

# Trombotische trombocytopenische purpura: de betekenis van 'von Willebrand factor-cleaving protease', ADAMTS13

**Auteurs** C. Haanen en R. Fijnheer

**Trefwoorden** trombotische trombocytopenische purpura, microangiopathie, trombocytopenie, hemolytische anemie, 'von Willebrand factor-cleaving protease', ADAMTS13

## Samenvatting

Trombotische trombocytopenische purpura is een levensbedreigende aandoening, waarbij multipale trombocytenaggregaten de microcirculatie verstoppen, met name in de hersenen. De aandoening uit zich in het optreden van wisselende, vaak vluchtige, neurologische accidenten, bloedingsneiging, bloedarmoede en koorts. Zonder behandeling is trombotische trombocytopenische purpura voor 90% van de patiënten binnen enkele weken tot maanden dodelijk.

In de jaren 70 van de vorige eeuw werd het gunstige effect ontdekt van verse plasmatoediening. Vanaf 1996 is bekend dat trombotische trombo-

cytopenische purpura wordt veroorzaakt door een tekort aan functioneel 'von Willebrand factor-cleaving protease', het zogenaamde 'a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13' (ADAMTS13).

Indien de patiënt trombocytopenie heeft met tekenen van hemolytische anemie en afwijkende verschijnselen van het centrale zenuwstelsel, is er mogelijk sprake van trombotische trombocytopenische purpura. Bij tijdige diagnose is trombotische trombocytopenische purpura effectief te behandelen.

*(Ned Tijdschr Hematol 2005;2:125-31)*

## Inleiding

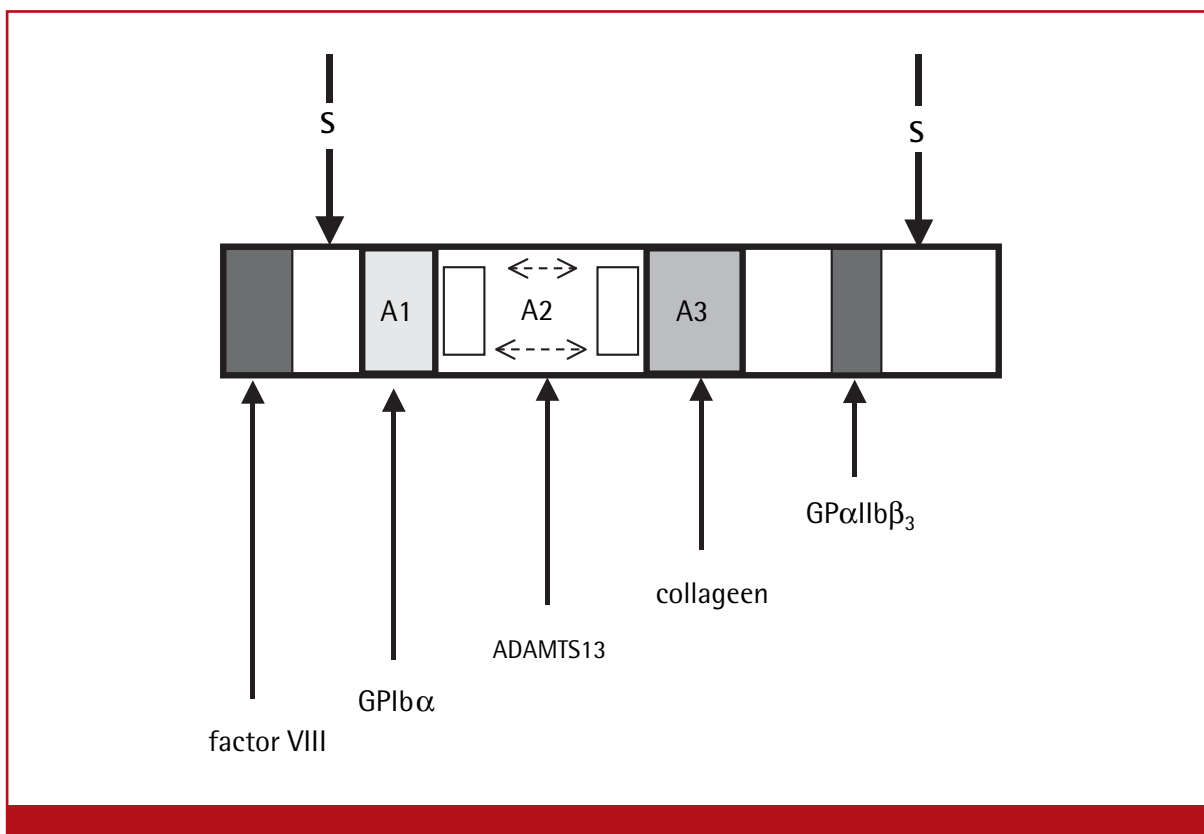
Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) is een zeldzame, levensbedreigende aandoening, waarbij aggregaten van trombocyten de microcirculatie verstoppen. De incidentie van de ziekte ligt rond 3,7/1.000.000 en treedt voornamelijk op tussen het tiende en veertigste levensjaar. TTP komt iets vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, in de verhouding 3:2.<sup>1</sup>

De ziekte werd voor het eerst beschreven door Moschcowitz in 1924.<sup>2</sup> Vanaf 1996 is bekend dat de oorzaak van TTP berust op een functioneel tekort van een enzym dat von Willebrand-factor (VWF) afbreekt tot kleinere eenheden. Dit enzym werd oorspronkelijk aangeduid als 'von Willebrand factor-cleaving protease' (VWF-CP). In 2001 werd VWF-CP geïdentificeerd als 'a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13' (ADAMTS13).<sup>3,5</sup>

Indien de diagnose tijdig gesteld wordt, kan deze levensbedreigende aandoening bij 85% van de patiënten met succes worden behandeld.

## Symptomen

TTP treedt op bij gezonde personen in de vorm van neurologische symptomen, bloedingsneiging, bloedarmoede, verminderde nierfunctie en koorts. Bij 15% van de patiënten is er sprake van een voorafgaande infectie, een vasculitis of er is recent gestart met orale anticonceptiva.<sup>6</sup> De patiënt is vaak soporeus en klaagt in wisselende mate over hoofdpijn, hartkloppingen, pijn op de borst, buikpijn, misselijkheid, braken, spier- en gewrichtspijnen. Wisselende neurologische stoornissen zijn de meest karakteristieke symptomen in de vorm van voorbijgaande hemiparese, afasie, facialisparese, visusstoornissen,



**Figuur 1.** Domeinen op het von Willebrand-monomeer. Aangegeven zijn de domeinen waar factor VIII, GPIb $\alpha$ , collageen en GP $\alpha$ IIb $\beta_3$  aan hechten. De domeinen met -S- zijn de plaatsen waar de monomeren met vorming van disulfidebruggen polymeriseren tot grote von Willebrand-moleculen. Het domein 'a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13' (ADAMTS13) is de plaats waar het 'von Willebrand factor-cleaving protease' (ADAMTS13) het molecuul splitst.

epileptische insulden en zelfs coma. Er zijn symptomen van anemie en vaak is er ook sprake van abdominale klachten en (lichte) nierfunctiestoornissen. Als uiting van een trombocytopenie worden petechiae, hematomen, epistaxis, melaena of hematurie gezien. In 1960 werd voor het eerst een aangeboren vorm van TTP beschreven (Upshaw-Schulman-syndroom).<sup>7</sup> Na 1975 werd familiale TTP herhaaldelijk gerapporteerd.<sup>8</sup>

### Differentiaaldiagnose

Diffuse intravasale stolling (DIS) onderscheidt zich van TTP doordat DIS optreedt bij aandoeningen die gepaard gaan met uitgebreide weefselbeschadiging zoals sepsis, verbranding, pancreatitis, crushsyndroom, et cetera. TTP treedt op bij redelijk gezonde personen. De aandoening is een vorm van trombotische microangiopathie, die gekenmerkt wordt door een combinatie van hemolytische anemie, trombocytopenie en orgaanbeschadigingen. Voor een optimale behandelingskeuze dient de TTP-patiënt te worden onder-

scheiden van andere vormen van trombotische microangiopathie zoals:

1. Het hemolytisch uremisch syndroom (HUS). Dit syndroom komt voor bij jonge kinderen, meestal na een gastro-enteritis met bloedige diarree (D+HUS). Het treedt op na een infectie met *Escherichia coli*, type 0157:H7. Het shigatoxine veroorzaakt een gegeneraliseerde endotheelbeschadiging.<sup>9</sup> Het meest kenmerkende symptoom is een glomerulaire nierfunctiestoornis vaak met anurie, soms treedt multi-organafalen (MOF) op. Bij volwassenen kan een trombotische microangiopathie optreden, die een overlap vertoont met TTP, ook wel aangeduid als TTP-HUS. Bij TTP-HUS is het meest kenmerkende symptoom de nierfunctiestoornis en zijn de verschijnselen van het centrale zenuwstelsel minder uitgesproken.
2. Trombotische microangiopathie, dat kan optreden na gegeneraliseerde endotheelbeschadiging zoals bij maligne hypertensie, na uitgebreide radiotherapie, na chemotherapie, en soms na beenmergtransplantatie.<sup>10</sup>

3. Trombotische microangiopathie, beschreven als complicatie van een gemetastaseerde maligniteit.<sup>11</sup>
4. Het 'hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets' (HELLP)-syndroom, een combinatie van hemolyse, trombocytopenie en leverfunctiestoornissen die kan optreden als een zeldzame complicatie tijdens zwangerschap.<sup>12</sup> Het onderscheid tussen TTP en HELLP tijdens de zwangerschap is soms zeer moeilijk.

### Pathofysiologie

De laatste jaren is de pathogenese van TTP ontrafeld. Hierbij speelt de ontdekking van Moake et al. in 1982 een sleutelrol.<sup>13</sup> Met behulp van gelelektroforese vergeleken zij het plasma van gezonde personen met het plasma van vier recidief-TTP-patiënten en ze vonden bij de TTP-patiënten zeer grote VWF-multimeren. Zoals weergegeven in *Figuur 1* op pagina 126 bezit VWF bindingsplaatsen voor factor VIII, collageen en voor de trombocytoreceptoren GPIIb/IIIa (intacte trombocytoren) en GPVI (geactiveerde trombocytoren). VWF werkt als bindingseiwit tussen trombocytoren en subendotheliaal collageen. Bij het ontbreken van VWF is de trombocytadhesie gestoord (verlengde bloedingstijd) en mist factor VIII de bescherming tegen proteolyse (lage factor VIII in het bloed). VWF wordt als een groot polypeptide aangemaakt in endotheelcellen en ligt intracellulair in de vorm van grote polymeren (>20.000 kDa) opgeslagen in de 'Weibel-Palade bodies'. Na activering van endotheelcellen (trombine, histamine, adrenaline, nicotine, desmopressine en chemotherapeutica) komen de grote VWF-polymeren vrij uit de vaatwand en komen daarna terecht in het bloed.

In 1996 werd ontdekt dat in het plasma een 'cleaving protease' voorkomt dat de VWF-polymeren in het bloed direct splitst in kleinere eenheden (500-20.000 kDa).<sup>3,14</sup> Grote VWF-multimeren adhereren aan de vaatwand en oefenen een sterk agglutinerende werking uit op trombocytoren. Dit gebeurt met name bij 'shear stress', waarbij de bindingsplaatsen voor trombocytoren vrijkomen. Bij het ontbreken van het VWF-CP blijven grote VWF-multimeren aan de vaatwand kleven, waardoor verspreid in de microcirculatie trombocytorenaggregaten ontstaan en TTP wordt ontwikkeld.

Het VWF-CP behoort tot de familie van metalloproteïnasen, het ADAMTS13.<sup>5</sup> Tekort aan ADAMTS13 kan het gevolg zijn van een genetisch defect of van de antilichamen tegen functionele fragmenten van dit enzym.<sup>15</sup> Bij vrijwel alle patiënten met een te kort aan ADAMTS13 en verworven TTP worden anti-

stoffen aangetroffen.<sup>16-18</sup> Het verband tussen het te kort aan ADAMTS13 en het optreden van TTP is weergegeven in *Figuur 2*.

### Diagnostiek

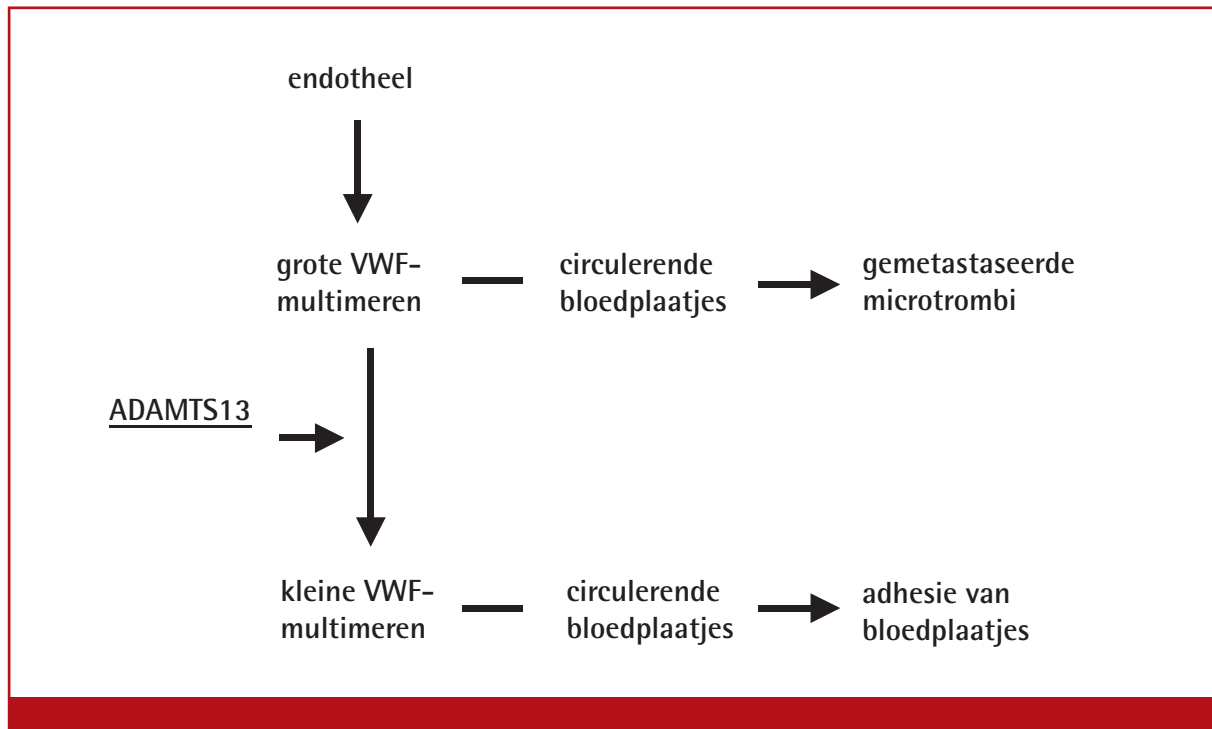
Vanwege het hoge trombocytorenverbruik wordt in het beenmerg van TTP-patiënten een trombocytopenie met een toename van jonge megakaryocytoren gevonden. Verder is er sprake van anemie met gefragmenteerde erythrocyten in het uitstrijkpreparaat (schistocytoren, helmcellen). De anemie heeft een hemolytische component met reticulocytose, een hoge lactodehydrogenase (LDH)-concentratie in het serum, verhoogd bilirubine en een lage haptoglobine waarde. De directe antiglobulinetest is negatief en de nierfunctie is (licht) gestoord.

Het sluitstuk van de diagnose vormt de bepaling van het ontbreken van functioneel ADAMTS13 of de aanwezigheid van tegen ADAMTS13-gerichte antistoffen in het citraatplasma.<sup>16-18</sup> Na deze bepaling dient, zonder te wachten op de uitslag, direct met de behandeling te worden gestart. Vooralsnog lijkt de bepaling van ADAMTS13 in het citraatplasma een hoge specificiteit te hebben. Afwezigheid van ADAMTS13 wijst bij een patiënt namelijk altijd op TTP.

In een serie van 98 patiënten met een hemolytische anemie en trombocytopenie bleek de sensitiviteit echter niet 100%.<sup>18</sup> In deze studie waren namelijk twee patiënten met een klassieke TTP die toch een normale concentratie hadden van het ADAMTS13. Beide patiënten hadden echter een matige nierinsufficiëntie (creatinine >300 µg/ml), waardoor ze ook HUS kunnen hebben. De beslissing om een patiënt wel of niet een plasmaferese (PF)-behandeling te geven, hangt dus af van de klinische afweging. De bepaling van ADAMTS13 in het citraatplasma kan hierbij als ondersteuning dienen.

### Prognose

Zonder behandeling is TTP voor 90% van de patiënten binnen enkele weken tot maanden dodelijk. De prognose van TTP is aanzienlijk verbeterd nadat in de jaren 70 van de vorige eeuw bekend werd dat infusie van 'fresh-frozen plasma' (FFP) of PF bij veel patiënten de ziekte tot staan kan brengen.<sup>19</sup> Het is voor de prognose van essentieel belang dat de behandeling zo snel mogelijk wordt gestart. Het relapspercentage na het bereiken van een complete remissie (CR) van de TTP-aanval is rond de 40-50%. Ook blijkt een relatief groot aantal patiënten op langere



**Figuur 2.** 'Von Willebrand-cleaving protease' (ADAMTS13) breekt de grote von Willebrand-factorpolymeren af tot kleinere eenheden, noodzakelijk voor de normale bloedstolling. VWF= von Willebrand-factor, ADAMTS13='a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13'.

termijn geen of weinig functionele ADAMTS13-activiteit te hebben. Of dit geassocieerd is met de kans op toekomstige aanvallen is nog niet duidelijk.<sup>20</sup>

## Behandeling

### Plasma-infusie/substitutie

Direct na het stellen van de diagnose TTP dient te worden gestart met toediening van plasma-infusie (PI) met gebruik van FFP of met PF. Indien een faciliteit voor PF ontbreekt, dient de patiënt dezelfde dag nog naar een centrum te worden overgeplaatst waar PF kan worden toegepast. De 'Canadian Apheresis Group' onderzocht in studieverband het effect van de behandeling in de eerste 9 dagen na randomisatie door 7 dagen PI met FFP (30 ml/kg de eerste 24 uur, gevolgd door 15 ml/kg per dag) te vergelijken met PF (1,5x plasma-volume per dag, gevolgd door PF 1,0x plasmavolume per dag).<sup>21,22</sup> Hieruit bleek dat PF effectiever is dan PI met FFP. De 'American Association of Blood Banks' adviseert dagelijkse PF tot het trombocytenaantal is gestegen naar  $>150 \times 10^9/l$  gedurende tenminste 2-3 dagen.<sup>23</sup> De 'American Society for Apheresis' adviseert dagelijkse PF tot het trombocytenaantal is gestegen naar

$>100 \times 10^9/l$  en op niveau blijft na het staken van de behandeling en tot de LDH-concentratie in het serum genormaliseerd is.<sup>24</sup>

In de praktijk is het aan te bevelen om in de eerste week dagelijks te behandelen met PF (50ml/kg) en een dag te stoppen wanneer het trombocytenaantal genormaliseerd is. Vervolgens kan de patiënt om de dag een PF-behandeling ondergaan en die kan langzaam worden afgebouwd.

Het is te verwachten dat binnen enkele jaren recombinant-ADAMTS13 (rADAMTS13) voor therapeutisch gebruik beschikbaar komt, waardoor PI of PF mogelijk kan worden vervangen.<sup>25</sup> Het is echter mogelijk dat de plasmawisseling noodzakelijk blijft om eventuele auto-antistoffen te verwijderen.

### Bloedtransfusies

Toedienen van trombocytenconcentraten voor behandeling van de trombocytopenie is bij TTP-patiënten absoluut een contra-indicatie omdat daardoor nieuwe microtrombi ontstaan. De trombocytenconcentraten mogen alleen bij levensbedreigende bloedingen gegeven worden. Rodebloedcelconcentraten kunnen volgens de normale richtlijnen gegeven worden.

## Aanwijzingen voor de praktijk

Bij diagnose van of verdenking op trombotische trombocytopenische purpura (trombocytopenie, verhoogde lactodehydrogenasewaarde, afwijkende verschijnselen van het centrale zenuwstelsel) is het noodzakelijk snel te beginnen met behandeling:

1. Direct starten met plasmawisseling door infusie van 'fresh-frozen plasm' (50 ml/kg). De plasmaferese wordt een week voortgezet totdat het trombocytenaantal is gestegen tot  $>100 \times 10^9/l$  en het lactodehydrogenaseconcentratie is genormaliseerd gedurende 2-3 dagen. Daarna kan, op geleide van het trombocytenaantal en de klinische toestand van de patiënt, de plasmaferese geleidelijk worden verminderd.
2. Direct immuunsuppressie toepassen in de vorm van prednison in een dosering van 1,5 mg/kg. Wanneer het trombocytenaantal is gestegen tot  $>100 \times 10^9/l$  en de lactodehydrogenaseconcentratie is genormaliseerd gedurende 2-3 dagen, kan de dosering, op geleide van het trombocytenaantal en de klinische symptomen, geleidelijk worden uitgesloten.
3. Bij verslechtering van de klinische toestand van de patiënt tijdens plasmaferese of bij onvoldoende respons, is een aanvullende behandeling te overwegen met trombocytanaggregatiere-mmers, eventueel met toediening van immuunglobuline i.v., cyclosporine, vincristine of rituximab.
4. Sinds enkele jaren is er een werkgroep die de behandeling coördineert van zeldzame hematologische aandoeningen zoals mastocytose en TTP. TTP-patiënten kunnen bij deze werkgroep worden aangemeld voor behandeling in studieverband via de website: [www.medshare.nl](http://www.medshare.nl) ([R.Fijnheer@azu.nl](mailto:R.Fijnheer@azu.nl) of [C.N.Rison@azu.nl](mailto:C.N.Rison@azu.nl)).

### *Immuunsuppressie*

Bijna alle TTP-patiënten hebben autoantistoffen tegen ADAMTS13, waardoor een aanvullend therapeutisch effect verwacht kan worden van de immuunsuppressie. In de praktijk is de patiënt direct na het stellen van de diagnose aangewezen op een aanvullende corticosteroïdbehandeling (1,5 mg/kg). Immuunsuppressie kan pas geleidelijk worden uitgesloten nadat het trombocytenaantal is gestegen tot  $>100 \times 10^9/l$  en de LDH-concentratie in het serum genormaliseerd is gedurende tenminste 2-3 dagen.

### *Trombocytanaggregatiere-mmers*

Vanwege het feit dat TTP gekenmerkt wordt door multi-pele trombocytanaggregaten, werd in trialverband het therapeutisch effect onderzocht van PF, aangevuld met toediening van trombocytanaggregatiere-mmers (aspirine met dipyridamol), vergeleken met het therapeutisch effect van PF in combinatie met corticosteroïdbehandeling. De patiënten van de aspirine/dipyridamol-arm kregen na het bereiken van remissie een onderhoudsbehandeling met ticlopidine

gedurende 1 jaar. De patiënten die trombocytanaggregatiere-mmers kregen toonden een lagere mortaliteit. De patiënten die een nabehandeling kregen met ticlopidine ondervonden minder recidieven, al waren de verschillen niet significant.<sup>26</sup> Bevestiging van deze bevinding ontbreekt op dit moment.

### *Te overwegen overige maatregelen*

Er werden gunstige effecten gemeld bij patiënten die resistent waren of die recidiveerden van een aanvullende behandeling met splenectomie of van toediening van vincristine en/of cyclosporine. Ook werden gunstige effecten gemeld van i.v. toediening van IgG in combinatie met cyclosporine. Recent is bij herhaling een therapeutisch effect beschreven bij TTP-patiënten, berustend op antilichamen tegen ADAMTS13, die resistent waren tegen PF en corticosteroïd behandeling, van toediening van rituximab, het monoklonale antilichaam tegen CD20 op B-lymfocyten. De behandeling met rituximab bestond uit 8 keer  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. per week.<sup>27</sup> De werkelijke therapeutische waarde van rituximab voor de behandeling van

TTP-patiënten kan alleen in trialverband definitief worden beantwoord.

### Toekomst

Gezien de zeldzaamheid van de ziekte en het belang van snelle herkenning van een TTP-patiënt, is een geprotocolleerde aanpak van de behandeling tussen verschillende disciplines (van internist, nefroloog, gynaecoloog, neuroloog, klinisch chemicus tot afereseteam) wenselijk. Bovendien is er recent meer inzicht in de pathogenese gekomen, waardoor de diagnostiek kan worden verbeterd. Met het nieuwe inzicht zijn ook nieuwe behandelstrategieën mogelijk. In Nederland wordt een studie opgezet die het effect van rituximab bij TTP-patiënten gaat onderzoeken. Na toestemming van de patiënt, kunnen TTP-patiënten aangemeld worden bij de landelijke TTP-werkgroep: [www.medshare.nl](http://www.medshare.nl) ([R.Fijnheer@azu.nl](mailto:R.Fijnheer@azu.nl) of [C.N.Rison@azu.nl](mailto:C.N.Rison@azu.nl)).

### Referenties

1. Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States - analysis of national mortality data 1968-1991. *Am J Hematol* 1995;50:84-90.
2. Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc* 1924;24:21-4.
3. Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by *in vivo* proteolysis. *Blood* 1996;87:4223-34.
4. Tsai H-M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996;87:4235-44.
5. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001;98:1662-6.
6. Holdrinet RS, Namdar Z, Haanen C. Thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical course and response to therapy in twelve patients. *Neth J Med* 1988;33:113-32.
7. Upshaw JD. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *New Engl J Med* 1978;298:1350-2.
8. Kelly PJ, McDonald CT, Neill GO, Thomas C, Niles J, Rordorf G. Middle cerebral artery main stem thrombosis in two siblings with familial thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurology* 1998;50:1157-60.
9. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndro-

me and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985;151:775-82.

10. Van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, Hene RJ, Verdonck LF, Sixma JJ, et al. Von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999;93:3798-802.
11. Blot E, Decaudin D, Veyradier A, Bardier A, Zagame O-L, Pouillart P. Cancer-related thrombotic microangiopathy secondary to von Willebrand factor-cleaving protease deficiency. *Thromb Res* 2002;106:127-30.
12. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-67.
13. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colanino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1432-5.
14. Tsai H-M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996;87:4235-44.
15. Schiphorst RH, Van de Kar NC, Van den Heuvel LP. Van gen naar ziekte; congenitale trombotische trombocytopenische purpura door mutaties in het ADAMTS13-gen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2422-4.
16. Schultz DR, Arnold PI, Jy W, Valant PA, Gruber J, Ahn YS, et al. Anti-CD36 autoantibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic disorders: identification of an 85-kD form of CD36 as a target antigen. *Br J Haematol* 1998;103:849-57.
17. Luken BM, Turenhout EA, Hulstein JJ, Van Mourik JA, Fijnheer R, Voorberg J. The spacer domain of ADAMTS13 contains a major binding site for antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2005;93:267-74.
18. Hulstein JJ, Rison CN, Kappers-Klunne MC, Hene RJ, Franx A, De Groot PG, et al. Activity loss of von Willebrand factor-cleaving protein (ADAMTS-13) is diagnostic for primary and pregnancy-related thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1972-6.
19. Bukowski RM, King J, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1977;50:413-7.
20. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:4043-9.
21. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Canadian Apheresis Group. N Engl J Med* 1991;325:393-7.

22. Rock GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* 2001;109:496-507.
23. Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1998;13:133-41.
24. George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) registry: A community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. *Semin Hematol* 2004;41:60-7.
25. Plaimauer B, Scheiflinger F. Expression and characterization of recombinant human ADAMTS-13. *Semin Hematol* 2004;41:24-33.
26. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, Gugliotta L, Vianelli N, Tacconi F, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* 1997;82:429-35.
27. Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, Sarode R, Tsai H-M. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2004;124:787-95.

Ontvangen 17 maart 2005, geaccepteerd 8 juni 2005.

## Correspondentieadres

**Prof. em. dr. C. Haanen, internist-hematoloog**

St. Annastraat 87  
6524 EJ Nijmegen  
Tel.: 024 323 05 96  
E-mail: felixhaan@wxs.nl

**Dr. R. Fijnheer, internist-hematoloog**

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Afdeling Hematologie  
Postbus 85500  
3508 GA Utrecht

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële belangen: geen gemeld.

**AIDS IS NOG ALTIJD EEN**

**ONGENEESLIJKE ZIEKTE**

**ONVERSCHILLIGHEID NIET**



**AIDS FONDS • GIRO 8957**

AIDS SOA INFOLIJN 0900-204 204 0 (10 EUROCENT P.M.) • WWW.AIDSFONDS.NL