

Critically Appraised Topic

De waarde van de immature plaatjesfractie

Julie Jacobs

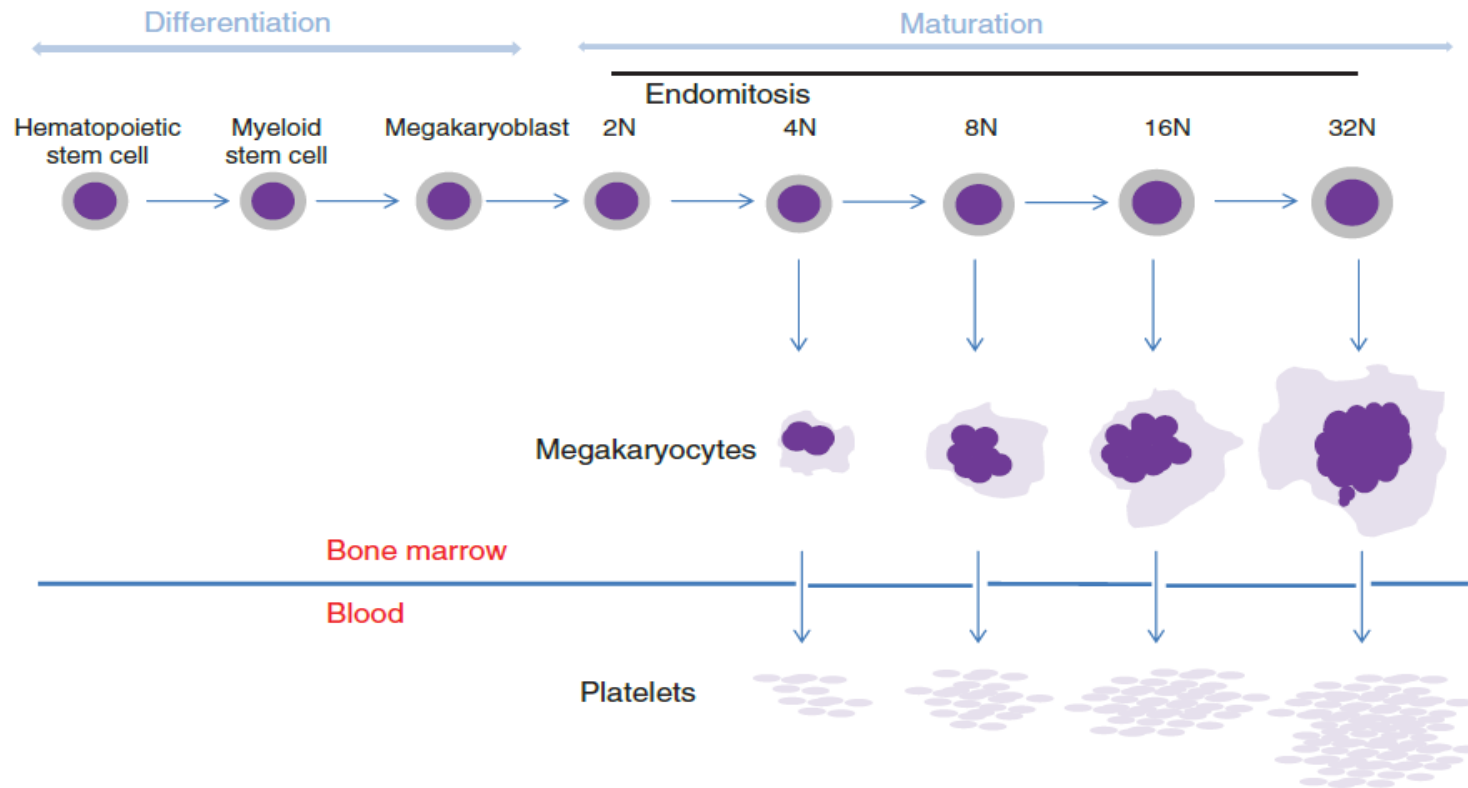
ASO Klinische Biologie

Supervisor: Dr. Marleen Van den Driessche

Overzicht

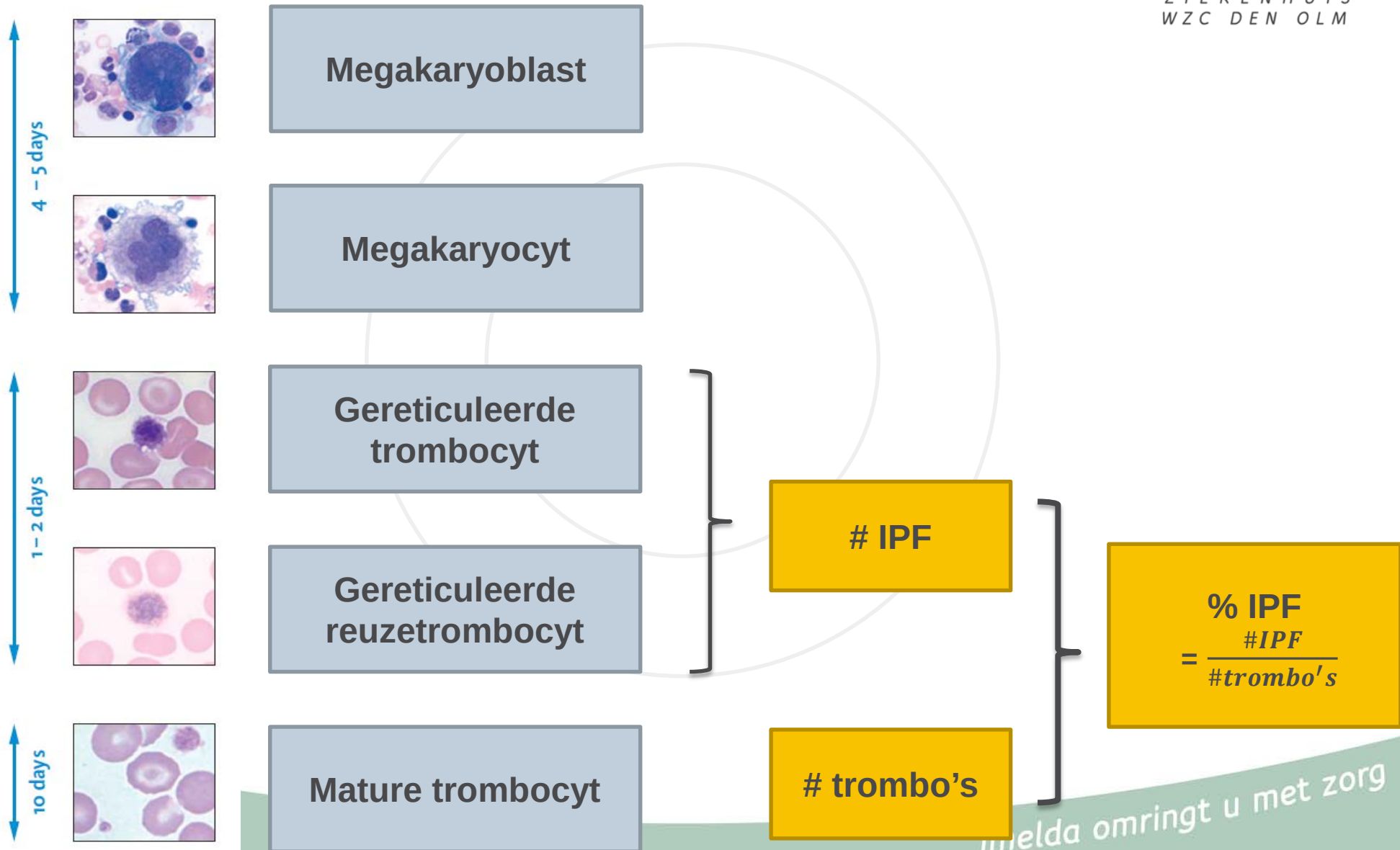
- Inleiding
 - Trombopoiese
 - IPF?
- Wat is de waarde van IPF?
 - Diagnostisch
 - Prognostisch
 - Therapeutisch
- Hoe wordt IPF tot nu toe gebruikt?
- To do's

Trombopoiese



Bron: Kuter DJ. Stem Cells 1996

Trombopoiese



- Correlatie met aantal megakaryocyten in beenmerg ~ aanmaak

(Bron: Harrison et al. Platelets, 1997 en Pons et al. European Journal of Haematology 2010)

- +/-1 dag in perifere circulatie (⇔ bloedplaatjes 7 a 10 dagen)

Hoe IPF bepalen?

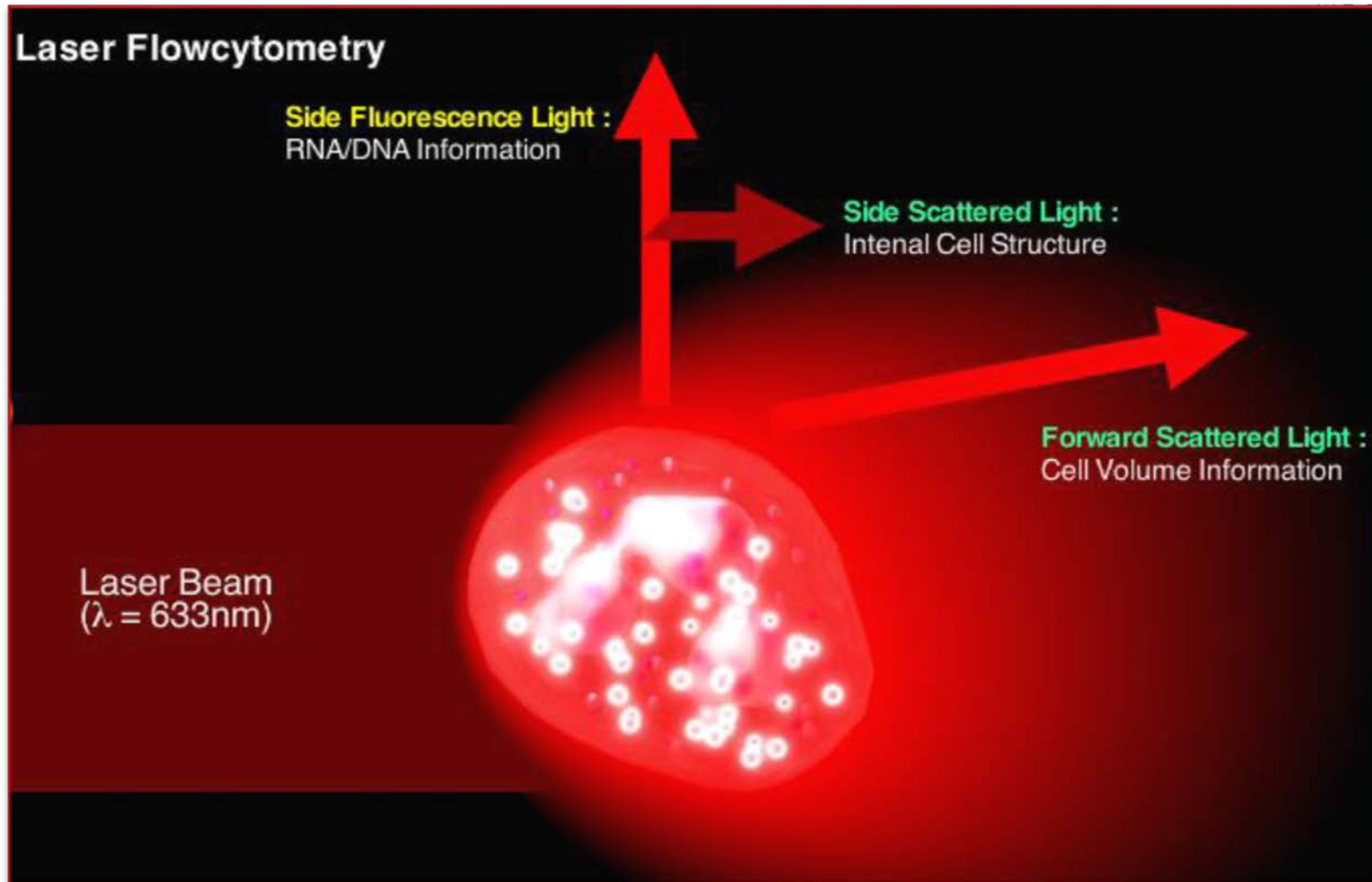
Vroeger: Conventionele flowcytometrische methode

= duur, tijdrovend, gebrek aan standaardisatie, expertise nodig

Nu: Fluorescentieanalyse met automatische celteller:

- Sysmex: Sysmex XE 2100,5000 en XN
- Abbott: CELL-DYN Sapphire

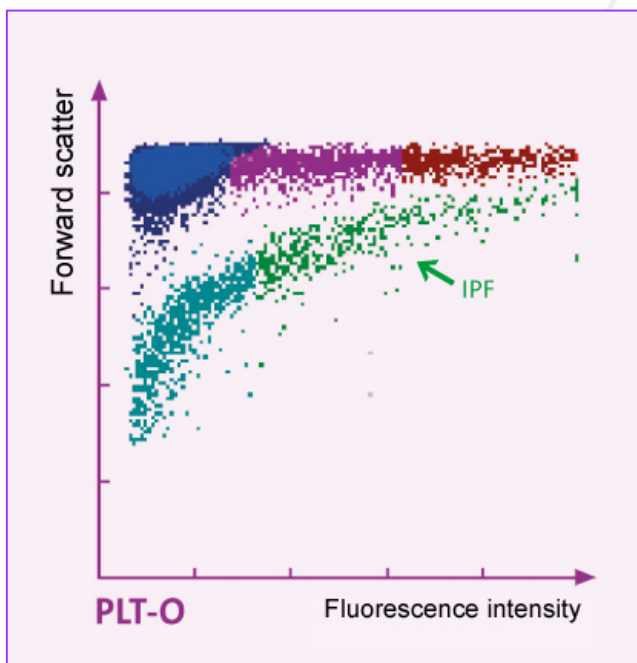
= goedkoop, snel, reproduceerbaar, automatisch



SYSMEX

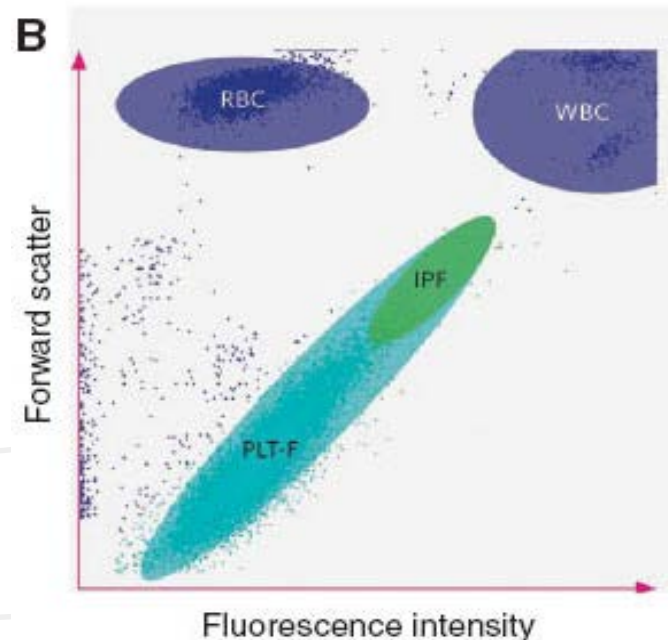
- Forward scatter (Y-as)
- Fluorescentie (x-as): RNA-bindende fluorochromen (polymethine/oxazine)

Sysmex XE (2100/5000)



RET/
PLT-O

Sysmex XN

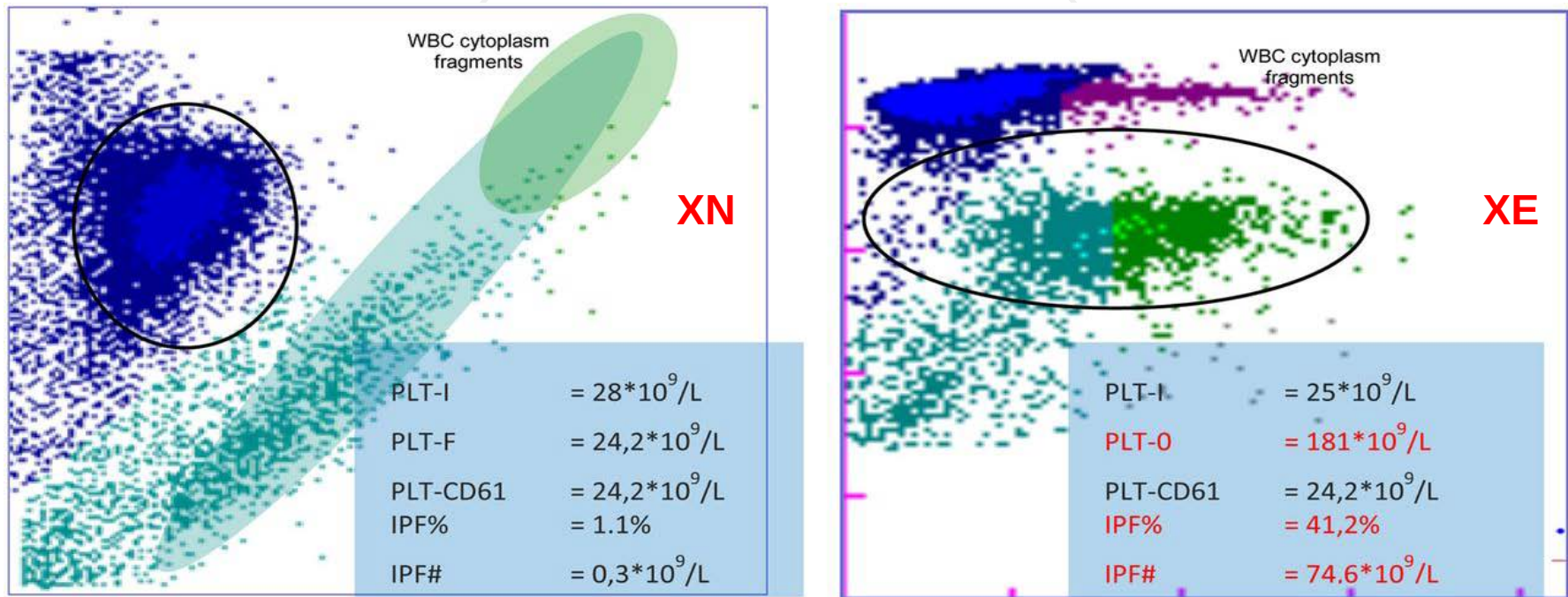


PLT-
F

Sysmex XN ⇔ Sysmex XE

→ Minder interferenties met Sysmex XN

Vb.: Patiënt met acute promyelocytenleukemie



Bron: Briggs et al. J Clin Pathol 2012;65:1024-1030

Referentiewaarden IPF

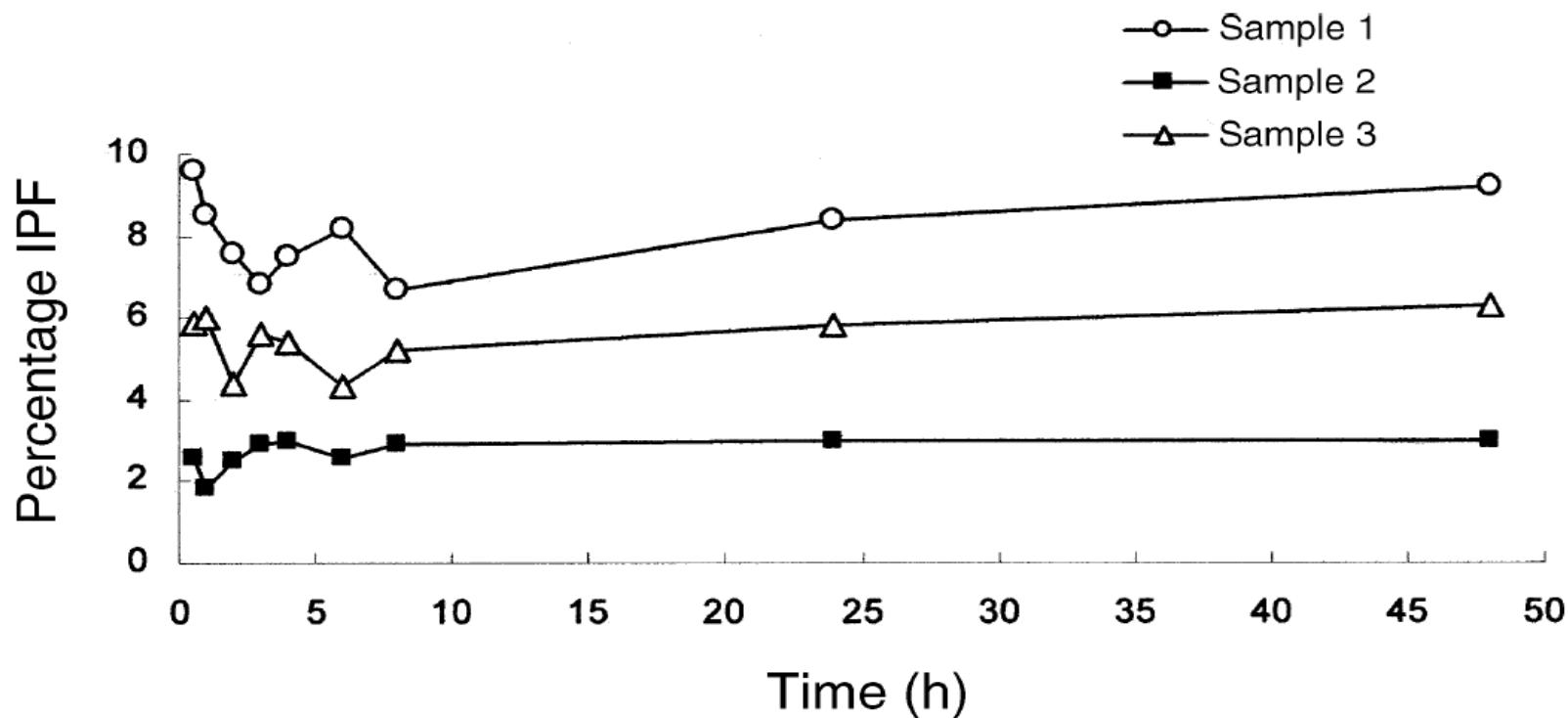
SYSMEX XE-2100/XE-5000

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

Stabiliteit IPF



Bron: Briggs et al. Br J Haematol 2004 (Sysmex XE2100)

Precisie

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

Bron: Sakuragi et al. Int J Hematol (2015)

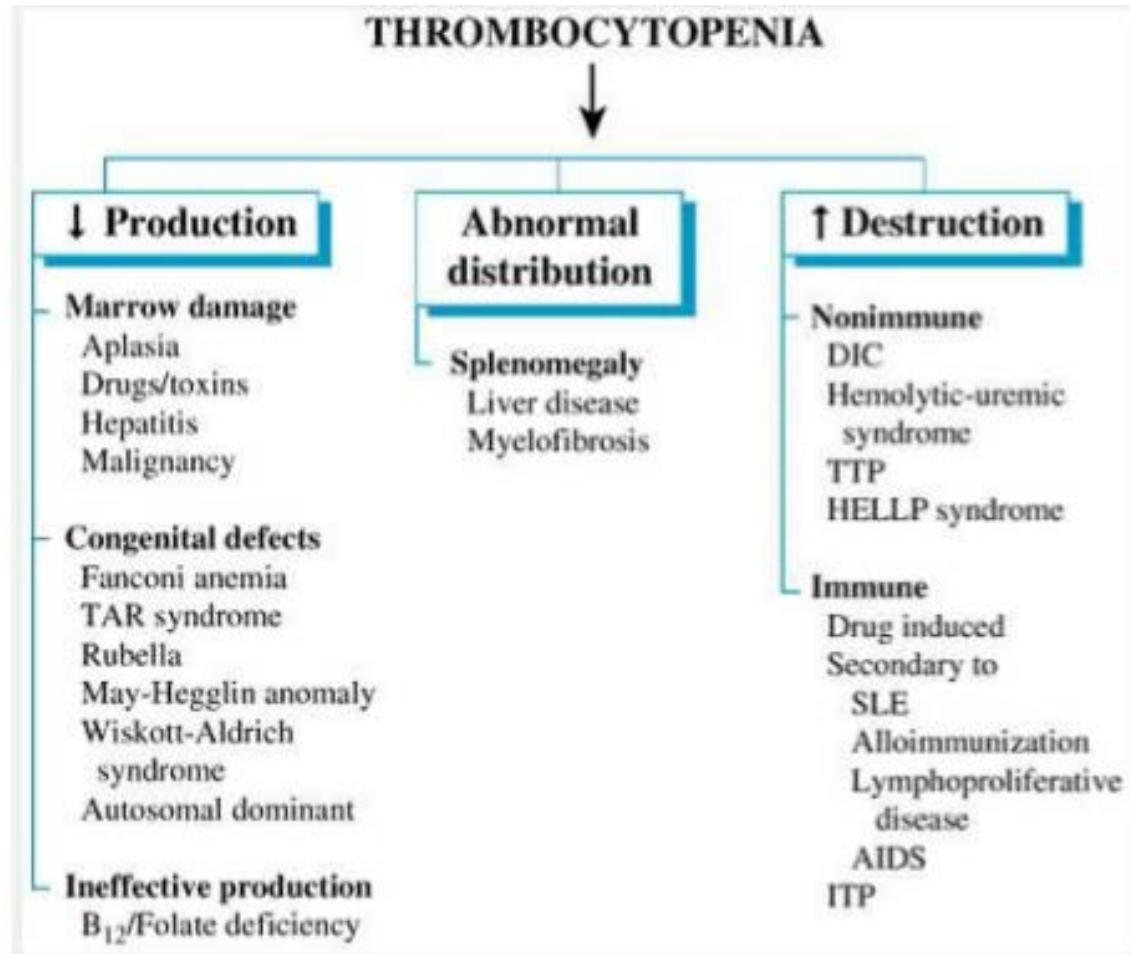
Nut IPF?

- **Diagnostisch**
- **Prognostisch**
- **Therapeutisch**

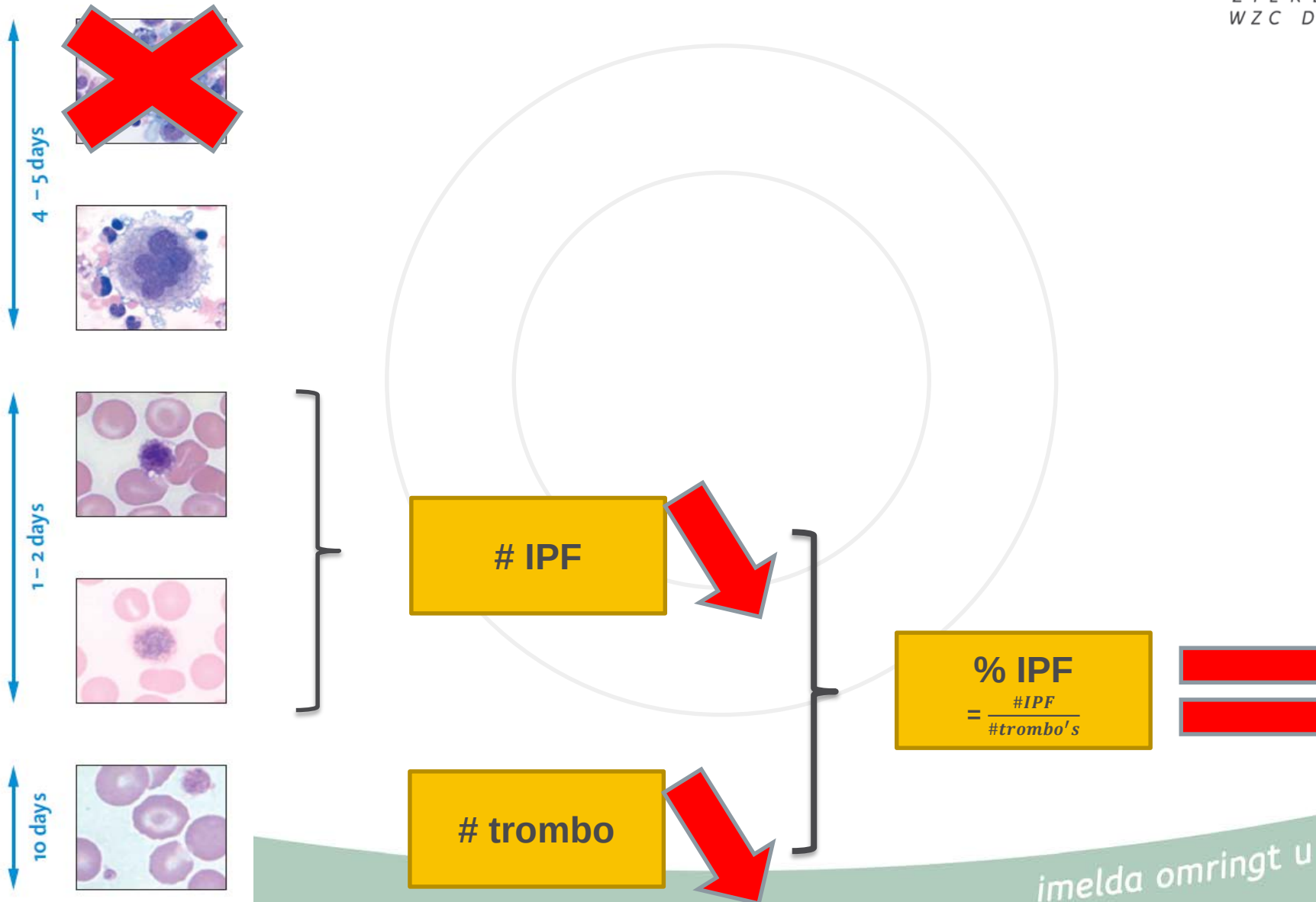
Diagnostisch

- DD trombocytopenie
- Diagnose van een acuut coronair syndroom
- DD hepatitis en cirrose bij chronisch leverfalen

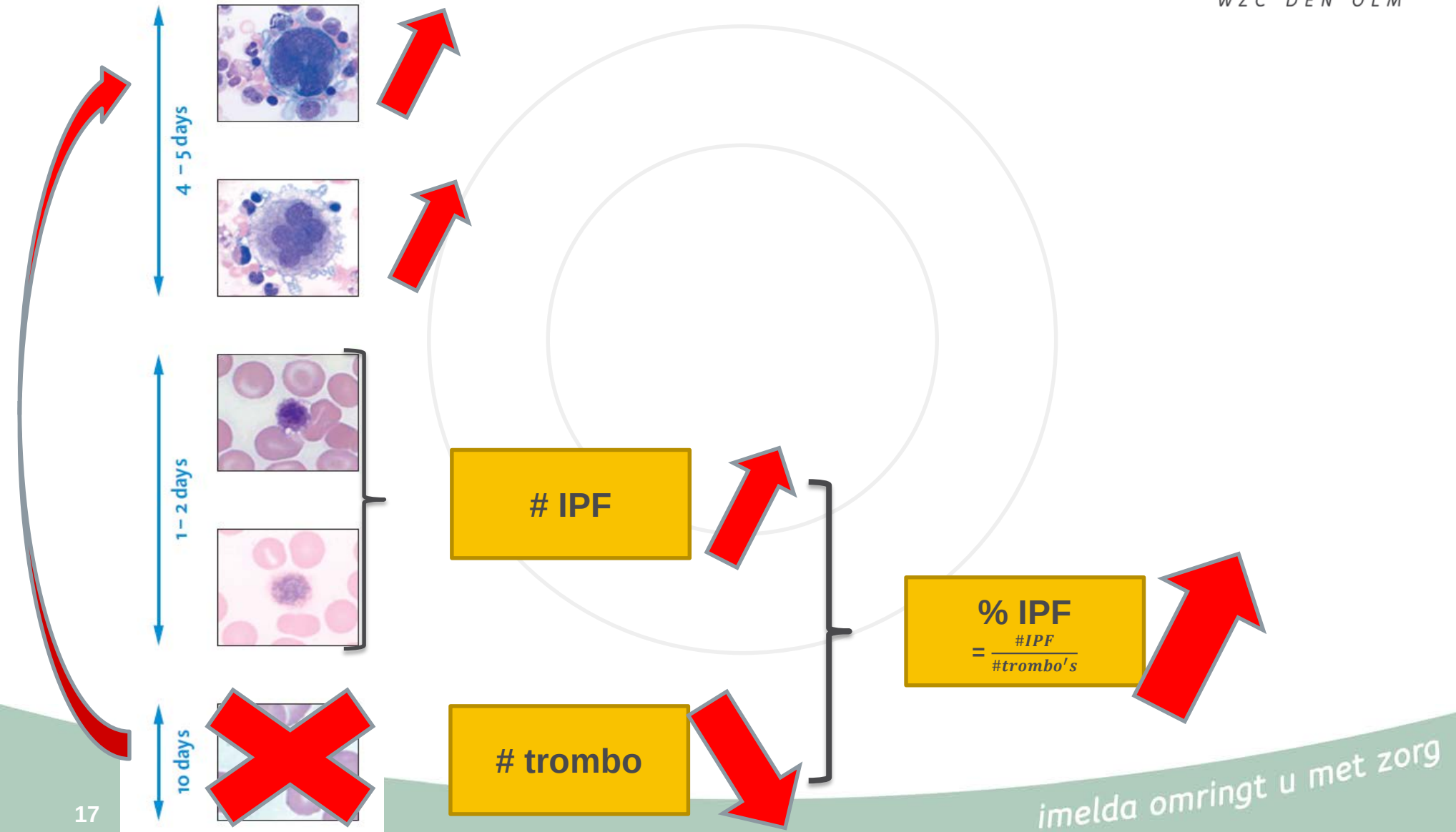
Diagnostisch: DD Trombocytopenie



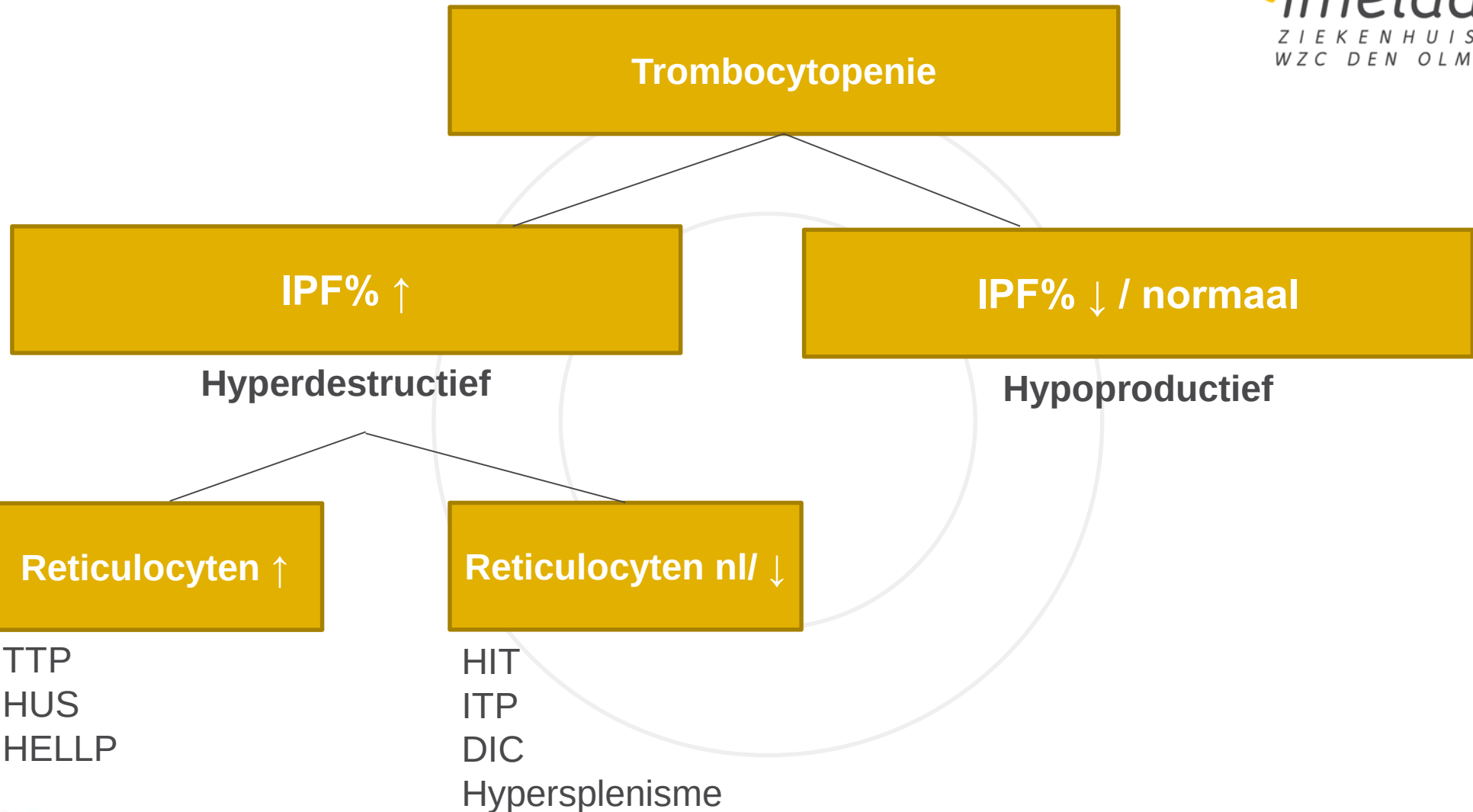
Productie onderdrukt



Verhoogde Afbraak/Perifeer verbruik



Diagnostisch: DD trombocytopenie

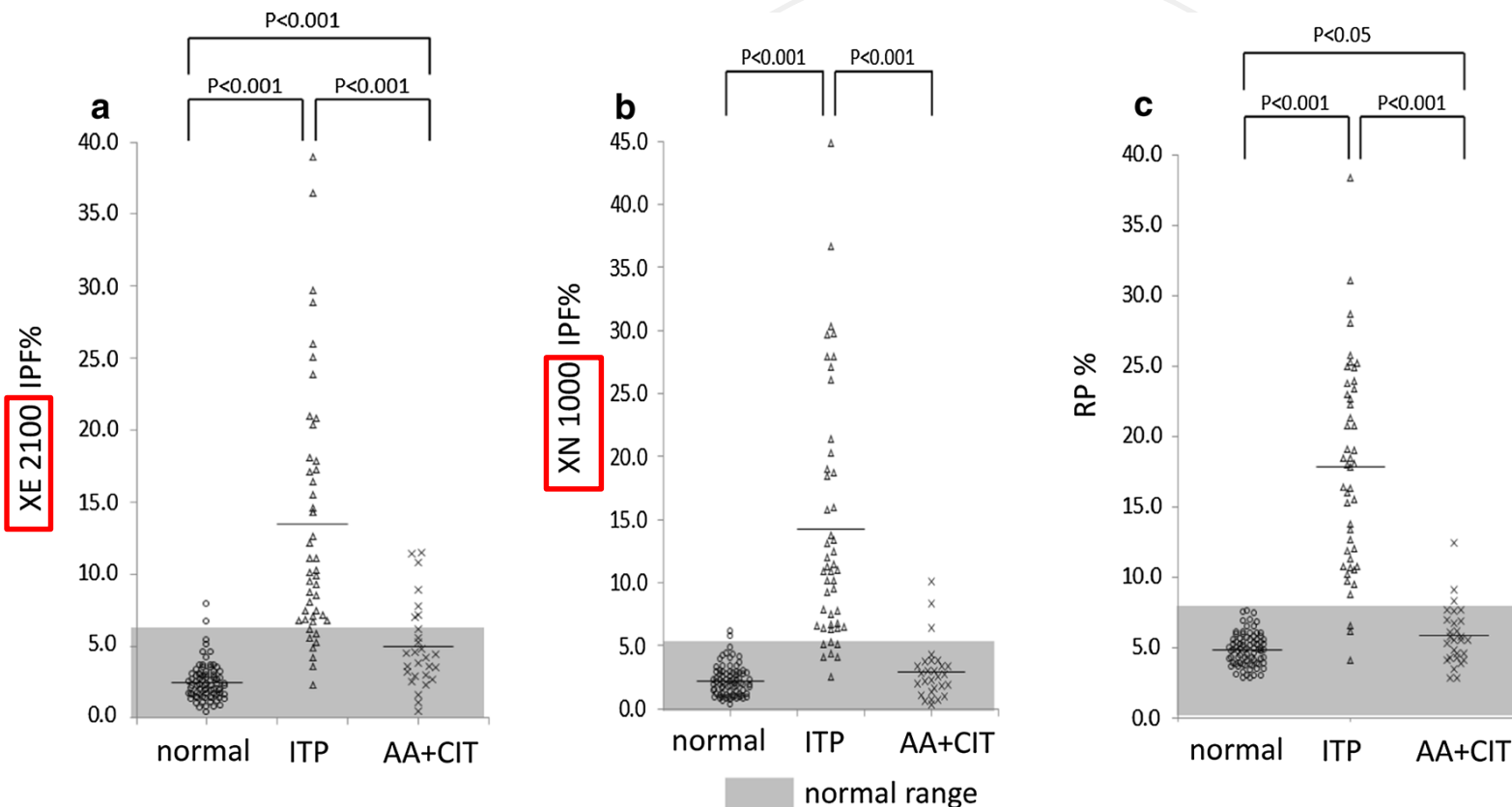


DD trombocytopenie

Hypoproduktieve ↔ Hyperdestruktieve

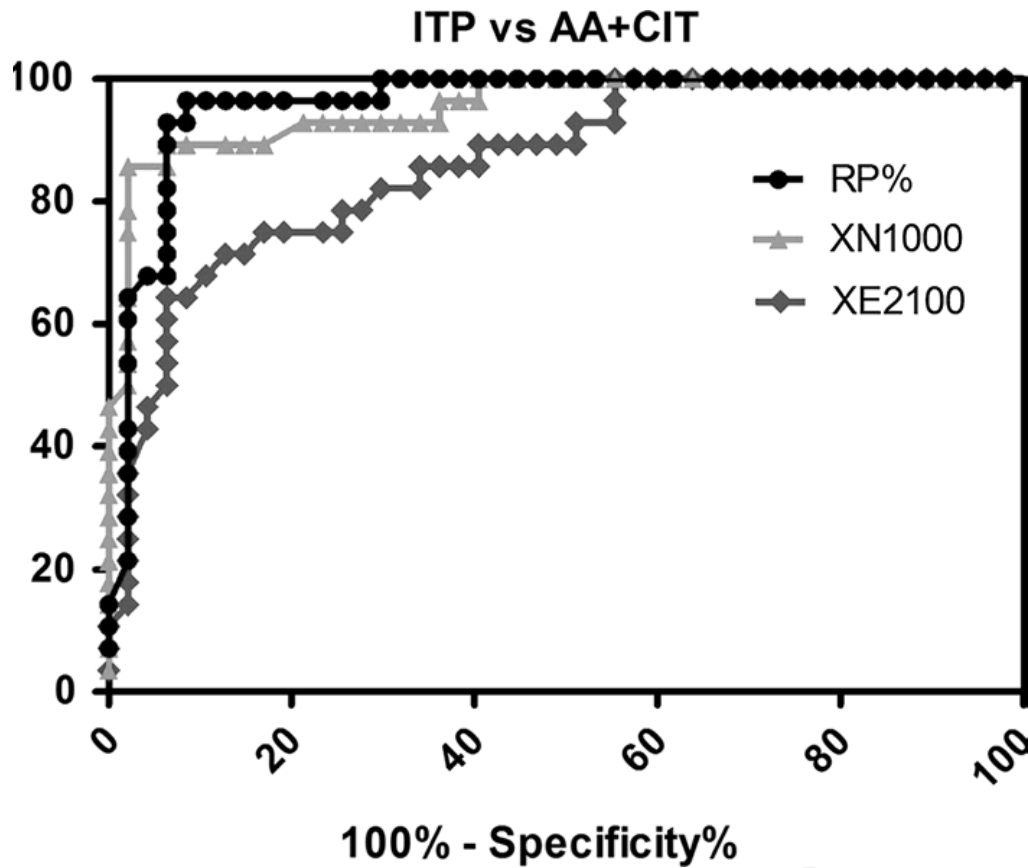
IPF% normaal

IPF% gestegen



n = 47 ITP
n = 28 hypoproduktief
18 AA
10 CIT
n = 80 controles

Bron: Sakuragi et al. Int J Hematol 2015



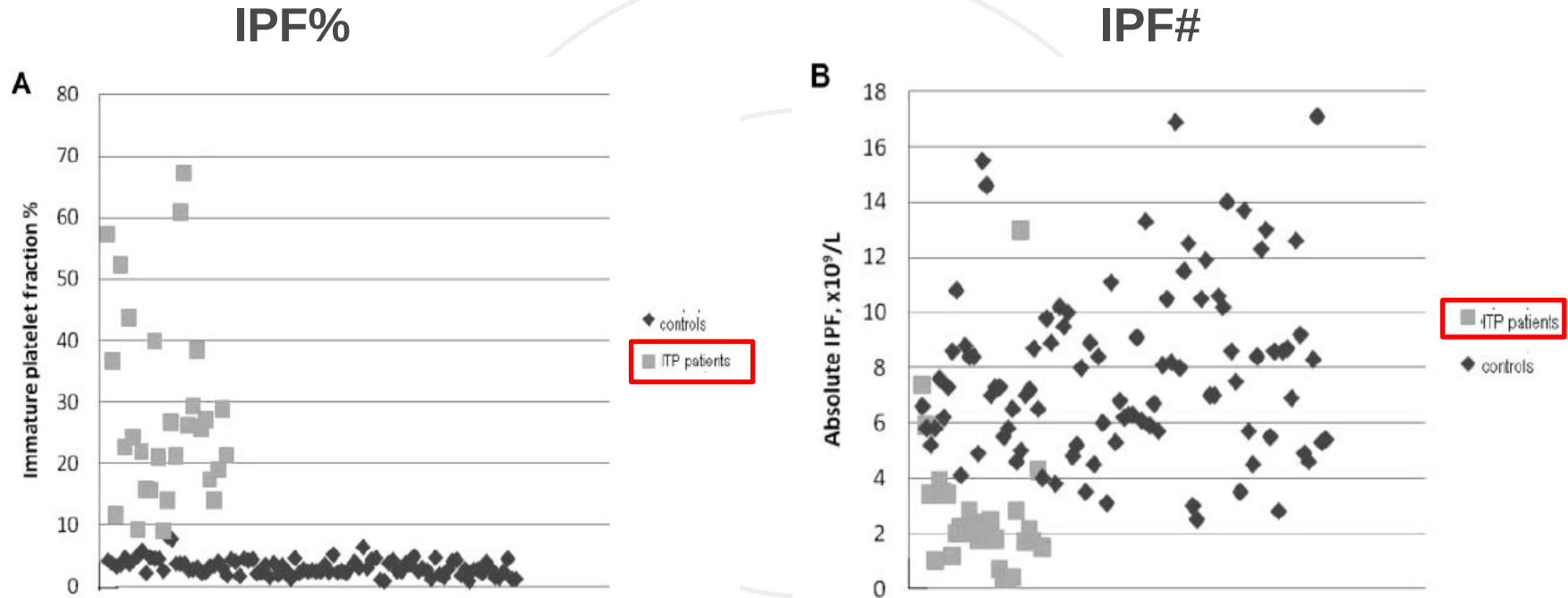
	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)
XE	83	75	84,8	72,4
XN	85,1	89,3	93	78
Flow	93,6	89,3	93,6	89,3

Bron: Sakuragi et al. Int J Hematol 2015

DD Trombocytopenie

→ ITP : IPF% ⇔ IPF#

$$\% \text{ IPF} = \frac{\# \text{IPF}}{\# \text{trombo's}}$$



Bron: Barsam et al. Blood 2011 (Sysmex XE2100)

DD trombocytopenie

$$\% \text{ IPF} = \frac{\# \text{IPF}}{\# \text{trombo's}}$$

Table 3. Comparison of percentage IPF and A-IPF for ITP patients and controls in this study and other studies reported in the literature

	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 $8.1 \times 10^9/L$).

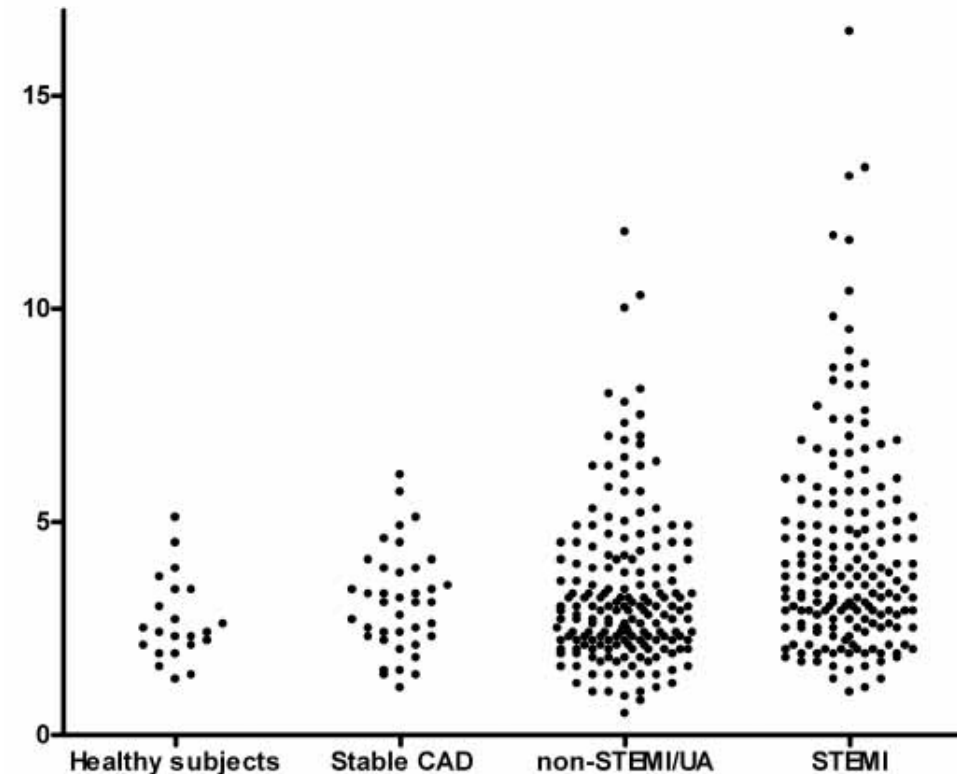
Bron: Barsam et al. Blood 2011

DD trombocytopenie: Besluit

- Perifere destructie/ verhoogde aanmaak ⇔ normale productie/onderdrukte aanmaak
 - ➔ Cut-off
- Impact?
 - ➔ Vermijden van beenmergonderzoek bij typische presentatie van ITP en verhoogde IPF%
 - ➔ Sneller beenmergonderzoek uitvoeren in geval van lage IPF%
 - ➔ Routine standaard parameter bij trombopenie?

Diagnose van een acuut coronair syndroom

Immature Platelet Fraction



- Sysmex XE5000
- 22 gezonde personen
- 39 stabiel coronair vaatlijden
- 182 non-STEMI
- 177 STEMI

→ patiënten met een non-STEMI, STEMI hebben een significant hogere IPF%

→ Cut-off?

→ Praktische toepassing?

Bron: Grove et al. Thromb Haemost. 2009

DD hepatitis en cirrose bij chronisch leverfalen

	Total platelet count ($\times 10^9/l$)		IPF %	
	Mean $\pm$ SD	Range	Mean $\pm$ SD	Range
Liver cirrhosis ($n = 20$)	58.8 $\pm$ 26.7	28–136	5.41 $\pm$ 1.71	3.0–9.5
Chronic hepatitis ($n = 56$)	143.5 $\pm$ 79.1	24–460	5.77 $\pm$ 3.04	1.1–15.3

- Cirrose: meestal diepere trombopenie
- Geen cirrose: bloedplaatjes#  $\rightarrow$ IPF%   $\rightarrow$ Score $\rightarrow$
 - >0 Geen cirrose
 - <0 Cirrose

MDA	CH	LC
MDA > 0	36 (64.3)	1 (5.0)
MDA < 0	20 (35.7)	19 (95.0)
Total	56 (100)	20 (100)

Vermijden leverbiopsie?
 $\rightarrow$ Meer onderzoek nodig

MDA, multivariate discriminant analysis; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis

Prognostisch

- Monitoring van beenmergherstel
- Risicostratificatie bij acuut coronair syndroom
- Prognose bij MDS-patiënten
- Voorspellen van sepsis bij patiënten op intensieve zorgen

Prognostisch: Monitoring van beenmergherstel

Immature platelet fraction measured on the Sysmex XN hemocytometer predicts thrombopoietic recovery after autologous stem cell transplantation

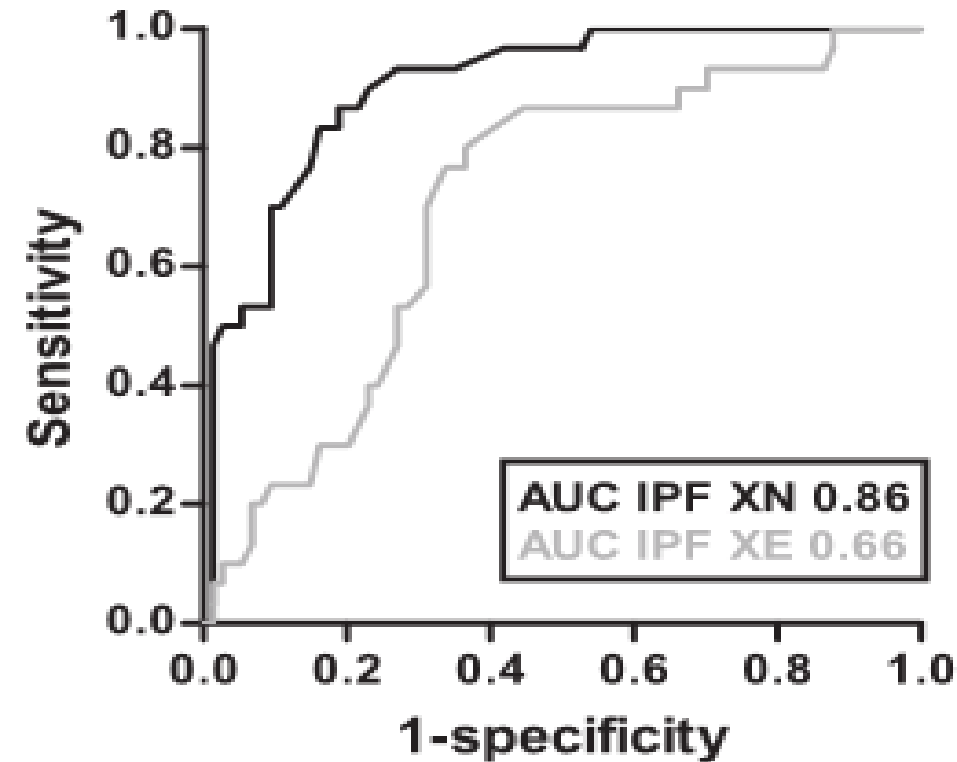
Noreen van der Linden¹, Lieke J.J. Klinkenberg¹, Steven J.R. Meex¹, Erik A.M. Beckers², Norbert C.J. de Wit¹, Lenneke Prinzen^{1*}

¹Central Diagnostic Laboratory, Maastricht University Medical Center, Maastricht; ²Department of Internal Medicine, Subdivision of Haematology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands

- Sysmex XN
- 16 patiënten met autologe beenmergtransplantatie
- Opvolgen van IPF%, IPF# en Bloedplaatjes#
 - ➔ IPF# stijgt 3 dagen voor bloedplaatjesstijging
 - ➔ IPF% stijgt 4 dagen voor bloedplaatjesstijging

Bron: Van der Linden et al. Eur J Haematol. 2014

Prognostisch (& therapeutisch): Monitoring van beenmergherstel



- Plaatjesregeneratie binnen 2 dagen:

Cut-off 5,3% IPF
Sensitiviteit: 47%
Specificiteit: 98%
PPV: 93%

➔ **Bloedplaatjestransfusie afwachten**

- **MAAR...**

- Kleine populatie/ verband?
- Bij sepsis minder bruikbaar?
- Wat bij transfusies?

➔ **Meer onderzoek nodig!**

Bron: Van der Linden et al. Eur J Haematol. 2014

Risicofraterificatie van ACS

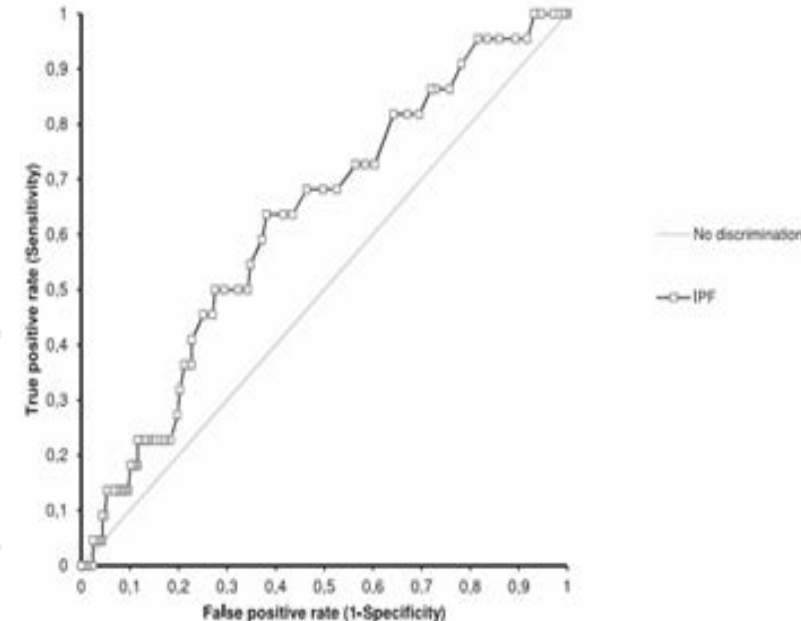
Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients

Insights from the AMI-Florence 2 Study

Francesca Cesari¹; Rossella Marcucci¹; Anna Maria Gori²; Roberto Caporale³; Alessandra Fanelli³; Giulia Casola¹; Daniela Balzi⁴; Alessandro Barchielli⁴; Serafina Valente¹; Cristina Giglioli¹; Gian Franco Gensini²; Rosanna Abbate¹

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, Thrombosis Centre, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence, Italy; ²Don Carlo Gnocchi Foundation Italy, Florence, Italy; ³Central Laboratory, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence, Italy; ⁴Epidemiology Unit, Local Health Unit 10, Florence, Italy

- 229 patiënten met een ACS
- IPF% (Sysmex XE2100)
- 1 jaar follow-up
- 29 patiënten cardiovasculaire +
→ IPF% significant hoger
- Cut-off 3,3%.
 - Sensitiviteit 63,6%
 - Specificiteit 61,8%



→ IPF% = onafhankelijke voorspeller van cardiovasculaire dood na een ACS

Association of Immature Platelets With Adverse Cardiovascular Outcomes



Homam Ibrahim, MD,*† Robert C. Schutt, MD,*† Bashar Hannawi, MD,*† Timothy DeLao, MLT,*
Colin M. Barker, MD,*† Neal S. Kleiman, MD*†

- IPF% en IPF# Sysmex XE2100
 - 89 patiënten met coronair vaatlijden
 - 31 maanden follow-up:
Ontstaan van “major adverse cardiovascular event” (MACE)
- ➔ hogere IPF% en/of IPF# ➔ meer MACE's

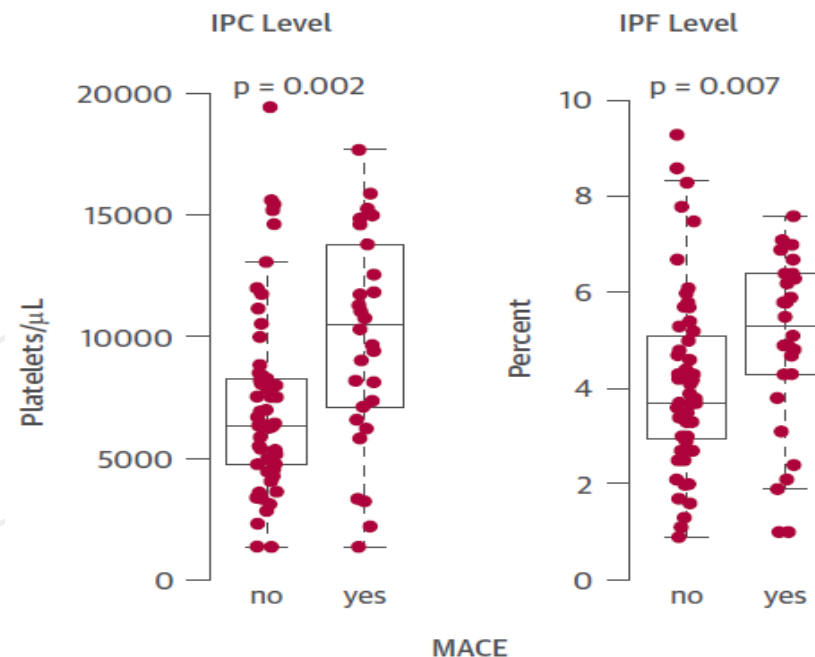
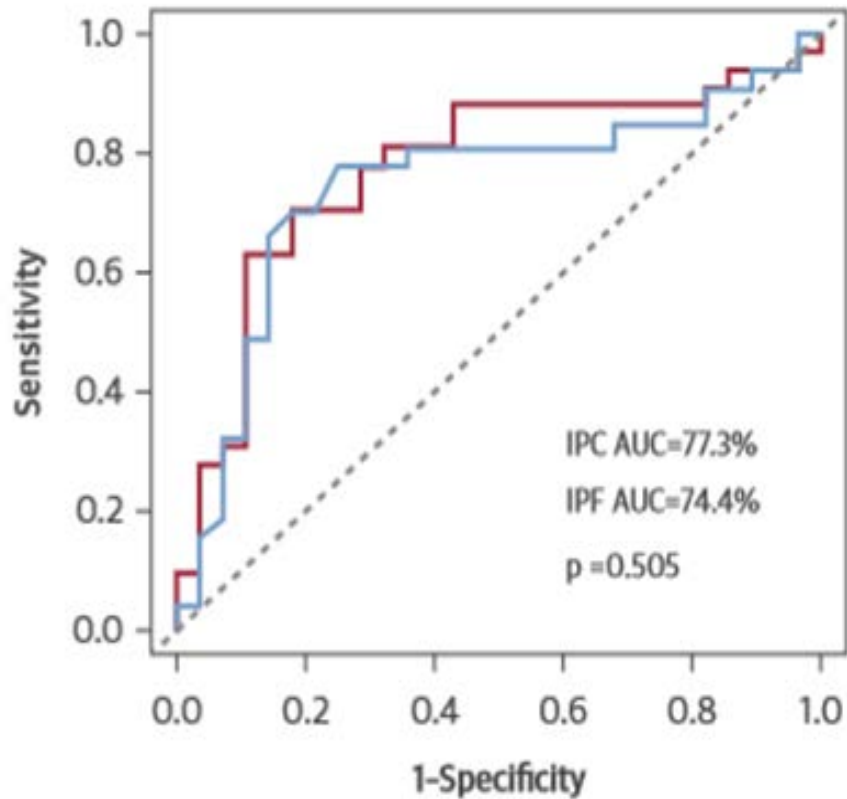


FIGURE 1 Box-and-Whiskers Plot of IPC and IPF Levels, Stratified by MACE at Follow-Up

Risicostratificatie van ACS



Cut-off IPF#: 7,632 immature bloedplaatjes/ μ L

Sensitiviteit: 70,7%

Specificiteit: 80,2%

MAAR: Verband = Causaal?!

Vergevorderde atherosclerose

→ inflammatoire markers ↑

→ trombopoietine ↑

→ IPF↑

→ **Meer onderzoek is nodig !**

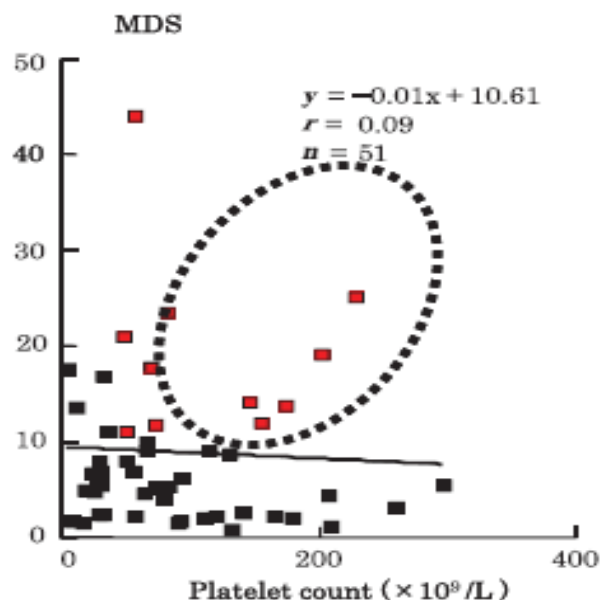
Prognostische informatie bij MDS

ORIGINAL ARTICLE

Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis

Naomi Sugimori¹, Yukio Kondo¹, Masami Shibayama², Mika Omote², Akiyoshi Takami³, Chiharu Sugimori¹, Ken Ishiyama¹, Hirohito Yamazaki¹, Shinji Nakao¹

¹Cellular Transplantation Biology, Division of Cancer Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medical Science; ²Department of Clinical Laboratory, Kanazawa University Hospital; ³Division of Transfusion Medicine, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan



- Sysmex XE2100
- 51 MDS patiënten:
 - ➔ 12 Aberrant hoge IPF% (bloedplaatjes $> 50 \times 10^9/L$ met IPF% $> 10\%$):
chromosomale abnormaliteiten (monosomie 7, Chromosoom 7/ 5q)
 - ➔ 39 Verwachte IPF%:
7 chromosomale afwijkingen (geen enkele monosomie 7)

Prognostische informatie bij MDS

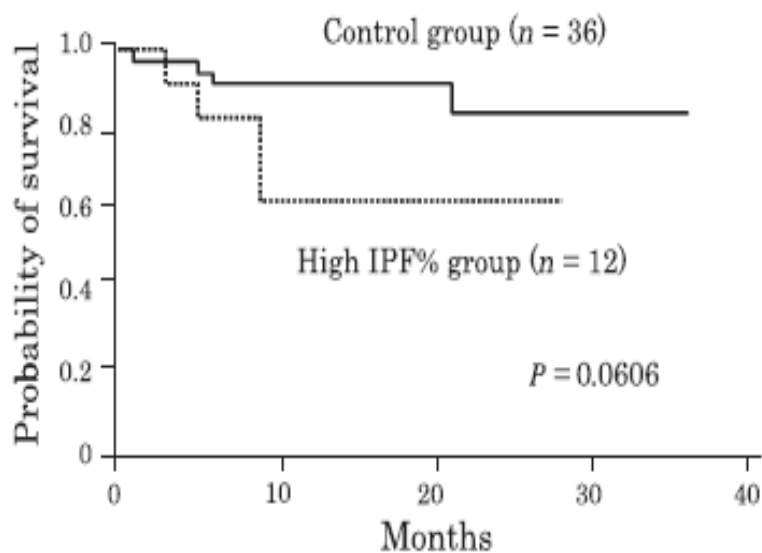
European Journal of Haematology ISSN 0902-4441

ORIGINAL ARTICLE

Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis

Naomi Sugimori¹, Yukio Kondo¹, Masami Shibayama², Mika Omote², Akiyoshi Takami³, Chiharu Sugimori¹, Ken Ishiyama¹, Hirohito Yamazaki¹, Shinji Nakao¹

¹Cellular Transplantation Biology, Division of Cancer Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medical Science; ²Department of Clinical Laboratory, Kanazawa University Hospital; ³Division of Transfusion Medicine, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan



Aberrant hoge IPF% bij MDS

➔ Complex karyotype (~ Monosomie 7)

➔ Slechte prognose

...**MAAR** meer onderzoek nodig!

Voorspellen van sepsis op ICU

De Blasi et al. Intensive Care Med 2013

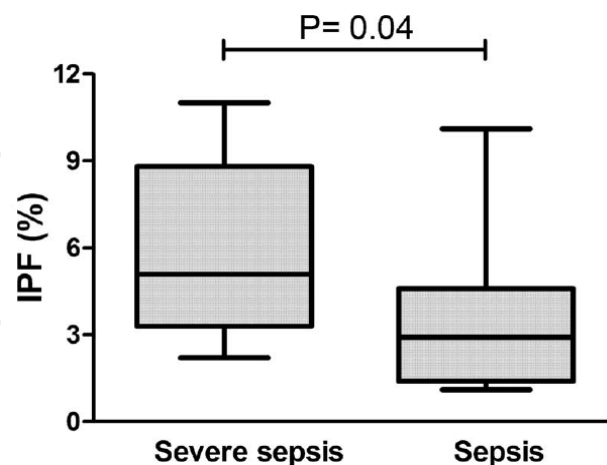
- Sysmex XE2100
- 64 ICU-patiënten zonder sepsis → 42/64 sepsis na 1 week
→ IPF% stijging gaat sepsis vooraf (+/- 2 dagen)

→ Cut-Off 4,7%

Sens.	56,2%
Spec.	90%.
PPV	85.7%
NPV	65.8%.

Hubert et al. Sci Rep. 2015

- Sysmex XE5000
- 41 ICU-patiënten
 - 12 severe sepsis
 - 11 niet-gecompliceerde sepsis
- IPF% ~ ernst van sepsis



Therapeutisch

- Beslissing tot bloedplaatjestransfusie
- Keuze van antiplaatjesmedicatie

Therapeutisch: Bloedplaatjestransfusie

- IPF% stijging 2 à 3 dagen voor bloedplaatjesstijging (na chemo/ SCTx)
→ afwachten
- IPF% ~ DD hyperdestructieve ⇔ hypoproduktieve trombopenie
→ Hulp bij keuze tot transfusie

Therapeutisch: keuze van antiplaatjesmedicatie

J Thromb Thrombolysis (2012) 33:137–142
DOI 10.1007/s11239-011-0665-7

Immature platelet fraction (IPF) determined with an automated method predicts clopidogrel hyporesponsiveness

Homam Ibrahim · Srinivas Nadipalli ·
Timothy DeLao · Sasidhar Guthikonda ·
Neal S. Kleiman

- Sysmex XE2100
- 29 gezonde vrijwilligers
- IPF%
 - ➔ 3 groepen
 - ➔ Week clopidogrel 75mg/dag
 - ➔ Herevaluatie plaatjesfunctie

Table 2 Platelet aggregation and PRI for all tertiles

	Baseline aggregation, PRI				Post-clopidogrel aggregation, PRI			
	Lower tertile	Middle tertile	Upper tertile	<i>P</i> value	Lower tertile	Middle tertile	Upper tertile	<i>P</i> value
2 μ M 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 μ M 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 μ M 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

ADP denotes adenosine diphosphate; PRI denotes platelet reactivity index

^a Mann–Whitney test comparing upper and lower tertiles

→ **Hoogste IPF% significant minder effect van clopidogrel**

→ **Cut-off 3,6%** (sensitiviteit: 85.7% / specificiteit: 81.8%.)

→ Switch therapie... Maar meer studies nodig

Wordt IPF gebruikt? rondvraag

HHZHLier: JA Rapporteren indien bepaald + opmerking (XN)

GZA: NEEN beschikbaar (XE5000), niet gerapporteerd

AZ Turnhout: NEEN beschikbaar (XN), niet gerapporteerd

AZ St-Lucas (Gent): NEEN beschikbaar (XN), niet gerapporteerd

AZ St-Jozef Malle: NEEN (herevaluatie na installatie XN)

Klina: NEEN beschikbaar, niet gerapporteerd

AZ Herentals: NEEN niet beschikbaar

UZA : NEEN niet beschikbaar

BESLUIT

- IPF = merker van de megakaryopoietische activiteit.
 - Snelle bepaling mogelijk
 - **Nut bij DD trombocytopenie**
 - ➔ Minder beenmergpuncties
 - **Nut bij monitoring van beenmergrecuperatie**
 - ➔ steun zijn bij de keuze tot bloedplaatjestransfusie
 - ~ Arteriële coronaire ziekte : diagnose/risicoanalyse/therapie
 - ~ aberrant karyotype met een slechtere prognose bij MDS-patiënten,
 - ~ Voorspellen van sepsis op intensieve zorgen
 - ~ DD hepatitis en levercirrose bij chronisch leverfalen
- ➔ Vele toepassingen, **MAAR** ook veel ????

To do's:

- **Analytische evaluatie IPF op Sysmex XN**
 - ➔ Stabiliteit / Precisie
- **Klinische evaluatie IPF op Sysmex XN**
 - ➔ IPF bestuderen bij trombopenische patiënten
 - ➔ IPF bestuderen bij MDS
 - ➔ IPF ⇔ MPV

Two concentric circles in a light gray color are centered on the page. The text 'Danku voor uw aandacht!' is positioned between the two circles.

Danku voor uw aandacht!