

# **Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie**

**2019**

## **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

## **FINANCIERING**

Nederlandse Vereniging voor Hematologie  
Nederlandse Federatie voor Nefrologie

## Colofon

### RICHTLIJN

©Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Email: [bestuur@hematologienederland.nl](mailto:bestuur@hematologienederland.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@meandermc.nl](mailto:r.fijnheer@meandermc.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))

Dr. D. Evers, hematoloog ([Dorothea.Evers@radboudumc.nl](mailto:Dorothea.Evers@radboudumc.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. A. van de Bunt

([alicevdbunt@gmail.com](mailto:alicevdbunt@gmail.com))

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.

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 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 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.

## 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 .....	7
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).....	15
3.3 Hemolytisch uremisch syndroom door infectie met Streptococcus pneumoniae (SP-HUS).....	15
3.4 Atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS).....	16
3.5 Trombotische microangiopathie door medicatie (drug-induced TMA = DITMA) .....	18
3.6 Trombotische microangiopathie door andere oorzaken .....	20
3.7 Zeldzame vormen van trombotische microangiopathie op kinderleeftijd.....	20
4. Behandeling .....	21
4.1 Initiële behandeling bij verdenking TMA in afwachting van aanvullende resultaten (figuur 5) .....	21
4.2 Behandeling van TTP (zie hoofdstuk 5 voor details) .....	22
4.3 Behandeling van STEC HUS.....	23
4.4 Behandeling van TMA door medicatie (DITMA=Drug Induced TMA).....	23
4.5 Behandeling van TMA secundair aan onderliggend lijden .....	23

4.6	Initiële behandeling van atypisch HUS (zie hoofdstuk 6 voor details) .....	24
5.	Behandelingsprotocol voor TTP .....	25
5.1.	Inleiding .....	25
5.2.	Definities van respons TTP op behandeling.....	25
5.3.	Initiële behandeling van TTP .....	26
5.4.	Evaluatie 1 <sup>e</sup> cyclus op dag 7 .....	26
5.5.	Evaluatie 2 <sup>e</sup> cyclus op dag 14 .....	27
5.6.	Recidief TTP.....	28
5.7.	Achtergrond behandeling van progressieve/refractaire/recidief TTP .....	28
5.8.	Poliklinisch beleid en follow-up.....	29
5.9.	Anticonceptie na doorgemaakte TTP .....	29
5.10.	Mogelijkheden voor zwangerschap na doorgemaakte TTP .....	29
5.11.	Beleid bij zwangerschap na doorgemaakte TTP .....	30
5.12.	Behandeling congenitale vorm van TTP.....	30
6.	Behandelingsprotocol voor aHUS .....	31
6.1.	Inleiding .....	31
6.2.	Behandeling van eerste episode van aHUS.....	32
6.3.	Evaluatie activiteit aHUS 3 maanden na start eculizumab .....	32
6.4.	Voorzorgen volgens EMA bij behandeling met Eculizumab .....	32
6.5.	Eculizumab behandelingschema volgens EMA (EMA rapport 2013).....	33
6.6.	Behandeling van recidief aHUS (zie ook figuur 6).....	34
6.7.	Behandeling aHUS veroorzaakt door antistoffen tegen factor H (figuur 7) .....	34
6.8.	Beleid bij ontvanger van niertransplantatie bij aHUS .....	35
6.9.	Donorselectie voor ontvanger van niertransplantatie .....	35
6.10.	Anticonceptie na aHUS .....	36
6.11.	Zwangerschap na aHUS .....	36
7.	Verantwoording .....	37
7.1	Totstandkoming richtlijn werkgroep .....	37
7.2	Verantwoording en werkwijze richtlijnwerkgroep.....	37
7.3	Procedure voor commentaar en autorisatie .....	37
7.4	Implementatie .....	38
7.5	Juridische betekenis .....	38
7.6	Procedure herziening .....	38
7.7	Literatuur zoekverantwoording .....	38
8.	Referenties .....	39
	Bijlage 1 – SORT Grading.....	42
	Bijlage 2 – Samenstelling Landelijke werkgroep aHUS .....	44
	Bijlage 3 – Kwaliteitseisen voor een centrum voor de behandeling van TTP.....	45

## **1. Achtergrond**

### **1.1 Aanleiding**

De vorige richtlijn TMA dateert van 2016 en is namens de NVvH en de NFN goedgekeurd. De huidige richtlijn blijft gebaseerd op internationale richtlijnen voor de behandeling en diagnose van TTP en atypische HUS (aHUS),<sup>1-8</sup> maar bevat een aantal aanpassingen. Met name op het gebied van de behandeling van TTP (plaatsbepaling van rituximab en de introductie van caplacizumab) en poliklinisch vervolg zijn er nieuwe ontwikkelingen en aanbevelingen.

### **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 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.

### **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.

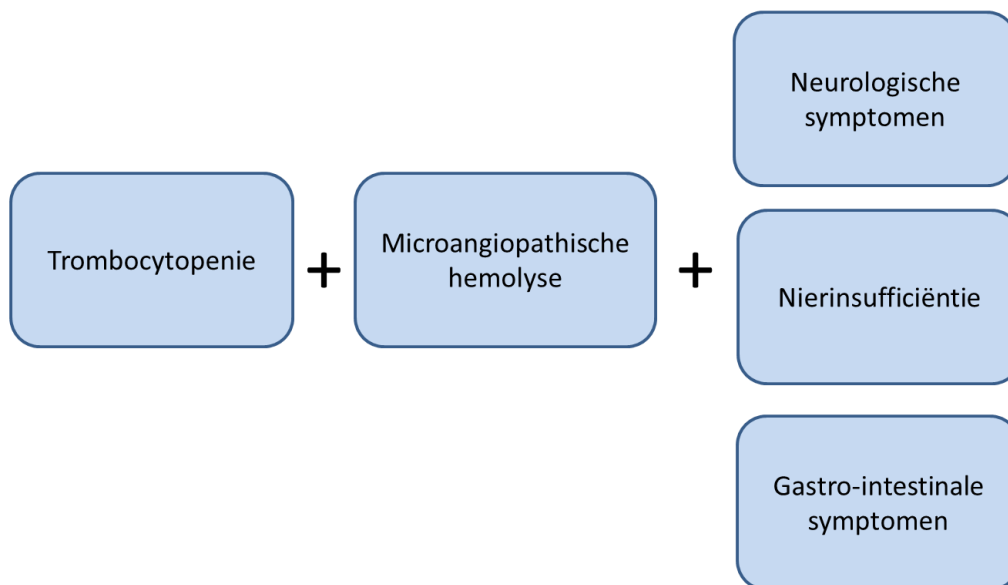


## 2. Klinisch beeld en diagnostiek van trombotische microangiopathie (TMA) in het algemeen

### 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 trombocyten verbruikt, waardoor uiteindelijk orgaanschade optreedt in de organen waarin de microcirculatoire afwijkingen optreden (Figuur 1).<sup>2</sup>

### Figuur 1



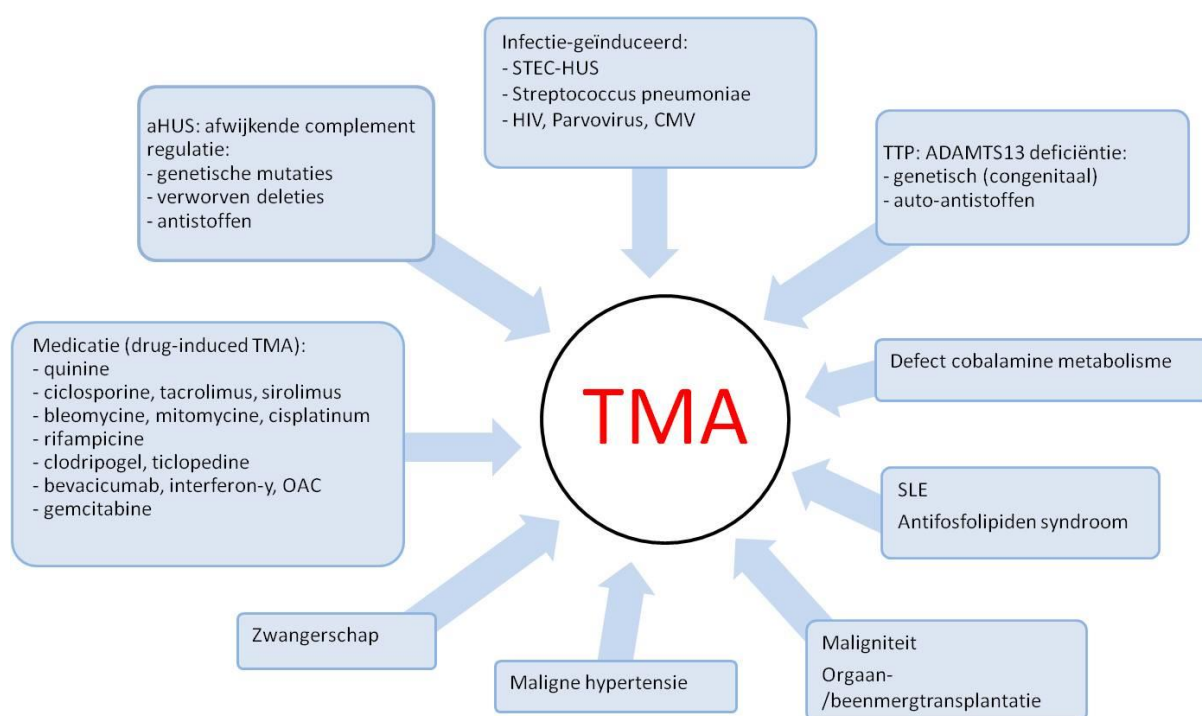
Er zijn diverse oorzaken van TMA bekend. Het klinisch beeld overlapt gedeeltelijk, maar soms is op grond van de voorgeschiedenis of bepaalde ziekteverschijnselen wel een oorzaak voor de TMA waarschijnlijk (Figuur 2). De meest bekende oorzaken zijn:

- 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 *E. 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>9</sup>
  - overige aandoeningen zoals maligne hypertensie, zwangerschap (HELPP),<sup>10</sup> maligniteit (paraneoplastisch), post-stamceltransplantatie, virale infectie waaronder

HIV, *Streptococcus pneumoniae* infectie, systeemziekte zoals SLE, antifosfolipidensyndroom.<sup>11, 12</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



### 2.2 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)?

### 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, 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 diaree.
- 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.
- Vochtiname 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.
- 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 (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 confluërende 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 (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. Let op: positieve Coombs test wordt gezien bij *Streptococcus pneumoniae* – HUS.

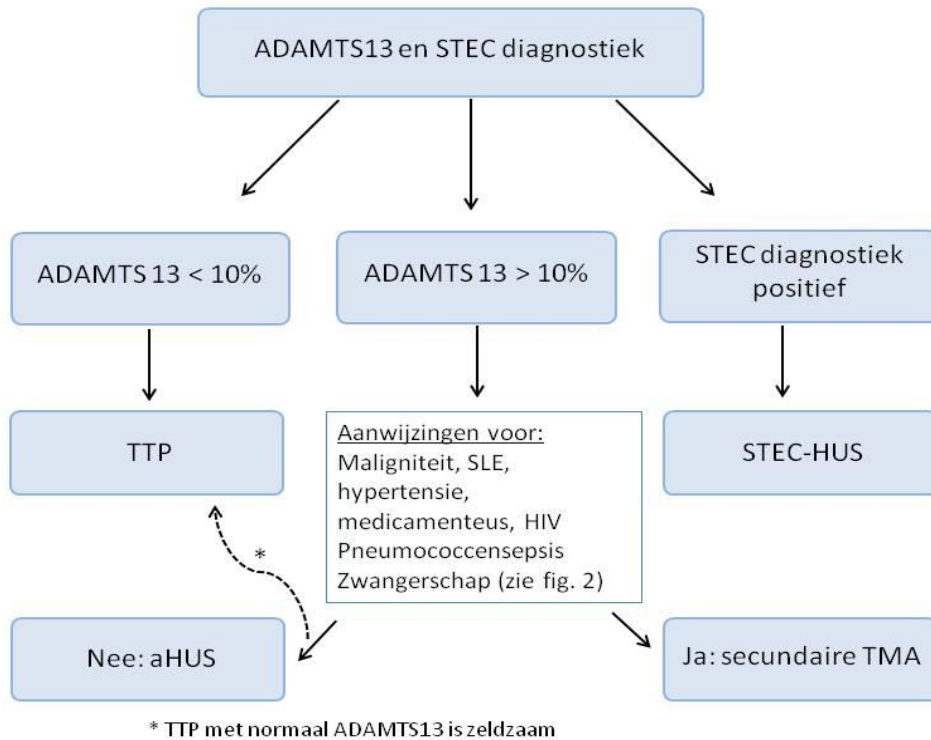
Het volgende onderzoek moet bij verdenking op TMA aanvullend direct worden ingezet:

- Bloedbeeld en uitstrijk van het bloed inclusief fragmentocyten
- Directe antiglobulinetest (directe Coombs)
- Bloedgroep en screening op irregulaire antistoffen
- Haptoglobine
- PT, aPTT en fibrinogeen (om verbruikcoagulopathie 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

## 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)?

- 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: 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
- 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)

## Figuur 3



### 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; ook zwangerschap of de postpartum periode is een bekende trigger. Positieve familie-anamnese maakt dit erfelijk bepaalde beeld van TTP makkelijker herkenbaar.<sup>13</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>14</sup> 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.<sup>14-16</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, 15, 17</sup>
- ADAMTS13 activiteit <10% is vrijwel bewijzend voor TTP. Bij ernstige infectieziekten (bijvoorbeeld malaria) kan ADAMTS13 ook tijdelijk zeer laag zijn. ADAMTS13 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 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>18</sup>

### 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, 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 nierfunctie vervangende 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 E. 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: [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 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).

### 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.<sup>19</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>20</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 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>21</sup>

### 3.4 Atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS)

Bij de eerste presentatie is de kliniek vaak niet altijd even duidelijk.<sup>4, 7, 22</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 trombocytengetal >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;
- 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 >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>23</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>24</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:

<https://www.radboudumc.nl/getmedia/50994d7f-38ed-4790-832f-165ca58ffc4/Aanvraagformulier-CMD.aspx>

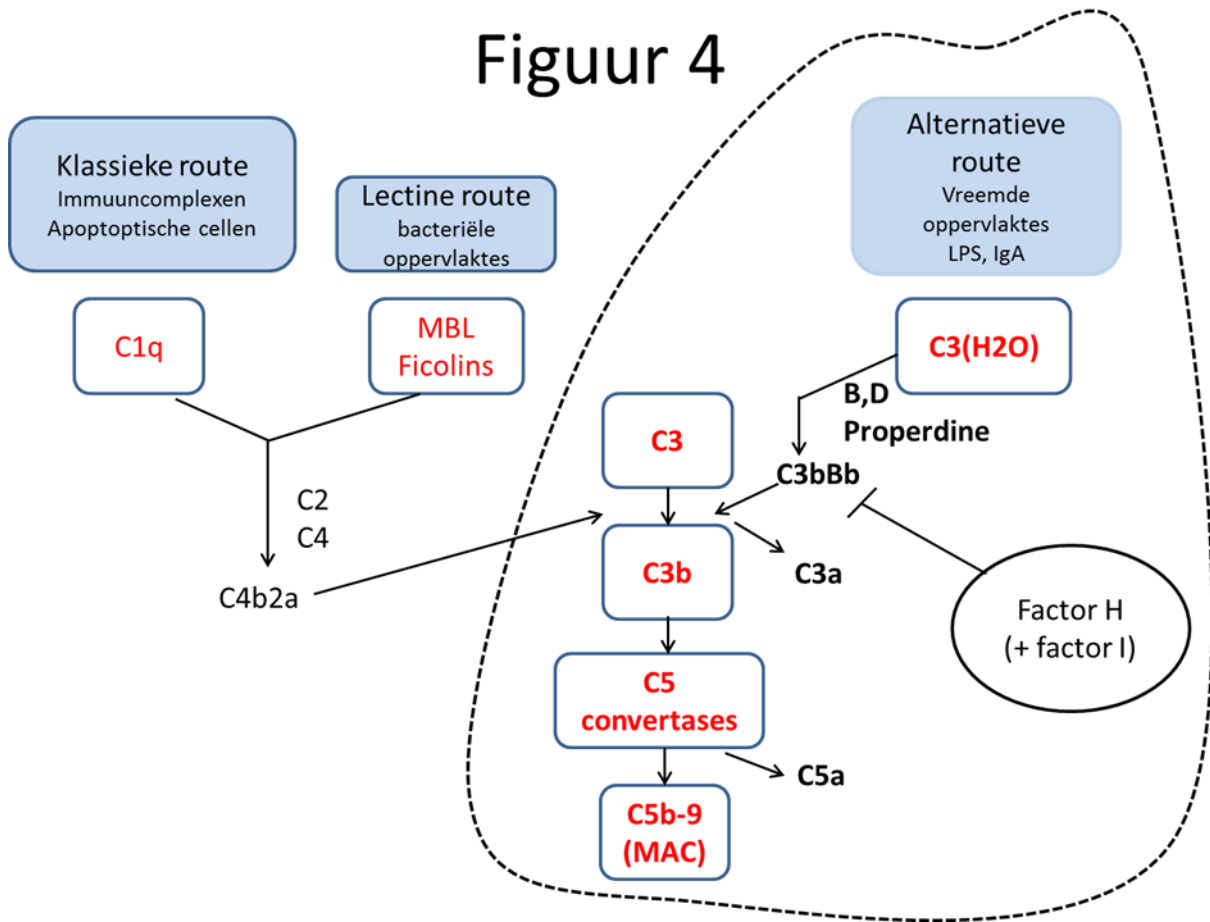
en door Sanquin te Amsterdam:

<https://www.sanquin.org/binaries/content/assets/diagnostic-tests/formulieren/genoom-diagnostiek-m.b.v.-targeted-ngs-273.pdf>

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



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.

### 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.<sup>9</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.

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:

- recente systematische review<sup>9</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 rechallenge 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
- Clopidrogel 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>25</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

#### Clopidrogel 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 clopidrogel (22%).<sup>26</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>27</sup>
- 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.<sup>10, 25</sup>

### 3.7 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>28</sup>

#### Cobalamine C deficiëntie

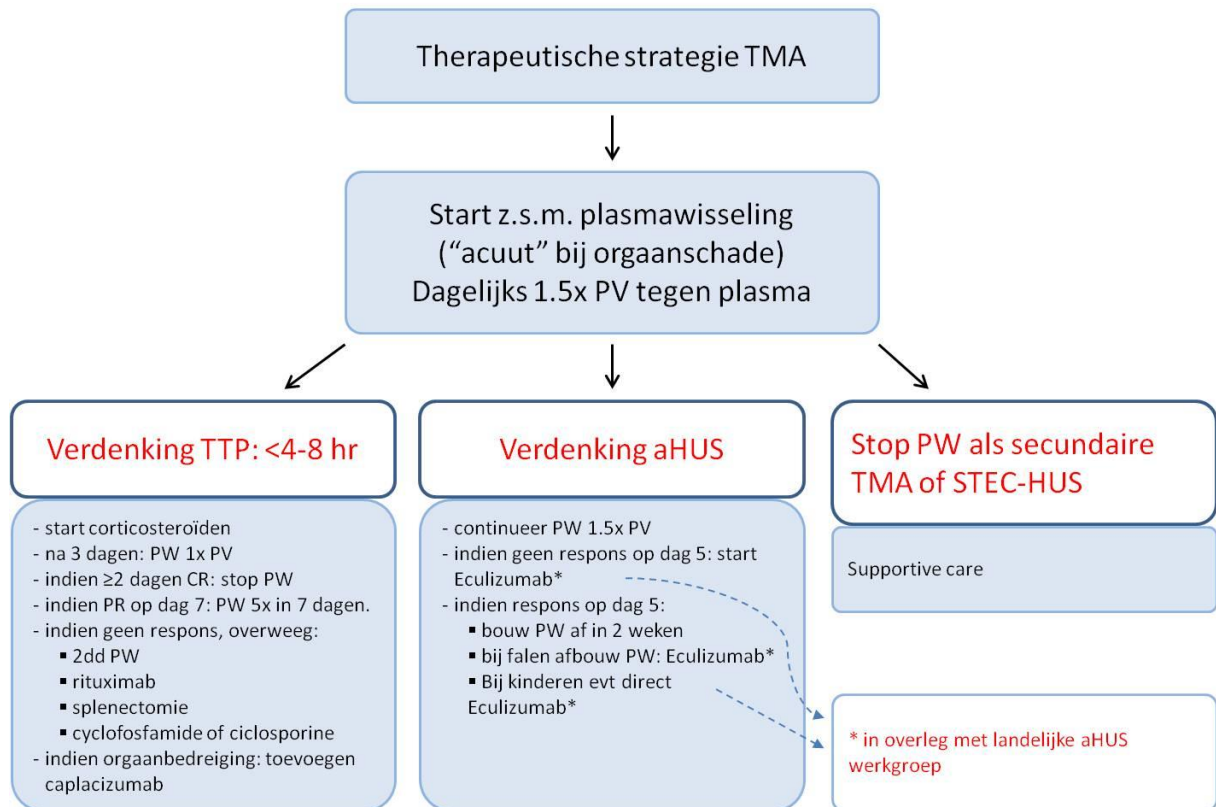
- Ook een TMA-beeld op basis van cobalamine C deficiëntie, de meest voorkomende vorm van vitamine B12 deficiëntie, wordt met name gezien bij jonge kinderen. Hierbij wordt een verhoogd serum homocysteïne alsmede een verhoogd methylmalonzuur gevonden.
- Opvallend in deze groep is de beschrijving van ernstige pulmonale hypertensie bij een subcategorie.
- Ook hier is een tijdige diagnose voor behandeling noodzakelijk.<sup>29</sup>
- De diagnose dient bevestigd te worden door DNA analyse van het cobalamine C coderende MMACHC gen.<sup>30</sup>

## 4. Behandeling

### 4.1 Welke initiële behandeling bij verdenking TMA is aangewezen in afwachting van aanvullende resultaten (figuur 5)?

- 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 crise (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 HELLP, omdat HELLP en pre-eclampsie qua symptomatologie met TTP of aHUS kunnen overlappen.<sup>10</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



Figuur 5. Behandelingschema bij TMA.  
PV = plasmavolume. PW = plasmawisseling.

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

- Bij een acute TTP is plasmawisseling levensreddend (SORT level A).<sup>31</sup> 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 een 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).<sup>14</sup>
- 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.<sup>32</sup> 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 zónder heparine (citraat antistolling als vervanger). Bovendien zal dagelijkse plasmawisseling bij voorkeur pas gestopt worden wanneer een alternatieve diagnose (zeer) waarschijnlijk is.
- Naast plasmawisseling is behandeling met corticosteroiden geïndiceerd (SORT level B).<sup>8</sup> Deze behandeling met corticosteroiden kan bij twijfel aan de diagnose en bij belangrijke contraïndicaties (infecties) worden uitgesteld totdat de diagnose TTP zeer waarschijnlijk is (bevestiging van afwezig ADAMTS13).
- Behandeling met caplacizumab: zie hiervoor 5.3.

- De uitslag van ADAMTS13 activiteit is van groot belang voor het opstellen van vervolgbeleid . Derhalve dient de behandelaar goede afspraken met het laboratorium te maken om te garanderen dat de uitslag van deze bepaling zo spoedig mogelijk, maar in ieder geval binnen 2 werkdagen, beschikbaar is.

#### 4.3 Behandeling van STEC HUS

- Bij STEC-HUS is er geen plaats voor plasmawisseling (plasmaferese/plasmafiltratie; SORT level B).<sup>31</sup>
- 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.<sup>33</sup>
- Bij STEC-HUS is er geen bewijs voor het gebruik van eculizumab (SORT level B).<sup>6</sup>

#### 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),<sup>31</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.
- 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 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>27</sup>

#### 4.5 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>10</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>11</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>34</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>9, 25</sup>

- Bij TMA na niertransplantatie dient de calcineurineremmer gestaakt te worden<sup>35</sup> 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 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 (>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 6 en hoofdstuk 6).<sup>36</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

### 5.1. Inleiding

Gezien acute noodsituatie met vaak snel verergerende orgaanschade dient plasmawisseling zo spoedig mogelijk gestart worden en dient niet gewacht te worden op de uitslag van ADAMTS13 als bevestiging van de diagnose. Kwaliteitseis voor het als centrum behandelen van TTP is dat te allen tijde (dag, nacht weekend) plasmawisseling kan starten uiterlijk 4-6 uur na (verdenking op) de diagnose TTP (kwaliteitseis I). Daarnaast dient een TTP behandelcentrum te allen tijde opvang en snelle start van behandeling te kunnen regelen voor een TTP patiënt uit de verwijzende ziekenhuizen (kwaliteitseis II). Tevens moet gewaarborgd zijn dat de ADAMTS13 uitslag binnen 48 uur bekend is (kwaliteitseis III).

Indien plasmawisseling niet per direct mogelijk is, dienen 2-3 units plasma toegediend te worden en dient de patiënt zo snel mogelijk overgeplaatst te worden naar een TTP behandelcentrum met plasmaferese mogelijkheid. Indien vervoer niet mogelijk is: dan overleg met TTP behandelcentrum over alternatieven.

Een systematische review uit 2007 heeft laten zien dat plasmawisseling ten opzichte van plasmainfusie effectiever is.<sup>14</sup>

### 5.2. Definities van respons TTP op behandeling

- **Complete respons (na 7 dagen)**  
Trombocyten  $>150 \times 10^9/L$  en LDH binnen normaalwaarden  $>2$  aaneengesloten dagen
- **Partiële respons (na 7 dagen)**  
>50% stijging van trombocyten en absoluut aantal  $\geq 60 \times 10^9/L$  zonder normalisatie  
én  
>50% daling van LDH vergeleken met uitgangswaarde zonder normalisatie  
én  
geen klinische achteruitgang
- **Geen respons (na 7 dagen)**  
Trombocyten  $<60 \times 10^9/L$   
en/of  
Trombocyten stijging  $<50\%$  en LDH daling  $<50\%$
- **Progressieve ziekte**  
Klinische achteruitgang met ontbreken herstel trombocyten en/of stijging LDH tijdens plasmaferese
- **Complete remissie**  
Trombocyten  $>150 \times 10^9/L$  en LDH binnen normaalwaarden, gedurende  $\geq 4$  weken aanhoudend na behandeling.
- **Recidief**  
Recidief ziekte na  $\geq 4$  weken complete remissie.

### 5.3. Initiële behandeling van TTP

- Bij neurologische symptomen, ernstige bloedingen (WHO graad 3-4) en bedreigde zwangerschap: onmiddellijk plasmawisseling (SORT level A).
- Plasmawisseling met plasma 1.5 keer plasmavolume gedurende 3 dagen, gevolgd door dagelijkse plasmawisseling met éénmaal plasmavolume gedurende 4 dagen totdat minimaal 2 dagen een complete respons bereikt is (SORT level A).<sup>37</sup>
- Behandeling met caplacizumab tot 30 dagen na laatste plasmaferese is veilig en effectief gebleken in de eerste lijnsbehandeling van TTP.<sup>38-40</sup> De voor plasmaferese benodigde plasma hoeveelheid neemt met meer dan 30% af, responsen treden sneller op met reductie van exacerbaties en de ziekenhuis- en de opnameduur wordt verkort. Wel is de kans op een recidief TTP in de periode na staken van het middel groter doordat de behandeling uitblijven van een immunologische respons maskeert. De optimale behandelduur van de patiëntengroep met een persistent verlaagd ADAMTS13 is derhalve nog niet helemaal duidelijk (stoppen of doorgaan na dag 30). De werkgroep is van mening dat calpacizumab als initiële behandeling aan de standaardbehandeling van plasmawisseling en corticosteroïden dient worden toegevoegd in geval van bedreigde vitale functies:
  - pulmonaal (beademing)
  - neurologische uitval: Glasgow Coma Scale score  $\leq 12$  of andere neurologische symptomen duidend op cerebrale a-/hypoperfusie
  - cardiale ischemie
  - trombose of bloedingen WHO graad 3-4 (SORT level A)
- 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 (kwaliteitseis V).
- Indien plasmawisseling niet onmiddellijk kan worden gestart: plasma-infusie met 2-3 EH plasma.
- Start prednison 1 mg/kg (of methylprednisolon 1 g/dag gedurende 3 dagen), na 2 weken afbouwen in 1 week (bij methylprednisolon na 3 dagen vervolgen met oraal prednison volgens hetzelfde schema).
- Tijdens prednison ulcusprofylaxe met proton pomp remmer
- Start foliumzuur 5 mg 1dd
- Rode bloedcel transfusie bij symptomatische anemie (Zie CBO Bloedtransfusie richtlijn 2011)
- Trombocytenconcentraat alleen bij levensbedreigende bloedingen (WHO graad 3-4) en niet preventief bij ingrepen of bloedingen WHO graad 1-2. Gezien de pathofysiologie is terughoudendheid met trombocytentransfusie gewenst. De negatieve invloed van trombocytentransfusie bij TTP is echter onzeker (SORT level C).<sup>37</sup>
- Er is geen plaats voor plasma-infusie als onderhoud/tapering (SORT level B).<sup>8</sup>
- Er zijn onvoldoende aanwijzingen om rituximab als eerstelijnsbehandeling in te zetten.<sup>41</sup>
- Indien ADAMTS13 antistof negatief bij ADAMTS13  $< 10\%$  zonder alternatieve verklaring voor het klinisch TMA beeld (zoals drug-induced TTP) moet gedacht worden aan de zeldzame vorm congenitale TTP. Bij een congenitale TTP is immuunsuppressieve behandeling niet zinvol en volstaat plasmainfusie in plaats van plasmawisseling. Belangrijk is om de diagnose te bevestigen middels mutatie-analyse. Zie verder 5.12.

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

- **Complete respons (minimaal 2 dagen bestaand)**
  - Stop plasmawisseling. NB de plasmawisselingen kunnen bij goede respons al na 5 dagen gestaakt worden

- Prednison in 2 weken afbouwen
- **Partiële respons**
  - Start 2e cyclus plasmawisseling, 5 wisselingen in 7 dagen, 1.0x plasmavolume
  - Prednison 1 mg/kg continueren (SORT level B)
  - Herhaal ADAMTS13 bepaling
- **Geen respons**
  - Overweeg intensiveren plasmawisseling: 2dd 1.0x plasmavolume
  - Prednison 1 mg/kg handhaven
  - Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/IV, 1x/week gedurende 4 weken (toediening na plasmawisseling) (SORT level B)<sup>42, 43</sup>
  - Herhaal ADAMTS13 bepaling
- **Progressieve ziekte**
  - Overweeg intensiveren plasmawisseling
  - Prednison 1 mg/kg handhaven
  - Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/IV, 1x/week gedurende 4 weken (toediening na plasmawisseling) (SORT level B)<sup>42, 43</sup> én start caplacizumab. Caplacizumab dient hier ter overbrugging tot intreden van immunologisch effect van rituximab en kan gestaakt worden bij bereiken van een complete remissie. Daar klinische remissie onder caplacizumab moeilijk te beoordelen wordt, is herstel van ADAMTS13 activiteit hierbij van belang (SORT level A).

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

- **Complete respons** (minimaal 2 dagen bestand)
  - Plasmawisseling stop
  - Prednison in 1 week afbouwen
- **Partiële respons**
  - Continueer plasmawisseling 5 wisselingen in 7 dagen, 1.0x plasmavolume
  - Handhaaf prednison 1 mg/kg (dosis onveranderd)
  - Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/IV, 1x/week gedurende 4 weken (toediening na plasmawisseling) (SORT level B)
- **Geen respons**
  - Overweeg intensiveren plasmawisseling: 2dd 1.0x plasmavolume
  - Prednison handhaven
  - Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/IV, 1x/week gedurende 4 weken (toediening na plasmawisseling) (SORT level B)<sup>42, 43</sup>
  - Overweeg splenectomie (SORT level C)
  - Overweeg als alternatief:
    - Cyclofosfamide pulse (600mg/m<sup>2</sup>) gift 1+2 a 1 week, gift 3-6 maandelijks (SORT level C)<sup>44</sup>
    - Ciclosporine A 4-6 mg/kg/dag in 2 dosis (SORT level C)<sup>45-47</sup>
- **Progressieve ziekte**
  - Overweeg intensiveren plasmawisseling: 2dd 1.0x plasmavolume
  - Prednison handhaven
  - Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/IV, 1x/week gedurende 4 weken (toediening na plasmawisseling) (SORT level B)<sup>42, 43</sup> én start caplacizumab. Caplacizumab dient hier ter overbrugging tot

intreden van immunologisch effect van rituximab en kan gestaakt worden bij bereiken van een complete remissie mét herstel van ADAMTS13 activiteit (SORT level A).

- Overweeg splenectomie (SORT level C)
- Overweeg als alternatief:
  - Cyclofosfamide pulse (600mg/m<sup>2</sup>) gift 1+2 à 1 week, gift 3-6 maandelijks (SORT level C)<sup>44</sup>
  - Ciclosporine A 4-6 mg/kg/dag in 2 dosis (SORT level C)<sup>45-47</sup>

## 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 EH plasma
  - Bij uitblijven verbetering binnen 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 ADAMTS13 antistoffen in remissie en/of afwezigheid ADAMTS13 (<10%) is een risicofactor voor recidief (RR 6.0 voor recidief binnen 1jaar).<sup>8, 16, 18</sup>

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

- a. Continueren, intensiveren, herstarten plasmawisseling
  - b. Rituximab
  - c. Splenectomie
  - d. Cyclofosfamide of ciclosporine
  - e. Indien bedreigde vitale functies: naast immuunmodulerende behandeling toevoegen caplacizumab
- a. **Plasmawisseling**

Continueren/ herstarten van plasmawisseling is van deze mogelijkheden het belangrijkste. Indien de TTP progressief is onder plasmawisseling dan is verdere intensivering van wisselingen (2dd/ophogen volume) aangewezen (SORT level B).<sup>8</sup>
  - b. **Rituximab**

Er zijn aanwijzingen dat toevoegen van rituximab aan plasmawisseling synergistisch kan werken en recidieven voorkomt (SORT level B).<sup>42, 43</sup> Rituximab dient aansluitend aan plasmawisseling toegediend te worden, gezien deze antistof anders door de plasmawisseling direct weer verwijderd wordt. Er zijn aanwijzingen dat onder plasmawisseling behandeling adequate rituximab spiegels trager bereikt worden.<sup>48</sup>
  - c. **Splenectomie**

Voor splenectomie zijn 2 studies verschenen met gunstige uitkomst bij progressieve/refractaire ziekte ondanks plasmawisseling en om recidieven te voorkomen.<sup>44, 49</sup>

In de studie van Kappers-Klunne uit 2005 met 9 patiënten met refractaire ziekte werd in 5 patiënten een snel klinisch herstel gezien. Één patiënt overleed aan progressieve ziekte.<sup>49</sup>

De Franse studie uit 2012 met 13 patiënten met progressieve ziekte laat een gunstige respons in 12 patiënten zien en 1 overleden patiënt een dag na splenectomie.<sup>44</sup> Gezien de snelle respons is er bij acuut bedreigde, refractaire ziekte een plaats voor splenectomie.

#### **d. Cyclofosfamide of ciclosporine**

Cyclofosfamide pulse therapie is als *salvage* therapie beschreven met gunstig resultaat in 5 patiënten (SORT level C).<sup>44</sup>

Ciclosporine toegevoegd aan plasmawisseling met een behandelduur van 6 maanden leek in 2 klinische prospectieve studies bijdragend aan respons. Vooralnog wordt dit alleen ingezet bij ontbreken van respons / progressieve ziekte (SORT level B).<sup>45-47</sup>

#### **e. Caplazicumab**

Zie 5.3.

### **5.8. Poliklinisch beleid en follow-up**

Poliklinisch na 3 en 6 maanden: ADAMTS13 herhalen om risico op relapse in te schatten. Patiënten met een laag ADAMTS13 (<10%) na bereiken van een complete respons hebben een 74% risico op recidief binnen 7 jaar. Pre-emptieve behandeling met rituximab is zeer efficiënt in het voorkomen van een recidief (voorkomt een recidief in 74% van de patiënten met een number needed to treat van 1.6) (SORT level B). Er zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen. Bij een persisterend verlaagd ADAMTS13 (<10%) is het advies om rituximab te overwegen (375 mg/m<sup>2</sup>, 4 giften, wekelijks).[51] Deze behandeling kan zo nodig herhaald worden indien na initiële respons het ADAMTS13 opnieuw daalt tot <10%.<sup>50</sup>

De TTP patiëntenvereniging geeft aan dat veel patiënten een lange nacontrole willen hebben (halfjaarlijks, kwaliteitseis IV). Patiënten met een doorgemaakte TTP hebben significant meer tekenen van depressie, verminderd concentratie vermogen, ervaren verlaagde vitaliteit en hebben een verhoogd mortaliteit. Ook komen hypertensie en andere auto-immuunziekten frequenter voor.<sup>51, 52</sup>

### **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).<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)

### **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 de preconceptionele fase voor een preconceptioneel onderzoek en advies.
- Patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van de te verwachten complicaties bij moeder en kind (zoals recidief TTP, pre-eclampsie en foetale dood). In een USA registratie van 16 zwangerschappen in 10 vrouwen verliepen 10 zwangerschappen (63%) zonder complicaties en leidden 13 (81%) zwangerschappen tot de geboorte van een gezond kind; recidief TTP trad in 2 zwangerschappen (12.5%) laat in de zwangerschap op.<sup>10, 53, 54</sup>
- Sterk verlaagde ADAMTS13 activiteit (<10%) geeft een grotere kans op complicaties bij zwangerschap. In deze situatie kan rituximab overwogen worden waarbij vanwege het passeren van de placenta het advies is om conceptie uit te stellen tot minimaal zes maanden na de laatste gift (zie ook 5.8).<sup>10, 55</sup>

### 5.11. Beleid bij zwangerschap na doorgemaakte TTP

In onderstaande tabel staan de adviezen met betrekking tot frequentie en bepalingen weergegeven.

Termijn	Handelingen
Vanaf 8 weken	Maandelijks RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT, ADAMTS13.
Vanaf 28 weken	Wekelijks RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT. Maandelijks ADAMTS13.
1e week postpartum	Dagelijks RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT. ADAMTS13.
2e en 3e week postpartum	2x per week RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT.
Bij stijging LDH, daling trombocyten	Dagelijks controle. ADAMTS13.
Bij (beginnende) TTP*	Start plasmawisseling + corticosteroiden (1 mg/kg) volgens protocol TTP behandeling.

\* Trombocyten  $<100 \times 10^9/L$ , Hb daling  $>0.5 \text{ mmol/L}$ , LDH stijging  $>20\%$ , fragmentocyten in de differentiatie.

### 5.12. Behandeling congenitale vorm van TTP

Lage tot afwezige ADAMTS13 activiteit zonder aanwezigheid van auto-antistoffen tegen ADAMTS13 wijst op de congenitale vorm van TTP, veroorzaakt door een homozygote of compound heterozygote ADAMTS13 genmutaties.<sup>18</sup> Behandeling is gericht op suppletie van functioneel ADAMTS13.

- In de acute episode: plasmainfusie 10-15 ml/kg. Bij volume intolerantie of neonatale hyperbilirubinemie kan ADAMTS13 suppletie middels plasmawisseling bereikt worden.
- In remissie: iedere 2-3 weken plasma-infusie (10-15 ml/kg plasma) om ontbrekende ADAMTS13 aan te vullen.<sup>56</sup>
- Het doel is streven naar normalisatie van trombocyten (SORT level C).
- Tijdens een zwangerschap wordt geadviseerd om vanaf 20 weken de plasmainfusies te intensiveren naar wekelijks. Tevens dient gestart te worden met ascal en ook met laag-moleculair gewichtsheparine in geval van obstetrische complicaties. De bevalling dient bij een termijn van 36-37 weken opgewekt te worden. Plasmainfusies dienen wekelijks tot 6 weken postpartum gecontinueerd te worden.<sup>10, 57</sup>

## 6. Behandelingsprotocol voor aHUS

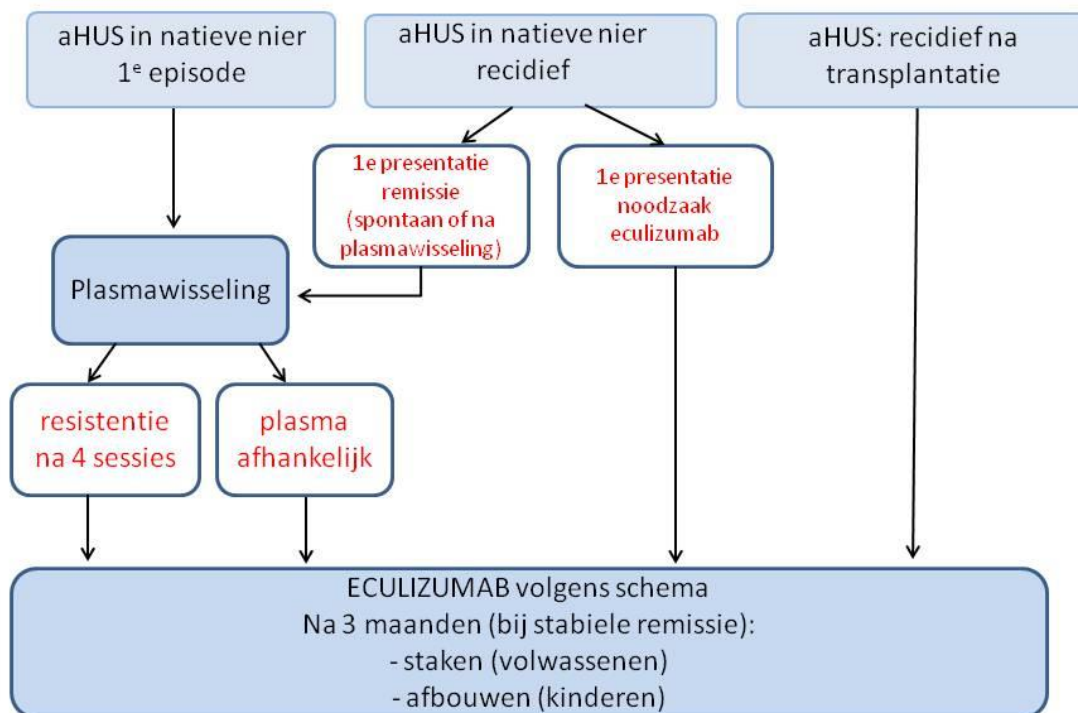
### 6.1. Inleiding

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 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>58</sup>
8. Levende donor nierdonatie heeft de voorkeur bij patiënten met aHUS.

## Figuur 6



## 6.2. Behandeling van eerste episode van aHUS

- Start plasmawisseling (1.5x plasmavolume) zo spoedig mogelijk (zie figuur 6, 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>32</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).

## 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 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.

## 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 *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 meningococcon voorafgaand aan plaatsing op wachtlijst voor niertransplantatie. Overweeg tevens vaccineren van gezinsleden.
- Vaccinatie tegen *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenza* 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 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 de behandelend 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).

### **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)

Eculizumab wordt altijd intraveneus toegediend.

<b>Gewicht</b>	<b>Eculizumab (IV) dosering en frequentie</b>
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).

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

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

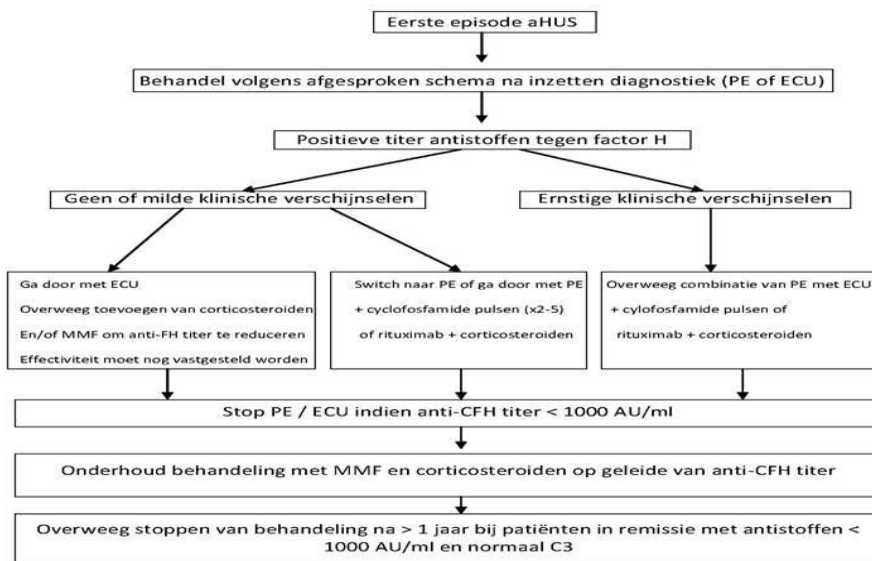
- Bij genetisch bewezen MCP mutatie zou op theoretische gronden plasmawisseling niet zinvol zijn. Als een recidief echter niet snel spontane remissie laat zien, dient plasmawisseling overwogen te worden omdat er vaak meerdere complementafwijkingen (zie 3.4: genetisch complement profiel, zogenaamd complementtype 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).

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

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. Behandelschema 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 corticosteroïden 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 cut-off waarde voor desbetreffende laboratorium valt 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 diagnostieklijst aHUS).
2. Bij verdenking aHUS: verricht 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 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.\*<sup>5</sup>

\*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.

### 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 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-maandelijke subcutane progesteron injecties (“prikpil”)
  - implantaten met progestageen (zoals Implanon)
  - orale progestagenen (zoals orgametril, norethisteron)

### 6.11. Zwangerschap na aHUS

In het algemeen is een zwangerschap voor een patiënte met aHUS een groot risico. 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 patiënten met zwangerschapswens te verwijzen naar één van de universitaire centra voor preconceptioneel onderzoek en advies.

## 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 en is de voorliggende richtlijn 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)

De huidige versie van deze richtlijn betreft een update van de in 2016 gepubliceerde richtlijn.

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. 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.

De patiëntgerichte SORT methode is aangehouden om de beschikbare studies, richtlijnen en expert opinies 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) 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.
- NfN: de richtlijn is op ... voor commentaar geplaatst op de website van de NfN. Alle leden werden verzocht binnen 2 maanden commentaar in te sturen. Op basis van het ontvangen

commentaar van .... leden zijn enkele kleine wijzigingen in de richtlijn aangebracht. Op de algemene ledenvergadering van de NfN tijdens de ..... wordt de richtlijn definitief geaccordeerd.

De commentaren vanuit de NVvH, en NfN werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. De richtlijn werd op .... door de richtlijnwerkgroep inhoudelijk vastgesteld.

#### **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 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.

## 8. Referenties

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421-447.
2. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654-666.
3. Gould LH, Bopp C, Strockbine N, et al. Recommendations for diagnosis of shiga toxin--producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(Rr-12):1-14.
4. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15-39.
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.
6. Menne J, Nitschke M, Stingele R, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *Bmj*. 2012;345: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.
8. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323-335.
9. 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.
10. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014;124(2):211-219.
11. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, 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.
12. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, 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.
13. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019;133(15):1644-1651.
14. 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.
15. 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.
16. Verbij FC, Fijnheer R, Voorberg J, Sorvillo N. Acquired TTP: ADAMTS13 meets the immune system. *Blood Rev*. 2014;28(6):227-234.
17. Hulstein JJ, Rison CN, Kappers-Klunne MC, 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.
18. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112(1):11-18.
19. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):203-208.

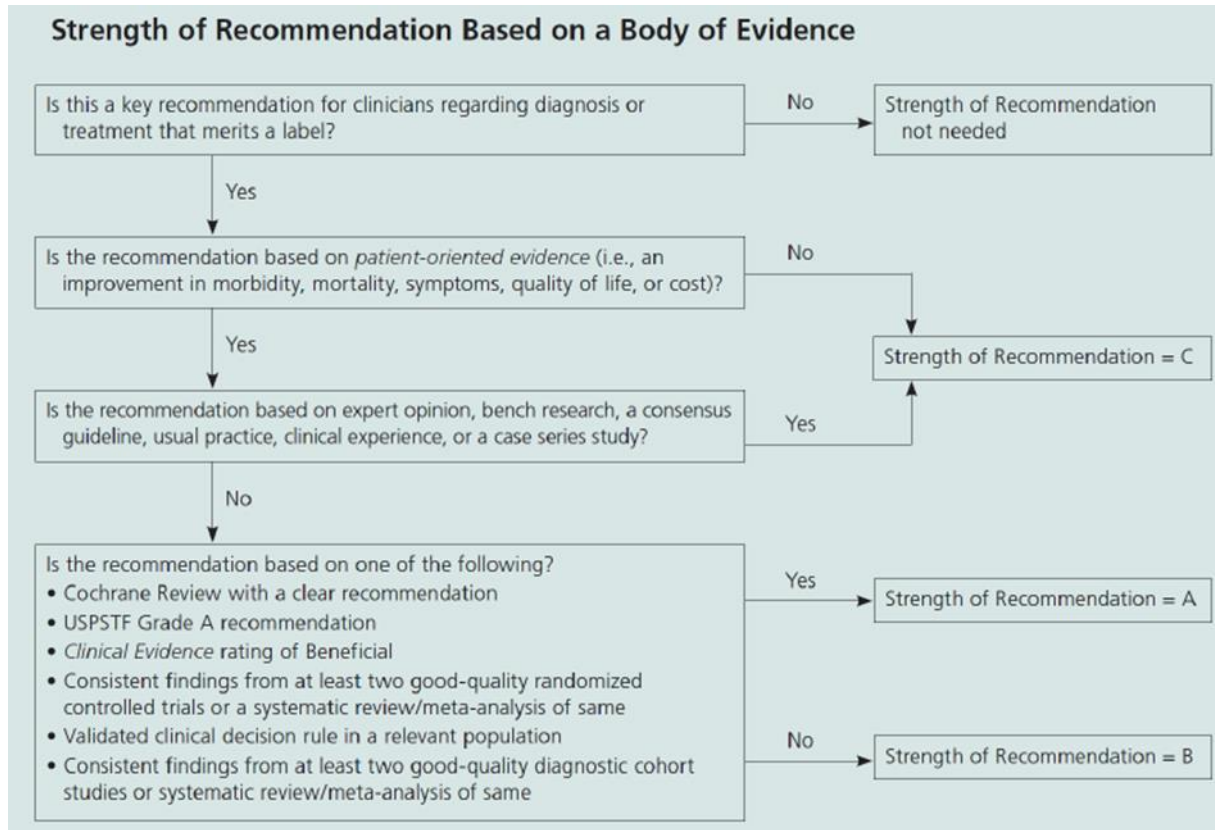
20. Burin des Roziers N, Chadebech P, Bodivit G, et al. Red blood cell Thomsen-Friedenreich antigen expression and galectin-3 plasma concentrations in Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Transfusion*. 2015;55(6 Pt 2):1563-1571.
21. de Loos F, Huijben KM, van der Kar NC, 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.
22. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676-1687.
23. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, 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.
24. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):475-486.
25. van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, et al. von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1999;93(11):3798-3802.
26. Bennett CL, Kim B, Zakarija A, 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.
27. Jacob S, Dunn BL, Qureshi ZP, 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.
28. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013;45(5):531-536.
29. Komhoff M, Roofthoof MT, Westra D, et al. Combined pulmonary hypertension and renal thrombotic microangiopathy in cobalamin C deficiency. *Pediatrics*. 2013;132(2):e540-544.
30. Van Hove JL, Van Damme-Lombaerts R, Grunewald S, et al. Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy. *Am J Med Genet*. 2002;111(2):195-201.
31. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, 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.
32. 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.
33. 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.
34. Brecher ME, Hay SN, Park YA. Is it HIV TTP or HIV-associated thrombotic microangiopathy? *J Clin Apher*. 2008;23(6):186-190.
35. 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.
36. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169-2181.
37. 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.
38. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511-522.



39. 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).
40. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335-346.
41. Sun L, MJP, Li A., et al. Predictors of Relapse and Efficacy of Rituximab in Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): A Multi-Institutional Registry-Based Analysis. *Blood (ASH abstract)*. 2018;132(375).
42. 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.
43. 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.
44. Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, 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.
45. Cataland SR, Jin M, Lin S, 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):486-493.
46. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, 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.
47. Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, 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):146-149.
48. 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.
49. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2005;130(5):768-776.
50. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018;132(20):2143-2153.
51. George JN. TTP: long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):548-552.
52. Han B, Page EE, Stewart LM, et al. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2015;90(8):709-714.
53. Jiang Y, McIntosh JJ, Reese JA, et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014;123(11):1674-1680.
54. 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.
55. 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.
56. Loirat C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):216-224.
57. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(7):774-779.
58. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(12):3337-3354.

## 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*

Frederike Bemelman, internist-nefroloog

Tonny Bouts, kinderarts-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*

Stefan Berger, internist-nefroloog

Valentina Gracchi, kinderarts-nefroloog

### *UMC Utrecht*

Mandy Keijzer, kinderarts-nefroloog

Arjen van Zuijlen, 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.