
8. Barsam et al. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117:5723-5732.
9. Bat et al. Measurement of the absolute immature platelet number reflects marrow production and is not impacted by platelet transfusion. *Transfusion.* 2013, 53: 1201–1204

10. Grove et al. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):151-6
11. Cesari et al. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study. *Thromb Haemost.* 2013 May;109(5):846-53
12. Homam et al. Association of Immature Platelets With Adverse Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2122-2129
13. Eikelboom JW1, Warkentin TE2. Immature platelet count: part of the cardiologist's complete blood count? *J Am Coll Cardiol.* 2014 Nov 18-25;64(20):2130-2
14. Nomura et al. Immature platelet fraction measurement in patients with chronic liver disease: a convenient marker for evaluating cirrhotic change. *Int J Lab Hematol* 2010;32:299–306
15. Sayed et al. Does occupational exposure to low-dose ionizing radiation affect bone marrow thrombopoiesis? *Int Arch Med* 2011;4:8
16. Briggs C, Hart D, Kunka S, Oguni S, Machin S. J. Immature platelet measurement: a future guide to platelet transfusion requirement after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med.* 2006; 16:101-109
17. Morkis et al. Assessment of immature platelet fraction and immature reticulocyte fraction as predictors of engraftment after hematopoietic stem cell transplantation. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2015,37,259-264
18. Van der Linden et al. Immature platelet fraction measured on the Sysmex XN hemocytometer predicts thrombopoietic recovery after autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2014 Aug; 93(2): 150–156
19. Sugimori et al. *Eur J Haematol.* Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis. 2009 Jan;82(1):54-60
20. Saigo et al. Usefulness of immature platelet fraction for the clinical evaluation of myelodysplastic syndromes. *Lab Hematol.* 2009;15(2):13-6. doi: 10.1532/LH96.09003.(enkel toegang tot abstract!))
21. De Blasi et al. Immature platelet fraction in predicting sepsis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2013;39:636-43
22. Hubert et al., Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. *Sci Rep.* 2015; 5: 8019.
23. Homam et al. Immature platelet fraction (IPF) determined with an automated method predicts clopidogrel hyporesponsiveness. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Feb;33(2):137-42
24. Guthikonda et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost.* 2007 Mar;5(3):490-6.
25. Guthikonda et al. Role of Reticulated Platelets and Platelet Size Heterogeneity on Platelet Activity After Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(9):743-749

26. McBane et al. Propensity for young reticulated platelet recruitment into arterial thrombi. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. February 2014, Volume 37, Issue 2, pp 148-154
27. Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ. Assessment of an immature platelet fraction IPF in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2004;126:93–9.
28. Jung H, Jeon HK, Kim HJ, Kim SH. Immature platelet fraction: establishment of a reference interval and diagnostic measure for thrombocytopenia. *Korean J Lab Med* 2010;30:451–9.
29. Ko et al. Establishment of reference interval for immature platelet fraction. *Int J Lab Hematol* 2013;35:528–33.
30. Pekelharing et al. Haematology reference intervals for established and novel parameters in healthy adults. *Diagnostic Perspectives* (2009) 1, 01 – 11.
31. Ko et al. Reference interval for immature platelet fraction on Sysmex XN hematology analyzer: a comparison study with Sysmex XE-2100. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. December 2014: 1434-6621.
32. Briggs C et al. Performance evaluation of the Sysmex haematology XN modular system. *J Clin Pathol* 2012;65:1024–30
33. Seo et al. Reference intervals for immature platelet fraction and immature platelet count. *Int J Lab Hematol*. 2015 Feb;37(1):e1-2.)
34. Hoffmann JJ, van den Broek NM, Curvers J. Reference intervals of reticulated platelets and other platelet parameters and their associations. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Nov;137(11):1635-40
35. Ruisi et al. Stability of measurement of the immature platelet fraction. *Am J Hematol* 2010;85:622–4

Inleiding

Wanneer bloedplaatjes uit het megakaryocytaire cytoplasma worden vrijgesteld in de perifere bloedcirculatie bevatten ze nog een kleine hoeveelheid RNA. Deze jonge plaatjes worden 'reticulated platelets' genoemd naar analogie met de reticulocyten van de erythropoiese. De term immature bloedplaatjes, verder IPF genoemd, is echter een correctere benaming. De concentratie immature bloedplaatjes ligt ongeveer 2 à 3 maal hoger in het beenmerg dan in het perifere bloed en correleert evenredig met het aantal megakaryocyten. IPF is dankzij deze relatie een goede merker van de megakaryopoietische activiteit. Bloedplaatjes blijven in normale fysiologische omstandigheden 7 tot 10 dagen in de circulatie, terwijl dit voor immature bloedplaatjes minder dan 1 dag bedraagt. (1) Hierdoor reageert IPF snel op eventuele veranderingen.

Vroeger kon IPF enkel met behulp van flowcytometrie worden bepaald. Deze techniek is duur, tijdrovend, onnauwkeurig en kent een gebrek aan standaardisatie. IPF kan tegenwoordig onmiddellijk samen met de bloedplaatjestelling worden bepaald.

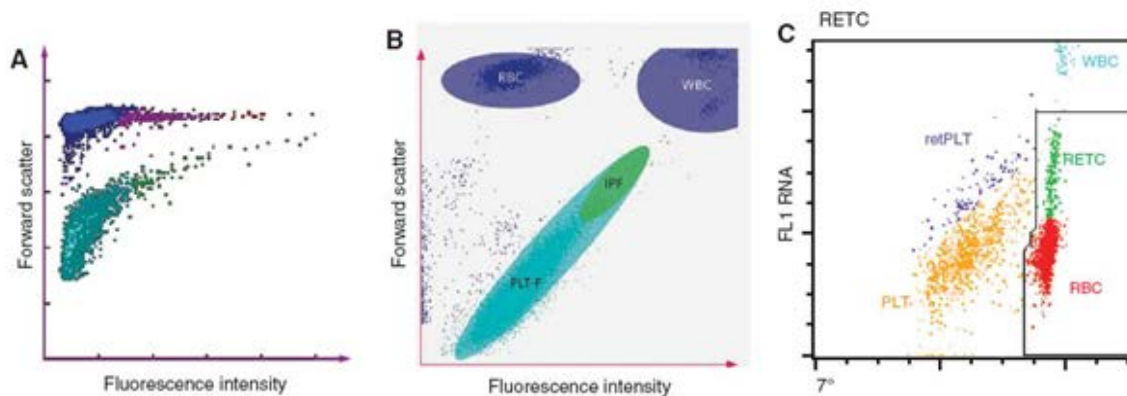
Hoe wordt IPF bepaald?

Sysmex en Abbott hematologie celtellers

Er bestaan twee types automatische hematologie celtellers die de immature plaatjesfractie kunnen bepalen: deze van Sysmex (Sysmex corporation, Kobe, Japan) , namelijk de types XE en XN en de celteller van Abbott (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA), namelijk de CELL-DYN Sapphire. Deze hematologie celtellers meten IPF via zeer verschillende methodes en de gemeten waarden kunnen onderling niet worden vergeleken. Wel zouden beide methodes nuttig zijn, maar geven ze verschillende aspecten van de megakaryopoiese weer. (1,2,3)

Sysmex was de eerste op de markt om de immature plaatjesfractie te bepalen met behulp van een diode laser (bij een golflengte van 633 nm) met als fluorochromen polymethine en oxazine. Voorwaartse lichtverstrooiing (forward scatter (FSC)) versus de fluorescentieintensiteit leiden tot het scatterplot voor IPF. IPF wordt op de XE serie gemeten in het kanaal van de reticulocytenbepaling. Sysmex XN gebruikt een nieuw meetkanaal, namelijk het kanaal van de fluorescente bloedplaatjesbepaling en zou minder interferenties kennen. (1,2)

De Abbott CELL-DYNN sapphire meet de immature plaatjes onder de naam van retPLT of reticulated platelets als deel van de reticulocytenanalyse. Deze analyser maakt gebruik van een solid state laser (bij een golflengte van 488 nm). Drie verschillende hoeken van lichtverstrooiing plus fluorescentie worden geanalyseerd waardoor een multi-dimensionele scheiding van de bloedplaatjes en rode bloedcellen bekomen wordt. (zie figuur 1) (1)



FIGUUR 1 : A: Sysmex XE, IPF wordt bepaald in het reticulocytenkanaal, op basis van forward scatter versus fluorescentie. IPF zijn de groene dots. B: Sysmex XN: IPF wordt bepaald in het kanaal van de fluorescente bloedplaatjesmeting, op basis van forward scatter versus fluorescentie. C: Abott CELL-DYN Sapphire maakt een eerste selectie van de bloedplaatjes in het reticulocytenkanaal (hier niet getoond) en vervolgens worden de reticulated plaatjes bepaald op basis van fluorescentie versus een 7° hoekverstrooiing. (1)

IPF en MPV

Het is algemeen aanvaard dat een toegenomen megakaryopoïese geassocieerd is met een verhoogde mean platelet volume (MPV). IPF% is ook gestegen in deze situatie. Hierdoor werd verondersteld dat immature plaatjes steeds grote plaatjes zijn. Plaatjes zijn groter bij een gestegen megakaryopoïese ten gevolge van stress. Ze worden dan sneller uit het cytoplasma vrijgesteld. Er bestaat geen evidentie dat dit ook zo is bij een normale megakaryopoïese. In steady-state omstandigheden wordt namelijk getracht het volume bloedplaatjes constant te houden en dit kan enkel gebeuren indien er of meer kleine plaatjes of minder grote plaatjes worden geproduceerd. (4)

Tussen IPF% en MPV bestaat een evenredige correlatie wanneer IPF% bepaald wordt met een Sysmex celteller, uitgezonderd bij aplastische anemie. Dit verband is het rechtstreekse gevolg van de meetmethode. IPF is hier gebaseerd op de grootte van de plaatjes (zie hoger). MPV en IPF correleren echter niet wanneer IPF% gemeten wordt met de oudere flowcytometrische methoden of met een CELL-DYN Sapphire. (1,5)

Wat is de waarde van IPF als diagnostische, prognostische en therapeutische merker?

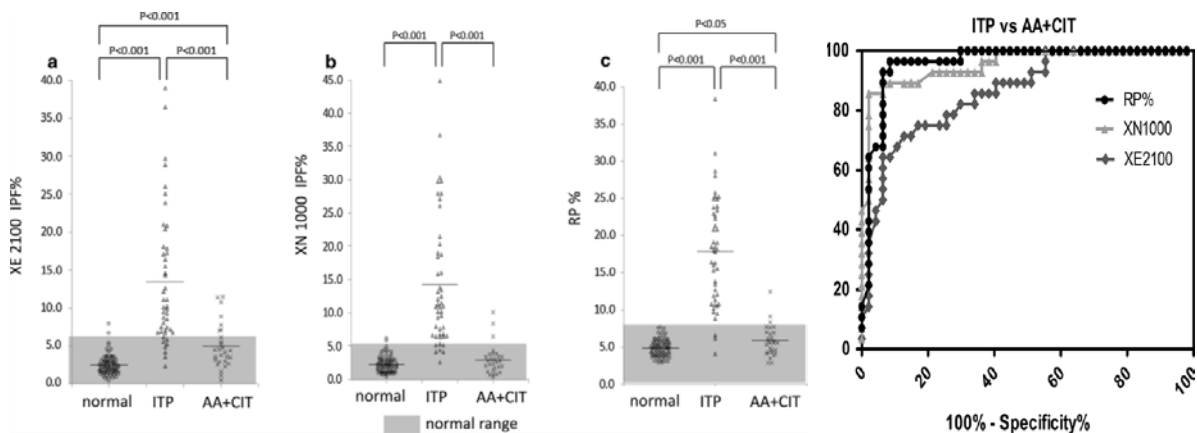
IPF als diagnostische merker

IPF is vooral bestudeerd als hulpmiddel bij de **differentiaal diagnose van een trombocytopenie**. De oorzaken van trombocytopenie kunnen tot drie mechanismen worden herleid: 1) verminderde productie 2) toegenomen afbraak en 3) aberrante verdeling van de plaatjes ten gevolge van dilutie of splenomegalie. Om tot een correcte diagnose te komen is het nodig deze drie mechanismen te onderscheiden.

Aangezien IPF een merker is van de megakaryopoïetische activiteit is bij een aanmaakstoornis van bloedplaatjes IPF laag of normaal, terwijl bij een afbraakstoornis, IPF is toegenomen. IPF kan dus worden gebruikt om een onderscheid te maken tussen een hypoproduktieve en een hyperdestructieve

trombocytopenie. (1) Grote prospectieve observationele studies toonden reeds aan dat voor de differentieel diagnose van trombocytopenie IPF% een goede sensitiviteit en specificiteit kent. De studie van Abe et al., waar 283 patiënten werden geïncludeerd, vond een sensitiviteit van 86.8% en een specificiteit van 92.6% voor onderscheid tussen hypoproductieve en hyperdestructieve trombocytopenie bij de cut-off waarde 7.7% IPF%. Hierbij is de positief voorspellende waarde (PPV) 77.6% en de negatief voorspellende waarde (NPV) 95.9%. Deze studie werd uitgevoerd op een Sysmex XE2100. (6)

In de studie van Sakuragi et al. werden 47 patiënten met primaire ITP, 28 patiënten met hypoproductieve trombocytopenie, waarvan 18 met aplastische anemie (AA) en 10 met chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie (CIT) en 80 gezonde controlepatiënten geïncludeerd om op basis van IPF% een onderscheid te maken tussen hyperdestructieve of hypoproductieve trombocytopenie. IPF% werd met een Sysmex XE2100 en met Sysmex XN bepaald. De performantie van de automatische celtellers werd vervolgens vergeleken met de oudere flowcytometrische methode. De sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van ITP was respectievelijk 83 en 75% voor IPF% op Sysmex XE, 85.1 en 89.3% op Sysmex XN en 93.6 en 89.3% voor de flowcytometrische methode. De bijhorende PPV en NPV waren op Sysmex XE 84.8% en 72.4%, op Sysmex XN 93% en 78% en voor de oudere flowcytometrische methode 93.6% en 89.3%. De auteurs besluiten dat IPF% gemeten met Sysmex XN een goed alternatief is om onderscheid te maken tussen hyperdestructieve en hypodestructieve trombocytopenie in vergelijking met de omslachtigere flowcytometrische IPF-bepaling. (zie figuur 2) (3,7)



Figuur 2: resultaten van de studie van Sakuragi et al. en de bijhorende ROC-curves: IPF% op Sysmex XE, Sysmex XN en via flowcytometrische techniek worden vergeleken bij een normale populatie, een populatie met ITP en een populatie met aplastische anemie (AA) of chemotherapie geïnduceerde trombocytopenie (CIT). De ROC-curves stellen het onderscheidend vermogen tussen ITP en AA/CIT-patiënten voor met behulp van immature plaatjes met drie verschillende meettechnieken. (7)

Barsam et al. maakten een overzicht van verschillende studies waar IPF% en IPF# bij ITP patiënten werden vergeleken met een controlepopulatie. Hierin is duidelijk te zien dat IPF% gestegen is bij ITP patiënten t.o.v. de controlepopulatie en dat IPF# bij ITP-patiënten normaal of soms zelfs gedaald is t.o.v. de controlepopulatie. (zie figuur 3) Dat IPF# niet stijgt is niet zo verwonderlijk aangezien de trombocytopenie bij ITP niet enkel ten gevolge van verhoogde afbraak van mature trombocyten ontstaat,

maar tevens ten gevolge van een gestoorde centrale productie. Ze besluiten dan ook dat inderdaad vooral de IPF# een correct beeld geeft van de real-time megakaryopoiese. $IPF\% = \frac{IPF\#}{Bloedplaatjes\#}$ zal inderdaad enkel en alleen door de trombopenie al stijgen. (8) Over wat nu best dient geïnterpreteerd te worden, IPF# of IPF%, is echter nog geen consensus bereikt. (1)

	Controls		ITP patients	
	IPF, %, mean (range)	A-IPF, $\times 10^9/L$, mean (range)	IPF, %, mean (range)	A-IPF, $\times 10^9/L$, mean (range)
Current study (control, n = 108; ITP, n = 41)	3.3 (0.5-7.9)	8.0 (2.6-17.2)	25.5 (3.5-67.2)	5.0 (0.3-32.3)
Briggs et al ³⁷ (control, n = 50; ITP, n = 22)	3.4 (1.1-6.1)	8.6 (3.1-16.4)	19.5 (2.3-52.1)*	8.1 (1.6-38.6)*
Pons I et al ³⁹ (control, n = 14; ITP, n = 20)	2.6 (95% CI, 1.7-3.4)	NA	16.8 (95% CI, 12.2-21.4)	NA
Abe et al ⁴⁶ (control, n = 129; ITP, n = 46)	3.3 (1.0-10.3)	7.5 (1.8-25.2)	17.4 (1.2-53.2)	4.0 (0.3-19.7)
Cannavo et al ⁴⁷	2.2 (1.0-4.5)	NA	Median, 11.8 (5.3-54.3)	NA
Jung et al ⁴⁸ (control, n = 2039; ITP, n = 150)	1.1 Male (0.5-3.2) Female (0.4-3.0)	NA	7.7 (1.0-33.8)	NA
Cho et al ⁴⁹ (control, n = 142; ITP, n = 14)	1.7 (0.4-5.4)	NA	12.5	NA

NA indicates not applicable because this value was not measured in the study.

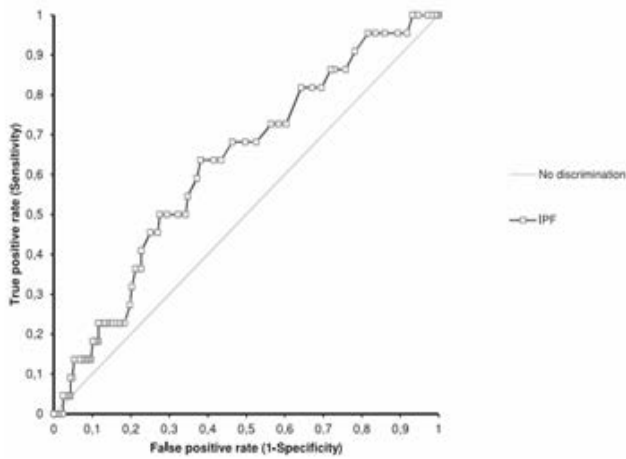
*The means were taken as an average of those reported (platelet $> 50 \times 10^9/L$: IPF% 16.8%; A-IPF $7.8 \times 10^9/L$ and platelet $< 50 \times 10^9/L$: IPF% 22.3%; A-IPF $8.1 \times 10^9/L$).

Figuur 3: IPF% en IPF# bij ITP patiënten en bij een controlepopulatie in verschillende studies. IPF% bij ITP is significant hoger dan IPF% bij de controlepopulaties. IPF# bij ITP zal meestal laagnormaal zijn. (8)

Uit een studie van Bat et al., uitgevoerd met een Sysmex XE5000, bleek dat na bloedplaatjestransfusie het absolute aantal immature plaatjes (IPF#) kan worden gebruikt om de megakaryopoiese te monitoren. IPF# bleek hiervoor namelijk ongevoelig. IPF% kan daarentegen ten gevolge van dilutie dalen en is in deze omstandigheden minder bruikbaar. De studiepopulatie bestond uit slechts 6 personen met beenmergfalen en groter onderzoek is nodig om deze resultaten te bevestigen. (9)

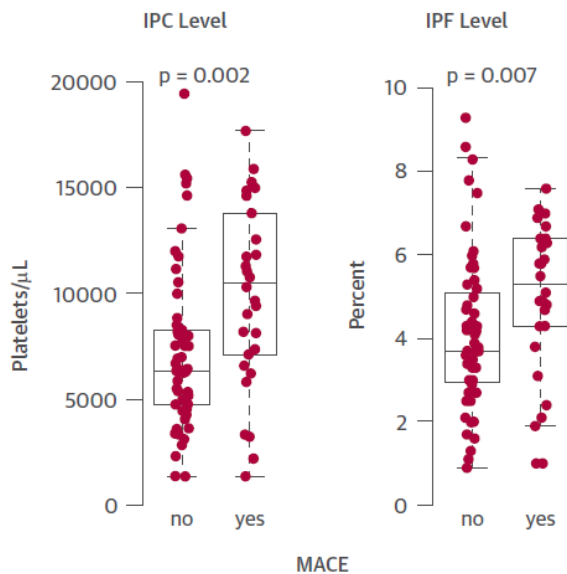
IPF zou kunnen helpen bij **de diagnose en risicoanalyse van een acuut coronair syndroom**, en dat voornamelijk in de acute fase van een ST-elevation myocard infarct (STEMI). In de studie van Grove et al. uitgevoerd op een Sysmex XE2100 werd IPF% bepaald bij vier populaties: 22 gezonde personen, 39 patiënten met stabiel coronair vaatlijden, 182 patiënten met onstabiele angor/non-ST-segment elevatie myocard infarct (non-STEMI) en 177 patiënten met een acuut ST-elevatie myocard infarct (STEMI). Hieruit bleek dat patiënten met een non-STEMI en meer uitgesproken patiënten met een STEMI een significant hogere IPF% hadden. In dit onderzoek werd echter geen cut-off voorgesteld en de praktische toepassing moet nog verder worden onderzocht. Uit dit onderzoek bleek ook dat diabetici en rokers significant een hogere IPF% hebben. (10)

In 2013 publiceerden Cesari et al. een studie uitgevoerd op 229 patiënten waar de voorspellende waarde van IPF% (Sysmex XE2100) voor het eindpunt cardiovasculaire dood na een acuut coronair syndroom werd onderzocht. IPF% werd bepaald bij 229 patiënten met een ACS. Na een follow-up van één jaar stierven 29 patiënten aan een cardiovasculaire dood. IPF% was significant hoger bij deze groep dan in de groep overlevenden na 1 jaar. IPF% kan volgens hen als een onafhankelijke voorspeller van cardiovasculaire dood na een ACS dienen. Zij berekenden voor IPF% de cut-off van 3,3%. Voor deze waarde werd een sensitiviteit van 63,6% met het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) [40,7%-82,2] en een specificiteit van 61,8% met 95%BI[54,8-68,5] gevonden met onderstaande ROC-curve. (zie figuur 4)(11)



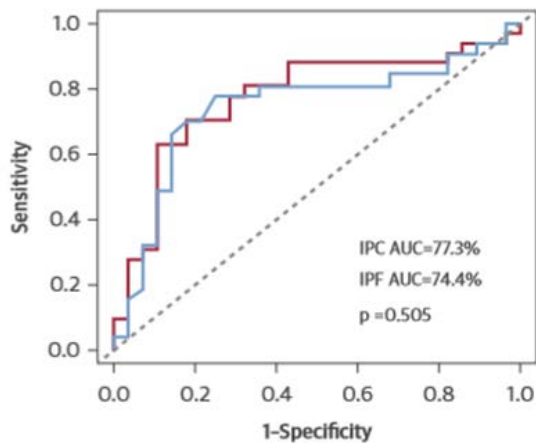
Figuur 4: ROC-curve voor IPF ter risicostratificatie van cardiovasculaire dood na 1 jaar na een ACS. (11)

De prospectieve studie van Homam et al. gaat tevens de relatie na van IPF met een acuut coronair syndroom. IPF, gemeten met een Sysmex XE2100, werd bij 89 patiënten met coronair vaatlijden bepaald en dan opgevolgd gedurende een periode met een mediaan van 31 maanden voor het ontstaan van een “major adverse cardiovascular event” (MACE). Hieruit blijkt dat bij patiënten met een hogere IPF en/of een hogere IPF# (hier immature platelet count of IPC genoemd) meer majeure events voorkomen. (zie figuur 5) (12)



Figuur 5: De wilcoxon rank sum test die aantoont dat bij patiënten met een hogere IPC (immature platelet count IPF#) / IPF% na een follow-up van 31 maanden meer majeure cardiovasculaire events voorkomen. (12)

De ideale waarde van IPF# als biomarker voor het voorspellen van een MACE werd vervolgens bepaald met behulp van ROC-curve analyse. (zie figuur) Zo zou de beste cut-off, namelijk waar de sensitiviteit 70,7% en de specificiteit 80,2% is, op 7,632 immature bloedplaatjes/ μL liggen. Ze stellen dat IPF# een betere voorspeller is dan IPF%. (zie figuur 6) (12)



Figuur 6: ROC-curve voor IPF (blauw) en IPC (rood) ter voorspelling van een MACE na 30 maanden follow-up bij patiënten met coronair vaatlijden. (12)

In de Journal of the American College of Cardiology kwam op dit onderzoek een reactie van Eikelboom en Warkentin. Volgens hen moet nog worden bewezen dat het verband causaal is. Het zou immers eventueel door “confounding variables” kunnen worden verklaard. Ze stellen dat patiënten met een ver gevorderde atherosclerose, sowieso een gestegen IPF hebben. Dit ten gevolge van gestegen inflammatoire markers die leiden tot een trombopoietine-stijging en bijgevolg tot een hogere IPF. Voor deze auteurs lijkt verder onderzoek nog sterk nodig vooraleer IPF in deze context mag worden gebruikt. (13)

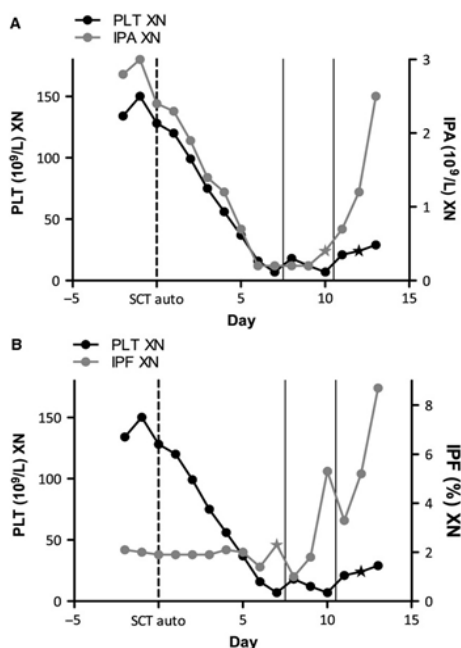
Ook zou er bij chronisch **leverfalen** eenvoudiger een onderscheid kunnen worden gemaakt tussen hepatitis en cirrose op basis van IPF%. Volgens Nomura et al. bestaat er bij trombopenische patiënten met chronisch leverfalen zonder cirrose een omgekeerde relatie tussen het bloedplaatjesaantal en IPF% terwijl dit bij patiënten met levercirrose niet zo is. Cirrotische patiënten hebben ondanks een meestal diepere trombopenie een relatief minder verhoogde IPF% dan niet-cirrotische patiënten. Zij stellen een formule voor op basis van het bloedplaatjesaantal en IPF% om zo een onderscheid te maken tussen cirrotische en niet-cirrotische patiënten. De score = $\text{Bloedplaatjesaantal (x10}^9\text{/L)} \times 0,021791 + \text{IPF\%} \times 0,026576 - 3,7791$. Een score boven 0 zal besluiten tot een niet-cirrotische lever, terwijl de score onder 0 zal besluiten tot levercirrose. Het diagnosticeren van levercirrose behaalt hier een sensitiviteit van 95% met een specificiteit van 64,3%. Een eventuele leverbiopsie kan zo worden vermeden. Verder onderzoek moet hier echter nog meer duidelijkheid over. (14)

IPF heeft mogelijks nut in de **monitoring van blootstelling aan een lage dosis ioniserende straling**. Zo zou het mogelijks een vroege indicator zijn van beenmergblootstelling. Sayed et al. onderzochten dit door flowcytometrisch de immature plaatjesfractie te bepalen bij 14 blootgestelde gezondheidsmedewerkers. Deze populatie had een significant hogere IPF% t.o.v. de controlepopulatie. Er is echter nood aan meer onderzoek om dit verder te ondersteunen. (15)

IPF als prognostische merker

Een ander goed bestudeerde toepassing van IPF is de **monitoring van beenmergherstel** na chemotherapie of na stamceltransplantatie. Een stijging van IPF kan reeds 2 à 3 dagen voor een bloedplaatjesstijging het herstel van de plaatjesproductie voorspellen. Briggs et al. toonden in hun onderzoek in 2006 reeds aan dat IPF inderdaad nuttig is voor het voorspellen van beenmergherstel. Ze evalueerden 30 patiënten onder cytotoxische chemotherapie, 15 patiënten na beenmergtransplantatie en zagen dat IPF% enkele dagen voor bloedplaatjesstijging toenam. Bij patiënten die een sepsis doormaken is IPF% minder bruikbaar. Interleukines, welke trombopoietine stimuleren, zullen hier leiden tot een stijging van IPF% zonder een echte beenmergregeneratie. Ook bij patiënten welke multipale bloedplaatjestransfusies krijgen, is IPF% minder bruikbaar. IPF% zal hier namelijk ten gevolge van dilutie en mogelijks ook ten gevolge van gestegen trombopoietine-afbraak tijdelijk dalen. (16) Morkis et al. evalueerden de immature reticulocyten fractie (IRF) en IPF% met een Sysmex XE5000 bij 44 patiënten na beenmergtransplantatie. Ze stelden vast dat IRF en IPF% nuttig zijn om beenmergregeneratie te voorspellen, maar dat IPF% minder stabiel is dan IRF en dit mogelijks door sepsische patiënten waarbij IPF% zal stijgen. (17)

In 2014 verscheen het artikel van Van der Linden et al. met de ideale cut-off voor IPF om plaatjesherstel 2 dagen eerder dan de bloedplaatjestelling te voorspellen. Deze studie gebeurde met behulp van een Sysmex XN na analyse van data van 16 patiënten na beenmergtransplantatie. IPF% steeg significant, gedefinieerd als overschrijding van de reference change value (RCV), gemiddeld 4 dagen voor bloedplaatjesstijging, terwijl dit voor IPF# 3 dagen was. De RCV is gebaseerd op de intra-individuele variatie en de analytische variatie berekend in deze studie en geeft aan hoe sterk een waarde moet stijgen tussen twee opeenvolgende metingen bij hetzelfde individu om statistisch significant te zijn. (zie figuur 7). (18)



Figuur 7: 2 voorbeelden van de evolutie van het bloedplaatjesaantal en het absolute aantal immature plaatjes (IPA) en de immature plaatjesfractie (IPF%) na stamceltransplantatie. De sterretjes tonen een stijging die de reference change value overschrijdt. (onafhankelijk van een bloedplaatjestransfusie). De gestippelde verticale lijn geeft de stamceltransplantatie weer, terwijl de volle verticale lijnen bloedplaatjestransfusies weergeven. (18)

Van der Linden et al stellen 5,3% IPF% als cut-off voor met een sensitiviteit van 47%, een specificiteit van 98% en een positief voorspellende waarde van 93% om plaatjesregeneratie te voorspellen binnen 2 dagen. IPF% was in dit onderzoek een betere voorspeller dan IPF#. (18)

Zoals hoger beschreven, zou IPF ook op cardiologisch gebied nuttig zijn bij de **risicostratificatie bij patiënten met een acuut coronair syndroom**. Deze data dienen wel nog in grote gerandomiseerde studies te worden bevestigd.

Prognostische informatie bij MDS-patiënten.

Sugimori et al. besluiten uit hun studie dat een aberrante stijging van IPF% bij MDS patiënten een merker van chromosomale abnormaliteiten, waaronder chromosoom-7 abnormaliteiten, met slechtere prognose is. Ze onderzochten 51 patiënten met MDS en bepaalden hierbij IPF% en het bloedplaatjesaantal met een Sysmex XE2100. Bij 12 patiënten zonder diepe trombopenie (bloedplaatjes $> 50 \times 10^9/L$) stelden ze een abnormaal hoge IPF% vast van $\geq 10\%$. Deze patiënten vertoonden chromosomale abnormaliteiten waaronder monosomie 7 en andere complexe afwijkingen aan chromosoom 7 of/en een 5q-deletie. Bij de andere 39 MDS-patiënten zonder abnormaal hoge IPF% hadden slechts 7 chromosomale afwijkingen waarvan geen enkele een monosomie 7 mutatie. Ook bekeken ze de prognose van deze 12 patiënten en deze bleek significant slechter dan deze van de 39 andere zonder aberrante IPF%-stijging. Daarom is volgens deze studie het bepalen van IPF% nuttig voor het vroeg opsporen van MDS patiënten met een complex karyotype en een slechte prognose. Nog meer onderzoek is hier echter vereist. (19,20)

Hulp bij het voorspellen van sepsis bij patiënten op intensieve zorgen.

In 2013 verscheen de prospectieve observationele studie van De Blasi et al. omtrent IPF% stijging bij patiënten op intensieve zorgen alvorens het ontstaan van sepsis. 64 patiënten op intensieve zorgen, zonder criteria van sepsis, werden gedurende 7 dagen opgevolgd. IPF% werd dagelijks gemeten met een Sysmex XE2100. Van deze 64 patiënten kregen 42 patiënten sepsis. Een cut-off van 4,7% IPF werd berekend om sepsis te kunnen voorspellen. De sensitiviteit bij deze waarde bleek slechts 56,2%, maar de specificiteit daarentegen wel 90%. De bijhorende PPV is 85,7% en de NPV 65,8%. (21)

In de retrospectieve studie van Hubert et al. werd de performantie van IPF% als biomarker voor de diagnose en ernst van sepsis bestudeerd. Bij 41 patiënten op de intensieve zorgen waarvan 12 met ernstige sepsis en 11 met een niet-gecompliceerde sepsis werd IPF% met een Sysmex XE5000 bepaald. Significant hogere IPF% waarden werden gemeten bij patiënten met ernstige sepsis. De auteurs

besluiten dat IPF% kan gebruikt worden als biomarker voor de diagnose van sepsis en voor de ernst ervan. (22) Hier is ook meer onderzoek nodig om het IPF% in deze context te gebruiken.

IPF als therapeutische merker

Hulp bij de beslissing tot bloedplaatjestransfusie.

Aangezien een stijging van IPF% een bloedplaatjesstijging met 2 à 3 dagen vooraf gaat (zie hoger), kan deze parameter gebruikt worden bij de beslissing tot bloedplaatjestransfusie. Indien IPF% gestegen is, kan men een bloedplaatjestransfusie welke voornamelijk gebaseerd wordt op het bloedplaatjesaantal uitstellen. (1,18) Tevens zullen overbodige bloedplaatjestransfusies kunnen worden vermeden aangezien het mogelijk is onderscheid te maken tussen onvoldoende beenmergherstel en bloedplaatjesafbraak als oorzaak van de bestaande trombocytopenie. (9)

Hulp bij de keuze van antiplaatjesmedicatie

Het vermoeden dat arteriële trombi voornamelijk door immature plaatjes worden gevormd, betekent dat IPF van betekenis kan zijn bij de monitoring van antiplaatjesmedicatie bij patiënten met coronair vaatlijden.

Homam et al. kwamen in 2011 met behulp van een Sysmex XE2100 tot de vaststelling dat hoe hoger IPF%, hoe minder effectief de therapie met de ADP-receptor antagonist clopidogrel zal zijn. De plaatjesfunctie werd geëvalueerd met lichttransmissie-aggregometrie (LTA) na ADP toediening en tevens door het bepalen van de plaatjesreactiviteitsindex (PRI) na VASP-fosforylering studies (vasodilatator stimulated phosphoprotein-fosforylering). Deze testen gebeurden bij 29 gezonde vrijwilligers voor en 1 week na dagelijkse inname van 75 mg clopidogrel. Op basis van IPF% werden de vrijwilligers in 3 groepen ingedeeld. Voor de inname van clopidogrel hadden ze allen een vergelijkbare plaatjesfunctie. Echter na therapie met clopidogrel, bleek de groep met de hoogste IPF% hier significant minder effect van te ondervinden ten opzichte van de groep met de laagste IPF%. (zie figuur 8) In deze studie stelden ze, op basis van ROC-curve analyse, de waarde van 3,6% IPF% voor om deze verminderde respons op clopidogrel te voorspellen. Deze cut-off kent een bijhorende sensitiviteit van 85.7% en een specificiteit van 81.8%. (23)

	Baseline aggregation, PRI				Post-clopidogrel aggregation, PRI			
	Lower tertile	Middle tertile	Upper tertile	P value	Lower tertile	Middle tertile	Upper tertile	P value
2 µM ADP	49 (24–79)	41 (23–76)	47.5 (23–72)	NS	17.5 (3–39)	21 (6–36)	30 (9–64)	0.1
5 µM ADP	73.5 (25–83)	75 (50–84)	65.5 (25–86)	NS	23 (7–62)	35 (29–48)	54 (24–69)	0.02 ^a
20 µM ADP	77 (60–84)	79 (68–86)	78 (63–114)	NS	41 (33–66)	45 (42–81)	62 (28–75)	0.2
PRI	83.9 (55.3–94.8)	84.5 (75.3–98.6)	83.6 (72.8–94)	NS	57.8 (4.8–82.6)	62.9 (42.2–83.5)	71.2 (4.9–82.9)	0.04 ^a

Figuur 8: Tertielen op basis van IPF%. Voor de start van clopidogrel hebben alle groepen een vergelijkbare plaatjesfunctie. Echter na therapie met clopidogrel ontstaat een significant verschil in plaatjesfunctie tussen de verschillende tertielen. Clopidogrel zal in het hoogste tertiaal significant minder effect hebben dan in het laagste tertiaal. Afkortingen: ADP: adenosine diphosphate en PRI: platelet reactivity index.(23)

Hetzelfde verband tussen IPF en een gedaald effect van de antiplaatjetherapie werd ook voor de duale therapie clopidogrel-aspirine, prasugrel-aspirine en voor prasugrel en aspirine afzonderlijk beschreven (3,24,25)

Een mogelijke verklaring voor deze relatie is dat de immature plaatjes nog niet door de irreversiebele ADP-receptor antagonist clopidogrel of door de eveneens irreversiebele COX-inhibitor aspirine zijn geblokkeerd. Ook tonen sommige studies aan dat het mRNA in de immature plaatjes kan zorgen voor synthese van verschillende granulen en membraangebonden glycoproteïnen waaronder GP Ib-IX-V en GP IIb-IIIa ondanks gedeeltelijke blokkade van de stolling. (26)

Indien we dit verminderd effect van antiplaatjetherapie kunnen voorspellen, kan naar een alternatief antistollingsregime worden gezocht. Deze data dienen wel nog in grote gerandomiseerde studies te worden bevestigd. (1)

Wat zijn de referentiewaarden van IPF?

De referentiewaarden op Sysmex XE2100 en Sysmex XE5000 liggen volgens meerdere studies (zie tabel 1) rond 1,1%-6,6% voor IPF% en 2-17 $\times 10^9/L$ voor IPF#. De referentiewaarden op Sysmex XN zijn vergelijkbaar volgens Ko et al.. Op basis van 2104 gezonde vrijwilligers stelden ze volgende referentiewaarden voor: 1.0%–7.3% voor IPF% en 2.49–15.64 $\times 10^9/L$ voor IPF#. Verschillende studies omtrent de referentiewaarden op Sysmex XN zijn op komst. Volgens Briggs et al. zal de IPF% bepaling op Sysmex XN minder interferenties kennen dan de oudere XE-types. Zo worden apoptotische witte bloedcellen soms foutief aangekleurd in het RET-kanaal waardoor IPF% vals verhoogd zal zijn. In het nieuwere PLT-F kanaal op Sysmex XN komt deze fout niet meer voor. (3,27,28,29,30,31,32)

SYSMEX XE-2100/XE-5000			
Studie	Referentiewaarden		n
	IPF%	IPF# ($\times 10^9/L$)	
Briggs et al. (Br J Haematol 2004)	1.1-6.1	3,1-16,4	50
Jung et al. (Korean J Lab Med 2010)	0.4-3.2	/	2039
Ko et al. (J Lab Hematol 2013)	0.5-3.3	1,25-7,02	2152
Pekelharing et al. (Diagnostic Perspectives 2009)	0,8-6,3	2,3-12,7	309

SYSMEX XN			
Studie	Referentiewaarden		n
	IPF%	IPF# ($\times 10^9/L$)	
Ko et al. (CCLM 2014)	1,0–7,3	2,49–15,64	2104

Cell-Dyn Sapphire			
Studie	Referentiewaarden		n
	IPF%	IPF# ($\times 10^9/L$)	
Hoffmann et al. (Arch Pathol Lab Med. 2013)	0,3-5,4	0,7-15,7	7478

Tabel 1: Verschillende studies omtrent de referentiewaarden voor IPF% en IPF# op de verschillende automatische celtellers. N= aantal personen van studiepopulatie. (27,28,29,30,31,32)

Naar referentiewaarden in de pediatische populatie werd weinig onderzoek gedaan. Seo et al. berekenden referentiewaarden op Sysmex XE5000 voor verschillende leeftijdsgroepen. Hieruit bleek dat de referentiewaarden voor IPF% het hoogst zijn bij kinderen onder 6 maanden en het laagste zijn tussen de leeftijd van 2 en 6 jaar. Referentiewaarden voor IPF# kennen een gelijkaardig verloop. Voor IPF# worden de laagste waarden bij meisjes wel al bereikt tussen 6 en 24 maanden. (zie figuur 9) (33)

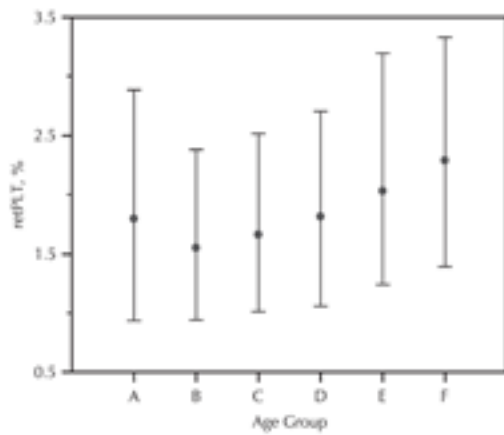
Age	Male (IPF)		Male (IPC)		Female(IPF)		Female (IPC)	
	n	%	n	$\times 10^9/L$	n	%	n	$\times 10^9/L$
0-180 days	70	2.0-6.8	51	5.4-22.1	51	1.3-6.8	43	6.5-28.7*
6-<24 months	54	1.4-3.8	36	4.8-14.7*	53	1.4-4.5	32	2.0-14.5
2-<6 years	55	1.1-3.6	50	3.4-10.7	65	1.0-3.6	50	2.7-14.8*
6-<12 years	56	1.0-4.9	46	3.5-14.0*	54	1.0-4.7	40	2.1-11.6
12-<18 years	56	1.6-6.1	45	4.6-13.6*	63	1.4-6.4	49	5.1-14.3*
≥ 18 years	62	1.6-7.1	47	3.9-12.5	52	1.6-4.9	48	4.7-11.1*

Figuur 9: Referentiewaarden voor IPF% en IPF# (hier IPC genoemd) op Sysmex XE5000 in verschillende leeftijdsgroepen. (33)

In de studie van Jung et al. en in deze van Pekelharing et al. werd een statistisch significant verschil gevonden tussen de referentiewaarden van mannen en vrouwen. Zo zijn de referentiewaarden voor mannen en vrouwen respectievelijk 0.5%-3.2% ten opzichte van 0.4%-3.0% voor IPF% in de studie van Jung et al. en 0.8%-6.3% en 0.8%-6.2% voor IPF% in deze van Pekelharing et al.. In de studie van Pekelharing et al. werden tevens de referentiewaarden van IPF# nagegaan, maar werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen mannen en vrouwen. De statistisch significante verschillen voor IPF% zijn klinisch echter niet relevant. (28,29,30,31)

Studies uitgevoerd in de Aziatische populatie hebben iets lagere referentiewaarden dan deze uitgevoerd in de Caucasische populatie, wat kan pleiten voor een verschil in referentiewaarden tussen verschillende rassen. Hiervoor bestaat echter nog geen verklaring en dit moet verder worden onderzocht.

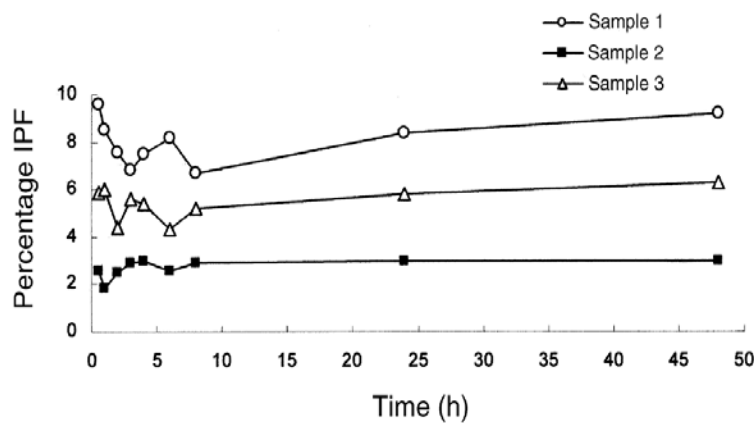
Op de Abbott CELL-DYN Sapphire zijn de referentiewaarden 0.3%-5.4% IPF% en 0.7-15.7 IPF# volgens de studie van Hoffmann et al. Ook deze auteurs vonden geen relevante verschillen tussen mannen en vrouwen. Ze vonden wel een verband tussen IPF en leeftijd: hoe ouder de populatie, hoe hoger IPF bleek te zijn. Referentiewaarden in de pediatische populatie werden hier niet in afzonderlijke subgroepen bestudeerd. (zie figuur 10) (34)



Figuur 10: Referentiewaarden voor retPLT(%) op Cell-Dyn Sapphire in verschillende leeftijdsgroepen. Groep A: <18 jaar Groep B: 18-40 jaar Groep C: 41-55 jaar Groep D: 56-70 jaar Groep E: 71-85 jaar Groep F: >85 jaar. (34)

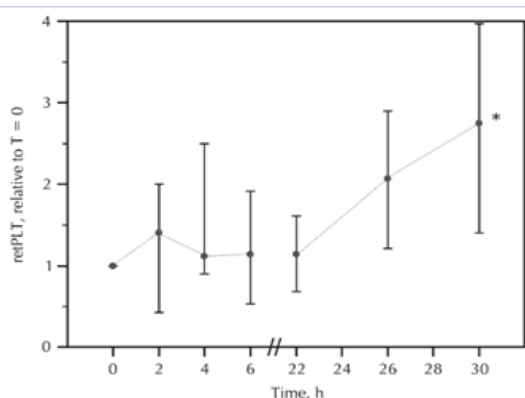
Wat zijn de (pre-)analytische aspecten van IPF?

Zoals andere hematologische analyses wordt IPF% op een K2-EDTA tube bepaald. Meerdere studies zijn het erover eens dat IPF% op Sysmex celtellers (type XE en XN) hierin voor 24 tot 48 uur op kamertemperatuur stabiel blijft. (zie figuur 11) (14,27,32,35)



Figuur 11: Stabiliteit van IPF% gemeten op Sysmex XE2100. Resultaten van drie stalen bewaard op kamertemperatuur voor een periode van 48u: IPF% is in deze periode stabiel. (27)

Voor IPF% op CELL-DYN Sapphire zou een staal op kamertemperatuur geen relevante veranderingen vertonen tot 26 uur na staalafname. (zie figuur 12) (34)



Figuur 12: Stabiliteit van retPLT (=IPF%) op Cell-Dyn Sapphire (Abbott): Een staal bewaard op kamertemperatuur toont geen relevante verschillen tot 26 u. na staalafname. (34)

De precisie van de IPF bepaling is op Sysmex en Abbott celtellers vergelijkbaar. De variatiecoëfficiënt (CV) ligt bij een normaal bloedplaatjesaantal rond 9% en stijgt tot bijna 20% bij trombocytopenische stalen. De CV van IPF% ($= \frac{IPF\#}{\text{Bloedplaatjes\#}}$) stijgt bij trombopenische stalen ten gevolge van de hogere CV op de meting van het lage bloedplaatjesaantal ondanks een hogere IPF%. (zie figuur 13)

Sample number	Mean IPF	SD	CV%
Normal 1	2.4	0.16	6.82
Normal 2	3.7	0.33	8.94
Normal 3	2.6	0.30	11.39
High Plt, high IPF	8.7	0.18	2.04
Low Plt, high IPF 1	8.4	0.58	6.92
Low Plt, high IPF 2	35.1	3.92	11.15
Low Plt, high IPF 3	43.9	6.26	14.27

Figuur 13: Voorbeeld van IPF% op Sysmex XE2100 van 7 verschillende patiënten met bijhorende standaarddeviatie (SD) en CV na 10 x herhaling van het staal. De CV van IPF% ligt bij trombopenische stalen hoger dan bij stalen met een normaal bloedplaatjesaantal. (27)

Briggs et al. evalueerden IPF% op Sysmex XN en vonden eveneens een vergelijkbare CV van 6.8% bij stalen met een normaal bloedplaatjesaantal. Ook Sakuragi et al. evalueerden de precisie van IPF% op Sysmex XE21000 en Sysmex XN. Hier bleek de herhaalbaarheid van IPF% op Sysmex XN beter, zeker bij de trombopenische stalen. (zie figuur 14)(1,7,32)

Sample	Platelet count ($10^3/\mu\text{l}$)	Number	IPF (%)	CV (%)
XE-2100				
Control-1	312.2 ± 7.2	10	2.29 ± 0.41	17.7
Control-2	339.8 ± 7.0	10	0.76 ± 0.13	16.9
Control-3	336.9 ± 6.8	10	1.76 ± 0.21	11.7
Control-4	256.8 ± 5.0	10	1.98 ± 0.21	10.6
ITP-1	37.8 ± 1.8	10	8.97 ± 1.26	14.0
ITP-2	24.7 ± 1.3	10	12.85 ± 1.83	14.3
XN-1000				
Control-1	293.5 ± 2.3	10	2.78 ± 0.07	2.7
Control-2	362.0 ± 2.8	10	0.56 ± 0.05	8.8
Control-3	314.9 ± 2.5	10	1.76 ± 0.09	5.2
Control-4	251.5 ± 2.4	10	2.68 ± 0.16	6.0
ITP-1	37.4 ± 0.5	10	11.84 ± 0.60	5.0
ITP-2	20.5 ± 0.8	10	13.40 ± 0.77	5.7

Figuur 14: CV van IPF% op Sysmex XE2100 en Sysmex XN voor verschillende stalen die 10 keer werden herhaald. (7)

Comments

Na een rondvraag bij 8 verschillende klinische laboratoria (GZA, AZ Turnhout, AZ St-Lucas Gent, AZ St-Jozef Malle, Klina Brasschaat, AZ Herenthals, UZA, HHZHLier) bleek slechts 1 labo (HHZHLier) IPF% te rapporteren. IPF% kan hier niet door de clinici worden aangevraagd, maar wordt enkel gerapporteerd indien bepaald op hun Sysmex XN. Bij rapportering geven ze wel een nota mee aan de clinici, namelijk dat deze fractie mogelijk een indruk kan geven van de regeneratie van bloedplaatjes analoog aan de reticulocytenfractie maar dat meer onderzoek nodig is.

To do/Actions

- 1) Literatuur blijven nakijken omtrent IPF.
- 2) Geplande studies omtrent de analytische en klinische aspecten van IPF op Sysmex XN opvolgen.
- 3) Analytische evaluatie van IPF op Sysmex XN uitvoeren in het Imeldaziekenhuis
- 4) Evaluatie van IPF bij verschillende trombopenische populaties (o.a. ITP-patiënten, MDS-patiënten) in het Imeldaziekenhuis en de relatie met MPV bij deze populaties nagaan.