

Immuuntrombocytopenie (ITP)

Een praktische handleiding voor
verpleegkundigen en andere paramedici

Inhoud

Chapter 1: Immuuntrombocytopenie: de hoofdpunten	3
Chapter 2: Herkennen van immuuntrombocytopenie	7
Chapter 3: Beleid bij immuuntrombocytopenie	11
Chapter 4: Overwegingen vanuit de patiënt	19
Verklarende woordenlijst	23
Referenties	25
Extra bronnen	27
Casuïstiek	28



Hoofdstuk 1. Immuuntrombocytopenie: de hoofdpunten

Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) is een hematologische **auto-immuunziekte** die de bloedplaatjes aantast. Het immuunsysteem produceert **antilichamen** tegen de bloedplaatjes met als gevolg dat deze worden vernietigd en de aanmaak van nieuwe bloedplaatjes in het **beenmerg** wordt onderdrukt. Patiënten met ITP hebben een verhoogd risico op ernstige bloedingen. Bij kinderen ontstaat de ziekte meestal acuut en wordt in de meerderheid van de gevallen gevolgd door spontaan herstel. Bij volwassenen is het verloop doorgaans chronisch: de patiënt moet levenslang onder controle blijven en zo nodig worden behandeld om het trombocytengetal op adequaat niveau te houden om ernstige bloedingen te voorkomen.

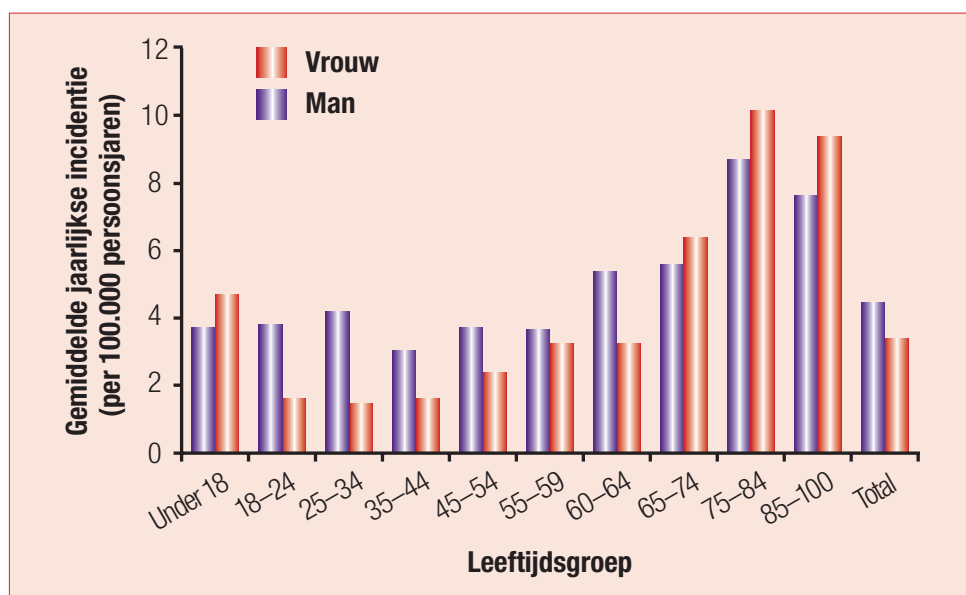
Historisch perspectief

De ziekte ITP is voor het eerst beschreven in 1735 door de Duitse arts Paul Gottlieb Werlhof en staat sindsdien bekend als de ziekte van Werlhof.¹ In 1916 berichtte de Pools-Tsjechische arts Paul Kaznelson al over de eerste succesvolle behandeling van ITP te weten een **splenectomy**.² De splenectomie zou tot 1950 de behandeling van eerste keuze blijven voor ITP. In 1951

toonden William Harrington en James Hollingsworth aan dat ITP een auto-immuunziekte is.³ Experimenteel stelden zij vast dat de vernietiging van de bloedplaatjes werd veroorzaakt door een stof die circuleert in het bloed van de patiënt. Het experiment hield in dat Harrington bloed kreeg geïnjecteerd van een patiënt waarna binnen drie uur zijn trombocytengetal daalde naar een zeer laag niveau, wat een insult zou hebben veroorzaakt. Na vijf dagen was het trombocytengetal weer tot een normale waarde gestegen. Sindsdien zijn de specifieke antilichamen ontdekt, meestal van het type immuunglobuline G (IgG), die zich specifiek binden aan glycoproteïnen op de membraan van de trombocyten. In de meeste gevallen gaat het om glycoproteïne (GP) IIb-IIIa complex.⁴⁻⁸

ITP werd tot voor kort **idiopathische trombocytopenische purpura**, genoemd, maar recentelijk is de naam veranderd in immuuntrombocytopenie; enerzijds omdat veel patiënten geen purpura krijgen, anderzijds om te benadrukken dat het in de meerderheid van de gevallen om een immuunziekte gaat in plaats van een ziekte met onbekende oorzaak.⁹

Figuur 1: Incidentie van ITP verdeeld naar leeftijd en geslacht



ITP, immuuntrombocytopenie: met permissie overgenomen uit de *British Journal of Haematology*.¹²

Epidemiologie

ITP treft mensen van beide geslachten en in alle leeftijden: de typische ITP patiënt bestaat niet (zie bijlage casuïstiek). De incidentie van ITP wordt geschat op 3,3 per 100.000 volwassenen per jaar; voor kinderen variëren de schattingen tussen de 1,9 en 6,4 per 100.000 per jaar.¹⁰ De incidentie van ITP stijgt met de leeftijd en is onder volwassenen in de leeftijd van 18–65 jaar iets hoger bij vrouwen dan bij mannen (**fig. 1**).^{11–13} De incidentie van ITP stijgt, deels als gevolg van de inclusie van geautomatiseerde uitslagen van plaatjestellingen bij routinematig bloedonderzoek. Meer dan 20% van de patiënten met ITP heeft andere immuunziekten zoals systemische lupus erythematoses (SLE) en schildklierziekten op auto-immuunbasis of chronische infecties.^{14,15}

Pathofysiologie

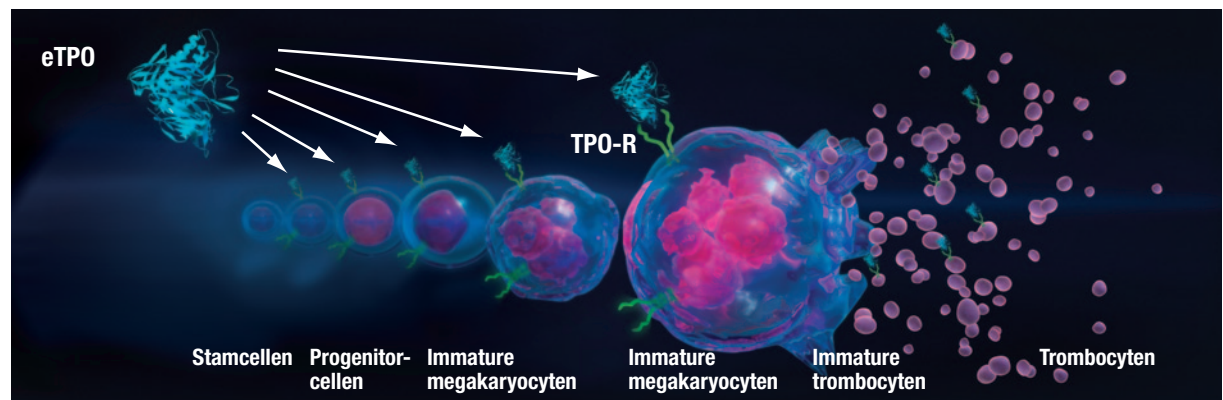
Wat het immuunsysteem aanzet tot de aanmaak van antilichamen tegen de eigen bloedplaatjes is op het moment niet bekend. De aanmaak van bloedplaatjes wordt gereguleerd door het hormoon trombopoëtië¹⁶ Lichaamseigen (endogeen) **thrombopoëtië** bindt zich aan receptoren op de megakaryocyten in het beenmerg, waardoor deze worden gestimuleerd tot de vorming van bloedplaatjes (**fig. 2**). Bloedplaatjes worden onder normale omstandigheden uit de circulatie verwijderd door de milt. De snelheid van de

plaatjesproductie is afhankelijk van de trombopoëtiëspiegel. Bij patiënten met ITP is er een functioneel gebrek aan bloedplaatjes, en toestand die ook wel trombocytopenie wordt genoemd.

Van ITP werd tot voor kort aangenomen dat het volledig wordt veroorzaakt door antilichamen; er zijn echter steeds meer aanwijzingen dat bij de pathofysiologie ook andere mechanismen betrokken zijn, waaronder een T-celgedieerde plaatjesdestructie en een suboptimale plaatjesproductie door het beenmerg. De antilichamen die binden aan de plaatjes binden ook aan de megakaryocyten en brengen deze schade toe waardoor ze onvolwaardig uitrijpen en minder productief worden (**fig. 4**). Bij tot 50% van de patiënten met ITP kunnen geen duidelijk oorzakelijk antilichamen worden gevonden.¹⁹ Bij deze patiënten zou de oorzaak kunnen liggen bij een cellulaire immuunreactie, waarbij bijvoorbeeld cytotoxische CD8(+) of T-helpercellen betrokken zijn. Bij kinderen kan ITP ontstaan in reactie op een virale infectie (waterpokken, rode hond, de bof) of na vaccinaties met levend verzwakt virus.

Patiënten met ITP ontwikkelen ook vaak antilichamen tegen andere weefsels en organen; het meest gebruikelijke orgaan is de schildklier.²³ Ongeveer 40% van de patiënten heeft detecteerbare antilichamen tegen schildklierweefsel in het bloed en bijna een kwart van de patiënten krijgt in asymptomatische dan wel klinische mate last van hyper- of hypothyreoïdie.²

Figuur 2. Normale trombocytenproductie

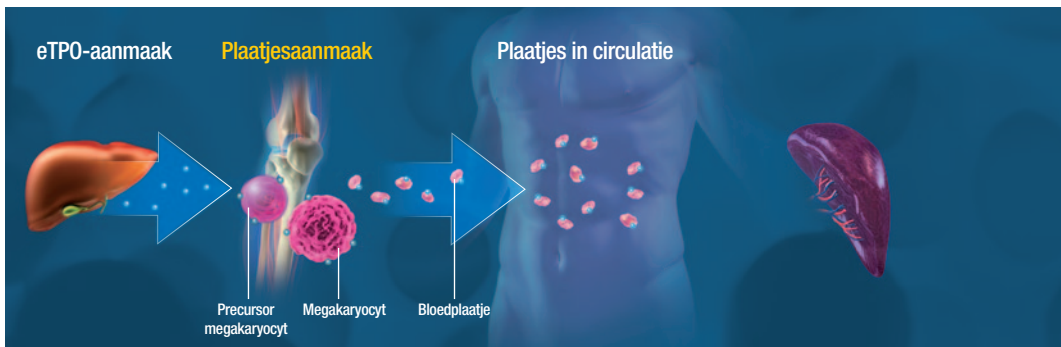


eTPO is endogeen trombopoëtië; TPO-R trombopoëtiëreceptor. Afbeelding met dank aan Amgen.

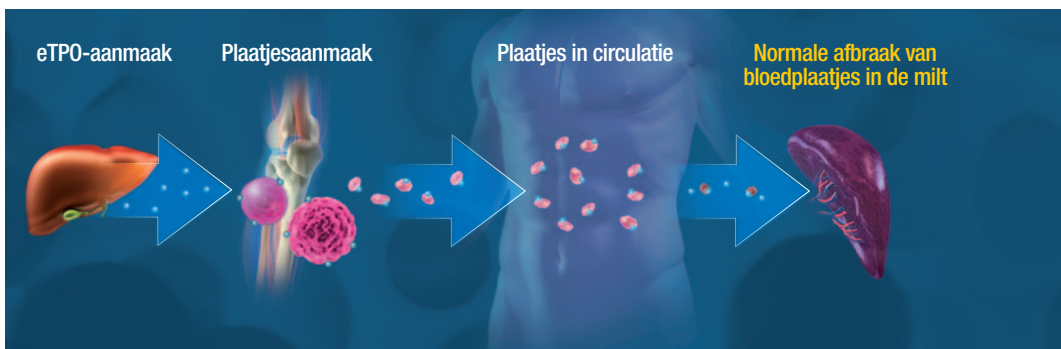
Figuur 3. Normale trombocytenhomeostase



Trombopoëtiene, een hormoon dat met vaste snelheid wordt geproduceerd door de lever, speelt een sleutelrol in de regulering van de trombocytenaanmaak

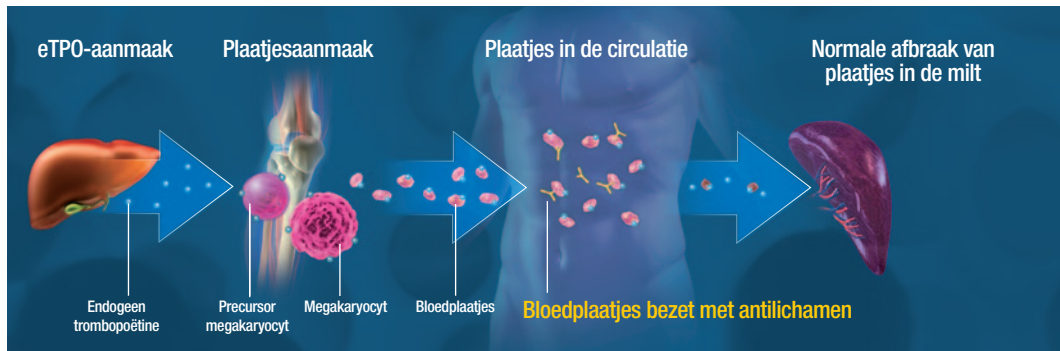


Endogeen trombopoëtiene stimuleert de megakaryocyten in het beenmerg tot de afgifte van bloedplaatjes in circulatie, waar ze een levensduur hebben van ongeveer 10 dagen

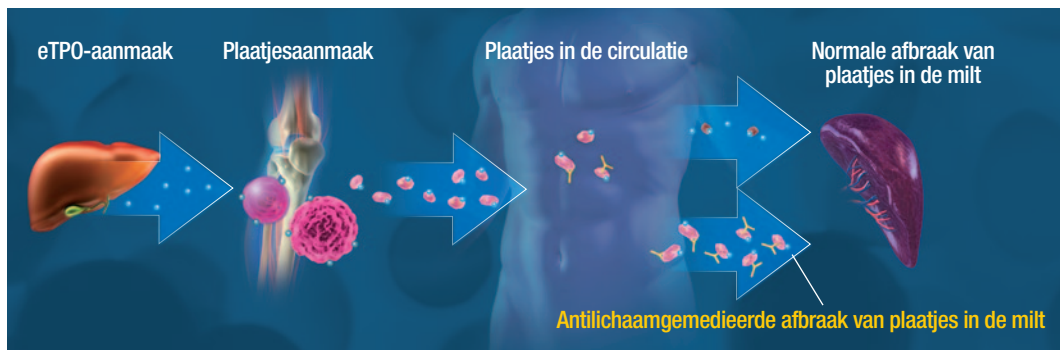


Verouderde bloedplaatjes worden uit de circulatie verwijderd: ze worden gefagocytiseerd door macrofagen die zich voornamelijk bevinden in de milt, maar ook in de lever en het beenmerg

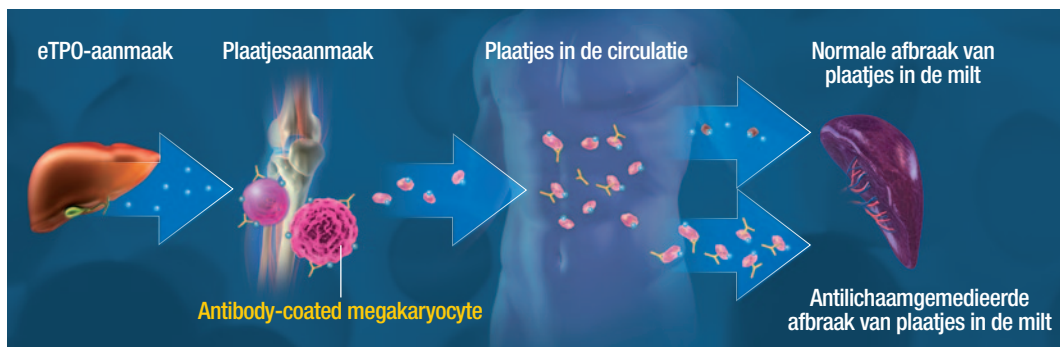
Figuur 4: De huidige visie op ITP: toegenomen afbraak van plaatjes bij een suboptimale aanmaak



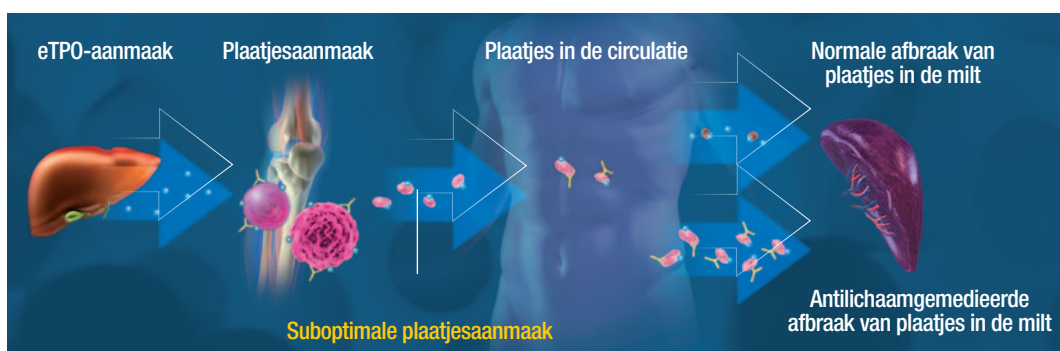
Bij patiënten met ITP binden antilichamen zich aan glycoproteïnen aan op gezonde circulerende plaatjes



Plaatjes bezet met antilichamen worden door macrofagen herkend en afgebroken (voornamelijk in de milt)



Antilichamen binden zich ook aan megakaryocyten in het beenmerg waardoor ze beschadigd raken, onvolledig uitrijpen en minder productief zijn



Minder megakaryocyten in combinatie met onvoldoende productie van endogeen trombopoëtiene resulteert in een suboptimale plaatjesaanmaak

Hoofdstuk 2. Herkennen van immuuntrombocytopenie

Definitie

ITP wordt gedefinieerd als een geïsoleerde **trombocytopenie** (trombocytengetal $<100 \times 10^9$ plaatjes /liter) waarbij andere oorzaken zijn uitgesloten.⁹ De normaalwaarde voor het trombocytengetal is $150 - 450 \times 10^9/l$. Traditioneel wordt ITP geclassificeerd als: acuut met plotseling begin en duur korter dan zes maanden; chronisch, met een duur langer dan zes maanden; of refractair met aanhoudend lage trombocytengetallen ondanks adequate behandeling of splenectomie. In 2009 werd een nieuwe nomenclatuur geïntroduceerd gebaseerd op de tijd dat de diagnose werd gesteld (**tabel 1**).⁹

Tabel 1. Classificatie ziektefasen van ITP

Fase	Definitie
Nieuw gediagnosticeerd	Diagnose niet ouder dan 3 maanden
Persistent	Diagnose tussen 3 en 12 maanden eerder gesteld
Chronisch	Diagnose meer dan 12 maanden oud

ITP: Immuuntrombocytopenie: gegevens afkomstig van Rodeghiero *et al. Blood* 2009.⁹

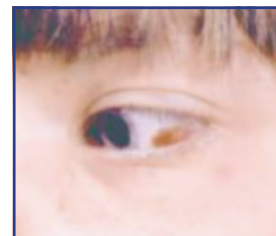
Klachten en symptomen

De verschijnselen van ITP zijn uiterst variabel. Bij volwassenen heeft de ziekte meestal een sluipend begin zonder voorafgaande ziekte. Bijna een kwart van de patiënten heeft in het geheel geen symptomen en wordt ontdekt tijdens routinematig bloedonderzoek.²⁴ Mogelijke klachten van symptomatische patiënten zijn:²⁵

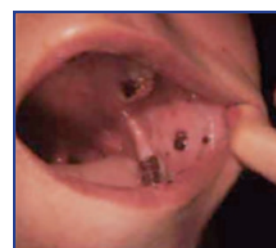
- **petechiën** of purpura (**fig. 5**)
- ongebruikelijke bloeditstortingen (**hematoom**)
- aanhoudend bloeden bij snijwonden of andere beschadigingen van de huid
- slijmvliesbloedingen (**fig. 5**)
- regelmatige of hevige neusbloedingen (epistaxis)
- andere klachten over bloedverlies (bijvoorbeeld van het tandvlees of rond **menstruaties**)



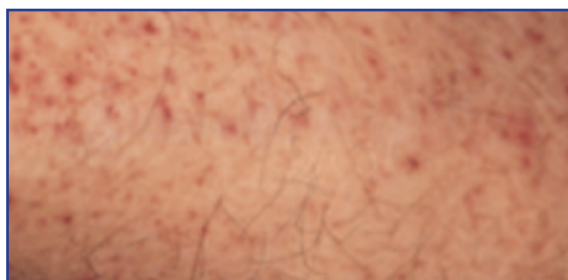
Purpura en hematomen



Conjunctivabloedingen



Slijmvliesbloedingen



Petechiën

Afbeeldingen purpura en hematomen: met dank aan Douglas Cines and James Bussel. Afbeeldingen slijmvliesbloeding en petechiën: met dank aan Drew Provan.

Figuur 5. Verschijnselen van ITP

Het trombocytengetal is een surrogaatparameter voor de bloedingsneiging. Doorgaans is een duidelijke correlatie tussen de ernst van de bloedingen en het trombocytengetal. Toch zijn er ook patiënten die bij lage trombocytengetallen slechts in beperkte mate bloedingen krijgen.²⁶ Andere factoren van belang voor het inschatten van het bloedingsrisico zijn activiteiten en leefstijl, comorbiditeit die predisponeert voor bloedingen, mogelijke interventies die bloedingen zouden kunnen veroorzaken, en de behandeling van andere aandoeningen dan ITP die het bloedingsrisico kunnen beïnvloeden.

Vermoeidheid is een symptoom van ITP dat vaak over het hoofd wordt gezien. Tot voor kort werd het eerder beschouwd als een bijwerking van de corticosteroiden die vaak worden gebruikt dan als een direct gevolg van de ziekte. Een aanzienlijk aantal patiënten – in een recente enquête 90% – is echter zodanig vermoeid dat het de kwaliteit van leven ernstig beïnvloedt.^{27,28} Andere klachten die vaak worden genoemd zijn slapeloosheid, zuurbranden, verlies aan eetlust, haarverlies en, in het bijzonder bij volwassenen, angst voor de mogelijkheid van ongecontroleerd bloedverlies.

Diagnose

De diagnose ITP berust op exclusie; er is geen standaardtest. Doorgaans wordt de diagnose gesteld op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek, **compleet bloedbeeld** (CBC) and examination of a **perifere bloed (tabel 2)**.²⁵ Soms is nader onderzoek nodig voor het uitsluiten van de meest voorkomende oorzaken van secundaire ITP (bijv. hepatitis C, systemische lupus erythematoses, HIV, enz). Anamnese en lichamelijk onderzoek geven informatie over locatie, ernst en duur van bloedingen. Het compleet bloedbeeld laat normale waarden zien, afgezien van het trombocytengetal, tenzij de patiënt recent een forse bloeding heeft doorgemaakt. Met een uitstrijkje kan *pseudo-trombocytopenie* worden uitgesloten: dit is een artefact veroorzaakt doordat plaatjes in het afnamebuisje samenklonteren wat bij geautomatiseerde telling leidt tot een vals te laag trombocytengetal.

Tabel 2: aanbevolen diagnostiek bij ITP

Algemene beoordeling	Mogelijk zinvolle diagnostische tests	Tests waarvan het nut niet is aangetoond
Anamnese	Glycoproteïnespecifieke antilichamen	Trombopoëtiene
Familieanamnese	Antifosfolipide antilichamen (waaronder anticardiolipine en lupus anticoagulant)	Reticulaire trombocyten
Lichamelijk onderzoek	Schildklierfunctie en antilichamen tegen schildklier	Plaatjesgeassocieerd immuunglobuline G (PAIG)
Compleet bloedbeeld en Telling reticulocyten	Zwangerschapstest bij mogelijk vruchtbare vrouwen	Bloedingstijd
Kwantitatieve metingen immuunglobulinen*	Antinucleair antilichamen	Plaatjes-overlevingstijd
Beenmergonderzoek (geselecteerde patiënten)	Polymerase kettingreactie (PCR) voor parvovirus en cytomegalovirus (CMV)	Serumcomplement
Bloedgroep, resusfactor		
Directe antiglobulinetest (DAT)		
Helicobacter Pylori†		
HIV†		
hepatitis C†		

*Kwantitatieve beoordeling van de immunoglobulinen moet worden overwogen bij kinderen met ITP en wordt aanbevolen bij kinderen met persistente of chronische ITP in het kader van herbeoordeling. †Aanbevolen door de meerderheid van de adviescommissie voor volwassenen, onafhankelijk van de geografische locatie. Met toestemming overgenomen uit *Blood*.²⁵

Een **beenmergpunctie** wordt verricht ter uitsluiting van andere diagnoses. Dit is geïndiceerd bij oudere patiënten (in het bijzonder patiënten ouder dan 60 jaar ter exclusie van het myelodysplastisch syndroom), bij patiënten met een atypische presentatie (afwijkingen in het perifere bloeduitstrijkje die suggestief zijn voor andere hematologische aandoeningen), bij patiënten met een slechte respons op de eerstelijns behandeling en bij patiënten bij wie splenectomie wordt overwogen.²⁵ Bij patiënten met ITP zal het punctaat een normale morfologie tonen, hoewel er sprake kan zijn van een verhoogd aantal megakaryocyten bij een matige afgifte van trombocyten.

Onderzoek op HIV kan geïndiceerd zijn bij patiënten met een verhoogd risico om een mogelijke HIV-geassocieerde trombocytopenie uit te sluiten.²⁵

Andere mogelijke oorzaken van trombocytopenie die moeten worden uitgesloten zijn: reacties op geneesmiddelen, kruiden, voedsel of andere stoffen zoals kinine, reuzentrombocyten, erfelijke trombocytopenie en ziekten die secundaire trombocytopenie kunnen veroorzaken (**fig 6**).^{11,15}

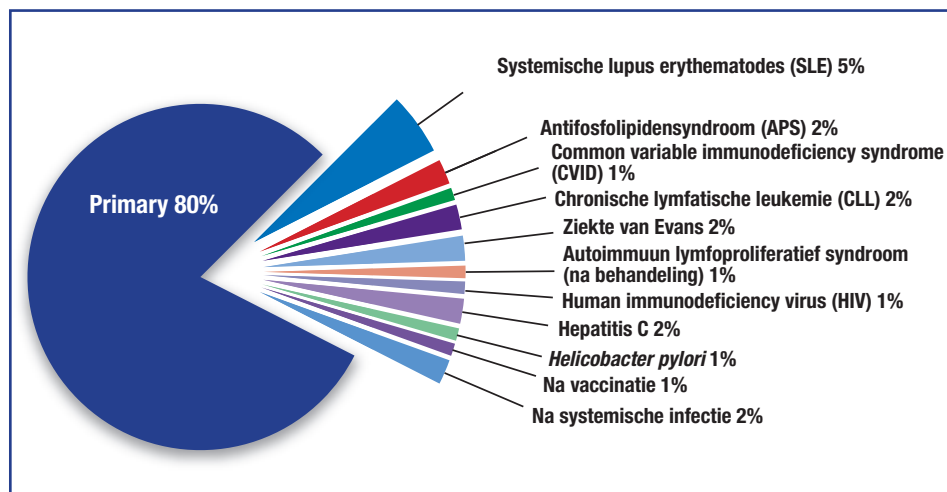
Prognose

De prognose van ITP is variabel en hoogst individueel; er is geen methode om het verloop van de ziekte te voorspellen. Bij volwassen patiënten is er een grote kans op het ontstaan van chronische ITP; spontaan herstel is zeldzaam.²⁷ Bij veel volwassen patiënten verloopt de ziekte echter gemiddeld en blijft ze stabiel zonder noodzaak van behandeling.

Bij kinderen, in het bijzonder die jonger dan 10 jaar, verloopt de ziekte doorgaans acuut, maar in de meerderheid van de gevallen treedt herstel op, zelfs na meerdere weken tot maanden van ernstige trombocytopenie. Ongeveer 80% van de kinderen herstelt spontaan binnen zes maanden, mét of zonder behandeling.³⁰ Bij 15–20% van de kinderen wordt de ziekte chronisch.³⁰

Patiënten met een goede respons op behandeling hebben een levensverwachting die gelijk is aan die van de algemene bevolking.³¹ Patiënten bij wie de behandeling de eerste paar jaren niet aanslaat hebben een verhoogde morbiditeit en mortaliteit.^{31–33} Hoewel sterfgevallen zeldzaam zijn, kan het risico bij refractaire patiënten 3% per jaar bedragen. Sterfte is doorgaans het gevolg van **intracraniale bloedingen** of infecties.^{28,31,33}

Figuur 6. Geschat aandeel van de verschillende oorzaken secundaire ITP



Met toestemming overgenomen uit *Blood*.¹⁵

Gevolgen van ITP

Patiënten met ITP hebben een verhoogd risico op ernstige spontane bloedingen en hematoomvorming (**tabel 3**).^{34,35}

Patiënten met een trombocytengetal lager dan $30 \times 10^9/l$ hebben een verhoogd risico op ernstige of levensbedreigende bloedingen (intracranieële bloedingen, mucocutane bloedingen, lagere gastrointestinale bloedingen en menorrhagie).

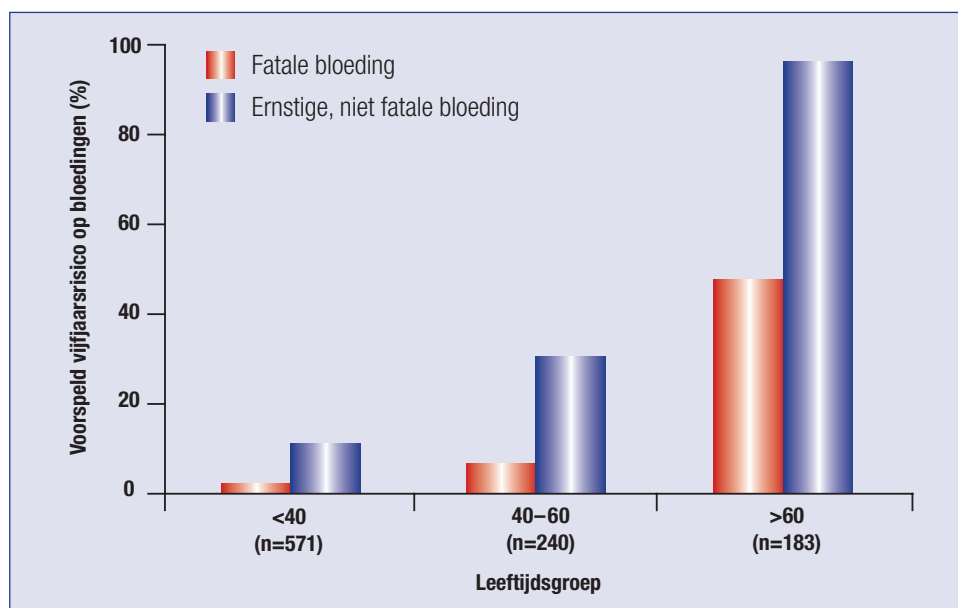
Levensbedreigende bloedingen zijn echter zeldzaam bij patiënten met trombocytengetal hoger dan $10 \times 10^9/l$.³⁶ De leeftijd is een onafhankelijke risicofactor voor ernstige of fatale bloedingen: hoe hoger de leeftijd hoe hoger het risico (**fig 7**).^{33,37}

Tabel 3. Gevolgen van een laag trombocytengetal

Trombocytengetal ($\times 10^9/l$)	Symptomen
>50	Geen
30–50	Overmatige hematomen bij beperkt trauma
10–30	Spontane petechiën of hematomen
<10	Risico van inwendige bloedingen

Overgenomen van Cines & Blanchette. *N Engl J Med* 2002.³⁵

Figuur 7. Bloedingsrisico stijgt met de leeftijd



Met toestemming overgenomen uit *Archives of Internal Medicine*.³³

Hoofdstuk 3. Beleid bij patiënten met immuuntrombocytopenie

Aanbevelingen uit behandelrichtlijnen

De British Society for Haematology 30 en de American Society of Hematology (ASH)³⁸ hebben beide richtlijnen ontwikkeld voor de behandeling van ITP. In januari 2010 werden door een internationale consensusgroep nieuwe richtlijnen gepubliceerd voor diagnostiek en behandeling met primaire ITP, met daarin aandacht voor nieuwe onderzoeksgegevens, het toegenomen inzicht in de pathofysiologie en de beschikbaarheid van nieuwe behandelmethoden.

Er zijn diverse mogelijkheden voor de behandeling van ITP, maar de aanbevelingen over de keuze hiervan zijn voornamelijk gebaseerd op 'expert opinion', doordat gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de standaardbehandelingen van ITP bij volwassenen ontbreekt. De keuze van behandeling is daarom individueel bepaald en afhankelijk van diverse factoren waaronder de ernst van verschijnselen en symptomen, eventuele comorbiditeit, verdraagbaarheid van de behandelingen, de leefstijl en de individuele voorkeuren.²⁵

Wie behandelen en wanneer

Patiënten met een trombocytengetal hoger dan $50 \times 10^9/l$ hebben doorgaans geen behandeling nodig.²⁵ Patiënten met een laag trombocytengetal hebben afhankelijk van de symptomen en het risico van bloedingen mogelijk behandeling nodig (tabel 4).^{25,39}

Tabel 4. Wanneer behandelen?

Trombocytengetal ($\times 10^9/l$)	Behandeling
>50	Geen behandeling
30–50	Geen behandeling of prednison (1–1,5 mg/kg/dag) bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, als gevolg van bijvoorbeeld hypertensie, leefstijlfactoren, medicatie, hersentrauma of geplande chirurgische ingreep
<30	Prednison (1–1,5 mg/kg/dag)
Bloeding of levensbedreigende bloeding	In acute noodsituaties: Plaatjestransfusie Intraveneus immunoglobuline (IVlg; 1g/kg/dag gedurende 2–3 dagen) Methylprednisolon (1g/dag gedurende drie dagen)

Gegevens van Stasi. *Eur J Haematol* 2009.³⁹

Huidige behandelopties

Eerste lijnsbehandeling

Corticosteroiden

Corticosteroiden zijn de standaard eerstelijnsbehandeling (tabel 5). Deze middelen gaan de afbraak van bloedplaatjes door macrofagen in milt en de lever tegen waardoor het trombocytengetal stijgt.³⁵ De standaard dosering is prednison, 0,5–2 mg/kg/dag tot het trombocytengetal is gestegen tot boven de $30–50 \times 10^9/l$. Respons valt te verwachten binnen enkele dagen tot weken. Wordt na vier weken geen respons gezien, dan moet de behandeling als mislukt worden beschouwd en moet ze worden gestopt.²⁵ Doorgaans worden corticosteroiden voor een korte periode voorgeschreven (3–4 weken) omdat ze op de lange termijn forse bijwerkingen hebben die het voordeel van vermindering van het bloedingsrisico teniet doen.²⁵ Bij stoppen van de behandeling moet altijd worden afgebouwd. Van patiënten die langdurig corticosteroiden gebruiken (zes maanden) moet regelmatig de botmineraaldichtheid worden gemeten en zonodig een profylactische behandeling worden gegeven om osteoporose te voorkomen, in het bijzonder bij patiënten ouder dan 60 jaar.¹¹ Andere bijwerkingen, zoals het ontstaan of verergeren van diabetes, stemmingswisselingen en problemen met slapen kunnen ook optreden bij kortdurend gebruik en moeten dus met de patiënt worden besproken.

Immuunglobulinen

Immuunglobulinen worden gebruikt om het systeem te desensitiveren. Ze worden geproduceerd door antilichamen uit menselijk plasma te verzamelen, wat een theoretisch risico betekent op verspreiding van infectieziekten.⁴⁰ Er zijn twee variaties: intraveneus immunoglobuline (IVIg) en intraveneus anti-resusfactor D immunoglobuline (IV anti D Ig). Het laatste product is in Europa uit de markt genomen vanwege onzekerheid over de veiligheid, maar het is nog wel opgenomen in de huidige aanbevelingen.²⁵ IVIg is geïndiceerd voor patiënten met een hoog risico op bloedingen of ter voorbereiding op de chirurgische ingreep, om het aantal bloedplaatjes te verhogen. Bij patiënten die niet reageren op corticosteroiden, of bij wie corticosteroiden zijn gecontraïndiceerd, is de reactie op IVIg snel, maar doorgaans tijdelijk, te weten 2 tot 4 weken, al kan het effect bij sommige patiënten langer aanhouden.³⁰ Gebruik van herhaalde infusies om het trombocytengetal op een aanvaardbaar peil te houden, is niet ongebruikelijk. Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden kan de respons verzwakken. Gebruik van IVIg kan soms ernstige onverwachte bijwerkingen hebben, waaronder nierfalen of trombose.²⁵

Tabel 5. Opties eerstelijnsbehandeling volwassenen met ITP

Behandelstrategie		Initiële respons (tijd tot respons)	Toxiciteit	Percentage en duur respons
Corticosteroiden	Dexamethason: 1 tot 4 cycli 40 mg/dag; 4 dagen per 2–4 weken;	Tot 90% (meerdere dagen tot weken)	<ul style="list-style-type: none"> • Varieert met een duur van toediening: stemmingwisselingen gewichtstoename, boosheid, angst, slapeloosheid, 'Cushing gezicht', vetafzetting op de rug, diabetes, vochtretentie, osteoporose, huidveranderingen (dunner worden) alopecia, hirsutisme, hypertensie, gastrointestinale klachten en ulcera, avasculaire botnecrose, immunosuppressie, psychose, cataract, opportunistische infecties, bijnierinsufficiëntie • Verdraagbaarheid neemt af bij herhaald doseren. • Waarschijnlijk minder bijwerkingen bij toepassing als kortdurende bolustherapie 	50 tot 80% bij een follow-up van 2–5 jaar
	Methylprednisolon 30 mg/kg/dag gedurende 7 dagen	Tot 95% (4,5 vs. 8,4 dagen HDMP vs. Prednison)		23% bij 39 maanden
	Methylprednisolon 0,5–2 mg/kg/dag gedurende 2–4 weken	70–80% (meerdere dagen tot weken)		Onzeker – naar schatting is de 10-jaar ziektevrije overleving 13–15%
Intraveneus anti-D 50–75 µg/kg*		Vergelijkbaar met IVIg – dosisafhankelijk (4–5 dagen)	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruikelijk: hemolytische anemie (= dosisbeperkend), koorts/koude rillingen • Zeldzaam: intravasculaire hemolyse, diffuse intravasale stolling (DIS/DIC), nierfalen, heel zeldzaam: overlijden 	Doorgaans 3–4 weken maar kan ook maanden aanhouden
IVIg 0,4 g/kg/dag gedurende 5 dagen of infusie van 1 g/kg/dag voor 1 of 2 dagen.		Tot 80%; bij de helft normaliseert het trombocytengetal (respons is snel: vaak binnen 24 uur doorgaans tussen 2 en 4 dagen)	<ul style="list-style-type: none"> • Hoofdpijn komt vaak voor; doorgaans matig maar soms ernstig • Tijdelijk: neutropenie, nierinsufficiëntie, aseptische meningitis, trombose blozen/opvliegers, koorts, koude rillingen, vermoeidheid, misselijkheid diarree, veranderingen bloeddruk, tachycardie • Soms: anafylactoïde reacties bij patiënten met IgA deficiëntie 	Doorgaans tijdelijk, meestal na 2–4 weken terugkeer naar oude waarden, in sporadische gevallen kan het effect maanden aanhouden

*Intraveneus anti-D is in augustus 2009 uit veiligheidsoverwegingen van de Europese markt genomen. HDMP: hoge dosis methylprednisolon; IVIg: intraveneus immunoglobuline; IgA: immunoglobuline A. Met toestemming overgenomen uit *Blood*.²⁵

Tweedelijnsbehandeling

Voor de tweedelijnsbehandeling van ITP zijn er vele mogelijkheden met uiteenlopende werkingsmechanismen (Table 6), waarvan er vele noch door de Europese registratieautoriteit EMA noch door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) zijn geregistreerd voor de behandeling van ITP. Belangrijkste doel van een tweedelijnsbehandeling is het bereiken van een veilig trombocytengetal ($>50 \times 10^9/l$) waardoor het bleedingsrisico van de patiënt tot een minimum wordt beperkt.²⁵

Immunosuppressiva

Bij patiënten met ernstige symptomatische ITP is soms krachtige immunosuppressie vereist.²⁵ Dit kan met azathioprine, cyclosporine A en mycophenolaat mofetil, middelen die op grote schaal worden gebruikt in de transplantatiegeneeskunde, of met cyclofosfamide, dat wordt gebruikt bij verschillende soorten kanker en auto-immuunstoornissen.²⁵

Bij gebruik van *azathioprine* kan de respons traag verlopen en patiënten moeten ten minste vier maanden doorlopend wordt behandeld voordat besloten wordt dat de behandeling niet aanslaat.³⁸ Aanhoudende responses van enkele maanden tot jaren worden gemeld bij zo'n 20% van de patiënten.³⁸ Patiënten

die continu worden behandeld moeten worden gecontroleerd op mogelijke toxische effecten, waaronder stoornissen van de leverfuncties, beenmergremming en het ontstaan van secundaire maligniteiten (met name van het lymfoïde systeem).⁴¹

Cyclosporine A kan worden ingezet als monotherapie of in combinatie met prednison. Het staat bekend als nefrotoxisch en langdurig gebruik kan leiden tot permanent nierfalen. Het wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten met nierinsufficiëntie en sommige categorieën oudere patiënten.²⁵

Mycophenolaat mofetil is een antiproliferatief en immunosuppressant middel dat is getest in een beperkt aantal studies.²⁵ Daarbij zijn responspercentage gemeld van 39 tot 78%, maar de duur van de respons moet nog worden onderzocht.²⁵ Het middel lijkt vooral bruikbaar bij refractaire patiënten.³⁰ De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en leukopenie. Ook zijn secundaire maligniteiten gemeld, in het bijzonder huidkanker.

Cyclofosfamide kan dagelijks oraal worden gegeven of intermitterend intraveneus. Het middel kan mogelijk ernstige bijwerkingen hebben – waaronder beenmergremming, blaaskanker, leukemie, steriliteit – en wordt daarom alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige ITP, zeer lage trombocytengetallen en daadwerkelijk optredende bloedingen.^{25,42}

Tabel 6. 2e lijns behandeling

Behandelstrategie	Responspercentage (tijd tot respons)	Toxiciteit	Aanhoudende respons
Azathioprine 1 tot 2 mg/kg (max 150 mg/dag)	Tot 65%; 40% in anekdotische rapportage (traag moet 3–6 maanden worden volgehouden)	<ul style="list-style-type: none"> Lage incidentie en doorgaans mild: zwakte, verhoging transaminasen; ernstige neutropenie met infectie, pancreatitis 	Tot 25%
Cyclosporine A 5 mg/kg/dag gedurende 6 dagen, gevolgd door 2,5–3 mg/kg/dag	~50 tot 80% in kleine onderzoeken dosisafhankelijk (3–4 weken)	<ul style="list-style-type: none"> Matig maar voorbijgaand: verhoging serum creatinine, hypertensie, vermoeidheid, paresthesie, gingivale hyperplasie, myalgie, dyspepsie, hypertrichose, tremor. 	> 50% van de responders die lage doseringen krijgen (tenminste 2 jaar)
Cyclofosfamide 1–2 mg/kg/dag ten minste 16 weken of 0,3–1 g/m ² IV gedurende 1–3 dagen ieder 2–4 weken	24–85% (1–16 weken)	<ul style="list-style-type: none"> Meestal mild tot matig: neutropenie, acute diep veneuze trombose, misselijkheid, braken 	Tot 50%
Danazol 200 mg 2–4/dag	67% complete of partiële respons; 40% anekdotische verslagen (3–6 mnd)	<ul style="list-style-type: none"> Veel bijwerkingen: acne toename gezichtshaar, verhoogd cholesterol amenorrhoea, verhoogde transaminasen 	46% bleef in de remissie na 119 +/- 45 maanden: gemiddelde duur behandeling: 37 maanden
Dapson 75–100 mg	Tot 50% (3 weken)	<ul style="list-style-type: none"> Zeldzaam en behandelbaar: opgezette buik, anorexie, misselijkheid, methemoglobinemie, hemolytische anemie bij G6PD deficiënte patiënten Ernstig: huiduitslag kan zo ernstig zijn dat het noopt tot stoppen 	Aanhoudende respons bij tweederde van de responders
Mycofenolaat mofetil 1000 mg 2dd ten minste 3–4 weken	Tot 75% complete respons tot 45% (4–6 weken)	<ul style="list-style-type: none"> Mild en weinig frequent: hoofdpijn (meest voorkomend en dosisbeperkend) rugpijn, opgezette buik, anorexie, misselijkheid 	Kortdurend
Rituximab 375 mg/m ² wekelijks; 4 weken lang	60%; complete respons: 40% (1–8 weken)	<ul style="list-style-type: none"> Weinig voorkomend, doorgaans mild tot matig Ernstig: serumziekte en zelden bronchospasme, anafylaxie, longembolie, trombose arteria retinalis, infectie, ontwikkeling fulminante hepatitis door reactivatie hepatitis B Zeldzaam: progressieve multifocale leukoencefalopathie 	Aanhoudende respons > 3–5 jaar bij 15 tot 20% van de responders Responders kunnen na maanden tot jaren alsnog behandeling nodig hebben
Splenectomie	80%; ongeveer 65% blijvende respons (1–24 dagen)	<ul style="list-style-type: none"> Bloedingen, peripancreatisch hematoom, subfrenisch abces, wondinfectie, overlijden, pneumokokkeninfectie, koorts, sepsis, trombose 	Aanhoudende respons gedurende 5–10 jaar zonder bijkomende handeling bij ongeveer 65%
Trombopoëtiene receptoragonist eltrombopag 25–75 mg qd	Bij 50 mg bereikte 70%, en bij 75 mg bereikte 81% een trombocytengetal > 50 x 10 ⁹ /l op dag 43. (op dag 15 had > 80% van de patiënten die 50 mg of 75 mg gebruikten een stijging van het trombocytengetal)	<ul style="list-style-type: none"> Bijwerkingen bij ≥ 20% van de patiënten: hoofdpijn Ernstig en behandelingsgerelateerd: verhoogd gehalte reticuline van het beenmerg, verergering trombocytopenie na stoppen met behandeling, trombose, leverfunctiestoornissen (bij 13%) 	Tot 1,5 jaar*
Trombopoëtiene receptoragonist romiplostim 1–10 µg/kg subcutaan /week	Niet gesplenectomeerd: 88% gesplenectomeerd 79% (1–4 weken om een trombocytengetal te bereiken > 50 x 10 ⁹ /l vanaf < 30 x 10 ⁹ /l)	<ul style="list-style-type: none"> Bijwerkingen bij ≥ 20% van de patiënten: hoofdpijn, vermoeidheid, neusbloedingen, artralgie, en bloedingstoring op de injectieplaats (even vaak als in placebogroep). Ernstig en behandelingsgerelateerd: verhoogd reticulinegehalte beenmerg, verergering trombocytopenie na stoppen met behandeling, trombose 	Tot 4 jaar*
Vinca-alkaloiden	Hoogst variabele respons 10–75% (5–7 dagen)	<ul style="list-style-type: none"> Neuropathie, in het bijzonder bij meermalig gebruik en bij ouderen. Neutropenie, koorts, ontsteking, tromboflebitis ter hoogte van de infusie 	Gemiddeld 10 maanden

*Bij continu gebruik van het middel. Met toestemming overgenomen uit *Blood*.²⁵

Corticosteroid-sparende middelen

Danazol is een verzwakt androgeen, in eerste instantie ontwikkeld voor de behandeling van endometriose.²⁵ De response bedraagt ongeveer 60%; oudere patiënten hebben

de neiging om beter te reageren.²⁵ Bijwerkingen, waaronder acne en toegenomen gezichtsbehaar, zijn doorgaans reversibel wanneer met het gebruik wordt gestopt. *Danazol* is gecontraïndiceerd bij patiënten met leverziekten.⁴³

Dapson heeft anti-inflammatoire en immunomodulerende effecten. Met het middel worden responspercentages van rond de 50% gemeld.³⁰ *Dapson* is bij uitstek geschikt bij oudere patiënten en patiënten voor wie een splenectomie is gecontraïndiceerd.²⁵

Monoklonale antilichamen

Rituximab is een chimeer **monokonaal antilichaam** dat zich bindt aan het antigeen CD20 op B-cellen; het heeft een immunosuppressieve werking. Hoewel het niet is geregistreerd voor de behandeling van ITP, en de optimale dosering niet is vastgesteld, wordt rituximab op grote schaal gebruikt.²⁵ Enige vorm van respons kan optreden bij ongeveer 60% van de patiënten en bij ongeveer een derde van de patiënten wordt een complete respons bereikt die ten minste een jaar in stand blijft.⁴⁴ Rituximab is gecontraïndiceerd bij patiënten met actieve hepatitis B. Er zijn ernstige hematologische, cardiovasculaire en neurologische bijwerkingen gemeld waaronder progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) en late-onset neutropenie. Over de veiligheid zijn meer gegevens nodig.²⁵

Splenectomie

Splenectomie is geïndiceerd bij patiënten met ernstige trombocytopenie en/of bloedingen die niet reageren op corticosteroiden of ze niet verdragen. Aanbevolen wordt om vanaf het stellen van de diagnose ten minste zes maanden te wachten voor het geval spontane remissie zou kunnen optreden.²⁵ De ingreep leidt bij ongeveer 66% van de patiënten tot een duurzame remissie.^{45,56} Zo'n 20% van de patiënten zal na weken tot de jaren na splenectomie alsnog een relapse krijgen.²⁵ Patiënten moeten volledig op de hoogte zijn van de risico's en voordelen voordat ze een beslissing tot splenectomie kunnen nemen. Ze moeten bijvoorbeeld weten dat ze vatbaar zijn voor infecties, de rest van hun leven regelmatig vaccinaties nodig hebben, profylactisch antibiotica nodig hebben bij chirurgische en tandheelkundige ingrepen en in geval van infectieziekten agressief moeten worden behandeld. Aanbevolen wordt om patiënten minstens vier weken vóór of twee weken na splenectomie te vaccineren tegen pneumokokken, meningokokken C en *Haemophilus influenzae* B. Bij patiënten die de voorgaande zes maanden zijn behandeld met een rituximab, is verminderde effectiviteit van de vaccinatie te verwachten; bij hen moet worden gewacht tot herstel van het gehalte aan B-lymfocyten.

Trombopoëtine receptoragonisten

Trombopoëtine receptoragonisten bootsen de werking na van endogeen trombopoëtine en stimuleren de productie van plaatjesvorming in het beenmerg. Anders dan bij andere behandelingen werken ze niet immunosuppressief.²⁵ Op het moment zijn twee trombopoëtine receptoragonisten beschikbaar: eltrombopag, een dagelijks in te nemen oraal middel, en romiplostim, een wekelijks toe te dienen subcutane injectie. Beide middelen zijn geregistreerd voor behandeling voor patiënten die

een splenectomie hebben ondergaan en niet reageren op andere behandelingen zoals corticosteroiden en immunoglobulinen, en als tweedelijnsbehandeling voor patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan maar bij die dit gecontraïndiceerd is.^{47,48}

Trombopoëtine receptoragonisten moeten doorlopend worden toegediend om het trombocytengetal boven de $50 \times 10^9/l$ te houden. Doorgaans wordt – zowel bij patiënten die een splenectomie hebben ondergaan als bij patiënten die hun milt nog hebben – een respons (stijging van het trombocytengetal) gezien binnen 1–2 weken na aanvang van de behandeling. Wanneer bij toediening van de hoogste dosering na vier weken nog geen respons wordt gezien, moet de patiënt dus worden beschouwd als niet-responsief.^{47,48} Patiënten kunnen bij gebruik van eltrombopag of romiplostim het gebruik van andere medicatie voor ITP verminderen of stoppen.^{47,48} Bij gebruik van eltrombopag mogen ten minste vier uur vóór en na inname van het middel geen antacida, melkproducten of vitaminepreparaten die kationen bevatten – zoals ijzer, calcium, magnesium, aluminium, selenium of zink – worden ingenomen omdat hierdoor de absorptie van eltrombopag sterk afneemt.⁴⁷ Van romiplostim zijn tot op heden geen interacties met voedsel gerapporteerd.

De bijwerkingen van trombopoëtine receptoragonisten zijn doorgaans mild: de meest voorkomende is hoofdpijn.^{47,48} Er zijn zorgen geuit over een toename van het gehalte aan reticuline in het beenmerg, maar over de betekenis van deze bevinding is nog weinig bekend.²⁵ Voor aanvang van de behandeling moet een bloeditrijkje worden gemaakt en een compleet bloedbeeld worden onderzocht; vervolgens dient wekelijks het trombocytengetal te worden bepaald totdat dit gestabiliseerd is, waarna het maandelijks moet worden gecontroleerd. Bij afwijkingen in de celmorfologie moet de behandeling worden gestaakt en moet een beenmergbiopsie worden afgenomen dat wordt gekleurd op de reticuline.^{47,48} De regelmatige controles zijn ook nodig om te voorkomen dat het trombocytengetal boven de normale waarden uitkomt, een overmaat aan bloedplaatjes kan immers trombo-embolische complicaties geven zoals diepveneuze trombose en longembolie en arteriële trombotische complicaties zoals beroertes.^{47,48}

Vinca-alkaloïden

Vinca-alkaloïden zoals vincristine en vinblastine zijn cytostatica die de groei van tumorcellen remmen. Bij ITP remmen ze waarschijnlijk de functie van de fagocyterende cellen door zich te binden aan de microtubuli van de trombocyten. Hiermee wordt in theorie de behandeling gericht op de fagocytose en daarmee de afbraak van trombocyten.⁴⁹ De praktijk is echter dat de respons met vinca-alkaloïden niet lang aanhoudt, wat deze middelen vooral bruikbaar maakt voor een snelle verhoging van de trombocytengetal.²⁵ Vinca-alkaloïden zijn neurotoxisch, wat de toegestane cumulatieve dosis beperkt.

Behandeling bij ziekenhuisopname en in noodsituaties

Een snelle verhoging van het trombocytengetal is noodzakelijk bij patiënten die chirurgische ingrepen moet ondergaan met een hoog risico op bloedingen, of bij bloedingen in het centraal zenuwstelsel, het maagdarmkanaal of het urogenitale systeem.²⁵ Snelle stijging van het trombocytengetal kan worden bereikt met intraveneuze immunoglobulinen, als monotherapie of in combinatie met corticosteroiden (**tabel 7**). In sommige gevallen, bijvoorbeeld bij bloedende patiënten of patiënten die onmiddellijk chirurgie moeten ondergaan, kan een bloedplaatjestransfusie worden gegeven om het trombocytengetal tijdelijk te verhogen. Antifibrinolytica, zoals tranexaminezuur, kunnen worden gebruikt ter preventie van herhaalde bloedingen bij patiënten met ernstige trombocytopenie maar er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit voor deze indicatie.²⁵

Voor de meeste patiënten is klinische opname meestal niet nodig, maar dit is wel geïndiceerd bij ernstige bloedingen van de slijmvliezen of inwendige bloedingen; een trombocytengetal minder dan $20 \times 10^9/l$ bij ernstige bloedingen in de anamnese, problemen met therapietrouw of het ontbreken van respons bij comorbiditeit.¹¹

Tabel 7: Behandel mogelijkheden in noodsituaties

- Combinaties van eerstelijnsbehandelingen: bijvoorbeeld hoge doses intraveneuze corticosteroiden met intraveneuze immunoglobulinen (IVg)
- Plaatjestransfusies met of zonder IVg
- Vinca alkaloiden
- Splenectomie
- Antibiotica

IVg, intravenous immunoglobulin. Overgenomen uit Provan *et al. Blood* 2010.²⁵

Falen van eerste- en tweedelijnsbehandeling

Bij ongeveer 20% van de patiënten lukt het na eerste en tweedelijnsbehandeling of splenectomie niet om een stabiel trombocytengetal te bereiken dat hoog genoeg is voor adequate hemostase.²⁵ In veel gevallen leren patiënten leven met lage trombocytengetallen. Voor hen die symptomen houden zijn de mogelijkheden beperkt (**tabel 8**).²⁵ Trombopoëtiene receptoragonisten zijn, met een respons van bijna 80%, de meest effectieve optie, en ze worden goed verdragen.²⁵ Deze middelen zijn uitgebreid klinisch onderzocht, maar de behandeling moet chronisch worden gegeven. De andere behandelingsmogelijkheden zijn niet uitgebreid bestudeerd en gaan gepaard met aanzienlijke toxiciteit.

Tabel 8. Behandeling van ITP bij patiënten die falen op eerste en tweedelijnsbehandeling

Behandelstrategie	Geschatte respons percentage (tijd tot respons)	Toxiciteit	Aanhoudende respons
Categorie A: behandelopties met voldoende beschikbare gegevens			
Trombopoëtiene receptoragonist Eltrombopag 25–75 mg dagelijks oraal	Trombocytengetal $> 50 \times 10^9/l$ op dag 43 70% voor 50 mg; 81% bij 75 milligram (op dag 15 had $> 80%$ van de patiënten bij 50 of 75 mg qd een toename van het trombocytengetal)	<ul style="list-style-type: none"> • Bijwerkingen $\geq 20%$ patiënten: hoofdpijn • Behandelingsgerelateerde ernstige bijwerkingen: verhoogd reticulinegehalte beenmerg, verslechtering trombocytopenie bij stoppen, trombose, afwijkingen leverfuncties (13%) 	Tot 1,5 jaar*
Trombopoëtiene receptoragonisten Romiplostim 1–10 µg per kilo subcutaan / week	Geen splenectomie: 88% splenectomie: 79% (1–4 weken voor bereiken trombocytengetal $> 50 \times 10^9$ vanaf $< 30 \times 10^9$)	<ul style="list-style-type: none"> • Bijwerkingen $\geq 20%$ van de patiënten: hoofdpijn, vermoeidheid, neusbloedingen, artralgie, en bloedingstoring op de injectieplaats (even frequent als in placebogroep). • Behandelingsgerelateerde ernstige bijwerkingen: verhoogd reticulinegehalte beenmerg, verergering trombocytopenie na stoppen met behandeling, trombose 	Tot 4 jaar *
Categorie B: opties met minimale gegevens, potentieel aanzienlijke toxiciteit			
Campath-1H	Initiële respons bij 67% van de patiënten (1 week tot 9 maanden)	<ul style="list-style-type: none"> • Koorts, rillingen, intracraniale bloedingen; cerebrale veneuze trombose, ernstig intravasale hemolyse, overlijden, infectie, transfusie geassocieerde graft vs. host reacties 	Op één na alle patiënten kregen een relapse binnen 24 maanden.
Combinatie chemotherapie: diverse regimes	Respons $> 65%$ (2–3 maanden)	<ul style="list-style-type: none"> • Risico op secundaire maligniteiten waaronder acute leukemie, milde vormen van misselijkheid en braken, kaalheid, acne, hemorragische cystitis, neuropathie, pancytopenie 	Aanhoudende respons gezien bij tweederde van de patiënten die complete remissie bereiken (ongeveer 40%)
Autologe stamceltransplantatie (ACST)	Van de 14 patiënten kwamen er 6 in remissie (5 weken)	<ul style="list-style-type: none"> • Veelvoorkomende problemen rond de transplantatie: infecties, slijmvliesbloedingen, beenmergremming, overlijden 	Langdurige complete remissie bij een derde van de patiënten

*Bij continu gebruik van het middel; de toestemming overgenomen uit *Blood*.²⁵

Speciale voorzorgen

Zwangerschap

Aan het eind van het derde trimester kan een fysiologische daling optreden van het trombocytengetal van ongeveer 10%.²⁵ In de meeste gevallen zal dit geen invloed hebben op het welzijn van de patiënt, maar incidenteel kan zwangerschapstrombocytopenie ontstaan. Dit is een goedaardige aandoening die doorgaans binnen twee maanden na de bevalling herstelt, maar die bij patiënten met ITP een exacerbatie kan veroorzaken. De klinische presentatie en de diagnostiek van ITP zijn bij zwangere vrouwen vergelijkbaar met die van niet zwangeren, maar uiteraard moet rekening worden gehouden met zwangerschapsgerelateerde oorzaken van trombocytopenie waaronder preeclampsie, HELLP-syndroom (Hemolysis, Elevated Liver test Low Platelet count) en zwangerschapsgerelateerde trombocytopenische purpura (TTP).⁵⁰

Er zijn geen medische redenen waarom vrouwen met ITP niet zwanger zouden mogen worden, maar er moet tevoren wel aandacht worden besteed aan een aantal aspecten waaronder het trombocytengetal, symptomen van trombocytopenie en de algemene gezondheid.⁵⁰

Vrouwen met lichte vormen van stabiele ITP kunnen doorgaans de zwangerschap en bevalling doormaken zonder extra behandeling. Bij vrouwen met symptomatische ITP is de behandeling afhankelijk van het trombocytengetal en de kans op bloedingen (tabel 9).²⁵ Tijdens de zwangerschap is regelmatige controle nodig: in de eerste twee trimesters maandelijks, na 28 weken om de twee weken en na 36 weken iedere week. Daarnaast wordt een vroege aanmelding bij de gynaecoloog

geadviseerd.⁵⁰ Vanwege de toch wat verhoogde kans op excessief bloedverlies wordt een klinische bevalling aangeraden. De huidige richtlijnen adviseren om het trombocytengetal niet te laten dalen onder de $20 \times 10^9/l$ tijdens de twee trimesters, en bij het naderen van de bevalling of wanneer een keizersnede vereist is een trombocytengetal van $50 \times 10^9/l$ na te streven.²⁵ Als wordt gekozen voor spinale of epidurale anesthesie moet het trombocytengetal hoger zijn dan $75 \times 10^9/l$.²⁵

Tabel 9: Beleid bij ITP in de zwangerschap

Eerstelijns-behandeling	Bij falen eerstelijnsbehandeling	Gecontraïndiceerd
Corticosteroiden lage dosering prednison (10–20 mg/dag) IVIg	Combinatie van corticosteroiden en IVIg combinatie van IVIg met azathioprine	Danazol immunosuppressiva (behalve azathioprine) Rituximab Trombopoëtiene receptoragonisten Vinca-alkaloïden

IVIg: intraveneus immunoglobulinen.

Gegevens overgenomen van Provan *et al. Blood* 2010.²⁵

ITP heeft doorgaans geen invloed op de foetus, maar sommige kinderen kunnen wel worden geboren met een laag trombocytengetal of dit snel na de geboorte krijgen (binnen 2–5 dagen).²⁵ Ongeveer 5–10% van de baby's kan ernstige trombocytopenie krijgen, maar de incidentie van intracranieële bloedingen blijft erg laag.⁵⁰ Invasieve ingrepen om het trombocytengetal van de foetus te bepalen betekenen een groter risico voor de foetus dan het risico van intracranieële bloedingen.⁵⁰ Het risico van intracranieële bloedingen wordt niet beïnvloed door de keuze voor een vaginale bevalling of een keizersnede.²⁵

Tabel 10. Verpleegkundige doelstellingen in de voorlichting en educatie aan patiënten met ITP

Stadium	Voorlichting
Bij het stellen van de diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Geef een algemeen overzicht van de ziekte (Wat is ITP?) • Verduidelijking van de impact van de ziekte en algehele prognose • Reken af met voorspelbare mythen en misverstanden (bijvoorbeeld ITP is niet besmettelijk, congenitaal of erfelijk) • Geef advies over leefstijl (bijvoorbeeld activiteiten die men beter kan vermijden) • Bespreek de behandelmogelijkheden, in het bijzonder de eerstelijnsbehandelingen, met aandacht voor de voor- en nadelen • Bespreek het routinematige laboratoriumonderzoek (trombocytengetal/plaatjesgetal) • Bespreek de mogelijkheden voor psychologische ondersteuning en hulp bij het aanleren van copingstrategieën
Symptomatische ziekte	<ul style="list-style-type: none"> • Beschrijf dosering, toediening en duur van de behandeling • Geef hulp bij het omgaan met bijwerkingen van de behandeling • Adviseer over tweedelijns mogelijkheden, in het bijzonder splenectomie (operatie, voordeel, risico's, consequenties oplange termijn) • Beperk de kans op complicaties (leg uit welke medicijnen moeten worden vermeden) • Bespreek de mogelijkheden voor patiënten met chronische ITP als de eerste- en tweedelijnsbehandelingen hebben gefaald
Zwangerschap	<ul style="list-style-type: none"> • Bespreek veiligheidsaspecten voor moeder en kind • Bespreek de consequenties van verergering van de ziekte bij moeder • Geef uitleg over de risico's van de zwangerschap zelf
Controles en follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Maak een goed schema voor afspraken • Geef uitleg over het herkennen van verschijnselen van een dalend trombocytengetal • Leg uit wanneer medische hulp moet worden gezocht • Stimuleer het contact maken met een patiëntenvereniging

ITP, immune thrombocytopenia.

Verpleegkundige taken in de zorg voor patiënten met ITP

De belangrijkste verpleegkundige taken bij de zorg voor patiënten met ITP zijn:

1. Het geven van voorlichting (tabel 10) in het bijzonder uitleg geven over de ziekte en wat deze betekent voor de

patiënt, de behandelmogelijkheden in de zin van voor- en nadelen (bijwerkingen), dosering, toediening en duur van de behandeling en hoe om te gaan met bijwerkingen (**tabel 11**).

2. Het bieden van ondersteuning aan patiënten en hun families om te leren omgaan met de lichamelijke en psychologische consequenties van ITP.

Tabel 11: Omgaan met bijwerkingen van de behandeling*

Behandeling	Bijwerking	Mogelijkheden
Corticosteroiden	Gewichtstoename (kan heel snel gaan en geeft kenmerkend 'Cushing' uiterlijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Beperken zoutinname om vochtretentie te voorkomen • Vermijden van voedingsmiddelen met veel vet en suiker • Eten van 'complexe' koolhydraten
	Verlies van spiermassa	<ul style="list-style-type: none"> • Verhogen van lichamelijke activiteit
	Gastrointestinaal	<ul style="list-style-type: none"> • Inname medicatie vroeg in de ochtend na wat voedsel • Gebruik van protonpompremmers is soms geïndiceerd
	Oedeem	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretica • Vermijden overmatig zoutgebruik • Gebruik van steunkousen
	Vermoeidheid	<ul style="list-style-type: none"> • Zorgvuldig organiseren van activiteiten • Het meest geschikte moment voor toediening kiezen (vroeg in de ochtend of juist laat in de avond) • Controleer of de patiënt voldoende slaap krijgt
	Hyperglykemie/ diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Aanpassing dieet • Vermijden koolhydraten en suikers • Regelmatige controle bloedglucose • Orale bloeddrukverlagende behandeling of instellen op insuline kan nodig zijn
	Acneïforme dermatose	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik van niet irriterende zeep • Soms zijn lokale of orale antibiotica nodig
	Immunosuppressie	<ul style="list-style-type: none"> • Controleren op infecties • Instrueren om te letten op verschijnselen van infecties een verminderde weerstand
	Anders	<ul style="list-style-type: none"> • Adviseren te letten op stemmingsveranderingen • Controleren van de bloeddruk • Houd rekening met osteoporose
IVlg	Infusiereacties	<ul style="list-style-type: none"> • Langzaam infunderen, in het bijzonder bij de eerste twee toedieningsmomenten • Geven van voorlichting over mogelijke allergische reacties
Immunosuppressiva	Immunosuppressie	<ul style="list-style-type: none"> • Controleren op infecties • Instrueer patiënten te letten op verschijnselen van infecties een verminderde weerstand
	Leverfuncties stoornissen (azathioprine)	<ul style="list-style-type: none"> • Controleer leverenzymen: de eerste acht weken wekelijks, vervolgens maandelijks
	Beenmergsuppressie (azathioprine)	<ul style="list-style-type: none"> • Controleer thiopurintransferase spiegels
Splenectomie	Infecties	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotica zijn soms nodig • Vóór de splenectomie en vervolgens iedere vijf jaar moet worden gevaccineerd tegen pneumokokken en Haemophilus • Let op vaccinaties bij reizen naar buitenland
Trombopoëtine receptoragonisten	Hoofdpijn	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik liever paracetamol dan aspirine of NSAIDS omdat middelen die de prostaglandineproductie remmen de plaatjesfunctie beïnvloeden

*Aanbevelingen gebaseerd 'expert opinion'



Hoofdstuk 4. Immuuntrombocytopenie: overwegingen vanuit patiënt

De weg van de patiënt

De meeste patiënten met ITP zullen een scala van emoties ervaren die variëren met het verloop van de ziekte en de fase van hun leven. Oorzaken kunnen liggen in de ziekte zelf, de behandeling of de mate waarin het lukt met de ziekte om te gaan. De 10–20% kinderen die te maken krijgen met chronische ITP hebben vaak meer moeite met de consequenties voor hun uiterlijk en de gevolgen voor hun leefstijl dan volwassenen.²⁸ Sommige behandelingen kunnen aanzienlijke gewichtstoename geven, wat kan leiden tot depressie. Vooral kinderen kunnen geïsoleerd raken doordat de ziekte hen beperkt bij deelname aan de dagelijkse activiteiten met vriendjes en vriendinnetjes. Bij volwassenen geeft ITP nogal eens aanleiding tot angst voor oncontroleerbaar bloedverlies en voor de consequenties op de lange termijn van behandelingen als een splenectomie. De symptomen van ITP kunnen van grote invloed zijn op de kwaliteit van leven en de

arbeidsproductiviteit.⁵¹ Adequate advisering en ondersteuning zijn onontbeerlijk voor het leven met ITP, zowel voor patiënten als hun familieleden.

Leven met ITP

ITP is een ziekte waarmee goed te leven valt en patiënten kunnen diverse maatregelen nemen om complicaties te voorkomen (**tabel 12**).⁵² Primair doel van de behandeling is het bereiken van een 'hemostatisch veilig' trombocytengetal ($50 \times 10^9/l$) waarmee het risico van ernstige bloedingen wordt geminimaliseerd, bij een zo bescheiden mogelijke behandeling opdat de kans op bijwerkingen c.q. toxiciteit zo laag mogelijk blijft. Doorgaans wordt de behandeling afgestemd op de individuele patiënt.²⁵ Om dit te bereiken moeten patiënten met een laag trombocytengetal zo nodig medicatie gebruiken en in de meeste gevallen is doorlopende controle van het trombocytengetal noodzakelijk.

Tabel 12: Aanbevelingen voor de patiënt*

Medicatie	Vermijd het gebruik van geneesmiddelen die de plaatjesfunctie beïnvloeden zoals aspirine, ibuprofen en naproxen. Kies in geval van koorts of pijn voor paracetamol. Wanneer gebruik van aspirine of andere stollingsremmers noodzakelijk is, moet het trombocytengetal hoger zijn dan $40\text{--}50 \times 10^9/l$
Activiteiten	De meeste activiteiten zijn gewoon mogelijk Tegen seksuele activiteit is geen bezwaar, maar voorzichtigheid is geboden bij erg lage trombocytengetallen en/of bloedverlies Vermijd activiteiten met een hoog risico op letsel, in het bijzonder aan hoofd en nek; denk daarbij onder meer aan contactsporten (vechtsporten, rugby) Draag handschoenen bij het werken met messen of andere scherpe werktuigen en gereedschappen Draag waar nodig beschermende kleding zoals een helm en knie-, elleboog- of polsbeschermers Zorg bij kinderen voor zachte oppervlakken op speelplaatsen
Persoonlijke hygiëne	Gebruik een zachte tandenborstel Zie af van flossen bij een trombocytengetal $<50 \times 10^9/l$ Bezoek regelmatig de tandarts om bloedend tandvlees en ziekte van de tandpockets te voorkomen Gebruik liever een elektrisch scheerapparaat dan een scheermes
Reizen	Denk aan een adequate reisverzekering Bij vliegen: <ul style="list-style-type: none">• Doe de aanbevolen oefeningen om diep veneuze trombose te voorkomen• Draag steunkousen• Drink voldoende water en gebruik geen alcohol
Anders	Gebruik een SOS-identificatiesysteem (kaart, medaillon, mediekeper) om in noodgevallen hulpverleners op de hoogte te stellen van de aandoening en de gebruikte medicatie; in het bijzonder wanneer de patiënt de splenectomie heeft ondergaan

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*Aanbevelingen zijn gebaseerd op 'expert opinion'.

Bij vrouwen kan de menstruatie problemen geven en bij sommigen kan langdurig en ernstig bloeden leiden tot anemie. De frequentie van de menses en de hoeveelheid bloedverlies kan worden gereguleerd met orale anticonceptie of een progesteron bevattende IUD (hormoonspiraaltje) dat atrofie van het endometrium bewerkstelligt. Ook antifibrinolytische middelen, zoals tranexaminezuur kunnen het helpen het bloedverlies te beperken. In geval van anemie kan het nodig zijn de ijzerspiegel te controleren en eventueel ijzer supplementie te geven.

Voor het ondergaan van tandheelkundige of chirurgische ingrepen bestaan aanbevelingen voor het als veilig beschouwde trombocytengetal (**tabel 13**).²⁵ In deze situaties kan ook tranexaminezuur worden gegeven (25 mg/kg) om excessief postoperatief bloedverlies te voorkomen.³⁹

Tabel 13. Aanbevolen trombocytengetal bij tandheelkundige en chirurgische ingrepen

Ingreep	Trombocytengetal x 10 ⁹ /l
Tandarts bezoek	≥20
Extractie eenvoudig	≥30
Extractie gecompliceerd	≥50
Lokale anesthesie	≥30
Kleine chirurgische ingreep	≥50
Grote chirurgische ingreep	≥80
Grote neurochirurgische ingreep	≥100

Gegevens overgenomen uit Provan *et al. Blood* 2010.²⁵

Tabel 14. Voedingsaanbevelingen

Drink genoeg water (minimal 2L per dag) en eet vezelrijk	Om constipatie te voorkomen
Eet biologische voeding	Bestrijdingsmiddelen kunnen auto-immuun ziekten verergeren
Eet groene groenten (b.v. boerenkool)	Bevat calcium, mineralen en vit K, wat de stolling bevordert
Wees terughoudend met bosbessen, grapefruit, knoflook, ginseng, tomaten	Vertragen de bloedstolling
Verminder het gebruik van melkproducten (melk, kaas, yoghurt)	Zorgen voor slijmvorming en kunnen sommige auto-immuun ziekten verergeren
Vermijd alcohol	Kan het beenmerg (waar bloedplaatjes worden aangemaakt) en de lever (waar stollingsfactoren en thrombopoetine worden aangemaakt), beschadigen
Vermijd kinine bevattende producten	Kunnen het aantal bloedplaatjes verlagen

Deze aanbevelingen zijn de opinie van de Platelet Disorder Support Association.⁵²

Leefstijl

Algemeen genomen is het belangrijk een gezonde leefstijl aan te houden en een evenwichtig dieet (**tabel 14**). Algemene adviezen zijn matig gebruik van cafeïne, stoppen met roken en zorgen voor voldoende slaap en lichaamsbeweging.⁵² Aanbevolen wordt dat patiënten tenminste 10–15 min per dag delen van de huid blootstellen aan zonlicht om een adequate vitamine D spiegel te hebben voor de preventie van osteoporose. Verder wordt aanbevolen om een dagboek bij te houden om eventuele verbanden tussen leefstijlfactoren en het trombocytengetal te kunnen ontdekken.

Veel gestelde vragen

Hieronder volgt een aantal veel gestelde vragen met 'model' antwoorden.

Vraag	Wat is ITP?
Antwoord	ITP is een hematologische auto-immuunziekte waarbij de bloedplaatjes worden aangetast. Het immuunsysteem produceert antilichamen tegen bestanddelen van de bloedplaatjes, wat vervolgens leidt tot destructie van bloedplaatjes en onderdrukking van de plaatjesproductie in het beenmerg. De kans op ernstige bloedingen kan hierdoor toenemen. [Zie hoofdstuk 1]
Vraag	Wat zijn bloedplaatjes?
Antwoord	Bloedplaatjes zijn schijfvormige celfragmentjes die essentieel zijn voor de bloedstolling. Mensen met een laag gehalte aan bloedplaatjes in het bloed hebben een verhoogd risico op spontane bloedingen en bloeditstoringen.
Vraag	Wie krijgt ITP?
Antwoord	De typische patiënt met ITP bestaat niet; mensen van alle leeftijden en geslachten kunnen ITP krijgen. [Zie hoofdstuk 1 en de appendix]
Vraag	Is ITP besmettelijk? Kan ik de ziekte ITP doorgeven aan familieleden of anderen?
Antwoord	Nee, ITP is niet besmettelijk, congenitaal of erfelijk.
Vraag	Hoe lang zal ik de ziekte houden?
Antwoord	ITP kan in sommige gevallen spontaan genezen, maar de meeste volwassen patiënten houden het levenslang. Voor veel patiënten is het moeilijk een behandeling te vinden die afdoende werkt zonder bijwerkingen te veroorzaken. [Zie hoofdstuk 2]
Vraag	Welke problemen kan ik verwachten?
Antwoord	De verschijnselen van ITP zijn heel variabel. Patiënten met symptomen kunnen petechiën en purpura krijgen; gemakkelijk blauwe plekken krijgen of bloedingen die moeilijk te stelpen zijn. [Zie hoofdstuk 2]
Vraag	Wwat zijn de andere mogelijkheden?
Antwoord	Voor de behandeling van ITP zijn vele mogelijkheden. Eerstelijnsbehandelingen zijn corticosteroiden en immunoglobulinen. Tweedelijnsbehandelingen zijn uit immunosuppressiva, corticosteroidsparende middelen, monoklonale antilichamen, splenectomie, trombopoëtiene receptoragonisten en vinca alkaloiden. De keus van de behandeling hangt af van de verschijnselen, klachten, symptomen en comorbiditeit, de mate waarin de behandeling wordt verdragen, leefstijl en persoonlijke voorkeur. [Zie hoofdstuk 3]

Vraag	Hoe lang zal ik deze behandeling nodig hebben?
Antwoord	Bij veel patiënten blijven de klachten mild en stabiel, waardoor geen behandeling nodig is. Patiënten met klachten en symptomen moeten soms voor een korte periode worden behandeld om het gehalte aan bloedplaatjes van het bloed te verhogen; in sommige gevallen is langdurige behandeling nodig om het aantal bloedplaatjes op een veilig niveau te houden.
Vraag	Hoe lang duurt het voor ik weet of de behandeling aanslaat?
Antwoord	De tijd die nodig is om te beoordelen of een behandeling werkt, is afhankelijk van de gekozen medicatie. (Zie hoofdstuk 3)
Vraag	Welke bijwerkingen kan ik verwachten?
Antwoord	Alle behandelingen van ITP hebben bijwerkingen, maar de aard en de ernst zijn sterk afhankelijk van de gekozen behandeling en kan wisselen van persoon tot persoon. [Zie hoofdstuk 3]
Vraag	Kan ik iets doen om de bijwerkingen te beperken?
Antwoord	Sommige bijwerkingen van de behandeling kunnen worden beperkt: bijvoorbeeld door goed te letten op je eetgewoonten bij gebruik van corticosteroiden of door paracetamol te gebruiken in plaats van aspirine bij hoofdpijn in het geval van trombopoëtiene receptoragonisten. [Zie hoofdstuk 3]
Vraag	Hoe vaak moet mijn trombocytengetal worden gecontroleerd?
Antwoord	Wanneer de ziekte stabiel is, is frequente controle van de bloedplaatjes doorgaans niet nodig; bij klachten en symptomen of wanneer je onder behandeling bent, is regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes noodzakelijk. Bij tandheelkundige of chirurgische ingrepen moet het trombocytengetal worden gecontroleerd om te beoordelen of dit binnen de veilige marge is. [Zie hoofdstuk 3]
Vraag	Wanneer moet ik contact opnemen met mijn behandelaar?
Antwoord	Onmiddellijk wanneer je je hoofd hard hebt gestoten of een ernstig ongeluk doormaakt; daarnaast als je vaak last hebt van bloeditstoringen, petechiën, of neusbloedingen, bij bloedend tandvlees, of bij bloed in de urine, ontlasting of braaksel. Verschijnselen die kunnen wijzen op een intracraniale bloeding zijn aanhoudende hoofdpijn, sufheid, braken, extreme vermoeidheid, verwardheid, moeite met spreken, ongecontroleerde oogbewegingen, gevoel van zwakte vooral als het aan één kant van het lichaam is, verdoofde of tintelende handen of voeten, stijve nek of rug, epileptische aanvallen, verlies van gehoor of gezichtsvermogen.

Vraag Wat is een intracranieële bloeding?

Antwoord Een intracranieële bloeding is bloeding in de schedel door een gescheurd of lekkend bloedvat. Patiënten met ITP hebben een verhoogd risico op intracranieële bloedingen bij hoofdletsel.

Vraag Zijn er medicijnen die ik moet vermijden?

Antwoord Een veelheid aan geneesmiddelen waaronder ook het bij de drogist verkrijgbare aspirine of ibuprofen kan de functie van de bloedplaatjes verstoren. Lees voor inname van een nieuw geneesmiddel zorgvuldig de bijsluiter en neem eventueel contact op met een arts of apotheker. [Zie hoofdstuk 4].

Vraag Heb ik speciaal dieet nodig?

Antwoord Er zijn geen speciale dieetmaatregelen voor patiënten met ITP; wel wordt aanbevolen om gezond en gevarieerd te eten en in het algemeen een gezonde leefstijl na te streven. [Zie hoofdstuk 4].

Vraag Kan de medicatie voor ITP problemen geven met mijn huidige medicijnen of voedingssupplementen?

Antwoord Sommige geneesmiddelen en ook voedingssupplementen kunnen de plaatjesfunctie beïnvloeden en daarmee de kans op bloedingen verhogen. Het is belangrijk om niet alleen het gebruik van medicijnen maar ook dat van voedingssupplementen te bespreken met je behandelaar. [Zie hoofdstuk 4].

Vraag Zijn er dingen die ik moet doen of laten vanwege mijn ITP?

Antwoord In principe hoeven patiënten met ITP niets te laten, maar vooral wanneer het trombocytengetal laag is, is het verstandig om activiteiten met risico op letsel of blessures achterwege te laten (bijv. contactsporten).

Vraag Kan ik nog kinderen krijgen?

Antwoord Vrouwen met ITP kunnen kinderen krijgen, al bestaat er wel een zekere kans op complicaties voor moeder en kind, zoals een verhoogd risico op bloedingen tijdens de bevalling. Vrouwen met ITP moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd in de zwangerschap en tijdens de bevalling. In sommige gevallen is extra behandeling nodig. [Zie hoofdstuk 3].

Vraag Hoe hoog moet mijn gehalte aan bloedplaatjes zijn tijdens de zwangerschap?

Antwoord Aanbevolen wordt in de eerste twee trimesters het trombocytengetal boven de $20 \times 10^9/l$ te houden; bij het naderen van de bevalling moet een hoger trombocytengetal worden nagestreefd van $50 \times 10^9/l$. Voor spinale of epidurale anesthesie is een trombocytengetal van ten minste $75 \times 10^9/l$ vereist. [zie hoofdstuk drie]

Vraag Kan ik thuis bevallen?

Antwoord Vrouwen met ITP kunnen, afhankelijk van het trombocytengetal, gewoon vaginaal bevallen; thuis bevallen wordt niet aanbevolen vanwege het verhoogde risico op bloedingscomplicaties bij de moeder en vanwege de mogelijkheid van een verlaagd trombocytengetal bij het kind. [Zie hoofdstuk 3].

Vraag Wat moet ik anderen over mijn aandoening vertellen?

Antwoord Wanneer je dat wilt zou je anderen kunnen vertellen dat je een stoornis hebt van de bloedstolling waardoor je gemakkelijk bloedingen of onderhuidse bloeduitstortingen krijgt en dat dit niet besmettelijk is.

Vraag Kan ik nog op vakantie of zakenreis?

Antwoord Dat kan hoewel wellicht enige voorbereidingen nodig zijn. Bij symptomatische ziekte moet je zeker zijn dat je voldoende medicatie hebt en het kan nodig zijn om een behandeling te organiseren in het land waar je heen gaat. Voor patiënten die een splenectomie hebben ondergaan is het belangrijk de juiste vaccinaties te hebben gekregen. Verder wordt aanbevolen om een goede reisverzekering af te sluiten en tijdens vluchten de aanbevolen oefeningen te doen om diepe veneuze trombose te voorkomen.

Vraag Is deze ziekte van invloed op mijn carrièremogelijkheden?

Antwoord ITP zou niet van invloed mogen zijn op je mogelijkheden voor het krijgen van een baan, al zijn beroepen met een verhoogd risico op letsel en verwondingen niet aan te bevelen.

Vraag Is de ziekte van invloed op mijn levensverzekering?

Antwoord ITP kan van invloed zijn op een levensverzekering maar dat hangt af van de verzekeraar.

Woordenlijst

Antilichamen	Eiwitten geproduceerd door cellen van het immuunsysteem die zich hechten aan lichaamsvreemde antigenen
Auto-immuunstoornis	Immuunsysteem reageert op lichaamseigen stoffen en produceert hier antistoffen tegen
Beenmerg	Weefsel in de botten dat bloedcellen produceert
Beenmergpunctie/biopt	Aspireren van beenmerg uit het bot, meestal uit de crista iliaca (darmbeen) met een speciale naald
Bloedplaatjes/ trombocyten	Kleine cellen (eigenlijk celfragmenten) die samen klonteren en zo stolsels vormen wanneer bloedvaten beschadigd raken
Compleet bloedbeeld	Bepaling van de gehalten van alle bloedcellen in het bloed waaronder ook de bloedplaatjes
Corticosteroiden	Ontstekingsremmende middelen die de functie van het lichaamseigen bijnierschors hormoon cortison nabootsen en de activiteit van het immuunsysteem verminderen
Hematoom	Bloeduitstorting
Idiopathisch	Een ziekte met onbekende oorzaak
Immunosuppressiva	Geneesmiddelen die de activiteit van het immuunsysteem onderdrukken
Immuuntrombocytopenie	Bloedziekte waarbij de bloedplaatjes worden vernietigd door het immuunsysteem
Intracranieële bloeding	Bloeding in de schedel als gevolg van een gescheurd of lekkend bloedvat
Megakaryocyt	Beenmergcel die bloedplaatjes produceert
Menorragie	Abnormaal zwaar en langdurig bloedverlies tijdens de menstruatie
Milt	Orgaan dat deel uitmaakt van het immuunsysteem; filtert bloed en slaat bloedcellen op; weegt onder normale omstandigheden ongeveer 150 gram en ligt onder de rand van de ribbenboog

Woordenlijst continued

Monoklonaal antilichaam	Antilichaam geproduceerd door een enkelvoudige kloon van cellen
Perifeer bloeditstrijkje	Bloeddruppel uitgesmeerd op een glazen plaatje om bloedcellen onder de microscoop te kunnen bekijken
Petechiën	Type bloeding in de huid bestaande uit kleine rode of paarse vlekjes (minder dan 3 mm doorsnede) veroorzaakt door gescheurde vaatjes; petechiën kunnen lijken op een vorm van uitslag
Plasma	De gele vloeibare component van het bloed zonder de de bloedcellen
Purpura	Type bloeditstorting: paarse bloeditstortingen in de huid van ongeveer een centimeter in diameter die doorgaans rond zijn
Reticuline	Netwerkvormende vezel die dient als steunweefsel in zachte weefsels zoals het beenmerg
Splenectomie	Chirurgische ingreep waarbij de milt wordt verwijderd
Trombocytopenie	Te laag aantal bloedplaatjes ($< 100 \times 10^9/l$)
Trombopoëtiene receptoragonisten	Geneesmiddelen die de werking van trombopoëtiene nabootsen om de productie van bloedplaatjes te stimuleren
Trombopoëtiene	Eiwit dat met vaste snelheid door de lever wordt aangemaakt en de belangrijkste regulator is van de productie van bloedplaatjes

Referenties

1. Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(2):136–144.
2. Kaznelson P. [Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Fall von "essentieller Thrombopenie" (Frank) nach Milzexstirpation. Splenogene thrombolytische Purpura.] *Wein Klin Wochenschr* 1916;29:1451–1454.
3. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38(1):1–10.
4. Tomer A, Koziol J, McMillan R. Autoimmune thrombocytopenia: flow cytometric determination of platelet-associated autoantibodies against platelet-specific receptors. *J Thromb Haemost* 2005;3(1):74–78.
5. Li J, Yang C, Xia T, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001;98(12):3241–3248.
6. Fujisawa K, Tani P, O'Toole TE, et al. Different specificities of platelet-associated and plasma autoantibodies to platelet GPIIb-IIIa in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;79(6):1441–1446.
7. Shulman NR, Marder V, Weinrach R. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124(2):499–542.
8. Harrington WJ, Sprague C, Minnich V, et al. Immunologic mechanism in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953;38(3):433–438.
9. 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):2386–2393.
10. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85(3):174–180.
11. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106(7):2244–2251.
12. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009;145(2):235–244.
13. Abrahamson PE, Hall SA, Fuedjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009;83:83–89.
14. Liebman HA. Preface. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:xi.
15. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113(26):6511–6521.
16. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998;339(11):746–754.
17. Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1193–1211.
18. McMillan R, Wang L, Tomer A, et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103(4):1364–1369.
19. Provan D. Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. *Eur J Haematol* 2009;82(Suppl 71):8–12.
20. Chow L, Aslam R, Speck ER, et al. A murine model of severe immune thrombocytopenia is induced by antibody- and CD8+ T cell-mediated responses that are differentially sensitive to therapy. *Blood* 2010;115(6):1247–1253.
21. Olsson B, Andersson PO, Jerns M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123–1124.
22. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143(5):605–608.
23. Cines DB, Liebman HA. The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1155–1161.
24. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica* 2010;95(7):1167–1175.
25. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168–186.
26. 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):966–974.
27. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:13.

Referenties vervolg

28. McMillan R, Bussel JB, George JN, et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008;83:150–154.
29. Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *Neth J Med* 2006;64(10):356–363.
30. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574–596.
31. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(9):2549–2554.
32. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004;104(4):956–960.
33. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1630–1608.
34. Rodeghiero F, Besalduch J, Michel M, et al. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia – a European perspective. *Eur J Haematol* 2009;84:160–168.
35. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346(13):995–1008.
36. Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* 1977;3(3):160–174.
37. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77(1):31–33.
38. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3–40.
39. Stasi R. Immune thrombocytopenic purpura: the treatment paradigm. *Eur J Haematol* 2009;82(Suppl 71):13–19.
40. Cooper N. Intravenous immunoglobulin and anti-RhD therapy in the management of immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1317–1327.
41. Imuran. Summary of product characteristics. Bad Olsesloe, Germany: Aspen Europe; 2009. Please refer to the applicable national summary of product characteristics.
42. Cyclophosphamide tablets. Summary of product characteristics. Kent, United Kingdom: Pharmacia Limited; 2010. Please refer to the applicable national summary of product characteristics.
43. Danol. Summary of product characteristics. Surrey, United Kingdom: Sanofi-aventis; 2010. Please refer to the applicable national summary of product characteristics.
44. Bussel JB. Traditional and new approaches to the management of immune thrombocytopenia: issues of when and who to treat. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1329–1341.
45. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90:72–77.
46. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104(9):2623–2634.
47. Revolade. Summary of product characteristics. Cork, Ireland; GlaxoSmithKline Trading Services; 2010.
48. Nplate. Summary of product characteristics. Breda, The Netherlands: Amgen Europe; 2010.
49. Garvey B. Management of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. *Transfus Sci* 1998;10(3):269–277.
50. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23(6):1299–1316.
51. Tarantino MD, Mathias SD, Snyder CF, et al. Impact of ITP on physician visits and workplace productivity. *Curr Med Res Opin* 2010;26(2):319–328.
52. Platelet Disorder Support Association. Coping with ITP. Available at: http://www.pdsa.org/itp-products-publications/documents/Coping2009_000.pdf. Accessed August 13, 2010.

Meer informatie

American Society of Hematology	www.hematology.org/
European Hematology Association (EHA)	www.ehaweb.org
European Society for Immunodeficiencies (ESID)	www.esid.org
International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)	www.ipopi.org
ITP Foundation	www.itpfoundation.org
ITP Support Association	www.itpsupport.org.uk
ITP Village	www.ITPVillage.com
Platelet Disorder Support Association	www.pdsa.org
Platelets on the Web	www.ouhsc.edu/platelets/index.html
The Daily Strength	www.dailystrength.org/c/ Thrombocytopenic Purpura/support group

Bijlage: Casuïstiek

Meneer K	
Patiëntgegevens	<ul style="list-style-type: none">• Leeftijd 23 jaar• Onlangs afgestudeerd aan de universiteit
Bekend met de diagnose	<ul style="list-style-type: none">• Sinds 11 jaar
Anamnese	<ul style="list-style-type: none">• Bekend met chronische ITP met aanhoudend laag trombocytengetal ($<10 \times 10^9/l$)
Eerste presentatie	<ul style="list-style-type: none">• Milde tot matige mucocutane bloedingen
Laboratorium	<ul style="list-style-type: none">• Trombocytengetal $< 5 \times 10^9/l$
Klinisch verloop & beleid	<ul style="list-style-type: none">• Op de leeftijd van 17 jaar opgenomen via de EHBO vanwege verminderd bewustzijn na te zijn geraakt door een fles die werd gegooid tijdens een ruzie<ul style="list-style-type: none">◦ diagnose: traumatisch epiduraal en intracerebraal hematoom◦ beleid: chirurgische behandeling waarop bewustzijn herstelde maar hield parese van de linkerarm◦ werd na het incident conservatief behandeld (geen actieve behandeling van ITP) op grond van eigen wens en die van de ouders• Onderging op leeftijd van 19 jaar splenectomie na een periode van intensieve begeleiding door zijn behandelend hematoloog. Raakte in complete remissie met trombocytengetallen $>150 \times 10^9/l$• Heeft vier jaar na de splenectomie een stabiel trombocytengetal $> 200 \times 10^9/l$ en leidt een betrekkelijk normaal leven. Heeft geen verdere behandelingen voor ITP nodig gehad

Mevrouw N	
Patiëntgegevens	<ul style="list-style-type: none">• Leeftijd 26 jaar• Houdt van muziek en amateurtoneel
Bekend met de diagnose	<ul style="list-style-type: none">• Sinds 6 jaar
Anamnese	<ul style="list-style-type: none">• Chronische cyclische ITP• Splenectomie ondergaan• Intolerant voor corticosteroiden
Eerste presentatie	<ul style="list-style-type: none">• Plotselinge daling trombocytengetal
Laboratorium	<ul style="list-style-type: none">• Trombocytengetal $< 50 \times 10^9/l$
Klinisch verloop & beleid	<ul style="list-style-type: none">• Tijdens recente presentatie behandeld met matige dosis corticosteroiden en IVIg gevolgd door romiplostim, waarna corticosteroiden en IVIg konden worden verlaagd en uiteindelijk gestopt• Trombocytengetal momenteel stabiel bij romiplostim $2 \mu\text{g/kg/week}$

Meneer J

Patiëntgegevens	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd 45 jaar • Getrouwd, vader van een tweeling: meisjes van 13 jaar oud
Bekend met de diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Sinds 10 jaar
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Heeft chronische lymfatische leukemie
Eerste presentatie	<ul style="list-style-type: none"> • Koorts met klierpakketten en afwijkend bloedbeeld
Laboratorium	<ul style="list-style-type: none"> • Routinematige compleet bloedbeeld tijdens herstel van koortsp periode
Klinisch verloop & beleid	<ul style="list-style-type: none"> • Reageerde op steroïden gedurende > zes jaar • Relapse na 13 weken te zijn gestopt met steroïden • Kreeg ITP met een cyclisch patroon • Kreeg drie dagen lang IVIg 0,4 mg/kg met een initiële respons • Relapse na 18 maanden • Splenectomie • Relapse na een jaar • Kreeg rituximab 100 mg eenmaal/week gedurende vier weken, zonder effect • Nu goede respons op romiplostim

Mrs N

Patiëntgegevens	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd 60 jaar • Houdt van lezen en bezoekt graag het theater
Bekend met de diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • Ongeveer 5 jaar
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Geen
Eerste presentatie	<ul style="list-style-type: none"> • Geen symptomen, routinematig bloedonderzoek suggereerde ITP
Laboratorium	<ul style="list-style-type: none"> • Initieel trombocytengetal $30 \times 10^9/l$
Klinisch verloop & beleid	<ul style="list-style-type: none"> • In eerste instantie prednisolon, waarna trombocyten stegen tot $70 \times 10^9/l$ maar daalden naar $20 \times 10^9/l$ wanneer met de steroïden werd gestopt • Na discussie werd besloten verdere behandeling op te schorten • Acht weken later daalden de trombocyten tot $8 \times 10^9/l$; kreeg toen IVIg, wat gedurende enkele weken effectief was • Na verdere discussie werd besloten af te wachten; tot zover heeft ze ook bij dit lage trombocytengetal geen bloedingen doorgemaakt • Toen haar trombocytengetal weer een daling doormaakte, werd besloten tot een korte kuur IV anti D Ig • Ze heeft inmiddels zonder problemen gereisd in en buiten Europa • Ze leidt nog steeds een actief leven bij een trombocytengetal $\leq 10 \times 10^9/l$, en ondervindt daar weinig problemen van





De Nurses Group van de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) dankt de volgende personen voor hun bijdragen aan en hun kritische beoordeling van deze brochure:

Erik Aerts (RN) Zwitserland

Loraine Derbyshire (RN) Verenigd Koninkrijk

Fiona Dooley (RN) Verenigd Koninkrijk

Mary Kelly (RN) Ierland

Willy Struijk (RN) The Netherlands

Louise Taylor (RN) Verenigd Koninkrijk

Catherina Trappmann (RN) Duitsland

Hans Wadenvik (MD) Zweden

Deze brochure werd mede mogelijk gemaakt door een 'unrestricted educational grant' van Amgen.

