

Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie – onderdeel behandeling en diagnostiek TTP

Dit document bevat het door NVvH leden geaccordeerde onderdeel 'diagnostiek en behandeling van TTP' uit de TMA richtlijn versie maart 2026 en wordt in pdf-vorm alvast gepubliceerd in afwachting van de commentaarfase door NfN op de overige (CaHUS) hoofdstukken uit deze TMA richtlijn.

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

GEAUTORISEERD DOOR:

Nederlandse Vereniging voor Hematologie

AUTORISATIEDATUM:

23 maart 2026

FINANCIERING

Nederlandse Vereniging voor Hematologie
Nederlandse Federatie voor Nefrologie

Colofon

RICHTLIJN

©Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Email: bestuur@hematologienederland.nl

©Richtlijnencommissie Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN)

Moreelsepark 1, 3511 EP Utrecht

Tel 088-7705500

Email: secr@nefro.nl

SAMENSTELLING RICHTLIJNWERKGROEP

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

Dr. S.J. Bernelot Moens, internist-hematoloog (s.j.bernelotmoens@amsterdamumc.nl)

Dr. P.A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog (p.teboekhorst@erasmusmc.nl)

Dr. D. Evers, internist-hematoloog, voorzitter (dorothea.evers@radboudumc.nl)

Dr. R. Fijnheer, internist-hematoloog (r.fijnheer@meandermc.nl)

Dr. M. Jalink, internist-hematoloog (m.jalink@lumc.nl)

Dr. T. Netelenbos, internist-hematoloog (t.netelenbos@hagaziekenhuis.nl)

Namens de richtlijnencommissie van de NfN:

Dr S.C. Meijvis, internist-nefroloog (s.c.a.meijvis@umcutrecht.nl)

Namens de landelijke werkgroep aHUS¹:

Prof. dr. N. van de Kar, kindernefroloog (nicole.vandekar@radboudumc.nl)

Dr C. Duineveld, internist-nefroloog (caroline.duineveld@radboudumc.nl)

Patiënten platform:

TTP patiëntenvereniging (Stichting Zeldzame Bloedziekten): Dhr L. Neijenhuis
(neijenhuis_8@msn.com)

Nierpatiënten-Vereniging Nederland (NVN): Dhr. R de Wildt (dewildt@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).

¹ Hoofdstuk 9.1 bevat de volledige samenstelling van de landelijke werkgroep aHUS.

Inhoudsopgave

Inhoud

5. Immuungemedieerde TTP (i-TTP): diagnostisch en therapeutisch beleid	4
5.1 Inleiding	4
5.2 Definities van respons i-TTP op behandeling	4
5.3 Initiële behandeling van i-TTP	4
5.4 Evaluatie en vervolgbeleid	8
5.5 Recidief i-TTP	10
5.6 Achtergrond behandeling van progressieve, recidief en refractaire i-TTP	10
5.7 Poliklinisch beleid en follow-up	12
6. Congenitale TTP (cTTP): diagnostisch en therapeutisch beleid	14
6.1. Ziektekenmerken congenitale TTP	14
6.2. Diagnostiek congenitale TTP	14
6.3. Behandeling congenitale TTP	15
7. TTP en (wens tot) zwangerschap: diagnostisch en therapeutisch beleid	18
7.1. Diagnostiek van een eerste acute TTP episode optredend tijdens de zwangerschap	18
7.2. Behandeling van <i>immuungemedieerde</i> TTP in de zwangerschap	18
7.3. Vervolgbehandeling van <i>immuungemedieerde</i> TTP in de zwangerschap	19
7.4. Monitoring tijdens zwangerschap na eerder doorgemaakte <i>immuungemedieerde</i> TTP	19
7.5. Beleid rond de partus en neonatale controle na eerder doorgemaakte <i>immuungemedieerde</i> TTP	20
7.6. Anticonceptie na i-TTP	21
7.7. Mogelijkheid voor zwangerschap na eerder doorgemaakte <i>immuungemedieerde</i> TTP	21
7.8. Beleid bij <i>congenitale</i> TTP in de zwangerschap	21
9. Referenties	23
Bijlage 1 – SORT Grading	30
Bijlage 2 – Kwaliteitseisen voor een centrum voor de behandeling van TTP	33
Bijlage 3 – Behandelcentra in NL met toegang tot caplacizumab	34
Bijlage 4 – Berekening totaal bloedvolume	35

5. Immuungemedieerde TTP (i-TTP): diagnostisch en therapeutisch beleid

5.1 Inleiding

Gezien acute noodsituatie met vaak snel verergerende orgaanschade dient plasmawisseling zo spoedig mogelijk gestart te worden en dient niet gewacht te worden op de uitslag van ADAMTS13 activiteit 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).

Niet alle centra in NL beschikken over 24/7 plasmaferese faciliteiten. In geval plasmawisseling niet per direct mogelijk is, dient patiënt zo snel mogelijk overgeplaatst te worden naar een TTP behandelcentrum met 24/7 plasmaferese mogelijkheid en kan overbrugd worden middels toediening van (minimaal 2-3 eenheden) plasma. Indien vervoer niet mogelijk is: overleg met TTP behandelcentrum over alternatieven.

5.2 Definities van respons i-TTP op behandeling

Respons	Voorwaarden
Hematologische complete respons (vanaf dag 7), hCR	- Trombocyten $>150 \times 10^9/L$ - LDH $\leq 1.5 \times ULN$ >2 aaneengesloten dagen
Immunologische respons, iCR	- Hematologische complete respons - ADAMTS13 activiteit $\geq 10\%$
Hematologische remissie	- hCR aanhoudend >30 dagen na laatste plasmaferese en caplacizumab gift
Immunologische remissie	- iCR aanhoudend >30 dagen na laatste plasmaferese en caplacizumab gift
Hematologisch recidief	- T $<150 \times 10^9/L$ na aanvankelijk hCR
Immunologisch recidief	- ADAMTS13 activiteit $<10\%$ na aanvankelijk iCR
Geen respons	- 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

Definities gebaseerd op Cuker et al, Blood 2021,¹ met als aanpassing de afwezigheid in onderscheid tussen een exacerbatie ('vroeg recidief', namelijk <4 weken na laatste plasmaferese en anti-VWF therapie) en recidief (>4 weken na laatste plasmaferese en anti-VWF therapie).

5.3 Initiële behandeling van i-TTP

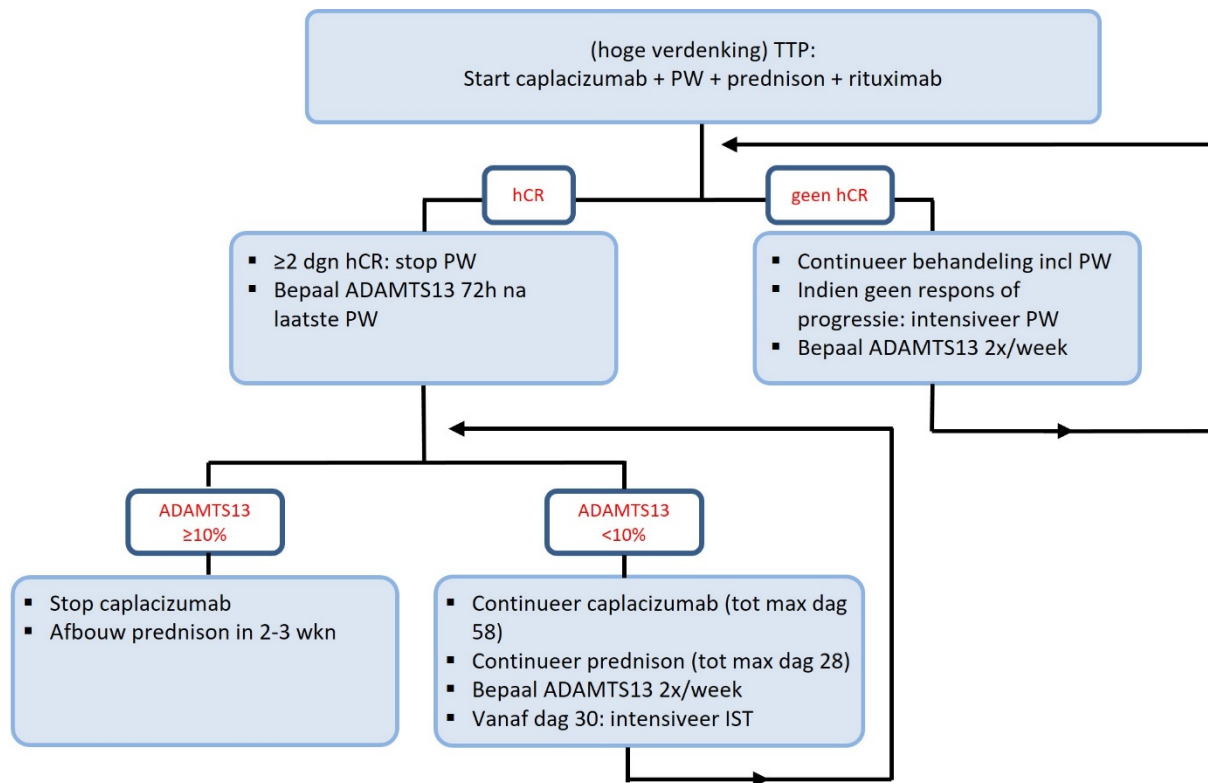
Bij een hoge verdenking op acute verworven (=immuungemedieerde) TTP (i-TTP), corresponderend met een PLASMIC score van 6 of 7,² is het noodzakelijk om direct behandeling te starten om

(verdere) orgaanschade te voorkomen. Gezien het snel progressieve karakter van de aandoening dient bevestiging van een ADAMTS13 activiteit <10% niet afgewacht te worden.

De initiële behandeling van verworven TTP bestaat uit:

1. Substitutie van ADAMTS13 en verwijdering van inhiberende antistoffen middels plasmawisselingen;
2. Immunosmodulatie middels prednison en rituximab;
3. Inhibitie van trombotische micro-angiopathie middels caplacizumab.

Figuur 5 illustreert schematisch het behandelingschema van verworven TTP.



Figuur 5. Behandelingschema verworven TTP.

PW = plasmawisseling. hCR = hematologische complete respons.

Plasmawisseling

- In geval van neurologische symptomen, orgaanschade en bedreigde zwangerschap is plasmawisseling levensreddend en dient dit *onmiddellijk* gestart te worden (SORT level A). Ook bij twijfel over de diagnose dient patiënt zo snel mogelijk behandeld te worden als TTP met plasmawisseling.

In een systematische review is aangetoond dat plasmawisseling superieur is ten opzichte van plasma-infusie (relatieve risico 0.31, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.12–0.79) (SORT level A).³

Indien plasmawisseling echter niet (direct) beschikbaar is: infundeer 2-3 EH plasma en plaats patiënt zo snel mogelijk over naar een centrum met plasmaferese mogelijkheid en beschikbaarheid caplacizumab (zie bijlage 3). Plasmafiltratie kan overwogen worden als alternatief voor een eerste plasmaferese indien niet direct beschikbaar.

- Plasmavolume:
 - Start met dagelijks 1.0-1.5 maal het plasmavolume^{4,5}
 - Verlaag na 3 dagen het plasmavolume naar 1.0 maal (SORT level A)
 - Bereken het te wisselen plasmavolume, zie voor details formules en monogram bijlage 4:
 - Volwassenen ≥14 jaar: Nadler formule⁶
 - Kinderen ≤14 jaar: Linderkamp monogram⁷

- Duur plasmawisseling:
 - In ieder geval de eerste 3 dagen dagelijks plasmawisseling en daarna op geleide van snelheid hematologisch herstel.
 - Stop met plasmawisseling zodra er minimaal 2 dagen achtereen sprake is van een hematologische complete respons.
- Techniek: 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 von Willebrand factor, zoals aangetoond in een kleine Nederlandse studie.⁸ Bij de gepubliceerde klinische studies met eindpunt mortaliteit is vaak onduidelijk of plasmaferese of plasmafiltratie is toegepast. Plasmaferese heeft als voordeel dat er geen heparine nodig is. Indien (acute) behandeling alleen met plasmafiltratie uitgevoerd kan worden, zal dit gezien de meestal ernstige trombopenie uitgevoerd moeten worden zonder heparine (citraat antistolling als vervanger). Bovendien zal dagelijkse plasmawisseling bij voorkeur pas gestopt worden wanneer een alternatieve diagnose (zeer) waarschijnlijk is.
- Infusietoegang: Bij voorkeur wordt de centraal veneuze catheter geplaatst vooraf aan de eerste gift caplacizumab óf vindt plasmaferese plaats middels perifere veneuze toegang. Het eerste kan echter in de praktijk leiden tot vertraging in toediening van een eerste dosis caplacizumab. Derhalve kan het zijn dat, zeker bij een fulminante trombo-ischemische presentatie van TTP, het (theoretisch) bloedingsrisico van CVC plaatsing na reeds een gift caplacizumab geaccepteerd moet worden.

Caplacizumab

Caplacizumab is een gehumaniseerd nanobody dat bindt aan het A1-domein van het von Willebrand factor (VWF) eiwit. Door deze binding wordt de interactie van VWF met het glycoproteïne Ib-IX-V op de trombocyt voorkomen waardoor het micro-angiopathische proces een halt wordt toegeroepen. Op deze manier dient het middel ter overbrugging tot intreden van immunologisch effect van prednison en eventueel andere immunosuppressieve middelen. Belangrijkste bijwerking inherent aan dit mechanisme is het optreden van bloedingen, welke over het algemeen als niet-ernstig classificeren. Het risico op ernstige bloedingen bedraagt ongeveer 2% en het risico op een ernstige intracerebrale bloeding onder caplacizumab <1%.⁹ De richtlijncommissie is van mening dat het middel (relatief) gecontra-indiceerd is bij een TTP gepaard gaande met levensbedreigende bloedingen (WHO graad 3-4). Er ontbreekt bewijs over gebruik van caplacizumab bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico, zoals bij gebruik van profylactische of therapeutische antistolling of in geval van TTP-gerelateerde cerebrale ischemische haarden met (risico op) hemorrhagische transformatie. De werkgroep is van mening dat terughoudendheid hier geboden is. Met betrekking tot antistolling kan een praktische benadering zijn om caplacizumab zo snel mogelijk na coupering van antistolling te starten. Bij cerebrale bloedingen dient men zeer terughoudend te zijn; de uitgebreidheid van de cerebrale ischemie versus het bloedingsvolume en de verwachte progressie van beide onder behandeling van caplacizumab dienen hierbij tegen elkaar afgewogen te worden.¹⁰ Overleg met de landelijke TTP werkgroep wordt in deze uitzonderlijke situaties sterk geadviseerd.

Behandeling met caplacizumab tot maximaal 58 dagen na laatste plasmaferese is veilig en effectief gebleken in de eerste lijnsbehandeling van TTP.¹¹⁻¹⁶ De voor plasmaferese benodigde hoeveelheid plasma neemt met meer dan 30% af, responsen treden sneller op met reductie van exacerbaties en de ziekenhuis- en opnameduur wordt verkort. Wel is de kans op een recidief TTP in de periode na staken van het middel groter indien geen immunologische complete respons (=ADAMTS13 activiteit $\geq 10\%$) is bereikt. De werkgroep is van mening dat caplacizumab als initiële behandeling aan de standaardbehandeling van plasmawisseling en corticosteroiden bij alle patiënten dient te worden toegevoegd.

- Indicatie: sterke verdenking op of reeds bewezen TTP (ADAMTS13 activiteit <10%). Bij gereede twijfel over de diagnose TTP én afwezigheid van orgaanischemie wordt behandeling met prednison

en plasmaferese opgestart in afwachting van de ADAMTS13 activiteit. Indien ADAMTS13 activiteit <10% blijkt te zijn, wordt alsnog caplacizumab aan de behandeling toevoegen.

Behoudens enkele case reports zijn er geen gegevens over veiligheid van caplacizumab tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding, zie voor details hoofdstuk 7.¹⁷⁻¹⁹

- Dosis:
 - Dag 1:
 - 10 mg IV eenmalig toedienen 0-6 uur voorafgaand aan plasmawisseling
 - 10 mg SC eenmalig toedienen direct aansluitend aan plasmawisseling
 - Vanaf dag 2 na laatste plasmawisseling:
 - 10 mg SC dagelijks toedienen direct aansluitend aan plasmawisseling
- Duur: deze is afhankelijk van het moment van bereiken van een immunologische respons (=ADAMTS13 activiteit ≥10%). Zodra bereikt, wordt caplacizumab gestaakt.²⁰ De behandelduur wordt uiterlijk 58 dagen gecontinueerd, ook indien nog geen immunologische respons is bereikt. Indien echter op dag 58 ook nog geen hematologische respons is bereikt, overweeg continueren en intensiever waar mogelijk immunosuppressieve behandeling. Overleg in deze situatie *altijd* met de TTP werkgroep over vervolg van behandeling (bij voorkeur middels privacy-veilige TTP Doctolib app). Alle TTP behandelcentra zijn via een afgevaardigde vertegenwoordigd in de landelijke TTP werkgroep en hebben toegang tot deze app (kwaliteitseis VI; zie voor centra bijlage 3).
- Toetsing gebruik: Behandeling met caplacizumab dient altijd overlegd te worden met en getoetst te worden door de TTP werkgroep (middels privacy-veilige TTP Doctolib app). Indien overleg vóóraf aan start niet mogelijk is (nacht, weekend, zeer spoedeisende situatie) dient dit uiterlijk de eerstvolgende werkdag plaats te vinden (kwaliteitseis V).

Caplacizumab bij kinderen <18 jaar

- Er zijn beperkte data over de behandeling met caplacizumab bij kinderen met verworven TTP; de inclusieleeftijd in de gepubliceerde fase 2 en fase 3 trials was vanaf 18 jaar.^{11, 13} Het gebruik van caplacizumab bij kinderen met TTP is beschreven in meerdere case reports.^{15, 21-24} De behandeling met caplacizumab bij verworven TTP bij kinderen vanaf 12 jaar met een lichaamsgewicht boven de 40 kg is gebaseerd op een farmacokinetisch-farmacodynamisch populatiemodel en goedgekeurd door de EMA. Behandeling met caplacizumab dient altijd getoetst te worden door de TTP werkgroep (middels privacy-veilige TTP Doctolib app).
- Er zijn nog minder data omtrent gebruik van caplacizumab in de behandeling van verworven TTP bij kinderen <12 jaar en met een lichaamsgewicht <40 kg. Volgens een vervolgstudie op bovengenoemd simulatiemodel induceert een dosis van 5 mg bij kinderen >2 jaar en <40 kg een caplacizumab exposure en suppressie van vWF:Ag levels vergelijkbaar met levels in volwassenen.²⁵ Een case series uit de UK met daarin vier patiënten, de jongste patiënt 33 maanden oud, toonde effectiviteit en veiligheid.²⁶ Het is wenselijk om contact op te nemen met de TTP werkgroep hoe caplacizumab voor deze leeftijdsgroep kan worden ingezet bij de behandeling.

Prednison

- Startdosis is prednison 1 mg/kg. In geval van immunologische respons (ADAMTS13 activiteit >10%) dosis afbouwen in 2-3 weken. Indien na 4 weken nog geen iCR is bereikt, ook dan prednison afbouwen tot 0 mg en start alternatieve medicatie na 4 giften rituximab (zie 5.4).
- Indien gestart is met methylprednisolon 1 gram 1dd gedurende 3 dagen, hierna vervolgen met oraal prednison 1 mg/kg met duur en afbouwschema zoals hierboven.
- In geval van gerede twijfel aan de diagnose TTP en belangrijke contra-indicaties (infecties) kan start van corticosteroïden worden uitgesteld totdat de diagnose TTP zeer waarschijnlijk is (bevestiging van ADAMTS13 activiteit <10%).

Rituximab

- Rituximab is sinds de voorlaatste richtlijnversie (oktober 2024) onderdeel van de eerstelijns behandeling en wordt ook hiervoor vergoed, gericht op het bespoedigen van een immunologische respons.
- Start na confirmatie van diagnose TTP (ADAMTS13 activiteit <10%) met rituximab 375 mg/m², totaal 4 giften 2x/week (dag 1,4,8,11, schema aanhouden ook na bereiken van hCR en dus staken van plasmafereze). De uitslag van de anti-ADAMTS13 antistoffen diagnostiek wordt hiervoor niet afgewacht, tenzij een zeer reële verdenking op cTTP of (relatieve) contra-indicatie voor toevoegen van rituximab zoals in een zwangerschap.
- In geval van start rituximab dient gescreend te worden op een actieve of doorgemaakte infectie met hepatitis B en zo nodig profylaxe gestart te worden conform landelijke richtlijnadviezen.²⁷
- Rituximab doseringen die vallen in de periode waarin ook plasmafereze plaatsvindt dienen direct aansluitend aan de plasmawisseling toegediend te worden om de klaring te beperken. Alhoewel het doseringsinterval van rituximab geen effect heeft op de snelheid van bereiken en diepte van B-cel depletie en de klinische meerwaarde onbekend is, wordt met een 2x/week schema in vergelijking met wekelijkse toedieningen sneller adequate dalspiegels van rituximab bereikt met theoretisch geredeneerd dan ook een versneld bereiken van immunologische respons.²⁸ Het is niet erg aannemelijk dat de beperkte klaring van rituximab middels plasmafereze een negatief effect heeft op bereiken van immunologische respons, o.a. gezien lagere doseringen rituximab ook effectief lijken in TTP en perifere B-cel depletie wel adequaat optreedt met rituximab tijdens plasmawisseling.^{28, 29}

Overige maatregelen:

- Met de introductie van caplacizumab is er geen indicatie voor aspirine of andere trombocyten aggregatieremmers bij cardiale ischemie/CVA.
- Foliumzuur 1dd 5 mg tot het bereiken van een complete hematologische respons.
- Protonpompremmer tijdens de volledige behandeling met prednison, inclusief afbouwen.
- Erythrocytentransfusie bij symptomatische anemie (Zie CBO Bloedtransfusie richtlijn 2020).
- Trombocytenconcentraat alleen bij levensbedreigende bloedingen (WHO graad 3-4) en niet preventief bij ingrepen of bloedingen WHO graad 1-2. Gezien de pathofysiologie van TTP is terughoudendheid met trombocytentransfusie gewenst. De negatieve invloed van trombocytentransfusie bij TTP is echter onzeker (SORT level C).³⁰
- Er is geen plaats voor plasma-infusie als onderhoud/tapering (SORT level B), uitgezonderd tijdens de zwangerschap (zie voor details hoofdstuk 7).
- Indien ADAMTS13 antistoffen niet aantoonbaar blijken bij ADAMTS13 activiteit <10% en er geen alternatieve verklaring bestaat voor het klinisch TMA beeld (zoals drug-induced TTP) moet gedacht worden aan de zeldzame vorm congenitale TTP. Voor details van dit ziektebeeld en behandeling, zie hoofdstuk 6.

5.4 Evaluatie en vervolgbeleid

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

Indien hematologische complete respons wordt plasmawisseling gestaakt. 72 uur na de laatste plasmawisseling wordt ADAMTS13 activiteit bepaald (NB dit interval dient ter voorkoming van een foutief-normaal resultaat voor ADAMTS13 activiteit als gevolg van ADAMTS13 substitutie terwijl nog wel actieve TMA). Indien sprake is van een immunologische complete respons (ADAMTS13 activiteit ≥10%) wordt caplacizumab gestaakt en gestart met afbouw prednison tot 0 mg in 2-3 weken. Indien geen sprake is van een immunologische complete respons worden caplacizumab en prednison gecontinueerd (SORT level B). ADAMTS13 activiteit wordt 2x/week bepaald tot een immunologische complete respons bereikt is, waarbij gehandeld wordt zoals hierboven beschreven.

In geval van geen respons of progressieve ziekte kan overwogen worden om de plasmawisselingen te intensiveren (2dd à 1.0 plasmavolume).

Men dient zich te realiseren dat het bereiken van een hematologische respons onder het gebruik van caplacizumab geen betekenis meer heeft ten aanzien van immunologische ziektecontrole. Het bereiken van een immunologische respons, welke beoordeeld wordt aan de hand van de ADAMTS13 activiteit, is de cruciale doelstelling van de behandeling geworden.

Bovenstaande is schematisch weergegeven in figuur 6 en per type respons samengevat in onderstaande tabel.

Evaluatie	Beleid
Hematologische complete respons (minimaal 2 dagen achtereen)	<ul style="list-style-type: none"> - Stop plasmawisseling - Bepaal ADAMTS13 activiteit 72 uur na laatste plasmawisseling - Indien immunologische respons: <ul style="list-style-type: none"> * stop caplacizumab * afbouw prednison in 2-3 weken * herhaal ADAMTS13 activiteit uiterlijk 6 weken na laatste gift caplacizumab - Indien geen immunologische respons: <ul style="list-style-type: none"> * continueer caplacizumab * continueer prednison 1 mg/kg (tot maximaal 4 weken) * maak de gestarte rituximab behandeling af, zie boven * herhaal ADAMTS13 activiteit 2x/week tot $\geq 10\%$. Handel dan als onder immunologische respons.
progressieve ziekte of (vanaf dag 7) geen hematologische complete respons	<ul style="list-style-type: none"> - overweeg intensiveren plasmawisseling (2 dd 1.0x plasmavolume) - Prednison 1 mg/kg continueren - Maak de gestarte rituximab behandeling af, zie boven. - Herhaal ADAMTS13 activiteit 2x/week - (her)evalueer voor onderliggende secundaire factoren - Zodra bereiken hematologische complete respons: volg dit beleid

Evaluatie en vervolgbeleid nadien:

- Wanneer op dag 30 nog geen complete immunologische respons is bereikt:
 - wordt op basis van steroïd-refractairiteit prednison 1 mg/kg (snel) afgebouwd tot 0 mg (SORT level C).
 - dient 2^e lijnsbehandeling met additionele immunosuppressiva sterk overwogen te worden. De bewijsvoering per middel is beperkt en gecontroleerde studies naar effectiviteit ontbreken. Van de onderstaande middelen zijn observationele data gepubliceerd (voor bespreking van bewijsvoering per middel, zie paragraaf 5.6):
 - Azathioprine
 - Bortezomib
 - Cyclofosfamide pulse (600mg/m² IV) gift 1+2 à 1 week, gift 3-6 maandelijks (SORT level C)
 - Daratumumab
 - Obinutuzumab
 - Splenectomie. NB indien recent rituximab is gegeven, noodzakelijke vaccinaties uitstellen tot 6 maanden na splenectomie met controle van antistof respons.
 - Vincristine IV 2 mg op dag 1 en 1 mg op dag 4 en 7 (SORT level C)

De werkgroep heeft op basis van gerapporteerde responspercentages, mediane tijd tot respons en bijwerkingen profiel de voorkeur voor cyclofosfamide, daratumumab, vincristine of splenectomie. Daratumumab is op moment van publicatie van deze versie van de richtlijn niet vergoed voor deze indicatie.

In geval van behandel mogelijkheden binnen studieverband heeft dit de voorkeur.

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

5.5 Recidief i-TTP

- **Milde klinische presentatie zonder neurologische/cardiale symptomen met trombocyten $>80 \times 10^9/L$**
 - Prednison 1 mg/kg gedurende 2 weken en maximaal 3 weken. Daarna in 2-3 weken afbouwen.
 - Dagelijks infusie van 2-3 EH plasma.
 - (herhaling van) rituximab (375 mg/m², geen voorkeur voor 1x/week of 2x/week toediening, totaal 4 giften, SORT level C). Indien recente behandeling met rituximab en/of indien nog een diepe B-cel lymfopenie bestaat, lijkt de rationale voor herhaling van rituximab beperkt, alhoewel gerichte data hierover ontbreekt.
 - Bij uitblijven verbetering binnen 72 uur: plasmawisseling.
 - Bepaal ADAMTS13 activiteit 2x/week. Bij geen herstel $\geq 10\%$: start additionele immunosuppressieve therapie. Keuze afhankelijk van eerdere behandelingen en respons, voor opties zie onder initiële behandeling.
- **Bij trombocyten $<80 \times 10^9/L$**
 - Herstart primaire behandeling
 - Indien recidief ≥ 1 maand na laatste dosis caplacizumab: herstart primaire behandeling middels plasmawisseling, prednison en caplacizumab (zie paragraaf 5.3). Keuze voor of en welke additionele immunosuppressieve therapie, inclusief herhalen van rituximab, is afhankelijk van (interval na) eerdere behandelingen en respons (voor opties zie paragraaf 5.4).
 - Indien recidief ≤ 1 maand na laatste dosis caplacizumab: herstart prednison en plasmaferese, intensiever immunosuppressieve therapie, vervolg ADAMTS13 activiteit 2x/week, en overleg laagdrempelig met de TTP werkgroep, ook in kader wel/geen herstart van caplacizumab (middels privacy-veilige TTP Doctolib app). Keuze immunosuppressieve therapie afhankelijk van eerdere behandelingen en respons (voor opties zie paragraaf 5.4).
- **Bij ≥ 2 recidieven**
 - Overweeg splenectomie (SORT level C) of (additionele) immunosuppressieve behandeling bij patiënt in remissie. Keuze afhankelijk van eerdere behandelingen en respons, voor opties zie onder paragraaf 5.4. NB indien recent rituximab is gegeven, noodzakelijke vaccinaties uitstellen tot 6 maanden na splenectomie met controle van antistof respons.

5.6 Achtergrond behandeling van progressieve, recidief en refractaire i-TTP

Persisteren/recidiveren van ADAMTS13 activiteit $<10\%$ is een risicofactor voor een klinisch recidief TTP.^{31, 32}

Voor klinisch progressieve ziekte/klinisch recidief gelden een drietal interventies:

1. Continueren, intensiveren, herstarten plasmawisseling. Continueren/ herstarten van plasmawisseling is van deze mogelijkheden het belangrijkste. Indien de TTP progressief is onder plasmawisseling is verdere intensivering van wisselingen (2dd/opfogen volume) aangewezen (SORT level B).
2. Intensiveren van immuunmodulatoire behandeling:
 - a. Rituximab (indien nog niet toegediend)
 - b. Splenectomie. NB indien recent rituximab is gegeven, noodzakelijke vaccinaties uitstellen tot 6 maanden na splenectomie met controle van antistof respons.
 - c. Intensiveren immunosuppressieve behandeling, zie ook paragraaf 5.4
3. Indien bedreigde vitale functies: naast immuunmodulerende behandeling toevoegen caplacizumab.

Opschalen immuunmodulatoire behandeling

De bewijsvoering per middel is beperkt en vergelijkende studies naar effectiviteit ontbreken. Van de onderstaande middelen zijn retrospectieve, observationele data gepubliceerd:

Azathioprine

Een retrospectieve Italiaanse cohortstudie beschrijft 21 patiënten met een immunologisch refractair of recidief TTP (in hematologische remissie) die behandeld werden met azathioprine. Mediane dosis azathioprine bedroeg 1.3 mg/kg/dag, met een mediane behandelduur van 16 maanden en mediane follow-up periode van 40 maanden. Een totaal van 48% patiënten bereikte een (minimaal partiele) respons op ADAMTS13 activiteit; 33% bereikte een complete ADAMTS13 respons. Cumulatieve recidief incidentie bedroeg 6% na 1 jaar en 21% na 2 jaar.³³

Bortezomib

In een retrospectieve Italiaanse case series leidde minimaal 1 cyclus bortezomib (1.3 mg/m² dag 1,4,8,11) tot een ADAMTS13 respons in 10/17 (59%) rituximab-refractaire patiënten. Zeven van 17 patiënten werden pre-emptief behandeld vanwege verlies van immunologische respons, de overige patiënten ten tijde van een overt klinisch recidief. Behandelduur bedroeg 1 cyclus (a 4 giften) in 50% van de patiënten. Mediane tijd tot respons bedroeg 30 dagen (IQR 7-120 dagen) en mediane duur van immunologische respons 22 maanden (IQR 10-38).³⁴

Een systematisch overzicht van gerapporteerde casuïstiek (N=36 patiënten) rapporteerde vergelijkbare effectiviteit, alhoewel hier bij een deel van de patiënten de respons mogelijk ook toe te schrijven was aan simultane infusie van rituximab.³⁵

Caplacizumab

Zie paragraaf 5.3.

Cyclofosfamide

Cyclofosfamide pulse therapie is als *salvage* therapie beschreven met gunstig resultaat in 5 patiënten (SORT level C).³⁶

Daratumumab

Meerdere case reports³⁷⁻³⁹ en een Franse case series met 7 patiënten⁴⁰ beschrijven gunstige resultaten van daratumumab in patiënten die refractair waren op rituximab en/of andere immuunmodulatoire middelen. In de Franse publicatie ontvingen patiënten mediaan 6 (2-40) wekelijkse giften a 1800 mg IV. Zes van 7 patiënten bereikten een ADAMTS13 respons na mediaan 21 (6-73) dagen met in 50% een aanhoudende respons na een mediane follow-up duur van 26 maanden.

Alternatieve monoklonale CD20 antistoffen: obinutuzumab, ofatumumab.

De verschillende beschikbare monoklonale anti-CD20 antistoffen hebben verschillende mechanistische effecten. Rituximab en ofatumumab betreffen een type 1 anti-CD20 antistof en obinutuzumab betreft een type 2 gehumaniseerde IgG1 antistof. Type 1 antistoffen resulteren vooral in complement-gemedieerde cytotoxiciteit (CDC), terwijl type 2 antistoffen met name NK-cel gemedieerde cellysis (ADCC) en fagocytose (ADCP) induceren.⁴¹

In een Frans retrospectief patiëntencohort werden vanwege rituximab-refractairiteit (N=32) en/of intolerantie (N=25, serumziekte) of beide (N=3) totaal 60 patiënten behandeld met obinutuzumab. In 85% werd een ADAMTS13 respons bereikt: (77% versus 95% in rituximab-refractaire versus intolerante patiënten). Mediaan aantal doseringen was 3 (IQR 1-4) en mediane tijd tot respons 36 dagen (IQR 17-80).⁴²

Beperkte data maar met vergelijkbare resultaten zijn beschikbaar voor het middel ofatumumab.⁴³

Splenectomie

Voor splenectomie zijn 2 studies verschenen met gunstige uitkomst bij progressieve/refractaire TTP ondanks plasmawisseling en om recidieven te voorkomen.^{36, 44}

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.⁴⁴

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.³⁶

Gezien de snelle respons is er bij acuut bedreigde, refractaire ziekte een plaats voor splenectomie. NB indien recent rituximab is gegeven, noodzakelijke vaccinaties uitstellen tot 6 maanden na rituximab met controle van antistof respons.

Vincristine

Effectiviteit met snelle responsen zijn beschreven in oudere case series in het pre-rituximab tijdperk. Toediening: Vincristine IV 2 mg op dag 1 en 1 mg op dag 4+7. Een positieve en snelle respons is gezien in meerdere case series.⁴⁵⁻⁴⁸ Vincristine toedienen ná de plasmaferese.

5.7 Poliklinisch beleid en follow-up

Gezien ADAMTS13 activiteit prognostisch is voor het optreden van een recidief wordt deze herhaald uiterlijk 6 weken na de laatste dosis caplacizumab, nadien na 3, 6 en 9 maanden gedurende het eerste jaar na het event en (minimaal) 2x per jaar in het tweede jaar. Bij uitblijven van een (immunologisch) recidief volstaat daarna jaarlijkse monitoring, waarbij op individuele basis de controlefrequentie geïntensiveerd kan, bijvoorbeeld vanwege dynamiek van ADAMTS13 activiteit, beginnend herstel van B-cel constitutie na rituximab of voorkeur van patiënt.

Patiënten met een immunologisch maar geen klinisch recidief TTP (ADAMTS13 activiteit <10%) hebben een 74% risico op klinisch recidief binnen 7 jaar. Pre-emptieve behandeling met rituximab is zeer efficiënt in het voorkomen van dit klinisch recidief (risicoreductie 74%, number needed to treat 1.6) (SORT level B). Er zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen.

Bij een immunologisch recidief is het advies om rituximab te starten (375 mg/m², geen voorkeur voor 1x of 2x/week, totaal 4 giften).³² Overweeg ook pre-emptieve behandeling met rituximab of eventueel corticosteroïden in geval ADAMTS13 activiteit nog >10% maar in sterk dalende trend (SORT level C). Indien rituximab in de initiële behandeling gegeven is, is de werkgroep van mening dat herhaling van rituximab zinvol kan zijn na een initiële respons van ten minste 6-12 maanden. Deze termijn is ook in lijn met elders gerapporteerde mediane hersteltijd van 9 maanden voor de perifere circulerende B-cel populatie.⁴⁹ Indien herhalen van rituximab niet zinvol wordt geacht, dient alternatieve immunosuppressieve behandeling overwogen te worden (SORT level C). Voor opties zie paragraaf 5.4.

De TTP patiëntenvereniging geeft aan dat veel patiënten een lange nacontrole willen hebben (kwaliteitseis IV) en ook gebaat zijn bij aandacht voor conditioneel fysiek herstel, bijvoorbeeld via een

fysiotherapeutisch programma. Patiënten met een doorgemaakte TTP hebben significant vaker klachten van chronische vermoeidheid, depressie, verminderd concentratie vermogen, ervaren een verlaagde vitaliteit en hebben een verhoogde mortaliteit. Mede gezien de noodzaak tot levenslange controles kan TTP inmiddels beschouwd worden als chronische aandoening. Ook komen hypertensie en andere auto-immuunziekten frequenter voor.^{50, 51}

6. Congenitale TTP (cTTP): diagnostisch en therapeutisch beleid

6.1. Ziektekenmerken congenitale TTP

Congenitale trombotische trombocytopenische purpura (cTTP) betreft een zeldzaam en nog relatief onbekend subtype van TTP met een geschatte incidentie van 0.5-2 per miljoen inwoners, overeenkomend met 2-10% van de TTP casuïstiek in internationale registers.

Het ziektebeeld wordt veroorzaakt door een bi-allelische (homozygote of compound heterozygote) ADAMTS13 genmutatie, resulterend in een synthese- of functiestoornis van het enzym ADAMTS13. De symptomen en ernst van de aandoening kunnen sterk verschillen tussen patiënten onderling. Het spectrum behelst recidiverende acute TTP episoden met ernstige (blijvende) ischemische orgaanschade tot volledige afwezigheid van optreden van acute episoden en chronische klachten.⁵² Er lijkt geen duidelijk lineair verband tussen de mate van de ADAMTS13 deficiëntie en het klinisch fenotype alsmede met de onderliggende specifieke genmutaties.⁵³ De onderliggende verklaringen hiervoor zijn nog onbekend.

Symptomatologie kan al vanaf jonge leeftijd aanwezig kan zijn, maar de diagnose cTTP wordt in het merendeel van de patiënten in laat-adolescentie dan wel op volwassen leeftijd gesteld. In algemeenheid is diagnosestelling op de kinderleeftijd geassocieerd met een ernstiger klinisch fenotype.⁵³ Uitingen van de ziekte kunnen betreffen: acute TTP events met orgaanischemie, chronische ischemische orgaanschade, en ook chronische neuropsychiatrische symptomen. Orgaanschade komt hierbij niet alleen voort uit acute TTP events, maar kan ook het gevolg zijn van subacute, soms zelfs subklinische, chronische trombotische microangiopathische (TMA) activiteit. Slechts ongeveer de helft van de patiënten heeft een chronische trombocytopenie of andere biochemische tekenen van TMA activiteit. Een observationele studie vanuit het internationale cTTP register rapporteerde een mediane incidentie van 0.35 TTP events per jaar, waarbij de helft van dit cohort patiënten betrof waarin geen events optraden (event rate 0.0/jaar), wat de opvallende heterogeniteit van dit ziektebeeld illustreert.⁵⁴

Zwangerschap is een uitlokkende factor voor een acuut TTP event en daarom relatief vaak de trigger tot diagnose (zie voor details hoofdstuk 7 in deze richtlijn). Deze patiënten lijken een specifieke subgroep te vormen, met vaak buiten de zwangerschappen geen of zelden optreden van acute TTP episoden.⁵⁵

6.2. Diagnostiek congenitale TTP

Differentiaal diagnostisch moet aan cTTP gedacht worden indien bij een beeld van TMA met/zonder overte orgaanischemie een ADAMTS13 activiteit <10% wordt gevonden, maar hierbij geen antistoffen tegen ADAMTS13 aantoonbaar zijn. Alleen uitvoeren van een mengproef, waarbij ADAMTS13 activiteit voor en na toevoeging van gezond donorplasma wordt vergeleken, is onvoldoende conclusief voor uitsluiten van aanwezigheid van ADAMTS13-autoantistoffen. Hiertoe dient (ook) een ELISA-gebaseerde assay verricht te worden, die zowel aanwezigheid van neutraliserende als ook niet-neutraliserende antistoffen evalueert.^{56,57} In geval hierbij geen autoantistoffen aantoonbaar zijn is, zonder alternatieve verklaring voor het klinisch TMA beeld, zoals bijvoorbeeld drug-induced TTP, de diagnose congenitale TTP zeer aannemelijk. In dit geval dient aanvullende mutatie analyse van het ADAMTS13 gen verricht te worden (beschikbaar via Sanquin, Radboudumc).

In geval van een behandelindicatie dienen resultaten van genetische diagnostiek niet afgewacht te worden, maar behandeling onder werkdiagnose cTTP gestart te worden.

6.3. Behandeling congenitale TTP

In tegenstelling tot iTTP is immunosuppressieve behandeling bij cTTP niet zinvol. De behandeling is gericht op suppletie van het deficiënte ADAMTS13 protease.

Afhankelijk van de ernst van de cTTP vindt behandeling alleen plaats tijdens acute TTP episoden (on demand), dan wel chronisch als profylactische onderhoudsbehandeling (meestal elke 1-3 weken). Het doel van behandeling is streven naar een voldoende functioneel ADAMTS13 activiteitsgehalte, met normalisatie van trombocyten als belangrijke remissieparameter.

Tot recent was de enige in Nederland beschikbare suppletie therapie het toedienen van ontdooid solvent-detergent plasma (dosis 10-15 ml/kg intraveneus, iedere 2-3 weken). De absolute reductie op incidentie van TTP events is hiervan onbekend. Wel hebben internationale registratiestudies laten zien dat plasmasuppletie vaak niet voldoende effectief is om volledige ziektecontrole te bereiken: ondanks chronische plasmasuppletie traden met regelmaat acute TTP episoden en ischemische orgaancomplicaties op, het meest uitgesproken onder jonge kinderen (incidentie >1.0 per jaar).^{54, 58} Allergische reacties of volumeoverbelasting zijn bekende redenen waardoor plasma slecht verdragen wordt door relatief veel patiënten.

Sinds september 2025 is naast plasmasuppletie het recombinant ADAMTS13 enzymvervangingsmiddel apadamtase (Adzynma®) beschikbaar voor behandeling van kinderen en volwassenen (alle leeftijdsgroepen). Ten opzichte van plasmasuppletie wordt met dit middel na IV toediening hogere piekwaarden van ADAMTS13 activiteit bereikt (100% versus 23%) met een langere periode van ADAMTS13 activiteit $\geq 10\%$ (5.2 dagen versus 1.7 dagen). Een multinationale, multicentrische fase 3 cross-over studie met apadamtase versus plasma in 48 patiënten met cTTP toonde echter geen reductie van acute TTP events op (1 versus 0 gedurende een behandelperiode van 6 maanden), mogelijk gerelateerd aan een relatief korte behandelperiode en inclusie van patiënten met vooral een relatief mild klinisch fenotype. De studie toonde wel een significante reductie van TTP manifestaties onder apadamtase, waaronder trombocytopenie, neurologische symptomen, en tevens minder bijwerkingen.⁵⁹ De reductie van lange termijn orgaanschade zal uiteindelijk moeten worden vastgesteld vanuit registratiestudies met patiënten die apadamtase langdurig gebruiken.

Apadamtase wordt als weesgeneesmiddel onder strikte voorwaarden middels een add-on vergoed, conform het door ZN goedgekeurde weesgeneesmiddelprotocol dat werd opgesteld door de cTTP werkgroep in samenwerking met CieBAG. Patiënten dienen te voldoen aan onderstaande criteria en besproken te worden in de indicatiecommissie van de cTTP werkgroep. Behandeling is vooralsnog gelimiteerd aan cTTP behandelcentra. Er zal jaarlijks naar ZN over toepassing van het middel gerapporteerd worden vanuit de indicatiecommissie.

Definities

Acuut TTP event: trombotische micro-angiopathie met een minimaal 50% daling van trombocyten en/of minimale trombocytopenie van $< 100 \times 10^9/L$ met een stijging van LDH $> 2x$ boven de normaal waarde met/zonder klinische symptomatologie.

Ischemische orgaanschade van onderstaande organen/orgaanbetrokkenheid zonder aannemelijke andere etiologische verklaring dan een ADAMTS13 deficiëntie.

- doorgemaakte cerebrale ischemie met persisterende of passagère neurologische uitval en/of radiologisch bewijs van doorgemaakte cerebrale ischemie (middels MRI of MRI-MRA cerebrum)
- ischemisch-bepaald nierfalen en proteïnurie
- een doorgemaakt cardiaal ischemisch event, ischemisch-bepaalde cardiomyopathie
- andere ischemische orgaanschade, zoals darmischemie
- chronische neuropsychiatrische symptomen, gedefinieerd als: met het dagelijks leven interfererende klachten van hoofdpijn, migraine met/zonder aura, visusstoornissen, stemmingsstoornissen, geheugenstoornissen, stoornissen in aandacht/concentratie, vermoeidheid, motorische stoornissen, sensorische stoornissen.

Apadamtase: plaats van toediening

Op moment van publicatie van de richtlijn is vergoeding van behandeling met apadamtase gelimiteerd tot de zes cTTP behandelcentra (UMCG, ErasmusMC, HagaZiekenhuis, Radboudumc, LUMC, AmsterdamUMC).

Apadamtase: behandelindicaties

Om voor behandeling met apadamtase in aanmerking te komen moet een patiënt voldoen aan de volgende startcriteria:

- ADAMTS13 activiteit <10%;
- Afwezigheid van ADAMTS13 auto-antistoffen
- (Bij voorkeur) mutatie-analyse bewezen diagnose cTTP. In geval geen mutatie kan worden aangetoond, kan bij herhaaldelijke afwezigheid van auto-antistoffen en/of positieve familie anamnese cTTP waarschijnlijk worden gemaakt;
- Behandelindicatie is besproken en goedgekeurd door de landelijke cTTP indicatiecommissie. Aanmelding kan via werkgroepcttp@hematologienederland.nl. Gebruik hiervoor het apadamtase-cTTP aanmeldformulier (beschikbaar via de NVVH website). In geval van een acute indicatie voor start van on demand behandeling is het toegestaan dat de indicatie achteraf besproken wordt in de indicatiecommissie, mits vooraf met minimaal twee leden van de commissie is afgestemd (bijvoorbeeld via TTP Doctolib app). Voor samenstelling van de indicatiecommissie, zie website NVVH.

Naast bovenstaande criteria moet tevens voldaan worden aan een criterium vermeld onder A of B:

A. Startcriteria voor onderhoudsbehandeling apadamtase:

Patiënten komen in aanmerking voor een onderhoudsbehandeling met apadamtase indien: een doorgemaakt acuut TTP event en/of bewijs van (passagère of persisterende) ischemische orgaanschade en/of aanwezigheid van chronische neuropsychiatrische symptomen, waarbij redelijkerwijs een causale relatie met de ADAMTS13 deficiëntie verondersteld wordt.

Hierbij is tevens van toepassing:

- a. Het doormaken van een acuut zwangerschapsgerelateerd TTP event zonder doorgemaakte events buiten de zwangerschap en zonder bewijs van chronische TTP-gerelateerde orgaanschade en/of chronische neuropsychiatrische symptomen kwalificeert *niet* voor continuering van behandeling buiten de zwangerschap, gezien de momenteel nog onbekende preventieve bijdrage bij dit specifieke fenotype cTTP.⁵⁵ Voor adviezen rondom behandeling van cTTP tijdens zwangerschap: zie hoofdstuk 7.
- b. Indien een patiënt met cTTP patiënt niet in aanmerking komt voor start van chronische onderhoudsbehandeling dient de patiënt prospectief actief gescreend te worden op het ontstaan van een behandelindicatie, d.w.z: (minimaal) jaarlijks screening van nierfunctie, proteïnurie en hartfunctie (proBNP, ECG en op indicatie echocardiogram), 1x/2 jaar verrichten van MRI-MRA cerebrum, en jaarlijkse screening op neuropsychiatrische symptomen.

B. Startcriteria voor behandeling op indicatie (on demand):

- a. Behandeling gedurende de zwangerschap, vanaf conceptie tot 6 weken postpartum, ook indien pre-conceptie geen onderhoudsbehandeling met apadamtase. Voor adviezen rondom (plasma)behandeling van cTTP tijdens zwangerschap: zie hoofdstuk 7.
- b. Overweeg rondom majeure operaties (gedefinieerd als: intermediair risico (tonsillectomie, adeno-tonsillectomie, cholecystectomie, gewricht vervangende operatie, appendectomie, artroscopie, niertransplantatie, sectio caesarea, splenectomie, hysterectomie) en hoog risico (coronaire bypassoperatie, neurochirurgische operaties, cardiale chirurgie, grote vaatchirurgie, hersenchirurgie, transplantatie (lever, nier, hart of long), elke operatie met > 4 uur anesthesie)).

- c. Indien patiënt reeds een onderhoudsbehandeling apadamtase heeft, plan de ingreep binnen 3 dagen na toediening apadamtase of overweeg een extra dosis preoperatief.

Apadamtase: dosering

Apadamtase wordt als volgt gedoseerd:

- Profylactische onderhoudsbehandeling: 40 IE/kg eenmaal per twee weken. Het interval kan worden aangepast naar éénmaal per week bij onvoldoende klinische respons (zie verderop).
- On demand behandeling:
 - o Preoperatieve profylactische dosis: eenmalig 40 IE/kg op de dag voor of de dag van ingreep (minimaal 1 uur voor ingreep).
 - o Profylactische behandeling gedurende zwangerschap: dosering als onder onderhoudsbehandeling.
 - o Acut TTP event (ook indien zwangerschapsgelateerd):
 - Dag 1: 40 IE/kg 1dd
 - Dag 2: 20 IE/kg 1dd
 - Dag 3: 15 IE/kg 1dd tot 2 dagen na hCR.
 - Vanaf 2 dagen na bereiken hCR: ga over op schema van onderhoudsbehandeling.
- Er is momenteel nog geen data beschikbaar om de dosering te sturen op een minimale dalwaarde van ADAMTS13 activiteit.

Apadamtase: monitoring van respons

On demand behandeling ter behandeling van een acut TTP event wordt geëvalueerd conform responscriteria voor iTTP. Doel is het zo snel mogelijk bereiken van een hCR (normalisatie van trombocyten), resolutie van nog reversibele klinische symptomatologie en voorkomen van nieuwe ischemische orgaanschade.

Evaluatie van klinische effectiviteit van profylactische behandeling dient minimaal na 3, 6 en daarna eenmaal per 12 maanden plaats te vinden door de cTTP werkgroep (vereiste rondom vergoeding van het middel). Gebruik hiervoor het apadamtase-cTTP responsevaluatie formulier (beschikbaar via de NVVH website).

De volgende criteria worden gebruikt bij de overweging om de behandeling met apadamtase te stoppen:

- Optreden van bijwerkingen of het niet goed verdragen van apadamtase;
- Onvoldoende klinisch effect, d.w.z. geen reductie van het aantal acute TTP-episodes en/of toename van neuropsychiatrische symptomen, ondanks goede therapietrouw en gemaximaliseerde dosering;
- Indien er geen verbetering optreedt op TMA parameters (trombocytopenie, LDH) dient een alternatieve verklaring hiervan overwogen te worden.
- Onvoldoende therapietrouw.
- Indien er een doorbraak event optreedt is dit onvoldoende reden de behandeling te staken.

7. TTP en (wens tot) zwangerschap: diagnostisch en therapeutisch beleid

7.1. Diagnostiek van een eerste acute TTP episode optredend tijdens de zwangerschap

Als gevolg van een sterke toename van endotheliale VWF productie en afname van ADAMTS13 antigeen is zwangerschap een bekende uitlokkende factor voor een acute TTP episode.^{60, 61}

Zwangerschap gerelateerde TTP kan in elk trimester van de zwangerschap optreden, maar met name het 3^e trimester en de postpartum periode betreft de risicoperiode.⁶² Binnen deze groep van zwangerschap gerelateerde TTP wordt bij de helft van patiënten geen ADAMTS13-autoantistoffen gevonden, zeer suggestief voor een diagnose van congenitale TTP met/zonder bewezen ADAMTS13 mutaties.⁵⁵

Bij een eerste diagnose TTP, bewezen door verlaagde ADAMTS13 activiteit (<10%), dient altijd en zo spoedig mogelijk onderzoek naar antistoffen tegen ADAMTS13 worden ingezet. Bij ontbreken van neutraliserende of inhiberende ADAMTS13-antistoffen dient sterk rekening gehouden te worden met de diagnose congenitale TTP en genetisch vervolgonderzoek ingezet te worden, aangezien deze diagnose belangrijke beleidsconsequenties heeft voor de verdere behandeling.⁶³ In afwachting van deze diagnostiek moet overwogen worden om nog niet te starten met rituximab, indien de klinische situatie dit toelaat. Caplacizumab is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Onderscheid tussen TTP en met andere oorzaken van TMA, zoals pre-eclampsie/HELLP en aHUS, kan uitdagend zijn. Een belangrijke aanwijzing voor een andere diagnose dan TTP betreft een ADAMTS13 activiteit >20%.

7.2. Behandeling van *immuungemedieerde* TTP in de zwangerschap

Immuungemedieerde TTP in de zwangerschap wordt initieel behandeld met plasmaferese en prednison en afhankelijk van het stadium van de zwangerschap ook met rituximab. Caplacizumab heeft uit veiligheidsoogpunt geen plaats in de initiële behandeling.

Plasmawisseling en prednison worden gestart conform de adviezen buiten de zwangerschap.

Prednison passeert niet de placenta, maar terughoudend t.a.v. gebruik van methylprednisolon is geboden gezien dit middel de placenta kan passeren, idem als dexamethason. Van belang is te realiseren dat bij normaliseren van het bloedbeeld onder plasmawisseling auto-antistofproductie tegen ADAMTS13 nog aanwezig kan zijn, zeker wanneer niet gestart wordt met rituximab. Derhalve kan overwogen worden om na bereiken van een hCR als onderhoudsbehandeling de plasmawisselingen (of eventueel plasmainfusies) te continueren op geleide van ADAMTS13 activiteit.

- Schema aferese in de zwangerschap: in ieder geval omniplasma in 7-9 dagen (1e 3 dagen aansluitend, minimaal 7 plasmawisselingen). Wisselvolumes zoals buiten de zwangerschap worden hier gebruikt. In het 2^e en 3^e trimester moet rekening gehouden worden met een toename van het maternale plasmavolume waartoe het berekende plasmavolume op basis van gewicht van voor de zwangerschap met een factor 1.5 verhoogd wordt.⁶⁴
- Overweeg daarna, indien persisterende ADAMTS13 <10%, om plasmawisselingen of plasmainfusies laagfrequent te continueren ter voorkoming van een klinisch recidief en ter overbrugging tot intreden van respons op ADAMTS13 activiteit van gestarte immuunsuppressiva. Zie ook paragraaf 7.3.

Behoudens een drietal case reports¹⁷⁻¹⁹ zijn er geen gegevens over veiligheid van caplacizumab tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding. Door placenta-passage is er op theoretische gronden een verhoogd risico voor bloedingen bij de foetus. Gebruik van caplacizumab wordt daarom gedurende de gehele zwangerschap ontraden. In geval van levensbedreigende klinische situatie kan, afhankelijk van stadium van de zwangerschap, gebruik overwogen worden, waarbij de risico's van (refractaire) i-TTP voor moeder afgewogen moeten worden tegen de potentiële nadelen voor het kind. Overleg in deze situatie met de landelijke werkgroep.

In het eerste trimester kan rituximab waarschijnlijk de placenta niet passeren, en er zijn geen negatieve zwangerschapsuitskomsten beschreven bij gebruik in deze periode. Rituximab kan (vanaf het 2^e trimester) de placenta passeren en daarmee resulteren in een B-cel depletie bij de neonaat. Er zijn geen veiligheidsgegevens bekend over behandeling met rituximab in geval van i-TTP. In gepubliceerde casuïstiek in de niet-TTP setting werden geen negatieve klinische gevolgen bij het kind gezien,⁶⁵⁻⁶⁷ m.n. geen verhoogde incidentie van ernstige infecties of aangeboren afwijkingen. Gezien de effectiviteit van rituximab op herstel ADAMTS13 activiteit en daarmee op risicoreductie van iTTP-gerelateerde complicaties wordt het middel in naburige landen steeds laagdrempeliger geïncorporeerd in de eerstelijnsbehandeling van zwangerschap gerelateerde i-TTP. Op basis van deze gegevens adviseert de werkgroep om tijdens het 1^e trimester rituximab standaard toe te voegen aan de behandeling van iTTP. Tijdens het 2^e en 3^e trimester van de zwangerschap moeten de voor- en potentiële nadelen van rituximab kritisch tegen elkaar afgewogen worden, met als sturende factoren de duur van zwangerschap, (snelheid van) respons op initieel gestarte therapie en inschatting van het risico op exacerbatie. Laagdrempelig overleg met de TTP werkgroep wordt aanbevolen. Indien een pasgeborene tijdens de zwangerschap is blootgesteld aan rituximab mag deze géén levende vaccins krijgen tot het aantal perifere B-cellen hersteld is. Rituximab gaat in slechts kleine hoeveelheden over naar de moedermelk zonder nadelige klinische effecten (geen daling van B-cellen in kind).^{68,69} Desalniettemin wordt vanwege gebrek aan bewijs en onbekendheid van langetermijngevolgen borstvoeding ontraden tot 6 maanden na rituximab behandeling.

7.3. Vervolgbehandeling van *immuungemedieerde* TTP in de zwangerschap

Bij persisteren van lage ADAMTS13 activiteit dan wel ontstaan van een immunologisch recidief tijdens zwangerschap moet overwogen worden om profylactische plasmawisseling te continueren cq te starten, met als doel om de zwangerschap veilig te overbruggen.⁷⁰ Internationale experts houden hier het volgende aan, zonder ondersteuning van gepubliceerde data:

- ADAMTS13 activiteit <20%: handhaaf of hervat corticosteroïden in lage dosis (0.5 mg/kg/dag)
- ADAMTS13 activiteit <10%: (naast lage dosis corticosteroïden ook) profylactische plasmawisseling wekelijks tot 2-wekelijks onder monitoring van ADAMTS13 activiteit. De werkgroep meent dat plasma-infusies hier als alternatief kunnen dienen (bv 1-2 keer per week infusie van 3-4 EH SD-omniplasma).

In geval van immunologische refractairiteit op bovenstaande behandeling kan aanvullende immuunsuppressieve therapie overwogen worden: gezien de beperkte risico's van rituximab verdient dit middel de voorkeur indien het nog niet gegeven. Met azathioprine en ciclosporine is (buiten setting van TTP) ruime ervaring tijdens de zwangerschap en deze middelen lijken veilig voor de foetus.⁷¹

In geval van bedreigende klinische progressie onder plasmawisseling en corticosteroïden dient inleiding van bevalling cq premature beëindiging van de zwangerschap overwogen te worden naast de behandeladviezen zoals beschreven in hoofdstuk 7.2. Er is zeer beperkte casuïstiek van gebruik van recombinant ADAMTS13 in deze setting met goede uitkomsten voor moeder en kind.^{72,73} Het middel is voor deze indicatie niet regulier beschikbaar en wordt niet vergoed. Overleg in deze situaties met de landelijke werkgroep.

7.4. Monitoring tijdens zwangerschap na eerder doorgemaakte *immuungemedieerde* TTP

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

Termijn	Handelingen
Vanaf 8 weken	1x/8 weken RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT, ADAMTS13.

Vanaf 28 weken	Maandelijks RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT. Maandelijks ADAMTS13.
Week 1-4 postpartum	1x/week RR controle, bloedbeeld, LDH, bilirubine, ASAT, ALAT. In week 4 ADAMTS13.
Bij dalend ADAMTS13	Intensieveer controle frequentie (interval afhankelijk van AD, mate van daling)
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.

7.5. Beleid rond de partus en neonatale controle na eerder doorgemaakte immuungemedieerde TTP

In geval van immunologische remissie (ADAMTS13 act $>10\%$) kan spontane inzet van partus afgewacht worden; vroegtijdig inzetten van partus is hierbij niet geïndiceerd.

In geval van een immunologisch recidief of refractairiteit met hematologische remissie wordt gepoogd middels profylactische onderhoudstherapie een klinisch recidief te voorkomen en de zwangerschap te laten voldragen. De werkgroep is van mening dat overwogen kan worden om de bevalling rond 37 weken actief in te leiden, mede om zo snel mogelijk postpartum pre-emptieve behandeling met rituximab te kunnen starten.

Er ontbreekt casuïstiek omtrent eventuele risico's voor het pasgeboren kind. Echter, gezien IgG antistoffen de placenta kunnen passeren, is bij nog circulerende antistoffen in voldoende titers op theoretische gronden een risico op TTP activiteit bij het pasgeboren kind niet uit te sluiten. Op basis hiervan komt de werkgroep tot onderstaande adviezen:

- Indien immunologische remissie moeder (ADAMTS13 activiteit $>10\%$): geen noodzaak laboratorium monitoring bij het pasgeboren kind.
- Indien geen immunologische remissie moeder (ADAMTS13 activiteit $<10\%$) of hematologisch recidief TTP: theoretisch risico voor het kind. Adviezen:
 - o (zo mogelijk) schedelelektroden en microbloedonderzoek bij het kind vermijden; indien kunstverlossing voorkeur voor forceps boven vacuümextractie.
 - o postpartum eenmalige laboratorium controle bij kind. Indien trombopenie: ook eenmalig ADAMTS13 activiteit.

Na de bevalling vervalt de contra-indicatie voor start van caplacizumab. Op individuele gronden dient een afweging gemaakt te worden tot continueren van plasmatherapie versus start van caplacizumab (met stop plasma-infusies), waarbij duur en hematologische stabiliteit vooraf aan partus, verwachtingen t.a.v. (snelheid) herstel ADAMTS13 activiteit, fase van/na pre-emptief rituximab, en wens tot geven van borstvoeding bepalende factoren kunnen zijn. Borstvoeding is gecontra-indiceerd bij gebruik van caplacizumab. Overleg in deze situaties met de landelijke werkgroep.

7.6. Anticonceptie na i-TTP

- Bij vrouwen moet na een acute TTP episode adequate anticonceptie met patiënte besproken worden 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).⁷⁴
- 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)

7.7. Mogelijkheid voor zwangerschap na eerder doorgemaakte *immuungemedieerde* 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. Deze risico's gelden zowel voor immuungemedieerde als congenitale TTP. M.n. een recidief in het 2^e trimester geeft een sterk verhoogd risico op foetale dood t.g.v. een op dat moment nog onvoldoende ontwikkelde placentaire capaciteit. In een USA registratie van 16 zwangerschappen in 10 vrouwen met i-TTP verliepen 10 zwangerschappen (63%) zonder complicaties en leidden 13 zwangerschappen (81%) tot de geboorte van een gezond kind. Recidief TTP trad in 2 zwangerschappen (12.5%) laat in de zwangerschap op en 5 (31%) zwangerschappen werden gecompliceerd door pre-eclampsie.^{62, 75, 76} Recente Franse observationele data toonden vergelijkbare uitkomsten.⁵⁵

Voor i-TTP geldt: sterk verlaagde ADAMTS13 activiteit (<10%) geeft een grotere kans op een recidief TTP gedurende de zwangerschap met secundaire maternale en foetale complicaties.⁷⁷ De beperkte case series suggereren dat een normaal ADAMTS13 gehalte sterk voorspellend is voor een veilige ongecompliceerde zwangerschap. In geval van een ADAMTS13 activiteit <10% of sterk dalende trend van ADAMTS13 dient pre-emptief rituximab overwogen te worden. Indien behandeling vooraf aan een (geplande) zwangerschap mogelijk is, kan ter reductie van de kleine risico's en waar mogelijk *overwogen* worden om conceptie uit te stellen tot minimaal zes maanden na de laatste gift.^{62, 76}

7.8. Beleid bij *congenitale* TTP in de zwangerschap

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. Behandeling is gericht op suppletie van functioneel ADAMTS13, zie voor details hoofdstuk 6. Tijdens de zwangerschap gelden de volgende behandeladviezen.^{70, 78, 79}

- In de acute episode: apadamtase (recombinant ADAMTS13), dag 1 40 IE/kg, dag 2 20 IE/kg, dag 3: 15 IE/kg 1dd tot 2 dagen. Alternatief: plasmainfusie 10-15 ml/kg 1dd. Bij volume intolerantie of neonatale hyperbilirubinemie kan ADAMTS13 suppletie middels plasmawisseling bereikt worden.
- Vanaf bereiken hCR: apadamtase of plasma-infusie iedere 2 weken (10-15 ml/kg plasma) om ontbrekende ADAMTS13 aan te vullen. Indien patiënt vooraf aan acute episode reeds onderhoudsbehandeling kreeg, dient patiënt minimaal met een equivalent interval te hervatten, maar dient intensivering van frequentie sterk overwogen te worden.

- Het doel is streven naar normalisatie van trombocyten (SORT level C).
- Tijdens een zwangerschap wordt geadviseerd om vanaf 20 weken apadamtase dan wel plasmainfusies te intensiveren naar minimaal wekelijks. Tevens dient gestart te worden met ascal en ook met profylactische dosering 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.
- Op basis van geschatte allel-frequentie van 1.0%⁸⁰ wordt geadviseerd tot genetische screening van partner. Verwijs hiervoor naar klinisch geneticus. In geval van dragerschap bij partner: overleg met kinderarts/-hematoloog.

9. Referenties

1. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN *et al.* Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood* 2021; **137**(14): 1855-1861. e-pub ahead of print 2021/02/03; doi: 10.1182/blood.2020009150
2. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A *et al.* Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017; **4**(4): e157-e164. e-pub ahead of print 20170302; doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1
3. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007; **17**(1): 17-35. e-pub ahead of print 2007/02/03; doi: 10.1111/j.1365-3148.2006.00720.x
4. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A *et al.* Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020. e-pub ahead of print 2020/09/12; doi: 10.1111/jth.15009
5. Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R *et al.* A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *Brit J Haematol* 2023; **203**(4): 546-563. doi: 10.1111/bjh.19026
6. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; **51**(2): 224-232. e-pub ahead of print 1962/02/01;
7. Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, Betke K. Estimation and prediction of blood volume in infants and children. *Eur J Pediatr* 1977; **125**(4): 227-234. e-pub ahead of print 1977/08/12; doi: 10.1007/bf00493567
8. 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.
9. Völker LA, Brinkkoetter PT, Cataland SR, Masias C. Five years of caplacizumab - lessons learned and remaining controversies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2023; **21**(10): 2718-2725. doi: 10.1016/j.jtha.2023.07.027
10. Schofield J, Shaw RJ, Lester W, Thomas W, Toh CH, Dutt T. Intracranial hemorrhage in immune thrombotic thrombocytopenic purpura treated with caplacizumab. *J Thromb Haemost* 2021; **19**(8): 1922-1925. e-pub ahead of print 20210609; doi: 10.1111/jth.15363
11. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H *et al.* Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016; **374**(6): 511-522. e-pub ahead of print 2016/02/11; doi: 10.1056/NEJMoa1505533
12. 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).

13. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA *et al.* Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; **380**(4): 335-346. e-pub ahead of print 2019/01/10; doi: 10.1056/NEJMoa1806311
14. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N *et al.* A regimen with caplacizumab, immunosuppression and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood* 2020. e-pub ahead of print 2020/11/06; doi: 10.1182/blood.2020008021
15. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs MJ, Yong J, Bailiff B, Cranfield T *et al.* Real-World Evidence of Caplacizumab Use in the Management of Acute TTP. *Blood* 2020. e-pub ahead of print 2020/11/06; doi: 10.1182/blood.2020007599
16. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L *et al.* Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2020; **4**(13): 3085-3092. e-pub ahead of print 2020/07/08; doi: 10.1182/bloodadvances.2020001973
17. Kuhne L, Volker LA, Hagmann H, Hagele H, Osterholt T, Eichenauer DA *et al.* First use of the anti-VWF nanobody caplacizumab to treat iTTP in pregnancy. *Br J Haematol* 2022; **196**(3): e30-e33. e-pub ahead of print 20210929; doi: 10.1111/bjh.17833
18. Odetola O, Martin KA, Dreyer M, Rajan P, Zakarija A, Stein BL. A safe and effective use of caplacizumab in pregnancy-related acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2023; **202**(4): 879-882. e-pub ahead of print 20230524; doi: 10.1111/bjh.18888
19. Schimmer RR, Sutter T, Bachofner A, Ranieri E, Rodewald AK, Kremer Hovinga JA *et al.* Successful management of refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy and delivery using the anti-VWF nanobody caplacizumab. *Br J Haematol* 2024; **204**(5): 1994-1998. e-pub ahead of print 20240102; doi: 10.1111/bjh.19284
20. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L *et al.* ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv* 2020; **4**(13): 3093-3101. e-pub ahead of print 2020/07/08; doi: 10.1182/bloodadvances.2020001987
21. Bhoopalan SV, Hankins J, George J, Ryder A, Onder AM, Puri L. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2019; **66**(7): e27737. e-pub ahead of print 2019/03/30; doi: 10.1002/xbc.27737
22. Kaczmarek V, Holle J, Astudillo R, Kempf C, Bufler P, Müller D. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol* 2019; **34**(9): 1625-1628. e-pub ahead of print 2019/06/10; doi: 10.1007/s00467-019-04281-z
23. Tripiciano C, Zangari P, Montanari M, Leone G, Massella L, Garaboldi L *et al.* Case Report: Two Cases of Pediatric Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Treated With Combined Therapy. *Front Pediatr* 2021; **9**: 743206. e-pub ahead of print 2021/11/20; doi: 10.3389/fped.2021.743206

24. Veltroni M, Pegoraro F, Scappini B, Brugnolo F, Allegro E, Ermini S *et al.* Off-label caplacizumab as add-on therapy in a 9-year-old boy with refractory aTTP. *Ann Hematol* 2022; **101**(6): 1369-1371. e-pub ahead of print 2021/12/22; doi: 10.1007/s00277-021-04740-4
25. Bergstrand M, Hansson E, Delaey B, Callewaert F, De Passos Sousa R, Sargentini-Maier ML. Caplacizumab Model-Based Dosing Recommendations in Pediatric Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Pharmacol* 2022; **62**(3): 409-421. e-pub ahead of print 2021/10/27; doi: 10.1002/jcph.1991
26. Taylor A, Keogh L, Dickens E, Dutt T, Grainger J, Gregory R *et al.* Caplacizumab in pediatric immune thrombotic thrombocytopenic purpura: the UK TTP Registry experience. *Blood Adv* 2024; **8**(17): 4563-4567. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013488
27. <https://www.hbvrichtsnoer.nl/immuunsuppressie-chemotherapie/>.
28. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, Machin SJ, Scully MA. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2010; **8**(6): 1201-1208. e-pub ahead of print 2010/02/24; doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x
29. Zwicker JI, Muia J, Dolatshahi L, Westfield LA, Nieters P, Rodrigues A *et al.* Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood* 2019; **134**(13): 1106-1109. e-pub ahead of print 20190722; doi: 10.1182/blood.2019000795
30. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lammle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009; **49**(5): 873-887. e-pub ahead of print 2009/02/13; doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02082.x
31. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T *et al.* ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008; **93**(2): 232-239. doi: 10.3324/haematol.11739
32. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, Roose E, Provot F, Galicier L *et al.* Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2018; **132**(20): 2143-2153. e-pub ahead of print 2018/09/12; doi: 10.1182/blood-2018-04-840090
33. Bichard C, Mancini I, Agosti P, Capecchi M, De Leo P, Arcudi S *et al.* Efficacy and safety of azathioprine during remission of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2022; **6**(18): 5463-5466. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007632
34. Giannotta JA, Artoni A, Mancini I, Agosti P, Carpenedo M, Truma A *et al.* Bortezomib for rituximab-refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in the caplacizumab era: an Italian multicenter study. *J Thromb Haemost* 2025; **23**(2): 704-716. e-pub ahead of print 20241115; doi: 10.1016/j.jtha.2024.10.034
35. Lee NCJ, Yates S, Rambally S, Sarode R, Ibrahim IF, Shen YM *et al.* Bortezomib in relapsed/refractory immune thrombotic thrombocytopenic purpura: A single-centre retrospective cohort and systematic literature review. *Br J Haematol* 2024; **204**(2): 638-643. e-pub ahead of print 20230812; doi: 10.1111/bjh.19035

36. Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pene F *et al.* Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion* 2012; **52**(11): 2436-2444. e-pub ahead of print 2012/03/13; doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03578.x
37. Aggarwal A, White D, Pavord S, Thomas W, Desborough MJR. Daratumumab for refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* 2023; **202**(2): 429-433. doi: 10.1111/bjh.18854
38. Jansen AJG, Rab MAE, te Boekhorst PAW, Leebeek FWG. Successful treatment with daratumumab for splenectomy refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* 2024; **205**(6): 2515-2518. doi: 10.1111/bjh.19856
39. van den Berg J, Kremer Hovinga JA, Pflieger C, Hegemann I, Stehle G, Holbro A *et al.* Daratumumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2022; **6**(3): 993-997. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005124
40. Weisinger J, Bouzid R, Ranta D, Woaye-Hune P, Cohen-Aubart F, Gaible C *et al.* Efficacy and safety of daratumumab in multiresistant immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* 2024; **205**(5): 1951-1958. doi: 10.1111/bjh.19752
41. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol* 2018; **182**(1): 29-45. e-pub ahead of print 20180509; doi: 10.1111/bjh.15232
42. Weisinger J, Bouzid R, Fadlallah J, Barbet C, Provot F, Poullin P *et al.* Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Hematol* 2025; **100**(2): 350-353. e-pub ahead of print 20241212; doi: 10.1002/ajh.27550
43. Doyle AJ, Stubbs MJ, Lester W, Thomas W, Westwood JP, Thomas M *et al.* The use of obinutuzumab and ofatumumab in the treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2022; **198**(2): 391-396. e-pub ahead of print 20220417; doi: 10.1111/bjh.18192
44. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT *et al.* Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; **130**(5): 768-776. e-pub ahead of print 2005/08/24; doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05681.x
45. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, Gugliotta L, Vianelli N, Tacconi F *et al.* Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP. *Eur J Haematol* 1994; **52**(4): 222-226. e-pub ahead of print 1994/04/01; doi: 10.1111/j.1600-0609.1994.tb00649.x
46. Ferrara F, Annunziata M, Pollio F, Palmieri S, Copia C, Mele G *et al.* Vincristine as treatment for recurrent episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2002; **81**(1): 7-10. e-pub ahead of print 2002/01/25; doi: 10.1007/s00277-001-0395-6
47. Ferrara F, Copia C, Annunziata M, Spasiano A, Di Grazia C, Palmieri S *et al.* Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 1999; **78**(11): 521-523. e-pub ahead of print 1999/12/22; doi: 10.1007/s002770050549

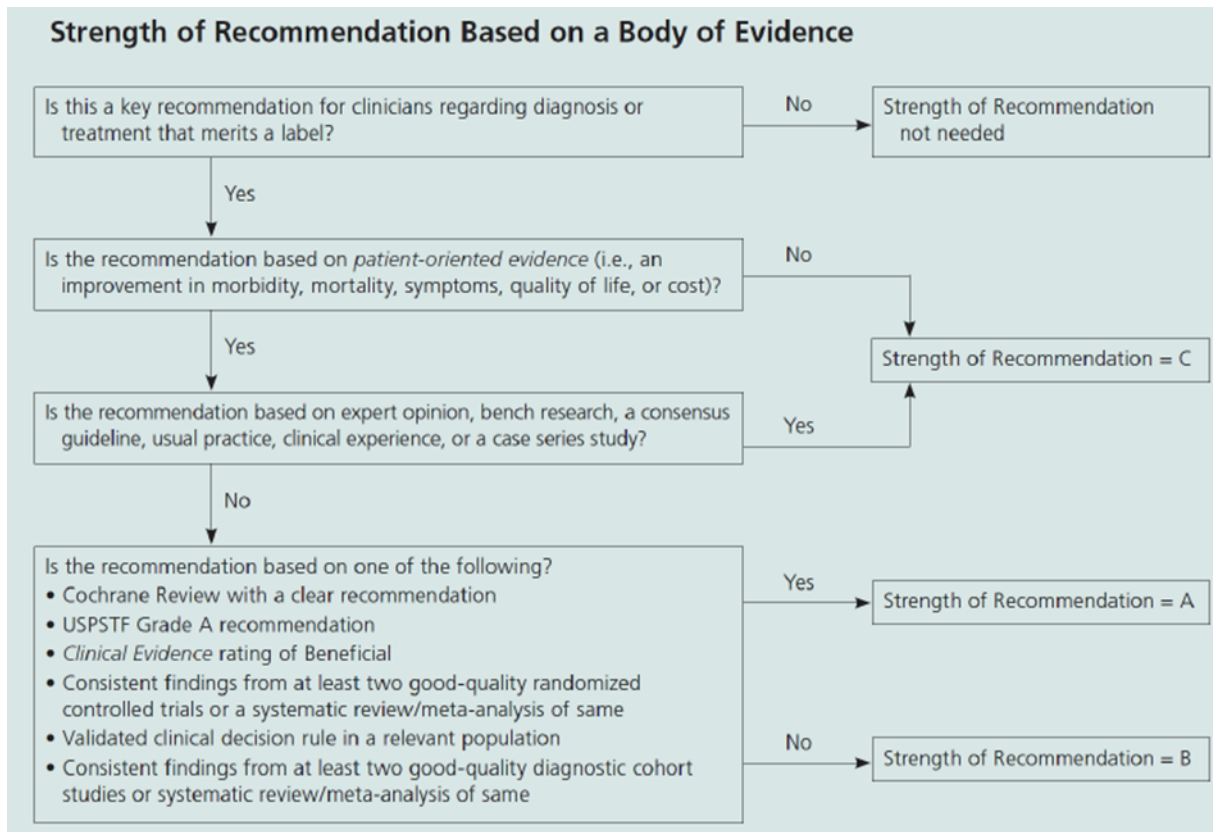
48. O'Connor NT, O'Shea MJ, Hill LF. Vincristine for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1992; **340**(8817): 490. doi: 10.1016/0140-6736(92)91815-p
49. Zonozi R, Cortazar FB, Jeyabalan A, Sauvage G, Nithagon P, Huizenga NR *et al.* Maintenance of remission of ANCA vasculitis by rituximab based on B cell repopulation versus serological flare: a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2024; **83**(3): 351-359. e-pub ahead of print 20240215; doi: 10.1136/ard-2023-224489
50. George JN. TTP: long-term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; **2018**(1): 548-552. e-pub ahead of print 2018/12/07; doi: 10.1182/asheducation-2018.1.548
51. Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH *et al.* Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2015; **90**(8): 709-714. e-pub ahead of print 2015/05/16; doi: 10.1002/ajh.24060
52. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; **381**(17): 1653-1662. doi: 10.1056/NEJMra1813013
53. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T *et al.* Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2019; **133**(15): 1644-1651. e-pub ahead of print 2019/02/17; doi: 10.1182/blood-2018-11-884700
54. Tarasco E, Butikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knobl PN *et al.* Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2021; **137**(25): 3563-3575. doi: 10.1182/blood.2020009801
55. Beranger N, Coppo P, Tsatsaris V, Boisseau P, Provot F, Delmas Y *et al.* Management and follow-up of pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura: the French experience. *Blood Adv* 2024; **8**(1): 183-193. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011972
56. Favaloro EJ, Pasalic L, Henry B, Lippi G. Laboratory testing for ADAMTS13: Utility for TTP diagnosis/exclusion and beyond. *Am J Hematol* 2021; **96**(8): 1049-1055. e-pub ahead of print 20210531; doi: 10.1002/ajh.26241
57. Mackie I, Mancini I, Muia J, Kremer Hovinga J, Nair S, Machin S *et al.* International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol* 2020; **42**(6): 685-696. e-pub ahead of print 20200716; doi: 10.1111/ijlh.13295
58. Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, Matsumoto M. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br J Haematol* 2021; **194**(2): 444-452. e-pub ahead of print 20210528; doi: 10.1111/bjh.17560
59. Scully M, Antun A, Cataland SR, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N *et al.* Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2024; **390**(17): 1584-1596. doi: 10.1056/NEJMoa2314793
60. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; **98**(9): 2730-2735. doi: 10.1182/blood.v98.9.2730

61. Sanchez-Luceros A, Farias CE, Amaral MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C *et al.* von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost* 2004; **92**(6): 1320-1326. doi: 10.1160/TH03-11-0683
62. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; **124**(2): 211-219. e-pub ahead of print 2014/05/27; doi: 10.1182/blood-2014-02-553131
63. Bernelot Moens SJ KL, Eekhout van JCA. , Vos JMI , Biemond BJ, Wegman JJ , Kersten MJ. Een zwangere met TMA: verworven of congenitale TTP? *Ned Tijdschrift Hematol* 2021; **18**: 233-237.
64. Wind M, Gaasbeek AGA, Oosten LEM, Rabelink TJ, van Lith JMM, Sueters M *et al.* Therapeutic plasma exchange in pregnancy: A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; **260**: 29-36. e-pub ahead of print 20210303; doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.027
65. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; **117**(5): 1499-1506. e-pub ahead of print 20101123; doi: 10.1182/blood-2010-07-295444
66. Perrotta K, Kiernan E, Bandoli G, Manaster R, Chambers C. Pregnancy outcomes following maternal treatment with rituximab prior to or during pregnancy: a case series. *Rheumatol Adv Pract* 2021; **5**(1): rkaa074. e-pub ahead of print 20210104; doi: 10.1093/rap/rkaa074
67. Smith JB, Hellwig K, Fink K, Lyell DJ, Piehl F, Langer-Gould A. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; **7**(4). e-pub ahead of print 20200501; doi: 10.1212/NXI.0000000000000734
68. Rod BE, Torkildsen O, Myhr KM, Bo L, Wergeland S. Safety of breast feeding during rituximab treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; **94**(1): 38-41. e-pub ahead of print 20220725; doi: 10.1136/jnnp-2022-329545
69. Anderson A, Rowles W, Poole S, Balan A, Bevan C, Brandstadter R *et al.* Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in postpartum women with neurological conditions. *Ann Clin Transl Neurol* 2023; **10**(11): 2053-2064. e-pub ahead of print 20230907; doi: 10.1002/acn3.51893
70. Ferrari B, Peyvandi F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood* 2020; **136**(19): 2125-2132. doi: 10.1182/blood.2019000962
71. Ruegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, Perez-Garcia LF, Anderson PO *et al.* EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis* 2025; **84**(6): 910-926. e-pub ahead of print 20250426; doi: 10.1016/j.ard.2025.02.023
72. Howells L, Lissack M, Wykes C, Thomas MR, Scully M. Recombinant ADAMTS-13 for congenital and immune thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood Vessel Thromb Hemost* 2025; **2**(4): 100101. e-pub ahead of print 20250804; doi: 10.1016/j.bvth.2025.100101

73. Cauchois R, Poullin P, Hertig A, Joly B, Kaplanski G, Coppo P. Successful use of recombinant ADAMTS13 in a pregnant patient with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2025. e-pub ahead of print 20251104; doi: 10.1016/j.jtha.2025.10.012
74. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; **158**(3): 323-335. e-pub ahead of print 2012/05/26; doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
75. Jiang Y, McIntosh JJ, Reese JA, Deford CC, Kremer Hovinga JA, Lammle B *et al.* Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2014; **123**(11): 1674-1680. e-pub ahead of print 2014/01/09; doi: 10.1182/blood-2013-11-538900
76. Martin JN, Jr., Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199**(2): 98-104. e-pub ahead of print 2008/05/06; doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.011
77. Ferrari B, Maino A, Lotta LA, Artoni A, Pontiggia S, Trisolini SM *et al.* Pregnancy complications in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; **9**: 193. e-pub ahead of print 2014/11/29; doi: 10.1186/s13023-014-0193-6
78. Zheng XL, Al-Housni Z, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Germini F *et al.* 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2025; **23**(11): 3711-3732. e-pub ahead of print 20250617; doi: 10.1016/j.jtha.2025.06.002
79. Savignano C, Rinaldi C, De Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management. *Transfus Apher Sci* 2015; **53**(3): 262-268. e-pub ahead of print 2015/12/03; doi: 10.1016/j.transci.2015.11.005
80. Seidizadeh O, Cairo A, Mancini I, George JN, Peyvandi F. Global prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura determined by genetic analysis. *Blood Adv* 2024; **8**(16): 4386-4396. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013421

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 – Kwaliteitseisen voor een centrum voor de behandeling van TTP

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

Bijlage 3 – Behandelcentra in NL met toegang tot caplacizumab

Anno januari 2026 heeft de commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen van Zorgverzekeraars Nederland (cieBAG) een positief oordeel afgegeven en is behandeling met caplacizumab in onderstaande centra mogelijk:

Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
Amphia Ziekenhuis, Breda
Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Amsterdam
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
Canisius Ziekenhuis, Nijmegen
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Flevoziekenhuis, Almere
Franciscus Gasthuis, Rotterdam
Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn
HagaZiekenhuis, Den Haag
Isala Kliniek, Zwolle
Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch
Leids Universitair Centrum, Leiden
Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
Maastricht Universitair Centrum, Maastricht
Maxima Medisch Centrum, Eindhoven
Meander MC, Amersfoort
Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden
Medisch Spectrum Twente, Enschede
OLVG, Amsterdam
Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem
St. Antonius, Nieuwegein
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
Zuyderland, Heerlen

Bijlage 4 – Berekening totaal bloedvolume

Nadler formule totaal bloedvolume (L)⁶

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

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

Linderkamp monogram⁷

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

