



**Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NfN website**

PDF gemaakt op: 13-06-26 21:40

Initiatiefnemer: NfN

Autorisatiedatum: 2026-03-23

Geautoriseerd door:

Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Nederlandse Federatie voor Nefrologie

## Richtlijninformatie

### Verantwoording

## Onderwerp

Deze multidisciplinaire richtlijn beschrijft de acute opvang en verdere behandeling van een patiënt met trombotische microangiopathie (TMA). Het snel herkennen van het ziektebeeld en de onderliggende oorzaak is van (levens)belang en het snel inzetten van behandeling is levensreddend bij TTP en kan irreversibel nierfunctieverlies bij aHUS voorkomen. Patiënten met TMA dienen derhalve te allen tijde met spoed geanalyseerd en behandeld te worden.

Verwarrend in de naamgeving is het feit dat de termen HUS en TTP beide het proces van trombotische microangiopathie beschrijven. In de richtlijn wordt derhalve de term TMA gebruikt zo lang als de exacte oorzaak nog niet bekend is.

Alle vormen van TMA hebben overlappende symptomatologie door obstructie van de microcirculatie met aggregaten van trombocyten en fibrinedraden, waardoor mechanische intravasculaire hemolyse optreedt met verbruik van bloedplaatjes en uiteindelijk orgaanschade in de organen waarin de microcirculatoire afwijkingen optreden.

De meest bekende oorzaken van TMA zijn:

- TTP door een verminderde activiteit van het enzym ADAMTS13
- STEC-HUS door gastro-intestinale infectie door shiga toxine producerende stammen *E. Coli* of *Shigella dysenteriae*
- Atypische HUS (aHUS) door dysregulatie van de alternatieve route van het complementsysteem
- Secundaire vormen van TMA bij o.a. medicatie, maligniteiten, zwangerschap en systeemziektes

Typische klinische kenmerken van TMA zijn Coombs-negatieve hemolytische anemie, trombopenie en wisselend uitval van orgaanfuncties (hersenen, nieren, hart en tractus digestivus), zodat patiënten zich bij veel verschillende specialisten kunnen presenteren.

In hoofdstuk 2.6 wordt aangegeven welk initieel laboratorium- en beeldvormend onderzoek moet worden verricht om diagnose TMA te kunnen stellen en ernst van orgaandysfunctie in kaart te brengen.

In hoofdstuk 2.7 wordt aangegeven welk aanvullend laboratorium- en beeldvormend onderzoek verricht moet worden om de oorzaak van de TMA te achterhalen met als belangrijkste adviezen:

- zo spoedig mogelijk onderzoek inzetten naar TTP (ADAMTS13) en STEC-HUS (fecesonderzoek en serologie).
- gezien grote belang van uitslag van ADAMTS13 activiteit voor verdere beleid dient de behandelaar goede afspraken met het laboratorium te maken zodat de uitslag van deze bepaling zo spoedig mogelijk, maar in ieder geval te allen tijde binnen 48 uur beschikbaar is.

In hoofdstuk 3 wordt uitgebreid ingegaan op de verschillende, deels zeldzame oorzaken van TMA.

In hoofdstuk 4.1 en figuur 5 wordt initiële behandeling bij verdenking TMA in afwachting van aanvullende resultaten beschreven met als belangrijkste adviezen:

- Bij verdenking van TMA is het belangrijk om in afwachting van specifieke testen direct met behandeling te starten tenzij er sprake is van eerder vastgestelde onderliggende ziekte, gebruik van TMA gerelateerde medicatie, sterke verdenking STEC-HUS (kinderen met bloederige diarree) en zwangerschap met evidente pre-eclampsie/HELPP.
- Aangezien plasmawisselingen (plasmaferese/plasmafiltratie) levensreddend zijn bij TTP en irreversibel nierfunctieverlies bij aHUS kunnen voorkomen, dient deze behandeling in de meeste gevallen zo spoedig mogelijk gestart te worden (na afname van bloed voor ADAMTS13 activiteit).
- Indien TTP uitgesloten is kan bij sterke verdenking op aHUS met name bij kinderen de voorkeur worden gegeven aan direct starten van behandeling met eculizumab.

Overige paragrafen van hoofdstuk 4 beschrijven de specifieke behandeling van TTP, STEC-HUS, aHUS en de secundaire vormen van TMA.

Hoofdstuk 5 beschrijft een uitgebreid protocol voor de behandeling van TTP en aanvullende/alternatieve behandeling bij recidieven of incomplete respons. Tevens worden adviezen gegeven voor anticonceptie en zwangerschap na doorgemaakte TTP.

Hoofdstuk 6 beschrijft een uitgebreid protocol voor behandeling van aHUS en aanvullende behandeling met eculizumab bij incomplete respons of recidief, gebaseerd op consensus advies van de landelijke aHUS werkgroep met vertegenwoordigers in alle academische ziekenhuizen (zie bijlage 2).

Deze landelijke aHUS werkgroep adviseert behandelaars om bij verdenking op aHUS zo vroeg mogelijk met één van hun vertegenwoordigers te overleggen over vroegtijdige inzet van eculizumab, hetgeen gezien kosten alleen in overleg met leden van landelijke aHUS werkgroepleden aanwezig in ieder academische ziekenhuis ingezet kan worden.

In dit hoofdstuk worden tevens adviezen gegeven voor anticonceptie en zwangerschap na doorgemaakte aHUS.

## Doel

In de titel van de richtlijn wordt de term trombotische microangiopathie gebruikt als overkoepelende term voor een heterogene groep aandoeningen, die allemaal gekenmerkt worden door intravasculaire hemolyse, trombocytenverbruik en orgaanschade door geassocieerde microvasculaire vaatafsluiting.

Het doel van deze richtlijn is richting te geven aan differentiële diagnostiek van TMA, de therapeutische keuzes in de acute fase en de behandeling op langere termijn van TTP, aHUS, STEC-HUS en secundaire TMA.

## Doelgroep

De richtlijn is geschreven voor hematologen, hematologen in opleiding, nefrologen, nefrologen-in-opleiding, internisten met interesse in trombotische microangiopathie, kinderarts-nefrologen en kinderarts-nefrologen in opleiding, kinderarts-hematologen en kinderarts-hematologen in opleiding.

## Samenstelling werkgroep

Namens subwerkgroep TTP van de NVvH (werkgroep niet-oncologische hematologie):

- Dr. R. Fijnheer, hematoloog, voorzitter
- Prof. dr. J.J. Zwaginga, hematoloog
- Dr. T. Netelenbos, hematoloog
- Dr. L. Oosten, hematoloog
- Dr. D. Evers, hematoloog
- Namens de richtlijnencommissie van de NfN:
- Dr H.W. van Hamersvelt, nefroloog

Namens de landelijke werkgroep aHUS:

- Dr. N. van de Kar, kindernefroloog
- Prof. dr. J.F.M. Wetzels, nefroloog

Bijlage 2 bevat de volledige samenstelling van de landelijke werkgroep aHUS

## Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben belangenverklaringen ondertekend waarbij is aangegeven welke betrekkingen zij onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij de betrokken wetenschappelijke verenigingen. In de tabel wordt een overzicht gegeven van de richtlijn-werkgroepleden van de NVvH en hun relevante belangen.

- Dr. R. Fijnheer, internist-hematoloog, voorzitter – geen belangen
- Prof. dr. J.J. Zwaginga, internist-hematoloog
  - 2007-present: Head of the dept. of Hematology Section for Donor Care. Apheresis, Cellular Therapy and Transfusion Medicine (DACT).
  - 2009- present: Head of the Clinical Service for Blood Transfusion and Cell Therapy
  - 2010- present: Member and Chair (2011-) “Blood Transfusion Committee LUMC ”
  - 2020- present Head of the IRCT within section Cellular Therapies within the dept. of Internal Medicine: implementation of immunomodulatory cell therapies. Betaald/ gedetacheerd
  - 2018- present Consultant for Cellular therapies, City of Hope National Medical Centre, LA, VS: betaald
  - 2022- present Director (interim part-time 0.2 fte) of TRIP: gedetacheerd vanuit LUMC
  - 2022- present Detached for 0.2fte to Sanquin Bloodbanks for educational tasks: gedetacheerd vanuit LUMC.
  - Swedish Orphan Biovitrum (The Netherlands) B.V. Dienstverlening honorarium 2021 en Vergoeding gastvrijheid 2022 en Dienstverlening honorarium 2023
  - Amgen Dienstverlening honorarium en onkosten 2022
  - Genzyme Dienstverlening honorarium en gastvrijheid 2022
- Dr. T. Netelenbos, internist-hematoloog – geen belangen
- Dr. L. Oosten, internist-hematoloog –
- Dr. D. Evers, internist-hematoloog – Sanofi honorarium gastvrijheid 2024
- L. Neijenhuis – geen belangen. Heeft als vertegenwoordiger van de TTP patiënten vereniging (Stichting Zeldzame Bloedziekten) ook een verklaring ingevuld waarin geen belangen zijn vermeld.

## Methode ontwikkeling en werkwijze

Het probleem van de in de richtlijn omschreven heterogene groep van aandoeningen is dat zij zich meestal acuut presenteren met overlappende symptomatologie zonder specifieke kenmerken voor de achterliggende oorzaak. Een tweede probleem is dat afhankelijk van de achterliggende aandoening, de diagnostiek ter bevestiging dan wel uitsluiting van de aandoening enige uren tot zelfs weken op zich kan laten wachten. Directe (=acute) behandeling is echter vaak (zoals bijvoorbeeld in geval van TTP en aHUS) noodzakelijk. Ten aanzien van de identificerende diagnostiek en behandeling is het doel van de richtlijn om zo spoedig mogelijk te komen tot een waarschijnlijkheidsdiagnose. Het acute behandelingsadvies is gericht op de aandoeningen met de hoogste morbiditeit en mortaliteit. Het onderwerp van de onderhavige richtlijn leent zich dus slechts gedeeltelijk voor een opbouw waarbij gebruikt wordt gemaakt van zogenaamde “uitgangsvraagstellingen”. Waar mogelijk zijn uitgangsvraagstellingen geformuleerd op een zo concreet mogelijke wijze. Ook zijn door de heterogene groep aandoeningen slechts algemene uitkomstmaten zoals overleving beschreven.

De richtlijn beoogt niet een volledig leerboek te zijn. De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven, daar waar in de dagelijkse praktijk de belangrijkste knelpunten bestaan en tracht daarmee een betere uniformiteit van behandeling en daarmee een betere overleving van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

Het concept van deze richtlijn is voorgelegd aan de Nierpatiënten Vereniging Nederland en de Stichting Zeldzame Bloedziekten en het commentaar op deze richtlijn is verwerkt in de definitieve versie. De richtlijn wordt ter kennisgeving aangeboden aan de Vereniging van Hematologisch Laboratoriumonderzoek (VHL).

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

Voor de richtlijnontwikkeling en de huidige update werd literatuurstudie verricht, waarbij met name gezocht is naar studies met grote patiëntcohorten en vergelijking van verschillende behandelingen. Ten aanzien van de diagnostiek maar ook door het ontbreken van gerandomiseerde klinische studies (RCT's) op het gebied van behandeling van de diverse (tot) TMA (leidende) aandoeningen is vaak sprake van op *expert opinion* beruste aanbevelingen.

In deze richtlijn is de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs ten behoeve van het opstellen van ‘evidence-based’ aanbevelingen beoordeeld aan de hand van de SORT-methode. Deze methode is sterk patiënt georiënteerd (significante patiënt gerelateerde zorguitkomsten). Zie bijlage 1 voor een uitgebreide toelichting op de systematiek.

## Literatuur zoekverantwoording

Referenties zijn afkomstig uit PubMed met de zoekstrategie HUS, TTP, TMA. In kader van behandeling zijn alle beschikbare gecontroleerde en gerandomiseerde klinische studies (RCTs) geïnccludeerd.

Voor de pathofysiologie zijn artikelen geraadpleegd uit de verschillende vaktijdschriften.

## Procedure

Na ontvangst van het commentaar van het patiëntplatform (TTP patiënten vereniging) en de aHUS kennisgroep van de Nierpatiënten-Vereniging Nederland (NVN) werd het volgende traject gestart:

- **NVvH**: de conceptrichtlijn werd ter becommentariëring voorgelegd aan alle leden van de NVvH (hoor en wederhoor). De leden werden gedurende een maand in de gelegenheid gesteld hun commentaar in te sturen. De commentaren vanuit de NVvH leden werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep.
- **NfN**: gezien de zeer beperkte wijzigingen in het aHUS gedeelte van deze richtlijnversie werd deze niet voor commentaar aan de NfN leden aangeboden. De NfN zal na publicatie via haar nieuwsbrief de leden informeren over publicatie van een nieuwe versie.

## Procedure herziening

Uiterlijk vijf jaar na verschijnen van deze richtlijn wordt door beide wetenschappelijke verenigingen (NVvH, NfN) beoordeeld of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen het nodig maken om eerder een herzieningstraject te starten. De betrokken werkgroepen houden deze ontwikkelingen bij en overleggen jaarlijks of eerdere aanpassingen aan de richtlijn nodig zijn.

## Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk en/of in het belang van een goede geïndividualiseerde zorg voor de patiënt toepasbaar is. Zo nodig [wordt gemotiveerd afgeweken van de richtlijn].

## Implementatie

Het is de verantwoordelijkheid van de individuele behandelaar de inhoud van deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse klinische praktijk. Om het gebruik echter in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt deze richtlijn verspreid onder de professionals van de bij de totstandkoming van deze richtlijn betrokken organisatie(s):

- Per mail naar de leden van de NVvH en NfN.
- Publicatie op het openbare gedeelte van de website van de NVvH ([www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl)) en NfN ([www.nefro.nl](http://www.nefro.nl)).
- Op de website [www.nefrovisie.nl](http://www.nefrovisie.nl) zal met een link naar de richtlijn verwezen worden.
- Publicatie van een aangepaste vorm zal plaatsvinden in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie en Nederlands Tijdschrift voor Nefrologie.

## Inbreng patientenperspectief

TTP patiënten vereniging (Stichting Zeldzame Bloedziekten): Dhr L. Neijenhuis

Nierpatiënten-Vereniging Nederland (NVN): Mw. Marjolein Storm

## Samenvatting

### Algemeen

## Inleiding

In de afgelopen jaren heeft de behandeling van verworven TTP een vogelvucht genomen met de introductie van caplacizumab en de intensivering van immuunmodulatoire behandeling.

Deze huidige versie van de richtlijn borduurt voort op nieuwe inzichten verkregen uit eigen en internationale ervaringen rondom de behandeling van TTP met deze middelen. Een belangrijke aanpassing in de huidige richtlijn betreft de aanbeveling om rituximab te incorporeren in de eerstelijnsbehandeling van TTP, dus *upfront* vanaf het moment van stellen van diagnose. Deze aanbevelingen zijn opgenomen in hoofdstuk 5 van de huidige richtlijn waar de initiële behandeling van TTP en behandeling van het recidief worden beschreven.

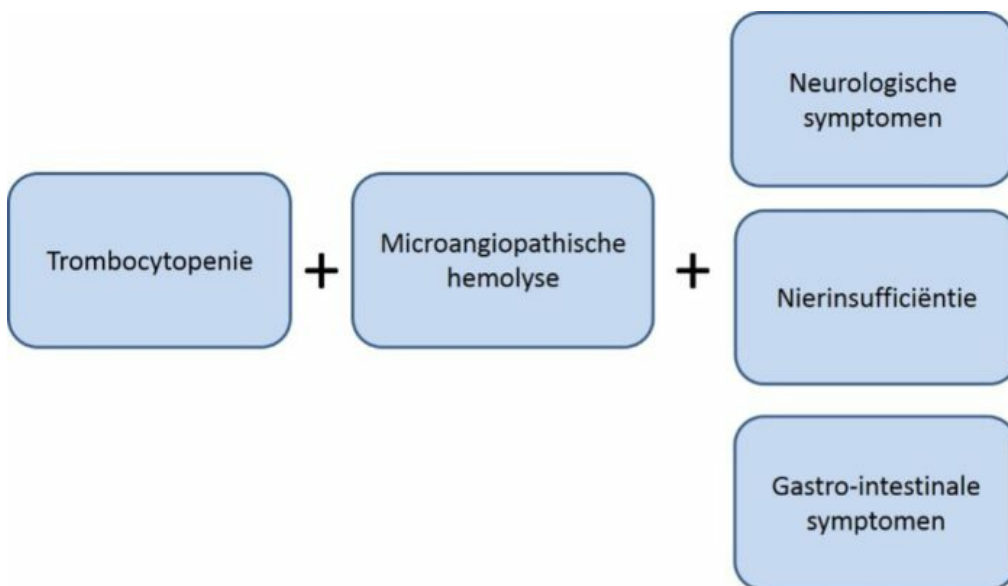
De huidige richtlijn blijft daarmee gebaseerd op internationale richtlijnen voor de behandeling en diagnose van TTP en atypische HUS (aHUS).<sup>1-10</sup>

## 2. Klinisch beeld en diagnostiek van trombotische microangiopathie (TMA) in het algemeen

### • Inleiding



Alle vormen van trombotische microangiopathie hebben overlappende symptomatologie die optreedt door obstructie van de microcirculatie met aggregaten van trombocyten en fibrinedraden. Hierdoor treedt mechanische intravasculaire hemolyse op en worden trombocyten verbruikt, waardoor uiteindelijk orgaanschade optreedt in de organen waarin de microcirculatoire afwijkingen optreden (Figuur 1).<sup>2</sup>

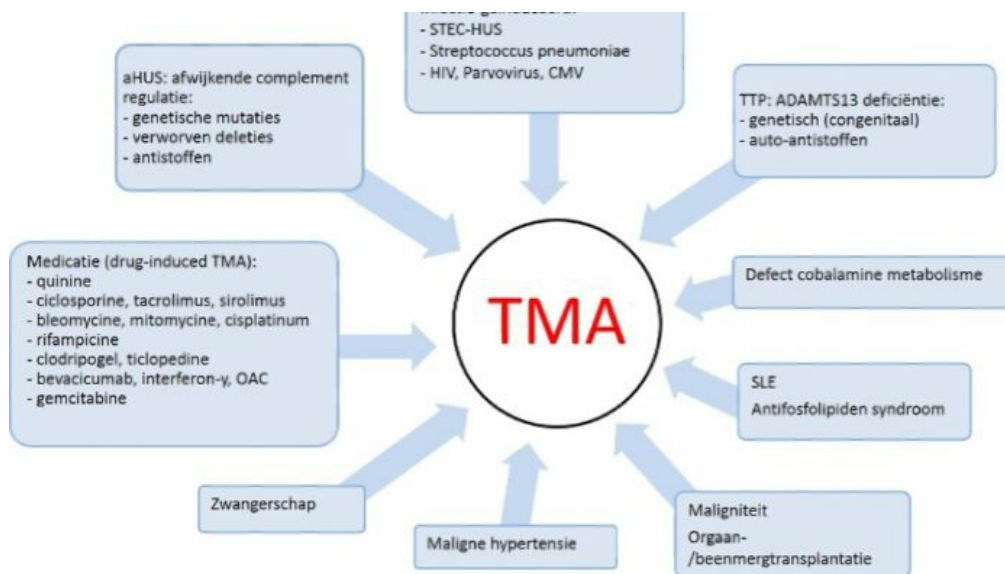


Figuur 1. Symptomatologie van trombotische micro-angiopathie

Er zijn diverse oorzaken van TMA bekend. Het klinisch beeld overlapt gedeeltelijk, maar soms is op grond van de voorgeschiedenis of bepaalde ziekteverschijnselen wel een oorzaak voor de TMA waarschijnlijk (Figuur 2). De meest bekende oorzaken zijn:

- TTP: hierbij ontstaat TMA door een verminderde activiteit van het enzym ADAMTS13.<sup>8</sup>
- STEC-HUS: hierbij wordt de TMA uitgelokt door een gastro-intestinale infectie veroorzaakt door shiga toxine producerende stammen *Coli* of *Shigella dysenteriae*.<sup>6</sup>
- Atypische HUS (aHUS): hierbij is sprake van dysregulatie van de alternatieve route van het complementsysteem en wordt vaak, maar niet altijd, een afwijking in het complementsysteem gevonden en/of antistoffen tegen complement factor H.<sup>7</sup>
- secundaire TMA:
  - medicatie = drug-induced TMA = DITMA<sup>11</sup>
  - overige aandoeningen zoals maligne hypertensie, zwangerschap (HELPP),<sup>12</sup> maligniteit (paraneoplastisch), post-stamceltransplantatie, virale infectie waaronder HIV, *Streptococcus pneumoniae* infectie, systeemziekte zoals SLE, antifosfolipidensyndroom.<sup>13, 14</sup>

Verwarrend in de naamgeving is het feit dat de termen HUS en TTP beide het proces van trombotische microangiopathie beschrijven. Aan deze termen kan men dan ook niet de onderliggende oorzaak herkennen. Het is een kwestie van afspraak welke oorzaak-met-ziektebeeld met welk acronym wordt aangeduid. Wij pleiten ervoor om de term TMA te gebruiken zo lang de oorzaak van de TMA niet is vastgesteld.



Figuur 2. Oorzaken van trombotische micro-angiopathie.

• **Centrale uitgangsvragen van deze richtlijn**



- Hoe herkent men een patiënt met TMA op basis van klinische symptomen, anamnese en lichamelijk onderzoek (paragraaf 2.3, 2.4 en 2.5)?
- Welke aanvullende diagnostiek kan initieel (paragraaf 2.6) en later worden ingezet om het type TMA verder te differentiëren (paragraaf 2.7)?
- Welke aandoening-specifieke oorzaken zijn er en welke uitkomst kunnen we verwachten (hoofdstuk 3)?
- Welke behandeling moet initieel worden ingezet in afwachting van een diagnose (paragraaf 4.1)?
- Welke behandeling is voor de specifieke TMA's evidence based geïndiceerd (hoofdstuk 4 en meer gedetailleerd voor TTP in hoofdstuk 5 en voor aHUS in hoofdstuk 6)?

• **Hoe herkent men een patiënt met TMA?**



Klinische symptomen zijn sterk afhankelijk van de oorzaak en de ernst van de intravasculaire hemolyse en de mate van betrokkenheid van de verschillende organen:

- Anemie gerelateerd: bleekheid, moeheid, dyspnoe, koud gevoel, hartkloppingen, hoofdpijn
- Trombopenie gerelateerd: bloedingen.
- Hemolyse gerelateerd: gele sclerae, donkere urine, koorts.
- Orgaan gerelateerd:
  - Nier: verminderde urineproductie, hypertensie en hoofdpijn, oedeem, dyspnoe, tachypnoe.
  - Hersenen: verwardheid, hoofdpijn, afasie, dysarthrie, convulsies, visusstoornissen, TIA, CVA, delier, paresthesien, krachtsverlies, bewustzijnsdaling, coma.
  - Huid en extremiteiten: ulcera, circulatiestoornissen, trombose.
  - Hart: angina pectoris, myocardinfarct, decompensatio cordis, hypotensie.
  - Tractus digestivus: buikpijn, bloeding, symptomen van pancreatitis, braken en diarree.
- Infectie of toxine gerelateerd: (bloederige-) diarree, koorts (voorafgaand aan TMA).

• **Welke gegevens uit de anamnese dient men te verkrijgen bij een nieuwe patiënt met TMA?**



- Voorgeschiedenis: letten op trombo-embolieën, abortus, intra-uteriene vruchtdood, bloedtransfusies en onverklaarbare trombopenie.
- Aan-/afwezigheid van koorts, aanwezigheid van infecties, buikpijn.
- Ernst, type en duur van bloedingen in huid en slijmvliezen.
- Vochtintname en urineproductie gedurende de dagen; verandering in kleur van de urine.
- (Bloederige) diarree, diarree bij familie of huisgenoten; voedings- en hygiëne-anamnese (barbecue, onvoldoende verhit vlees, fecaal verontreinigd voedsel).
- Neurologische symptomen, visusklachten.
- Risicofactoren voor HIV-infectie.
- Tropenbezoek (in verband met ziektes zoals malaria en dengue).
- Zwangerschap of zwangerschapskans, beloop van vorige zwangerschappen.
- Familieanamnese met vergelijkbare episodes/ diagnoses, nierziekten in familie, familieleden met eindstadium nierfalen, hypertensie, hart- en vaatziekten.
- Maligniteit of aanwijzingen hiervoor.
- Orgaantransplantatie of beenmergtransplantatie.
- Systeemziekte zoals SLE.

• Welke gegevens bij lichamelijk onderzoek zijn relevant bij een nieuwe patiënt met TMA? ↑ ↓

- Gewicht, lengte (nodig voor plasmawisseling).
- Bloeddruk, pols, vullingstoestand (oedemen, orthostase), aanwijzingen voor longoedeem, pleuravocht of pericardvocht.
- Oriënterend neurologisch onderzoek (o.a. bewustzijn, prikkelbaarheid, visus).
- Type en ernst van bloedingen: petechiën, ecchymosen (huid, slijmvliezen), in te delen volgens WHO Bloeding schaal:

WHO bloedingsgraad	Bloedingskenmerken
Graad 0	Geen bloeding.
Graad 1	Niet confluerende petechiën/purpura.
Graad 2	Milde, klinisch relevante bloeding zonder noodzaak tot transfusie en zonder hemodynamische instabiliteit.
Graad 3	Ernstige bloeding zonder hemodynamische instabiliteit waarvoor noodzaak bloedtransfusie en/of inwendige bloeding en/of cerebrale/retinale bloeding zonder neurologische uitval.
Graad 4	Zeer ernstig bloeding met hemodynamische instabiliteit en/of cerebrale/retinale bloeding met neurologische uitval.

- Aanwijzingen voor maligniteiten (tumoren, lymfklieren, huidafwijkingen, hepatomegalie, splenomegalie)
- Aanwijzingen voor systeemziekte (artritis, pleuritis, pericarditis, erytheem, tekenen van vasculitis van de huid)

• Welk initieel laboratorium- en beeldvormend onderzoek moet geschieden bij een patiënt die verdacht wordt van TMA? ↑ ↓

Het initiële laboratoriumonderzoek bij het ziektebeeld van TMA wordt gekenmerkt door:

- DAT-negatieve hemolyse met fragmentocyten (=schistocyten)
- Hoog aantal reticulocyten (compensatoire beenmerg respons kan paar dagen duren)
- Verhoogd LDH en bilirubine
- Trombopenie
- Meestal nierfunctiestoornis

Deze afwijkingen bij het laboratoriumonderzoek variëren in ernst tussen de verschillende oorzaken en klinische beelden van TMA. Ze kunnen echter niet betrouwbaar differentiëren tussen de verschillende oorzaken. Let op: positieve DAT (directe antiglobuline test) wordt gezien bij *Streptococcus pneumoniae* – HUS.

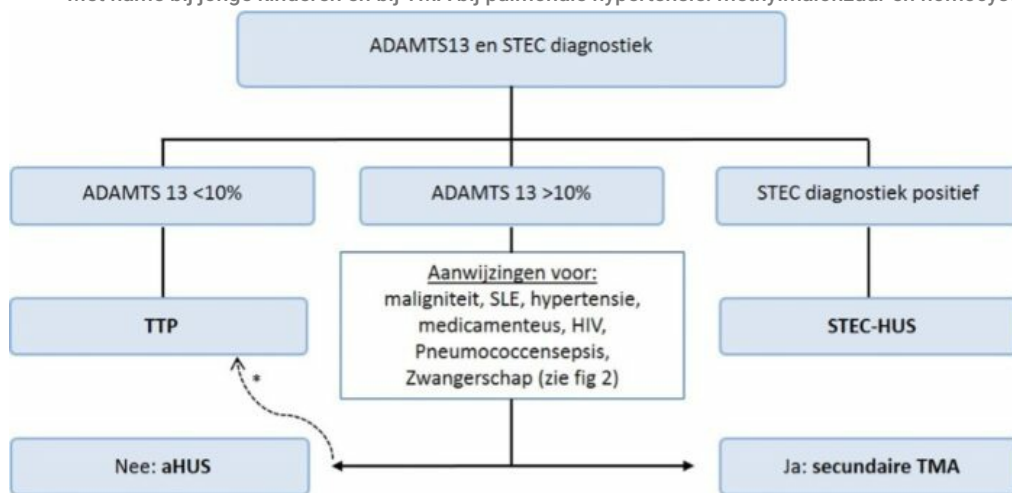
Het volgende onderzoek moet bij verdenking op TMA aanvullend direct worden ingezet:

- Bloedbeeld en uitstrijk van het bloed inclusief fragmentocyten
- Directe antiglobulinetest ('directe Coombs')
- Bloedgroep en screening op irregulaire antistoffen
- Haptoglobine
- PT, aPTT en fibrinogeen (om verbruikscagulopathie bij DIC uit te sluiten)
- Eventueel D-dimeer (om toegenomen fibrinolyse door DIC uit te sluiten)
- Bloedgas, natrium, kalium, (geïoniseerd) calcium, fosfaat
- Urine: sediment, eiwit/kreatinine ratio
- Leverfunctietesten, amylase, glucose, albumine
- Bij cardiale symptomen of afwijkend ECG: Troponine, NT-proBNP
- Bij vrouwen in fertile leeftijd: zwangerschapstest
- X-Thorax
- ECG

- Welk aanvullend laboratorium- en beeldvormend onderzoek kan verricht worden bij een patiënt met TMA?



- Figuur 3 toont schematisch hoe resultaten van aanvullend onderzoek kunnen differentiëren in de oorzaak van de TMA.
- De PLASMIC score kan ondersteunen om de diagnose TTP meer of minder waarschijnlijk te maken.<sup>15</sup> Zie verder hoofdstuk 3.1 voor details.
- Indien TTP en secundaire TMA onwaarschijnlijk worden geacht, bestaat er een verdenking op (a)HUS. In dit geval dient diagnostiek naar STEC bacterie verricht te worden; dit dient ook verricht bij patiënten van volwassen leeftijd en bij ontbreken van diarree. In principe wordt een combinatie van feces onderzoek én serologie ingezet:
  - seriële feceskweken, liefst 3 opeenvolgend (speciale kweekmedia o.a. Sorbitol MacConkey agar plaat)
  - PCR shiga toxine 1/2, evt aangevuld met PCR virulentie factoren STEC/moleculaire serotypering (meest wenselijk mbt fecale diagnostiek)
  - indien geen diarree/geen fecesproductie bij opname: rectale swab voor kweek en PCR
  - serologie IgM antistoffen O-antigeen (O157 en evt andere O-serotypen)
- ADAMTS13: activiteitsbepaling en indien activiteit <10% additioneel ook anti-ADAMTS13 antistoffen bepalen (via Sanquin of lokaal laboratorium)
  - Indien ADAMTS13 <10% en afwezigheid van auto-antistoffen en geen alternatieve (medicamenteuze) verklaring: ADAMTS13 mutatie-analyse (congenitale TTP; via Sanquin of Radboudumc)
- C3, C4 en C3d (moet op ijs) (voor aHUS en systeemziekte zoals SLE)
- Virologisch onderzoek: serologisch onderzoek/PCR op HIV (bij risicofactoren), Hep A, B, C, parvovirus (als mogelijke oorzaken en/of verontreiniging apparatuur), CMV (in verband met eventuele reactivatie door plasmawisseling)
- Anticardiolipine antistoffen, lupus anticoagulans, anti-β2-glycoproteïne
- Bij aanwijzingen voor systeemziekte (SLE): ANA en evt ENA en anti-dsDNA
- Bij verdenking Streptococcus pneumoniae infectie: bacteriologische kweken/PCR, urine test S. pneumoniae antigeen
- Bij neurologische symptomen: afbeeldend onderzoek cerebrum (MRI of CT) voor uitsluiten bloedingen
- Bij ernstige hypertensie en/of visusstoornissen: fundoscopie door oogarts
- Met name bij jonge kinderen en bij TMA bij pulmonale hypertensie: methylmalonzuur en homocysteïne (serum/urine)



\* TTP met normaal ADAMTS13 is zeldzaam

Figuur 3. Diagnostiek van TMA.

### 3. Klinisch beeld, pathogenese en diagnostiek van specifieke oorzaken van trombotische microangiopathie

- Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)



Acute TTP betreft meestal jonge vrouwelijke (vrouw:man 8:2) patiënten met diepe trombopenie ( $<20-30 \times 10^9/L$  trombocyten) en symptomen, die vaak aan de hemolyse voorafgaan:

- CNS meestal aangedaan (70%)
- koorts (50%)
- meestal normale nierfunctie of slechts milde nierinsufficiëntie (creatinine  $< 170 \mu\text{mol/L}$ )
- 10% van de eerste aanvallen van TTP worden gezien tijdens zwangerschap
- Erfelijke vormen van TTP worden meestal op zeer jonge leeftijd gezien met soms alleen geïsoleerde trombopenie; ook zwangerschap of de postpartum periode is een bekende trigger. Positieve familie-anamnese maakt dit erfelijk bepaalde beeld van TTP makkelijker herkenbaar.<sup>16</sup>

Zonder behandeling loopt acute TTP in 90% van de gevallen dodelijk af. Door tijdige diagnose kan deze levensbedreigende aandoening momenteel bij 85% van de patiënten met succes worden behandeld.<sup>17</sup> Het betreft een zeldzame aandoening.

Er bestaan meerdere diagnostische scores om de waarschijnlijkheid van de diagnose TTP in te schatten in afwachting van de uitslag van ADAMTS13 activiteit. De gevalideerde PLASMIC score geeft bij een score van 6 of 7 een waarschijnlijkheid op TTP van 60-80% versus 10-25% bij een score van 5 of lager.<sup>15</sup> Elk van onderstaande items levert 1 punt op.

Trombocyten $<30 \times 10^9/L$	Geen VG solide of hematopoietische (stamcel)transplantatie	INR $<1.5$
Aanwezigheid hemolyse	MCV $<90 \text{ gl}$	Kreatinine $<177 \mu\text{mol/L}$
Afwezigheid actieve maligniteit		

*PLASMIC score: aanwezigheid hemolyse = reticulocyten  $>2.5\%$  en/of onderdrukt haptoglobine en/of indirecte bilirubine  $>34 \mu\text{mol/L}$ .*

Acute TTP ontstaat bij vrijwel alle patiënten door een verminderde activiteit van het enzym dat von Willebrand Factor afbreekt tot kleinere eenheden, het protease ADAMTS13.<sup>17-19</sup>

- In geval van verworven TTP ontstaat de deficiëntie van ADAMTS13 door een verworven auto-antistof tegen ADAMTS13. In geval van congenitale TTP betreft het een synthesesstoornis van het ADAMTS13 eiwit.
- De sensitiviteit van ADAMTS13 activatie assay voor TTP is ongeveer 96%, de specificiteit is 90%-98%.<sup>8, 18, 20</sup>
- ADAMTS13 activiteit  $<10\%$  is vrijwel bewijzend voor TTP. Bij ernstige infectieziekten (bijvoorbeeld malaria) kan ADAMTS13 ook tijdelijk zeer laag zijn. ADAMTS13 activiteit  $\geq 10\%$  maakt de kans op TTP kleiner, maar sluit diagnose niet met zekerheid uit.
- Aanwezigheid van de ADAMTS13 auto-antistoffen is 100% specifiek voor verworven TTP.
- Afwezigheid van auto-antistoffen bij afwezig ADAMTS13 activiteit wijst bij een positieve familieanamnese op de zeldzame congenitale vorm ( $>150$  patiënten wereldwijd). Hiervoor dient DNA diagnostiek voor mutatie analyse van het ADAMTS13 gen ingezet te worden (Sanquin, Radboudumc).<sup>21</sup>

- Shigatoxine producerende Escherichia Coli hemolytisch uremisch syndroom (STEC-HUS)

↑ ↓

STEC-HUS is de meest voorkomende vorm van HUS (90%) en komt het meest voor op de kinderleeftijd:

- In de meerderheid van de gevallen is er sprake van een prodromale fase van diarree, vaak bloederig van aard.
- Het betreft vaak geïsoleerde gevallen van kinderen met contact met fecaal verontreinigd voedsel en/of diercontact, maar ook besmetting van mens naar mens is mogelijk.
- STEC-HUS komt ook bij volwassenen voor. Diarree is zeker niet altijd aanwezig.
- In >90% van de gevallen bestaan er ernstige nierfunctiestoornissen waarvoor in 50% dialyse noodzakelijk is.
- In 20% van de gevallen zijn er neurologische verschijnselen in de acute fase (merendeel herstelt in het verdere beloop).
- Zeer zeldzaam zijn cardiale symptomen en pancreas betrokkenheid (hypoglycemieën).

Recent zijn er ook epidemieën bij volwassenen geweest met ernstige nierinsufficiëntie.

Op tijd stellen van de diagnose is cruciaal voor het beloop zodat adequate symptomatische behandeling waaronder nierfunctievervangende therapie (70%) tijdig gestart wordt. Mortaliteit in de acute fase bedraagt 2-5%. De morbiditeit op de lange termijn bedraagt 20-30% (hypertensie, proteïnurie, chronische nierinsufficiëntie) en 2-3% zal later eindstadium nierfalen ontwikkelen.<sup>1</sup>

De meest voorkomende oorzaak is een gastro-intestinale infectie met Shigatoxine producerende Coli (STEC), in het merendeel met het serotype O157:H7.

De diagnose wordt gesteld door positieve feceskweken en/of positieve fecale PCR Shigatoxinen en/of positieve serologie van antistoffen tegen O-antigeen<sup>3</sup> (voor richtlijn diagnostiek: [rvm.nl](http://rvm.nl)). De detectiekans voor een positieve feceskweek bij STEC-HUS patiënt bedraagt 30%. Dit komt omdat een klein bacteriële load reeds voldoende is om ziek te worden en ten tijde van de diagnostiek bij opname, vaak 3-5 dagen na start diarree, de detectiekans sterk is afgenomen. PCR tegen Shigatoxinen laat de detectiekans tot 50% stijgen. In vergelijking met feceskweken is de serologie vaker positief dan de kweek/PCR. Deze antistoffen tegen O157 of andere O serotypes zijn na de infectie langer detecteerbaar dan de bacterie in de feces. Advies is om meerdere fecale kweken, dan wel rectal swabs indien geen feces beschikbaar, in te zetten (3 opeenvolgende fecesmonsters) en serologie tegen O-antigeen af te nemen (zie paragraaf 3.7).

STEC-infectie is een meldingsplichtige infectie (GGD/RIVM).

#### • Hemolytisch uremisch syndroom door infectie met *Streptococcus pneumoniae* (SP-HUS)



HUS veroorzaakt door een infectie met *Streptococcus pneumoniae* (SP) wordt met name gezien op de kinderleeftijd, maar kan ook bij ouderen voorkomen en is zeldzaam.<sup>22</sup>

Bij de pathofysiologie speelt neuraminidase geproduceerd door deze bacterie een belangrijke rol. De door neuraminidase geknipte sialzuren aan oppervlakte van endotheel, trombocyten en erythrocyten maken dat het cryptische Thomsen Friedreich antigeen (T-antigeen) tot expressie komt, wat reageert met reeds aanwezige antilichamen in de circulatie.

De diagnose is niet altijd eenvoudig te stellen gezien de overeenkomsten met de kliniek van disseminerende intravasculaire stolling (DIC).

Naast de klassieke trias van HUS wordt hier juist een positieve directe Coombs gevonden (detectie van T-antigeen-antilichaam interactie in plasma, 90% positief).<sup>23</sup>

Bewijzend voor een SP-HUS is het aantonen van de bacterie in bloed en/of liquor, maar deze kweken zijn ondanks kliniek vaak negatief. Een urinetest op *S. Pneumoniae* antigeen kan bijdragend zijn.

Een andere methode is het indirect aantonen van neuraminidase activiteit middels een transferrine isoelectric focussing assay, alwaar het glycosyleringspatroon van transferrine een kenmerkend patroon vertoont.<sup>24</sup>

#### • Atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS)



Bij de eerste presentatie is de kliniek vaak niet altijd even duidelijk:<sup>4, 7, 24</sup>

- In het merendeel (80%) van de gevallen wordt een abrupt begin gezien met meestal ernstige nierinsufficiëntie (>85%), soms als geïsoleerd symptoom, waarvoor vaak dialyse nodig is (60%).
- Vaak (ernstige) hypertensie en oedeem.
- Hemolyse staat meer op de voorgrond dan trombopenie (zelden <20 x 10<sup>9</sup>/L trombocyten). In ongeveer 50% van de patiënten is het trombocytengenetal >100 x 10<sup>9</sup>/L.<sup>7</sup>

Bij een klein deel van de patiënten wordt een subklinisch beloop van weken tot maanden gezien:

- subklinische anemie;
- gestoord aantal trombocyten;

- fluctuerend aantal trombocyten;
- proteïnurie en hematurie met hoogstens licht verminderde nierfunctie;
- meestal hypertensie.

Vaak wordt er een uitlokkende factor beschreven zoals bovenste luchtweginfectie of gastro-intestinale infectie, vaccinatie en zwangerschap.

Ook aHUS kent extrarenale symptomen in de acute fase:

- meest frequent: neurologische symptomen (30-40%).
- weinig frequent: cardiale ischemie (myocardinfarct, cardiomyopathie).

aHUS kent familiale (15-20%) alsmede sporadische vormen en kan recidiveren. Eerste manifestaties kunnen op alle leeftijden optreden, ook bij genetische oorzaken (bijvoorbeeld in zwangerschap).

De diagnose aHUS wordt gesteld indien er geen andere oorzaken voor HUS aanwezig zijn, dat wil zeggen geen STEC infectie, ADAMTS13 activiteit  $\geq 10\%$  en geen andere onderliggende oorzaken van secundaire TMA zoals zwangerschap, medicijngebruik of hypertensieve crises.<sup>2,7</sup>

Verlaagd complement C3 kan een aanwijzing zijn voor aHUS, maar wordt lang niet bij alle patiënten beschreven. Een normaal serum C3 sluit de diagnose aHUS derhalve niet uit. Het meten van de complement eiwitten C3/C4 wordt wel ingezet, maar heeft geen discriminerende functie in de differentiaal diagnose. Een verlaagd C3 kan wel een aanwijzing zijn voor aHUS. Een verhoogd complement activatie product C3d kan wijzen op een verhoogde activatie van de alternatieve route van het complement systeem.

Het pathofysiologisch mechanisme is ondertussen steeds duidelijker: aHUS ontstaat ten gevolge van een ongecontroleerde activatie van de alternatieve route van het complement systeem (zie figuur 4).

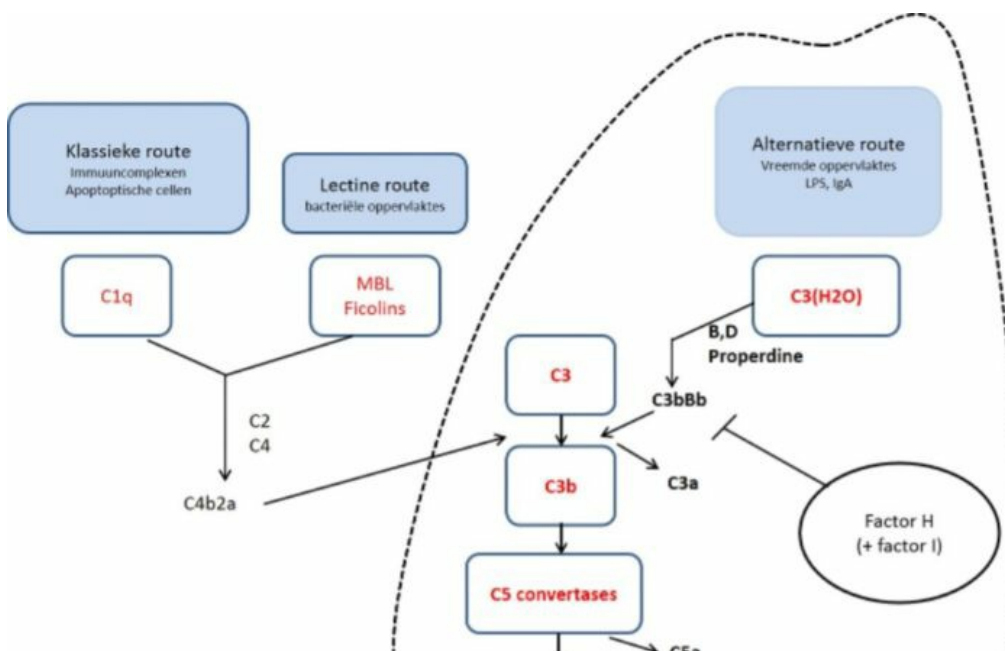
- Bij 40 tot 60% van de patiënten kan inmiddels een afwijking in één of meer van de genen betrokken bij complementregulatie (factor H, factor H related 1-5, factor I, MCP, C3, factor B en trombomoduline) aangetoond worden.<sup>26</sup>
- Tussen de 6-10% van de patiënten heeft een verworven vorm met auto-antistoffen tegen factor H. Deze auto-antistoffen zijn geassocieerd met een homozygote deletie van complement factor H gerelateerd proteïne 1 en 3 en deze antistoffen worden meestal aangetroffen bij kinderen en jong-volwassenen.
- Naast mutaties in de complement genen worden ook twee met aHUS geassocieerde haplotypen van factor H en MCP beschreven die predisponeren tot het krijgen van aHUS. De aanwezigheid van deze beide haplotypen verhoogt bij patiënten met een aangetoonde mutatie in één van de complementgenen de penetrantie op het krijgen van aHUS van 50% naar 70-80%.<sup>27</sup>

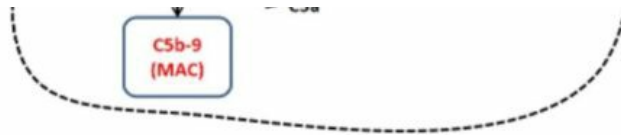
Dit alles maakt dat men tegenwoordig spreekt over een genetisch complement profiel, zogenaamd complementtype met een verhoogde vatbaarheid voor aHUS.

Genetische analyse van complementgenen alsmede aantonen van de aanwezigheid van antistoffen tegen factor H wordt gedaan in het Radboudumc te Nijmegen: [aHUS Radboud](#)

en door Sanquin te Amsterdam: (genoom), [Immunodiagnostiek formulier](#)

Alle patiënten met aHUS dienen hierop getest te worden, mede omdat de genetische achtergrond belangrijk is voor het inschatten van de prognose en het risico op recidief na niertransplantatie. Genetische analyse is ook nodig met het oog op donorselectie.





Figuur 4. Het pathofysiologisch mechanisme bij aHUS: dysregulatie van de alternatieve route van het complement systeem door o.a. 'loss of function' mutaties in factor H en I of juist 'gain of function' mutaties in factor B en C3. Dit leidt uiteindelijk tot een persistente activatie van de alternatieve route.

- Trombotische microangiopathie door medicatie (drug-induced TMA = DITMA)



Meerdere medicamenten kunnen TMA veroorzaken, waarbij de diagnose moeilijk kan zijn door ontbreken van specifieke testen om aan te tonen dat het desbetreffende geneesmiddel verantwoordelijk is voor de TMA.<sup>11</sup> Om de diagnose aannemelijk te maken dienen andere vormen van TMA uitgesloten te worden (diagnose per exclusionem).

Bij verdenking op DITMA dient het verdachte geneesmiddel uiteraard gestaakt te worden, maar door overlap van het klinische beeld met andere vormen van TMA kan het erg moeilijk zijn om het optimale beleid te bepalen.

Indien relatie tussen geneesmiddel en TMA onduidelijk is, kan een poging gedaan worden om geneesmiddel-afhankelijke antilichamen aan te tonen (zeker bij 'levensreddende' geneesmiddelen). In de USA zijn er mogelijkheden om dit te testen in Blood Center of Wisconsin:

<https://www.versiti.org/medical-professionals/products-services/diagnostic-labs>

Bij onvoldoende respons op staken van medicatie moet alternatieve diagnose van aHUS opnieuw overwogen worden.

Er kan onderscheid gemaakt worden tussen:

- Idiosyncratische, antilichaam gemedieerde vormen die onafhankelijk zijn van dosis van medicijn en meestal acuut ontstaan binnen 21 dagen na start van het geneesmiddel of binnen 24 uur na herhaalde blootstelling aan het desbetreffende geneesmiddel.
- Toxische vormen die dosisafhankelijk zijn en vooral optreden bij hoge cumulatieve dosis of eenmalige blootstelling aan zeer hoge dosis zoals bij chemotherapie.
- Secundaire immuungemedieerde TTP in de context van verlies van self-tolerantie door checkpoint inhibitors.<sup>28-31</sup>

Bij onderstaande middelen moet in ieder geval DITMA overwogen worden, maar deze lijst is zeker niet compleet. Voor een uitgebreider overzicht en complete lijst met medicatie wordt verwezen naar:

- systematische review<sup>11, 32</sup>
- website met overzicht van alle gepubliceerde rapporten van DITMA <http://www.ouhsc.edu/platelets/DITMA.htm>

#### Antilichaam gemedieerde DITMA:

- Quinine (kan ook in drankjes zoals tonic verwerkt zijn en bij rechallengen met kleine hoeveelheden DITMA veroorzaken)
- Antibiotica zoals trimethoprim-sulfamethoxazol en penicilline
- Gemcitabine (naast toxisch gemedieerde DITMA)
- Antipsychoticum quetiapine
- Immunomodulatoire middelen zoals anti-T cel monoclonaal OKT3 en anti-TNF monoclonaal adalimumab
- Clopidogrel en ticlopidine (zie aparte paragraaf hieronder)

#### Toxisch gemedieerde DITMA

- Calcineurineremmers zoals tacrolimus en ciclosporine (risico hoger bij combinatie met chemotherapie en/of totale lichaamsbestraling bij stamceltransplantatie)<sup>33</sup>
- mTOR remmers zoals sirolimus en everolimus (al dan niet in combinatie met calcineurineremmers)
- Chemotherapeutica zoals gemcitabine, mitomycine, vincristine en pentostatine
- Angiogenese remmers (anti-VEGF) zoals monoclonaal bevacizumab en de tyrosine kinase remmer sunitinib
- Interferon-alfa en interferon-beta
- Cocaïne en (onterecht) intraveneus toegediend oxymorfine

#### Clopidogrel en ticlopidine geassocieerde DITMA/TTP

- ADP/P2Y<sub>12</sub> receptor blokkers zoals clopidogrel, prasugrel, ticagrelor en het vroeger veel gebruikte ticlopidine kunnen een TMA beeld uitlokken, waarbij relatief vaak (ernstige) ADAMTS13 deficiëntie met ernstige trombocytopenie (<20 x 10<sup>9</sup>/L) kan worden aangetroffen, met name bij blootstelling langer dan 14 dagen en vaker bij ticlopidine (80%) dan bij clopidogrel (22%).<sup>34</sup>
- In de literatuur is er veel discussie in hoeverre associatie tussen de wereldwijd zeer veel gebruikte ADP/P2Y<sub>12</sub>receptor blokkers en TTP op coïncidentie of causale relatie berust.
- Aangezien er sprake kan zijn van ernstige antistof gemedieerde ADAMTS13 deficiëntie en plasmawisseling in dergelijke gevallen levensreddend kan zijn, dient bij TMA bij deze middelen met spoed ADAMTS13 activiteit bepaald te worden. Bij deze vorm is er casuïstiek over het positieve effect van plasmawisseling bij ADAMTS13 <10% ( SORT level C).<sup>35</sup>
- Bij aanwezigheid van TMA dienen deze middelen gestaakt te worden.

- Trombotische microangiopathie door andere oorzaken

TMA die voorkomt bij maligne hypertensie, antifosfolipiden syndroom, scleroderma, sepsis, CMV, HIV, parvovirus, maligniteit, stamceltransplantatie en zwangerschap (HELLP, pre-eclampsie), diepe vitamine B12 deficiëntie onderscheidt zich door de anamnese, gegevens bij lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek en onderliggende ziekte.<sup>12, 33</sup>

- **Zeldzame vormen van trombotische microangiopathie op kinderleeftijd**



DGKE (diacylglycerol kinase epsilon) mutatie

- Recentelijk is een TMA-beeld bij kinderen jonger dan 1 jaar gerapporteerd dat berust op een DGKE (diacylglycerol kinase epsilon) mutatie.
- Opvallend hierbij is, naast de kenmerken van TMA, het frequent voorkomen van een nefrotisch syndroom.
- Bij dit beeld is in de meeste gevallen geen betrokkenheid van het complement systeem.<sup>36</sup>

Cobalamine C deficiëntie

- Ook een TMA-beeld op basis van cobalamine C deficiëntie, de meest voorkomende vorm van vitamine B12 deficiëntie, wordt met name gezien bij jonge kinderen. Hierbij wordt een verhoogd serum homocysteïne alsmede een verhoogd methylmalonzuur gevonden.
- Opvallend in deze groep is de beschrijving van ernstige pulmonale hypertensie bij een subcategorie.
- Ook hier is een tijdige diagnose voor behandeling noodzakelijk.<sup>37</sup>
- De diagnose dient bevestigd te worden door DNA analyse van het cobalamine C coderende MMACHC gen.<sup>38</sup>

## 4. Behandeling specifieke ziektebeelden

- **Initiële behandeling bij verdenking TMA**



Bij verdenking van TMA is het belangrijk om in afwachting van specifieke testen direct met behandeling in de vorm van plasmawisselingen te starten tenzij er sprake is van:

- Eerder vastgestelde onderliggende ziekte. Dit geldt echter niet voor HIV en mogelijk catastrofaal antifosfolipiden syndroom, waar behandeling met plasmawisseling wel geïndiceerd zijn.
- Gebruik van TMA gerelateerde medicatie (drug-induced TMA, zie 4.4)
- Sterke verdenking STEC-HUS (kinderen met bloederige diarree)
- Zwangerschap met evidente pre-eclampsie/HELLP
- Hypertensieve crisis (maligne hypertensie)

Aangezien plasmawisselingen (plasmaferese/plasmafiltratie) levensreddend zijn bij TTP en irreversibel nierfunctieverlies bij aHUS kunnen voorkomen, dient deze behandeling in de meeste gevallen zo spoedig mogelijk gestart te worden (na afname van bloed voor ADAMTS13 activiteit). Het moment van start wordt mede gedicteerd door de ernst van de trombocytopenie en de ernst van het (neurologische) klinisch beeld.

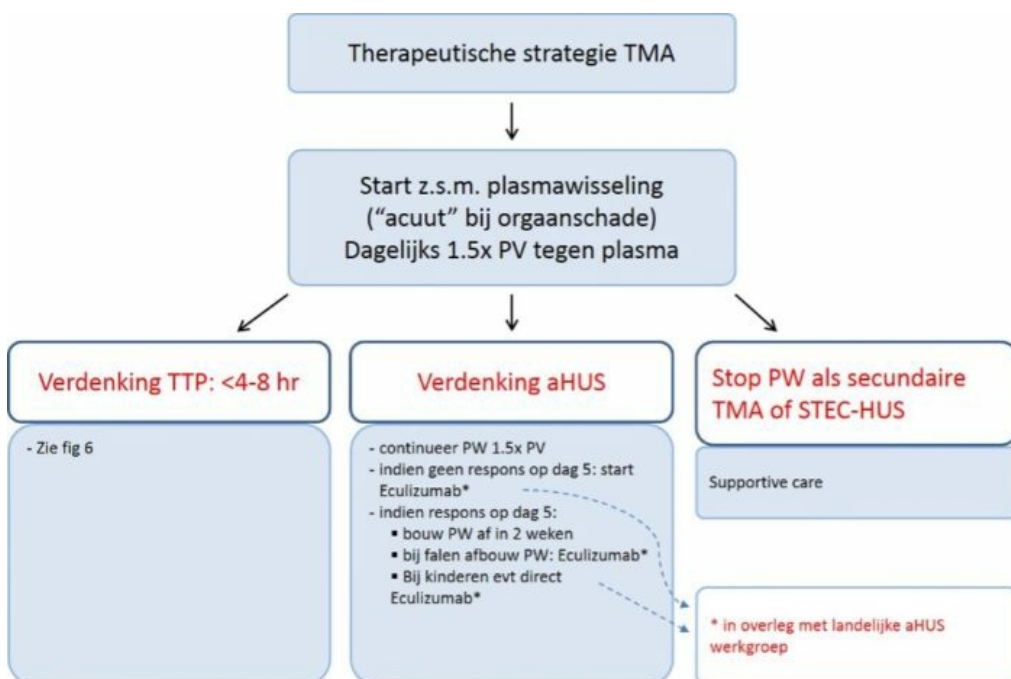
Dit geldt ook voor TMA in de zwangerschap, met name bij ernstige trombopenie, neurologische symptomen of acute nierinsufficiëntie met TMA zonder andere tekenen van HELPP, omdat HELLP en pre-eclampsie qua symptomatologie met TTP of aHUS kunnen overlappen.<sup>12</sup>

In de praktijk wordt TTP in de meeste centra behandeld door de hematoloog en alle andere vormen van TMA die gepaard gaan met nierfunctiestoornissen (aHUS, STEC-HUS) door de nefroloog, waarbij goede samenwerking noodzakelijk is gezien overlap tussen klinische beelden.

De plasmawisselingen kunnen plaatsvinden met centrifugetechniek (plasmaferese met citraat, meestal onder verantwoordelijkheid van de hematoloog) of met filtratietechniek (plasmafiltratie met heparine of citraat, meestal onder verantwoordelijkheid van de (kinder)nefroloog). De gepubliceerde klinische studies met eindpunt mortaliteit zijn vaak onduidelijk of plasmaferese of plasmafiltratie is toegepast. Plasmaferese (met citraat) heeft het voordeel dat er geen heparine nodig is. Indien (acute) behandeling alleen met plasmafiltratie uitgevoerd kan worden, zal dit bij ernstige trombopenie uitgevoerd moeten worden zonder heparine of met citraat antistolling.

Bij plasmawisselingen kunnen zo nodig prednison i.v. en anti-histaminica gegeven worden ter profylaxe van (allergische) reacties op plasma.

Bij sterke verdenking op aHUS kan met name bij kinderen de voorkeur worden gegeven aan direct starten van behandeling met eculizumab. Zie paragraaf 4.6 en hoofdstuk 6.



Figuur 5. Initiële behandeling bij TMA.

PV = plasmavolume. PW = plasmawisseling.

- De initiële behandeling van verworven TTP berust op 3 peilers:
  - Substitutie van ADAMTS13 en verwijdering van inhiberende antistoffen middels plasmawisselingen;
  - Immunosuppressie middels prednison;
  - Inhibitie van trombotische micro-angiopathie middels caplacizumab.
- Details van deze behandeling en achtergrond worden besproken in hoofdstuk 5.

## ● **Behandeling van STEC HUS**



Bij STEC-HUS is er geen plaats voor plasmawisseling (plasmaferese/plasmafiltratie; SORT level B).<sup>39</sup>

Behandeling dient te bestaan uit adequate supportieve care, goede vocht- en mineralen huishouding, bloeddrukregulatie, nierfunctievervangende therapie en zo nodig bloedtransfusies. Gezien het risico op exacerbatie dient men zeer terughoudend te zijn met trombocytentransfusies.

De STEC infectie dient in principe niet met antibiotica behandeld te worden aangezien er aanwijzingen zijn dat vroege behandeling van een STEC infectie met sulfa bevattende en beta-lactam antibiotica de kans op ontwikkeling van HUS juist verhogen door inductie van een precursor faag met het shigatoxine gen en vervolgens toename van release van shigatoxine uit dode bacteriën.<sup>40, 41</sup> Ook het gebruik van fluoroquinolonen is controversieel omdat deze middelen in vitro shigatoxine fagen kunnen induceren en in vivo in dierstudies zowel lagere als hogere kans op ontwikkeling van HUS hebben laten zien. Enkele kleine klinische studies met fluoroquinolonen hebben echter géén of lagere kans op ontwikkeling van HUS laten zien. Subinhibitoire concentraties van gentamycine, meropenem en azitromycine lieten in vitro geen toename van shigatoxine productie zien en azitromycine liet daarbij door remming van RNA-afhankelijke eiwitsynthese de laagste shigatoxine productie zien. Gezien deze gunstige resultaten loopt er momenteel in Frankrijk een RCT met azitromycine behandeling van diarree geassocieerde HUS. Gezien al deze gegevens zou het wellicht verstandig zijn om bij keuze van antibiotica voor andere infecties dan de STEC hiermee rekening te houden.<sup>42</sup>

Bij STEC-HUS is er geen bewijs voor het gebruik van eculizumab (SORT level B).<sup>6</sup>

## ● **Behandeling van TMA door medicatie (DITMA=Drug Induced TMA)**



Bij verdenking op DITMA dient het verdachte geneesmiddel uiteraard gestaakt te worden en is er in principe geen plaats voor behandeling met plasmawisseling (SORT level B),<sup>39</sup> maar door overlap van het klinische beeld met andere vormen van TMA kan het erg moeilijk zijn om het optimale beleid te bepalen door onzekerheid over de diagnose.

Vooraf bij antistof gemedeerde vormen van DITMA (zie 3.5) zal het in afwachting van verdere onderzoeken vaak noodzakelijk zijn om patiënt (tijdelijk) met plasmawisselingen te behandelen. Antistoffen zullen geleidelijk verdwijnen als het verantwoordelijke medicijn niet meer gegeven wordt.

Bij een TMA beeld tijdens gebruik van ADP/P2Y<sub>12</sub> receptor blokkers zoals clopidogrel dient ADAMTS13 activiteit zo spoedig mogelijk bepaald te worden en bij verlaagde activiteit dient patiënt behandeld te worden zoals bij TTP gebruikelijk is (SORT level C).<sup>35</sup>

## ● **Behandeling van TMA secundair aan onderliggend lijden**



Bij TMA geassocieerd met een onderliggende ziekte of zwangerschap moet over het algemeen de onderliggende oorzaak/aandoening worden behandeld (SORT level B).<sup>2, 8</sup> Plasmawisseling heeft hierbij geen plaats behoudens bij HIV met beeld van TTP en mogelijk bij het catastrofaal antifosfolipiden syndroom:

- Bij TMA tijdens zwangerschap kan het moeilijk zijn om te differentiëren tussen HELPP, TTP en aHUS en dient bij twijfel aan de diagnose HELPP gestart te worden met plasmawisseling in afwachting van aanvullende diagnostiek (zie ook 4.1; SORT level B).<sup>12</sup>
- Bij het catastrofaal antifosfolipiden syndroom vormt adequate antistolling de hoeksteen van de behandeling en kan plasmawisseling als aanvullende behandeling overwogen worden (SORT level C).<sup>13</sup>
- Bij HIV-geassocieerde TMA met aanwijzingen voor TTP (verlaagde ADAMTS13 activiteit) dient de plasmawisseling gestart te worden in combinatie met anti-HIV therapie (SORT level C).<sup>43</sup> Bij HIV-geassocieerde TMA en normale ADAMTS13 activiteit is er geen plaats voor plasmawisseling (zie NFN richtlijn HIV en nierziekten van september 2015).
- Bij TMA na allogene stamceltransplantatie dient ciclosporine als graft versus host preventie zo mogelijk gestaakt of in dosis gereduceerd te worden (SORT level C).<sup>11, 33</sup>
- Bij TMA na niertransplantatie dient de calcineurineremmer gestaakt te worden<sup>44</sup> en is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van sirolimus als alternatief, aangezien hierbij ook TMA beschreven is.

- **Initiële behandeling van atypisch HUS**



Gezien de complexiteit van de behandeling is een landelijke werkgroep aHUS opgericht met in ieder UMC een vertegenwoordigende nefroloog en kindernefroloog (zie bijlage 1). Het verdient aanbeveling om bij iedere patiënt met vermoedelijke aHUS in een zo vroeg mogelijk stadium met één van de leden van deze werkgroep te overleggen.

Bij verdenking op aHUS dient diagnostiek ter uitsluiting van andere oorzaken van HUS/TMA zo spoedig mogelijk te worden ingezet (in ieder geval ADAMTS13 en diagnostiek naar STEC-HUS).

Omdat de uitslagen niet meteen beschikbaar zullen zijn, wordt zo spoedig mogelijk gestart met bij voorkeur dagelijkse plasmafereze/plasmafiltratie (zie 4.1 en figuur 5; SORT level B).<sup>7</sup>

Bij kinderen kan overwogen worden om in overleg met de landelijke werkgroep aHUS (zie bijlage 1) direct te starten met eculizumab.

Indien er na 4 sessies plasmawisseling geen verbetering optreedt (duidelijke stijging van aantal trombocyten en daling van LDH) bij normale ADAMTS13 activiteit ( $\geq 10\%$ ) en afwezigheid van STEC/EHEC-infectie, dient overlegd te worden met een lid van de landelijke werkgroep aHUS van één van de UMC's (zie bijlage 1) voor overplaatsing van patiënt voor behandeling met eculizumab (een remmer van het terminale complement complex) conform de richtlijn aHUS (zie figuur 7 en hoofdstuk 6).<sup>45</sup>

Bij behandeling met eculizumab is vaccinatie tegen *Neisseria meningococcae* bacterie een vereiste (zie hoofdstuk 6.4).

In de eerste 2 weken van behandeling met eculizumab is antibiotische profylaxe tegen meningococce infectie noodzakelijk.

Tijdens eculizumab behandeling dient te allen tijde onverwijld medische evaluatie plaats te vinden bij koorts, hoofdpijn of andere klachten die kunnen passen bij meningitis.

Bij bekende patiënten met aHUS en afwijkingen in het complement systeem moet bij een aanval afhankelijk van eerdere beloop zo nodig direct eculizumab worden ingezet.

Naast plasmawisselingen en eculizumab moet ook gezorgd worden voor agressieve bloeddrukbehandeling (tot  $< 130/80$  mm Hg) en dient eventueel luxerende medicatie direct gestaakt te worden.

## 5. Behandelingsprotocol voor TTP (versie 2026)

[Behandelingsprotocol voor TTP \(2026\)](#)

## 6. Behandelingsprotocol voor aHUS

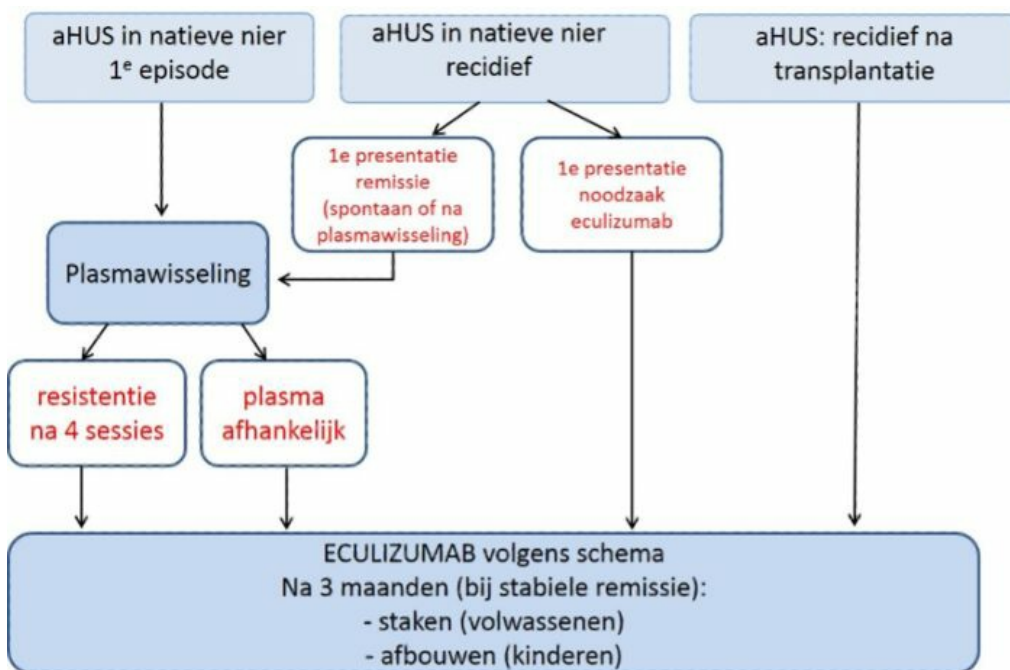
- **Inleiding**



Behandeling van (verdenking op) aHUS met plasmawisseling/eculizumab dient plaats te vinden volgens (consensus) advies van de landelijke werkgroep aHUS (zie figuur 7).

Dit algoritme is volgens de landelijke werkgroep aHUS gebaseerd op resultaten van de prospectieve studies en expertopinie van de werkgroep leden. De volgende uitgangspunten zijn gehanteerd:

1. Spontane remissies en plasmawisseling-geïnduceerde remissies komen voor bij aHUS.
2. Eculizumab is bewezen effectief bij patiënten met therapie resistente aHUS.
3. De effectiviteit van eculizumab bij patiënten met therapie-resistente aHUS is aangetoond in studies waarbij eculizumab werd toegediend bij ineffectiviteit van 4 plasmawisseling behandelingen.
4. Eculizumab kan succesvol worden gebruikt bij patiënten met een plasma-afhankelijke aHUS.
5. Er is geen bewijs voor de noodzaak van levenslange behandeling met eculizumab.
6. Er is geen bewijs voor de noodzaak van profylactische therapie bij patiënten met aHUS die een niertransplantatie ondergaan.
7. Plasmawisseling als behandeling is onvoldoende effectief bij recidief aHUS na niertransplantatie (SORT level B).<sup>88</sup>
8. Levende donor nierdonatie heeft de voorkeur bij patiënten met aHUS.



Figuur 7. Behandeling van aHUS.

#### • Behandeling van eerste episode van aHUS



- Start plasmawisseling (1.5x plasmavolume) zo spoedig mogelijk (zie figuur 7, SORT level B).<sup>7</sup>
- Indien geen effect na 4 opeenvolgende dagen plasmawisseling (1.5x plasmavolume) bij normale ADAMTS13 activiteit en afwezigheid STEC infectie: overleg met de landelijke aHUS werkgroep (zie bijlage 1) in het kader van indicatie, voorwaarden en mogelijkheden van switch naar eculizumab volgens EMA SORT level A (zie 6.4 & 6.5 EMA vaccinatie / antibiotica schema en eculizumab dosis schema).<sup>50</sup>
- Indien goed effect van plasmawisseling en bereiken van remissie: plasmawisseling afbouwen tot stop.
- Indien plasma afhankelijk (geen titratie/afbouw mogelijk): switch naar eculizumab volgens EMA schema en voorwaarden (zie 6.4 & 6.5).
- Een behandeling met eculizumab wordt gedurende 3 maanden gecontinueerd.
- Bij een eerste episode aHUS bij kinderen kan in voorkomende gevallen in overleg met de landelijke werkgroep aHUS de voorkeur worden gegeven aan eculizumab boven plasmawisseling als primaire behandeling.
- Naast plasmawisselingen en eculizumab moet ook gezorgd worden voor agressieve bloeddrukbehandeling (tot waardes <130/80 mm Hg) en dient eventueel luxerende medicatie direct gestaakt te worden (SORT level B/C).

#### • Evaluatie activiteit aHUS 3 maanden na start eculizumab



Er is sprake van goede respons van aHUS 3 maanden na start eculizumab bij:

- normalisatie van hematologische parameters
- normalisatie of stabilisatie nierfunctie
- afwezigheid of stabilisering proteïnurie
- genormaliseerde bloeddruk al dan niet met behulp van anti-hypertensiva.

Bij goede respons op eculizumab 3 maanden na start:

- bij volwassenen: stop eculizumab in overleg met landelijke werkgroep aHUS
- bij kinderen >6 jaar: staken eculizumab na overleg met de landelijke werkgroep
- bij kinderen <6 jaar: verminderen van de dosering eculizumab en continueren van de behandeling op geleide van de serumspiegels van eculizumab of de CH50 activiteit, in overleg met de werkgroep.
- Zorgvuldig klinisch monitoren om aHUS recidieven in een vroege fase op te sporen na staken eculizumab.

- **Voorzorgen volgens EMA bij behandeling met Eculizumab**



#### Vaccinatie

LET OP: voorafgaande aan start eculizumab of tenminste zo snel mogelijk indien eculizumab therapie geïndiceerd is:

- Vaccinatie tegen *meningococcen* (bij voorkeur geconjugeerde vaccins): Quadrivalent conjugaat vaccin (anti-A,C,Y,W) (Menactra >9 maanden oud (USA), Menveo (>2 maanden) of Nimenrix (>1 jaar) EN anti-B vaccin Bexsero (>2 maanden).
- De opbrengst van antistoffen tegen *meningococcen* is onzeker bij patiënten met complementdeficiëntie, complementblokkade en wanneer patiënt immunosuppressieve therapie heeft.
- Patiënten met eindstadium nierfalen ten gevolge van aHUS moeten gevaccineerd worden tegen meningococcen voorafgaand aan plaatsing op wachtlijst voor niertransplantatie. Overweeg tevens vaccineren van gezinsleden.
- Vaccinatie tegen *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* is geïndiceerd bij kinderen en wordt geadviseerd bij volwassenen (op kinderleeftijd in verplichte RIVM schema).

#### Antibiotica profylaxe

- Vaak feneticilline (Broxil), dosering afhankelijk van gewicht; alternatief ciprofloxacin (Ciproxin).
- Bij patiënten die starten met eculizumab verplicht tot en met twee weken na vaccinatie.
- Verplicht bij kinderen gedurende de gehele behandeling met eculizumab (tevens zo in Frankrijk en Groot-Brittannië).
- Bij kinderen dienen antibiotica nog 60 dagen na stoppen eculizumab behandeling doorgegeven te worden.
- Bij oudere kinderen kan in overleg met de behandeld arts besloten worden om laagdrempelig antibiotica te gebruiken indien aanwezigheid van klachten passend bij een bacteriële infectie.

#### Veiligheidsinformatie aan patiënt met betrekking tot eculizumab behandeling

- Patiënten die behandeld worden met eculizumab dienen goed geïnformeerd te worden over de symptomen van een *meningococcon* infectie en de noodzaak tot zeer snelle behandeling in deze. Men kan overwegen de patiënt reeds een antibiotica kuur in eigen beheer te geven.
- Er dient advies gegeven te worden bij reizen naar het buitenland (informatiebrief ziektebeeld en symptomen waarbij contact met arts gezocht dient te worden: hoofdpijn met misselijkheid of braken, hoofdpijn met een stijve nek of rug, koorts >39 graden, huiduitslag, verwardheid, hevige spierpijn in combinatie met griepachtige symptomen, gevoeligheid voor licht).

- **Eculizumab behandelingschema volgens EMA (zie farmacotherapeutisch kompas)**



Eculizumab wordt altijd intraveneus toegediend.

Gewicht	Eculizumab (IV) dosering en frequentie
5-10 kg	week 1+2: 300 mg/dosis 1x per week (inductie) daarna: 300 mg/dosis 1x per 3 weken (onderhoud)
10-20 kg	week 1: 600 mg/dosis 1x per week (inductie) week 2: 300 mg/dosis 1x per week daarna: 300 mg/dosis 1x per 2 weken (onderhoud)
20-30 kg	week 1 t/m 3: 600 mg/dosis 1x per week (inductie) daarna: 600 mg/dosis 1x per 2 weken (onderhoud)
30-40 kg	week 1+2: 600 mg/dosis 1x per week (inductie) week 3: 900 mg/dosis 1x per week daarna: 900 mg/dosis 1x per 2 weken (onderhoud)
≥ 40 kg	week 1 t/m 4: 900 mg/dosis 1x per week week 5: 1200 mg/dosis 1x per week (inductie) daarna: 1200 mg/dosis 1x per 2 weken (onderhoud)

De gepubliceerde klinische trials laten zien dat er meestal een normalisatie van trombocyten aantal optreedt in 7 dagen, gevolgd door normalisatie van LDH rond 14 dagen. Een verbetering in eGFR volgt hierna (eGFR stijgende lijn tot 8-10 weken).

- **Behandeling van recidief aHUS**



Behandeling bij een recidief aHUS is afhankelijk van de respons op therapie bij eerste presentatie:

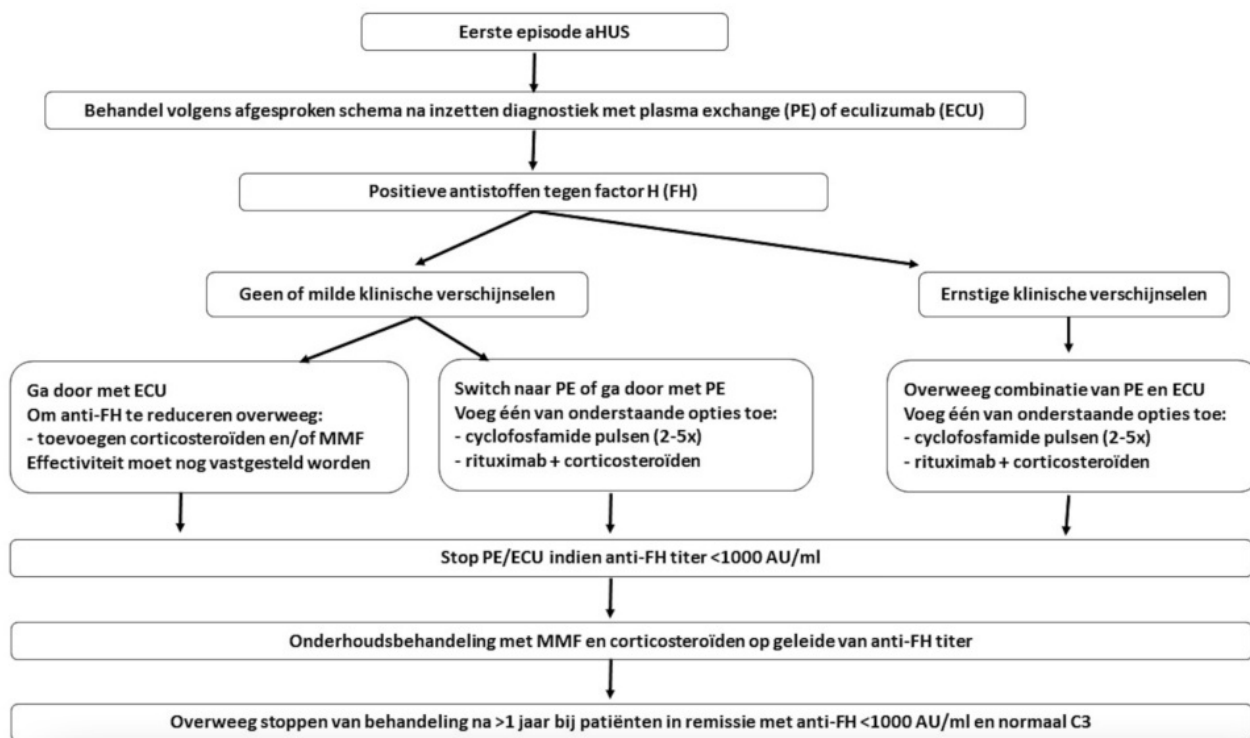
- Bij genetisch bewezen MCP mutatie zou op theoretische gronden plasmawisseling niet zinvol zijn. Als een recidief echter niet snel spontane remissie laat zien, dient plasmawisseling overwogen te worden omdat er vaak meerdere complementafwijkingen (zie 3.4: genetisch complement profiel, zogenaamd complementtype met een verhoogde vatbaarheid voor aHUS) of antistoffen aanwezig kunnen zijn, die met de huidige genetische technieken (nog) niet aangetoond kunnen worden.
- Destijds in spontane remissie of in remissie met behulp van plasmatherapie:
  - Recidief in eerste instantie wederom behandelen met plasmatherapie volgens protocol (SORT level B).
  - Indien geen effect na 4 opeenvolgende dagen plasmawisseling: switch naar eculizumab volgens EMA schema (SORT level B).
  - Indien plasmawisseling afhankelijk (geen titratie /afbouw mogelijk): switch naar eculizumab volgens EMA schema (SORT level B).
- Destijds in remissie met eculizumab:
  - Recidief direct behandelen met eculizumab volgens EMA schema (SORT level B).

● **Behandeling aHUS veroorzaakt door antistoffen tegen factor H**



Bij de behandeling van deze vorm van aHUS dient volgens de landelijke werkgroep aHUS aan onderstaande uitgangspunten voldaan te worden:

1. Check of er geen andere genetische oorzaken van complement dysregulatie tevens aanwezig zijn.
2. Behandelingschema aHUS op basis van antistoffen tegen factor H berust op internationale literatuur (consensus) (SORT level B).<sup>4</sup>
3. Eculizumab is effectief in behandeling van aHUS op basis van antistoffen tegen factor H, maar zal niet de productie van antistoffen beïnvloeden. Er wordt zelden een spontane vermindering van antistofproductie waargenomen.
4. Tijdige adequate plasmaferese gecombineerd met immunosuppressiva (prednison, cyclofosfamide of rituximab) reduceert de titers van anti-factor H (CFH) en brengt aHUS in remissie.
5. Stop plasmaferese en eculizumab indien antistoftiter tegen factor H onder cut-off waarde voor desbetreffende laboratorium valt (in Nijmegen <1000 arbitrary units (AU)/ml).
6. Onderhoudstherapie met corticosteroiden en MMF of azathioprine op geleide van antistoftiters.
7. Overweeg stoppen onderhoudsbehandeling na 1 jaar indien patiënt in remissie en indien anti-CFH titer onder cutoff waarde voor desbetreffende laboratorium valt en serum C3 normaal.



Figuur 8. Behandeling aHUS veroorzaakt door antistoffen tegen factor H

● **Beleid bij ontvanger van niertransplantatie bij aHUS**



1. Bevestig de diagnose aHUS (kliniek, afwezigheid STEC, geen ADAMTS13 deficiëntie; geen andere oorzaken HUS: zie diagnostieklijst aHUS).
2. Bij verdenking aHUS: verricht genetische screening van de bekende complement/coagulatatie genen geassocieerd met aHUS en controleer op aanwezigheid antistoffen tegen factor H.
3. Indien mogelijk voorkeur voor levende donor.
4. Indien verwante donor, denk aan genetische analyse donor (zie 6.9 donorselectie).
5. Transplantatie volgens aHUS-transplantatie-protocol.

#### • Donorselectie voor ontvanger van niertransplantatie



1. Er is een duidelijke voorkeur voor een nier van een levende donor (related/non-related) gezien geringere ischemie/reperfusieschade en daardoor lagere kans op recidief aHUS.
2. In geval van een verwante levende donor gelden de volgende adviezen:
  - a. Pathogene mutatie gevonden in ontvanger en niet bij verwante donor -> laag risico aHUS bij de verwante donor -> verwante donor wordt geaccepteerd.
  - b. Verwante donor heeft dezelfde pathogene mutatie als ontvanger = hoog risico aHUS bij donor = geen levende donatie.
  - c. Er wordt een mutatie/variantie gevonden bij de ontvanger, waarvan de pathogeniciteit niet duidelijk is. Deze mutatie/variantie wordt ook gevonden bij de donor -> matig verhoogd risico = geen levende donatie. \*
  - d. Geen mutatie gevonden bij ontvanger of verwante donor = matig verhoogd risico = geen levende donatie.\* §

\*NB 1: bij de risico-inschatting spelen vele factoren een rol (voorgeschiedenis, eerdere ingrepen, zwangerschappen etc). Voorgesteld wordt om patiënten met een intermediair (matig verhoogd) risico te bespreken om te komen tot consensus over het beleid.

§ NB2: indien er geen pathogene mutaties worden gevonden is het essentieel dat de diagnose aHUS bij de ontvanger terecht is gesteld. Immers, het stellen van de diagnose aHUS zal leiden tot het niet accepteren van een verwante donor.

3. Donor van wachtlijst: transplantatie kan overwogen worden indien ontvanger genetisch optimaal geanalyseerd is en geïnformeerd over eculizumab – niertransplantatie protocol. In principe geen nieren accepteren van non-heart beating donoren of marginale donoren. Totale ischemietijd donornier dient zo kort mogelijk te zijn en transplantatie moet binnen 24 uur haalbaar zijn. Bij voorkeur wordt geen transplantatie gedaan indien de ontvanger donor-specifieke antistoffen (DSA) klasse I/II antistoffen heeft (Luminex).

NB: Er worden geen adviezen gegeven voor patiënten die eerder transplantatie hebben ondergaan (met recidief aHUS) of voor patiënten met een ernstige de novo TMA na transplantatie. Dit zijn uitzonderlijke situaties, die zullen worden besproken in de landelijke aHUS werkgroep.

#### • Anticonceptie na aHUS



Bij vrouwen moet na HUS episode gezorgd worden voor adequate anticonceptie om ongeplande zwangerschap en bijbehorend risico op recidief HUS te voorkomen.

Vrouwen moeten na een aHUS episode bij voorkeur geen orale anticonceptie gebruiken, waarbij oestrogenen waarschijnlijk het grootste risico vormen (SORT level C).<sup>8</sup>

Er zijn geen goede gegevens beschikbaar over de veiligheid van anticonceptie met uitsluitend progestagenen, maar deze vormen van anticonceptie zijn effectief en vermoedelijk veilig (SORT level C). Er kan hierbij gekozen worden voor:

- IUD met progestageen (zoals Mirena spiraal)
- 3-maandelijkse subcutane progesteron injecties ("prikpil")
- implantaten met progestageen (zoals Implanon)
- orale progestagenen (zoals orgametril, norethisteron)

#### • Zwangerschap na aHUS



In het algemeen is een zwangerschap voor een patiënte met aHUS een groot risico, maar door de ontwikkeling van eculizumab zijn er inmiddels wel meer mogelijkheden voor zwangerschap bij deze patiënten en er zijn al de nodige case series met toediening van eculizumab tijdens de zwangerschap bij patiënten met aHUS, HELPP en paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie.<sup>89</sup> Algemene richtlijnen zijn niet te maken. Gezien de relatieve zeldzaamheid van de aandoening en de voortdurend nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling en preventie van aHUS is het raadzaam om dergelijke patiënten met zwangerschapswens te verwijzen naar één van de universitaire centra voor preconceptioneel onderzoek en advies.

## Referenties

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M *et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015; 35(5): 421-447. e-pub ahead of print 2015/10/13; doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005
2. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371(7): 654-666. e-pub ahead of print 2014/08/15; doi: 10.1056/NEJMra1312353
3. Gould LH, Bopp C, Strockbine N, Atkinson R, Baselski V, Body B *et al.* Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(Rr-12): 1-14. e-pub ahead of print 2009/10/17;
4. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A *et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1): 15-39. e-pub ahead of print 2015/04/11; doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
5. Menne J, Kielstein JT, Wenzel U, Stahl RA. [Treatment of typical hemolytic-uremic syndrome. Knowledge gained from analyses of the 2011 *E. coli* outbreak]. *Internist (Berl)* 2012; 53(12): 1420-1430. e-pub ahead of print 2012/11/28; doi: 10.1007/s00108-012-3107-5
6. Menne J, Nitschke M, Stinglele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J *et al.* Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *Bmj* 2012; 345: e4565. e-pub ahead of print 2012/07/21; doi: 10.1136/bmj.e4565
7. Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 617-625. e-pub ahead of print 2012/12/13; doi: 10.1182/asheducation-2012.1.617
8. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158(3): 323-335. e-pub ahead of print 2012/05/26; doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
9. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A *et al.* ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020. e-pub ahead of print 2020/09/12; doi: 10.1111/jth.15010
10. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A *et al.* Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020. e-pub ahead of print 2020/09/12; doi: 10.1111/jth.15009
11. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015; 125(4): 616-618. e-pub ahead of print 2014/11/22; doi: 10.1182/blood-2014-11-611335
12. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; 124(2): 211-219. e-pub ahead of print 2014/05/27; doi: 10.1182/blood-2014-02-553131
13. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramon E *et al.* Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1011-1018. e-pub ahead of print 2014/01/28; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838
14. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM *et al.* A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2015; 29(3): 191-204. e-pub ahead of print 2014/12/09; doi: 10.1016/j.blre.2014.11.001
15. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A *et al.* Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017; 4(4): e157-e164. e-pub ahead of print 20170302; doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1
16. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T *et al.* Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2019; 133(15): 1644-1651. e-pub ahead of print 2019/02/17; doi: 10.1182/blood-2018-11-884700
17. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007; 17(1): 17-35. e-pub ahead of print 2007/02/03; doi: 10.1111/j.1365-3148.2006.00720.x
18. Groot E, Hulstein JJ, Rison CN, de Groot PG, Fijnheer R. FRET5-VWF73: a rapid and predictive tool for thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3): 698-699. e-pub ahead of print 2006/02/08; doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01767.x
19. Verbij FC, Fijnheer R, Voorberg J, Sorvillo N. Acquired TTP: ADAMTS13 meets the immune system. *Blood Rev* 2014; 28(6): 227-234. e-pub ahead of print 2014/09/13; doi: 10.1016/j.blre.2014.07.004
20. Hulstein JJ, Rison CN, Kappers-Klunne MC, Hene RJ, Franx A, de Groot PG *et al.* [Activity loss of Von Willebrand factor cleaving protein (ADAMTS-13) is diagnostic for primary and pregnancy-related thrombotic thrombocytopenic purpura]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(40): 1972-1976. e-pub ahead of print 2004/11/05;
21. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112(1): 11-18. e-pub ahead of print 2008/06/25; doi: 10.1182/blood-2008-02-078170
22. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(2): 203-208. e-pub ahead of print 2013/03/14; doi: 10.1097/MOP.0b013e32835d7f2c
23. Burin des Roziers N, Chadebecq P, Bodivit G, Guinchart E, Bruneel A, Dupre T *et al.* Red blood cell Thomsen-Friedenreich antigen expression and galectin-3 plasma concentrations in *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Transfusion* 2015; 55(6 Pt 2): 1563-1571. e-pub ahead of print 2015/01/06; doi: 10.1111/trf.12981
24. de Loos F, Huijben KM, van der Kar NC, Monnens LA, van den Heuvel LP, Groener JE *et al.* Hemolytic uremic syndrome attributable to

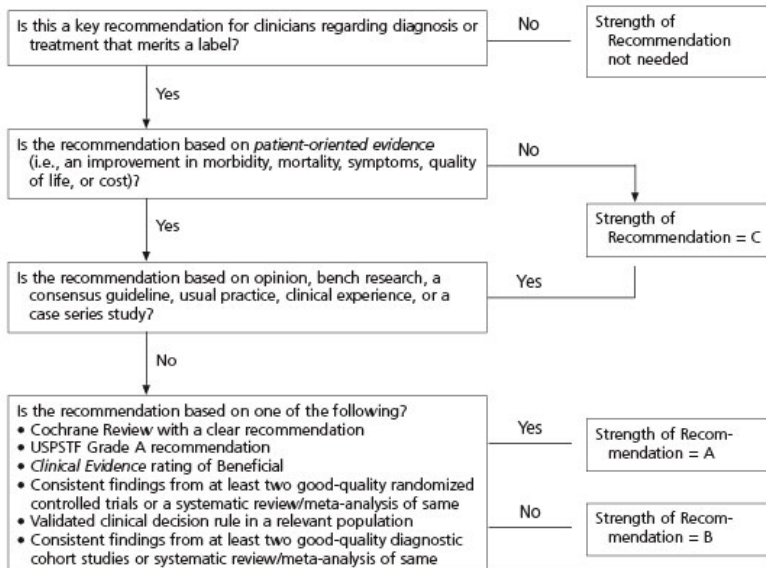
- Streptococcus pneumoniae infection: a novel cause for secondary protein N-glycan abnormalities. *Clin Chem* 2002; 48(5): 781-784. e-pub ahead of print 2002/04/30;
25. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361(17): 1676-1687. e-pub ahead of print 2009/10/23; doi: 10.1056/NEJMra0902814
  26. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108(4): 1267-1279. e-pub ahead of print 2006/04/20; doi: 10.1182/blood-2005-10-007252
  27. Bresin E, Rurai E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, Rodriguez de Cordoba S et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(3): 475-486. e-pub ahead of print 2013/02/23; doi: 10.1681/asn.2012090884
  28. Gergi M, Landry KK, Ades S, Barry M, Zakai NA, Herrera DA. Nivolumab-Induced Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Anal Squamous Cell Carcinoma: A Lesson on Hematologic Toxicity from Immunotherapy. *Oncologist* 2020; 25(12): 1009-1012. e-pub ahead of print 20201023; doi: 10.1002/onco.13553
  29. King J, de la Cruz J, Lutzky J. Ipilimumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Immunother Cancer* 2017; 5: 19. e-pub ahead of print 20170321; doi: 10.1186/s40425-017-0224-7
  30. Kozak M, Rubenstein W, Okwan-Duodu D, Friedman K, Nassir Y, Perez-Alvarez I et al. Durable remission of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of pembrolizumab therapy. *Transfusion* 2023; 63(6): 1241-1245. e-pub ahead of print 20230425; doi: 10.1111/trf.17378
  31. Youssef A, Kasso N, Torloni AS, Stanek M, Dragovich T, Gimbel M, Mahmoud F. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura due to Checkpoint Inhibitors. *Case Rep Hematol* 2018; 2018: 2464619. e-pub ahead of print 20181220; doi: 10.1155/2018/2464619
  32. Chatzikonstantinou T, Gavriilaki M, Anagnostopoulos A, Gavriilaki E. An Update in Drug-Induced Thrombotic Microangiopathy. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 212. e-pub ahead of print 20200522; doi: 10.3389/fmed.2020.00212
  33. van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, Hene RJ, Verdonck LF, Sixma JJ, Fijnheer R. von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999; 93(11): 3798-3802. e-pub ahead of print 1999/05/26;
  34. Bennett CL, Kim B, Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Buffie CG et al. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(12): 1138-1143. e-pub ahead of print 2007/09/18; doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.093
  35. Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, Bandarenko N, Kwaan HC, Pandey DK et al. Ticlopidine-, clopidogrel-, and prasugrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost* 2012; 38(8): 845-853. e-pub ahead of print 2012/11/01; doi: 10.1055/s-0032-1328894
  36. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45(5): 531-536. e-pub ahead of print 2013/04/02; doi: 10.1038/ng.2590
  37. Komhoff M, Roofthoof MT, Westra D, Teertstra TK, Losito A, van de Kar NC, Berger RM. Combined pulmonary hypertension and renal thrombotic microangiopathy in cobalamin C deficiency. *Pediatrics* 2013; 132(2): e540-544. e-pub ahead of print 2013/07/10; doi: 10.1542/peds.2012-2581
  38. Van Hove JL, Van Damme-Lombaerts R, Grunewald S, Peters H, Van Damme B, Fryns JP et al. Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy. *Am J Med Genet* 2002; 111(2): 195-201. e-pub ahead of print 2002/09/05; doi: 10.1002/ajmg.10499
  39. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqi N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016; 31(3): 149-162. e-pub ahead of print 2016/06/21; doi: 10.1002/jca.21470
  40. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, Tarr PI et al. Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62(10): 1251-1258. e-pub ahead of print 20160224; doi: 10.1093/cid/ciw099
  41. Liu Y, Thaker H, Wang C, Xu Z, Dong M. Diagnosis and Treatment for Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *Toxins (Basel)* 2022; 15(1). e-pub ahead of print 20221223; doi: 10.3390/toxins15010010
  42. Agger M, Scheutz F, Villumsen S, Molbak K, Petersen AM. Antibiotic treatment of verocytotoxin-producing Escherichia coli (VTEC) infection: a systematic review and a proposal. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(9): 2440-2446. e-pub ahead of print 2015/06/21; doi: 10.1093/jac/dkv162
  43. Brecher ME, Hay SN, Park YA. Is it HIV TTP or HIV-associated thrombotic microangiopathy? *J Clin Apher* 2008; 23(6): 186-190. e-pub ahead of print 2008/11/01; doi: 10.1002/jca.20176
  44. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'Donovan R, Tesi RJ, Batuman V. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int* 1999; 55(6): 2457-2466. e-pub ahead of print 1999/06/03; doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00492.x
  45. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(23): 2169-2181. e-pub ahead of print 2013/06/07; doi: 10.1056/NEJMoa1208981
  46. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood* 2021; 137(14): 1855-1861. e-pub ahead of print 2021/02/03; doi: 10.1182/blood.2020009150
  47. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lammle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009; 49(5): 873-887. e-pub ahead of print 2009/02/13; doi: 10.1111/j.1537-

48. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; 51(2): 224-232. e-pub ahead of print 1962/02/01;
49. Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, Betke K. Estimation and prediction of blood volume in infants and children. *Eur J Pediatr* 1977; 125(4): 227-234. e-pub ahead of print 1977/08/12; doi: 10.1007/bf00493567
50. Wollersheim J, Fijnheer, R. . Verwijdering van 'ultra large' vonwillebrandfactor door plasmaferese met filtratie- en centrifugatietechniek bij patiënten met trombotische trombocytopenische purpura. *Tijdschr Bloedtransfusie* 2009; (2): 93-99.
51. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016; 374(6): 511-522. e-pub ahead of print 2016/02/11; doi: 10.1056/NEJMoa1505533
52. Peyvandi F. CSR, Scully M., et al. Integrated Efficacy Results from the Phase II and Phase III Studies with Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood (ASH abstract)* 2018; 132(373).
53. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 335-346. e-pub ahead of print 2019/01/10; doi: 10.1056/NEJMoa1806311
54. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 2020. e-pub ahead of print 2020/11/06; doi: 10.1182/blood.2020008021
55. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs MJ, Yong J, Bailiff B, Cranfield T et al. Real-World Evidence of Caplacizumab Use in the Management of Acute TTP. *Blood* 2020. e-pub ahead of print 2020/11/06; doi: 10.1182/blood.2020007599
56. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2020; 4(13): 3085-3092. e-pub ahead of print 2020/07/08; doi: 10.1182/bloodadvances.2020001973
57. Kuhne L, Volker LA, Hagmann H, Hagele H, Osterholt T, Eichenauer DA et al. First use of the anti-VWF nanobody caplacizumab to treat iTTP in pregnancy. *Br J Haematol* 2022; 196(3): e30-e33. e-pub ahead of print 20210929; doi: 10.1111/bjh.17833
58. Odetola O, Martin KA, Dreyer M, Rajan P, Zakariya A, Stein BL. A safe and effective use of caplacizumab in pregnancy-related acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2023; 202(4): 879-882. e-pub ahead of print 20230524; doi: 10.1111/bjh.18888
59. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv* 2020; 4(13): 3093-3101. e-pub ahead of print 2020/07/08; doi: 10.1182/bloodadvances.2020001987
60. Bhoopalan SV, Hankins J, George J, Ryder A, Onder AM, Puri L. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(7): e27737. e-pub ahead of print 2019/03/30; doi: 10.1002/psc.27737
61. Kaczmarek V, Holle J, Astudillo R, Kempf C, Bufler P, Müller D. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(9): 1625-1628. e-pub ahead of print 2019/06/10; doi: 10.1007/s00467-019-04281-z
62. Tripiciano C, Zangari P, Montanari M, Leone G, Massella L, Garaboldi L et al. Case Report: Two Cases of Pediatric Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Treated With Combined Therapy. *Front Pediatr* 2021; 9: 743206. e-pub ahead of print 2021/11/20; doi: 10.3389/fped.2021.743206
63. Veltroni M, Pegoraro F, Scappini B, Brugnolo F, Allegro E, Ermini S et al. Off-label caplacizumab as add-on therapy in a 9-year-old boy with refractory aTTP. *Ann Hematol* 2022; 101(6): 1369-1371. e-pub ahead of print 2021/12/22; doi: 10.1007/s00277-021-04740-4
64. Bergstrand M, Hansson E, Delaey B, Callewaert F, De Passos Sousa R, Sargentini-Maier ML. Caplacizumab Model-Based Dosing Recommendations in Pediatric Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Pharmacol* 2022; 62(3): 409-421. e-pub ahead of print 2021/10/27; doi: 10.1002/jcph.1991
65. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010; 8(6): 1201-1208. e-pub ahead of print 2010/02/24; doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x
66. Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, Westfield LA, Nieters P, Rodrigues A et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood* 2019; 134(13): 1106-1109. e-pub ahead of print 20190722; doi: 10.1182/blood.2019000795
67. Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34(3): 347-359. e-pub ahead of print 2012/05/02; doi: 10.1007/s11239-012-0723-9
68. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125(10): 1526-1531. e-pub ahead of print 2015/01/13; doi: 10.1182/blood-2014-10-559211
69. Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pene F et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion* 2012; 52(11): 2436-2444. e-pub ahead of print 2012/03/13; doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03578.x
70. Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, Wu HM. An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007; 136(1): 146-149. e-pub ahead of print 2006/10/31; doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06384.x
71. Cataland SR, Jin M, Lin S, Kennedy MS, Kraut EH, George JN, Wu HM. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol* 2007; 139(3): 486-493. e-pub ahead of print 2007/10/04; doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06819.x
72. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, Geyer S, Witkoff L, Wu H et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment

- of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2017; 1(23): 2075-2082. e-pub ahead of print 2018/01/04; doi: 10.1182/bloodadvances.2017009308
73. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, Gugliotta L, Vianelli N, Tacconi F *et al.* Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP. *Eur J Haematol* 1994; 52(4): 222-226. e-pub ahead of print 1994/04/01; doi: 10.1111/j.1600-0609.1994.tb00649.x
74. Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, Telle H, Soubeyrand J. Vincristine for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1992; 340(8825): 977-978. e-pub ahead of print 1992/10/17; doi: 10.1016/0140-6736(92)92869-h
75. Ferrara F, Annunziata M, Pollio F, Palmieri S, Copia C, Mele G *et al.* Vincristine as treatment for recurrent episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2002; 81(1): 7-10. e-pub ahead of print 2002/01/25; doi: 10.1007/s00277-001-0395-6
76. Ferrara F, Copia C, Annunziata M, Spasiano A, Di Grazia C, Palmieri S *et al.* Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 1999; 78(11): 521-523. e-pub ahead of print 1999/12/22; doi: 10.1007/s002770050549
77. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT *et al.* Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 130(5): 768-776. e-pub ahead of print 2005/08/24; doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05681.x
78. George JN. TTP: long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018(1): 548-552. e-pub ahead of print 2018/12/07; doi: 10.1182/asheducation-2018.1.548
79. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provot F, Galicier L *et al.* Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2018; 132(20): 2143-2153. e-pub ahead of print 2018/09/12; doi: 10.1182/blood-2018-04-840090
80. Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH *et al.* Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2015; 90(8): 709-714. e-pub ahead of print 2015/05/16; doi: 10.1002/ajh.24060
81. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2014; 123(11): 1674-1680. e-pub ahead of print 2014/01/09; doi: 10.1182/blood-2013-11-538900
82. Martin JN, Jr., Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(2): 98-104. e-pub ahead of print 2008/05/06; doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.011
83. Ferrari B, Maino A, Lotta LA, Artoni A, Pontiggia S, Trisolini SM *et al.* Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 193. e-pub ahead of print 2014/11/29; doi: 10.1186/s13023-014-0193-6
84. Savignano C, Rinaldi C, De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management. *Transfus Apher Sci* 2015; 53(3): 262-268. e-pub ahead of print 2015/12/03; doi: 10.1016/j.transci.2015.11.005
85. Loirat C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(2): 216-224. e-pub ahead of print 2013/02/21; doi: 10.1097/MOP.0b013e32835e7888
86. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42(7): 774-779. e-pub ahead of print 2016/10/25; doi: 10.1055/s-0036-1587683
87. Scully M, Antun A, Cataland SR, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N *et al.* Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2024; 390(17): 1584-1596. doi: 10.1056/NEJMoa2314793
88. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A *et al.* Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(12): 3337-3354. e-pub ahead of print 2012/09/11; doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x
89. Sarno L, Tufano A, Maruotti GM, Martinelli P, Balletta MM, Russo D. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol* 2019; 32(1): 17-25. e-pub ahead of print 20180829; doi: 10.1007/s40620-018-0517-z

## Bijlage 1. SORT Grading

Sterkte van aanbevelingen op basis van SORT systematiek



### Strength-of-Recommendation Taxonomy (SORT)

Code	Definition
A	Consistent, good-quality patient-oriented evidence *
B	Inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence *
C	Consensus, disease-oriented evidence *, usual practice, expert opinion, or case series for studies of diagnosis, treatment, prevention, or screening

\* Patient-oriented evidence measures outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life. Disease-oriented evidence measures immediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes (e.g. blood pressure, blood chemistry, physiologic function, pathologic findings).

### Consistency Across Studies

Consistent	Most studies found similar or at least coherent conclusions (coherence means that differences are explainable). or If high-quality and up-to-date systematic reviews or meta-analyses exist, they support the recommendation.
Inconsistent	Considerable variation among study findings and lack of coherence or If high-quality and up-to-date systematic reviews or meta-analyses exist, they do not find consistent evidence in favor of the recommendation.

### Assessing Quality of Evidence

Study quality	Diagnosis	Treatment/prevention/screening	Prognosis
Level 1: good-quality, patient-oriented evidence	Validated clinical decision rule SR/meta-analysis of high-quality studies High-quality diagnostic cohort study*	SR/meta-analysis or RCTs with consistent findings High-quality individual RCT† All-or-none study‡	SR/meta-analysis of good-quality cohort studies Prospective cohort study with good follow-up
Level 2: limited-quality	Unvalidated clinical decision rule SR/meta-analysis of lower quality studies or studies with inconsistent findings Lower quality diagnostic cohort study or diagnostic case-control study	SR/meta-analysis of lower quality clinical trials or of studies with inconsistent findings Lower quality clinical trial Cohort study Case-control study	SR/meta-analysis of lower quality cohort studies or with inconsistent results Retrospective cohort study or prospective cohort study with poor follow-up Case-control study Case series
Level 3: other evidence	Consensus guidelines, extrapolations from bench research, usual practice, opinion, disease-oriented evidence (intermediate or physiologic outcomes only), or case series for studies of diagnosis, treatment, prevention, or screening		

\*High-quality diagnostic cohort study: cohort design, adequate size, adequate spectrum of patients, blinding, and a consistent, well-defined reference standard.

†High-quality RCT: allocation concealed, blinding if possible, intention-to-treat analysis, adequate statistical power, adequate follow-up (greater than 80 percent).

‡In an all-or-none study, the treatment causes a dramatic change in outcomes, such as antibiotics for meningitis or surgery for appendicitis, which precludes study in a controlled trial.

(SR = systematic review; RCT = randomized controlled trial)

## Bijlage 2. Samenstelling Landelijke werkgroep aHUS

Radboudumc

- Dr. N. van de Kar, kindernefroloog
- Prof. dr. J.F.M. Wetzels, nefroloog

#### *AMC*

- Frederike Bemelman, internist-nefroloog
- Tonny Bouts, kinderarts-nefroloog

#### *Erasmus MC*

- Eiske Dorresteyn, kinderarts-nefroloog
- Jacqueline van de Wetering, internist-nefroloog

#### *MUMC*

- Flore Horuz, kinderarts-nefroloog
- Pieter van Paassen, internist-nefroloog/immunoloog

#### *LUMC*

- Roos van Rooij, kinderarts-nefroloog
- Aiko de Vries, internist-nefroloog

#### *UMC Groningen*

- Stefan Berger, internist-nefroloog
- Valentina Gracchi, kinderarts-nefroloog

#### *UMC Utrecht*

- Mandy Keijzer, kinderarts-nefroloog
- Arjen van Zijl, internist-nefroloog

#### *VUMC*

- Joost van der Heijden, internist-nefroloog
- Ans van Wijk, kinderarts-nefroloog

### **Bijlage 3. Kwaliteitseisen voor een centrum voor de behandeling van TTP**

1. Het centrum is in staat te allen tijde (dag, nacht, weekend) plasmawisseling (alternatief: plasmafiltraat met citraat) te starten uiterlijk 4-6 uur na (verdenking op) de diagnose TTP.
2. Het centrum dient te alle tijde opvang en snelle start van behandeling te kunnen regelen voor een TTP patiënt uit de verwijzende ziekenhuizen.
3. Het klinisch chemisch laboratorium moet in staat zijn de ADAMTS13 uitslag binnen 2 werkdagen bekend te laten zijn.
4. Poliklinische nazorg dient geleverd te worden met aandacht voor de lange termijn gevolgen van TTP en regelmatig ADAMTS13 metingen.
5. Behandeling met caplacizumab dient overlegd te worden met en getoetst te worden door een lid van de TTP werkgroep. Indien overleg vóóraf aan start niet mogelijk is (nacht, weekend, zeer spoedeisende situatie), dient dit uiterlijk de eerstvolgende werkdag plaats te vinden.
6. Één van de behandelaren in een centrum is lid van de TTP werkgroep.

### **Bijlage 4. Behandelcentra in NL met toegang tot caplacizumab**

Anno september 2024 heeft de commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen van Zorgverzekeraars Nederland (cieBAG) een positief oordeel afgegeven en is behandeling met caplacizumab in onderstaande centra mogelijk:

Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht

Amphia Ziekenhuis, Breda

Amsterdam Universitair Medisch Centrum,  
Amsterdam

Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Carnisius Ziekenhuis, Nijmegen

Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Flevoziekenhuis, Almere

Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn

HagaZiekenhuis, Den Haag

Isala Kliniek, Zwolle

Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch

Leids Universitair Centrum, Leiden

Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

Maastricht Universitair Centrum,  
Maastricht

Maxima Medisch Centrum, Eindhoven

Meander MC, Amersfoort

Medisch Centrum Leeuwarden,  
Leeuwarden

Medisch Spectrum Twente, Enschede
OLVG, Amsterdam
Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem
St. Antonius, Nieuwegein
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
Zuyderland, Heerlen

## Bijlage 5 – Berekening totaal bloedvolume

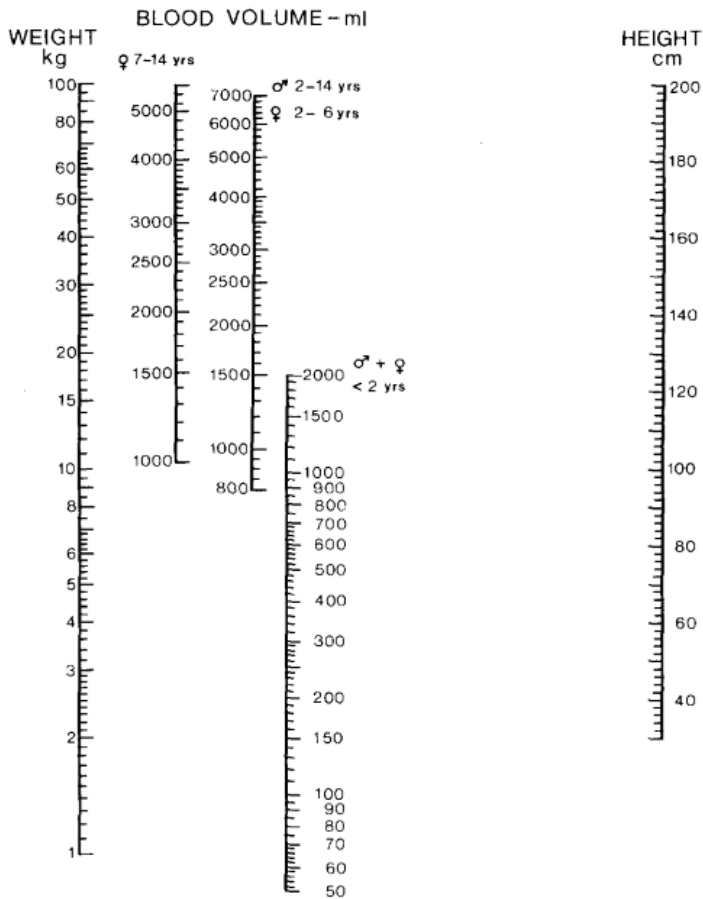
### Nadler formule totaal bloedvolume (L) <sup>48</sup>

- Man:  $(0.3669 \cdot \text{Ht}^3) + (0.03219 \cdot \text{G}) + 0.6041$ .
- Vrouw:  $(0.3561 \cdot \text{Ht}^3) + (0.03308 \cdot \text{G}) + 0.1833$

Waarbij: Ht = hematocriet; G = gewicht (kg)

### Linderkamp monogram<sup>49</sup>

Trek een lijn tussen gewicht en lengte en lees het bijbehorende bloedvolume af op de voor geslacht en leeftijd specifieke verticale balk.



## Bijlage 6. Rituximab als tweedelijns behandeling

Op moment van publicatie van deze richtlijn is een aanvraag voor uitbreiding van indicatiegebied van rituximab in de eerstelijnsbehandeling van verworven TTP in behandeling. Tot moment van toekenning van vergoedingsindicatie kan ervoor gekozen worden om de werkwijze uit de richtlijn versie 2021 te volgen, d.w.z. initiële start met plasmaferese, caplacizumab en prednison gevolgd door responsevaluatie en eventuele aanpassing van behandeling vanaf dag 7:

Vanaf dag 7 wordt zowel de hematologische als immunologische respons beoordeeld.

Indien hematologische complete respons wordt plasmawisseling gestaakt. 72 uur na de laatste plasmawisseling wordt ADAMTS13 activiteit bepaald (NB dit interval dient ter voorkoming van een foutief-normaal resultaat voor ADAMTS13 activiteit als gevolg van ADAMTS13 substitutie terwijl nog wel actieve TMA). Indien sprake is van een immunologische complete respons (ADAMTS13 activiteit  $\geq 10\%$ ) wordt caplacizumab gestaakt en prednison afgebouwd in 2-3 weken. Indien geen sprake is van een immunologische complete respons worden caplacizumab en prednison gecontinueerd en wordt tevens gestart met tweedelijns immunosuppressieve behandeling middels rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$ , 1x/week gedurende 4 weken) (SORT level B). ADAMTS13 activiteit wordt 2x/week bepaald tot een immunologische complete respons bereikt is waarbij gehandeld wordt zoals hierboven beschreven.

Indien op dag 7 géén hematologische complete respons is bereikt worden caplacizumab en prednison  $1 \text{ mg/kg}$  gecontinueerd en wordt tevens gestart met tweedelijns immunosuppressieve behandeling middels rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$ , /week gedurende 4 weken) (SORT level B). Vanuit farmacokinetisch oogpunt kan overwogen worden om de 4 giften rituximab in een frequentie van 2x per week toe te dienen, zolang er ook plasmaferese plaatsvindt. Alhoewel het dosisinterval geen effect heeft op de snelheid van bereiken en diepte van B-cel depletie en de klinische meerwaarde vooralsnog onduidelijk is, wordt met dit schema sneller 1x adequate dalspiegels van rituximab bereikt. In geval van geen respons of progressieve ziekte kan overwogen worden om de plasmawisselingen te intensiveren (2dd à 1.0 plasmavolume).

Evaluatie en vervolgbeleid nadien:

- Wanneer na 4 weken prednison  $1 \text{ mg/kg}$  nog geen complete immunologische respons is bereikt, wordt prednison afgebouwd tot  $0 \text{ mg}$  (SORT level C).
- Indien op dag 30 nog geen immunologische remissie is bereikt na minimaal 3 giften rituximab, dient derdelijns behandeling met immunosuppressiva sterk overwogen te worden. Overweeg hiervoor:
  - Cyclofosfamide pulse ( $600 \text{ mg/m}^2 \text{ IV}$ ) gift 1+2 à 1 week, gift 3-6 maandelijks (SORT level C) <sup>69</sup>

- Ciclosporine A 4-6 mg/kg/dag po in 2 dosis (SORT level C) <sup>70-72</sup>
- Vincristine IV 2 mg op dag 1 en 1 mg op dag 4 en 7 (SORT level C) <sup>73-76</sup>
- Alternatief: splenectomie (SORT level C) <sup>69, 77</sup>

Overleg in deze situatie laagdrempelig met de TTP werkgroep over timing en keuze van behandeling (middels privacy-veilige TTP siilo app).

## Bijlagen

 [Symptomatie van TMA](#) (48 KB)  1

 [Oorzaken van TMA](#) (90 KB)  1

 [Diagnostiek van TMA](#) (71 KB)  1

 [Pathofysiologie aHUS](#) (72 KB)  1



 [Behandeling TMA](#) (93 KB)  1

 [Behandeling aHUS](#) (99 KB)  1



 [aHUS-factor-H](#) (36 KB)  0



 [Bijlage 1-SORT-Grading](#) (553 KB)  0

 [fig-6-v2024](#) (163 KB)  0

 [TMA1](#) (96 KB)  0


 [episodeahus](#) (43 KB)  0

 [SORT1](#) (88 KB)  0

 [SORT2](#) (151 KB)  0

 [TTP](#) (681 KB)  0

 [bloedvolume](#) (68 KB)  0

 [TTP-1](#) (912 KB)  0

 [Schermafbeelding-2024-10-27-om-10.20.48](#) (621 KB)  0

 [Richtlijn2026-TMA\\_v7\\_TTP-gedeelte](#) (1 MB)  0