

SAMENVATTING

Een van de belangrijkste oorzaken van een trombotische microangiopathie is TTP (trombotische trombocytopenische purpura). Het beeld kenmerkt zich door de combinatie van hemolytische anemie, trombocytopenie en neurologische symptomen. Deze laatste kunnen zich mild presenteren, met hoofdpijn of verwardheid, maar ook ernstig, met neurologische uitval of insulpen. Bij verdenking op TTP dient diagnostiek plaats te vinden, maar moet ook zonder verder afwachten behandeling met de behandeling worden gestart. De laatste jaren is de pathofysiologie van TTP verder ontrafeld en zijn er nieuwe behandelmogelijkheden ontwikkeld. Dit artikel geeft hiervan een overzicht.

Marloes Dekkers, Marlijn Hoeks

M. Dekkers, intensivist in opleiding, afdeling Intensive Care, Radboudumc, Nijmegen

Dr. M.P.A. Hoeks, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, Nijmegen

LEERDOELEN

Na het lezen van dit artikel:

- begrijpt u dat trombotische TTP een van de belangrijkste oorzaken van trombotische microangiopathie is;
- weet u dat er bij de combinatie van hemolytische anemie, trombocytopenie en neurologische symptomen altijd moet worden gedacht aan TTP;
- weet u dat vroege herkenning levensreddend is en de mortaliteit van TTP door behandeling kan worden teruggebracht van 90% naar ongeveer 10%;
- weet u dat een ADAMTS13-bepaling de diagnose TTP kan ondersteunen, maar dat in afwachting van de uitslag de behandeling reeds moet worden gestart;
- weet u dat trombocytentransfusie in principe geen plaats heeft in de behandeling van TTP.

Trombotische trombocytopenische purpura

Herkenning maakt het verschil

Inleiding

Trombotische microangiopathie (TMA) is een verzamelnaam voor een groep heterogene ziektebeelden met een verschillende oorzaak, maar allen met drie overeenkomstige symptomen: hemolytische anemie, trombocytopenie en orgaanschade door obstructie van de microcirculatie met aggregaten van trombocyten en fibrinedraden. De bekendste oorzaken zijn secundaire TMA zoals bij hypertensie, hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en trombotische trombocytopenische purpura (TTP).

Tussen deze syndromen bestaat veel overlap. In het geval van HUS staan nierfunctiestoornissen meer op de voorgrond, bij TTP zijn dit neurologische verschijnselen. Dit artikel richt zich op TTP, een zeldzame, maar levensbedreigende ziekte. De pathofysiologie daarvan is de laatste jaren opgehelderd, waardoor onderscheid met HUS mogelijk is.² Tevens zijn er nieuwe inzichten in de behandeling van TTP. TTP is meestal verworven, maar bij 5-10% van de patiënten betreft het een erfelijke aandoening.¹ Congenitale TTP valt buiten de scope van dit artikel. Wij geven in dit artikel een overzicht van verworven TTP, van symptomatologie tot behandeling.

Tabel 1 Laboratoriumuitslagen

laboratoriumanalyse	referentiewaarde	bij opname	na overname
ADAMTS13 activiteit (%)	> 10	3	< 1
ADAMTS13 antistoffen	niet aantoonbaar	positief	
bilirubine	totaal (umol/l)	< 17	68
	geconjugeerd (umol/l)	< 5	8
directe antiglobuline test	negatief	negatief	negatief
eGFR (ml/min)	> 90	76	69
fragmentocyten (%)	niet aantoonbaar	1 †	2 - 5 †
haptoglobine (g/l)	0,30 - 1,60	< 0,10	< 0,10
hemoglobine (mmol/l)	7,4 - 9,9	6,7	4,2
kreatinine (μmol/l)	45 - 90	87	100
lactaat dehydrogenase (U/l)	< 250	NA*	> 1000
leukocyten (× 10 ⁹ /l)	4,0 - 11,0	8,2	22,1
trombocyten (× 10 ⁹ /l)	150 - 400	15	14

* NA = niet geanalyseerd op dit tijdstip

† de percentages worden berekend over minimaal 1000 beoordeelde erythrocyten

Casus

Een 18-jarige patiënte presenteert zich op de Spoedeisende Hulp in verband met acuut ontstane, hevige hoofdpijn gepaard gaand met een zwaar gevoel in haar linkerarm en linkerbeen. Ze is misselijk en heeft enkele keren gebraakt. Bij lichamelijk onderzoek wordt een matig zieke vrouw gezien met normale controles. Ze heeft enkele petechiën en het neurologisch onderzoek is normaal en zonder tekenen van meningisme. Er is geen sprake van mucosale petechiën of bloedingen. Bij laboratoriumonderzoek blijkt een hemolytische anemie (Hb 6,7 mmol/l, haptoglobine < 0,1 g/l) en diepe trombocytopenie (15 × 10⁹/l). Er bestaat een milde nierinsufficiëntie (eGFR 76 ml/min.). Er is een negatieve directe antiglobulinetest (DAT, voorheen coombstest genoemd). Zie tabel 1.

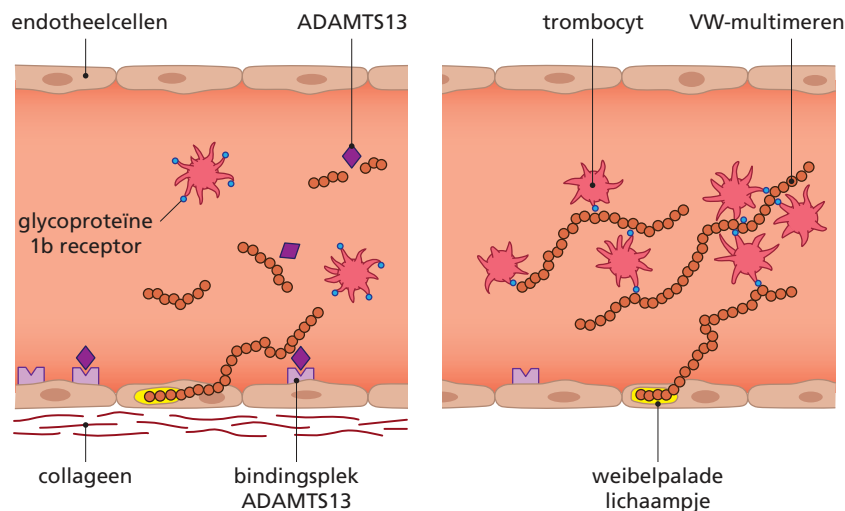
Een aanvullend CT-cerebrum toont geen bloeding of intracerebrale afwijkingen. De combinatie van neurologische verschijnselen, diepe trombocytopenie en DAT-negatieve hemolytische anemie leidt tot de werkdiagnose TTP. De patiënte wordt opgenomen en er wordt direct gestart met plasmaferese en methylprednisolon.

De volgende dag krijgt patiënte koorts en ontstaat een acute bewustzijnsdaling. Ook verslechtert haar bloedbeeld verder. De ADAMTS13-activiteit is inmiddels bekend: 3% (sterk verlaagd, referentiewaarde > 10%). Ook de test op ADAMTS13-antistoffen blijkt later positief. Op een herhaald CT-cerebrum wordt opnieuw geen intracerebrale bloeding gezien. Wegens klinische verslechtering wordt de patiënte na overleg overgenomen door een academisch ziekenhuis.

Aan de behandeling wordt caplacizumab toegevoegd. Na intensieve plasmaferese en toevoeging van caplacizumab herstelde patiënte vlot en had zij een volledig neurologisch herstel. Zij gaat in klinisch goede conditie naar huis met een prednison-afbouwschema en intensief poliklinisch vervolg.

Klinisch beeld

TTP is een acuut, levensbedreigend ziektebeeld dat meestal jonge vrouwen treft. Verschillende orgaan-systemen kunnen betrokken zijn, maar 70% van alle patiënten heeft neurologische klachten, waarmee deze op de voorgrond staan.¹ De neurologische symptomen zijn vaak subtiel; zo is hoofdpijn of verwardheid soms de enige klacht, maar ook een transiënt ischemisch attack (TIA) komt vrij frequent voor. Verder zijn insulpen, diplopie, dysartrie, afasie en een verlaagd bewustzijn beschreven. In ongeveer de helft van de gevallen is er ook koorts.^{3,4} Belangrijk om te noemen zijn de gastro-intestinale klachten, die bij de meerderheid van patiënten aanwezig zijn. Meestal gaat het om misselijkheid en braken, zoals ook bij onze patiënt. Er kan ook sprake zijn van buikpijn en diarree. Door de gastro-intestinale klachten kan ten onrechte de verdenking op een hemolytisch uremisch syndroom (HUS) ontstaan, maar ernstige nierinsufficiëntie is kenmerkend voor HUS terwijl die bij TTP veelal mild is of zelfs ontbreekt. Al voordat de diagnostiek helemaal rond is moet direct worden gestart met plasmaferese.



Figuur 1 Bij endotheel schade zullen trombocyten binden aan de onderliggende collageenlaag. De von willebrandfactor (VWF)-multimeren liggen opgeslagen in de weibel-paladelichaampjes in de endothelcellen. Deze laten von willebrandfactor (VWF) vrij in het bloed bij endothelactivatie. (1) In de fysiologische situatie bindt het ADAMTS13 aan de ongebruikelijk grote VWF multimeren en splitst deze in kleinere fragmenten. Deze verstevigen de binding met trombocyten, maar veroorzaken geen spontane plaatjesaggregatie. (2) Bij een verminderde activiteit van ADAMTS13 worden de ongebruikelijk grote VWF-multimeren niet geknipt, waardoor ze in lange ketens in het plasma circuleren. De multimeren zijn zeer trombogeen en binden met hun glycoproteïne-1b-receptor aan het A1-domein van VWF. Dit zorgt voor de vorming van een trombus.

Bij laboratoriumonderzoek wordt een (meestal diepe) trombocytopenie ($< 20-30 \times 10^9/l$) gezien. Dit betreft een zogenaemde verbruikstrombocytopenie door aggregatie van trombocyten in de microcirculatie; daardoor zijn in de helft van de gevallen bij lichamelijk onderzoek de kenmerkende purpura of petechiën te vinden. Grote bloedingen zijn zeldzaam.⁵ Er treedt mechanische hemolyse op door stukgaan van erythrocyten in de microcirculatie op de gevormde microtrombi, waarbij in de bloeduitstrijk fragmentocyten kunnen worden aangetoond. Deze hemolyse leidt tot een anemie met bijbehorend verhoogd ongeconjugeerd bilirubine en een verlaagd haptoglobine. Het LDH is meestal sterk verhoogd, hoofdzakelijk veroorzaakt door ischemisch of necrotisch weefsel, meer nog dan de bij hemolyse gebruikelijke stijging door lysis van erythrocyten.⁶ De nierfunctie is, zoals genoemd, meestal normaal of slechts licht gestoord.^{1,5}

Pathofysiologie

Trombocyten circuleren in de bloedbaan om zodra het endotheel beschadigd raakt, direct te kunnen binden aan de subendotheliale collageenlaag. Von willebrandfactor (VWF) speelt een belangrijke rol bij versteviging van deze binding. Door aanhechting van VWF aan de glyco-

proteïne-1b-receptor op de trombocyt ontstaat trombocyt-aggregatie. Bij TTP circuleren er ongebruikelijk lange VWF-multimeren in de bloedbaan. Deze zijn zeer trombogeen en kunnen zelfs zonder endotheelbeschadiging in situaties van hoge wrijving, zoals in arteriolen en capillairen, spontaan leiden tot trombocyt-aggregatie (figuur 1). Dit leidt tot trombocyt-verbruik met de kenmerkende trombocytopenie tot gevolg. Deze ongebruikelijke lange VWF-multimeren kunnen blijven bestaan doordat er een verminderde activiteit is van het ADAMTS13-enzyme. ADAMTS staat voor 'a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats'. Dit is een enzym dat normaliter von willebrandfactor in kleinere stukjes splitst (figuur 1). De verminderde activiteit van ADAMTS kan het gevolg zijn van een congenitale synthesesstoornis van het ADAMTS13-eiwit. Bij volwassenen betreft het bijna altijd een verworven TTP, waarbij de deficiëntie ontstaat door een verworven antistof tegen ADAMTS13. Zowel de ADAMTS13-activiteit als de antistoffen kunnen in het bloed worden bepaald. In het geval van TTP is de ADAMTS13-activiteit sterk verlaagd. Er zijn wel andere aandoeningen waarbij de ADAMTS13-activiteit tijdelijk verlaagd is, zoals leversynthesesstoornissen, inflammatoire ziekten en zwangerschap. Een activiteit $< 10\%$ is in combinatie met een trombocytopenie echter nagenoeg

bewijzend voor een TTP. Aanwezigheid van de verworven autoantistoffen tegen ADAMTS13 is 100% specifiek voor TTP.¹

Adviezen voor de kliniek

Diagnostiek

Omdat het ziektebeeld levensbedreigend is en de orgaanschade snel verergert, is het belangrijk om bij een verdenking op TTP de behandeling zo snel mogelijk na inzetten van diagnostiek te starten.

Omdat het ziektebeeld zich klassiek presenteert met neurologische verschijnselen, zal vaak een CT-cerebrum worden verricht. Hierop worden in slechts een kwart van de gevallen afwijkingen gezien.⁴

Het laboratoriumonderzoek geeft vaak aanleiding om de diagnose TTP te overwegen. De combinatie van microangiopathische hemolytische anemie en trombocytopenie is de klassieke laboratoriumbevinding bij TTP. Voor bevestiging van de hemolyse wordt een perifere bloeduitstrijk verricht, waarin vaak fragmentocyten kunnen worden aangetoond. Het is van belang dat deze wordt uitgevoerd door een ervaren analist of arts. De geautomatiseerde beoordeling van een bloeduitstrijk (de 'automatische differentiatie') is hiervoor ongeschikt, aangezien de fragmentocyten gemakkelijk voor andere erythrocytabnormaliteiten kunnen worden aangezien.⁷

Een volgende stap in de diagnostiek is het bevestigen van niet immuun-gemedieerde hemolyse. Dit gebeurt door middel van een negatieve directe antiglobulinetest (DAT, vroegere coombstest). Met bovenstaande diagnostiek is een TMA vastgesteld, maar is het nog onzeker of het een TTP betreft.

De aanvullende diagnostiek is gericht op het vaststellen van de oorzaak van de gevonden TMA. Dat houdt in dat bij verdenking TTP een ADAMTS13-activiteit wordt gemeten. Is deze < 10%, dan dienen ook remmende antistoffen tegen ADAMTS13 te worden bepaald. De sensitiviteit voor de ADAMTS13-activiteitsbepaling ligt rond de 96%; dat maakt deze bepaling een betrouwbare test voor het vaststellen van TTP en deze is daarmee ook bewijzend. Met een specificiteit van 90-96% maakt een ADAMTS13-activiteit $\geq 10\%$ de kans op een TTP klein, maar sluit zij deze niet uit.¹

Ook diagnostiek naar andere oorzaken van TMA moet worden ingezet, zoals secundaire TMA of STEC-HUS (shigatoxine-producerende *Escherichia coli* hemolytisch uremisch syndroom). Indien geen duidelijke oorzaak voor de TMA kan worden vastgesteld, spreekt men van atypische HUS.

Behandeling

Het starten van de behandeling is essentieel voor de overlevingskans en vermindering van de morbiditeit, maar eerst moet bloed worden afgenomen voor de bepaling van ADAMTS13-activiteit; deze is na starten van de behandeling niet meer betrouwbaar. De behandeling heeft drie pijlers: plasmawisseling, immuunsuppressie en caplacizumab. Ondanks deze intensieve therapie heeft TTP een mortaliteit van 10% en zonder behandeling is deze zelfs 90%.

Trombocytentransfusie is in principe gecontra-indiceerd wegens de kans op verslechtering van de trombotische microangiopathie. Alleen bij levensbedreigende bloedingen wordt trombocytenconcentraat geadviseerd.^{1,8}

Ernstige bloedingen zijn echter zeldzaam bij TTP; transfusie daarentegen geeft een duidelijk verhoogd risico op arteriële trombose. Transfusie op basis van het trombocytengetal of preventieve transfusie bij plaatsing van een centraal-veneuze lijn is gecontra-indiceerd.^{5,9,10} Wel is vaak afdrukken nodig, waarmee rekening kan worden gehouden bij plaatsbepaling van de lijn.

Over het operatief ingrijpen bij levensbedreigende bloedingen, maar ook over andere spoedchirurgie is nauwelijks literatuur. Overleg in dit geval altijd met een hematoloog en laat laagdrempelig de landelijke TTP-werkgroep hierbij betrekken.

Plasmawisseling

Plasmawisseling kan levensreddend zijn bij TTP en dient daarom in de meeste gevallen zo spoedig mogelijk te worden gestart. Er hoeft niet te worden gewacht op diagnostische testen. Dit geldt ook zo in de zwangerschap, tenzij er tekenen zijn van een pre-eclampsie of HELLP.

Indien de patiënt zich presenteert in een ziekenhuis waar geen plasmawisseling mogelijk is, is het advies zo spoedig mogelijk plasma-infusie (gebruikelijk 2-3 eenheden) te starten en de patiënt over te plaatsen naar een TTP-behandelcentrum. Ook kan via Sanquin een plasmaferese op locatie worden aangevraagd.¹⁰

Plasmawisseling kan gebeuren in de vorm van plasmaferese (centrifugetechniek) of plasmafiltratie (dialysetechniek), aangezien beide technieken even effectief lijken.¹¹

De werkzaamheid van plasmawisseling bestaat uit enerzijds het toevoegen van ADAMTS13 bij de patiënt en anderzijds het verwijderen van remmers: de anti-ADAMTS13-antistoffen. Plasmawisseling is dan ook effectiever dan plasma-infusie.¹²

Tijdens plasmawisseling wordt een groot plasmavolume (1,5× het totale plasmavolume) afgenomen en vervangen door plasma. Het eerste uitgangspunt is zeven plasmawisselingen in negen dagen met op de eerste drie dagen dagelijks een plasmawisseling. Hierna kan de behandeling

worden gestaakt zodra er minimaal twee dagen achtereenvolgens een complete hematologische respons is. Dit is gedefinieerd als trombocyten $> 150 \times 10^9/l$ en LDH binnen de referentiewaarden. Bij sommige snel responderende patiënten kan de plasmawisseling al na vijf dagen gestaakt worden, mits ten minste twee achtereenvolgende dagen een complete hematologische respons is bereikt.⁸ Gemiddeld zijn er 10 behandelingen nodig per patiënt en daarmee zo'n 25-30 liter plasma.^{13,14}

Immunosuppressie

Corticosteroïden hebben een functie als immunomodulator waarbij de aanmaak van de ADAMTS13-antistoffen wordt geremd en de kans op een (allergische) reactie bij plasmatoediening wordt verkleind. De startdosering prednison is 1 mg/kg; deze wordt over een periode van 2-3 weken na staken van de laatste plasmawisseling afgebouwd tot stop.⁸

Caplacizumab

Caplacizumab, een humaan nanobody, is een relatief nieuw medicament. Het werd in oktober 2019 goedgekeurd door de Nederlandse Vereniging voor Hematologie en opgenomen in de nieuwe richtlijn.¹ Caplacizumab bindt het A1-domein van het VWF-eiwit en voorkomt daarmee interactie met de glycoproteïne-Ib-receptor op de trombocyt. Op deze manier wordt direct het trombotische micro-angiopathische proces gestopt (zie figuur 1).¹³ In lijn met dit werkingsmechanisme zijn bloedingen de belangrijkste bijwerking.¹⁵ Bij een TTP gepaard gaand met een levensbedreigende bloeding is caplacizumab dan ook (relatief) gecontra-indiceerd. Dit geldt ook voor de situatie waarbij er twijfel is aan de diagnose TTP. Plasmawisseling en prednison worden wel direct opgestart, in afwachting van het ADAMTS13. Is de activiteit $< 10\%$, dan wordt caplacizumab alsnog toegevoegd aan de behandeling.

Door gelijktijdig gebruik van caplacizumab neemt de hoeveelheid benodigd plasma af met 30%. Ook is de opnameduur korter en is er een snellere respons op behandeling.^{13,15} De kans op een recidief-TTP is in de periode na staken groter indien er geen immunologische complete respons ($\text{ADAMTS13} \geq 10\%$) is bereikt.¹ Gezien de hoge kosten van caplacizumab dient start van deze behandeling altijd te worden getoetst met de TTP-werkgroep. Over deze hoge kosten is het afgelopen jaar literatuur verschenen die de kosteneffectiviteit in twijfel trekt. Desondanks is werkgroep Nvvh van mening dat de toevoeging van caplacizumab zinvol is in de behandeling, waarbij vooral winst wordt behaald bij het beperken van invaliditeit als gevolg van een (mogelijk) langer progressieve TMA.^{1,16} Het toevoegen van caplacizumab aan de behandeling is het meest zinvol vroeg in de behandeling. Hoe later in de behandeling het wordt gestart, hoe kleiner de te behalen winst in verkorting van plasmawisseling en opnameduur.

Tot slot

Literatuur

1. Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie. Nederlandse Vereniging voor Hematologie, maart 2021.
3. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* 2017; 1(10): 590-600.
5. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 116(20): 4060-69.
11. Aanvraagprocedure Therapeutische Aferese Sanquin. Beschikbaar via: www.sanquin.org/nl/producten-en-diensten/transfusiegeneeskunde/afereze/index.
14. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 335-46.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.a-en-i.nl.

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.