

De ITP-lever/miltscan: een mogelijke voorspeller van de kans op remissie na splenectomie bij ITP-patiënten

The ITP-liver/spleenscan: a possible predictor for long-term response of splenectomy in ITP-patients

A. Sobels, MSc¹, drs. C.S.J. Duchateau² en dr. M.R. Schipperus³

Samenvatting

Patiënten met immuungemedieerde trombopenie (ITP) wordt volgens de richtlijnen over het algemeen geadviseerd een splenectomie te ondergaan indien er een recidief is opgetreden na eerstelijnsbehandeling met prednison. Alleen ernstige comorbiditeit is een contra-indicatie voor een splenectomie. Toch zien veel patiënten af van een splenectomie, omdat zij bezwaren hebben tegen het verwijderen van een gezond orgaan en opzien tegen de levenslange infectieuze risico's die ontstaan na het verwijderen van de milt. Bovendien is er geen betrouwbare methode voorhanden om het succes van een splenectomie te voorspellen. Al sinds de jaren 80 van de vorige eeuw tracht men met behulp van het sequestratiepatroon van bij de patiënt ingespoten Indium-gelabelde autologe trombocyten (ITP-lever/miltscan) te voorspellen wat de kans is op een langdurige remissie na een splenectomie. De gepubliceerde gegevens zijn echter niet met elkaar te vergelijken, omdat labelings- en analysetechnieken sterk variëren. Het HagaZiekenhuis heeft samen met de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Bartholomew's Hospital in Londen de door hen gepubliceerde techniek gereproduceerd en gevalideerd en hiermee een techniek ontwikkeld waarmee de kans op succes van een splenectomie bij ITP-patiënten kan worden bepaald. Wij bevelen aan om bij alle patiënten die een indicatie hebben voor een splenectomie een ITP-lever/miltscan te laten verrichten en aan de hand van het sequestratiepatroon, samen met de patiënt, te beslissen of een splenectomie geïndiceerd is.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:277-82)

Summary

Patients with immune thrombocytopenia (ITP) are, according to the guidelines, generally advised to undergo a splenectomy if a relapse occurs after first-line treatment with prednisone. A serious comorbidity is the only contraindication for splenectomy. Many patients refuse a splenectomy, because they have objections to the removal of a healthy organ and look up to the lifetime infectious risks that arises after splenectomy. Moreover, there is no reliable method available to predict the success of a splenectomy. Since the 80s of the last century, the chance of a long-term remission after splenectomy is predicted by determination of the sequestration pattern with the use of a scan with Indium-labelled autologous platelets (ITP-liver/spleen scan). The published data are not comparable with each other, because different labelling and analysis techniques are used. Together with the Nuclear Medicine department of Bartholomew's Hospital in London we have reproduced the technique published by them and validated it. Thereby we have developed a technique that can predict the success rate of splenectomy in ITP patients. We recommend to perform an ITP-liver/spleen scan in all patients who have an indication for a splenectomy. The decision whether a splenectomy is indicated, should be made together with the patient and based on the sequestration pattern.

¹ziekenhuisapotheker, Apotheek Haagse Ziekenhuizen/HagaZiekenhuis, ²nucleair geneeskundige, afdeling Nucleaire Geneeskunde, HagaZiekenhuis, ³hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. M.R. Schipperus, hematoloog, HagaZiekenhuis, Leyweg 275, 2545 CH Den Haag, tel.: 070 210 25 56, e-mailadres: m.schipperus@hagaziekenhuis.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door een gift van de ITP-patiëntenvereniging.

Trefwoorden: immuungemedieerde trombocytopenie (ITP), Indium-oxide labeling, ITP-lever/miltscan, sequestratie, splenectomie, trombocyten

Keywords: immune thrombocytopenic purpura, Indium-oxide labelling, ITP-liver/spleen scan, platelets, sequestration, splenectomy

Inleiding

Immuungemedieerde trombocytopenie (ITP) kenmerkt zich door een verworven geïsoleerde trombocytopenie (trombocyten $<100 \times 10^9/l$), waarbij geen sprake is van een onderliggend ziektebeeld als oorzaak van de trombocytopenie.¹ Naast een verhoogde afbraak van trombocyten gemedieerd door autoantistoffen is inmiddels bekend dat ook de aanmaak van trombocyten verstoord is. Niet alleen autoantistoffen, maar ook T-celgemedieerde processen lijken een rol te spelen bij het ontstaan van ITP.²⁻⁶ ITP kent een incidentie van ongeveer 50/1.000.000 en komt net zo vaak voor bij mannen als vrouwen. Bij oudere patiënten, in de leeftijdscategorie van 30-60 jaar, wordt de ziekte vaker gezien bij vrouwen.^{7,8} Afhankelijk van de duur van de ziekte wordt een indeling gemaakt naar acute ITP, persisterende ITP (3-12 maanden) en chronische ITP (>12 maanden). De symptomen variëren van petechiën, purpura en slijmvliesbloedingen tot ernstige symptomen als levensbedreigende hersen- of gastro-intestinale bloedingen. Patiënten kunnen echter ook helemaal geen symptomen hebben. Het bloedingsrisico correleert niet goed met de ernst van de trombocytopenie, maar de meeste symptomen treden pas op bij een trombocytenaantal $<30 \times 10^9/l$.

De eerstelijnsbehandeling van ITP bestaat uit corticosteroiden. Splenectomie wordt in de richtlijnen nog altijd aanbevolen als tweedelijnsbehandeling van patiënten met een recidief van de ITP.⁹ Op korte termijn wordt bij 80% van de patiënten een stijging in het trombocytenaantal gezien na een splenectomie, maar de langetermijnrespons is slechts 60%.¹⁰ Sinds enkele jaren zijn de trombopoëtinereceptoragonisten (TPO-R-agonisten) beschikbaar voor de behandeling van ITP. Deze middelen zijn zeer effectief en bieden daarmee een mogelijk alternatief voor de splenectomie. TPO-R-agonisten zijn echter wel erg duur, moeten gedurende lange perioden worden gebruikt en gegevens over de langetermijnbijwerkingen zijn nog niet volledig. Ondanks het feit dat splenectomie een goedkope behandeling is die uitzicht biedt op remissie, wordt splenectomie tegenwoordig steeds minder vaak uitgevoerd. De relatief lage, maar vooral onvoorspelbare kans op een langetermijnrespons, de toegenomen infectierisico's met als gevolg een toenemende terughoudendheid van patiënten om voor deze behandeling te kiezen en het beschikbaar komen van medicamenteuze alternatieven zijn hier debet aan.

Eind jaren 80 van de vorige eeuw zijn er onderzoeken gedaan waarin aanwijzingen werden gevonden dat het mogelijk is om de effectiviteit van een splenectomie te voorspellen. De trombocytenoverleving is vaak afwijkend

bij ITP-patiënten en deze werd bepaald met behulp van autologe trombocyten, die met verschillende technieken werden gelabeld met Indium-111. Bij deze onderzoeken bleek het ook mogelijk om de locatie van de sequestratie vast te stellen door opnamen te maken van deze gelabelde trombocyten met behulp van een gammacamera.¹⁰⁻¹³ Sindsdien zijn diverse pogingen gedaan de effectiviteit van de splenectomie te voorspellen aan de hand van een ITP-lever/miltscan. De resultaten van deze observationele en retrospectieve studies zijn zeer wisselend, variërend van een positieve voorspellende waarde met een goede sensitiviteit en specificiteit tot geen enkele voorspellende waarde voor een langdurige remissie na splenectomie.^{14,15} Doordat in geen enkele studie dezelfde labelingstechniek of analysemethode wordt gebruikt, is het vrijwel onmogelijk de resultaten met elkaar te vergelijken.¹⁶ De verdere ontwikkelingen en verbeteringen in de gammacamera's, de verbeterde rekencapaciteit van de computers die vanuit de opgevangen gammastraling beelden moeten reconstrueren en ontwikkelingen op softwaregebied maakt dat er tegenwoordig technisch meer mogelijkheden zijn om de scan te optimaliseren en meer te standaardiseren.

Met behulp van deze sequestratiestudie met autologe trombocyten is het mogelijk om vast te stellen of er sprake is van miltsequestratie, leversequestratie of een gemengde variant. Hiervoor wordt de verhouding van activiteit in de lever en de milt gemeten op vastgestelde tijdstippen. In de publicatie van Sarpatwari et al. wordt bij 57% van de patiënten een miltsequestratie gezien, bij 20% een gemengde en bij 23% leversequestratie.¹⁴ Indien er met name miltsequestratie plaatsvindt, is de kans op langetermijnrespons na splenectomie 87,7%. Bij een gemengde- of leversequestratie neemt de kans op langetermijnrespons af naar 36,8%.^{12,14} De ITP-lever/miltscan wordt al geruime tijd in enkele Europese landen uitgevoerd, maar niet meer in de Benelux.¹⁷ Vooral het St. Bartholomew's Hospital in Londen (onderdeel van het Barts NHS Trust) heeft veel ervaring met het uitvoeren van deze scan. Het HagaZiekenhuis staat in contact met een grote ITP-populatie bij wie de behoefte aan een ITP-lever/miltscan als voorspellende test voor het succes van een splenectomie sterk aanwezig was. Daarom is in samenwerking met de afdeling Nucleaire Geneeskunde, de ziekenhuisapotheek van het HagaZiekenhuis en een nucleair geneeskundige van St. Bartholomew's Hospital in Londen een protocol opgesteld voor de labeling van autologe trombocyten met Indium-111 en de uitvoer van de ITP-lever/miltscan.



Figuur 1. Verdeling van de gelabelde trombocyten over het lichaam gedurende de eerste 25 minuten na re-infusie.

Methoden

Patiënten die in aanmerking komen voor een trombocytensequestratiestudie moeten een trombocytenwaarde hebben van $>20 \times 10^9/l$. Zwangerschap is een contra-indicatie. Op dag 1 van het onderzoek wordt er via een 18G-infuusnaald $2 \times 22,5$ ml bloed afgenomen in 2 voor-gevulde spuitjes met 7,5 ml Venofundin/ACD. Tevens wordt een buisje bloed afgenomen ter CITO-bepaling van de trombocytenwaarde voordat de labeling plaats zal vinden. De 2 spuitjes worden naar de radiofarmacapotheek van GE-Healthcare vervoerd, alwaar de labeling van de geïsoleerde trombocyten met 4 MBq Indium-111 (In-111) plaatsvindt. Het labelingspercentage van de trombocyten moet $>80\%$ zijn voor vrijgave van het preparaat door GE-Healthcare en het transport hiervan naar de afdeling Nucleaire Geneeskunde.

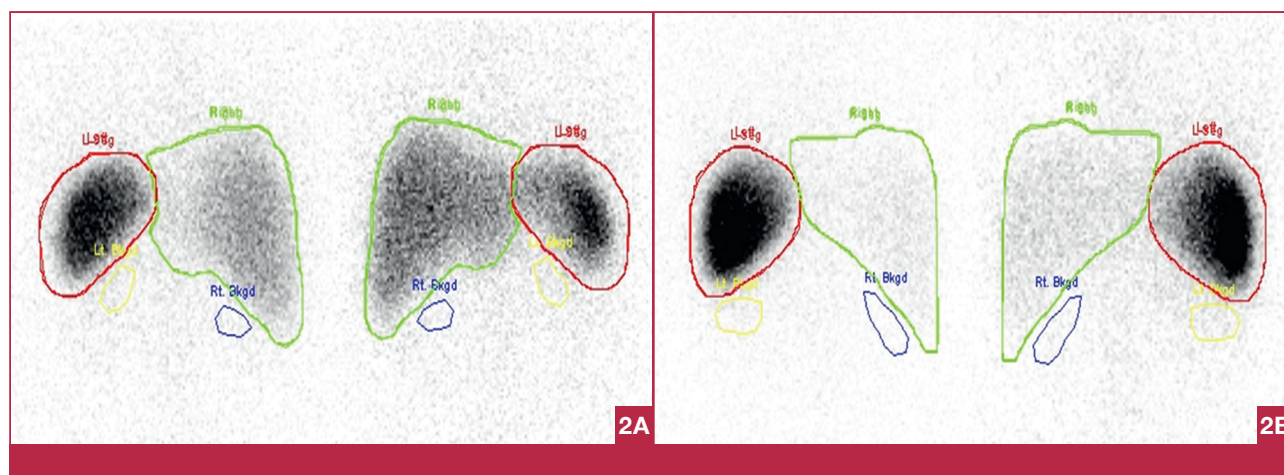
Bij terugkomst van het preparaat worden via dezelfde infuusnaald de gelabelde trombocyten teruggegeven aan de patiënt. Ten tijde van terugspuiten worden er direct dynamische opnamen gestart van anterior en posterior

van het abdomen (dubbelkops gamma-camera Symbia T2[®], Siemens, Erlangen, Duitsland). De dynamische opnamen duren 25 minuten. Dertig minuten na teruggave van de trombocyten worden er statische opnamen vervaardigd van het abdomen van anterior en posterior van 5 minuten per opname. Deze statische opnamen worden herhaald 3, 24 en 48 uur na toediening.

Tevens wordt er op de genoemde tijdstippen 3 ml bloed uit de contralaterale arm afgenomen in een EDTA-buis. Hieruit wordt 2 ml gepipetteerd en in een meetstatief de hoeveelheid radioactiviteit bepaald. Hierbij wordt rekening gehouden met het radioactief verval van In-111. Deze gegevens geven een beeld van de nog aanwezige gelabelde trombocyten in de circulatie.

De beelden worden geanalyseerd, waarbij gebruik wordt gemaakt van Syngo-software[®] (Siemens, Erlangen Duitsland). De dynamische opnamen worden beoordeeld op de verdeling van de trombocyten en om een indruk te krijgen van de hoeveelheid activiteit in de circulatie.

Op de statische opnamen wordt gekeken of er (veel)



Figuur 2A. 72-uursscan die een gemengde sequestratie laat zien met 45% opname van de gelabelde trombocyten in de milt en 55% in de lever. **Figuur 2B.** 72-uursscan die een miltsequestratie laat zien met 89% opname van de gelabelde trombocyten in de milt en 9% in de lever.

activiteit aanwezig is in het colon, dit duidt op ‘vrij’ Indium-111 en dus een matige labeling. Voorts wordt er op de verschillende tijdstippen een ‘region of interest’ (ROI) getekend om de lever en milt, waarbij zowel de anterieure als posterieure opnamen worden gebruikt, dit om voor diepteligging te corrigeren. Met deze waarden wordt een geometrisch gemiddelde berekend van de activiteit in de lever en in de milt, met hieruit voortvloeiend een verhouding tussen de activiteit in beide organen.

Aanvankelijk werd aangenomen dat als er 80% van de gelabelde autologe trombocyten uit de circulatie was verdwenen, de verhouding moest worden vastgesteld. In de praktijk werd echter binnen 72 uur slechts bij 2 patiënten een afname van meer dan 80% gezien. Waarschijnlijk heeft dit te maken met medicatie, die de patiënten voorafgaand aan en tijdens de scanperiode gebruikte, waardoor de overleving van de trombocyten beïnvloed kan zijn. Uit de gevonden gegevens bleek bij een interim-analyse dat de verhouding milt:leversequestratie niet meer veranderde tussen 48 uur en 72 uur na re-injectie. Bij navraag bij ons referentiecentrum in Londen bleken zij dezelfde resultaten te hebben met betrekking tot de overlevingsduur en het sequestratiepatroon. Wij hebben vervolgens in het HagaZiekenhuis besloten dat de 72-uursopname achterwege kan worden gelaten en dat de verhouding milt:lever na 48 uur richtinggevend is.

‘Miltsequestratie’ is gedefinieerd als de verhouding milt:lever $\geq 2:1$. ‘Leversequestratie’ is gedefinieerd als de verhouding milt:lever $\leq 1:2$. Als geen van de 2 genoemde definities geldt, dan spreken we van ‘gemengde sequestratie’.

Resultaten

De scan is in april 2014 in het HagaZiekenhuis geïmplementeerd en wordt uitgevoerd bij patiënten die volgens de richtlijn een indicatie hebben voor een splenectomie. Inmiddels hebben 35 patiënten een ITP-lever/miltscan ondergaan. Bij 14 patiënten werd een miltsequestratiepatroon gevonden, bij 19 patiënten een gemengd patroon en bij 2 patiënten werd leversequestratie gezien (zie Tabel 1).

De patiënten die een ITP-lever/miltscan ondergingen in het HagaZiekenhuis en een miltsequestratiepatroon vertoonden, werd geadviseerd een miltextirpatie te ondergaan. Twee patiënten hebben inmiddels dit advies opgevolgd en hebben na de splenectomie een complete remissie bereikt van respectievelijk 18 en 5 maanden. Bij de overige patiënten met een miltsequestratiepatroon is nog geen splenectomie gedaan. Bij deze patiënten is de huidige alternatieve therapie (o.a. met een TPO-R-agonist) nog effectief en wordt de splenectomie als mogelijkheid voor een toekomstige behandeling gereserveerd. Voor patiënten die een gemengd of leversequestratiepatroon vertoonden, werd een splenectomie als gecontra-indiceerd beschouwd en werd een alternatieve behandeling gegeven, die meestal ook bestond uit een TPO-R-agonist.

Discussie

De wisselende resultaten van de ITP-lever/miltscan ten aanzien van de voorspellende waarde bij ITP-patiënten voor het succes van een splenectomie hebben ertoe geleid dat deze techniek in ongebruik is geraakt. De grote variatie in de resultaten van de scan zijn echter

volledig toe te schrijven aan de variatie in de gebruikte labelings- en analysetechnieken. In nauwe samenwerking met het St. Bartholomew's Hospital in Londen is een protocol opgesteld voor de labeling van autologe trombocyten en de uitvoer van de ITP-lever/miltscan, die volledig overeenkomt met de door hen gepubliceerde technieken. Vervolgens zijn de resultaten van de door ons vervaardigde ITP-lever/miltscans gevalideerd door een nucleair geneeskundige van het Bartholomew's Hospital. Wij denken hierdoor op een betrouwbare wijze de resultaten van Sarpatwari et al. te kunnen reproduceren. Vanzelfsprekend is het onmogelijk een prospectieve studie te verrichten waarbij de voorspellende waarde van de ITP-lever/miltscan wordt onderzocht. Het is simpelweg niet ethisch verantwoord om patiënten een ITP-lever/miltscan te laten ondergaan en vervolgens onafhankelijk van het resultaat van de scan bij hen een splenectomie te verrichten. Wel kunnen de patiënten die een ITP-lever/miltscan hebben ondergaan nauwkeurig worden vervolgd en de respons op de verschillende behandelingsmodaliteiten, inclusief splenectomie, worden geëvalueerd. Gezien het kleine aantal patiënten en de gevoeligheid voor variaties in de labelings- en analysetechnieken voor de interpretatie van de resultaten, is het verstandig de ITP-lever/miltscan vooralsnog in een of enkele centra in Nederland uit te voeren, in ieder geval totdat er meer follow-upgegevens beschikbaar zijn. In de dagelijkse praktijk blijken de uitslagen van de ITP-lever/miltscan zeer bruikbaar te zijn om te gebruiken in het gesprek met de patiënt over het te voeren beleid ten aanzien van de behandeling. Over het algemeen zijn patiënten zeer terughoudend als het om het verwijderen van de milt gaat. Vaak zijn zij pas van het nut van een splenectomie te overtuigen als de ITP-lever/miltscan een duidelijk miltsequestratiepatroon laat zien. In het verleden zagen deze patiënten vaak af van een splenectomie en werden soms langdurig met dure alternatieve middelen behandeld. Anderzijds is het voor patiënten waarbij een gemengd of leversequestratiepatroon wordt gevonden waarschijnlijk niet nuttig om een splenectomie te ondergaan en wordt hen op die manier een nutteloze ingreep bespaard. De ITP-lever/miltscan lijkt derhalve een zeer doelmatige verrichting. Het verdient aanbeveling om bij alle ITP-patiënten, die een indicatie hebben voor een splenectomie, allereerst een ITP-lever/miltscan te laten verrichten. Met behulp van de uitslag van de ITP-lever/miltscan kan, samen met de patiënt, een afgewogen beslissing worden genomen over het wel of niet uitvoeren van een splenectomie. Goede follow-up van de patiënten zal in de toekomst

Tabel 1. Patiëntkenmerken van de patiënten die een sequestratiestudie hebben ondergaan.

Kenmerk	Aantal (n=35)
Sequestratiepatroon	Milt: 14 Gemengd: 19 Lever: 2
Man/vrouw	10/25
Leeftijd (gemiddeld)	40 jaar
Tijd sinds diagnose (gemiddeld)	5 jaar

moeten aantonen of de voorspellende waarde van de door ons uitgevoerde ITP-lever/miltscan inderdaad overeenstemt met de in de literatuur gerapporteerde gegevens.

Conclusie

De tot nu toe gepubliceerde gegevens over de voorspellende waarde van de ITP-lever/miltscan ten aanzien van het succes van een splenectomie bij ITP-patiënten zijn niet vergelijkbaar door de grote variatie in de gebruikte labelings- en analysemethoden. Wij hebben de labelings- en analysemethoden zoals beschreven door Najean et al. en Sarpatwari et al. gereproduceerd en vervolgens gevalideerd samen met de afdeling Nucleaire Geneeskunde in Londen. Hierdoor worden in het HagaZiekenhuis uitslagen verkregen van de ITP-lever/miltscan en kunnen wij de uitslagen gebruiken om patiënten te adviseren over de verwachte kans van slagen van een splenectomie. In navolging van onze collega's in het Verenigd Koninkrijk bevelen wij aan de ITP-lever/miltscan op te nemen in de richtlijn ITP.

Referenties

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386-93.
- Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003; 9(9):1123-4.
- Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis. *Blood* 2003;102(3):887-95.
- McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Gepubliceerde gegevens over de voorspellende waarde van de ITP-lever/miltscan zijn niet te vergelijken door de grote variatie in labelings- en analysetechnieken.**
- 2. In nauwe samenwerking met het Bartholomew's Hospital in Londen is in het HagaZiekenhuis een reproduceerbare techniek ontwikkeld voor de uitvoer van de ITP-lever/miltscan bij ITP-patiënten.**
- 3. De ITP-lever/miltscan levert waardevolle informatie op die kan worden gebruikt om, samen met de patiënt, te kunnen beslissen of een splenectomie zinvol is.**
- 4. Het verdient aanbeveling de ITP-lever/miltscan op te nemen in de richtlijn ITP als aanvullend onderzoek voorafgaand aan een eventuele splenectomie.**

Blood 2004;103(4):1364-9.

5. Houwerzijl EJ, Blom NR, Van der Want JJ, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;130(2):500-6.

6. Zhang F, Chu X, Wang L, et al. Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006;76(5):427-31.

7. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122(6):966-74.

8. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4(11):2377-88.

9. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Richtlijn ITP. 2013.

10. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;104(9):2623-34.

11. Stratton JR, Ballem PJ, Gernsheimer T, et al. Platelet destruction in ITP: Kinetics and clearance of In-111-labeled autologous platelets. *J Nucl Med* 1989; 30:629-37.

12. Lamy T, Dauriac MC, Ghandour C, et al. Splenectomy in ITP: its correlation with the sequestration of autologous indium-111-labeled platelets. *J Nucl Med*

1993;33:182-6.

13. Najean Y, Dufour V, Rain JD, et al. The site of platelet destruction in thrombocytopenic purpura as a predictive index of the efficacy of splenectomy. *Br J Haematol* 1991(79):271-6.

14. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, et al. Autologous In-111-labelled platelet sequestration studies in patients with primary ITP prior to splenectomy: a report from the UK ITP Registry. *Br J Haematol* 2010;151(5):477-87.

15. Navez J, Hubert C, Gigot JF, et al. Does the site of platelet sequestration predict the response to splenectomy in adult patients with ITP? *Platelets* 2015; 26(6):573-6.

16. McKiddie FI, Watson HG, Graham D, et al. The impact of cell labelling technique on the retention of indium-labelled platelet imaging for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nucl Med Commun* 2016;37(2):215-6.

17. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.

Ontvangen 15 april 2016, geaccepteerd 1 augustus 2016.