

Richtlijn behandeling sikkelcelziekte

Inhoudsopgave

Samenstelling werkgroep	2
Belangenconflict:	3
Inleiding	4
Monitoren orgaanschade	5
Acute vaso-occlusieve crise	8
Anticonceptie	10
Bloedtransfusie	12
Hemolytische transfusiëreactie	16
Hydroxycarbamide	18
Peri-operatieve zorg	21
Infectieprofylaxe	24
Acute chest syndrome	27
Priapisme	29
Retinopathie	30
Pulmonale hypertensie	32
Avasculaire botnecrose	34
Galsteenlijden	36
Levercrise	38
Nefropathie	40
Cardiomyopathie	42
Miltsequestratie	43
Ischemisch CVA	45
Ulcus cruris	48
IJzerstapeling en chelatietherapie	50
Appendix A – SORT Grading	52
Appendix B - Verantwoording	54

Samenstelling werkgroep

Initiatief nemende organisatie

Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie - sub werkgroep Hemoglobinoopathie Behandelaren.

Overige betrokken organisaties: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, sectie kinderhematologie en patiëntenorganisatie OSCAR.

Werkgroep leden richtlijn

Soroya Beacher, voorzitter OSCAR patiënten vereniging

Eduard van Beers, internist-hematoloog, UMCU, Utrecht

Bart Biemond, internist-hematoloog, AMC, Amsterdam

Paul Brons, internist-kinderhematoloog, Radboud Amalia kinderziekenhuis, Nijmegen

Marjon Cnossen, kinderarts-hematoloog, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Nanne Croles, internist-hematoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Albertine Donker, kinderarts-hematoloog, MMC, Veldhoven

Karin Fijnvandraat, Kinderarts-hematoloog, Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam

Cees Hartevelde, laboratoriumspecialist klinische genetica, LUMC, Leiden

Harriët Heijboer, Kinderarts-hematoloog, Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam

Elise Huisman, kinderarts-hematoloog, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Jean-Louis Kerkhoffs, internist-hematoloog, HagaZiekenhuis, Den Haag

Anja Mäkelburg, internist-hematoloog, UMCG, Groningen

Alfred van Meurs, kinderarts, tropenarts, HAGA ziekenhuis, Den Haag

Tanja Netelenbos, internist-hematoloog, LUMC, Leiden

Erfan Nur, internist-hematoloog, AMC, Amsterdam

Heleen van Ommen, kinderarts-hematoloog, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Anita Rijnveld, internist-hematoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Anne de Pagter, kinderarts-hematoloog i.o, Erasmus-Sofia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Marjolein Peters, Kinderarts-hematoloog, Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam

Eva Rettenbacher, fellow kinderhematologie, Radboud Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen

Saskia Schols, internist-hematoloog, Radboudumc, Nijmegen

Frans Smiers, kinderarts-hematoloog, LUMC, Leiden

Rob van Zwieten, laboratoriumspecialist, Sanquin, Amsterdam

Belangenconflict:

Soroya Beacher: TIF (Thalassemie International Federatie), Novartis en Nordic pharma voor ondersteuning congresorganisatie en congresbezoek.

Eduard van Beers: research grant Novartis

Bart Biemond: vergoeding voor nascholingsymposium: Novartis en Nordic pharma

Paul Brons: geen

Marjon Cossen: vergoeding voor nascholingsymposium: Novartis en Nordic pharma, unrestricted research grant Novartis en Nordic Pharma

Nanne Croles: geen

Albertine Donker: geen

Karin Fijnvandraat: geen

Cees Harteveld: geen

Harriët Heijboer: geen

Elise Huisman: geen

Jean-Louis Kerkhoffs:geen

Anja Mäkelburg: geen

Alfred van Meurs: geen

Tanja Netelenbos: vergoeding voor adviesraad: Sanofi

Erfan Nur: geen

Heleen van Ommen: geen

Anita Rijnveld: vergoeding voor nascholingsymposium: Novartis en Nordic pharma

Anne de Pagter: geen

Marjolein Peters: geen

Eva Rettenbaccher: geen

Saskia Schols: : vergoeding voor nascholingsymposium: Novartis

Frans Smiers: geen

Rob van Zwieten: geen

Inleiding

Dit document beoogt het beschikbaar maken van richtlijnen voor de behandeling en begeleiding van patiënten met sikkelcelziekte. Het document is geschreven door verschillende disciplines verenigt in de sub werkgroep Hemoglobinopathie Behandelaren. In deze landelijke werkgroep zijn hematologen, kinderarts-hematologen, klinisch chemici, gespecialiseerde verpleegkundigen en maatschappelijk werkers actief. Ook is er regelmatig contact met de patiëntenvereniging Oscar.

Doel en doelgroep

Doel is een multidisciplinaire behandelrichtlijn voor kinderen en volwassenen met sikkelcelziekte te ontwikkelen. De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan internisten, internist-hematologen, kinderartsen en kinderarts-hematologen.

Actualisatie

Uiterlijk 5 jaar na verschijnen van de definitieve richtlijn zal worden beoordeeld of herziening nodig is. Wanneer ontwikkelingen in de toekomst het eerder noodzakelijk maken zal een herzieningsprocedure worden gestart.

Monitoren orgaanschade

Uitgangsvraag

Welke onderzoeken zijn in welke frequentie nodig om orgaanschade bij patiënten te detecteren?

Aanbeveling

Het schema is een aanbeveling in welke frequentie screeningsonderzoeken moeten worden gedaan. Daarbij is een onderscheid gemaakt tussen het eerste consult en poliklinisch vervolconsult. De frequentie van de onderzoeken kan aangepast worden indien sprake is van orgaanschade.

Basisdiagnostiek eerste consult
Hb, MCV, leukocyten, trombocyten, reticulocyten Hb typering (HPLC), alfa-thalassemie onderzoek, DNA-diagnostiek Uitgebreide bloedgroep typering
Bilirubine (direct/totaal), LDH, kreatinine, ASAT, ALAT , AF en γ GT, ferritine/transferrinesaturatie (TSAT)
Parvovirus B19 virusserologie Hepatitis B, C HIV
Genetische counseling (bij voorkeur verwijzing naar klinisch geneticus)

Vervolgonderzoek	Eerste keer op leeftijd van	Frequentie
Hb, MCV, leukocyten, trombocyten, reticulocyten	6 maanden	2x/jaar
Bilirubine (direct/total), LDH, ferritine, transferrine verzadiging (TSAT)	6 maanden	1x/jaar
foliumzuur, vitamine B12	1 jaar	1x/jaar
ALAT, ASAT, AF, γ GT, glucose	1 jaar	1x/jaar
Kreatinine	1 jaar	2x/jaar
Parvo B19 serologie	5 jaar	1x/5 jaar (indien negatief en polytransfusé)
Bloeddruk	5 jaar	1x/jaar
O ₂ saturatie	5 jaar	Op indicatie (o.i.)

Transcraniële doppler (niet bij HbSC) of MRI hersenen	4 jaar	4-10 jaar 1x/6mnd 11-18 jaar: 1x/jaar
ECG	Eenmalig op 15 jaar	Op indicatie
Echo cor (1)	15 jaar	1x/3 jaar, bij afwijkingen frequenter
Echo abdomen	Eenmalig op 15 jaar	o.i.
Oogheelkundig onderzoek (2)	15 jaar	1x/3-5 jaar, bij afwijkingen frequenter
Urineportie op microalbumine , microalbumine/kreat ratio	Vanaf 10 jaar	1x/jaar

¹ Echocardiografie (dimensies ventriculi en atria, diastolische functie, PAP druk, LV en RV ejectiefractie, pieksnelheid tricuspidalklep (TRV) in verband met pulmonale hypertensie).

² Consult oogheelkunde voor fundoscopie.

Polytransfusee	
Bloedbeeld	4x/jaar
HbS%	Minimaal 4x per jaar
Ferritine, TSAT	4x/jaar

bij chelatietherapie	
Bloedbeeld	4x/jaar
Ferritine	4x/jaar
Zink, Natrium, Kalium, Calcium, Fosfaat, glucose	1x/jaar
Kreatinine	4x/jaar
Urine; eiwit, glucose	2x/jaar
ASAT, ALAT, AF, γGT, bilirubine	4x/jaar
FT4, TSH, LH, FSH, IGF1, testosteron	1x/ 2 jaar indien inadequate ontijzering
Audiogram/ICC oogheelkunde	1x/jaar
MRI T2*	Bij start ijzerchelatietherapie en indien afwijkend, 1x/2 jaar
botdensitometrie	1x/5 jaar

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

De levensverwachting van patiënten met sikkelcelziekte is beperkt als gevolg van orgaanschade. Door systematische screening kan orgaanschade in een vroeg stadium worden gediagnosticeerd en kunnen preventieve maatregelen worden genomen. De incidentie van orgaanschade is in de meeste gevallen niet gerelateerd aan de klinische presentatie. Dit vormt de reden dat bij alle patiënten met sikkelcelziekte systematische screening op secundaire orgaanschade moet plaatsvinden.

Zoekverantwoording

Er is gebruikt gemaakt van bestaande richtlijnen.

1. NIH, National heart, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
2. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-48.

Acute vaso-occlusieve crise

Uitgangsvraag

Wat is voor patiënten met een vaso-occlusieve crise (VOC) de optimale behandeling?

Aanbeveling

De hoeksteen van de behandeling is adequate pijnstilling met paracetamol, non-steroid anti inflammatoire drugs (NSAID's) en/of opiaten. Deze kunnen per os, subcutaan, rectaal of intraveneus worden toegediend. Geadviseerd wordt om pijnstilling te starten volgens een geïndividualiseerde behandelplan (evt. in overleg met pijnbehandelteam). Indien de patiënt nog geen behandelplan heeft wordt geadviseerd te starten met een bolus morfine van 0.1 mg/kg iedere 20-30 minuten tot pijnscore < 7, waarna verdere pijnstilling liefst middels patiënt controlled analgesia (PCA). PCA is ongeschikt voor kinderen. Bij hen kan een fentanyl neusspray (dosering naar gewicht) worden overwogen. Het gebruik van pethidine wordt afgeraden in verband met neurotoxiciteit. Bij onvoldoende pijnstilling onder maximale doseringen opiaten, kan behandeling met clonidine en zo nodig ketamine overwogen worden (in samenspraak met het lokale pijnbehandelteam). Een ongecompliceerde pijncrise vormt geen indicatie voor erythrocyten transfusie of erytroferese/wisseltransfusie. Voor indicaties voor bloedtransfusie verwijzen we naar de paragraaf bloedtransfusie.

Hyperhydratie (3 liter per dag per os of intraveneus) wordt geadviseerd gedurende de eerste 72 uur. Voor pediatrische patiënten wordt 2-3 l/m² geadviseerd met een maximum van 4l/dag gedurende maximaal 72 uur. Zuurstof dient toegediend te worden als de saturatie < 95% is. Er is onvoldoende bewijs voor hoog-risico profylaxe (1dd 5700IU laag moleculair gewichtsheparine). Bij opgenomen patiënten geldt het standaard trombose profylaxe beleid.

Aanbeveling	Score
Bij een sikkelcelpatiënt met een VOC dient binnen 30 min na binnenkomst adequate pijnstilling gestart te worden	A1
Bij een VOC wordt geadviseerd NSAID's te continueren en eventueel morfine te starten	B2
Bij een VOC wordt hyperhydratie gedurende 72 uur geadviseerd met NaCl 0.65%	C3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Ruim 15% van de patiënten met sikkelcelziekte heeft meer dan 1 vaso-occlusieve crise per jaar waarvoor opname noodzakelijk is. Daarentegen heeft een kwart van de patiënten nooit een crise waarvoor opname noodzakelijk is. Het is van belang te onderkennen dat een VOC een zeer pijnlijke acute complicatie is

waarvoor in de meeste gevallen behandeling met opiaten noodzakelijk is. Verschillende gerandomiseerde en observationele studies rechtvaardigen het gebruik van NSAID's en opiaten in de acute fase van een VOC. Gezien het verminderd concentrerend vermogen van de nieren bij patiënten met sikkcelziekten en de noodzaak van een goede hydratietoestand wordt hyperhydratie geadviseerd gedurende 72 uur. Echter studies naar het nut van dit beleid ontbreken. Langdurige voortzetting van hyperhydratie leidt bij veel patiënten tot overvulling als gevolg van een verminderde hartfunctie. Bij patiënten die zich presenteren met een acuut chest syndroom wordt een restrictiever vochtbeleid geadviseerd (1,5 liter/24 uur).

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de LWHB en de bestaande richtlijnen: NHLBI richtlijnen.

1. Brookoff D, Polomano R. Treating sickle cell pain like cancer pain. *Ann Intern Med.* 1992;116(5):364-8.
2. Gonzalez ER, Bahal N, Hansen LA, Ware D, Bull DS, Ornato JP, et al. Intermittent injection vs patient-controlled analgesia for sickle cell crisis pain. Comparison in patients in the emergency department. *Arch Intern Med.* 1991;151(7):1373-8.
3. Gonzalez ER, Ornato JP, Ware D, Bull D, Evens RP. Comparison of intramuscular analgesic activity of butorphanol and morphine in patients with sickle cell disease. *Ann Emerg Med.* 1988;17(8):788-91.
4. Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. *Lancet.* 1997;350(9088):1358-61.
5. NIH National heart, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
6. Udezue E, Herrera E. Pain management in adult acute sickle cell pain crisis: a viewpoint. *West Afr J Med.* 2007;26(3):179-82.
7. Uzun B, Kekec Z, Gurkan E. Efficacy of tramadol vs meperidine in vasoocclusive sickle cell crisis. *Am J Emerg Med.* 2010;28(4):445-9.
8. van Beers EJ, van Tuijn CF, Nieuwkerk PT, Friederich PW, Vranken JH, Biemond BJ. Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, a randomized controlled trial. *Am J Hematol.* 2007;82(11):955-60.
9. Wright SW, Norris RL, Mitchell TR. Ketorolac for sickle cell vaso-occlusive crisis pain in the emergency department: lack of a narcotic-sparing effect. *Ann Emerg Med.* 1992;21(8):925-8.
10. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48.

Anticonceptie

Uitgangsvraag

Welke vorm van anticonceptie wordt geadviseerd bij een patiënt met sikkelcelziekte?

Aanbeveling

Oestrogeen houdende orale anticonceptie is een relatieve contra-indicatie in verband met de verhoogde tromboseneiging bij patiënten met sikkelcelziekte.

Voor anticonceptie wordt progestagene anticonceptie (depot preparaat) of een levonorgestrel-houdend intra uterine device (IUD) geadviseerd.

Aanbeveling	Score
Progestagene anticonceptie of een levonorgestrel-houdend IUD	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Patiënten met sikkelcelziekte hebben een cumulatieve kans van 11,3% op de ontwikkeling van veneuze trombose. Het risico op trombose neemt toe met de jaren: de cumulatieve trombose incidentie kan oplopen tot 17,1% op het 40^{ste} levensjaar bij patiënten met een ernstige vorm van sikkelcelziekte (HbSS en >3 opnames per jaar). Deze incidentie is aanzienlijk hoger in vergelijking met patiënten zonder sikkelcelziekte. Gezien dit verhoogde risico bestaat er een relatieve contra indicatie voor de oestrogeen bevattende orale anticonceptie. In een cohort onderzoek werd tevens aangetoond dat oestrogeen bevattende orale anticonceptie leidt tot een 4x hoger risico op een ischemisch CVA leidt.

De levonorgestrel hormoon spiraal (Mirena) geeft geen verhoogd risico op VTE. De pil met alleen desogestrel 75 ug (minipil) lijkt nauwelijks een verhoogd risico op VTE te geven. De gecombineerde anticonceptiepil verhoogd het risico op VTE waarbij pillen met levonorgestrel relatief het veiligst zijn. Pillen met andere oestrogenen, te weten gestodeen, desogestrel, cyproteronacetaat en drospirenon, verhogen het risico aanmerkelijk meer. Het gebruik van een implantatiestaafjes (Implanon) lijkt het risico niet te verhogen maar er zijn onvoldoende gegevens om een relevante risicostijging uit te sluiten. De prikpil, de hormoonpleister en een vaginale ring geven ook een verhoogd tromboserisico.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de LWHB en de bestaande richtlijnen: NHLBI richtlijnen.

1. Naik, R. P., Streiff, M. B., Haywood, C., Jr., Segal, J. B., and Lanzkron, S. (2014) Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Thromb Haemost* 12, 2010-2016
2. NIH, n. h., lung and blood institute. (2014) Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report.
3. NIV. (2016) Richtlijn Antitrombotisch beleid.
4. Qureshi, A. I., Malik, A. A., Adil, M. M., and Suri, M. F. (2015) Oral contraceptive use and incident stroke in women with sickle cell disease. *Thromb Res* 136, 315-318

5. Yawn, B. P., Buchanan, G. R., Afenyi-Annan, A. N., Ballas, S. K., Hassell, K. L., James, A. H., Jordan, L., Lanzkron, S. M., Lottenberg, R., Savage, W. J., Tanabe, P. J., Ware, R. E., Murad, M. H., Goldsmith, J. C., Ortiz, E., Fulwood, R., Horton, A., and John-Sowah, J. (2014) Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 312, 1033-1048

Bloedtransfusie

Uitgangsvraag

- A. Wat zijn de indicaties voor acute erythrocytentransfusie of erytroferese/wisseltransfusie bij een patiënt met sikkelcelziekte?
- B. Wat zijn de indicaties voor chronische erythrocytentransfusie of erytroferese/wisseltransfusie bij een patiënt met sikkelcelziekte?
- C. Welke matching van bloedgroepantigenen dient te worden nagestreefd?
- D. Is het Parvo B19-veilig bloed geïndiceerd?

Aanbeveling

A. Acute transfusie (top up) of erytroferese/wisseltransfusie wordt geadviseerd bij symptomatische anemie en bij ernstige sikkelcelziekte gerelateerde complicaties (zie tabel). Acute chest syndroom, multi organ failure (MOF), cerebro vascular accident (CVA) en levercrise zijn ernstige levensbedreigende complicaties van sikkelcelziekte waarvoor acute erytroferese/wisseltransfusie geïndiceerd is. Preoperatief verwijzen wij naar het hoofdstuk perioperatieve zorg.

Indicaties acute transfusie	Type transfusie	Score
Symptomatische anemie	top up transfusie	A3
Hb < 3,5 mmol/L	top up transfusie	A3
Acute chest syndroom	afhankelijk ernst, zie hoofdstuk acute chest syndroom	A3
Miltsequestratiecrise	top up transfusie	A3
Acute cholestatische levercrise	erytroferese/wisseltransfusie	A3
Aplastische crise	top up transfusie	A3
Acuut CVA	erytroferese/wisseltransfusie	A2
Multi-orgaan falen	erytroferese/wisseltransfusie	A3
Preoperatief	top up transfusie of erytroferese/wisseltransfusie, zie hoofdstuk perioperatieve zorg	A2

B. Chronische erytroferese/wisseltransfusie wordt toegepast ter voorkoming van een (recidief) CVA na een doorgemaakt acuut CVA of een afwijkende TCD bij kinderen. Indien Erytroferese/wisseltransfusie niet haalbaar is bijvoorbeeld in verband met moeilijke veneuze

toegang, kunnen ook op top transfusies gegeven worden. In uitzonderlijke gevallen kan overwogen worden om bij patiënten met zeer frequente VOC's of andere ernstige complicaties die niet reageren op hydroxycarbamide een chronisch erytroferese/wisseltransfusie programma te starten. Dit dient altijd te gebeuren in overleg met een expertisecentrum of hematoloog met expertise.

Indicaties voor chronische Erytroferese/wisseltransfusie	Type transfusie	Score
Acuut ischemisch CVA (streef HbS<30%), zie hoofdstuk ischemisch CVA	Erytroferese/wisseltransfusie of top up transfusie	A3
Primaire preventie van ischemisch CVA, zie hoofdstuk ischemisch CVA	Erytroferese/wisseltransfusie of top up transfusie	A1
Secundaire preventie ischemisch CVA	Erytroferese/wisseltransfusie of top up transfusie	A2
Zeer frequente VOC, niet reagerend op hydroxycarbamide	Erytroferese/wisseltransfusie of top up transfusie	C3

C. wat betreft de matching van bloedgroep antigenen is het advies de CBO richtlijn bloedtransfusie beleid (2011) te volgen. Dit betekent dat sikkelcelpatiënten ABO-Rhesus, Kell, Duffy A, en indien mogelijk ook Jk(b) en MNS compatibel bloed dienen te ontvangen ter preventie van allo-immunisatie.

Aanbeveling	Score
ABO-Rhesus, Kell, Duffy A, en indien mogelijk ook Jk(b) en MNS compatibel bloed	A3

D. Parvo B19 veilig bloed wordt geadviseerd bij patiënten met sikkelcelziekte die Parvo B19 IgG negatief zijn.

Aanbeveling	Score
Parvo veilig bloed indien Parvo B19 IgG serologie negatief	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Bij sikkelcelziekte is anemie op zichzelf geen indicatie voor transfusie. Ondanks het ontbreken van bewijs, wordt in de klinische praktijk een absolute ondergrens gehanteerd van 3,5 mmol/L. Bij ernstige klinische situaties (waarbij vooral HbS reductie gewenst is) verdient erytroferese/wisseltransfusie de voorkeur. Een eind Hb > 6.5 mmol/l dient vermeden te worden om hyperviscositeit te voorkomen. Zowel voor acute als chronische transfusies wordt een HbS nagestreefd van <30%. In stabiele situaties kan bij volwassenen

patiënten een streef HbS % van <50% worden aangehouden. Voor perioperatieve voorbereiding wordt verwezen naar het hoofdstuk perioperatieve zorg. Bij HbSC patiënten dient het HbS opgeteld te worden bij het HbC (dus HbS + HbC < 60%). Het aantal benodigde erythrocytenconcentraten voor erytroferese/wisseltransfusie is voor volwassenen te berekenen via het volgende algoritme:

http://www2.hematologie-amc.nl/JHM-SCC-107_sikkelcelziekte

Voor kinderen geldt een ander volume en kan het via de volgende tabel:

Percentages FRC's per aantal getransfundeerde EC's per categorie lichaamsgewicht bij patiënten met sikkelcelziekte.

nEC	5 kg FRC (%)	10 kg FRC (%)	20 kg FRC (%)	30 kg FRC (%)	40 kg FRC (%)	50 kg FRC (%)
1	31	53	72	80	84	86
2	9	29	51	64	70	74
3	3	15	37	51	59	63
4	1	8	26	41	49	54
5	0	4	19	33	41	47
6	0	2	14	26	34	40
7	0	1	10	21	29	34
8	0	1	7	17	24	30
9	0	0	5	14	20	25
10	0	0	4	11	17	22
nEC	60 kg FRC (%)	70 kg FRC (%)	80 kg FRC (%)	90 kg FRC (%)	100 kg FRC (%)	110 kg FRC (%)
1	88	90	91	92	93	93
2	78	80	83	84	86	87
3	68	72	75	78	80	81
4	60	65	68	71	74	76
5	53	58	62	65	68	71
6	47	52	56	60	63	66
7	41	47	51	55	59	62
8	36	42	47	51	54	57
9	32	38	42	47	50	54
10	28	34	39	43	47	50

Voor de onderbouwing van transfusie indicaties bij sikkelcelziekte gerelateerde complicaties zoals in bovenstaande tabellen genoemd, verwijzen we naar de desbetreffende hoofdstukken. Bij patiënten met zeer frequente VOC's zonder response op hydroxycarbamide wordt in uitzonderlijke gevallen besloten tot een chronisch transfusie/erytroferese/wisseltransfusie beleid. Alhoewel hier geen gerandomiseerde studies naar gedaan zijn is er voldoende bewijs dat chronisch transfusiebeleid leidt tot minder crises en acuut chest syndroom.

Bloedtransfusie zonder uitgebreide matching voor Rhesus (CE) en Kell leidt tot allo-immunisatie in 35% van de patiënten afhankelijk van het aantal transfusies. Een recente observationele studie liet zien dat extended matching leidt tot minder allo-immunisatie. Wat de bedrage van minor antigen matching is, is tot op heden niet helemaal duidelijk.

Parvo B19 virus infecties kunnen bij patiënten met een hemolytische anemie, waaronder patiënten met sikkelcelziekte, leiden tot een passagere aplasie van de erytroide voorlopercellen. Om die reden wordt geadviseerd Parvo B19 veilig bloed te geven indien een patiënt geen Parvo B19 infectie heeft doorgemaakt (negatieve IgG Parvo B19 serologie). Er zijn geen prospectieve studies die dit beleid onderbouwen.

Bloedtransfusies kunnen gepaard gaan met complicaties, waaronder allo-immunisatie, verlate hemolytische transfusiereactie, ijzerstapeling, overdracht van infecties, decompensatio cordis en stijging van de viscositeit van het bloed. Om die reden dienen bloedtransfusies weloverwogen toegediend te worden.

Zoekverantwoording

Voor de zoekverantwoording van transfusie indicatie bij specifieke sikkelcelziekte gerelateerde indicaties verwijzen we naar de desbetreffende hoofdstukken. Ten aanzien van de allo-immunisatie, is er geen systematische literatuuranalyse mogelijk. Voor verdere onderbouwing verwijzen we naar de CBO richtlijn voor bloedtransfusie (2011).

1. CBO. (2011) Richtlijn Bloedtransfusie.
2. Cohen, A. R., Martin, M. B., Silber, J. H., Kim, H. C., Ohene-Frempong, K., and Schwartz, E. (1992) A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 79, 1657-1661
3. Koshy, M., Burd, L., Wallace, D., Moawad, A., and Baron, J. (1988) Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 319, 1447-1452
4. Schwartz, J., Padmanabhan, A., Aqui, N., Balogun, R. A., Connelly-Smith, L., Delaney, M., Dunbar, N. M., Witt, V., Wu, Y., and Shaz, B. H. (2016) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 31, 149-162
5. Sins, J. W., Biemond, B. J., van den Bersselaar, S. M., Heijboer, H., Rijneveld, A. W., Cnossen, M. H., Kerkhoffs, J. L., van Meurs, A. H., von Ronnen, F. B., Zalpuri, S., de Rijke, Y. B., Ellen van der Schoot, C., de Haas, M., van der Bom, J. G., and Fijnvandraat, K. (2016) Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 91, 763-769

Hemolytische transfusiëreactie

Uitgangsvraag

- A. Wat is het beleid bij een hemolytische transfusiëreactie zonder hyperhemolyse?
- B. Wat is het beleid bij hyperhemolyse?

Aanbeveling

Transfusie gerelateerde hemolyse is het gevolg van allo-antistoffen. Bij een extreme vorm van transfusie gerelateerde hemolyse is het Hb gehalte na transfusie lager dan ervoor (hyperhemolyse).

- A. Bij een hemolytische transfusiëreactie zonder hyperhemolyse, kan antilichaam compatibele transfusie een optie zijn bij een dwingende transfusie indicatie
- B. Bij een patiënt met hyperhemolyse dienen erythrocyten transfusies primair vermeden te worden. De transfusie gerelateerde hemolyse kan geremd worden met immuunglobuline infusie, en steroïden in de eerste lijn. Als tweede- en derdelijns behandeling kunnen rituximab en eculizumab overwogen worden. Met erythropoëtine kan de eigen aanmaak worden gestimuleerd. Bij een hemolytische transfusiëreactie dient onderzoek naar nieuw ontwikkelde allo-antistoffen ingezet te worden.

Aanbeveling	Score
A. Bij dwingende transfusie indicatie: antilichaam compatibel transfusie	A1
B.	
Vermijden erythrocytentransfusies	A3
Prednison	B3
Immunoglobulines	B3
Erythropoëtine	B3
Rituximab	B3
Eculizumab	C3

Onderbouwing

Een hyperhemolytische transfusiëreactie wordt gedefinieerd als een toename van hemolyse na transfusie met een eind Hb lager dan het Hb voor transfusie en is een ernstige complicatie van een bloedtransfusie. Hemolytische reactie op transfusies wordt in verschillende gerandomiseerde en observationele studies in 2-25% waargenomen met een incidentie van hyperhemolyse van 6%. Herkenning is van groot belang. Symptomen kunnen namelijk lijken op een vaso-occlusieve crisis en/of acute chest syndrome.

Bij slechts een deel van de patiënten zijn er evident antistoffen aantoonbaar, met vaak een combinatie van zowel auto- als allo-antistoffen. Indien de klinische situatie dit toelaat moeten er geen verdere transfusies worden toegediend. Er is casuïstische literatuur, die succesvolle behandeling van transfusie gerelateerde hemolyse met immuunglobulines (IVIg); 1g/kg gedurende 2 dagen, prednison (1 mg/kg) en erythropoëtine laat zien. Het advies is dit te starten indien hyperhemolyse vastgesteld is. Als deze

eerstelingsbehandeling faalt, kan rituximab (375 mg/m², 1x/week gedurende 4 wk) als tweedelingsbehandeling worden overwogen. Enkele case reports beschrijven effect hiervan. Gerandomiseerde fase 3 studies zijn niet uitgevoerd. Er zijn ook enkele recente casus beschreven waar eculizumab (900 mg 1x/week, gedurende 2 weken) toediening leidt tot afname van de hemolyse.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de LWHB en de bestaande richtlijnen.

1. Bachmeyer C, Maury J, Parrot A, Bachir D, Stankovic K, Girot R, et al. Rituximab as an effective treatment of hyperhemolysis syndrome in sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2010;85(1):91-2.
2. Boonyasampant M, Weitz IC, Kay B, Boonchalermvichian C, Liebman HA, Shulman IA. Life-threatening delayed hyperhemolytic transfusion reaction in a patient with sickle cell disease: effective treatment with eculizumab followed by rituximab. *Transfusion.* 2015;55(10):2398-403.
3. de Montalembert M, Dumont MD, Heilbronner C, Brousse V, Charrara O, Pellegrino B, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle cell disease. *Haematologica.* 2011;96(6):801-7.
4. Dumas G, Habibi A, Onimus T, Merle JC, Razazi K, Mekontso Dessap A, et al. Eculizumab salvage therapy for delayed hemolysis transfusion reaction in sickle cell disease patients. *Blood.* 2016;127(8):1062-4.
5. Gardner K, Hoppe C, Mijovic A, Thein SL. How we treat delayed haemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015;170(6):745-56.
6. Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, Michel M, Razazi K, Khellaf M, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes. *Am J Hematol.* 2016;91(10):989-94.
7. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
8. Noizat-Pirenne F, Habibi A, Mekontso-Dessap A, Razazi K, Chadebech P, Mahevas M, et al. The use of rituximab to prevent severe delayed haemolytic transfusion reaction in immunized patients with sickle cell disease. *Vox Sang.* 2015;108(3):262-7.
9. Win N, Sinha S, Lee E, Mills W. Treatment with intravenous immunoglobulin and steroids may correct severe anemia in hyperhemolytic transfusion reactions: case report and literature review. *Transfus Med Rev.* 2010;24(1):64-7.
10. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48.

Hydroxycarbamide

Uitgangsvraag

- A. Wanneer is hydroxycarbamide geïndiceerd?
- B. Wat is het doseringsadvies?

Aanbevelingen

A.

- Patiënten met HbSS/HbSβ⁰ met ≥3 ernstige vaso-occlusieve pijn crises per jaar.
- Patiënten met HbSS/HbSβ⁰ met sikkelcel gerelateerd pijn die interfereert met dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven
- Patiënten met HbSS/HbSβ⁰ met status na een ernstig of een recidiverend acuut chest syndroom
- Patiënten met HbSS/HbSβ⁰ met ernstige symptomatische anemie die interfereert met dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven
- Kinderen (vanaf 9 maanden) met HbSS/HbSβ⁰ onafhankelijk van klinische presentatie na geïnformeerde besluitvorming.
- Patiënten met HbSS/HbSβ⁰ met chronische nierinsufficiëntie en erythropoëtine gebruik
- Bij patiënten met andere vormen van sikkelcelziekte kan bij bovenstaande indicaties hydroxycarbamide overwogen worden in overleg met een expertisecentrum.

B.

- Startdosering voor volwassen patiënten met HbSS/HbSβ⁰ 15 mg/kg/dag (afroeden op 500 mg) en ophogen (500 mg a 8 weken) opgeleide van kliniek en laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, lever- en nierfunctie) met een streefdosering van 25 mg/kg.
- Bij chronische nierinsufficiëntie 5-10 mg/kg/dag
- Startdosering voor kinderen met HbSS/HbSβ⁰ 15-20 mg/kg/dag en ophogen met 5 mg/kg/dg iedere 8 weken tot maximaal 30-35 mg/kg/dag op geleide van laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, lever- en nierfunctie) .
- Dosisreductie wordt geadviseerd als neutrofielen en/of trombocyten <1,25 x 10⁹/L en <80 x 10⁹/L.

Aanbevelingen	Score
HbSS/HbSβ ⁰ patiënten met ≥3 ernstige vaso-occlusieve pijn crises per jaar	A1
HbSS/HbSβ ⁰ patiënten met sikkelcel gerelateerd pijn die interfereert met dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven	A2
Kinderen (vanaf 9 maanden) met HbSS/HbSβ ⁰ onafhankelijk van klinische presentatie na geïnformeerde besluitvorming	A1 (voor kinderen van 9-42 maanden) A2 vanaf 42 maanden oud

HbSS/HbSβ ⁰ patiënten met status na ernstig (waarvoor beademing noodzakelijk was) of recidiverend acuut chest syndroom	A2
HbSS/HbSβ ⁰ patiënten met ernstige symptomatische anemie die interfereert met dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven	A2
HbSS/HbSβ ⁰ patiënten met chronische nierinsufficiëntie en erythropoetine gebruik	C3
Bij patiënten met andere vormen van sikkelcelziekte kan bij bovenstaande indicaties hydrae overwogen worden in overleg met een expertisecentrum	B3

Aanbevelingen	Score
Startdosering voor volwassen patiënten met HbSS/HbSβ ⁰ 15 mg/kg/dag (afroonden op 500 mg) en ophogen (500 mg a 8 weken) opgeleide van kliniek en laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, lever- en nierfunctie) met een streefdosering van 25 mg/kg. Bij chronische nierinsufficiëntie 5-10 mg/kg/dg	A1
Startdosering voor kinderen met HbSS/HbSβ ⁰ 15-20 mg/kg/dag en ophogen met 5 mg/kg/dg a 8 weken tot maximaal 30-35 mg/kg/dg op geleide van laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, lever en nierfunctie)	A1
Dosisreductie als neutrofielen en/of trombocyten < 1,25 x 10 ⁹ /L en <80 x 10 ⁹ /L zijn	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Hydroxycarbamide is het enige geneesmiddel waarvan aangetoond is dat het VOC kan verminderen. In verschillende observationele en gerandomiseerde studies is aangetoond dat het gebruik van hydroxycarbamide het aantal VOC en de incidentie van acute chest syndrome grofweg halveert. Tevens leidt het gebruik van hydroxycarbamide tot een verhoging van het Hb gehalte en afname van de mate van hemolyse. Het voorkomen van orgaanschade door hydroxycarbamide is niet overtuigend aangetoond. In enkele observationele studies werd wel een verbeterde overleving gezien bij patiënten die hydroxycarbamide gebruikten. Het werkingsmechanisme van hydroxycarbamide berust op het verhogen van het foetaal Hb (HbF), maar andere effecten bestaan uit verminderde adhesie van bloedcellen aan de vaatwand, verbeterde NO beschikbaarheid en afname van de hemolyse.

Hydroxycarbamide is voornamelijk onderzocht in patiënten met ernstige vormen met sikkelcelziekte (HbSS en HbSB^o). In patiënten met andere vormen van sikkelcelziekte zoals HbSC en HbSB⁺ zijn nauwelijks studies verricht, en is de effectiviteit niet bewezen. Desondanks is het advies hydroxycarbamide ook bij deze patiënten te starten voor bovengenoemde indicaties. In alle gevallen dient rekening te worden gehouden met toxiciteit van hydroxycarbamide. Belangrijke bijwerkingen zijn leukopenie, ulcera aan de enkel (in het bijzonder aan de laterale zijde), koorts en longinfiltraten. Tot op heden zijn er geen aanwijzingen dat langdurig hydroxycarbamide gebruik tot een verhoogde kans op leukemie leidt. Van hydroxycarbamide zijn teratogene effecten beschreven en het is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen of premenopauzale vrouwen zonder effectieve anticonceptie. Hydroxycarbamide leidt bij mannen tot een verminderde spermatogenese en dient 3 maanden voor de conceptie gestaakt te worden. Mannen met sikkelcelziekte en oligospermie hebben een kleine kans om na het staken van hydroxycarbamide om onvruchtbaar te blijven. Semenpreservatie kan overwogen worden voor start van hydroxycarbamide. Bewijs voor dit beleid ontbreekt.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de LWHB en de bestaande richtlijnen: NHLBI richtlijnen.

1. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1317-22.
2. Ferster A, Vermylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood.* 1996;88(6):1960-4.
3. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
4. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet.* 2011;377(9778):1663-72.
5. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood.* 2010;115(26):5300-11.
6. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48.
7. Smith-Whitley K. Reproductive issues in sickle cell disease. *Blood.* 2014;124(24):3538-43.

Peri-operatieve zorg

Uitgangsvragen

- A. Welke pre-operatieve maatregelen zijn nodig bij een patiënt met sikkelcelziekte?
- B. Welke per-operatieve maatregelen zijn nodig bij een patiënt met sikkelcelziekte?
- C. Welke post-operatieve maatregelen zijn nodig bij een patiënt met sikkelcelziekte?

Aanbevelingen

- A. Er wordt een inschatting gemaakt van het risico van de ingreep

Laag risico: abortus provocatus, adenotomie, myringotomie, voet- en enkeloperaties, hernia inguinalis

Intermediair risico: tonsillectomie, adenotonsillectomie, cholecystectomie, gewricht vervangende operatie, appendectomie, artroscopie, niertransplantatie, sectio caesarea

Hoog risico: coronaire bypass operatie, neurochirurgische operaties, cardiale chirurgie, grote vaatchirurgie

Bij een laag risico ingreep wordt geen transfusie geadviseerd. Als sprake is van algehele anesthesie tijdens deze laag risico ingreep dient wel een bloedtransfusie gegeven te worden tot een Hb gehalte van 6,2 mmol/L. Patiënten met een preoperatief Hb gehalte hoger dan 5,6 mmol/L, wordt een erytroferese/wisseltransfusie geadviseerd met een streef HbS % van 60% (voor patiënten met HbSC geldt dat HbS+HbC samen < 60% moet zijn na erytroferese/wisseltransfusie).

Bij een intermediair risico ingreep dient patiënt een top up of erytroferese/wisseltransfusie te krijgen zoals hierboven vermeld voor patiënten die algehele anesthesie ondergaan.

Indien sprake is van een hoog risico ingreep dient altijd erytroferese/wisseltransfusie pre-operatief verricht te worden met een streef HbS percentage van 30%.

Het is van belang een goede hydratatie te waarborgen ook pre-operatief. Streven naar een vochtintake van 3 liter in 24 uur.

- B. Per-operatief dient gestreefd te worden naar normothermie en een goede hydratietoestand (kinderen 2 liter/m² en volwassenen 3 liter per 24 uur). Het gebruik van een tourniquet om onder bloedleegte te opereren moet afgewogen worden tegen de risico's op sikkelcelziekte gerelateerde complicaties (crise, trombose).
- C. Postoperatief ligt het focus op adequate pijnstilling en goede hydratatie (kinderen 2 liter/m² en volwassenen 3 liter per 24 uur) en adequate tromboseprofylaxe bij volwassenen.

Aanbevelingen	Score
A. Bij een laag risico ingreep: geen transfusie. Patiënten met een laag risico ingreep en algehele	B3

anesthesie worden beschouwt als intermediair risico.	
A. Bij intermediair risico dient patiënt een top-up transfusie te krijgen met een streef Hb gehalte van 6,5 mmol/L. Patiënten met een preoperatief Hb gehalte hoger dan 5.6 mmol/L, adviseren we een Erytroferese/wisseltransfusie met een streef HbS % van 60% (voor patiënten met HbSC geldt dat HbS+HbC samen < 60% moet zijn na Erytroferese/wisseltransfusie).	A2
A. Indien sprake is van een hoog risico ingreep dient altijd erytroferese/wisseltransfusie preoperatief verricht te worden (streef HbS% van <30%).	A3
B. Er dient gestreefd te worden naar normothermie. Een goede hydratietoestand dient gewaarborgd te zijn (3 liter per 24 uur).	A3
C. Er dient postoperatief gestreefd te worden naar adequate pijnbestrijding, goede hydratatie (3 liter per 24 uur) en tromboseprofylaxe	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Chirurgische ingrepen zijn geassocieerd met het optreden van complicaties bij patiënten met sikkelcelziekte. In een grote observationele studie (Koshy, Blood 1995) traden sikkelcel gerelateerde complicaties zoals VOC, acute chest syndrome en CVA in 0-18,6% van de patiënten met homozygote sikkelcelanemie op afhankelijk van de ingreep. Niet sikkelcel gerelateerde complicaties zoals koorts, infectie, trombose, bloeding en dood kwamen in 5,7 – 26,2% van de patiënten met homozygote sikkelcelanemie voor. In een recente gerandomiseerde studie werd de effectiviteit van preoperatieve bloedtransfusies ter preventie van sikkelcelgerelateerde complicaties aangetoond (Howard Lancet 2013) aan de hand van een preoperatief ingeschat operatierisico zie <file:///H:/downloads/mmc1.pdf> uit Howard 2013. Negenendertig % (13/33) van de patiënten zonder preoperatieve transfusie ontwikkelden een klinisch belangrijke complicatie tegenover 15% (5/34) in de getransfundeerde groep. Acute chest syndrome werd in geen van de getransfundeerde patiënten gezien en in 9 van de 33 niet getransfundeerde patiënten. Ten aanzien van het gebruik van een tourniquet is recent een review verschenen. In dit review waarin enkele case series worden beschreven, treedt bij de minderheid van de patiënten een complicatie op. Een individuele afweging ten aanzien van het gebruik van een tourniquet wordt om die reden geadviseerd.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de LWHB en de bestaande richtlijnen: NHLBI richtlijnen.

1. Estcourt, L. J., Fortin, P. M., Trivella, M., and Hopewell, S. (2016) Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD003149

2. Howard, J., Malfroy, M., Llewelyn, C., Choo, L., Hodge, R., Johnson, T., Purohit, S., Rees, D. C., Tillyer, L., Walker, I., Fijnvandraat, K., Kirby-Allen, M., Spackman, E., Davies, S. C., and Williamson, L. M. (2013) The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet* 381, 930-938
3. Koshy, M., Weiner, S. J., Miller, S. T., Sleeper, L. A., Vichinsky, E., Brown, A. K., Khakoo, Y., and Kinney, T. R. (1995) Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood* 86, 3676-3684
4. NIH, n. h., lung and blood institute. (2014) Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report.
5. Pignatti, M., Zanella, S., and Borgna-Pignatti, C. (2017) Can the surgical tourniquet be used in patients with sickle cell disease or trait? A review of the literature. *Expert Rev Hematol* 10, 175-182
6. Yawn, B. P., Buchanan, G. R., Afenyi-Annan, A. N., Ballas, S. K., Hassell, K. L., James, A. H., Jordan, L., Lanzkron, S. M., Lottenberg, R., Savage, W. J., Tanabe, P. J., Ware, R. E., Murad, M. H., Goldsmith, J. C., Ortiz, E., Fulwood, R., Horton, A., and John-Sowah, J. (2014) Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 312, 1033-1048

Infectieprohylaxe

Uitgangsvraag

Wat zijn de adviezen met betrekking tot infectiepreventie middels vaccinaties en antibiotica?

Aanbevelingen

Patiënten met sikkelcelziekte hebben een indicatie voor vaccinatie tegen pneumokokken, Haemophilus Influenzae type b en meningococci groep C en influenza.

Patiënten met sikkelcelziekte hebben een indicatie voor penicilline profylaxe vanaf de leeftijd van 4 maanden t/m het 12e jaar. Vanaf 12 jaar is het advies over te gaan op een on-demand beleid met amoxicilline/clavulaanzuur (augmentin) bij een temperatuur >38.5°C (volwassen augmentin: 3 dd 625mg; kinderen: 50/12.5 mg/kg/dag in 3 doses). Bij overgevoeligheid voor penicilline wordt claritromycine: 7.5 mg/kg/dag in 1 dosis geadviseerd voor kinderen en 1dd 500 mg voor volwassenen.

Patiënten met sikkelcelziekte moeten malaria profylaxe gebruiken bij reizen naar een endemisch gebied.

Vaccinatie	Vervolgfrequentie
Prevenar/pneumovax (volgens het rijksvaccinatieprogramma)	Op 2 en 5 jaar en daarna 1x/5 jaar voor pneumovax
Griepvaccinatie (optioneel vanaf 2 jaar)	1x/jaar
Haemophilus influenzae type B/meningococci groep C	Kinderen: volgens RVP programma Volwassenen: eenmalig

Medicatie	Leeftijd	Dosering
Feneticilline (Broxil)/methylofenoxypenicilline* * broxildrank wordt vergoed, tabletten niet. Alternatief is methylofenoxypenicilline in dezelfde dosering.	< 1 jaar	15 mg/kg/dag in 2x (of 2dd 75 mg)
	1 – 5 jaar	2dd 125 mg
	5 – 12 jaar	2dd 250 mg
	> 12 jaar	op indicatie

Aanbevelingen	Score
Patiënten met sikkelcelziekte hebben een indicatie voor penicilline profylaxe vanaf de leeftijd van 4 maanden t/m het 12e jaar.	A2 (geldt voor leeftijd tot 6 jaar)
Patiënten met sikkelcelziekte hebben een indicatie voor vaccinatie tegen pneumokokken	A2 (voor pneumokokken)

(prevenar/pneumovax), Haemophilus Influenzae type b en meningococcon groep C.	B3 (voor overige vaccinaties)
Patiënten met sikkelcelziekte moeten malaria profylaxe gebruiken bij reizen naar endemisch gebied.	C3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Met name patiënten met HbSS of HbS β^0 thalassemie hebben vanaf de leeftijd van 6 maanden geen functionerende milt meer. Vóór de introductie van profylactische penicilline was sepsis de belangrijkste doodsoorzaak bij kinderen jonger dan 3 jaar, met een mortaliteit van 10%. Een gerandomiseerde studie liet zien dat penicilline profylaxe 84% reductie gaf van infecties. Bij patiënten met een samengesteld heterozygote vorm van sikkelcelziekte zoals HbSC of HbS β^+ thalassemie, is het risico op infecties onduidelijk. Verschillende studies laten zien dat het gevaar op infectieziekten op de jonge leeftijd niet verhoogd lijkt maar er wordt toch geadviseerd het zelfde beleid toe te passen omdat functionele asplenie ook bij deze patiënten kan ontstaan en aanleiding kan geven tot fatale infecties.

Hoewel er geen overtuigend bewijs is voor het continueren van profylaxe boven de leeftijd van 5 jaar, wordt in Nederland geadviseerd om deze profylaxe te geven tot het 12^{de} jaar en daarna over te gaan op een on demand beleid.

Voor alle patiënten met sikkelcelziekte wordt naast het Rijksvaccinatieprogramma op de kinderleeftijd (DKTP-Hib-HepB, pneumokokken (conjugaat), BMR en Meningococcon C) aanvullende vaccinatie met een 23 valent ongeconjugerd pneumokokkenvaccin geadviseerd, evenals een jaarlijkse influenza vaccinatie. De vaccinatie met het 23 valente polysaccharide pneumokokken vaccin start op de leeftijd van 2 jaar en dient de eerste keer op 5-jarige leeftijd herhaald te worden en daarna iedere 5 jaar. (zie Vaccinatieschema's in de richtlijn uit 2012 voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie op

http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/Asplenie_Preventie_van_infecties_bij_mensen_met_functionele_hypo_en_asplenie

Voor patiënten die niet volledig volgens het Rijksvaccinatieprogramma zijn gevaccineerd, wordt een inhaalschema geadviseerd. Zie hiervoor de richtlijn "inhaalschema's" van het RIVM: http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/Rijksvaccinatieprogramma/Uitvoeringsregels_RVP_2015_2016/Inhoud/8_Inhaalschema_s

De effectiviteit van pneumokokken vaccinatie werd aangetoond in twee gerandomiseerde studies die een afname van 90,8% lieten zien van invasieve pneumokokken infecties. In kinderen onder de 5 jaar betrof de afname 93,4%. Alhoewel er geen bewijs is dat meningococcon vaccinatie leidt tot een afname van infecties, wordt ook deze vaccinatie eenmalig geadviseerd.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de LWHB en de bestaande richtlijnen: NHLBI richtlijnen.

1. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. N Engl J Med. 1986;314(25):1593-9.

2. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44(11):1428-33.
3. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med*. 2010;38(4 Suppl):S512-21.
4. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
5. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115(17):3447-52.
6. RIVM rvvem. Asplenie: Preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie.
7. Robinson MR, Daniel LC, O'Hara EA, Szabo MM, Barakat LP. Insurance status as a sociodemographic risk factor for functional outcomes and health-related quality of life among youth with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(1):51-6.
8. Sobota A, Sabharwal V, Fonebi G, Steinberg M. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;170(6):757-67.
9. Lane PA, O'Connell JL, Lear JL, Rogers ZR, Woods GM, Hassell KL, et al. Functional asplenia in hemoglobin SC disease. *Blood*. 1995;85(8):2238-44.
10. Lane PA, Rogers ZR, Woods GM, Wang WC, Wilimas JA, Miller ST, et al. Fatal pneumococcal septicemia in hemoglobin SC disease. *J Pediatr*. 1994;124(6):859-62.

Acute chest syndrome

Uitgangsvraag

- A. Op grond van welke criteria word de diagnose acute chest syndrome gesteld?
- B. Wat is het beleid bij een acute chest syndrome?
- C. Hoe kan de kans op een recidief acute chest syndrome worden verkleind?

Aanbeveling

A. acute chest syndrome is een acute pulmonale aandoening, gekenmerkt door een nieuw ontstaan pulmonaal infiltraat op de thoraxfoto met klinische symptomen (o.a. hoesten, dyspneu, tachypnoe, pijn bij de ademhaling, tachycardie, hypoxie en koorts). Gezien deze definitie is iedere pneumonie bij een patiënt met sikkelcelziekte een acute chest syndrome .

B. Bij patiënten met een acute chest syndrome wordt geadviseerd de zuurstofsaturatie > 95% te houden, antibiotische therapie te starten (cefalosporine + macrolide), adequate pijnstilling te geven en de hydratatie te beperken tot 1.5-2 l/dag. Top up erythrocytentransfusie of erytroferese/wisseltransfusie dient te worden overwogen bij snel toenemende zuurstof behoefte en/of dyspneu.

C. Ter preventie van een recidief acute chest syndroom wordt hydroxycarbamide aangeraden indien sprake is van een ernstig of herhaald voorkomen van acute chest syndrome. Bij niet verdragen van hydroxycarbamide wordt een chronisch erytroferese/wisseltransfusie beleid aanbevolen.

Aanbevelingen	Score
A. De diagnose acute chest syndrome wordt gesteld op basis van een nieuw pulmonaal infiltraat op de thoraxfoto met klinische symptomen	C3
B. Indien sprake is van een acute chest syndrome wordt geadviseerd zuurstof te geven, breedspectrum antibiotica te starten, adequate pijnstilling te geven, hydratatie te beperken, en erytroferese/wisseltransfusie of top up erythrocyten transfusie indien sprake is van snel toenemende zuurstof behoefte en/of dyspneu.	A3
C. Indien er sprake is geweest van een ernstig acute chest syndrome of recidief, wordt hydroxycarbamide aanbevolen	A2

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Acute chest syndrome is de meest voorkomende ernstige complicatie van sikkelcelziekte en kent een hoge mortaliteit. Acute chest syndrome komt bij patiënten met een ernstige vorm van sikkelcelziekte frequent voor. Tweeëndertig procent maakt gedurende het leven een acute chest syndrome door. Voor patiënten met HbSC en HbSB+ thalassemie is dit 18%. De presentatie van een acute chest syndrome is identiek aan een pneumonie en kan ontstaan tijdens of kort na een VOC of na een chirurgische ingreep. De meest voorkomende oorzaak van een acute chest syndrome is een luchtweginfectie. Dit is de reden om breed spectrum antibiotica te geven bij een acute chest syndrome. Andere oorzaken van acute chest syndrome zijn hypoventilatie, atelectase en vet embolieën. Vroegtijdige herkenning is belangrijk. Respiratoire insufficiëntie en dood kunnen worden voorkomen door vroegtijdige top op transfusie of Erytroferese/wisseltransfusie. Ter voorkoming van een acute chest syndrome wordt hydroxycarbamide geadviseerd. In een gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie werd 50% reductie gezien van het voorkomen van acute chest syndrome in patiënten behandeld met hydroxycarbamide.

Zoekverantwoording

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit van de behandeling van een acute chest syndrome. Op basis van de expertise van de LWHB en de bestaande richtlijnen zijn wij tot onze aanbevelingen gekomen. NHLBI richtlijnen.

1. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1317-22.
2. Miller ST. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood.* 2011;117(20):5297-305.
3. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
4. van Beers EJ, van Tuijn CF, Mac Gillavry MR, van der Giessen A, Schnog JJ, Biemond BJ, et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. *Haematologica.* 2008;93(5):757-60.
5. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1855-65.
6. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48.

Priapisme

Uitgangsvraag

- A. Welke therapeutische opties zijn er bij een patiënt met priapisme?
- B. Welke preventieve mogelijkheden zijn er?

Aanbeveling

- A. Als een priapisme meer dan 4 uur aanhoudt, wordt hyperhydratie met 3 liter per dag per os of intraveneus en adequate pijnbestrijding geadviseerd. De uroloog wordt direct in consult gevraagd voor evaluatie en behandeling. Bloedtransfusie is niet zinvol ter behandeling van een acuut priapisme.
- B. Er zijn geen gerandomiseerde studies gepubliceerd met deze vraag als primaire vraagstelling. Overwogen kan worden: finasteride 5 mg/dag en indien effectief kan de dosis afgebouwd worden op geleide van de kliniek tot minimaal 1 mg/dag. Een alternatief is sildenafil 25 mg/dag.

Aanbevelingen	Score
Start adequate hyperhydratie met NaCl 0,65% en vraag de uroloog in consult voor evaluatie en behandeling.	A3
Preventie: finasteride 5 mg/dag en indien effectief kan de dosis afgebouwd worden op geleide van kliniek tot 1 mg/dag. Sildenafil 25 mg/dag	C3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Ten aanzien van de secundaire preventie van priapisme worden finasteride en sildenafil geadviseerd op basis van ervaring binnen de landelijke werkgroep hemoglobinopathie behandelaren. Een studie heeft in 55 patiënten met frequente episoden van priapisme (1-45 episoden per maand) een afname laten zien ten tijde van het gebruik van finasteride in het voorkomen van priapisme. Van sildenafil zijn weinig data bekend, maar in 1 kleine gerandomiseerde studie van 13 patiënten werd geen significant verschil aangetoond. Voor andere preventieve opties verwijzen we naar het artikel van Olujhungbe et al.

Zoekverantwoording

1. Burnett AL, Anele UA, Trueheart IN, Strouse JJ, Casella JF. Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease. *Am J Med.* 2014;127(7):664-8.
2. NIH, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
3. Olujhungbe A, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013;160(6):754-65.
4. Rachid-Filho D, Cavalcanti AG, Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJ. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach. *Urology.* 2009;74(5):1054-7.

Retinopathie

Uitgangsvraag

- A. Wat is het advies voor screening op retinopathie (m.b.v. fundoscopie)?
- B. Als een patiënt oogheelkundige complicaties ontwikkelt, wat is dan het beste beleid om de visus te behouden of te verbeteren?

Aanbevelingen

A. Een consult oogarts wordt 1x/3-5 jaar geadviseerd voor alle patiënten met sikkelcelziekte vanaf 15 jaar, en frequenter als retinopathie is vastgesteld.

B. Wanneer sprake is van snelle progressie van de retinopathie (proliferatieve retinopathie), is lasercoagulatie geïndiceerd met als doel regressie van de neovascularisatie te bewerkstelligen, waardoor de kans op glasvochtbloeding en ablatio retinae afneemt. De indicatie tot vitrectomie wordt gesteld door de oogarts.

Aanbeveling	Score
Consult oogarts iedere 3-5 jaar voor alle patiënten met sikkelcelziekte vanaf 15 jaar, en frequenter als retinopathie is vastgesteld.	A3
Bij proliferatieve retinopathie is lasercoagulatie geïndiceerd.	A2

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Er is geen bewijs dat screenen op retinopathie de kans op ernstige oogheelkundige complicaties vermindert. In verschillende observationele studies is het vóórkomen van retinopathie onderzocht bij de verschillende genotypen. De incidentie neemt toe met de leeftijd. In een prospectieve studie uit Jamaica werd op 25-jarige leeftijd in 43% van de patiënten met HbSC en 14% van de patiënten met HbSS proliferatieve retinopathie gevonden. In een retrospectieve studie werd aangetoond dat de gemiddelde leeftijd van ontstaan van retinopathie 12,8 jaar is. Prospectieve klinische studies hebben laten zien dat lasertherapie blindheid en glasvochtbloedingen kunnen voorkomen.

Zoekverantwoording

1. Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology*. 2005;112(11):1869-75.
2. Farber MD, Jampol LM, Fox P, Moriarty BJ, Acheson RW, Rabb MF, et al. A randomized clinical trial of scatter photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(3):363-7.
3. Fox PD, Minninger K, Forshaw ML, Vessey SJ, Morris JS, Serjeant GR. Laser photocoagulation for proliferative retinopathy in sickle haemoglobin C disease. *Eye (Lond)*. 1993;7 (Pt 5):703-6.
4. Gill HS, Lam WC. A screening strategy for the detection of sickle cell retinopathy in pediatric patients. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(2):188-91.

5. Jacobson MS, Gagliano DA, Cohen SB, Rabb MF, Jampol LM, Farber MD, et al. A randomized clinical trial of feeder vessel photocoagulation of sickle cell retinopathy. A long-term follow-up. *Ophthalmology*. 1991;98(5):581-5.
6. Myint KT, Sahoo S, Thein AW, Moe S, Ni H. Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):CD010790.
7. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.

Pulmonale hypertensie

Uitgangsvraag

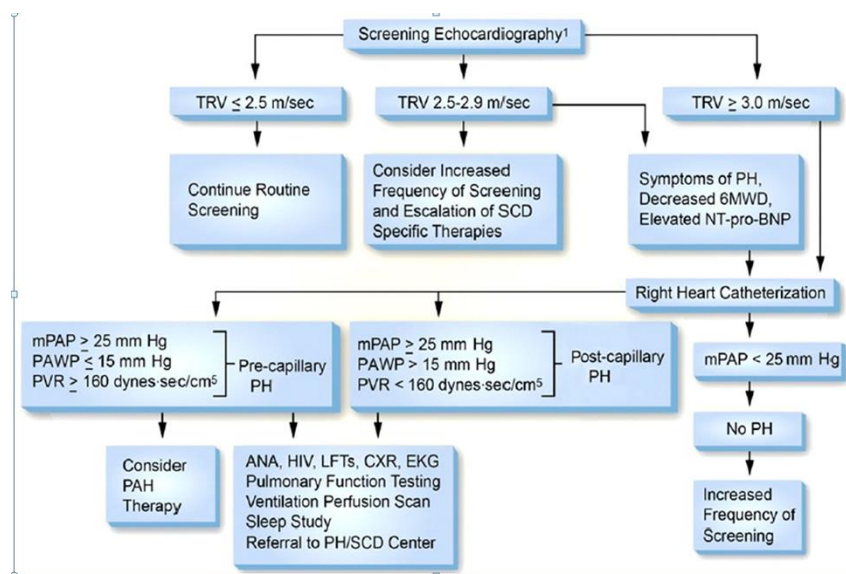
- A. Hoe wordt de diagnose pulmonale hypertensie gesteld?
- B. Wat zijn de behandeladviezen?

Aanbevelingen

A. Het advies is alle sikkelcelpatiënten te screenen op pulmonale hypertensie (PH) met echocardiografie. De PAP druk kan ingeschat worden door de regurgitatiesnelheid over de tricupidalisklep te meten. Bij een tricupid regurgitation velocity (TRV) van >2.9 m/s wordt een rechter hartkatherisatie geadviseerd. Bij een TRV tussen de 2,5 en 2,9 m/s wordt geadviseerd alleen een katheterisatie te verrichten bij klachten en anders de echo jaarlijks te herhalen en bij een TRV $<2,5$ m/s kan een controle iedere 3 jaar volstaan tenzij er een klinische verdenking ontstaat op PH (zie onderstaande schema).

B. Indien de PH het gevolg is van chronische pulmonale embolieën wordt primair antistolling geadviseerd. Bij primaire (pre-capillaire) PH kunnen PH specifieke behandelingen (zoals prostacycline agonisten en endotheline receptor agonisten) overwogen worden in overleg met een longarts gespecialiseerd in de behandeling van PH. Bij post-capillaire pulmonale hypertensie ligt de nadruk op het verbeteren van de linker ventrikelfunctie. In het algemeen wordt geadviseerd bij PH hydroxycarbamide of wisseltransfusie te overwegen om de hemolyse te verminderen, een hoger Hb na te streven en de kans op additionele sikkelcel-gerelateerde complicaties te verminderen.

Algoritme voor de diagnostiek naar pulmonale hypertensie



Algoritme voor de diagnostiek naar pulmonale hypertensie. (Gordeuk VR, Castro LO, Machado RF. Blood 2016; 127:820-828.)

Aanbeveling	score
1x/3 jaar echocardiografie met TRV bepaling	B3
TRV 2,5 - 2,9 m/s alleen katheterisatie bij klachten en anders echo jaarlijks herhalen	B3
TRV \geq 2,9 m/sec, consulteer een longarts of cardioloog met pulmonale hypertensie expertise voor rechter hartkatheterisatie en overweeg behandeling	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Screening op pulmonale hypertensie is controversieel. Echter een verhoogde TRV ($> 2,5$ m/sec) is geassocieerd met toegenomen mortaliteit. PH wordt gedefinieerd als een toename van de gemiddelde PAP druk > 25 mmHg gemeten met rechter hartkatheterisatie. PH bij sikkelcelziekte kan het gevolg zijn van pulmonale arteriële hypertensie, pulmonale veneuze hypertensie of PH als gevolg van chronische longziekte of chronische trombo-embolische ziekte. Screening kan plaatsvinden met echocardiografie, door het meten van de tricuspidalis regurgitatie snelheid. In een studie werd aangetoond dat bij slechts 35% van de patiënten met een verhoogde TRV ($> 2,5$ m/s) een PH werd aangetoond. Er bestaan geen goede placebo gecontroleerde trials voor de behandeling van PH bij sikkelcelziekte. De beperkte beschikbare literatuur heeft 5 verschillende behandelingen onderzocht, maar deze zijn inconsistent en laten verbetering zien op verschillende eindpunten.

Zoekverantwoording

Voor de diagnostiek is gebruik gemaakt van een systematische review van Musa et al.

1. Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):820-8.
2. Musa BM, Galadanci NA, Coker M, Bussell S, Aliyu MH. The global burden of pulmonary hypertension in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2016;95(11):1757-64.
3. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.

Avasculaire botnecrose

Uitgangsvraag

- A. Hoe stel je deze complicatie vast?
- B. Wat is het de behandeling van avasculaire botnecrose?

Aanbeveling

- A. Bij chronische of intermitterende pijnklachten aan heupen, schouders of in lage rug wordt een conventionele röntgenfoto geadviseerd. Bij negatieve conventionele foto en sterke klinische verdenking, wordt een MRI aangeraden.
- B. Vraag de orthopeed (met ervaring op het gebied van heup- en schouderkopvervangings bij patiënten met sikkelcelziekte) in consult voor de indicatiestelling ten aanzien van fysiotherapie of heupkop- of schouderkopvervangings. Van core-decompression therapie is geen voordeel aangetoond.

Aanbeveling	Score
A. Bij continue of intermitterende pijn wordt een conventionele röntgenfoto geadviseerd, indien niet afwijkend een MRI.	A3
B. Behandeling met pijnstilling, fysiotherapie en verwijzing naar orthopedie met specifieke expertise.	A2

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Avasculaire botnecrose wordt bij ongeveer 10% van de patiënten vastgesteld, waarbij patiënten met HbSS en een relatief hoog Hb, bijv. als gevolg van een bijkomende alpha thalassemie het hoogste risico hebben. Het risico neemt toe met de leeftijd. Zowel voor de diagnostiek als voor de behandeladviezen is geen onderbouwing mogelijk daar goede vergelijkende studies ontbreken. Er is 1 kleine gerandomiseerde studie verricht ten aanzien van core-decompression therapie waar geen voordeel voor deze interventie werd aangetoond. De aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinion.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gerichte analyse op basis van expertise van de LWHB.

1. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Agreda-Perez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014(7):CD004344.

2. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med.* 1991;325(21):1476-81.
3. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
4. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48.

Galsteenlijden

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij cholelithiasis?

Aanbeveling

Er wordt geen electieve cholecystectomie geadviseerd bij patiënten met asymptomatisch galsteenlijden en sikkelcelziekte. Zowel bij volwassenen als bij kinderen met sikkelcelziekte wordt aangeraden een electieve laparoscopische cholecystectomie te doen na een symptomatische episode, zo nodig voorafgegaan door een ERCP. Voor pre-operatieve maatregelen verwijzen we naar het hoofdstuk peri-operatieve zorg.

Aanbevelingen	Score
Bij asymptomatisch galsteenlijden is het beleid expectatief	A2
Bij symptomatisch galsteenlijden is een laparoscopische cholecystectomie geïndiceerd. Evt. voorafgegaan door bloedtransfusie of erytroferese/wisseltransfusie (zie hoofdstuk perioperatieve zorg).	A2

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

De prevalentie van galstenen neemt toe met de leeftijd van 12% bij 2-4 jarigen, 43% bij 15-18 jarigen en 70-75% op de volwassen leeftijd. Ondanks dit frequente voorkomen treedt acute cholecystitis slechts in 10% van alle patiënten op. Een Jamaicaanse observationele studie in kinderen liet zien dat slechts 2% van de patiënten met galstenen een chirurgische interventie nodig had. Er zijn geen gerandomiseerde studies die het voorgestelde beleid (watchful waiting) ondersteunen. Echter bovenstaande resultaten rechtvaardigen een afwachtend beleid bij asymptomatische patiënten met galstenen.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische review of gerandomiseerde studie naar het beleid bij asymptomatisch galsteenlijden, maar bij op basis van bestaande richtlijnen en expertise.

1. Curro G, Meo A, Ippolito D, Pusiolo A, Cucinotta E. Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease: early or delayed cholecystectomy? *Ann Surg.* 2007;245(1):126-9.
2. Jawad AJ, Kurban K, el-Bakry A, al-Rabeeh A, Seraj M, Ammar A. Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis during infancy and childhood: cost analysis and review of current indications. *World J Surg.* 1998;22(1):69-73; discussion 4.
3. NIH, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.

4. Tagge EP, Hebra A, Overdyk F, Burt N, Egbert M, Wilder A, et al. One-stop surgery: evolving approach to pediatric outpatient surgery. *J Pediatr Surg.* 1999;34(1):129-32.
5. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48.

Levercrise

Uitgangsvraag

- A. Wat is het aangewezen beleid bij een patiënt die zich presenteert met een acute lever sequestratie?
- B. Wat is het aangewezen beleid bij een patiënt die zich presenteert met acute intrahepatische cholestase?

Aanbeveling

- A. Als sprake is van een acute lever sequestratie:
- Indien hypovolemische shock, start direct met vochttoediening intraveneus.
 - Bloedtransfusie bij ernstige anemie, waarbij gestreefd wordt naar een Hb gehalte tot iets onder het steady state gehalte. Men kan zo nodig met behulp van flebotomie achteraf het Hb gehalte naar beneden corrigeren. Er wordt gestreefd naar een uiteindelijke hematocriet < 0.35 l/l. De vaak optredende trombocytopenie herstelt spontaan binnen enkele dagen.
- B. Een acute intrahepatische cholestase kent verschillende klinische graderingen. Afhankelijk van de kliniek van de patiënt, en de laboratorium waarden dient er een afweging te worden gemaakt of top-up bloedtransfusie dan wel erytroferese/wisseltransfusie moet worden verricht. Het advies is een sikkelcelexpert te raadplegen.

Middels echografie kan intrahepatische van extrahepatische cholestase worden onderscheiden. Voor extrahepatische cholestase verwijzen we naar het hoofdstuk galstenen.

Aanbevelingen	Score
Bij een acute leversequestratie start vochttoediening intraveneus. Corrigeer ernstige Hb daling met bloedtransfusie.	A3
Bij een acute intrahepatische cholestase is het advies een sikkelcelexpert te raadplegen voor acute Erytroferese/wisseltransfusie.	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Een levercrise kan onderscheiden worden in acute leversequestratie of acute intrahepatische cholestase. Acute leversequestratie kenmerkt zich door pijnlijke leververgroting en een daling in het hemoglobine van > 1,2 mmol/L zonder andere verklaring. Het is een zeldzame complicatie die overwogen dient te worden bij pijn in de rechter bovenbuik. De waarde van aanvullende beeldvorming (bijvoorbeeld CT, MRI, MRCP) naast echografie ter uitsluiting van extrahepatische oorzaken is niet duidelijk.

Acute intrahepatische cholestase kenmerkt zich door acute pijn in de rechterbovenbuik, toenemende icterus, vergrote lever en extreme hyperbilirubinemie (zowel ongeconjugerd als geconjugerd). De leverenzymstoornissen zijn variabel en er kunnen ook stollingsstoornissen optreden (verlengde aPTT en

PT). Het onderscheid met galsteenlijden wordt gemaakt door het uitsluiten van intra- of extrahepatische galwegobstructie bij stenen. De mortaliteit van patiënten met een ernstige vorm van intrahepatische cholestase is hoog. In een case studie wordt een mortaliteit beschreven van 64%. Van deze patiënten overleefden 7 van de 9 patiënten die een erytroferese/wisseltransfusie hadden ondergaan, terwijl slechts 1 van de 13 patiënten zonder erytroferese/wisseltransfusie overleefde. Ondanks dat dit een retrospectieve studie betreft, vormt dit wel de basis van de aanbeveling.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gerichte analyse van de hemoglobinopathie werkgroep en bestaande richtlijnen. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht betreffende levercrise. De aanbevelingen berusten grotendeels op basis van case reports en case series.

1. Ahn H, Li CS, Wang W. Sickle cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(2):184-90.
2. Gardner K, Suddle A, Kane P, O'Grady J, Heaton N, Bomford A, et al. How we treat sickle hepatopathy and liver transplantation in adults. *Blood*. 2014;123(15):2302-7.
3. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
4. Simon E, Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Management of Sickle Cell Disease Complications: An Evidence-Based Update. *J Emerg Med*. 2016;51(4):370-81.

Nefropathie

Uitgangsvraag

- A. Wat is de behandeling van microalbuminurie?
- B. Wat is de behandeling van chronische nierinsufficiëntie?

Aanbevelingen

A. Bij een microalbumine/kreatinine ratio > 2.5 mg/mmol bij mannen en > 3.5 mg/mmol bij vrouwen is het advies een angiotensine convertend enzym (ACE) inhibitor of een angiotensine receptor blokker te starten.

B. Bij chronische nierinsufficiëntie is het advies progressie te voorkomen en vasculaire risicofactoren te inventariseren: controle van bloeddruk (streefloodruk 120/70 mmHg) en urineonderzoek op micro-albuminurie en proteïnurie. Er is geen bewijs dat chronische erythroferese/wisseltransfusie progressie van nierinsufficiëntie kan voorkomen. Enkele retrospectieve studies suggereren een gunstig effect van hydroxycarbamide in de vroege fase van nierinsufficiëntie (hypostenurie, microalbuminurie en stabilisatie van nierfunctie). Overweeg erythropoetine bij (pre-) terminale nierinsufficiëntie iom nefroloog,, waarbij een streef Hb met een bovengrens van 6 mmol/L wordt geadviseerd. Bij een terminale nierinsufficiëntie wordt niervervangende therapie geadviseerd.

Aanbevelingen	Score
A. bij een microalbumine/kreatinine ratio > 2.5 mg/mmol bij mannen en > 3.5 mg/mmol bij vrouwen dient een ACE inhibitor of een angiotensine receptor blokker gestart te worden.	B2
B. vasculaire risicofactoren inventariseren: controle van bloeddruk (streefloodruk 120/70), cholesterolgehalte en nuchtere glucose waarde, nierfunctie en urineonderzoek op micro-albuminurie en proteïnurie.	B3
B. overweeg erythropoetine bij (pre-) terminale nierinsufficiëntie, waarbij een streef Hb met een bovengrens van 6 mmol/L. Overleg in dit geval met een sikkelcel expertise centrum.	B3
B. nierfunctie vervangende therapie bij terminale nierinsufficiëntie	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Aankankelijk is een nefropathie asymptomatisch waarbij glomerulaire hyperfiltratie (eGFR >200mL/min), glomerulaire hypertrofie en urine concentratiestoornissen (onvermogen te concentreren > 450mOsm/kg)

reeds in vroege kinderjaren aanwezig zijn. De incidentie en de mate van micro-albuminurie (albumine/kreatinine ratio bij herhaling > 2,5 mg/mmol voor mannen en 3.5 mg/mmol voor vrouwen) neemt toe met het stijgen van de leeftijd en leidt tot progressief nierfunctieverlies. Bij ernstige vormen van sikkelcelziekte (HbSS en HbSB⁰ thalassemie) is in een cohort van volwassen patiënten met een mediane leeftijd van 25 jaar, bij 33.9% sprake van microalbuminurie. In een gerandomiseerde studie en enkele observationele studies is aangetoond dat ACE-remming progressie van proteïnurie en microalbuminurie kan voorkomen. In de gerandomiseerde studie werd een afname gezien van de proteïnurie van 37% in de behandelde groep, tegenover een toename van 18% in de placebo behandelde groep na een follow up van een half jaar.

Het effect van hydroxycarbamide op microalbuminurie en proteïnurie wordt alleen in een observationele studie beschreven en wordt niet geadviseerd. Er is onvoldoende bewijs dat chronische erytroferese/wisseltransfusie, bloedtransfusie of hydroxycarbamide een gunstig effect heeft op het verslechtering van de nierfunctie. Bij terminale nierinsufficiëntie is niertransplantatie een goede optie. Enkele retrospectieve studies suggereren een gunstig effect van hydroxycarbamide in de vroege fase van nierinsufficiëntie (hyposthenurie, microalbuminurie en stabilisatie van nierfunctie).

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht, maar gerichte analyse van de hemoglobinopathie werkgroep en bestaande richtlijnen.

1. Alvarez O, Montane B, Lopez G, Wilkinson J, Miller T. Early blood transfusions protect against microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(1):71-6.
2. Aoki RY, Saad ST. Enalapril reduces the albuminuria of patients with sickle cell disease. *Am J Med*. 1995;98(5):432-5.
3. Becton LJ, Kalpatthi RV, Rackoff E, Disco D, Orak JK, Jackson SM, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(8):1505-11.
4. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med*. 1992;326(14):910-5.
5. Foucan L, Bourhis V, Bangou J, Merault L, Etienne-Julan M, Salmi RL. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. *Am J Med*. 1998;104(4):339-42.
6. Huang E, Parke C, Mehrnia A, Kamgar M, Pham PT, Danovitch G, et al. Improved survival among sickle cell kidney transplant recipients in the recent era. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):1039-46.
7. Lebensburger J, Johnson SM, Askenazi DJ, Rozario NL, Howard TH, Hilliard LM. Protective role of hemoglobin and fetal hemoglobin in early kidney disease for children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2011;86(5):430-2.
8. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
9. Sharpe CC, Thein SL. How I treat renal complications in sickle cell disease. *Blood*. 2014;123(24):3720-6.
10. van Beers EJ, van Tuijn CF, Mac Gillavry MR, van der Giessen A, Schnog JJ, Biemond BJ, et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. *Haematologica*. 2008;93(5):757-60.
11. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-48.

Cardiomyopathie

Uitgangsvraag

- A. Welke screeningsmethode wordt geadviseerd om een cardiomyopathie in een beginstadium vast te stellen?
- B. Wat zijn de behandel mogelijkheden indien een cardiomyopathie wordt vastgesteld?

Aanbevelingen

- A. Iedere 3 jaar wordt een echo cor geadviseerd met als aandachtspunten: linker ventrikel en linker atrium dimensies en functie, dikte intraventriculaire septum, klepinsufficiënties en diastolische functie. Daarnaast wordt een ECG (LA dilatatie, LV hypertrofie, eerste graads AV blok) en op indicatie een inspanningstest geadviseerd.
- B. zie paragraaf pulmonale hypertensie (PH); postcapillaire PH. Omdat cardiomyopathie leidt tot postcapillaire PH (PAP > 25 mmHg en wedgedruk >15 mmHg) verwijzen we ten aanzien van de behandeling van cardiomyopathie naar de paragraaf PH.

Aanbeveling	Score
Screenen middels echocardiografie iedere 3 jaar.	A1

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Een recente studie van Niss et al., toont aan dat screenen van kinderen (mediane leeftijd 10 jaar) bij ongeveer 10% van de patiënten ernstige afwijkingen toont, leidende tot diastolische dysfunctie. In eerdere studies werd een relatie aangetoond tussen diastolische dysfunctie en mortaliteit. Screenen op cardiale dysfunctie met behulp van echo cor wordt geadviseerd, ondanks het ontbreken van studies naar de prospectieve waarde hiervan. De Amerikaanse richtlijn adviseert alleen te screenen bij klachten passend bij PH, echter deze klachten zijn specifiek en om die reden adviseren wij alle patiënten 3-jaarlijks te screenen op PH en diastolische/systolische dysfunctie. Voor onderbouwing van de behandeladviezen zie paragraaf postcapillaire PH.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gerichte analyse van de hemoglobinopathie werkgroep en bestaande richtlijnen.

1. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
2. Niss O, Quinn CT, Lane A, Daily J, Khoury PR, Bakeer N, et al. Cardiomyopathy With Restrictive Physiology in Sickle Cell Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(3):243-52.
3. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. J Am Coll Cardiol. 2007;49(4):472-9.

Miltsequestratie

Uitgangsvraag

- A. Als een patiënt een acute anemie ontwikkelt ten gevolge van een miltsequestratie, wat is dan het beste beleid om mortaliteit te voorkomen?
- B. Wanneer is er een indicatie voor splenectomie?

Aanbeveling

A. Indien sprake is van een hypovolemische shock, start direct met vochttoediening intraveneus. Bij ernstige anemie wordt een erythrocyten transfusie geadviseerd met een maximaal Hb gehalte niet boven het steady state Hb-gehalte. De vaak optredende trombocytopenie herstelt spontaan binnen enkele dagen.

B. Als sprake is van recidiverende miltsequestratie of van een levensbedreigende miltsequestratie wordt splenectomie geadviseerd.

Aanbevelingen	score
Bij hypovolemische shock, start direct vochttoediening intraveneus	A3
Bloedtransfusie bij ernstige anemie	A3
Als sprake is van recidiverende miltsequestratie (≥ 2) of levensbedreigende miltsequestratie wordt splenectomie geadviseerd.	B3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Acute miltsequestratie wordt gedefinieerd als een acute daling van het hemoglobine met meer dan 30% ten opzichte van het voor deze patiënt klinische stabiele Hb gehalte en een vergroting van de milt met 2 centimeter ten opzichte van het klinisch stabiele niveau. Acute miltsequestratie kent een mortaliteit van 15% en is daarmee één van de meest levensbedreigende complicaties van sikkelcelziekte. De recidiefkans van een levensbedreigende miltsequestratie is 50-80% binnen 4 maanden. Om deze reden is het geïndiceerd om in de stabiele fase direct volgend op de acute behandeling een splenectomie te verrichten. Dit kan zowel chirurgisch als laparoscopisch. Splenectomie bij kinderen met sikkelcelziekte dient in een kinderchirurgisch centrum en bij voorkeur laparoscopisch plaats te vinden.

Het advies is niet te veel erythrocyten te transfunderen (maximale Hb 5 mmol/L) omdat de kans op het optreden van hyperviscositeit groot is ten gevolge van een te hoog Hb gehalte na hernieuwd vrijkomen van het in de milt gepoolde bloed. Dit vindt in het algemeen binnen enkele dagen plaats. Men kan zo nodig met behulp van een partiële wisseltransfusie achteraf het Hb gehalte naar beneden corrigeren. Er wordt gestreefd naar een uiteindelijke hematocriet < 0.35 l/l.

Zoekverantwoording

Er zijn geen gerandomiseerde studies, de adviezen zijn gebaseerd op observationele studies.

1. Iolascon, A., Andolfo, I., Barcellini, W., Corcione, F., Garcon, L., De Franceschi, L., Pignata, C., Graziadei, G., Pospisilova, D., Rees, D. C., de Montalembert, M., Rivella, S., Gambale, A., Russo, R., Ribeiro, L., Vives-Corrons, J., Martinez, P. A., Kattamis, A., Gulbis, B., Cappellini, M. D., Roberts, I., Tamary, H., Working Study Group on Red, C., and Iron of the, E. H. A. (2017) Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica* 102, 1304-1313
2. NIH, n. h., lung and blood institute. (2014) Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report.
3. Owusu-Ofori, S., and Remington, T. (2015) Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003425

Ischemisch CVA

Uitgangsvraag

- A. Wie komt in aanmerking voor primaire preventie van een ischemisch CVA?
- B. Wat is het beleid bij een acuut ischemisch CVA?
- C. Wat is het beleid om een recidief te voorkomen?

Aanbeveling

- A. Kinderen tussen de 2 en 18 jaar dienen jaarlijks gescreend te worden middels transcranieële doppler echografie (TCD), waarbij de bloedstroomsnelheid in de a. carotis interna, de a. cerebri anterior en de a. cerebri media wordt gemeten. Indien de transcranieële doppler imaging (TCDi) bij herhaling >180 cm/sec is (of de niet-imaging TCD waarde >200 cm/sec is) dient chronische transfusie therapie gestart te worden. Duur: in ieder geval tot normalisatie TCDi waarde tot in elk geval normalisatie van de TCDi waarde.
- B. Acute erytroferese/wisseltransfusie met een streef HbS <30% dient te gebeuren.
- C. Na het CVA dient tenminste 5 jaar een chronische erytroferese/wisseltransfusie programma gecontinueerd te worden met een streef HbS <30% voor de start van iedere transfusie of ferese. Waarbij opgemerkt dient te worden dat de optimale duur van de wisseltransfusies om het recidief CVA te voorkomen niet bekend is. Na 5 jaar kan gekozen worden het streef HbS% te verhogen tot < 50%. Bij het niet haalbaar zijn (bijv. door allo-immunisatie) van een chronische wisseltransfusie therapie kan behandeling met hydroxycarbamide overwogen worden. Een andere potentiële behandeling waarmee het recidief CVA voorkomen kan worden is een allogene stamceltransplantatie (op kinderleeftijd). Na de acute fase van het ischemisch CVA is adequate hypertensie behandeling geïndiceerd. Er is geen bewijs voor een gunstig effect op overleving of recidief kans van plaatjesaggregatie remming.

Aanbevelingen	Score
A. Bij herhaling TCDi >180 cm/sec, bevestig stenose met MRA en start chronische transfusie therapie. Duur: in ieder geval tot normalisatie TCDi waarde.	A1
B. Bij een acuut ischemisch CVA dient een acute erytroferese/wisseltransfusie met een streef HbS <30% te gebeuren	A3
C. Na het CVA dient tenminste 5 jaar een chronische erytroferese/wisseltransfusie programma gecontinueerd te worden met een streef HbS <30%. De optimale duur van de wisseltransfusies is niet bekend. Bij het niet	A3

haalbaar zijn van erytroferese/wisseltransfusie, kan hydroxycarbamide worden overwogen.	
---	--

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Voor onderbouwing van de aanbeveling met betrekking tot primaire preventie zie richtlijn kindergeneeskunde sikkelcelziekte (www.nvk.nl/richtlijn/sikkelcelziekte).

Bij patiënten met sikkelcelziekte die zich presenteren met een hemiparese, insulten en/of sufheid, afwijkend gedrag of hoofdpijn dient gedacht te worden aan een cerebrovasculair accident (CVA). Dit kan arterieel of veneus zijn. In de acute fase wordt een CT scan zonder contrast geadviseerd om een bloeding uit te sluiten. Wanneer de diagnose niet duidelijk is, moet andere beeldvorming worden verricht, zoals een MRA/MRI, CT-angio (veneuze sinustrombose) of angiografie. Indien een ischemisch CVA bevestigd wordt met beeldvorming, wordt acute erytroferese/wisseltransfusie geadviseerd, en overleg met een sikkelcelexpertise centrum. In 1 retrospectieve studie wordt melding gemaakt van een voordeel van erytroferese/wisseltransfusie versus top up transfusie bij een acuut ischemisch cerebraal event, zo snel mogelijk na het vaststellen van de diagnose.

Na de acute fase van het ischemisch CVA is de kans op een recidief ischemisch CVA tussen de 47-90%. Er is geen vergelijkend onderzoek over de precieze waarde van bloedtransfusies na ischemisch CVA. Op basis van 7 observationele studies, wordt geadviseerd chronisch transfusietherapie of erytroferese/wisseltransfusie te continueren. Het is onduidelijk wanneer deze preventieve therapie gestaakt kan worden. In de acute fase wordt een HbS% van 30% nagestreefd. Het advies is na 4 jaar deze grens te verhogen naar 50% op basis van een kleine observationele studie. Hydroxycarbamide ter preventie van een recidief ischemisch CVA lijkt inferieur ten opzichte van transfusietherapie. In de SWITCH trial was de recidiefkans 10% in de patiënten behandeld met hydroxycarbamide versus 1,5% in de transfusiebehandelde groep. Mogelijk wordt dit verschil deels verklaard door de acute switch. In een eerdere studie werd aangetoond dat bij een langzame overgang van transfusietherapie naar hydroxycarbamide het risico op recidief CVA aanzienlijk lager was.

Na de acute fase van het ischemisch CVA is adequate hypertensie behandeling geïndiceerd. Er is overigens geen bewijs voor een gunstig effect op overleving of recidiefkans van plaatjesaggregatieremming.

Een andere potentiële behandeling waarmee een recidief CVA voorkomen kan worden is een allogene stamceltransplantatie (op kinderleeftijd).

Ten aanzien van sinustrombose bij sikkelcelziekte is weinig literatuur beschikbaar. Deze complicatie moet gezien worden in het kader van een verhoogde tromboseneiging bij chronische hemolyse.

Zoekverantwoording

Er is geen systematische literatuur analyse verricht, maar gerichte analyse van de hemoglobinoopathie werkgroep en bestaande richtlijnen.

1. NHS guidelines on sickle cell disease.
2. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Hau I, Leveille E, et al. Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities. *Blood*. 2016;127(14):1814-22.
3. Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S. Treating sickle cell anaemia: the TWITCH trial. *Lancet*. 2016;388(10048):960.
4. Cohen AR, Martin MB, Silber JH, Kim HC, Ohene-Frempong K, Schwartz E. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood*. 1992;79(7):1657-61.

5. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 2006;149(5):710-2.
6. Krejza J, Rudzinski W, Pawlak MA, Tomaszewski M, Ichord R, Kwiatkowski J, et al. Angle-corrected imaging transcranial doppler sonography versus imaging and nonimaging transcranial doppler sonography in children with sickle cell disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(8):1613-8.
7. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
8. Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, Terrill C, Buchanan GR, Shurney W, et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. *J Pediatr*. 2002;140(3):348-54.
9. Sumoza A, de Bisotti R, Sumoza D, Fairbanks V. Hydroxyurea (HU) for prevention of recurrent stroke in sickle cell anemia (SCA). *Am J Hematol*. 2002;71(3):161-5.
10. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10019):661-70.
11. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, Mortier NA, Alvarez O, Hilliard L, et al. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):1011-7.
12. Ware RE, Zimmerman SA, Schultz WH. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood*. 1999;94(9):3022-6.

Ulcus cruris

Uitgangsvraag

Welke behandeling is het meest effectief bij een patiënt met een ulcus cruris?

Aanbeveling

Verwijs sikkelcelpatiënten met een ulcus cruris naar de dermatologie voor lokale behandeling. Neem wondkweken af bij verdenking op infectie en sluit osteomyelitis uit met behulp van beeldvorming.

Aanbevelingen	Score
Verwijs naar de afdeling dermatologie bij een ulcus cruris	A3
Neem wondkweken af bij verdenking op infectie en sluit osteomyelitis uit met behulp van beeldvorming.	B3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

2.5% van de patiënten met homozygote sikkelcelziekte ontwikkelt pijnlijke, chronische ulcera aan de onderbenen tussen het 10e en het 50e levensjaar. Ulceraties zijn ongebruikelijk bij de andere genotypen. Het wordt frequenter bij mannen waargenomen. Mogelijk worden ulcera veroorzaakt door lokale ischemie en infarcering van de huid. Meestal bevinden de ulcera zich aan de mediale of laterale malleolus, zijn vaak solitair, maar multipelle ulceraties zijn niet ongebruikelijk. Zij hebben vaak een hardnekkig, recidiverend karakter en zijn zeer pijnlijk, soms gecompliceerd door secundaire infecties.

Er zijn slechts enkele gerandomiseerde studies die verschillende topicale behandelingen hebben vergeleken. Deze studies zijn echter klein. De enige twee tot op heden werkzaam gebleken regimes zijn (gel met arginine-glycine-aspartate peptide of met arginine butyraat) zijn niet beschikbaar. Bij geïnfecteerde ulcera zijn antibiotica op geleide van de kweken geïndiceerd. In een van de studies werd bij geïnfecteerde ulcera een goed effect gezien van een aerosol solution (neomycine, bacitrin en polymyxin B). Het is belangrijke om lokale compressie te vermijden.

Bij patiënten die behandeld worden met hydroxycarbamide kan worden overwogen over te stappen op wisseltransfusies. Hydroxycarbamide gebruik, veneuze en arteriële insufficiëntie en diabetes mellitus vergroten de kans op ulcera. Een recente studie toont echter aan dat de relatie tussen hydroxycarbamide en ulcera discutabel is bij patiënten met sikkelcelziekte. Ook is de toegevoegde waarde van bloed-/wisseltransfusie niet aangetoond.

Zoekverantwoording

1. Altman, I. A., Kleinfelder, R. E., Quigley, J. G., Ennis, W. J., and Minniti, C. P. (2016) A treatment algorithm to identify therapeutic approaches for leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Int Wound J* 13, 1315-1324
2. Minniti, C. P., and Kato, G. J. (2016) Critical Reviews: How we treat sickle cell patients with leg ulcers. *Am J Hematol* 91, 22-30

3. Minniti, C. P., Taylor, J. G. t., Hildesheim, M., O'Neal, P., Wilson, J., Castro, O., Gordeuk, V. R., and Kato, G. J. (2011) Laboratory and echocardiography markers in sickle cell patients with leg ulcers. *Am J Hematol* 86, 705-708
4. NIH, n. h., lung and blood institute. (2014) Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report.

IJzerstapeling en chelatietherapie

Uitgangsvraag

- A. Welke onderzoeken worden geadviseerd bij een verdenking op ijzerstapeling?
- B. Welke criteria worden aangehouden om ijzerchelatie te starten?
- C. Welke ijzerchelatie wordt geadviseerd?

Aanbeveling

- A. De onderzoeken die geadviseerd worden om ijzerstapeling vast te stellen zijn MRI T2* van lever en hart, ijzerparameters (ferritine, transferrine en transferrinesaturatie), leverenzymen, endocrinologische bepalingen (TSH, groeihormoon, testosteron, IGF1, FSH, LH, nuchter glucose) en een botscintigrafie. Bij patiënten die geen chronisch transfusiebeleid hebben, wordt een MRI T2* aanbevolen als > 20 top up erythrocytenconcentraten zijn gegeven.
- B. Als de lever iron concentration (LIC, gemeten middels MRI T2*) >7 mg/g drooggewicht is, dient ijzerchelatie gestart te worden. Bij patiënten die een chronische transfusiebeleid hebben, wordt geadviseerd te starten met chelatietherapie na 20 top up erythrocytentransfusies onafhankelijk van de MRI T2* uitslag.
- C. Drie medicamenten zijn beschikbaar, waarmee ontijzering kan worden bereikt: deferasirox (Exjade®), deferroxamine (Desferal®) en deferiprone (Ferriprox®).

Eerste keus bij patiënten met sikkelcelziekte en een indicatie voor ontijzering is deferasirox 14 mg/kg. Bij transfusieafhankelijke hemochromatose wordt 14-28 mg/kg geadviseerd om een negatieve ijzerbalans te bewerkstelligen. Indien deferasirox niet wordt verdragen of leidt tot onacceptabele bijwerkingen, is deferroxamine (20-40 mg/kg, 5-7 dagen per week in 8-12 uur subcutaan) de tweede keus en als laatste kan deferiprone monotherapie worden overwogen: 3dd 25mg/kg.

Bij ernstige cardiale ijzerstapeling (vastgesteld op MRI T2*) kan continue intraveneuze toediening van deferroxamine worden overwogen (5 dagen per week, 8 uur per dag). Hierbij dient bij voorkeur ook deferiprone oraal aan de behandeling te worden toegevoegd gezien het additieve effect.

Aanbevelingen	Score
A. Bij secundaire hemochromatose wordt MRI T2*, laboratoriumonderzoek en botscintigrafie geadviseerd	A3
B. Start ijzerchelatie als lever iron concentration (LIC, gemeten middels MRI T2*) >7 mg/g drooggewicht is en/of als >20 erythrocyteneenheden zijn gegeven	A2
C. Eerste keus deferasirox, tweede keus deferroxamine, 3 ^{de} keus deferiprone	A2

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

IJzerstapeling ontstaat ten gevolge van een toegenomen ijzerabsorptie en/of bloedtransfusies. Het lichaam kent geen mechanisme om overtollig ijzer te verwijderen. Een eenheid erythrocytenconcentraat bevat \pm 200 mg ijzer. De monitoring van ijzerstapeling is niet eenvoudig. Het meest gebruikt voor de follow-up is de serum ferritine concentratie en TSAT, hoewel deze maat gevoelig is voor acute fase fluctuaties. De schade als gevolg van ijzerstapeling is vooral bekend uit literatuur betreffende thalassemie patiënten. Sikkelcelpatiënten lijken een 3,5x lager risico te hebben op het ontwikkelen van orgaanschade (met name hartfalen en hypogonadisme) ten opzichte van thalassemie patiënten met dezelfde ijzerbelasting.

Ijzerchelatie wordt gestart op basis van uitslagen van MRI T2* die uitstekend correleren met liver iron concentration (LIC). Over het effect van chelatie therapie op het ontwikkelen van orgaanschade en het effect op overleving bij sikkelcelziekte is weinig bekend. Gezien het evidente bewijs van het nut van chelatietherapie op overleving bij patiënten met thalassemie worden dezelfde doelstellingen nagestreefd bij patiënten met sikkelcelziekte.

Zoekverantwoording

1. Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, Olivieri N, Kirby-Allen M, Vichinsky E, et al. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. *Blood*. 2009;114(21):4632-8.
2. Calvaruso G, Vitrano A, Di Maggio R, Ballas S, Steinberg MH, Rigano P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: results from a 5-year long-term Italian multi-center randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53(4):265-71.
3. Drasar E, Vasavda N, Igbineweka N, Awogbade M, Allman M, Thein SL. Serum ferritin and total units transfused for assessing iron overload in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2012;157(5):645-7.
4. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:42.
5. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
6. Porter JB, El-Alfy M, Viprakasit V, Giraudier S, Chan LL, Lai Y, et al. Utility of labile plasma iron and transferrin saturation in addition to serum ferritin as iron overload markers in different underlying anemias before and after deferasirox treatment. *Eur J Haematol*. 2016;96(1):19-26.
7. Stanley HM, Friedman DF, Webb J, Kwiatkowski JL. Transfusional Iron Overload in a Cohort of Children with Sickle Cell Disease: Impact of Magnetic Resonance Imaging, Transfusion Method, and Chelation. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(8):1414-8.
8. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115(14):1876-84.
9. Vichinsky E, Butensky E, Fung E, Hudes M, Theil E, Ferrell L, et al. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or beta thalassaemia. *Am J Hematol*. 2005;80(1):70-4.
10. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;136(3):501-8.
11. Vichinsky E, Torres M, Minniti CP, Barrette S, Habr D, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1068-73.
12. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Stamoulakatou A, Meletis J, Ourailidis A, et al. Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2005;84(7):434-40.

Appendix A – SORT Grading

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).

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.

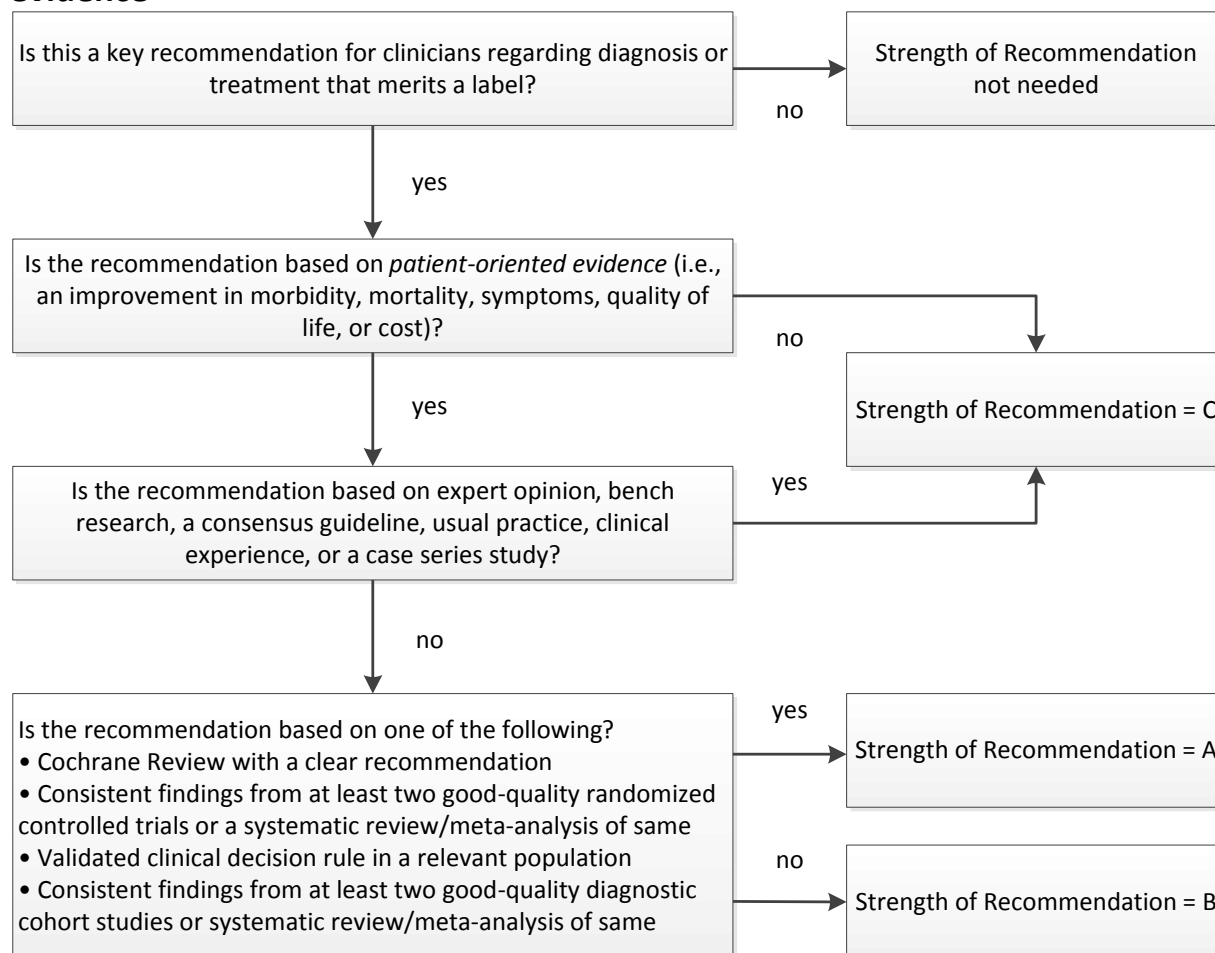
(SR = systematic review; RCT = randomized controlled trial)

Consistency Across Studies

Consistent	Most studies found similar or at least coherent conclusions (coherence means that differences are explainable).
------------	---

	<i>or</i> 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 <i>or</i> If high-quality and up-to-date systematic reviews or meta-analyses exist, they do not find consistent evidence in favor of the recommendation.

Algorithm: assigning a Strength-of-Recommendation grade based on a body of evidence



Appendix B - Verantwoording

Totstandkoming werkgroep/werkwijze

De richtlijn is tot stand gekomen met medewerking van alle werkgroepleden benoemd in de lijst op pagina 2 van de richtlijn die allen zitting hebben in de landelijke werkgroep hemoglobinopathie behandelaren (LWHB). De richtlijn is tot stand gekomen middels het raadplegen van de recente literatuur en het raadplegen van andere richtlijnen.

Onafhankelijkheid

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Aan de werkgroepleden is gevraagd een belangenverklaring in te vullen, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven (zie pagina 3)

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Landelijke Werkgroep Hemoglobinopathie Behandelaren (LWHB) Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) op 15 november 2017

Betrokken organisaties /wetenschappelijke verenigingen

Initiatiefnemer: Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie - subwerkgroep Landelijke Werkgroep Hemoglobinopathie Behandelaren

Overige bij totstandkoming betrokken (patiënten)organisaties: OSCAR Nederland (patiëntenorganisatie voor dragers en patiënten met sikkelcelziekte en thalassemie)

Implementatie

De conceptrichtlijn is voor commentaar aangeboden aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) en Oscar Nederland. Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Circa [___] respondenten maakten van deze mogelijkheid gebruik. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de werkgroep. De richtlijn werd op 29 juni 2017 door de LWHB inhoudelijk vastgesteld. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie gestuurd naar OSCAR Nederland en de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt deze richtlijn verspreid onder de professionals van de bij de totstandkoming van deze richtlijn betrokken organisatie(s):

- Per mail naar de leden van de NVvH
- Publicatie (link naar) richtlijn op website NVvH
- Integrale publicatie/toelichting in Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

Autorisatiedatum en geldigheid

Uiterlijk in 2022 bepaalt de LWHB of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De LWHB is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Inbreng patiënten perspectief

In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door een afgevaardigde van OSCAR Nederland.

Methode ontwikkeling

Voor het vinden van relevante informatie is gebruik gemaakt van pubmed en andere internationale richtlijnen

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is/wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast is/wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH): www.hematologienederland.nl. In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast is/wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website www.hematologienederland.nl

Werkwijze

Er werd voor alle afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases van Pubmed. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen en bestaande internationale richtlijnen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module van de desbetreffende uitgangsvraag.