

# Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie

**2016**

## INITIATIEF

Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie  
Nederlandse Federatie voor Nefrologie

## IN SAMENWERKING MET

Richtlijnencommissie van Nederlandse Federatie voor Nefrologie  
Landelijke werkgroep aHUS

## AUTORISATIE

Nederlandse Vereniging voor Hematologie (23 november 2016)

Nederlandse Federatie voor Nefrologie [autorisatie volgt]

## FINANCIERING

Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Nederlandse Federatie voor Nefrologie

## Colofon

RICHTLIJN

©Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Email: [a.w.rippen@amc.uva.nl](mailto:a.w.rippen@amc.uva.nl)

©Richtlijnencommissie Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN)

Nefrovisie, Brennerbaan 120, 3524 BN Utrecht

030-8808080

Email: [a.jorna@nefrovisie.nl](mailto:a.jorna@nefrovisie.nl)

### SAMENSTELLING RICHTLIJNWERK GROEP

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

Dr. R. Fijnheer, hematoloog, voorzitter. ([r.fijnheer@umcutrecht.nl](mailto:r.fijnheer@umcutrecht.nl))

Prof. dr. J.J. Zwaginga, hematoloog ([J.J.Zwaginga@lumc.nl](mailto:J.J.Zwaginga@lumc.nl))

Dr. T. Netelenbos, hematoloog ([T.Netelenbos@lumc.nl](mailto:T.Netelenbos@lumc.nl))

Namens de richtlijnencommissie van de NfN:

Dr H.W. van Hamersvelt, nefroloog ([henk.vanhamersvelt@radboudumc.nl](mailto:henk.vanhamersvelt@radboudumc.nl))

Namens de landelijke werkgroep aHUS<sup>1</sup>:

Dr. N. van de Kar, kindernefroloog ([nicole.vandekar@radboudumc.nl](mailto:nicole.vandekar@radboudumc.nl))

Prof. dr. J.F.M. Wetzels, nefroloog ([jack.wetzels@radboudumc.nl](mailto:jack.wetzels@radboudumc.nl))

Patiënten platform:

TTP patiënten vereniging (Stichting Zeldzame Bloedziekten): Mw. L.Weg ([w.weg@planet.nl](mailto:w.weg@planet.nl))

Nierpatiënten-Vereniging Nederland (NVN): Mw. Marjolein Storm, [storm@nvn.nl](mailto:storm@nvn.nl)

Alle rechten voorbehouden.

Deze richtlijn kan uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail aanvragen (adressen zie colofon).

---

<sup>1</sup> Bijlage 2 bevat de volledige samenstelling van de landelijke werkgroep aHUS

## Samenvatting voor de praktijk

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

Meest bekende oorzaken van TMA zijn

- TTP door een verminderde activiteit van het enzym ADAMTS-13
- 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/HELLP

- 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 uitgebreid protocol voor 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 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 een van hun vertegenwoordigers te overleggen over vroegtijdige inzet van eculizumab. In dit hoofdstuk worden tevens adviezen gegeven voor anticonceptie en zwangerschap na doorgemaakte aHUS

## Inhoudsopgave

Samenvatting voor de praktijk .....	3
1. Achtergrond .....	7
1.1 Aanleiding .....	7
1.2 Definitie en doelstelling .....	7
1.3 Afbakening en uitgangsvragen .....	7
1.4 Richtlijngebruikers .....	8
1.5 Sterkte van aanbevelingen op basis van SORT-methode.....	8
2. Klinisch beeld en diagnostiek van trombotische microangiopathie (TMA) in het algemeen.....	9
2.1 Inleiding .....	9
2.2 Centrale uitgangsvragen van deze richtlijn:.....	10
2.3 Hoe herkent men een patiënt met TMA?.....	11
2.4 Welke gegevens uit de anamnese dient men te verkrijgen bij een nieuwe patiënt met TMA? .....	11
2.5 Welke gegevens bij lichamelijk onderzoek zijn relevant bij een nieuwe patiënt met TMA? .....	11
2.6 Welk initieel laboratorium- en beeldvormend onderzoek moet geschieden bij een patiënt die verdacht wordt van TMA? .....	12
2.7 Welk aanvullend laboratorium- en beeldvormend onderzoek kan verricht worden als bij een patiënt TMA is aangetoond (ter differentiatie van oorzaak en van belang voor verdere behandeling, figuur 3)? .....	13
3. Klinisch beeld, pathogenese en diagnostiek van specifieke oorzaken van trombotische micro-angiopathie .....	14
3.1 Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) .....	14
3.2 Shigatoxine producerende Escherichia Coli hemolytisch uremisch syndroom (STEC-HUS).....	14
3.3 Hemolytisch uremisch syndroom door infectie met Streptococcus pneumoniae (SP-HUS).....	15
3.4 Atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS).....	15
3.5 Trombotische microangiopathie door medicatie (drug-induced TMA = DITMA) .....	17
3.6 Trombotische microangiopathie door andere oorzaken .....	19
3.7 Zeldzame vormen van trombotische microangiopathie op kinderleeftijd.....	19
4. Behandeling .....	20
4.1 Initiële behandeling bij verdenking TMA in afwachting van aanvullende resultaten (figuur 5) .....	20
4.2 Behandeling van TTP (zie hoofdstuk 5 voor details).....	21
4.3 Behandeling van STEC HUS.....	22
4.4 Behandeling van TMA door medicatie (DITMA=Drug Induced TMA).....	22
4.5 Behandeling van TMA secundair aan onderliggend lijden .....	22

4.6	Initiële behandeling van atypisch HUS (zie hoofdstuk 6 voor details) .....	23
5.	Behandelingsprotocol voor TTP .....	24
5.1.	Inleiding .....	24
5.2.	Definities van respons TTP op behandeling.....	24
5.3.	Initiële behandeling van TTP .....	24
5.4.	Evaluatie 1 <sup>e</sup> cyclus op dag 7 .....	25
5.5.	Evaluatie 2 <sup>e</sup> cyclus op dag 14 .....	25
5.6.	Recidief TTP.....	26
5.7.	Achtergrond behandeling van progressieve/refractaire/recidief TTP .....	26
5.8.	Poliklinisch beleid en follow-up.....	27
5.9.	Anticonceptie na doorgemaakte TTP .....	27
5.10.	Mogelijkheden voor zwangerschap na doorgemaakte TTP .....	27
5.11.	Beleid bij zwangerschap na doorgemaakte TTP .....	27
5.12.	Behandeling congenitale vorm van TTP.....	28
6.	Behandelingsprotocol voor aHUS .....	29
6.1.	Inleiding .....	29
6.2.	Behandeling van eerste episode van aHUS.....	30
6.3.	Evaluatie activiteit aHUS 3 maanden na start eculizumab .....	30
6.4.	Voorzorgen volgens EMA bij behandeling met Eculizumab .....	30
6.5.	Eculizumab behandelingschema volgens EMA (EMA rapport 2013).....	31
6.6.	Behandeling van recidief aHUS (zie ook figuur 6).....	32
6.7.	Behandeling aHUS veroorzaakt door antistoffen tegen factor H (figuur 7) .....	32
6.8.	Beleid bij ontvanger van niertransplantatie bij aHUS .....	33
6.9.	Donorselectie voor ontvanger van niertransplantatie .....	33
6.10.	Anticonceptie na aHUS .....	34
6.11.	Zwangerschap na aHUS .....	34
7.	Verantwoording .....	35
7.1	Totstandkoming richtlijn werkgroep .....	35
7.2	Verantwoording en werkwijze richtlijnwerkgroep.....	35
7.3	Procedure voor commentaar en autorisatie .....	35
7.4	Implementatie .....	36
7.5	Juridische betekenis .....	36
7.6	Procedure herziening .....	36
7.7	Literatuur zoekverantwoording .....	36
8.	Referenties .....	37
	Bijlage 1 – SORT Grading.....	40
	Bijlage 2 – Samenstelling Landelijke werkgroep aHUS .....	42

## **1. Achtergrond**

### **1.1 Aanleiding**

De aanleiding voor het schrijven van deze gezamenlijke richtlijn is het samenvallen van het moment van herziening van de richtlijn Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP) van de NVvH uit 2011 en de behoefte van de NFN aan een meer algemene richtlijn voor behandeling van patiënten met allerlei vormen van TMA.

Daarnaast zijn recent een aantal internationale richtlijnen voor de behandeling en diagnose van TTP en atypische HUS (aHUS) verschenen [1-7] [8]

De veranderingen in diagnostiek en behandeling, nieuwe ontwikkelingen en de betrokkenheid van diverse disciplines bij de behandeling maken een uniforme richtlijn, die door de verschillende beroepsgroepen gedragen wordt, noodzakelijk.

### **1.2 Definitie en doelstelling**

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.

### **1.3 Afbakening en uitgangsvragen**

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 bijv 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 tot een waarschijnlijkheidsdiagnose te komen. 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 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 wetenschappelijke onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

#### **1.4 Richtlijngebruikers**

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.

#### **1.5 Sterkte van aanbevelingen op basis van SORT-methode**

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 patiëntgeoriënteerd (significante patiëntgerelateerde zorguitkomsten). Zie Bijlage 1 voor een uitgebreide toelichting op de systematiek.

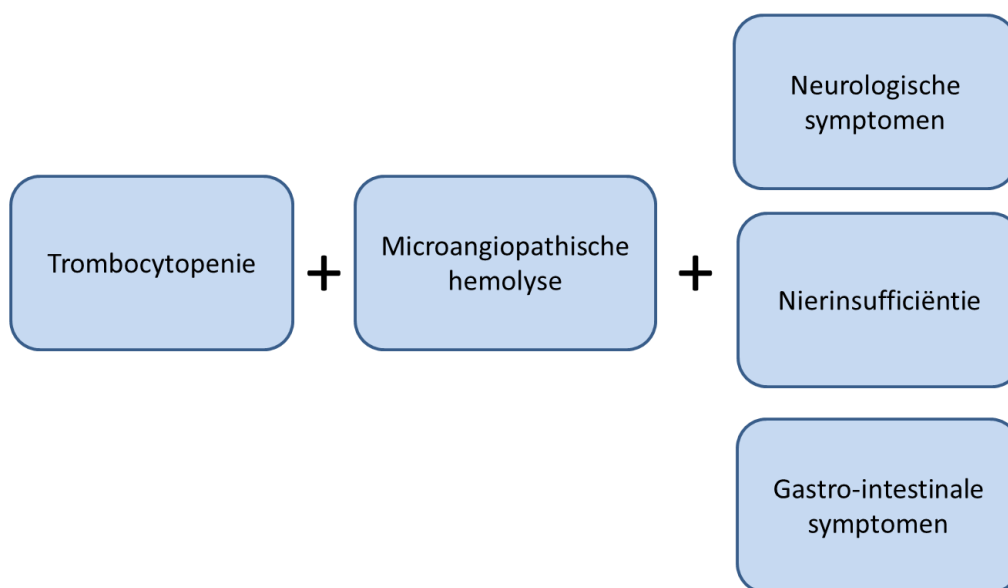


## 2. Klinisch beeld en diagnostiek van trombotische microangiopathie (TMA) in het algemeen

### 2.1 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 plaatjes verbruikt, waardoor uiteindelijk orgaanschade optreedt in de organen waarin de microcirculatoire afwijkingen optreden (Figuur 1).[7]

### Figuur 1



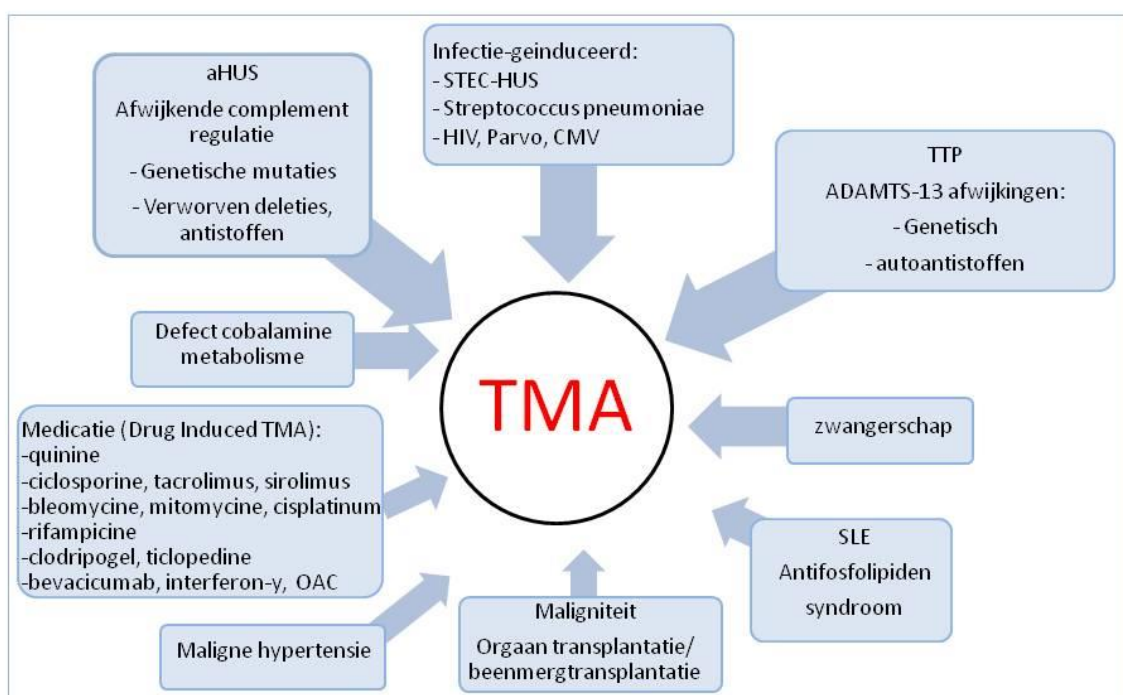
Er zijn diverse oorzaken van TMA bekend. Het klinisch beeld overlapt gedeeltelijk, maar soms wordt op grond van de voorgeschiedenis of bepaalde ziekteverschijnselen wel een oorzaak voor de TMA waarschijnlijk (Figuur 2). De meest bekende oorzaken zijn:

- TTP: hierbij ontstaat TMA door een verminderde activiteit van het enzym ADAMTS-13 [2]
- STEC-HUS: hierbij wordt de TMA uitgelokt door een gastro-intestinale infectie veroorzaakt door shiga toxine producerende stammen *E. Coli* of *Shigella dysenteriae* [3]
- 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 complement systeem gevonden en/of antistoffen tegen complement factor H [6]
- secundair TMA:
  - medicatie = drug-induced TMA = DITMA [9]
  - overige aandoeningen zoals maligne hypertensie, zwangerschap (HELPP) [10], maligniteit (paraneoplastisch), post-stamceltransplantatie, virale infectie waaronder

HIV, *Streptococcus pneumoniae* infectie, systeemziekte zoals SLE, antifosfolipidensyndroom [11] [12]

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 men met welk acroniem aanduidt. Wij pleiten ervoor om de term TMA te gebruiken zo lang de oorzaak van de TMA niet is vastgesteld.

## Figuur 2



### 2.2 Centrale uitgangsvragen van deze richtlijn:

- Hoe herkent men een patiënt met TMA obv 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)

### 2.3 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, coma, paresthesien, krachtsverlies, bewustzijnsdaling
  - 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)

### 2.4 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
- Vochtinname en urineproductie gedurende de afgelopen dagen; verandering in kleur van de urine
- Diarree, 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 (bv. 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
- Medicatiegebruik
- Maligniteit of aanwijzingen hiervoor
- Orgaantransplantatie of beenmergtransplantatie
- Systeemziekte zoals SLE

### 2.5 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 (oa bewustzijn, prikkelbaarheid, visus)

- Type en ernst van bloedingen: petechiën, ecchymosen (huid, slijmvliezen), in te delen volgens WHO Bleeding scale:
  - Grade 0 no bleeding
  - Grade 1 petechial bleeding
  - Grade 2 mild blood loss (clinically significant)
  - Grade 3 gross blood loss, requires transfusion (severe)
  - Grade 4 debilitating blood loss, retinal or cerebral associated with fatality
- Aanwijzingen voor maligniteiten (tumoren, lymfklieren, huidafwijkingen, hepato-, splenomegalie)
- Aanwijzingen voor systeemziekte (arthritis, pleuritis, pericarditis, erytheem, tekenen van vasculitis van de huid)

## 2.6 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:

- Coombs negatieve hemolyse met fragmentocyten (=schistocyten)
- Hoog aantal reticulocyten
- 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.

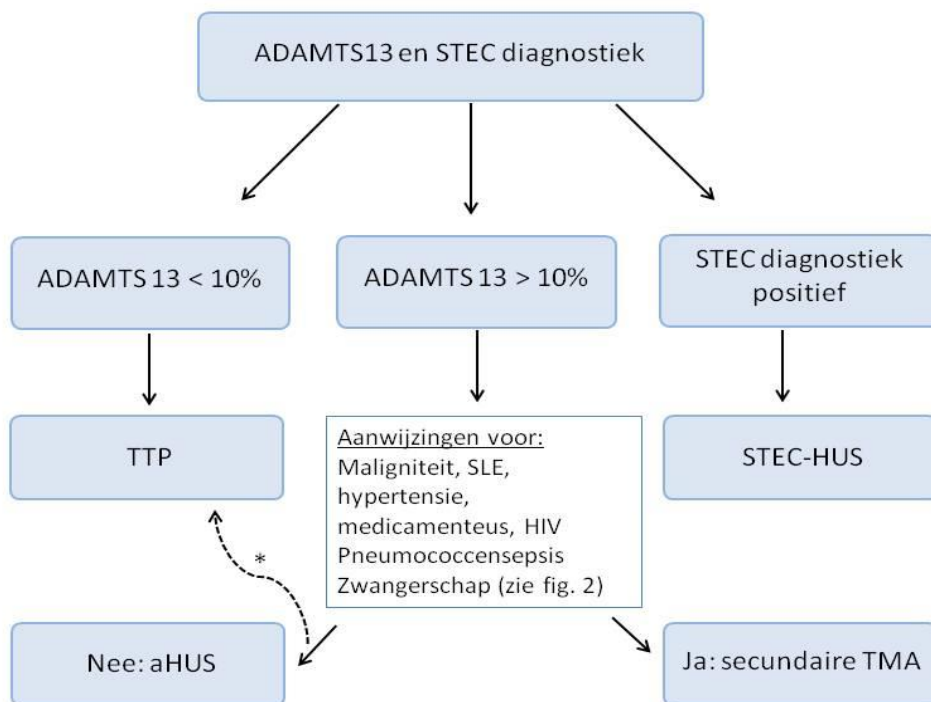
Het volgende onderzoek moet bij verdenking op TMA aanvullend direct worden ingezet:

- Bloedbeeld en uitstrijk van het bloed inclusief fragmentocyten
- Directe antiglobulinetest (Coombs)
- Bloedgroep en antistoffen
- Haptoglobine
- PT, aPTT
- Bloedgas, natrium, kalium, calcium (geïoniseerd), fosfaat
- Urine: sediment, eiwit/kreatinine ratio
- Leverfunctietesten, amylase, glucose, albumine
- Bij cardiale symptomen of afwijkend ECG: Troponine, NT-pro BNP
- Bij vrouwen in fertile leeftijd: zwangerschapstest
- Thorax foto
- ECG

**2.7 Welk aanvullend laboratorium- en beeldvormend onderzoek kan verricht worden als bij een patiënt TMA is aangetoond (ter differentiatie van oorzaak en van belang voor verdere behandeling, figuur 3)?**

- Diagnostiek naar STEC bacterie: altijd op kinderleeftijd, maar in principe bij alle patiënten in geval van (al dan niet bloederige) diarree of diarree in omgeving of in recente voorgeschiedenis (in principe combinatie van feces onderzoek én serologie inzetten)
  - seriële feces kweken, 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: rectal swab voor kweek en PCR
  - serologie IgM antistoffen O-antigeen (O157 en evt andere O-serotypen)
- ADAMTS-13 gehalte: activiteit en bij activiteit <10% ook antistoffen (via Sanquin of lokaal laboratorium)
- Diagnostiek complement factoren (zie 3.4) (aHUS) (via Sanquin of UMCNijmegen)
- Virologisch onderzoek: serologisch onderzoek/PCR op HIV (bij risicofactoren)
- Antifosfolipiden antistoffen, lupus anticoagulans, anti-β2-glycoproteïne
- Bij aanwijzingen voor systeemziekte (SLE): ANA en evt ENA & anti-dsDNA
- Bij koorts bloedkweken (focus onderzoek)
- 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: methylmalonzuur en homocysteïne (serum/urine)

**Figuur 3**



\* TTP met normaal ADAMTS13 is zeldzaam

### 3. Klinisch beeld, pathogenese en diagnostiek van specifieke oorzaken van trombotische micro-angiopathie

#### 3.1 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. Positieve familie anamnese maakt dit erfelijk bepaalde beeld van TTP makkelijker herkenbaar [13]

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 [14]. Het betreft een zeldzame aandoening.

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 [13, 15, 16]

- De deficiëntie van ADAMTS13 ontstaat door een verworven auto-antistof tegen ADAMTS13.
- De sensitiviteit van ADAMTS-13 activatie assay voor TTP is ongeveer 96%, de specificiteit is 90%-98% [2, 16, 17]
- ADAMTS13 activiteit  $<10\%$  is vrijwel bewijzend voor TTP. Bij ernstige infectie ziektes (bv malaria) kan ADAMTS-13 ook tijdelijk zeer laag zijn. ADAMTS 13 activiteit  $>10\%$  maakt de kans op TTP kleiner, maar sluit diagnose niet met zekerheid uit.
- Aanwezigheid van de ADAMTS13 auto-antistoffen is 100% specifiek voor TTP.
- Afwezigheid van auto-antistoffen bij afwezig ADAMTS13 activiteit wijst bij een positieve familieanamnese op de zeer zeldzame congenitale vorm (100 patiënten wereldwijd). Hiervoor dient DNA diagnostiek voor mutatie analyse van ADAMTS13 ingezet worden (Sanquin, Radboudumc) [13]

#### 3.2 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, mens op mens
  - In  $>90\%$  ernstige nierfunctiestoornissen waarvoor in 50% ook dialyse nodig is
  - In 20% neurologische verschijnselen in de acute fase (merendeel herstelt in verder beloop)
  - Zeer zeldzaam 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 lange termijn bedraagt 20-30% (hypertensie,

proteïnurie, chronische nierinsufficiëntie) en 2-3% zal later eindstadium nierfalen ontwikkelen [1].

- De meest voorkomende oorzaak is een gastro-intestinale infectie met Shiga producerende *E.coli* (STEC), in het merendeel met het serotype O157:H7.
- De diagnose wordt gesteld door positieve feceskweken en/of positieve fecale PCR shiga toxines en/of positieve serologie van antistoffen tegen O-antigeen [5] (voor richtlijn diagnostiek: [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)). De detectiekans voor een positieve feceskweek bij STEC-HUS patiënt bedraagt 30%. Dit komt omdat een klein bacteriele load reeds voldoende is om ziek te worden en ten tijde van de diagnostiek bij opname, vaak 3-5 dagen na start diarree, de detectie kans sterk is afgenomen. PCR tegen Shiga toxines laat de detectiekans tot 50% stijgen. In vergelijking met feces kweken is de serologie vaker positief dan de kweek/PCR. Deze antistoffen tegen O157 zijn na de infectie langer detecteerbaar dan de bacterie in de feces. Advies is om meerdere fecale kweken in te zetten (3 opeenvolgende feces monsters) en serologie tegen O-antigeen af te nemen (zie paragraaf 3.7)
- STEC-infectie is een meldingsplichtige infectie (GGD/RIVM)

### 3.3 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 [18].
- Bij de pathofysiologie speelt neuraminidase geproduceerd door deze bacterie een belangrijke rol. De door neuraminidase geknipte siaalzuren aan oppervlakte van endotheel, bloedplaatjes 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 Coombs gevonden (detectie van T-antigeen-antilichaam interactie in plasma, 90% positief) [19].
- 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 andere methode is het indirect aantonen van neuraminidase activiteit middels een transferrine isoelectric focussing assay, alwaar het glycosyleringspatroon van transferrine een kenmerkend patroon vertoont [20].

### 3.4 Atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS)

Bij de eerste presentatie is de kliniek vaak niet altijd even duidelijk [6, 21] [8]

- 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 trombocytengetal > 100 x 10<sup>9</sup>/l [6]

Bij een klein deel van de patiënten wordt een sub-klinisch beloop van weken tot maanden gezien:

- sub-klinische anemie
- fluctuerend aantal bloedplaatjes
- proteïnurie en hematurie met hoogstens licht verminderde nierfunctie
- meestal hoge bloeddruk.

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

Ook aHUS kent extra-renale symptomen in de acute fase:

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

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

De diagnose aHUS wordt gesteld per exclusionem indien er geen andere oorzaken voor HUS aanwezig zijn, dwz geen STEC infectie, ADAMTS 13 activiteit >10% en geen andere onderliggende oorzaken van secundaire TMA zoals zwangerschap, medicijngebruik of hypertensieve crises [6, 7]

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.

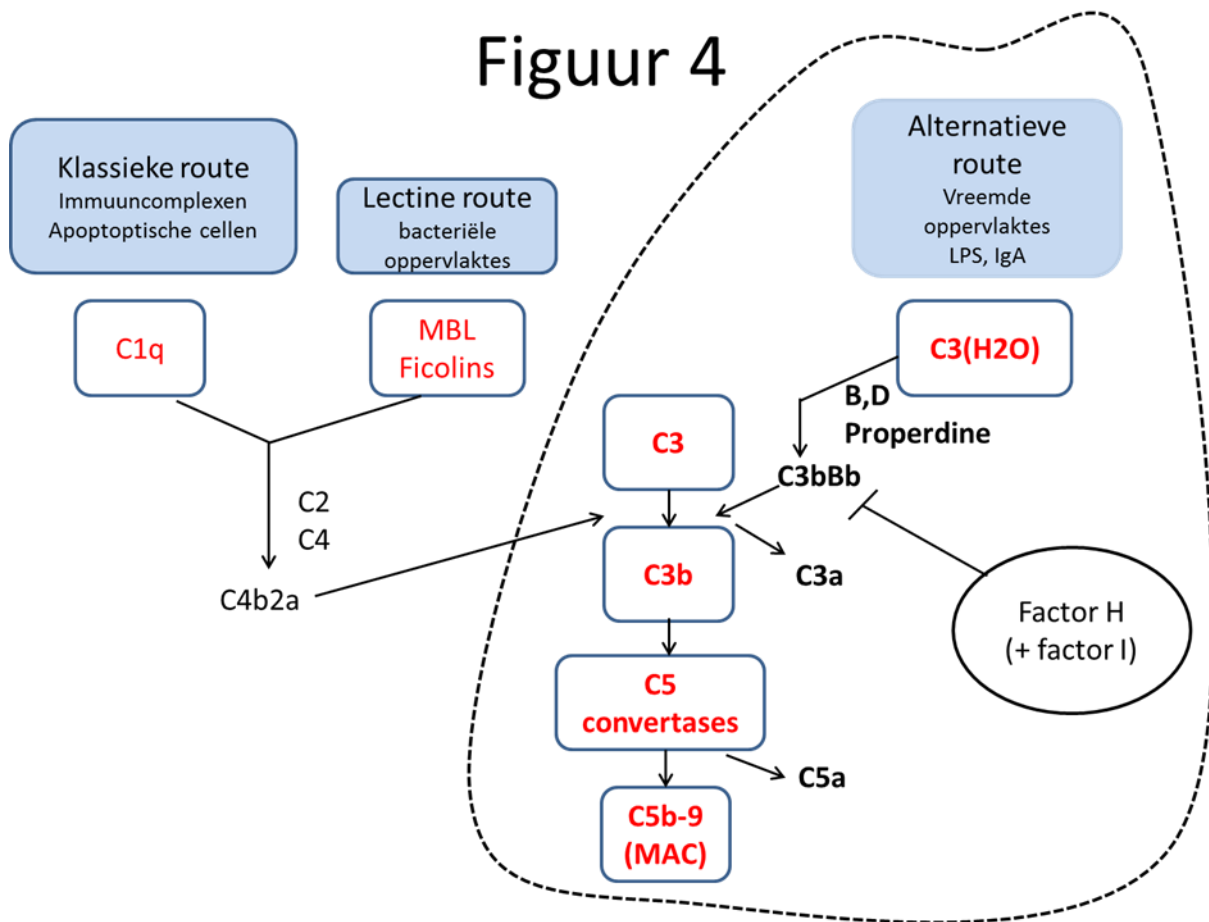
Het pathofysiologisch mechanisme is ondertussen steeds duidelijker: aHUS ontstaat ten gevolge van een ongecontroleerde activatie van de alternatieve route van het complement systeem (zie figuur 4).

- Bij 40 tot 60% van de patiënten kan inmiddels een afwijking in een 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 [22]
- 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 het penetrantie percentage van 50% naar 70-80% op het krijgen van aHUS [23].

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 en Sanquin (<http://www.sanquin.nl/producten-diensten/diagnostiek>) te Amsterdam. Alle patiënten met aHUS dienen hierop getest te worden, mede omdat de genetische achtergrond belangrijk is voor het inschatten van de prognose en het recidief risico na niertransplantatie. Genetische analyse is ook nodig met het oog op donorselectie.



# Figuur 4



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

### 3.5 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 [9]. 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 te worden om geneesmiddel-afhankelijke antilichamen aan te tonen (zeker bij "levensreddende" geneesmiddelen).

In USA zijn er mogelijkheden om dit te testen in Blood Center of Wisconsin:

<https://www.bcw.edu/bcw/Diagnostics/Testing-Services/index.htm>

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

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

- recent systematic review [9]
- 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 rechallenge met kleine hoeveelheden DITMA veroorzaken)
- Antibiotica zoals trimethoprim-sulfamethoxazol en penicilline
- Gemcitabine (naast toxisch gemedieerde DITMA)
- Antipsychoticum quetiapine
- Immunomodulatorische 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) [24]
- 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 tyrosine kinase remmer sunitinib
- Interferon-alfa & interferon-beta
- Cocaïne en intraveneus toegediend morfine

#### 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 ( $<20 \times 10^9/l$ ) kan worden aangetroffen, met name bij blootstelling langer dan 14 dagen en vaker bij ticlopidine (80%) dan bij clopidogrel (22%) [25].
- 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 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 positief effect van plasmawisseling bij ADAMTS13  $<10\%$  ( SORT level C) [26]
- Bij aanwezigheid van TMA dienen deze middelen gestaakt te worden.

### 3.6 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) onderscheidt zich door de anamnese, gegevens bij lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek en onderliggende ziekte [24, 27]

### 3.7 Zeldzame vormen van trombotische microangiopathie op kinderleeftijd

#### DGKE (diacylglycerol kinase epsilon) mutatie:

- Recentelijk is een TMA-beeld beeld bij kinderen jonger dan 1 jaar gerapporteerd, dat berust op DGKE (diacylglycerol kinase epsilon) mutatie.
- Opvallend hierbij is naast de kenmerken van TMA het frequent voorkomen van nefrotisch syndroom
- Bij dit beeld is in de meeste gevallen geen betrokkenheid van het complement systeem [28].

#### Cobalamine C deficiëntie:

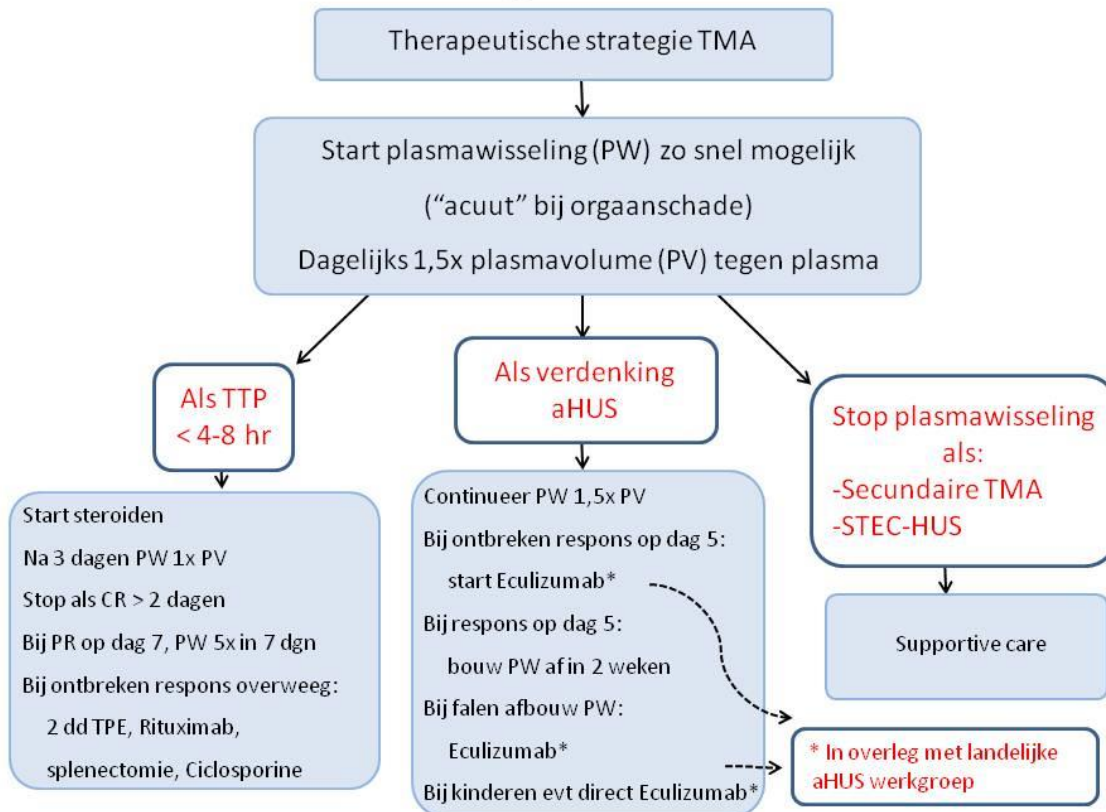
- TMA-beeld op basis van cobalamine C deficiëntie, de meest voorkomende vorm van vitamine B12 deficiëntie, wordt ook met name gezien bij jonge kinderen. Hierbij wordt een verhoogd serum homocysteïne alsmede een verhoogd methylmalonzuur gevonden.
- Opvallend in deze groep is de beschrijving van ernstige pulmonale hypertensie bij een subcategorie. Snelle diagnostiek is belangrijk[29]
- Diagnose dient bevestigd te worden door DNA analyse van het cobalamine C coderende MACHC gen [30].

## 4. Behandeling

### 4.1 Initiële behandeling bij verdenking TMA in afwachting van aanvullende resultaten (figuur 5)

- Bij verdenking van TMA is het belangrijk om in afwachting van specifieke testen direct met behandeling 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
  - Hypertensie 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). Moment van start wordt mede gedicteerd door ernst van trombocytopenie en ernst van het (neurologische) klinische 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 preeclampsie qua symptomatologie met TTP of aHUS kunnen overlappen [27]
- In de praktijk wordt TTP in de meeste centra behandeld door de hematoloog en 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 hematoloog) of met filtratietechniek (plasmafiltratie met heparine of citraat, meestal onder verantwoordelijkheid van (kinder) nefroloog). Bij de gepubliceerde klinische studies met eindpunt mortaliteit is 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. & 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



### 4.2 Behandeling van TTP (zie hoofdstuk 5 voor details)

- Bij de acute TTP is plasmawisseling levensreddend (SORT level A) [31]. Ook bij twijfel over de diagnose en zeker bij aanwijzingen voor orgaanschade dient patiënt zo snel mogelijk behandeld te worden als TTP met plasmawisseling.
- In systematisch review is aangetoond dat plasmawisseling superieur is ten opzichte van plasmainfusie (relatieve risico 0.31, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.12–0.79) (SORT level A) [14]
- Plasmawisseling kan gebeuren in de vorm van plasmaferese (centrifugetechniek) of plasmafiltratie (dialysetechniek) aangezien beide technieken even effectief lijken te zijn in het verwijderen van hoog multimeer vWF, zoals aangetoond in een kleine Nederlandse studie [32]. Bij de gepubliceerde klinische studies met eindpunt mortaliteit is vaak onduidelijk of plasmaferese of plasmafiltratie is toegepast. Plasmaferese heeft het voordeel dat er geen heparine nodig is. Indien (acute) behandeling alleen met plasmafiltratie uitgevoerd kan worden, zal dit gezien de meestal ernstige trombopenie uitgevoerd moeten worden zonder heparine of met citraat antistolling. Bovendien zal dagelijkse plasmawisseling bij voorkeur pas gestopt worden wanneer een alternatieve diagnose (zeer) waarschijnlijk is.
- Naast plasmawisseling is behandeling met corticosteroïden geïndiceerd (SORT level B) [2]. Deze behandeling met corticosteroïden kan bij twijfel aan de diagnose en bij belangrijke contra-indicaties (infecties) worden uitgesteld totdat de diagnose TTP zeer waarschijnlijk is (door bevestiging met afwezig ADAMTS-13).
- 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

### 4.3 Behandeling van STEC HUS

- Bij STEC-HUS is er geen plaats voor plasmawisseling (plasmaferese/plasmafiltratie; SORT level B) [31]
- Behandeling dient te bestaan uit adequate supportieve care, goede vocht- en mineralen huishouding, bloeddrukregulatie, nierfunctievervangende therapie en zonodig bloedtransfusies. Gezien het risico op exacerbatie dient men zeer terughoudend te zijn met trombocytentransfusie. De plaats van antibiotica bij STEC is onzeker, maar uit recent onderzoek is gebleken dat antibiotica (mits afgestemd op de E Coli resistentie c.q. gevoeligheid) niet schadelijk en mogelijk effectief zijn [33]
- Bij STEC HUS is er geen bewijs voor het gebruik van eculizumab (SORT level B) [3]

### 4.4 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) [31], 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.
- Vooral bij antistof gemedieerde 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 verantwoordelijke medicijn niet meer gegeven wordt
- Bij 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 patient behandeld te worden zoals bij TTP gebruikelijk is (SORT level C) [26].

### 4.5 Behandeling van TMA secundair aan onderliggend lijden

Bij TMA geassocieerd met onderliggende ziekte of zwangerschap moet over het algemeen de onderliggende oorzaak/aandoening worden behandeld (SORT level B) [2, 7]. 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) [27]
- Bij het catastrofaal antifosfolipiden syndroom vormt adequate antistolling de hoeksteen van de behandeling en kan plasmawisseling als aanvullende behandeling overwogen worden (SORT level C) [11]
- Bij HIV geassocieerde TMA met aanwijzingen voor TTP (verlaagde ADAMTS-13 activiteit) dient de plasmawisseling gestart te worden in combinatie met anti HIV therapie (SORT level C) [34]. Bij HIV geassocieerde TMA en normale ADAMTS-13 activiteit is er geen plaats voor plasmawisseling (zie NFN richtlijn HIV en nierziekten van sept 2015)
- Bij TMA na allogene stamceltransplantatie wordt ciclosporine als graft versus host preventie gestopt (SORT level C) [24] [9]
- Bij TMA na niertransplantatie dient de calcineurineremmer gestaakt te worden [35] en is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van sirolimus als alternatief, aangezien hierbij ook TMA beschreven is

#### 4.6 Initiële behandeling van atypisch HUS (zie hoofdstuk 6 voor details)

- 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 patient met vermoedelijke aHUS in een zo vroeg mogelijk stadium met een 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) [6].
- Bij kinderen kan overwogen worden om iom 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 LD) bij normale ADAMTS13 activiteit (>10%) en afwezigheid van STEC/EHEC-infectie, dient overlegd te worden met lid van de landelijke werkgroep aHUS van een van de UMC's (zie bijlage 1) voor overplaatsing van patient voor behandeling met Eculizumab (remmer van terminaal complement complex) volgens richtlijn aHUS (zie figuur 6 en hoofdstuk 6) [36].
- Bij behandeling met eculizumab is vaccinatie tegen *Neisseria meningococcae* bacterie een vereiste. Zie hoofdstuk 6.4
- In eerste 2 weken van behandeling met eculizumab is antibiotische profylaxe tegen meningococci 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 atypische HUS 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 waardes < 130/80) en dient eventueel luxerende medicatie direct gestaakt te worden

## 5. Behandelingsprotocol voor TTP

### 5.1. Inleiding

Gezien acute noodsituatie met vaak snel verergerende orgaanschade moet de plasmawisseling behandeling zo spoedig mogelijk (binnen 4-8 uur) gestart worden en dient niet gewacht te worden op de uitslag van ADAMTS-13 (=bevestiging).

Indien plasmawisseling niet meteen mogelijk is, dienen 2-3 units plasma toegediend te worden. Systematisch review uit 2007 [14] laat echter zien dat plasmawisseling effectiever is.

### 5.2. Definities van respons TTP op behandeling

- **Complete response (na 7 dagen):**  
Plaatjes  $>120 \times 10^9/l$  en LDH  $<25\%$  boven normaal waarde  $>2$  aaneengesloten dagen
- **Partiële response (na 7 dagen):**  
>50% stijging van plaatjes en minstens  $60 \times 10^9/l$ , lager  $<120 \times 10^9/l$   
en  
>50% daling van LDH vergeleken met uitgang waarde,  
en  
geen klinische achteruitgang
- **Geen response (na 7 dagen):**  
Plaatjes  $<60 \times 10^9/l$ ,  
of  
plaatjes  $<120 \times 10^9/l$  en plaatjes stijging  $<100\%$  en LDH  $<50\%$  daling,  
of  
klinische achteruitgang.
- **Progressieve ziekte (na 7 dagen):**  
Klinische achteruitgang met ontbreken herstel plaatjes en/of stijging LDH.
- **Complete remissie:**  
Plaatjes  $>120 \times 10^9/l$  en LDH  $<25\%$  boven de normaal waarde, voor  $>4$  weken na behandeling.
- **Recidief:**  
Recidief ziekte na  $\geq 4$  weken complete remissie.

### 5.3. Initiële behandeling van TTP

- Bij neurologische symptomen, ernstige bloedingen (WHO gr 3/4) en bedreigde zwangerschap: onmiddellijk plasmawisseling (SORT level A)
- Plasmawisseling met plasma 1,5 maal plasmavolume gedurende 3 dagen, gevolgd door dagelijkse plasmawisseling met 1.0 maal plasma volume gedurende 4 dagen totdat minimaal 2 dagen complete respons bereikt is. De plasmawisseling kan bij de zeer snel responderend patiënt in 5 dagen klaar zijn (SORT level A) [31].
- Indien plasmawisseling niet onmiddellijk kan worden gestart: plasma infusie met 2-3 E plasma.



- Start prednison 1 mg/kg (of methylprednisolon 1g/dag gedurende 3 dagen), na 2 weken afbouwen in 1 week (bij methylprednisolon na 3 dagen vervolgen met oraal prednison volgens zelfde schema)
- Tijdens prednison ulcusprofylaxe met proton pomp remmer
- Start foliumzuur 5 mg dd
- Rode-bloedcel concentraat bij symptomatische anemie (Zie CBO richtlijn)
- Trombocytencontraat alleen bij levensbedreigende bloedingen (WHO gr III/IV) en niet preventief bij ingrepen of minor bloedingen. Gezien de pathofysiologie is terughoudendheid met plaatjestransfusie gewenst. De negatieve invloed van plaatjestransfusie bij TTP is echter onzeker (SORT level C) [37].
- Er is geen plaats voor plasma-infusie als onderhoud/tapering (SORT level B) [2]

#### 5.4. Evaluatie 1<sup>e</sup> cyclus op dag 7

- **complete respons:**
  - Stop plasmawisseling (kan bij de snel responderend patiënt mogelijk al na 5 dagen (zie 5.3))
  - Prednison in 2 weken afbouwen
- **partiele respons:**
  - Start 2e cyclus plasmawisseling, 5 x in 7 dagen
  - Prednison dient gecontinueerd te worden (SORT level B).
  - Herhaal ADAMTS-13 bepaling.
- **geen respons/progressieve ziekte:**
  - Overweeg intensiveren plasmawisseling
  - Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/IV, 1x/week gedurende 4 weken (na plasmawisseling) (SORT level B). [38]
  - Prednison handhaven.
  - Herhaal ADAMTS-13 bepaling
- **bij ernstige kliniek en progressieve ziekte:** (WHO 3-4 bloeding, ernstige neurologie)
  - Overweeg splenectomie (SORT level C). [39, 40]

#### 5.5. Evaluatie 2<sup>e</sup> cyclus op dag 14

- **complete respons** (minimaal 2 dagen bestaand):
  - Plasmawisseling stop
  - Prednison in 1 week afbouwen
- **partiele respons:**
  - Continueer plasmawisseling
  - Handhaaf prednison (dosis onveranderd)
  - Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/IV, 1x/week gedurende 4 weken (SORT level B)
- **geen respons/ progressieve ziekte**
  - Overweeg splenectomie (SORT level C)
  - Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/IV, 1x/week gedurende 4 weken (SORT level B)
  - Overweeg:
    - Ciclosporine A 4-6 mg/kg/dag in 2 dosis, streven naar dalspiegel rond 100 µg/l (SORT level C [40, 41])
    - Cyclofosfamide pulse (600mg/m<sup>2</sup>) 6 maal (SORT level C) [40]
- **bij ernstige kliniek en progressieve ziekte:** (WHO 3-4 bloeding, ernstige neurologie)
  - Overweeg splenectomie (SORT level C)

## 5.6. Recidief TTP

- **Milde klinische presentatie zonder neurologische/cardiale symptomen met trombocyten > 80 x 10<sup>9</sup>/L:**
  - Prednison 1 mg/kg gedurende 2 weken. Daarna op geleide respons afbouwen
  - Dagelijks infusie van 2-3 E plasma
  - Bij uitblijven verbetering <72 uur: plasmawisseling.
- **Bij neurologische/cardiale symptomen en/of Indien trombocyten < 80 x 10<sup>9</sup>/L**
  - Herstart primaire behandeling.
- **Bij ≥ 2 recidieven:**
  - Overweeg splenectomie (SORT level C) of rituximab (SORT level B) bij patiënt in remissie

## 5.7. Achtergrond behandeling van progressieve/refractaire/recidief TTP

De aanwezigheid van ADAMTS-13 antistoffen in remissie en/of afwezigheid ADAMTS-13 (<5%) is een risico factor voor relapse (RR 6.0 voor relapse < 1jaar) [2, 13, 15].

Voor progressieve ziekte/relapse ziekte zijn er een aantal mogelijkheden:

- a. Continueren, intensiveren, herstarten plasmawisseling.
  - b. Rituximab
  - c. Splenectomie
  - d. Ciclosporine of cyclofosfamide
- a. **Plasmawisseling:**  
Continueren/ herstarten plasmawisseling is van deze mogelijkheden het belangrijkste. Indien de TTP progressief is onder plasmawisseling dan is verdere intensivering van wisselingen (2 maal daags/opfogen volume) aangewezen (SORT level B) [2].
- b. **Rituximab:**  
Voor rituximab zijn er positieve aanwijzingen bij progressieve ziekte ondanks plasmawisseling, als ook om recidief te voorkomen (SORT level B) [38, 42-44]. De data zijn echter van korte follow-up en zijn retrospectief.  
De response van rituximab ziet men meestal na 2 weken.  
Patiënten met aanwezige remmers en diepe ADAMTS13 deficiëntie lijken beter te reageren.  
Recidief na rituximab wordt echter nog steeds wel gezien. Medicatie moet worden aangevraagd bij de zorgverzekeraar (geen erkende indicatie voor vergoeding).
- c. **Splenectomie**  
Voor splenectomie zijn 2 studies verschenen met gunstige uitkomst bij progressieve / refractaire ziekte ondanks plasmawisseling en om recidieven te voorkomen [39, 40].  
In de studie van Kappers-Klunne uit 2005 met 9 patiënten met refractaire ziekte werd in 5 patiënten een snel klinisch herstel gezien. 1 patiënt overleed aan progressieve ziekte [39].  
De Franse studie uit 2012 met 13 patiënten met progressieve ziekte laat een gunstige respons in 12 patiënten zien en 1 overleden patiënt 1 dag na splenectomie [40].  
Gezien de snelle respons is er bij acuut bedreigde, refractaire ziekte een plaats voor splenectomie.  
Ook zal het overwogen moeten worden bij de TTP patiënt in rustige fase met status na meerdere TTP aanvallen en ernstige ziekte activiteit. (SORT level B)
- d. **Ciclosporine of cyclofosfamide**  
Ciclosporine is in één klinische trial effectief gebleken [45]. Vooralnog wordt dit alleen ingezet bij ontbreken-respons / progressieve ziekte (SORT level B)  
Cyclofosfamide is als *salvage* therapie beschreven met gunstig resultaat in 5 patiënten (SORT level C) [40]

## 5.8. Poliklinisch beleid en follow-up

Poliklinisch na 3 en 6 maanden: ADAMTS-13 herhalen om risico op relapse in te schatten. Recidief risico verhoogd bij ADAMTS-13 < 25% (SORT level C). Patiëntenvereniging geeft aan dat veel patiënten lange nacontrole willen hebben (half jaarlijks).

## 5.9. Anticonceptie na doorgemaakte TTP

- Bij vrouwen moet na een TTP aanval gezorgd worden voor adequate anticonceptie om ongeplande zwangerschap en bijbehorend risico op recidief TTP te voorkomen
- Vrouwen moeten na een TTP aanval bij voorkeur geen orale anticonceptie gebruiken, waarbij oestrogenen waarschijnlijk het grootste risico vormen (SORT level C) [2]
- 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 maandelijks subcutane progesteron injecties (“prikpil”)
  - implantaten met progestageen (zoals Implanon)

## 5.10. Mogelijkheden voor zwangerschap na doorgemaakte TTP

- Gezien de relatieve zeldzaamheid van de aandoening en de grote kans op complicaties verdient het de voorkeur dergelijke zwangerschappen te laten begeleiden in gespecialiseerde centra, waarbij patiënten al verwezen dienen te worden in preconceptionele fase voor preconceptioneel onderzoek en advies
- Patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de te verwachten complicaties bij moeder en kind. Uit de literatuur blijkt dat de maternale en foetale complicaties aanzienlijk zijn [27, 46, 47].
- Sterk verlaagde ADAMTS-13 activiteit (<10%) geeft een grotere kans op complicaties bij zwangerschap, rituximab kan overwogen worden.

## 5.11. Beleid bij zwangerschap na doorgemaakte TTP

- vanaf 8 weken:  
maandelijks RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT, ADAMTS-13.
- vanaf 28 weken:  
wekelijks RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT, ADAMTS-13.
- 1e week post-partum:  
dagelijks RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT, ADAMTS-13.
- 2e en 3e week post-partum:  
2 x per week RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT.
- Bij stijging LDH, daling trombocyten:  
dagelijks controle.
- Bij (beginnende) TTP (trombocyten <100 x 10<sup>9</sup>/l, Hb daling > 0.5 mmol/L, LDH stijging > 20%, fragmentocyten in de diff):  
start plasmawisseling + corticosteroiden (1 mg/kg) volgens protocol TTP behandeling.

## 5.12. Behandeling congenitale vorm van TTP

Lage tot afwezige ADAMTS13 activiteit zonder aanwezigheid van auto-antistoffen tegen ADAMTS13 wijst naar de congenitale vorm van TTP op basis van mutaties in ADAMTS13 gen[13].

- In de acute episode: plasmawisseling /plasmafusie
- In remissie iedere 2-3 weken plasma-infusie (10-15 ml/kg plasma) om ontbrekende ADAMTS13 aan te vullen. [48].
- Het doel is streven naar normalisatie trombocyten (SORT level C).

## 6. Behandelingsprotocol voor aHUS

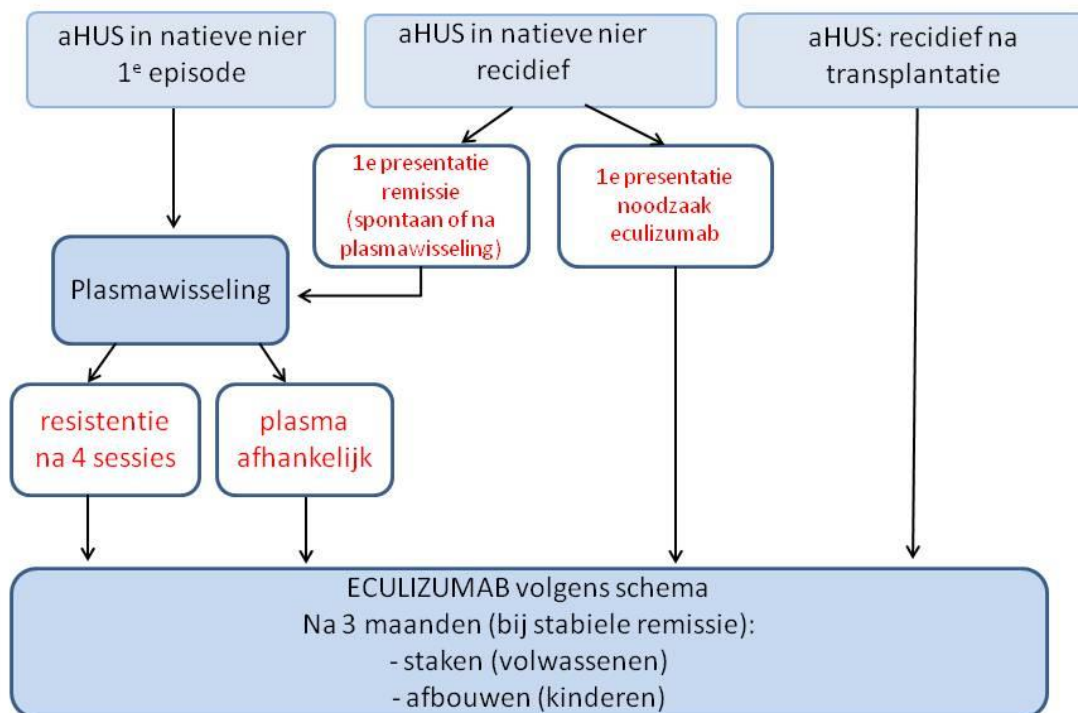
### 6.1. Inleiding

Behandeling van (verdenking op) aHUS met plasmawisseling/eculizumab dient plaats te vinden volgens (consensus) advies van de landelijke werkgroep aHUS (zie figuur 6)

Dit algoritme is volgens landelijke werkgroep aHUS gebaseerd op resultaten van de prospectieve studies en expert-opinie van de werkgroepleden. 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) [49]
8. Levende donor nierdonatie heeft de voorkeur bij patiënten met aHUS

## Figuur 6



## 6.2. Behandeling van eerste episode van aHUS

- Start plasmawisseling (1.5 x plasmavolume) zo spoedig mogelijk (zie figuur 6, SORT level B) [6]
- Indien geen effect na 4 opeenvolgende dagen plasmawisseling (1.5 x plasmavolume) bij normale ADAMTS13 activiteit en afwezigheid STEC infectie: overleg landelijke aHUS werkgroep (zie bijlage 1) in het kader van indicatie, voorwaarden en mogelijkheden switch naar eculizumab volgens EMA SORT level A [32] (zie 6.4 & 6.5 EMA vaccinatie / antibiotica schema en eculizumab dosis schema)
- Indien goed effect plasmawisseling en in 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 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) en dient eventueel luxerende medicatie direct gestaakt te worden (SORT level B/C).

## 6.3. 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 mbv 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: stop eculizumab
- bij kinderen < 6 jaar: eculizumab afbouwen.
- zorgvuldig klinisch monitoren na staken eculizumab

## 6.4. 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 *meningo-coccon* (bij voorkeur geconjugeerde vaccins): Quadrivalent conjugaat vaccin (anti-A,C,Y,W) (Menactra >9 mnd (USA), Menveo (> 2 mnd ) of Nimenrix (>1 jaar) EN anti-B vaccine Bexsero (>2mnd)
- De opbrengst van antistoffen tegen *meningococcon* is onzeker bij patienten met complementdeficientie, complementblockade en wanneer patient immuno-suppressieve therapie heeft.
- Patienten met eindstadium nierfalen ten gevolge van aHUS moeten gevaccineerd worden voorafgaand aan plaatsing op wachtlijst voor niertransplantatie. Overweeg tevens vaccineren van gezinsleden.

- Vaccinatie tegen *Streptococcus pneumoniae* en *Hemophilus influenza* is geïndiceerd bij kinderen en wordt geadviseerd bij volwassenen (op kinderleeftijd in verplichte RIVM schema)

#### Antibiotica profylaxe:

- vaak feneticilline (Broxil), dosering afhankelijke van gewicht of ciprofloxacine (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 behandelend arts besloten worden om laag drempelig antibiotica te gebruiken indien klachten passend bij 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 *meningococce* infectie en de noodzaak tot zeer snelle behandeling in deze. Men kan overwegen de patiënten reeds een antibiotica kuur in eigen beheer te geven.
- Er dient advies gegeven te worden bij reizen naar het buitenland (informatie-brief 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 gr, huiduitslag, verwardheid, hevige spierpijn in combinatie met griepachtige symptomen, gevoeligheid voor licht)

### **6.5. Eculizumab behandelingschema volgens EMA (EMA rapport 2013)**

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000791/WC500054208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf)

Behandeling altijd intraveneus:

- 5 tot 10 kg
  - Week 1 en 2: 300 mg/dosis 1 x per week (inductie)  
Daarna: 300 mg/dosis 1 x per 3 weken (onderhoud)
- 10 tot 20 kg
  - Week 1: 600 mg/dosis 1 x per week (inductie)  
Week 2: 300 mg/dosis 1 x per week
  - Daarna: 300 mg/dosis 1 x per 2 weken (onderhoud)
- 20 tot 30 kg
  - Week 1 en 2 en 3: 600 mg/dosis 1 x per week (inductie)  
Daarna: 600 mg/dosis 1 x per 2 weken (onderhoud)
- 30 tot 40 kg
  - Week 1 en 2: 600 mg/dosis 1 x per week (inductie)  
Week 3: 900 mg/dosis 1 x per week  
Daarna: 900 mg/dosis 1 x per 2 weken (onderhoud)
- ≥ 40 kg aHUS:
  - week 1,2,3,4: 900 mg/dosis 1 x per week (inductie)  
week 5: 1200 mg/dosis 1 x per week,  
daarna: 1200 mg/dosis 1 x per 2 weken (onderhoud)

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

## 6.6. Behandeling van recidief aHUS (zie ook figuur 6)

Behandeling bij een recidief aHUS is afhankelijk van de response 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 huidige genetische technieken (nog) niet aangetoond kunnen worden
- Destijds in spontane remissie of in remissie mbv plasmatherapie
  - Recidief in eerst 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)

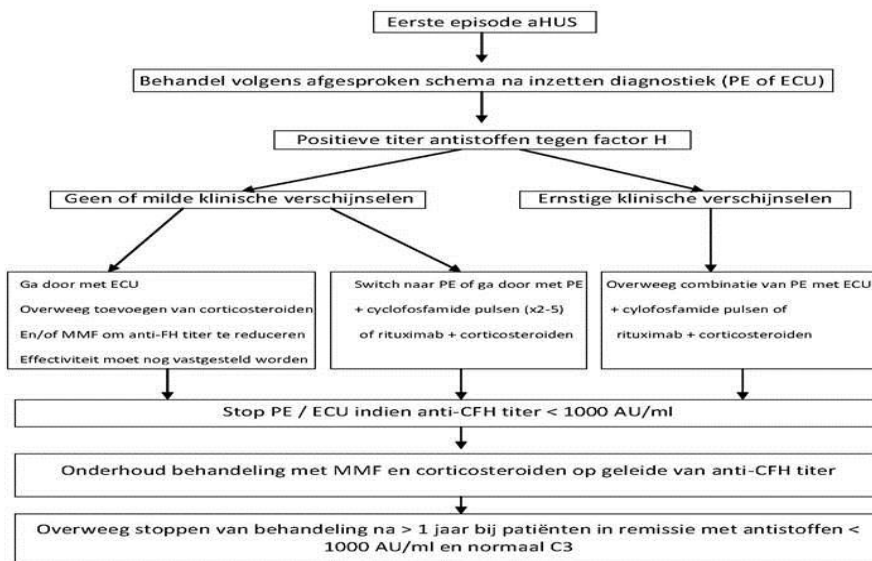
## 6.7. Behandeling aHUS veroorzaakt door antistoffen tegen factor H (figuur 7)

Bij de behandeling van deze vorm van aHUS dient volgens 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) [8]
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 antistof-productie waargenomen.
4. Tijdige adequate plasmaferese gecombineerd met immuno-suppressiva (prednison, cyclofosfamide of rituximab) reduceert de titers van anti-factor H en brengt aHUS in remissie.
5. Stop plasmaferese en eculizumab indien antistof titer tegen factor H <1000 AU/ml
6. Onderhoudstherapie met corticosteroiden en MMF of azathioprine op geleide van antistof-titers.
7. Overweeg stoppen onderhoudsbehandeling na 1 jaar indien patient in remissie en indien anti-CFH titer < 1000 AU/ml en serum C3 normaal.



FIGUUR 7



## 6.8. Beleid bij ontvanger van niertransplantatie bij aHUS

1. Bevestig de diagnose aHUS (kliniek, afwezigheid STEC, geen ADAMTS13 deficiëntie; geen andere oorzaken HUS: zie diagnostiek lijst aHUS)
2. Bij verdenking aHUS: Zet in genetische screening van de bekende complement/coagulatie 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

## 6.9. Donorselectie voor ontvanger van niertransplantatie

1. Er is een duidelijke voorkeur voor nier van levende donor (related/non-related) gezien geringere ischemie/reperfusieschade en daardoor lagere kans op recidief aHUS
2. Indien er sprake is van een verwante levende donor dan gelden de volgende adviezen:
  - a. Pathogene mutatie gevonden in ontvanger en niet bij verwante donor → laag risico aHUS verwante donor → verwante donor wordt geaccepteerd
  - b. Verwante donor heeft dezelfde pathogene mutatie als ontvanger = hoog risico 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 donatie \*

\* NB 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 niet accepteren van een verwante donor.

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

3. *Donor van wachtlijst* : Tx kan overwogen worden indien ontvanger genetisch optimaal geanalyseerd is en geïnformeerd over eculizumab – nier Tx protocol. In principe geen nieren accepteren van NHB donoren of marginale donoren. Totale ischemietijd donor nier 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

### 6.10. 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 HUS episode bij voorkeur geen orale anticonceptie gebruiken, waarbij oestrogenen waarschijnlijk het grootste risico vormen (SORT level C) [2]
- 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 maandelijks subcutane progesteron injecties (“prikpil”)
  - implantaten met progestageen (zoals Implanon)

### 6.11. Zwangerschap na aHUS

- Gezien de grote kans op recidief HUS in zwangerschap dient op dit moment zwangerschap ontraden te worden, behalve bij niertransplantatie ivm MCP mutatie
- Gezien de relatieve zeldzaamheid van de aandoening en de mogelijke nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling en preventie van aHUS is het raadzaam om patiënten met zwangerschapswens te verwijzen naar een van de universitaire centra voor preconceptioneel onderzoek en advies
- Op dit moment zijn er nog onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid van eculizumab tijdens zwangerschap

## 7. Verantwoording

### 7.1 Totstandkoming richtlijn werkgroep

De trombotische microangiopathieën (TMA's) waartoe TTP behoort, karakteriseren zich door trombopenie, anemie door hemolyse en meer of minder orgaanschade. Deze patiënten kunnen zich qua symptomen presenteren bij internisten, internist-hematologen, nefrologen, kinderartsen, kinderarts-nefrologen, kinderarts-hematologen of infectiologen maar ook bij neurologen of obstetrici. Hoewel een waarschijnlijkheidsdiagnose vaak mogelijk is, kan in veel gevallen niet afgewacht worden totdat een identificerende diagnose gesteld is en moet acuut met behandeling gestart worden. Voor TMA's in brede zin is zowel in het diagnostisch traject als bij de behandeling, intensieve interactie en afstemming nodig tussen hematologen (vanwege de bloedbeeldafwijkingen) en nefrologen (vanwege de vaak ernstig gestoorde nierfunctie). Om die reden heeft de werkgroep niet-oncologische hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie contact gezocht met de Nederlandse Federatie voor Nefrologie. De voorliggende richtlijn is derhalve ontstaan uit samenwerking tussen:

- Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie
- Richtlijnencommissie van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Landelijke werkgroep aHUS met vertegenwoordigers uit de academische centra (zie bijlage 2)

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben belangenverklaringen ondertekend waarin alle eventuele individuele banden met de farmaceutische industrie zijn vastgelegd. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij de betrokken wetenschappelijke verenigingen.

### 7.2 Verantwoording en werkwijze richtlijnwerkgroep

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.)

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 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 randomized clinical trials (RCT's) met behandeling van de diverse (tot) TMA (leidende ) aandoeningen is vaak sprake van op *expert opinion* beruste aanbevelingen.

De patiënt gerichte SORT methode is aangehouden om de beschikbare studies, richtlijnen en expert opinions te beoordelen, zie Bijlage 1 voor de werkwijze SORT systematiek:

### 7.3 Procedure voor commentaar en autorisatie

Na ontvangst van het commentaar van het patiëntplatform (TTP patiënten vereniging); 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. 2 respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik.

NfN: de richtlijn is voor commentaar geplaatst op de website van de NFN. Alle leden werden verzocht binnen 2 maanden commentaar in te sturen.

De commentaren vanuit de NVvH, en NfN werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. De richtlijn werd op 03-10-2016 door de richtlijnwerkgroep inhoudelijk

vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie gestuurd naar het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

#### **7.4 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

#### **7.5 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].

#### **7.6 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.

#### **7.7 Literatuur zoekverantwoording**

Referenties zijn afkomstig uit PUB Med met de zoekstrategie HUS, TTP, TMA. In kader van behandeling zijn alle beschikbare gecontroleerde en gerandomiseerde clinical trials geïncludeerd. Voor de pathofysiologie zijn artikelen geraadpleegd uit de verschillende vaktijdschriften

## 8. Referenties

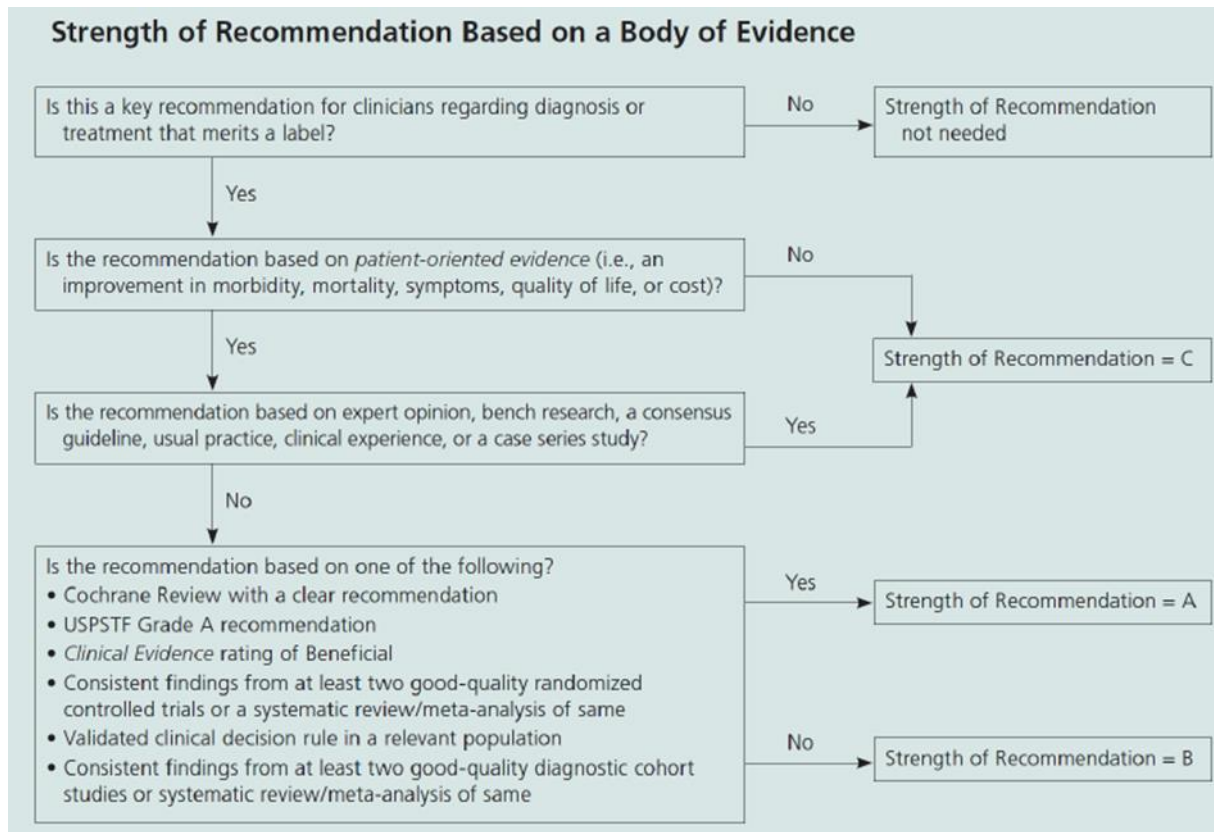
1. Campistol, J.M., et al., *An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document.* Nefrologia, 2013. **33**(1): p. 27-45.
2. Scully, M., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies.* Br J Haematol, 2012. **158**(3): p. 323-35.
3. Menne, J., et al., *Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study.* BMJ, 2012. **345**: p. e4565.
4. Menne, J., et al., *[Treatment of typical hemolytic-uremic syndrome. Knowledge gained from analyses of the 2011 E. coli outbreak].* Internist (Berl), 2012. **53**(12): p. 1420-30.
5. Gould, L.H., et al., *Recommendations for diagnosis of shiga toxin--producing Escherichia coli infections by clinical laboratories.* MMWR Recomm Rep, 2009. **58**(RR-12): p. 1-14.
6. Nester, C.M. and C.P. Thomas, *Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 617-25.
7. George, J.N. and C.M. Nester, *Syndromes of Thrombotic Microangiopathy.* New England Journal of Medicine, 2014. **371**(7): p. 654-666.
8. Loirat, C., et al., *An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children.* Pediatr Nephrol, 2016. **31**(1): p. 15-39.
9. Al-Nouri, Z.L., et al., *Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports.* Blood, 2015. **125**(4): p. 616-8.
10. Scully, M., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes.* Blood, 2014. **124**(2): p. 211-9.
11. Cervera, R., et al., *Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients.* Ann Rheum Dis, 2014.
12. Jodele, S., et al., *A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury.* Blood Rev, 2015. **29**(3): p. 191-204.
13. Sadler, J.E., *Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura.* Blood, 2008. **112**(1): p. 11-8.
14. Brunskill, S.J., et al., *A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura.* Transfus Med, 2007. **17**(1): p. 17-35.
15. Verbij, F.C., et al., *Acquired TTP: ADAMTS13 meets the immune system.* Blood Rev, 2014. **28**(6): p. 227-34.
16. Groot, E., et al., *FRETS-VWF73: a rapid and predictive tool for thrombotic thrombocytopenic purpura.* J Thromb Haemost, 2006. **4**(3): p. 698-9.
17. Hulstein, J.J., 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): p. 1972-6.
18. Spinale, J.M., et al., *Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome.* Curr Opin Pediatr, 2013. **25**(2): p. 203-8.
19. Burin des Roziers, N., 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): p. 1563-71.
20. de Loos F, H.K., van der Kar NC, Monnens LA, van den Heuvel LP, Groener JE, de Moor RA, Wevers RA., *Hemolytic uremic syndrome attributable to Streptococcus pneumoniae infection: a novel cause for secondary protein N-glycan abnormalities.* Clinical Chemistry, 2002. **48**(5): p. 781-784.

21. Noris, M. and G. Remuzzi, *Atypical hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 2009. **361**(17): p. 1676-87.
22. Caprioli, J., 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): p. 1267-79.
23. Bresin, E., et al., *Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(3): p. 475-86.
24. van der Plas, R.M., et al., *von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 1999. **93**(11): p. 3798-802.
25. Bennett, C.L., 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): p. 1138-43.
26. Jacob, S., 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): p. 845-53.
27. Scully, M., et al., *Congenital and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management and outcome of subsequent pregnancies*. Blood, 2014.
28. Lemaire, M., et al., *Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome*. Nat Genet, 2013. **45**(5): p. 531-6.
29. Kömhoff M, R.M., Westra D, Teertstra TK, Losito A, van de Kar NCAJ, Berger RMF, *Combined Pulmonary Hypertension and Renal Thrombotic Microangiopathy in Cobalamin C Deficiency*. Pediatrics, 2013. **132**(2): p. e540-e544.
30. Van Hove, J.L., et al., *Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy*. Am J Med Genet, 2002. **111**(2): p. 195-201.
31. Schwartz, J., 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 sixth special issue*. J Clin Apher, 2013. **28**(3): p. 145-284.
32. JAHG Wollersheim, V.N., R Fijnheer, *Verwijdering van 'ultra large' vonwillebrandfactor door plasmaferese met filtratie- en centrifugatietechniek bij patiënten met trombotische trombocytopenische purpura*. Tijdschr Bloedtransfusie, 2009. **2**: p. 93-9.
33. Agger, M., et al., *Antibiotic treatment of verocytotoxin-producing Escherichia coli (VTEC) infection: a systematic review and a proposal*. J Antimicrob Chemother, 2015. **70**(9): p. 2440-6.
34. Brecher, M.E., S.N. Hay, and Y.A. Park, *Is it HIV TTP or HIV-associated thrombotic microangiopathy?* J Clin Apher, 2008. **23**(6): p. 186-90.
35. Zarifian, A., et al., *Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts*. Kidney Int, 1999. **55**(6): p. 2457-66.
36. Legendre, C.M., et al., *Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(23): p. 2169-81.
37. Swisher, K.K., et al., *Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura*. Transfusion, 2009. **49**(5): p. 873-87.
38. Lim, W., S.K. Vesely, and J.N. George, *The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2015. **125**(10): p. 1526-31.
39. Kappers-Klunne, M.C., et al., *Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Br J Haematol, 2005. **130**(5): p. 768-76.
40. Beloncle, F., et al., *Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience*. Transfusion, 2012. **52**(11): p. 2436-44.
41. Cataland, S.R., et al., *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): p. 146-9.

42. Tun, N.M. and G.M. Villani, *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): p. 347-59.
43. Elliott, M.A., et al., *Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature*. Eur J Haematol, 2009. **83**(4): p. 365-72.
44. Hie, M., et al., *Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2014. **124**(2): p. 204-10.
45. Cataland, S.R., et al., *Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity*. Br J Haematol, 2007. **139**(3): p. 486-93.
46. Martin, J.N., Jr., et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(2): p. 98-104.
47. Jiang, Y., et al., *Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2014. **123**(11): p. 1674-80.
48. Loirat, C., P. Coppo, and A. Veyradier, *Thrombotic thrombocytopenic purpura in children*. Curr Opin Pediatr, 2013. **25**(2): p. 216-24.
49. Zuber, J., et al., *Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation*. Am J Transplant, 2012. **12**(12): p. 3337-54.

## 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 ([nicole.vandekar@radboudumc.nl](mailto:nicole.vandekar@radboudumc.nl))

Prof. dr. J.F.M. Wetzels, nefroloog ([jack.wetzels@radboudumc.nl](mailto:jack.wetzels@radboudumc.nl))

### *AMC*

Tonny Bouts, kinderarts-nefroloog

Frederike Bemelman, internist-nefroloog

### *Erasmus MC*

Eiske Dorresteijn, 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*

Valentina Gracchi, kinderarts-nefroloog

Stefan Berger, internist-nefroloog

### *UMC Utrecht*

Mandy Keijzer, kinderarts-nefroloog

Arjen van Zuijlen, internist-nefroloog

### *VUMC*

Ans van Wijk, kinderarts-nefroloog

Joost van der Heijden, internist-nefroloog