

Trombocytopenie door geneesmiddelen

Trombocytopenie

Bloedplaatjes worden aangemaakt door fragmentatie van de megakaryocyt in het beenmerg. Na afgifte van trombocyten vanuit het beenmerg aan de bloedbaan wordt een derde weggevangen in de milt. Trombocyten hebben een levensduur van zeven tot tien dagen. In afwezigheid van manifeste bloedingen zal slechts een fractie van de trombocyten betrokken zijn bij de stollingshomeostase. Normaalwaarden voor trombocyten variëren tussen 140 en 450 x 10⁹/liter.

Trombocytopenie wordt vaak gedefinieerd als een trombocytengetal onder 100 x10⁹/L of een afname van 50% van het baseline trombocytengetal. Een trombocytopenie van minder dan 50 x10⁹ kan aanleiding geven tot bloedingen tijdens invasieve procedures, een trombocytengetal lager dan 20x 10⁹ kan leiden tot spontane bloedingen die mogelijk fataal kunnen verlopen. Bij gebruik van anticoagulantia of andere middelen die ingrijpen op trombocytenfunctie, zoals NSAIDs en SSRIs kunnen bloedingen ook bij een hoger trombocytengetal plaats vinden.

Trombocytopenie kan optreden als gevolg van een verminderde aanmaak, een toegenomen sequestratie in de milt bij hypersplenisme of een toegenomen afbraak van trombocyten. Bij dit laatste verschijnsel kan een onderscheid gemaakt worden tussen niet-immunologische oorzaken (bijvoorbeeld vaatafwijkingen of vaat- en klepprothesen, en een direct toxische werking van vergiften of geneesmiddelen) en immunologische oorzaken. In die laatste categorie vallen onder andere infecties, reacties op geneesmiddelen, idiopathische trombocytopenische purpura, vasculitisbeelden en het hemolytisch uremisch syndroom.

Geneesmiddel geïnduceerde trombocytopenie

Trombocytopenie door geneesmiddelen kan worden veroorzaakt door een verminderde aanmaak van bloedplaatjes in het beenmerg bij gebruik van cytotoxische middelen of door een toegenomen afbraak van bloedplaatjes. Deze toegenomen afbraak kan optreden door een direct toxisch effect van het geneesmiddel of doordat een geneesmiddel een immunologische reactie uitlokt.

Verminderde aanmaak

Geneesmiddelen die de aanmaak van bloedplaatjes remmen doen dit door beschadiging van de hematologische stamcel of door remming van de proliferatie hiervan. Vaak zijn meer cellijnen aangedaan zodat de trombocytopenie vaak vergezeld wordt door een anemie en, zeldzamer, neutropenie.

Dergelijke aplastische vormen van trombocytopenie kunnen voortkomen uit een direct toxisch effect van het geneesmiddel dan wel uit een idiosyncratische variant, waarvoor onder andere immunologische oorzaken worden gepostuleerd.

Van de cytotoxische middelen zijn vooral carboplatine, de alkylerende middelen zoals cyclofosfamide en chloorambucil, de anthracyclines en de antimetaboliëten zoals methotrexaat, fluorouracil of gemcitabine betrokken bij remming van de aanmaak van bloedplaatjes.

Naast cytostatica kunnen ook thiazide-diuretica aanleiding geven tot een verminderde trombocytenaanmaak. Typisch voor deze verminderde aanmaak van trombocyten bij thiazide- diuretica is een milde trombocytopenie van 50-110x10⁹/l, die kan aanhouden tot enkele maanden nadat het gebruik van het thiazide diureticum is gestaakt [1]. Andere

geneesmiddelen die met aplasie in verband worden gebracht zijn sulfonamiden, carbamazepine, fenytoïne, valproïnezuur, nifedipine, chlooramfenicol en goudzouten [7]. Ook overmatig alcohol kan de beenmergfunctie onderdrukken, vooral bij “binge drinking”.

Verhoogde afbraak

Een verhoogde afbraak kan voortkomen uit een direct toxisch effect van een geneesmiddel of door een door het geneesmiddel veroorzaakte immunreactie.

Immuun trombocytopenie

Door geneesmiddelen veroorzaakte immunologisch gemedieerde trombocytopenie is een zeldzaam verschijnsel. Epidemiologische studies laten incidenties zien van rond de 10 gevallen per miljoen inwoners per jaar [2,3]. Bij sommige geneesmiddelen komt trombocytopenie relatief vaak voor, bijvoorbeeld bij goudzouten en bij abciximab worden incidenties tot 1 procent beschreven [2]. Kaufman et al vonden in case-control studies incidentiecijfers van 38/miljoen/week voor gebruikers van co-trimoxazol en 35/miljoen/week voor kinidine [4]. Andere geneesmiddelen die relatief vaak aanleiding geven tot immuun trombocytopenieën zijn valproïnezuur, sulfasalazine, NSAID's en penicilline [2,3]. Trombocytopenieën tegen veelgebruikte analgetica als paracetamol en NSAID's zijn beschreven, al bestaat er twijfel of de reden van gebruik van deze middelen bij virale ziektebeelden geen bron van confounding is.

Naast een verminderde aanmaak van trombocyten kunnen sommige cytotoxische middelen ook via een immunologische reactie aanleiding geven tot afbraak van trombocyten.

Verder zijn ook op jodiumhoudende radiologische contrastmiddelen immunologische gemedieerde trombocytopenieën bekend. Ook preparaten uit de kruidengeneeskunde en voedingsmiddelen als tuinbonen en tonic (kinine) kunnen aanleiding geven tot immuun trombocytopenie.

Tabel 1 geeft een overzicht van geneesmiddelen die betrokken zijn bij immuun trombocytopenie.

Klinisch beloop

Patiënten die een immunologisch gemedieerde door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopenie doormaken, presenteren zich meestal een week na start van het gebruik van het sensibiliserende geneesmiddel, met puntbloedingen en bloeduitstortingen als gevolg van een verlaagd trombocytengetal. Systemische verschijnselen die hierbij kunnen optreden zijn malaise, koude rillingen, koorts, misselijkheid en braken, welke vaak prodromaal zijn aan de bloedingsverschijnselen. Bij ernstige episodes van immunologisch gemedieerde trombocytopenie kunnen bloedingen uit neus, de tractus digestivus en de tractus urogenitalis optreden. Trombocytenwaardes zijn hierbij veelal minder dan 20×10^9 e/l. Klinische verschijnselen verbeteren vaak binnen een à twee dagen na staken van het uitlokkende geneesmiddel, waarbij het trombocyten getal zich na ongeveer een week normaliseert.

Andere immunologisch gemedieerde trombocytopenieën zoals ITP kunnen met plotselinge pieken van ziekteactiviteit gepaard gaan, wat het onderscheid met door geneesmiddel geïnduceerde immunologische reacties in de praktijk kan bemoeilijken.

Diagnostiek.

Serologische testen zijn behalve voor heparine slechts beperkt beschikbaar en kunnen vals negatief zijn bijvoorbeeld bij een reactie op een *in vivo* gevormde metaboliet van het geneesmiddel waardoor de trombocytopenie wordt veroorzaakt.

Geneesmiddelen die aanleiding geven tot trombocytopenie kunnen door nog onduidelijke pathofysiologische mechanismen aanleiding geven tot aandoeningen waarbij juist trombotische verschijnselen op de voorgrond staan zoals trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en het hemolytisch uremisch syndroom (HUS). Vooral wanneer er sprake is van een gecombineerde trombocytopenie en hemolytische anemie moet deze mogelijkheid worden overwogen.

Mechanisme [5]

Er wordt een onderscheid gemaakt in ten minste drie verschillende mechanismen die tot immuun trombocytopenieën leiden:

1) geneesmiddelabsorptie

Antistoffen richten zich tegen het aan de celmembraan gebonden geneesmiddel. Deze vorm van trombocytopenie is dosis afhankelijk. Herstel treedt snel op na staken van het veroorzakende geneesmiddel.

2) immuuncomplexvorming

Een complex van het geneesmiddel en antistoffen binden zich aan de celmembraan wat leidt tot binding en activatie van het complementsysteem en afbraak van de cel. Onduidelijk is of de antistof zich in de bloedbaan hecht dan wel dat deze binding op de celmembraan optreedt. Deze treedt kort na start van het geneesmiddel op en kan tot diepe trombocytopenieën leiden. Na staken treedt snel herstel op.

3) het geneesmiddel induceert de vorming van autoantistoffen

Onder invloed van een geneesmiddel worden antistoffen gevormd die zich ook tegen delen van de celmembraan richten. Na inductie door het geneesmiddel treedt vorming van deze antistoffen onafhankelijk van het innemen van het geneesmiddel op. Na staken van het verdachte geneesmiddel kan dit effect maandenlang aanhouden.

Heparin induced thrombocytopenia (HIT)

Naast hun anticoagulaire werking hebben heparines ook trombocytenuitstoting bevorderende eigenschappen. Directe binding van heparine aan de trombocyt zorgt voor activering van de bloedplaatjes. Dit effect wordt versterkt door stimulering van de afgifte van platelet factor 4 (PF4). PF 4 is gebonden aan de celmembraan van de trombocyt en door hoge affiniteit van deze factor voor heparine vindt een toegenomen binding van heparine plaats aan de trombocyt en hiermee een toegenomen activatie van de trombocyt. Deze activatie van trombocytenuitstoting leidt tot een hoger verbruik en kan hiermee gepaard gaan met afname van het trombocytenuitstoting. De hierboven beschreven HIT-1 reactie treedt op in de eerste dagen na gebruik van heparine. Hiernaast kan zich ook een immunologische reactie voordoen tegen complexen van heparine en PF4-complexen op de trombocytenuitstoting, een zogenaamde HIT-2 reactie. Omdat vrij PF4 zich ook bindt aan op endotheelcellen treden ook immuunreacties op tegen endotheelcellen, wat leidt tot intravasculaire trombo-embolische processen. HIT-2 ontwikkelt zich met een latentie van 5 tot 10 dagen bij mensen die niet eerder een heparine hebben gebruikt (of wanneer dit middel meer dan 100 dagen niet is gebruikt). Herstel treedt doorgaans op 4-14 dagen nadat het gebruik van het heparine is gestaakt. In beide HIT-typen staan trombotische processen op de voorgrond en zijn bloedingen ondanks verlaagde aantallen trombocytenuitstoting zeldzaam [5]. Trombo-embolieën kunnen optreden bij 20-50% van de patiënten die een HIT doormaken [6]. Met name patiënten die een orthopedische of chirurgische ingreep hebben

ondergaan en die een ongefractioneerde heparine gebruiken, lopen risico [6]. Meestal staan veneuze trombotische processen op de voorgrond, HIT bij gebruik van heparines rond hart- en vaatchirurgie leidt echter vooral tot arterieel trombotische verschijnselen [6]. Het risico is aanmerkelijk lager bij laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH). Bij mensen die recent een HIT ontwikkelde op ongefractioneerde heparine kan kruisreactiviteit tegen laag moleculaire heparines optreden bij 80% van de patiënten [1]. De incidentie varieert van 0,9% van de mensen die een LMWH gebruiken, voor zowel patiënten die een dergelijk middel voor een niet-chirurgische ingreep gebruiken als bij mensen die dit gebruiken na een chirurgische of orthopedische ingreep tot 3-5% bij gebruik van ongefractioneerde heparine bij orthopedische ingrepen.

Pseudotrombocytopenie

Bij trombocytopenie als toevalsbevinding uit laboratoriumonderzoek moet ook gedacht worden aan pseudotrombocytopenie als gevolg van *in-vitro* samenklontering van plaatjes. Dit effect ontstaat bij kamertemperatuur onder invloed van koude reagerende IgG en IgM antilichamen, zonder dat er sprake is van *in vivo* trombocytopenie of toegenomen aggregatie. Waarschijnlijk hangt dit verschijnsel samen met het gebruik van EDTA als anticoagulans in de gebruikte testbuisjes. Bij gebruik van citraat als anticoagulans zou dit verschijnsel niet optreden [1,3].

Geneesmiddelen

tabel 1)
geneesmiddelen die aanleiding kunnen geven tot immunologisch gemedieerde trombocytopenieën [2,3,7]:

heparines	heparine, LMW-heparines
cinchona alkaloiden	kinine, kinidine
plaatjes remmers	Clopidogrel, abciximab, eptifibatide, tirofiban
antirheumatische middelen	goudzouten, infliximab, rituximab
antibiotica	beta lactam antibiotica, sulfonamides, trimethoprim, vancomycine, rifampicine, linezolid
antiepileptica	carbamazepine, fenytoïne, valproaat
H2 receptor antagonisten	cimetidine, ranitidine
Analgetica/NSAIDS	paracetamol, diclofenac, naproxen, ibuprofen
diuretica	(hydro)chloorthiazide
chemotherapeutica	oxaliplatin, fludarabine, cyclosporine, rituximab

Een uitgebreider overzicht is in te zien via <http://moon.ouhsc.edu/jgeorge/DITP.html>

Meldingen Lareb databank

Een actueel overzicht van het aantal meldingen van trombocytopenie is op te vragen via de Larebwebsite. Ga hiervoor naar bijwerkingendatabank en zoeken op bijwerking. Vul in bij bijwerking: trombocytopenie en ZOEK. Er verschijnt een lijst van bijwerkingen op alfabetische volgorde, in de laatste kolom is te zien hoe vaak trombocytopenie gemeld is. Het is mogelijk de meldingen meer in detail te bekijken door de hyperlink aan te klikken. Ook op de zoektermen trombocytopenie neonataal, trombocytopenische purpura en trombotische trombocytopenische purpura kan gezocht worden.

Referenties

1. Handin RI, Kaspar DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16 ed. New York: McGraw-Hill; 2005; 101, Disorders of the platelet and vessel wall. p. 673-80.
2. Aster RH, Karger, editors. *Drug Hypersensitivity*. Basel: 2007; blood dyscrasia caused by hypersensitivity to drugs. p. 306-20.
3. van den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf* 2004;27(15):1243-52.
4. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, Sandler A, Harmon D, Stolley PD, Shapiro S. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood*. 1993;82(9):2714-8.
5. Autoimmuun trombocytopenie, granulocytopenie. *Vademecum Stichting Sanquin Bloedvoorziening*. (version date: 24-6-0008, access date: http://www.sanquin.nl/Sanquin-nl/sqn_diagnostiek.nsf/All/Autoimmuun-Trombocytopenie--Granulocytopenie.html).
6. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006;355(8):809-17.
7. George N.D. Drug-induced thrombocytopenia. (version date: 2008, access date: 1-6-2008) www.uptodate.com 16.