

Trombocytopenie en immuun-trombocytopenie bij volwassenaen

Sufia Amini, Mita Koesoebjono, Robbert Schouten, Martin Schipperus

Wat te doen bij een patiënt met een laag bloedplaatjesgetal?

Dit artikel geeft u handvatten. Het biedt een overzicht van de alarmsymptomen en de vele mogelijke oorzaken, doet suggesties voor de diagnostiek en geeft aan wanneer u de patiënt moet doorverwijzen naar de tweede lijn. Tot slot gaan we nader in op de diagnose ‘immuuntrombocytopenie (ITP)’ en de begeleiding van deze patiënten.

CASUS: EEN JONGE VROUW MET VERMOEIDHEIDSKLACHTEN

Mevrouw Breedveld komt op uw spreekuur. Ze is 30 jaar en heeft vermoeidheidsklachten zonder duidelijke alarmsymptomen. U heeft 2 dagen geleden bij haar een algemeen bloedbeeld geprikt. Nu heeft het laboratorium u gebeld met de uitslag: mevrouw heeft een bloedplaatjesgetal van $21 \times 10^9/L$; Hb en leukocyten zijn normaal. U heeft geen eerder laboratoriumonderzoek om mee te vergelijken. Nu heeft u mevrouw met spoed teruggevraagd op het spreekuur. Anamnestiche heeft ze geen actief bloedverlies, wel heeft ze kleine, paarsrode, niet-weg-drukbaare vlekjes op de huid.

TROMBOCYTOPENIE EN BLOEDINGEN

Bij een bloedplaatjesgetal $< 150 \times 10^9/L$ is er sprake van trombocytopenie. De eerste stap bij een recent gevonden trombocytopenie is het inschatten van de ernst van de stollingsstoornis:¹

- mild ($100-150 \times 10^9/L$)
- matig ($50-100 \times 10^9/L$)
- ernstig ($< 50 \times 10^9/L$)

Het gaat echter niet alleen om het trombocytengenetal, maar ook om eventuele bloedingen. Daarvoor wordt vaak de WHO-bloedingsschaal gebruikt:

- graad 0: geen bloeding
- graad 1: petechiën
- graad 2: mild bloedverlies, klinisch significant
- graad 3: bloedverlies waarvoor de patiënt een transfusie nodig heeft
- graad 4: fors bloedverlies, retinale of intracranieële bloeding

Bij ernstige trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/L$) en bij niet-ernstige trombocytopenie met bloedingssneiging is spoedoverleg geïndiceerd met de internist/hematoloog. Daarbij is het belangrijk te beseffen dat patiënten vaak pas klinisch relevante bloedingen krijgen bij een bloedplaatjesgetal $< 30 \times 10^9/L$.²

CASUS (VERVOLG)

Mevrouw Breedveld heeft petechiën bij een ernstige trombocytopenie. Er zijn geen andere tekenen van [uitwendig] bloedverlies. Ook zijn er geen alarmsymptomen zoals neurologische symptomen, acute nierinsufficiëntie, koorts, nachtzweeten of lymfadenopathie. Na overleg met de dienstdoende internist stuurt u mevrouw Breedveld in naar het ziekenhuis met de vermelding ‘ernstige trombocytopenie met [milde] bloedingssneiging’ (WHO-bloedingsschaal graad 1).

ALARMSYMPTOMEN

Naast de bepaling van het trombocytengenetal en het lichamelijk onderzoek naar bloedingen is het van belang om te vragen naar alarmsymptomen en bijzondere situaties om de urgentie van een eventuele verwijzing te bepalen [figuur].

Indicaties voor spoedverwijzing

- (Bloedingssneiging bij) ernstige trombocytopenie
- Tekenen van hemolyse: recent ontstane ernstige anemie (en, indien bekend: kalium, LDH, ASAT en bilirubine verhoogd, haptoglobine verlaagd)
- Verslechterde nierfunctie in combinatie met trombocytopenie: kans op trombotische micro-angiopathie (TMA)
- Neurologische symptomen zoals hoofdpijn, sufheid en focale uitvalsverschijnselen. Denk aan trombocytopenische trombotische purpura (TTP). Dit ziektebeeld is zeer zeldzaam, maar verloopt over het algemeen fulminant en heeft onbehandeld een hoge mortaliteit

Indicaties voor overleg met de internist/hematoloog

- Bloedingssneiging bij niet-ernstige trombocytopenie ($> 50 \times 10^9/L$)
- Afwijkingen in de andere bloedcellijnen (anemie en/of leukopenie)
- Noodzaak voor een invasieve ingreep bij (ernstige) trombocytopenie
- Zwangerschap bij ernstige trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/L$)
- Trombocytopenie in combinatie met afvallen, nachtzweeten, verminderde eetlust en/of lymfadenopathie (overweeg hematologische maligniteit)
- Trombocytopenie in combinatie met koorts na een recent bezoek aan de tropen
- Trombocytopenie in combinatie met trombose of miskramen in de voorgeschiedenis

DE KERN

- Een bloedplaatjesgetal $< 50 \times 10^9/L$ met tekenen van bloeding [petechiën, hematomen, slijmvliesbloedingen] is een indicatie voor spoedoverleg met een internist/hematoloog.
- Bij milde trombocytopenie zonder bloedingen is het raadzaam om binnen enkele weken het bloedonderzoek te herhalen.
- Immuntrombocytopenie (ITP) is een diagnose per exclusionem nadat onderliggende oorzaken zijn uitgesloten.

DIAGNOSTIEK ALS ER GEEN ALARMSYMPTOMEN ZIJN

Het bloedonderzoek

Als er geen sprake is van bloedingen, ernstige trombocytopenie en/of alarmsymptomen, moet bij een recent gevonden trombocytopenie als eerste een pseudotrombocytopenie worden uitgesloten. Een fout-positieve testuitslag kan ontstaan door klontering van trombocyten in de EDTA-bloedbuis. Vaak zullen laboratoria dit constateren en vragen om een nieuwe bloedafname. Om pseudotrombocytopenie uit te sluiten moet de telling óók in een citraatbuis uitgevoerd worden.

Als de patiënt een geïsoleerde matige trombocytopenie heeft (bloedplaatjes $50-100 \times 10^9/L$ zonder bloedingen of alarmsymptomen), is het voldoende om het bloedonderzoek binnen 1-2 dagen te herhalen. Bij een geïsoleerde milde trombocytopenie (bloedplaatjes $100-150 \times 10^9/L$) kan dit ook na 1-2 weken.

Anamnese

De meeste patiënten met een trombocytopenie hebben geen klachten. Vraag, om de ernst en de noodzaak tot (spoed)verwijzing in te schatten, naar tekenen van een bloedingneiging zoals blauwe plekken, paarsrode vlekjes en/of tekenen van uitwendig bloedverlies. Vraag ook naar de ernst en duur van de bloedingen, en naar het type: huid, slijmvlies (bloedneuzen, bloedblaren in de mond), menstruatie, hematurie, gastro-intestinaal, nabloeden na tandheelkundige ingrepen.

Virusinfecties, recente vaccinaties en systeemziekten kunnen een secundaire trombocytopenie veroorzaken. Spontane abortus, intra-uteriene vruchtdood en trombo-embolieën kunnen duiden op een antifosfolipidensyndroom. Vraag verder naar zwangerschapswens, middelengebruik (alcohol), hobby's (contactsporten), maagklachten of een bewezen infectie met *Helicobacter pylori*. Ook is het raadzaam om alle medicatie langs te lopen: is trombocytopenie daarbij als bijwerking beschreven?

Lichamelijk onderzoek

Stel bij het lichamelijk onderzoek type en ernst van de bloedingen vast (huid, slijmvlies) en gradeer ze met de

WHO-bloedingsschaal. Onderzoek de grootte van lever en milt, en zoek naar lymfadenopathie en klinische tekenen van een trombosebeen. Overweeg ook een oriënterend neurologisch onderzoek.

Aanvullend onderzoek

In de huisartsenpraktijk is het belangrijk snel de oorzaken en ziektebeelden te herkennen die direct behandeling vereisen. Als er geen sprake is van spoedeisende klachten, kan aanvullend onderzoek naar chronische trombocytopenie worden ingezet. De [figuur] geeft een (niet-uitputtend) overzicht.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

De lijst van mogelijke oorzaken van een trombocytopenie is lang en niet heel overzichtelijk [tabel]. Ze zijn grofweg te verdelen in:

- verminderde aanmaak (vaak door een beenmergprobleem)
- verhoogde afbraak en verbruik (vaak door medicatie, infecties of een auto-immuunfenomeen)

Aanmaakproblemen

Bloedplaatjes worden aangemaakt in het beenmerg onder invloed van trombopoëetine. Die aanmaak kan aangetast worden door een ziekte, bijvoorbeeld een hematologische of solide maligniteit, of door medicatie (chemotherapie), bestraling of middelengebruik (alcohol). Ook een tekort aan bouwstoffen zoals foliumzuur of vitamine B₁₂ kan leiden tot een gestoorde aanmaak. Tot slot kan een afweerstoornis de aanmaak ontregelen, zoals bij immuntrombocytopenie (ITP).

Afbraak en verbruik

Gezonde bloedplaatjes leven 8-10 dagen. Versnelde afbraak kan optreden bij een afweerstoornis zoals systemische lupus erythematoses en ITP, maar ook bij virusinfecties en bij sepsis. Er zijn ook zeldzamere ziektebeelden, zoals trombocyto-



Stel bij het lichamelijk onderzoek type en ernst van de bloedingen vast [huid, slijmvlies] en gradeer ze met de WHO-bloedingsschaal.

Foto: Shutterstock

Tabel

Differentiaaldiagnose van trombocytopenie

Pseudotrombocytopenie	Plaatjesaggregatie in de EDTA-buis bij een in vivo normaal bloedplaatjesaantal
Verminderde aanmaak	Primaire beenmergaandoeningen [myelodysplastisch syndroom, infiltratie van maligne aandoeningen] Medicamenteus, toxisch, bestraling, alcohol Minder aanmaak van trombopoëetine in de lever Tekort aan foliumzuur- of vitamine B ₁₂ Erfelijke aandoening Hypo- of hyperthyreoïdie
Toegenomen afbraak of verbruik	Auto-immuunziekte [ITP, SLE] Medicatie [heparine, NSAID, penicilline] Infectie [malaria, dengue, hiv, HCV, CMV, EBV, rubella] Diffuse intravasale stolling Von Willebrandziekte type 2B Hypersplenisme Trombotische microangiopathie [TTP, HUS] Antifosfolipidensyndroom

ITP = immuutrombocytopenie; SLE = systemische lupus erythematoses; NSAID = niet-steroidale ontstekingsremmers; HCV = hepatitis C-virus; CMV = cytomegalovirus; EBV = Epstein-Barrvirus; TTP = trombotische trombocytopenie purpura; HUS = hemolytisch-uremisch syndroom.

penische microangiopathieën. Dit zijn ernstige acute ziektebeelden waarbij in korte tijd eindorganen zoals de nieren of de hersenen beschadigd raken door beschadiging van de vaatwand en diffuse vorming van microtrombi. Deze patiënten moeten met spoed onderzocht en behandeld worden.³

CASUS [VERVOLG]

Het aanvullende onderzoek in het ziekenhuis levert geen duidelijke verklaring op voor een secundaire trombocytopenie. Het bloedonderzoek wordt herhaald en de trombocytopenie lijkt te persisteren zonder andere labafwijkingen of aanwijzingen voor secundaire oorzaken. Op de polikliniek stelt de hematoloog de diagnose ITP.

IMMUUNTROMBOCYTOPENIE (ITP)

Hét kenmerk van ITP is een geïsoleerde trombocytopenie (bloedplaatjesgetal $< 100 \times 10^9/L$).⁴ ITP is een verworven auto-immuunziekte waarvan de pathofysiologie voor een belangrijk deel nog niet is opgehelderd.⁵ Grofweg onderscheidt men primaire en secundaire ITP. Bij patiënten met secundaire ITP (18-38%) kan een oorzaak worden aangewezen zoals een infectie, vaccinatie of auto-immuunziekte. De 62-82% bij wie de oorzaak onbekend blijft, heeft primaire ITP.⁶ Nederland telt ongeveer 1700 volwassenen met de diagnose ITP. De incidentie is 1-4 per 100.000 patiëntjaren en stijgt met de leeftijd. In de leeftijdsgroep < 60 jaar lijken ITP-patiënten overwegend vrouwen te zijn; in leeftijdsgroepen > 60 jaar zijn ze even vaak man als vrouw. Bij ruim de helft van de patiënten met de diagnose ITP is de trombocytopenie zelflimiterend.⁷ ITP komt relatief vaak voor op de kinderleeftijd, maar bij ongeveer 4 van de 5 kinderen verdwijnen de klachten binnen enkele weken tot een jaar. Bij kinderen met ITP is de bloedingsneiging bepalend voor de behandeling.

Diagnostiek

De diagnose ITP wordt gesteld per exclusionem. In de tweede lijn wordt uitgebreide diagnostiek ingezet om mogelijke onderliggende oorzaken uit te sluiten. Een vermoeden van ITP is ongeacht de leeftijd van de patiënt geen indicatie voor een beenmergpunctie.⁸ Alleen een vermoeden van een onderliggende ziekte (myelodysplastisch syndroom, maligniteit) kan aanleiding zijn voor een beenmergpunctie.

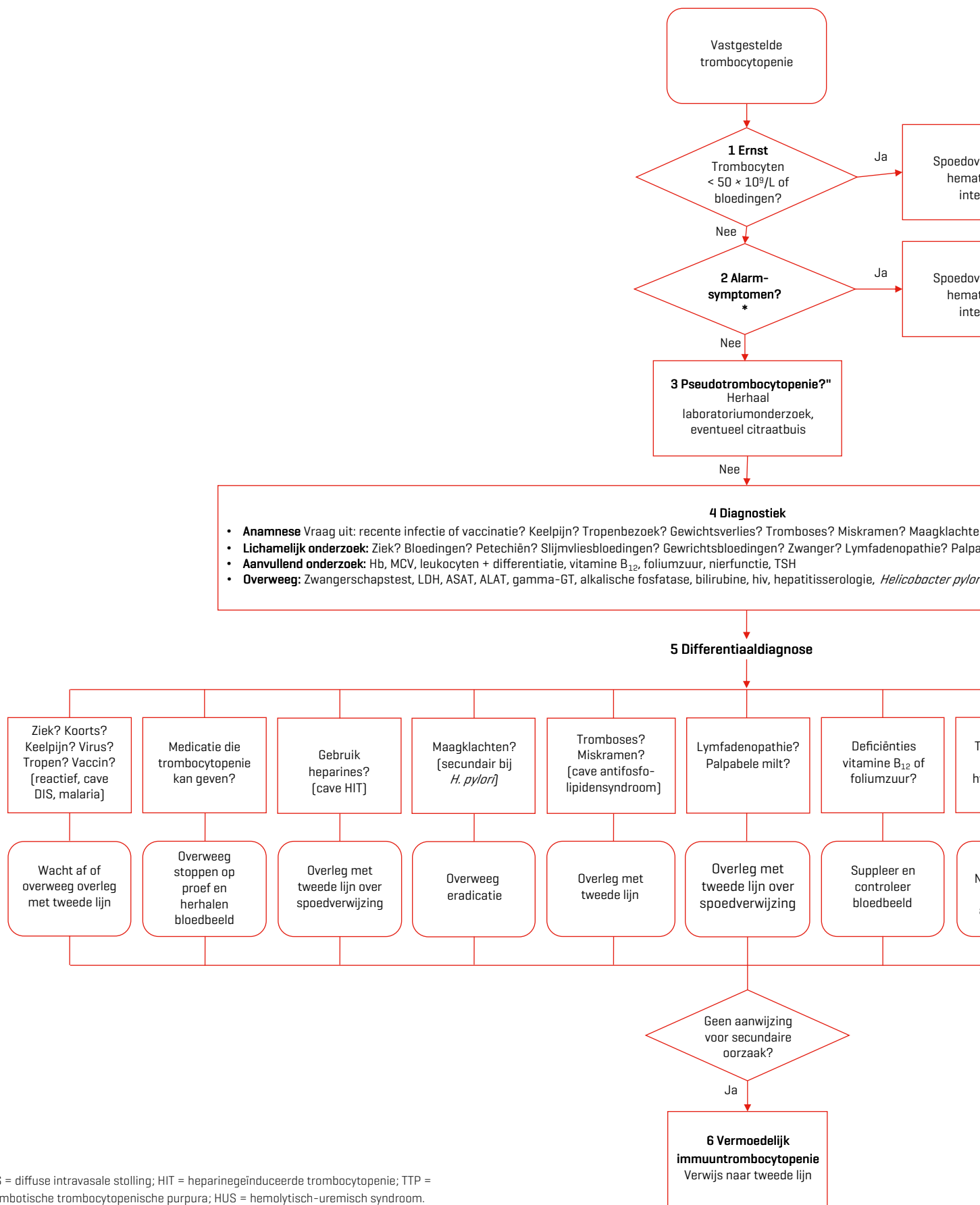
Beleid

Een internist/hematoloog start de behandeling. De patiënt krijgt eerst hoge doses intraveneus dexamethason en bij ernstige bloedingsneiging ook intraveneus immunoglobuline (IVIG).^{2,9} Indien de ziekte niet op de behandeling reageert of terugkeert, zal men beginnen met intraveneus rituximab om B-cellen te onderdrukken en zo de afbraak van de bloedplaatjes te remmen, of met een trombopoëtinereceptoragonist om meer bloedplaatjes aan te maken. Vervolgens kijkt men naar combinatietherapieën en als laatste kan een miltectomie worden overwogen.²

Patiënten die langdurig (langer dan 6 maanden) stabiel zijn, komen weer onder behandeling bij de huisarts. Er is geen standaardadvies voor de frequentie van bloedplaatjesbepalingen; dat gebeurt op geleide van klachten, zoals bloedingen of petechiën. Het is dus belangrijk dat deze patiënten contact opnemen met hun huisarts als ze bloedingen hebben. We spreken van chronische ITP als de trombocytopenie langer dan 12 maanden aanhoudt. Dit betekent vaak meerdere behandelingen met immunosuppressiva, zoals IVIG, rituximab en dexamethason, of mogelijk levenslange behandelingen met trombopoëtinereceptoragonisten en mycophenolaatmofetil of azathioprine. Veel patiënten met chronische ITP (22-58%) hebben invaliderende moeheidsklachten. Waardoor de moeheid ontstaat is niet duidelijk. Uit onder-

Figuur

Diagnostiek en beleid bij trombocytopenie



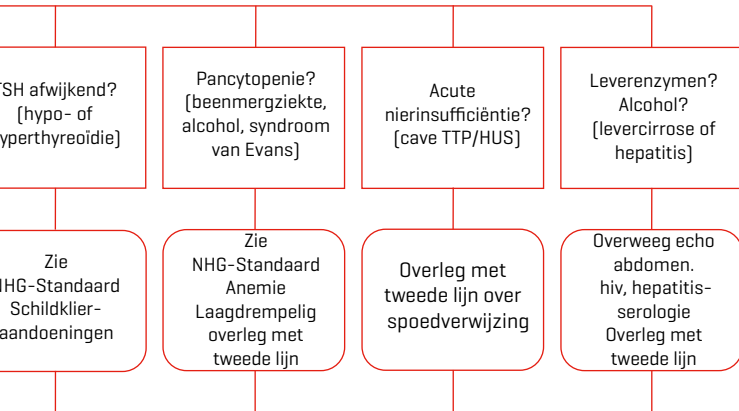
DIS = diffuse intravasale stolling; HIT = heparinegeïnduceerde trombocytopenie; TTP = trombotische trombocytopenische purpura; HUS = hemolytisch-uremisch syndroom.

Overleg met
hematoloog/
nephroloog/
nervenspecialist

Overleg met
hematoloog/
nephroloog/
nervenspecialist

* Alarmsymptomen waarbij patiënt
direct moet worden ingestuurd
naar de tweede lijn:
hemolyse, acute nierinsufficiëntie,
neurologische symptomen

Medicatie? Loop medicatielijst langs.
Medicatie? Trombosebeven? Dyspneu?



zoek blijkt dat bij een aanzienlijk deel de kwaliteit van leven ernstig is aangetast, ondanks een normaal bloedplaatjesgetal. Tijdige herkenning, begeleiding en behandeling van vermoeidheidsklachten is daarom van groot belang voor deze patiënten.¹⁰⁻¹²

Indicaties voor trombocytentransfusie

Spontane bloedingen lijken in de meeste onderzoeken pas op te treden bij een bloedplaatjesgetal $\leq 10 \times 10^9/L$. Dit is de grens voor een profylactische trombocytentransfusie, maar bij een geplande invasieve ingreep kan het goed zijn om een hoger bloedplaatjesgetal na te streven. In de anesthesiologie en transfusiegeneskunde houdt men de volgende waarden aan:¹³

- bij grote ingrepen (neurochirurgische of oogheekkundige ingrepen, behalve cataract): $> 100 \times 10^9/L$
- bij kleine chirurgische ingrepen, zoals het plaatsen van drains of lijnen, biopsieën, pacemakerimplantatie en tand- en kiesextracties: $> 50 \times 10^9/L$
- bij ingrepen met een laag risico, zoals een EMG, endoscopie zonder biopsie, blaaskatheter of maagsonde inbrengen: $> 20 \times 10^9/L$

Instructies en adviezen voor de patiënt

ITP-patiënten met een bloedplaatjesgetal $< 30 \times 10^9/L$ kunnen beter geen contactsporten beoefenen (voetbal, rugby, vechtsporten) of sporten waarbij je kunt vallen (wielrennen, skiën, snowboarden). Ook het gebruik van NSAID's moet worden afgeraden.

Voor alle ITP-patiënten gelden de volgende adviezen:

- als uw tandarts een ingreep of operatie plant, geef dan tijdig aan dat u ITP heeft;
- meld een zwangerschapswens aan uw huisarts vanwege mogelijke bijwerkingen van de medicatie op de foetus en het bloedingsrisico tijdens de bevalling;
- zoek begeleiding en behandeling bij vermoeidheid en stress.

Wijs de patiënt verder op het bestaan van de ITP Patiëntenvereniging Nederland en de Keuzehulp behandelingen voor ITP. ■

LITERATUUR

1. Arnold DM, Cuker A. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis. Waltham (MA): UpToDate, 2023.
2. Schipperus MR, Nelson VS, Amini SM. Immuntrombocytopenie (ITP): hoofdpunten uit de richtlijn van 2020 met aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling. Nederlands Tijdschrift voor Hematologie 2021;18:20-8.
3. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. Blood 2010;116:4060-9.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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;113:2386-93.

-
5. Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2020;27:423-9.
 6. Schifferli A, Cavalli F, Godeau B, Liebman HA, Recher M, Imbach P, et al. Understanding immune thrombocytopenia: looking out of the box. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:613192.
 7. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia. *Hämostaseologie* 2019;39:238-49.
 8. Mahabir VK, Ross C, Popovic S, Sur ML, Bourgeois J, Lim W, et al. A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013;90:121-6.
 9. Mithoowani S, Arnold DM. First-line therapy for immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2019;39:259-65.
 10. Van Dijk WE, Nap-van der Vlist MM, Knoop H, Schutgens RE. Possible targets to reduce fatigue in chronic immune thrombocytopenia patients: an explorative study. *TH Open* 2022;6:e387-95.
 11. Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015;170:141-9.
 12. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): Impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol* 2021;96:199-207.
 13. Richtlijn Bloedtransfusiebeleid. Utrecht: NIV/NVA/NVVC, 2020.

Amini SN, Koesoebjono PI, Schouten RW, Schipperus MR. Trombocytopenie en immuuntrombocytopenie bij volwassenen. *Huisarts Wet* 2023;67:DOI:10.1007/s12445-023-2370-0. Gerion, Amsterdam: dr. S.N. Amini, aios ouderengeneeskunde: s.n.amini@amsterdamumc.nl. Amsterdam: P.I. Koesoebjono, huisarts. Amsterdam UMC, Amsterdam: dr. R.W. Schouten, aios interne geneeskunde. Sanquin, Amsterdam: dr. M.R. Schipperus, internist-hematoloog. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.