



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Trombotische trombocytopenische purpura in 13 Nederlandse centra: behandeling en beloop

Kappers-Klunne, M.C.; van der Meulen, J.H.P.; Holdrinet, R.S.G.; van der Meer, J.; Wijermans, P.W.; Brand, A.

Published in:
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Kappers-Klunne, M. C., van der Meulen, J. H. P., Holdrinet, R. S. G., van der Meer, J., Wijermans, P. W., & Brand, A. (1997). Trombotische trombocytopenische purpura in 13 Nederlandse centra: behandeling en beloop. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141(24), 1192-1196.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

De Ziekenfondsraad hoopt dat de aanbevelingen uit dit *Diagnostisch Kompas* van grote waarde zullen zijn voor de alledaagse praktijk en houdt zich gaarne aanbevelen voor suggesties ter verbetering van de inhoud en de bruikbaarheid.

ABSTRACT

The Diagnostic Compass; a new contribution to diagnostics
– The Hospital Council has now issued a *Diagnostic Compass* besides the *Pharmacotherapeutic Compass*.

- Its objective is to contribute to a more rational and effective use of diagnostic examinations. The target group comprises physicians involved in using diagnostic tests.
- The information supplied is based on results of scientific research and on current habits, standards and guidelines.
- The book has two different approaches: clinical pictures and diagnostic tests. The two volumes are intended to supplement one another.

Aanvaard op 17 maart 1997

Oorspronkelijke stukken

Trombotische trombocytopenische purpura in 13 Nederlandse centra: behandeling en beloop

M.C.KAPPERS-KLUNNE, J.H.P.VAN DER MEULEN, R.S.G.HOLDRINET, J.VAN DER MEER, P.W.WIJERMANS EN A.BRAND

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) is een aandoening die gekenmerkt wordt door trombocytopenie, micro-angiopathische hemolytische anemie, neurologische afwijkingen, koorts en lichte stoornissen van de nierfunctie. Het beeld is niet altijd compleet. Neurologische symptomen kunnen zeer onopvallend of vluchtig zijn en ook pas later in het beloop van de ziekte optreden; koorts komt lang niet bij alle patiënten voor.^{1,2} Het klinische beeld bij presentatie kan dus atypisch zijn en tot diagnostische problemen leiden. Als de neurologische problematiek overheerst, wordt veelal een cerebrovasculaire aandoening overwogen. In andere gevallen wordt gedacht aan diffuse intravasale stolling of aan heparine-geïnduceerde trombocytopenie. Bij microscopisch onderzoek worden in alle organen microvasculaire trombi gezien, die voornamelijk bestaan uit bloedplaatjes. Het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) wordt gekenmerkt door trombocytopenie en micro-angiopathische hemolytische anemie in combinatie met ernstige nierfunctiestoornissen.³ De microtrombi zijn in dit geval beperkt tot de nier. Daar het soms moeilijk kan zijn beide syndromen van elkaar af te grenzen,

SAMENVATTING

Doel. Onderzoek naar het vóórkomen, het therapeutische beleid en het beloop van trombotische trombocytopenische purpura (TTP) in Nederland.

Opzet. Beschrijvend, retrospectief.

Plaats. Nederland.

Methoden. Gegevens werden verzameld van patiënten die in de periode van 1 januari 1979 tot 1 januari 1992 in één van 13 hematologische centra in Nederland voor de eerste maal werden opgenomen met de diagnose 'TTP'. Op grond van het medische dossier en aanvullende informatie van de behandelend arts werden kenmerken van deze patiënten bij presentatie vastgesteld, evenals het optreden van recidief of overlijden van de patiënt. De patiënten werden tot uiterlijk 1 april 1995 gecontroleerd.

Resultaten. Er werden 65 patiënten geïdentificeerd bij wie voor de eerste maal de diagnose 'TTP' werd gesteld: gemiddeld 0,34 per 1.000.000 personen per jaar (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 0,26-0,45), oplopend tot 0,83 in het laatste jaar. Van deze patiënten werden 18 (28%) behandeld met infusie met versbevoren plasma en 44 (68%) met plasmawisseling; 48 (74%) kregen tevens corticosteroiden als (onderdeel van de) initiële behandeling. In de eerste 4 weken na opname overleden 13 patiënten (20%); de andere patiënten bereikten complete remissie. Er ondergingen 12 (18%) patiënten splenectomie in de remissiefase van de ziekte, na één of meerdere recidieven, in alle gevallen gevolgd door langdurig aanhoudende remissies. De 5-jaarsoverleving bedroeg 77% (95%-BI: 66-87) en de 5-jaars recidiefvrije overleving was 38% (95%-BI: 25-52). De aanwezigheid van cardiale problematiek, ernstige trombocytopenie en een hoge concentratie serum-lactaatdehydrogenase (LDH) leken de acute sterfte te verhogen. Voor sterfte en het optreden van recidieven op de lange termijn konden geen risicofactoren worden aangetoond.

Conclusie. TTP is een zeldzame aandoening met mogelijk een toenemende incidentie. Plasmawisseling en toediening van corticosteroiden zijn de meest gebruikte behandelingen. In de acute fase is er een hoge sterfte.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Hematologie, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

Mw.M.C.Kappers-Klunne, internist.

Universiteit van Amsterdam/Academisch Medisch Centrum, afd. Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, Amsterdam.

Dr.J.H.P.van der Meulen, klinisch epidemioloog.

Academisch Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Nijmegen.

Dr.R.S.G.Holdrinet, internist.

Academisch Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Groningen.

Dr.J.van der Meer, internist.

Ziekenhuis Leyenburg, afd. Inwendige Geneeskunde, Den Haag.

Dr.P.W.Wijermans, internist.

Rode Kruis Bloedbank Leidsenhage, Leiden.

Mw.dr.A.Brand, internist-hematoloog.

Correspondentie-adres: mw.M.C.Kappers-Klunne.

wordt in de literatuur veelal de term 'TTP/HUS' gebezigd.

Hoewel de ware incidentie van TTP niet bekend is, werd tot voor kort aangenomen dat het om een zeer zeldzame aandoening gaat met een incidentie van 1 per 1.000.000 personen per jaar.⁴ Aanpassing van de definiëring en een betere bekendheid met het ziektebeeld kunnen echter tot een toenemend aantal herkende nieuwe gevallen leiden.

De pathogenese van TTP is niet goed bekend, evenmin als de optimale behandeling. Invoering van plasma-therapie in de jaren zestig heeft de sterfte door deze voorheen vrijwel altijd dodelijke aandoening omlaag gebracht naar 30%. Hoewel het mechanisme en het effectiefste behandelingsschema (dosis, frequentie, duur) niet bekend zijn, lijkt plasmawisseling met versbevoren plasma in een zo vroeg mogelijk stadium van de ziekte de grootste kans te geven op het bereiken van een duurzame complete remissie.⁵⁻⁸

Onduidelijkheid met betrekking tot de incidentie en de prognose van de ziekte op de korte en de lange termijn, en de grote variatie in het therapeutisch beleid waren de aanleiding tot het verrichten van een retrospectief vervolgonderzoek in Nederland, waarvan de resultaten zouden kunnen dienen als basis voor een prospectief landelijk onderzoek.

PATIËNTEN EN METHODEN

Alle patiënten bij wie in de periode van 1 januari 1979 tot 1 januari 1992 de diagnose 'TTP' werd gesteld en die werden opgenomen in een van de 13 hematologische centra in Nederland kwamen in aanmerking voor opname in dit retrospectieve vervolgonderzoek. Voor dit onderzoek werden in eerste instantie alle leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie benaderd. Vervolgens werden de hematologische afdelingen van alle academische ziekenhuizen en de grote perifere hematologische centra die hadden aangegeven patiënten met TTP te behandelen bereid gevonden aan het onderzoek mee te werken. Deze centra werden door één van ons bezocht voor het verzamelen van de gegevens uit de medische dossiers.

Opgenomen in de cohort werden alle patiënten bij wie voor het eerst de klinische diagnose 'TTP' was gesteld en die in de eerste 2 dagen van de ziekenhuisopname voldeden aan de volgende 3 criteria: trombocytopenie ($< 100 \times 10^9/l$), micro-angiopathische hemolytische anemie (hemoglobine $< 7,4$ mmol/l) met aanwezigheid van fragmentocyten in de perifere bloeduitstrijk, en normale of matig gestoorde nierfunctie (serum-creatinine < 260 μ mol/l). Dit laatste criterium werd gehanteerd om een uniforme groep patiënten te kunnen bestuderen.

Er werd geconcludeerd dat er sprake was van complete remissie als het klinische beeld en de laboratoriumwaarden gedurende tenminste 1 maand genormaliseerd waren. De patiënten werden tot uiterlijk 1 april 1995 gecontroleerd voor het vaststellen van recidief of overliden.

Poisson-regressie werd gebruikt om na te gaan of het aantal gediagnosticeerde gevallen van TTP in de loop

van de tijd veranderde.⁹ De (recidiefvrije) overleving als functie van de tijd vanaf het moment van de diagnose 'TTP' werd berekend met de Kaplan-Meier-methode.¹⁰ Om na te gaan welke kenmerken van de patiënten de sterfte binnen 28 dagen na opname of het optreden van sterfte of recidief op termijn beïnvloedden, werden respectievelijk univariate en odds-ratio's en incidentie-ratio's uitgerekend.⁹

RESULTATEN

Patiënten. Er konden 67 patiënten worden geïdentificeerd die aan de criteria voor insluiting in de cohort voldeden. Eén van deze patiënten was niet evalueerbaar op grond van het ontbreken van gegevens. Een andere patiënt bij wie TTP was opgetreden 6 maanden na allogene beenmergtransplantatie werd uit de cohort verwijderd, daar dit mogelijk een andere ziekte-entiteit betrof. Deze patiënt overleed 12 dagen na het stellen van de diagnose aan de gevolgen van een streptokokkensepsis.

De incidentie op grond van het aantal door ons geïdentificeerde patiënten bij wie de diagnose 'TTP' voor het eerst werd gesteld, is 0,34 per 1.000.000 personen per jaar (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 0,26-0,45). Dit aantal nam met de jaren toe (trendtoets; $p = 0,007$). In het laatste jaar was er een sterke toename van het aantal in het onderzoek opgenomen patiënten (0,83 per 1.000.000).

De kenmerken van de patiënten en de laboratoriumbevindingen bij opname zijn weergegeven in tabel 1. Bij 5 patiënten (8%) bestonden tevens andere afwijkingen (ziekte van Hodgkin, actieve reumatoïde artritis, 'mixed connective tissue disease', syndroom van Klinefelter en levercelcarcinoom). Bij 4 patiënten ontstond de TTP tijdens de zwangerschap; 23 van 51 vrouwelijke patiënten gebruikten anticonceptiva. Beenmergaspiratie of -biopsie werd uitgevoerd bij 47 patiënten (72%) en gingiva-biopsie bij 6 (9%). In alle biopten werden trombi in de kleine bloedvaatjes gezien. Het aantal megakaryocyten in het beenmerg was in alle gevallen normaal.

Therapeutisch beleid. Er werden 18 (28%) patiënten behandeld met plasma-infusie. Het gemiddeld toegevoerde plasmavolume (bij 16 van deze 18 patiënten bekend) bedroeg 13 l (mediaan 12, uitersten: 1-40). Er kre-

TABEL 1. Kenmerken van 65 patiënten met trombotische trombocytopenische purpura bij opname in het ziekenhuis, 1979-1991

leeftijd in jaren, mediaan (uitersten)	33 (15-73)
vrouw	51 (78%)
symptomen bij opname, aantal patiënten (%)	
bloedingen	50 (77)
temperatuur $> 38^{\circ}\text{C}$	36 (55)
neurologische symptomen	46 (71)
gastro-intestinale klachten	27 (42)
cardiale symptomen	9 (14)
laboratoriumwaarden, mediaan (uitersten)	
trombocytenaantal ($\times 10^9/l$)	17 (2-335)
hemoglobine (in mmol/l)	4,6 (2,3-8,2)
serum-creatinine (in μ mol/l)	98 (34-569)
serum-LDH (in U/l)	1436 (228-5268)

LDH = lactaatdehydrogenase.

gen 44 patiënten (68%) plasmawisseling. Het gemiddeld aantal plasmawisselingen (bij 32 van deze 44 patiënten bekend) bedroeg 7,9 (mediaan 6; uitersten: 1-32); het gemiddelde gewisselde volume per aferese (bij 30 van deze 44 patiënten bekend) was 2,7 l (mediaan 2,6; uitersten: 2-4). Het gemiddelde totaal gewisselde volume (bij 24 van 44 patiënten bekend) bedroeg 25 l (mediaan 21; uitersten 2-86). Er kregen 48 patiënten (74%) corticosteroiden als onderdeel van de initiële behandeling (tabel 2). De gemiddelde aanvangsdosis corticosteroiden (bij 41 van deze 48 patiënten bekend) was 75 mg per dag (mediaan 60; uitersten: 30-200). Patiënten die naar het oordeel van de behandelend arts onvoldoende reageerden op de aanvankelijk ingestelde behandeling, kregen additionele therapie. In 14 gevallen was dit vincristine (bij 10 andere patiënten was vincristine onderdeel van de initiële behandeling); 6 patiënten kregen intraveneus immunoglobuline en 27 patiënten bloedplaatjesaggregatie-remmende middelen. Eén patiënt onderging splenectomie in de acute fase van de ziekte, omdat plasmatherapie en epoprostenol niet effectief bleken. Nadat vervolgens immunoglobulinen waren toegediend, werd uiteindelijk 45 dagen later complete remissie bereikt. Er waren geen duidelijke veranderingen in het therapeutische beleid gedurende de onderzoeksperiode.

Veelal ernstige, maar niet blijvende bijwerkingen van de behandeling ondervonden 10 patiënten (15%). Bij 5 patiënten betrof dit polyneuropathie ten gevolge van vincristine, in 2 gevallen zich uitend in dubbelzijdige verlamming van de benen. Bij 2 patiënten ontstond steroidgeïnduceerde diabetes mellitus. Er ondervonden 3 andere patiënten bijwerkingen van de behandeling met plasma: ernstige allergische reactie (n = 1), trombose ter plaatse van een veneuze toegangslijn (n = 1), en vaatbedovervulling met hartfalen (n = 1).

Bij 12 patiënten met recidiverende TTP werd splenectomie verricht tijdens remissie na één of meerdere recidieven. De operatie verliep in het algemeen ongecompliceerd en leidde in alle gevallen tot complete remissie, die aanhield gedurende de vervolperiode van gemiddeld 52 maanden (uitersten: 3-123), behoudens 2 postoperatieve recidieven. Beide recidieven, één in aansluiting op de splenectomie en één na laparotomie wegens een geperforeerd ulcus duodeni, waren ongecompliceerd, goed behandelbaar met plasmawisseling en van korte duur.

Beloop. Er overleden 15 patiënten (23%) gedurende de onderzoeksperiode, van wie 13 in de eerste 4 weken na opname in het ziekenhuis (20%; 95%-BI: 11-32). De doodsoorzaken waren de volgende: hartfalen (n = 6), ernstige bloeding (n = 5; 3 intracerebrale, 1 gastro-intestinale en 1 intrapulmonale bloeding), respiratoire insufficiëntie (n = 3) en neurologische complicaties (n = 1). Bij 12 van de 15 overleden patiënten werd obductie verricht. In alle gevallen werden uitgebreide microtrombi aangetroffen in alle onderzochte organen.

De aanwezigheid van cardiale symptomen (odds-ratio 29; 95%-BI: 4,9-173), ernstige ($\leq 20 \times 10^9/l$) trombocytopenie (odds-ratio 4,7; 95%-BI: 0,9-23) en een hoge concentratie (> 1500 U/l) serum-lactaatdehydrogenase

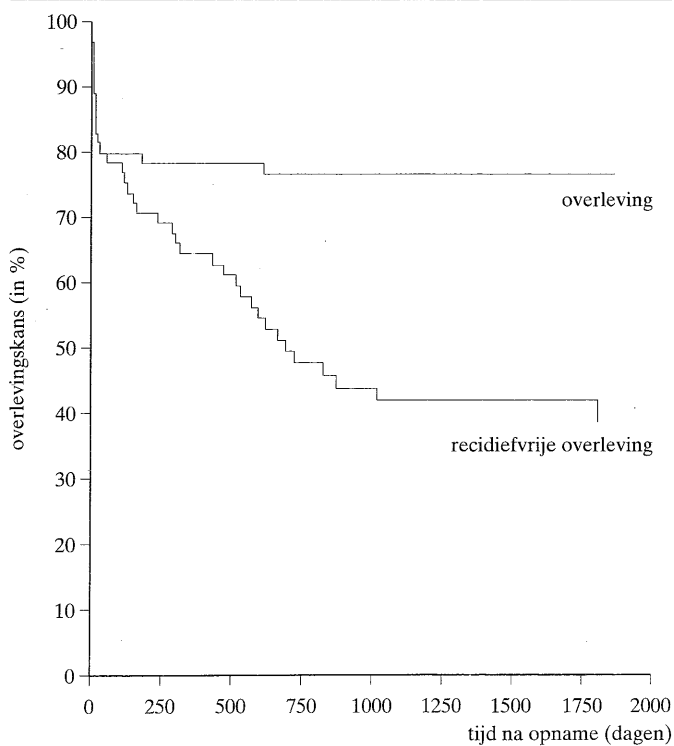
TABEL 2. Aanvangstherapie met plasma* en corticosteroiden bij 65 patiënten met trombotische trombocytopenische purpura, 1979-1991

therapie	aantal patiënten (%)
geen plasma-infusie*, plasmawisseling* of corticosteroiden	1 (3)
corticosteroiden	2 (3)
plasma-infusie*	9 (14)
plasma-infusie* en corticosteroiden	9 (14)
plasmawisseling*	7 (11)
plasmawisseling* en corticosteroiden	37 (57)

*Behandeling met versbevroren plasma.

(LDH; odds-ratio 3,3; 95%-BI: 0,9-12,2) leken de kans op overlijden in deze periode te verhogen. Er kon geen prognostische betekenis worden aangetoond van het toedienen van corticosteroiden (odds-ratio 0,8; 95%-BI: 0,2-2,8) of het wisselen van plasma (odds-ratio 0,7; 95%-BI: 0,2-2,5) voor de sterfte in de acute fase, ook niet na correctie voor leeftijd, aanwezigheid van cardiale symptomen, ernstige trombocytopenie of een hoge serum-LDH-activiteit. Alle patiënten die de eerste 4 weken overleefden, bereikten complete remissie.

Voor alle 65 patiënten was de 1-jaarsoverlevingskans 78% (95%-BI: 68-88) en de 5-jaarsoverlevingskans 77% (95%-BI: 66-87) (figuur). De prognose voor het optreden van recidieven was aanzienlijk minder gunstig. Voor alle patiënten bedroeg de 1- en 5-jaars recidiefvrije over-



Overlevingscurven van 65 patiënten met trombotische trombocytopenische purpura behandeld van 1979 tot 1992 in 13 Nederlandse ziekenhuizen, berekend volgens de Kaplan-Meier methode.

leving respectievelijk 68 (95%-BI: 53-76) en 38% (95%-BI: 25-52) (zie de figuur). Twee patiënten overleden tijdens het eerste recidief, respectievelijk 165 en 546 dagen na de eerste opname. Trombocytopenie was bij de meerderheid van de patiënten het eerste teken van recidief. Er konden geen duidelijke risicofactoren worden aangetoond voor overlijden of het optreden van recidief voor patiënten die de eerste 4 weken van de ziekenhuisopname overleefden. Evenmin bleek er effect van corticosteroiden op de recidiefvrije overleving (incidentieratio 0,7; 95%-BI: 0,3-1,5) of van het wisselen van plasma (incidentieratio 1,6; 95%-BI: 0,6-4,2), ook niet na correctie voor leeftijd en de aanwezigheid van cardiale en neurologische symptomen.

BESCHOUWING

De incidentie van TTP die door ons kon worden bepaald (0,34 per 1.000.000 personen per jaar) is veel lager dan tot voor kort werd aangenomen,⁴ en dan die onlangs in de VS werd gerapporteerd (3,7 per 1.000.000 per jaar).¹¹ Enerzijds kan dit worden verklaard, doordat niet alle gediagnosticeerde gevallen door ons werden opgespoord; anderzijds geldt dat door ons strikte inclusiecriteria werden gehanteerd, waarbij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie werden uitgesloten. Ook is betere bekendheid met het ziektebeeld waarschijnlijk een belangrijke verklaring voor de hogere incidentie. Opmerkelijk is in dit verband dat in ons onderzoek in de loop van de onderzoeksperiode een toename van het aantal gediagnosticeerde patiënten te constateren is.

De toegepaste therapeutische regimes liepen sterk uiteen. De meeste patiënten (95%) werden behandeld met versbevoren plasma. Toegepaste plasmavolumes, frequentie en duur van infusie verschilden aanzienlijk. Hoewel het nut van corticosteroiden bij de behandeling van TTP niet bewezen is, maakten deze voor bijna driekwart van de patiënten (74%) deel uit van de initiële behandeling. Wij vonden geen aanwijzingen voor een verhoogde kans op recidief van de ziekte ten gevolge van corticosteroïdgebruik, zoals gesuggereerd wordt door anderen.⁵ De geringe omvang en de observationele en retrospectieve aard van het onderzoek laten echter geen harde conclusies toe over de effectiviteit van de verschillende behandelingsvormen.

Het merendeel van de patiënten (87%) overleed binnen 4 weken na diagnose, in alle gevallen ten gevolge van onbehandelbare ziekte. Aanwezigheid van cardiale problemen, ernstige trombocytopenie en een hoog serum-LDH verhoogden de kans op vroege sterfte. Er konden geen risicofactoren geïdentificeerd worden voor sterfte op lange termijn. De 5-jaarsoverleving was 77%, maar de recidiefvrije 5-jaarsoverleving slechts 38%. Dit betekent dat gedurende de eerste jaren de kans op het optreden van een recidief aanzienlijk was, maar de kans om hieraan te overlijden veel geringer. Een belangrijke factor hierbij is waarschijnlijk dat recidieven meestal in een vroeg stadium werden gediagnosticeerd. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van anderen.¹² Risicofactoren voor het ontstaan van recidief werden niet gevonden.

CONCLUSIE

TTP is een zeldzame aandoening, die waarschijnlijk in toenemende mate wordt herkend. Gezien de hoge sterfte in de acute fase van de ziekte kan vroegtijdig starten met behandeling van levensbelang zijn.⁷⁻⁸ Plasma-uitwisseling met versbevoren plasma biedt de beste resultaten.⁶⁻⁸ Overeenkomstig de ervaring van anderen lijkt splenectomie een veelbelovende behandeling voor patiënten met recidiverende TTP, indien uitgevoerd in een rustige fase van de ziekte.¹³⁻¹⁴ Het klinisch beeld bij presentatie kan atypisch zijn en het stellen van de diagnose 'TTP' vertragen. Daarom dient TTP uitgesloten te worden bij patiënten bij wie een cerebrovasculaire aandoening, een diffuse intravasale stolling, (pre-)eclampsie of het 'hemolyse, elevated liverenzymes, low plateletcount syndrome' vermoed wordt en bij onverklaarde hartklachten. Wij verwachten dat de prognose van deze aandoening, die vooral bij jonge mensen voorkomt en waarvan de behandeling met ernstige morbiditeit gepaard kan gaan, kan worden verbeterd als men de krachten bundelt in een landelijke aanpak.

Aan dit onderzoek namen deel: Academisch Ziekenhuis Nijmegen (dr.R.S.G.Holdrinet, internist), Academisch Ziekenhuis Groningen (dr.J.van der Meer, internist), Rode Kruis Bloedbank Leidsenhage (mw.dr.A.Brand, internist-hematoloog), Ziekenhuis Leyenburg Den Haag (dr.P.W.Wijermans, internist), Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt (mw.M.C.Kappers-Klunne, internist), Academisch Ziekenhuis Utrecht (dr.R.J.Hené, internist), Universiteit van Amsterdam/Academisch Medisch Centrum (dr.J.van der Lelie, internist, en dr.J.van der Meulen), Onze Lieve Vrouwe Gasthuis Amsterdam (dr.K.J.Roozendaal, internist), Ignatius Ziekenhuis Breda (dr.A.C.J.M.Holdrinet, internist), Medisch Centrum Leeuwarden (dr.J.P.Samson, internist), Ziekenhuis De Weezenlanden Zwolle (dr.C.J.Russchen, internist), St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein (mw.dr.G.Veth, internist), St. Clara Ziekenhuis Rotterdam (P.Kramer, internist).

Met dank aan J.H.van der Sluis, arts, voor zijn hulp bij het verzamelen en bewerken van de patiëntengegevens.

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura in 13 Dutch centres: treatment and longterm follow-up

Objective. Analysis of the incidence, treatment modalities and disease course of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in the Netherlands.

Design. Retrospective follow-up study.

Setting. 13 centres in the Netherlands.

Methods. Regarding all patients admitted between 1-1-1979 and 1-1-1992 to one of 13 Dutch haematological centres, in whom the diagnosis of TTP was made for the first time, information was gathered from the medical records and from the patients own physicians on patient characteristics at presentation and the occurrence of relapse or death. The follow-up period tended on 1-4-1995.

Results. A total of 65 patients with newly diagnosed TTP were identified: 0.34 per 1,000,000 persons a year (95% confidence interval (95%-CI): 0.26-0.45), increasing to 0.83 in the last year of the study. Forty-six (95%) patients were treated with fresh frozen plasma: 18 (28%) by plasma infusion and 44 (68%) by plasma exchange; 48 (74%) (additionally) received

corticosteroids. All 52 patients (80%) who survived the first four weeks after admission reached complete remission. Twelve patients with relapsing TTP underwent splenectomy in remission. The 5-year survival rate was 77% (95% CI: 66-87) and the 5-year relapse-free survival rate 38% (95% CI: 25-52). Cardiac symptoms, severe thrombocytopenia and a high serum LDH were risk factors for acute mortality, but no risk factors for relapse or late-occurring death could be identified.

Conclusion. TTP is a rare disease which is increasingly being recognized. Plasma exchange and corticosteroids are the most frequently used therapies. The disease has a high mortality rate in the acute phase of the disease.

LITERATUUR

- 1 Ruggenti P, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:219-41.
- 2 Holdrinet RSG, Namdar Z, Haanen C. Thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical course and response to therapy in twelve patients. *Neth J Med* 1988;33:113-32.
- 3 Martin DL, MacDonald KL, White KE, Soler JT, Osterholm MT. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med* 1990;323:1161-7.
- 4 Pettitt RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thirty year review. *Semin Thromb Hemost* 1980;6:350-5.
- 5 Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325:398-403.

- 6 Rock GA, Shumak RK, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393-7.
- 7 Henon P. Thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical results of a French controlled trial. *Transfus Sci* 1992;13:63-72.
- 8 Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Fornasari PM, Viarengo G, Ascari E. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): retrospective study of 84 patients and therapeutic prospects. *Transfus Sci* 1992;13:39-44.
- 9 Clayton D, Hills M, editors. *Statistical models in epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1993.
- 10 Analyse van overlevingsduur gegevens; overlevingscurven. In: Houwelingen JC van, Stijnen T, Strik R van. *Inleiding in de medische statistiek*. Utrecht: Bunge, 1995:277-98.
- 11 Török TH, 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.
- 12 Shumak KH, Rock GA, Nair RC. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1995;122:569-72.
- 13 Veltman GAM, Brand A, Leeksa OC, Bosch GJA ten, Krieken JHJM van, Briët E. The role of splenectomy in the treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 1995;70:231-6.
- 14 Crowther MA, Hedde N, Hayward CPM, Warkentin T, Kelton JG. Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1996;125:294-6.

Aanvaard op 17 maart 1997

Casuïstische mededelingen

Pseudomyxoma peritonei

C.H.C.DEJONG, M.H.BOOSTER, P.H.M.H.THEUNISSEN, G.L.BEETS EN C.J.VAN DUIN

Pseudomyxoma peritonei is een zeldzame aandoening, die ontstaat door uitzaaiing van mucusproducerend epitheel in de peritoneale holte.¹ Het veroorzaakt een mukeuze, meestal massale ascites.^{1,2} Doorgaans wordt aangenomen dat het pseudomyxoma peritonei ontstaat door ruptuur, lekkage of 'spilling' van een primair mucusproducerend neoplasma van de appendix of van de ovaria.² Het kan hierbij zowel om benigne als om maligne neoplasmata gaan.^{1,4} Kenmerkend zijn het ontstaan van mukeuze ascites, de relatief lange overleving en het vrijwel altijd ontbreken van metastasen op afstand.¹ Aan de hand van 3 casussen worden het klinisch beeld, de diagnostiek en de therapie besproken.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 38-jarige alcoholist, had klachten van gewichtsverlies, moeheid en een opgezette buik. Bij lichamelijk onderzoek werden 2 niet-pijnlijke weerstanden in epigastrio en in het

De Wever Ziekenhuis, Postbus 4446, 6401 CX Heerlen.
Afd. Algemene Heelkunde: dr.C.H.C.Dejong en dr.M.H.Booster, assistent-geneeskundigen; C.J.van Duin, chirurg.
Afd. Pathologie: dr.P.H.M.H.Theunissen, patholoog.
Academisch Ziekenhuis, afd. Algemene Heelkunde, Maastricht.
G.L.Beets, chirurg.
Correspondentie-adres: dr.C.H.C.Dejong.

SAMENVATTING

Bij 3 patiënten, mannen van 38, 66 en 54 jaar met gewichtsverlies en een opgezette buik, werd pseudomyxoma peritonei vastgesteld. Dit is een zeldzame aandoening die ontstaat door uitzaaiing van mucusproducerend epitheel in de peritoneale holte. Kenmerkend zijn het ontstaan van massale mukeuze ascites, de relatief lange overleving en het vrijwel nooit optreden van metastasen op afstand. De primaire tumor is meestal een adenoom of een carcinoom van de appendix vermiformis. Een enkele maal gaat het om een primaire tumor van het ovarium. Uitgebreide chirurgische debulking, eventueel aangevuld met intraperitoneale chemotherapie, lijkt momenteel de therapie van voorkeur.

cavum Douglasi gevonden; ook werd massale ascites vastgesteld. Laboratoriumonderzoek toonde als afwijkingen een bloedbezinkingssnelheid (BSE) van 36 mm/h en een concentratie van carcino-embryonaal antigeen (CEA) van 25,2 µg/l. Analyse van het ascitesvocht leverde een exsudaat op zonder maligne cellen. De röntgenfoto van de thorax toonde een spoortje pleuravocht rechts. Echografie en CT-scanning van het abdomen konden slechts de ascites bevestigen. Een laparoscopische peritoneumbiopsie leverde uiteindelijk de diagnose 'pseudomyxoma peritonei'.

Via een mediane laparotomie werd uitgebreide 'debulking' verricht door middel van omentectomie, peritonectomie van