Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website

PDF gemaakt op: 12-11-26 07:42
Inititatiefnemer: NVvH
Autorisatiedatum: 2026-07-13
Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

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 LWHBis als houder van deze richtlijn de eerst verantwoordelijke 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.

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Dit document beoogt het beschikbaar maken van richtlijnen voor de behandeling en begeleiding van patiënten met sikkelcelziekte. Het document is geschreven door verschillende disciplines verenigd in de subwerkgroep hemoglobinopathie behandelaren. In deze landelijke werkgroep hemoglobinopathie behandelaren (LWHB) zijn internist-hematologen, kinderarts-hematologen, klinisch genetici, laboratoriumspecialisten en gespecialiseerde verpleegkundigen vertegenwoordigd. Ook is er regelmatig contact met de patiëntenverenigingen Oscar en IXL.

Uiterlijk vijf 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.

Doel

Doel is een multidisciplinaire behandelrichtlijn voor kinderen en volwassenen met sikkelcelziekte te ontwikkelen.

Doelgroep

De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan internisten, internist-hematologen, kinderartsen en kinderarts-hematologen.

Samenstelling werkgroep

Initiatief nemende organisatie:

Werkgroep benigne hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie – subwerkgroep Hemoglobinopathie Behandelaren.

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

Te autoriseren door: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Werkgroepleden richtlijn:

- Dr. Anita Rijneveld, internist-hematoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. Bart J. Biemond, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam
- Elmas Citak, voorzitter OSCAR patiënten vereniging
- Prof. dr. Marjon Cnossen, kinderarts-hematoloog, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Drs. Elisabeth Dovern, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam
- Dr. C. L. Eckhardt, kinderarts-hematoloog, UMCU, Utrecht
- Prof. dr. Karin Fijnvandraat, Kinderarts-hematoloog , Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Dr. Cees Harteveld, laboratoriumspecialist klinische genetica, LUMC, Leiden
- Dr. Harriët Heijboer, Kinderarts-hematoloog, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam UMC, Amsterdam
- Dr. Jean-Louis Kerkhoffs, internist hematoloog-transfusiespecialist, HagaZiekenhuis, Den Haag
- Dr. Anja Mäkelburg, internist hematoloog-transfusiespecialist, UMCG, Groningen
- Dr. Alex Mohseny, kinderarts-hematoloog, LUMC, Leiden
- Dr. Erfan Nur, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam
- Dr. C. S. Ootjes, Internist-hematoloog/transfusiespecialist, LUMC, Leiden
- Dr. Anne de Pagter, kinderarts-hematoloog LUMC, Leiden
- Dr. Minke Rab, internist-hematoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Drs. Eva Rettenbacher kinderarts-hematoloog, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam UMC, Amsterdam
- Dr. Saskia Schols, internist-hematoloog, RadboudUMC, Nijmegen
- Dr. Monique Suijker, kinderarts-hematoloog, UMCU, Utrecht
- Dr. Frans Smiers, kinderarts-hematoloog, LUMC, Leiden
- Dr. E. van Beers, hematoloog UMCU, Utrecht
- Dr. C.F.E. van Tuijn
- M.E. van der Pot

Belangenverklaringen

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

- Bart Biemond: research grants Sanquin, Novartis, GBT/Pfizer, BMS/Celgene; international advisory boards Novartis, CSL Behring, Novo Nordisk, BMS/Celgene, GBT/Pfizer
- Anita Rijneveld: geen
- Elmas Citak: geen
- Marjon Cnossen: Investigator-initiated research and travel grants as well as speaker fees over the years from: Takeda, Pfizer, Bayer Schering Pharma, CSL Behring, Sobi Biogen, Novo Nordisk, Novartis, Roche, and Nordic Pharma, and for serving as a steering board member for Roche, Bayer and Novartis.
- Karin Fijnvandraat: geen
- Cees Harteveld: geen
- Harriët Heijboer: geen
- Jean-Louis Kerkhoffs: geen
- Anja Mäkelburg: geen
- Alex Mohseny: geen
- Erfan Nur: research grant and steering committee Novartis, speakers bureau VERTEX
- Claudia Ootjes: geen
- Anne de Pagter: geen
- Minke Rab: research grant Agios Pharmaceuticals Inc
- Eva Rettenbacher: geen
- Saskia Schols: : geen
- Frans Smiers: geen
- Monique Suijker: geen
- Eduard van Beers: research grants Novartis, Mechatronics, Eurostars, Agios pharmaceuticals

Methode ontwikkeling en werkwijze

De richtlijn is tot stand gekomen met medewerking van alle werkgroepleden benoemd in de lijst 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.

Methode ontwikkeling

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

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.

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

Inbreng patientenperspectief

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

Samenvatting

Algemeen

Screeningsonderzoeken naar 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 vervolgconsult. De frequentie van de onderzoeken kan aangepast worden indien sprake is van orgaanschade. Bij onderzoek gemarkeerd met een " * " betreft het een onderzoek welke overwogen kan worden.

Basisdiagnostiek eerste consult (geldt niet voor baby's met afwijkende hielprik)
Hb, MCV, leukocyten, trombocyten, reticulocyten Hb typering (HPLC), alfa-thalassemie onderzoek, DNA-diagnostiek Uitgebreide bloedgroep typering (AB0, Rh volledig uitgetypeerd, K, Fy(a), Jk(a), Jk(b) en MNS-systeem (M, S en s antigenen)
Bilirubine (direct/totaal), LDH, kreatinine, ASAT, ALAT , AF en γGT, ferritine/transferrinesaturatie (TSAT), NT-proBNP
Parvovirus B19 virusserologie Hepatitis B, C HIV

Genetische counseling (bij voorkeur verwijzing naar klinisch geneticus)

Basisdiagnostiek eerste consulten voor baby's met een afwijkende hielprik	
Hb, MCV, leukocyten, trombocyten, reticulocyten	Diagnose, 6 en 12 maanden
Hb typering (HPLC)	Diagnose en 12 maanden
Uitgebreide bloedgroep typering	12 maanden
alfa-thalassemie onderzoek, DNA-diagnostiek	Diagnose of 6 maanden
Genetische counseling (bij voorkeur verwijzing naar klinisch geneticus)*	In het 1e jaar

Vervolgonderzoek	**Eerste keer op leeftijd van**	**Frequentie**
Hb, MCV, leukocyten, evt. differentiatie, trombocyten, reticulocyten	1 jaar	1 a 2x/jaar
Bilirubine (direct/total), LDH, ferritine,transferrine verzadiging (TSAT)	1 jaar	1x/jaar
foliumzuur, vitamine B12, vitamine D	1 jaar	1x/jaar
ALAT, ASAT, AF, γGT, glucose, NT-proBNP	1 jaar	1x/jaar

Kreatinine	1 jaar	2x/jaar
Parvo B19 serologie	5 jaar	1x/jaar (indien negatief en polytransfusé)
G6PD-deficientie*	1 jaar/bij diagnose	eenmalig
Bloeddruk	5 jaar	1x/jaar
O_2 saturatie	5 jaar	Op indicatie (o.i.)
Transcraniële doppler (TCD) bij HbSS/ HbSβ^0 Overweeg bij HbSD, HbSE ea genotypes die eveneens een hemolytisch fenotype hebben.	2 jaar 2 jaar	2-16 jaar 1 a 2x/jaar 2-16 jaar 1 a 2x/jaar
MRI/MRA hersenen	± 8 jaar (zonder sedatie)	Op indicatie (slechte school resultaten, beperkte cognitie) Volwassenen op zijn minst 1x, nadien op indicatie Indien stille infarcten op de MRI aangetoond, dan jaarlijks of 1x/2 jaar herhalen
ECG	Op indicatie	Op indicatie
Echo cor ([1])	15 jaar	1x/3 jaar, bij afwijkingen frequenter
NT-proBNP	15 jaar	1x/3 jaar, bij afwijkingen frequenter
Echo abdomen	Eenmalig op 15 jaar	Op indicatie

Longfunctie	Op indicatie	Op indicatie
Oogheelkundig onderzoek ([2])	12 jaar	1x/3 jaar bij afwijkingen of in geval van HbSC frequenter
Urineportie op microalbumine , microalbumine/kreat ratio	Vanaf 10 jaar	1x/jaar
Botdensitometrie (DEXA scan)*	18 jaar	1x/5 jaar, bij afwijkingen frequenter

[1] **Echocardiografie (dimensies ventriculi en atria, diastolische functie, sPAP druk, LV en RV ejectiefractie, pieksnelheid tricuspidalisklep (TRV) in verband met pulmonale hypertensie).**

[2] **Consult oogheelkunde voor fundoscopie.**

Chronisch (wissel)bloedtransfusie	
Bloedbeeld	4x/jaar
HbS%	Minimaal 4x per jaar
Ferritine, TSAT	4x/jaar
IgG parvovirus B19	1x/jaar indien negatief
Genotypering op bloedgroepgenen*	Eenmalig

Bij chelatietherapie	
Bloedbeeld	4x/jaar

Ferritine	4x/jaar bij ijzerstapeling na transfusies 2x/jaar indien geen transfusies of ijzerstapeling
Zink*, Natrium, Kalium, geïoniseerd Calcium, fosfaat en glucose	1x/jaar
Kreatinine	4x/jaar
Urine; eiwit, microalbumine/kreat ratio (bij positieve test, herhalen in ochtendportie), glucose	1x/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 bij chelatietherapie
MRI T2* hart en lever	Bij ijzerstapeling of >20 transfusies in het verleden, indien afwijkend, 1x/2 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.

Ter preventie van neurologische complicaties wordt geadviseerd om bij kinderen met HbSS/ HbSβ ^{0} thalassemie en andere genotypen met hemolytisch fenotype minimaal jaarlijks een TCD te verrichten vanaf de leeftijd van 2 jaar tot en met 16^{e} jaar.

Gezien de hoge prevalentie van stille cerebrale infarcten bij kinderen met HbSS of HbSβ ^{0} thalassemie en hun associatie met cognitieve stoornissen, slechte schoolprestaties en toekomstige cerebrale infarcten wordt door het ASH-panel aanbevolen om tenminste eenmaal een MRI/MRA-hersenen, zonder sedatie, te verrichten om stille herseninfarcten bij kinderen in de vroege schoolgaande leeftijd (± 8 jaar) te detecteren. En dit minimaal 1x op de volwassen leeftijd te herhalen.

De belangrijkste cardiovasculaire aandoeningen bij sikkelcelziekte zijn diastolische dysfunctie, pulmonale hypertensie en linker ventrikel dysfunctie. Amerikaanse aanbevelingen voor screening is een echocardiografie wanneer er klachten zijn die wijzen op pulmonale hypertensie. Europese experts bevelen aan om 1x per 3 jaar een echocardiografie te verrichten.

Screening voor retinopathie, bij alle genotypen, wordt 2-jaarlijks geadviseerd vanaf de leeftijd van 10 jaar. Het bewijs voor deze aanbeveling is van lage kwaliteit. Voorstel, o.b.v. literatuur, om te starten op leeftijd 12 jaar en 3-jaarlijks follow up. Bij afwijkende

bevindingen en/of visusklachten uiteraard eerder. Bij het genotype HbSC wordt meer frequente screening aanbevolen, zie hoofdstuk HbSC.

Zoekverantwoording

Er is gebruikt gemaakt van bestaande richtlijnen en literatuur.

1. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014; 312:1033-1048.
2. NIH National Heart, Lung and Blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014. http://www.nhlbi.nih.nih.gov/guidelines
3. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020. Guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. Blood Adv. 2020; 4:1554-1588.
4. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Circulation.2001; 103:163-182.
5. Allali S, Taylor M, Brice J, de Montalembert M. Chronic organ injuries in children with sickle cell disease. Haematologica. 2021; 106:1535-1544.
6. Shah P, Suriany S, Kato R et al. Tricuspid regurgitant jet velocity and myocardial tissue Doppler parameters predict mortality in a cohort of patients with sickle cell disease spanning from pediatric to adult age groups – revisiting this controversial concept after 16 years of additional evidence. Am J Hematol. 2021 ;96:31-39.
7. Abdalla Elsayed, MEA, Mura, M., Al Dhibi, H. et al. Sickle cell retinopathy. A focused review. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol2019; 257:1353-1364.
8. Brandsen RP, van Diederen R,
9. Kinger NP, Moreno CC, Miller FH et al. Abdominal manifestations of sickle cell disease. Curr Probl Diagn Radiol. 2021; 50:241-251.
10. Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017: 435-439.
11. Laurentino MR, Parente Filho SLA, Parente LLC, et al. Non-invasive urinary biomarkers of renal function in sickle cell disease: an overview. Ann Hematol. 2019; 98:2653-2660.

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-steroïd anti inflammatory drugs (NSAID's) en/of opiaten. Hieraan kunnen zo nodig andere pijnstillers worden toegevoegd, zoals clonidine en ketamine. Deze kunnen per os, subcutaan, rectaal of intraveneus worden toegediend. Geadviseerd wordt om pijnstilling te starten volgens een geïndividualiseerd 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 in het algemeen ongeschikt voor kinderen < 6 jaar of patiënten met een verstandelijke beperking. De ervaring leert dat kinderen met sikkelcelziekte onder de leeftijd van 10 a 12 jaar moeite hebben om dit adequaat toe te passen. Bij hen wordt gebruik gemaakt van een continue morfine pomp (dosering: 10-30 ug/kg/u). Indien nog geen mogelijkheid tot iv behandeling met opiaten, dan kan ter overbrugging 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 erytrocyten transfusie of erytroferese/wisseltransfusie. Voor indicaties voor bloedtransfusie verwijzen we naar de paragraaf bloedtransfusie.

Er bestaan geen prospectieve studies naar het effect van hyperhydratie op de duur van een VOC. In veel centra wordt 3 liter per dag per os of intraveneus met NaCl 0.65% geadviseerd bij volwassen patiënten gedurende de eerste 72 uur, tenzij dit beleid eerder tot overvulling heeft geleid. Er zijn echter ook centra waar geen hyperhydratie wordt toegepast. Dan worden patiënten gestimuleerd en gemonitord om goed te drinken. Voor pediatrische patiënten werd voorheen 2-3 l/m^2 geadviseerd met een maximum van 3l/dag

gedurende maximaal 72 uur. Bij kinderen (en zeker bij diegene waarbij eerder overvulling werd gezien) kan worden volstaan met het waarborgen van het totaal onderhoudsvocht iv op basis van het gewicht.

Zuurstof dient alleen toegediend te worden als de saturatie <95% is. Er is onvoldoende bewijs voor hoog-risico profylaxe (1dd 5700 IU laagmoleculair 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 direct met paracetamol, NSAID's en morfine te starten	B2
Er is geen bewijs voor de waarde van hyperhydratie bij volwassenen met een VOC maar orale of intraveneuze hyperhydratie met NaCl 0.65% gedurende 72 uur kan overwogen worden, tenzij er eerder sprake was van overvulling of er sprake is van een acuut chest syndroom. Bij kinderen met een VOC (en zeker bij diegenen die eerder overvulling hebben getoond) kan worden volstaan met het waarborgen van het totaal onderhoudsvocht iv op basis van het gewicht.	C3 B2

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 sikkelcelziekte en de noodzaak van een goede hydratietoestand wordt hyperhydratie met NaCL 0,65% geadviseerd gedurende 72 uur. Bij kinderen (en zeker bij diegene waarbij eerder sprake was van overvulling) kan worden volstaan met het waarborgen van het totaal onderhoudsvocht iv op basis van het gewicht.

Aangezien in een studie uit 2021 is gebleken dat hyperhydratie vaak (bij 21% van de patiënten) aanleiding geeft tot overvulling als gevolg van een verminderde hartfunctie, waarvoor behandeling nodig is en waardoor 2 dagen verlenging van de opnameduur optreedt, is het advies om in elk geval volwassenen die eerder overvulling hebben getoond en kinderen met SCZ een normale hoeveelheid iv vocht voor te schrijven.

Gerandomiseerde studies naar het nut en de bijwerkingen van hyperhydratie ontbreken echter. Bij patiënten die zich presenteren met een acuut chest syndroom wordt een restrictief vochtbeleid geadviseerd (1,5 liter/24 uur).

Zoekverantwoording

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

1. Van Tuijn CFJ, Schimmel M, van Beers EJ et al. Prospective evaluation of chronic organ damage in adult sickle cell patients: A seven-year follow-up study. Am J Hem 2017; 92:E584-E590.
2. Brookoff D, Polomano R. Treating sickle cell pain like cancer pain. Ann Intern Med. 1992; 116:364-368.
3. 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; 151:1373-1378.

4. 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):788-791.
5. Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. Lancet. 1997; 350:1358-1361.
6. NIH National Heart, Lung and Blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014. http://www.nhlbi.nih.nih.gov/guidelines
7. Udezue E, Herrera E. Pain management in adult acute sickle cell pain crisis: a viewpoint. West Afr J Med. 2007; 26:179-782.
8. Uzun B, Kekec Z, Gurkan E. Efficacy of tramadol vs meperidine in vasoocclusive sickle cell crisis. Am J Emerg Med. 2010; 28:445-9.
9. van Beers EJ, van Tuijn CF, Nieuwkerk PT, et al. Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, a randomized controlled trial. Am J Hematol. 2007; 82:955-960.
10. 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; 21:925-928.
11. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014; 312:1033-1048.
12. Gaartman AE, Sayedi AK, Gerritsma JJ, et al. Fluid overload due to intravenous fluid therapy for vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: incidence and risk factors. BJH 2021; 194:899-907.

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 trombosneiging 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 40stelevensjaar 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 cohortonderzoek 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. Een recente retrospectieve analyse onder 7173 orale anticonceptie gebruikers met sikkelcelziekte, werd er geen verschil gevonden tussen gebruikers van combinatie orale anticonceptie en progestagene anticonceptie ten aanzien van het voorkomen van trombo-embolische events.

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.

Progestagenen anticonceptie kunnen voorgeschreven worden aan patiënten met sikkelcelziekte. Echter, het voordeel van lage dosis combinatie middelen en intra uteriene spiralen wegen in het algemeen wel op tegen de risico's van ongewenste zwangerschap in patiënten met sikkelcelziekte.

Het toegenomen tromboserisico van het gebruik van combinatie preparaten in de algemene populatie (verdubbeling van het aantal veneuze tromboses) moet besproken worden met de patiënt. Er zijn geen studies die aantonen dat het gebruik van progestagenen anticonceptie tot minder trombose leidt in patiënten met sikkelcelziekte, wel in de algehele bevolking.

Zoekverantwoording

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

1. Naik, RP, Streiff, M. B., Haywood, C., Jr., et al. Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. J Thromb Haemost 2014; 12:2010-2016.
2. NIH National Heart, Lung and Blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. http://www.nhlbi.nih.nih.gov/guidelines
3. Richtlijn Antitrombotisch beleid. 2020. https://richtlijnendatabase.nl.
4. Qureshi AI, Malik AA, Adil MM., and Suri, M. F. (2015) Oral contraceptive use and incident stroke in women with sickle cell disease. Thromb Res 136, 315-318
5. Yawn, BP., Buchanan, G. R., Afenyi-Annan, et al. Management of sickle cell disease: summary of the evidence-based report by expert panel members. JAMA 2014; 312:1033-1048.
6. Tepper NK, Whiteman MK., Marchbanks PA. et al. Contraception 2016; 94:678-700.
7. Natasha S. Bala, Joseph R. Stanek, Sara K. Vesely,3 Robert M. Cronin,4 Susan E. Creary,1,5 Andrea H. Roe,6 Wendy Xu,7 and Sarah H. O'Brien Comparison of thromboembolism outcomes in patients with sickle cell disease prescribed hormonal contraception. Blood Advances 2023

Bloedtransfusie

Uitgangsvraag

A. Wat zijn de indicaties voor acute erytrocytentransfusie of erytroferese/wisseltransfusie bij een patiënt met sikkelcelziekte?
B. Wat zijn de indicaties voor chronische erytocytentransfusie 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) transfusie wordt geadviseerd bij aplastische crise, acute miltsequestratie, Hb <3.5 mmol/L of symptomatische anemie.

   Acute erytroferese of wisseltransfusie is geïndiceerd bij ernstige sikkelcelziekte gerelateerde complicaties zoals: acute chest syndroom met hypoxie, sepsis/multi orgaan falen (MOF), acuut ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) en een cholestatische levercrise.

   Preoperatieve voorbereiding met top-up of erytroferese/wisseltransfusie wordt nader beschreven in het hoofdstuk Perioperatieve zorg.

Indicaties acute transfusie	Type transfusie	Score
Aplastische crise	Top-up transfusie	A3
Hb <3,5 mmol/L	Top-up transfusie	A3
Symptomatische anemie	Top-up transfusie	A3
Acuut chest syndroom	Afhankelijk van ernst, zie hoofdstuk Acuut chest syndroom	A3
Miltsequestratie	Top-up transfusie	A3
Acute cholestatische levercrise	Erytroferese/wisseltransfusie	A3
Acuut CVA/TIA	Erytroferese/wisseltransfusie	A2
Multi-orgaan falen	Erytroferese/wisseltransfusie	A3
Preoperatief	Top-up transfusie of erytroferese/wisseltransfusie, zie hoofdstuk Perioperatieve zorg	A2
Hb < 4.5 mmol/L in de zwangerschap en <5,0 mmol/L vlak voor de partus	Top-up transfusie	A3

B. Chronische erytroferese/wisseltransfusie met een streef HbS<30% voor de volgende wisseltransfusie wordt geadviseerd ter voorkoming van een (recidief) CVA/TIA na een doorgemaakt CVA of een afwijkende TCD én vasculopathie bij MRA (zie hoofdstuk ischemisch CVA). Indien erytroferese/wisseltransfusie niet haalbaar is, bijvoorbeeld in verband met moeilijke veneuze toegang, kunnen ook top-up transfusies gegeven worden met een streef HbS <30% (dit streefniveau is alleen mogelijk na herhaalde top up transfusies). In uitzonderlijke gevallen kan overwogen worden om bij patiënten met zeer frequente VOCs of andere ernstige complicaties die niet reageren op hydroxyurea, een chronisch erytroferese/wisseltransfusie programma te starten. Dit dient altijd te gebeuren in overleg met een expertisecentrum.

Indicaties voor chronische erytroferese/wisseltransfusie	Score

Primaire preventie van ischemisch CVA (zie hoofdstuk ischemisch CVA)	A1
Secundaire preventie ischemisch CVA (zie hoofdstuk ischemisch CVA)	A2
Zeer frequente VOC, niet reagerend op hydroxyurea	C3

C. FMS-richtlijn (2019) adviseert dat sikkelcelpatiënten ABO-Rhesus volledig typering, K, Fy(a), en indien mogelijk ook Jk(a), Jk(b) en S compatibel bloed dienen te ontvangen ter preventie van allo-immunisatie. In geval van antistoffen dient altijd rekening te worden gehouden met de gevormde antistof. Zie Startpagina – Bloedtransfusiebeleid.

Aanbeveling	Score
Bij diagnose uitgebreide bloedgroep typering: ABO, Rhesus volledig uittyperen, K, Fy(a), Jk(a), Jk(b) en MNS	A3
Bij erytrocyten transfusie: ABO, Rhesus volledig uittyperen, K, Fy(a), en zo mogelijk ook Jk(a), Jk(b) en S compatibel bloed geven NB: Jk(a), Jk(b) en S in volgorde van belang.	A3
Genotypering wordt aangeraden	C1

D. Parvo B19 veilig getest bloed wordt geadviseerd bij alle 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 na transfusie 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 volwassen patiënten met secundaire preventie van een CVA een streef HbS% van <50% worden aangehouden. Voor preoperatieve voorbereiding wordt verwezen naar het hoofdstuk Perioperatieve zorg. Bij HbSC patiënten dient het HbS opgeteld te worden bij het HbC (dus HbS + HbC < 30%). Het aantal benodigde erytrocytenconcentraten voor erytroferese/wisseltransfusie is voor volwassenen te berekenen met het volgende algoritme:

rekenblad_erythrocytaferese.xls

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

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

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

Of via de volgende link: Sickle Cell Rbc Exchange Volume | Medical Calculator (pediatriconcall.com)

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 respons op hydroxyurea 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 crisen en acuut chest syndroom.

Bloedtransfusie zonder uitgebreide matching voor Rhesus (CDE) en Kell leidt tot allo-immunisatie in 35% van de patiënten afhankelijk van het aantal transfusies. Een observationele studie liet zien dat extended matching leidt tot minder allo-immunisatie. In de studies waarin niet gematcht wordt, worden naast Rh en K-alloantistoffen, ook antistoffen tegen andere klinisch relevante bloedgroep antigeensystemen gemaakt. Theoretisch leidt uitgebreider matchen tot grote reductie in de vorming van alloantistoffen. Opvallend genoeg zijn de meeste alloantistoffen bij sikkelcelpatiënten tegen Rhesus antigenen gericht. Dit kan worden verklaard door Rhesus varianten die juist bij patiënten oorspronkelijk afkomstig uit Afrika frequenter worden gezien. Matchen voor S is in verband met de geringe beschikbaarheid van eenheden voor preventief matchen vaak niet mogelijk en wordt derhalve ook niet als standaard geadviseerd.

Parvo B19 virusinfecties kunnen bij patiënten met een hemolytische anemie, waaronder patiënten met sikkelcelziekte, leiden tot een passegère aplasie van de erytroïde 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, acute en vertraagde hemolytische transfusiereactie, ijzerstapeling, overdracht van infecties, decompensatio cordis en stijging van de viscositeit van het bloed. Om die redenen 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 literatuur analyse mogelijk. Voor verdere onderbouwing verwijzen we naar de CBO richtlijn voor bloedtransfusie (2011).

1. (2019) Richtlijn Bloedtransfusie.
2. Cohen, A. R., Martin, M. B., Silber, et al. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. Blood 1992;79:1657-1661.
3. Koshy, M., Burd, L., Wallace, D. et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. N Engl J Med 1988; 319:1447-1452
4. Connell-Smith et al. J Clin Apher. 2023 Apr;38(2):77-278.
5. Sins, J. W, Biemond, BJ, van den Bersselaar S. Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease. Am J Hematol 2016; 91:763-769.
6. Fort R. Recommendations of the use of blood cell exchange in SCD. Transfus Afer SCi 2019;58:128-131.
7. Davis BA. BSH guidelines on red cell transfusion in SCD part 2 Indication. BJH 2017;176:179-191.
8. DeBaun MR. ASH 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. Blood Adv 2020; 4:1554-1588.
9. Hulbert ML exchange blood transfusion compared to simple transfusions for the first overt stroke is associated with lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. J. Pediatr. 2006;149:710-712.
10. ASFA guidelines, 2023

Vertraagde hemolytische transfusiereactie

Uitgangsvraag

A. Hoe kan een vertraagde hemolytische transfusiereactie (VHTR) worden herkend en gediagnosticeerd?
B. Wat is het beleid bij een VHTR zonder hyperhemolyse?
C. Wat is het beleid bij een VHTR met hyperhemolyse?
D. Hoe kan het risico op een VHTR worden ingeschat?
E. Wat is het beleid bij patiënten met een hoog risico op VHTR?

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. Er dient gedacht te worden aan een VHTR als een patiënt binnen 28 dagen na een erytrocyten transfusie zich presenteert met toename van hemolyse en anemie. Er kunnen VOE-gelijkende pijnen en dyspneu optreden vaak verward met VOE of acuut chest syndroom. Om de waarschijnlijkheid van een VHTR te bepalen wordt gebruik gemaakt van de HbA-daling na de laatste erytrocyten transfusie (zie figuur 1). Om die reden wordt aanbevolen na iedere episodische transfusie binnen 24 uur een HbA% te bepalen. Evt. kan op basis van een Hb-daling van > 25% na transfusie een VHTR waarschijnlijk worden gemaakt.

B. Bij een VHTR zonder hyperhemolyse dient onderzoek naar nieuw ontwikkelde allo-antistoffen ingezet te worden. Een antilichaam compatibele transfusie kan een optie zijn bij een dwingende transfusie indicatie (levensbedreigende anemie al dan niet met secundair orgaanfalen).

C. Bij een patiënt VHTR met hyperhemolyse dienen erytrocyten transfusies vermeden te worden. De transfusie gerelateerde hemolyse kan geremd worden met immuunglobuline infusie, en steroïden in de eerste lijn. Als tweedelijns behandeling kan eculizumab overwogen worden eventueel in combinatie met rituximab ter voorkoming van de vorming van nieuwe antistoffen. Met erytropoëtine kan de eigen aanmaak worden gestimuleerd. Verricht altijd onderzoek naar nieuw ontwikkelde allo-antistoffen.
D. Met de predictiescore voor VHTR kan inzichtelijk worden gemaakt welke risico patiënten met sikkelcelziekte hebben hierop.
E. Bij patiënten met een verhoogd risico op VHTR of met meerdere of levensbedreigendehemolytische transfusiereacties in de voorgeschiedenis, dient immunosuppressieve therapie (IVIG, steroiden en/of rituximab) voorafgaand aan de transfusie te worden overwogen.

Aanbeveling	GRADE
A. Bij verdenking VHTR wordt geadviseerd op basis van het HbA% de waarschijnlijkheid van de diagnose VHTR in te schatten. Er kan overwogen worden na elke episodische transfusie <24 uur een Hb-gehalte en HbA% te bepalen.	C1
B. Bij dwingende transfusie indicatie dient gestreefd te worden antilichaam compatibel bloed toe te dienen.	C1
C. Start met prednison en immunoglobulines. Overweeg erytropoëtine bij relatieve reticulocytopenie. Bij therapie refractaire VHTR kan rituximab en evt. eculizumab worden overwogen.	
D. Bij een VHTR met hyperhemolyse dienen erytrocytentransfusies vermeden te worden. Bij tekenen van ischemie dient heroverweging plaats te vinden ten aanzien van transfusie.	D1
E. Het risico op een VHTR kan worden ingeschat door gebruik van een predictiescore (zie tabel onder).	C1
F. Bij patiënten met een verhoogd risico op VHTR dient IVIG, steroiden en/of rituximab voorafgaand aan de transfusie te worden gegeven.	D1

Onderbouwing

In een prospectieve studie in patiënten met sikkelcelziekte na episodische transfusie werd een incidentie van VHTR van 4,2% gezien. Dit is waarschijnlijk een onderschatting omdat VHTR vaak niet of pas laat gediagnosticeerd wordt en omdat de presenterende klachten kunnen lijken op die van een VOE en/of acuut chest syndroom. Slechts bij een deel van de patiënten zijn antistoffen aantoonbaar, vaak een combinatie van zowel auto- als allo-antistoffen.

Een hyperhemolytische transfusiereactie wordt gedefinieerd als een toename van hemolyse na transfusie met een eind Hb-gehalte lager dan voor transfusie. Een VHTR is de meest voorkomende vorm van transfusiereacties bij patiënten met sikkelcelziekte. Een VHTR wordt zelden gezien bij patiënten met een chronisch transfusieschema.

VHTR wordt meestal geluxeerd door eerder gevormde allo-antistoffen, niet gedetecteerd in de type en screening voorafgaand aan de transfusie omdat de titers onder de detectiegrens zijn gedaald.

Een VHTR word gedefinieerd als significante daling van het Hb-gehalte binnen 28 dagen na transfusie in combinatie met tenminste 1 van de volgende items: nieuw gevormde allo-antistof, hemoglobinurie, relatieve daling van HbA post-transfusie, relatieve reticulocytopenie, significante stijging van LDH en geen andere oorzaak.

Om de waarschijnlijkheid op VHTR te kunnen bepalen wordt het verschil in HbA% tussen het HbA% binnen 24u na transfusie en het HbA% op het moment van klachten. Zie figuur 1 en http://www.reamondor.aphp.fr/nomogram-2/. Een intermediair of hoge waarschijnlijkheid wordt beschouwd als VHTR.

Er dient aandacht te zijn voor optimale respiratoire ondersteuning en oxygenatie. Adequate hydratie en vochtbalans dienen te

worden nagestreefd om hemolyse-geïnduceerde tubulopathie en daarmee gepaard gaande acute nierinsufficiëntie te voorkomen. Voorzichtigheid met extra vochttoediening is geboden, vanwege het risico op een verdere daling van het hemoglobinegehalte. Overweeg profylactische antistolling en gebruik van erytropoëtine. Verder is het advies zowel ijzer- als foliumzuursuppletie sterk te overwegen.

Er is casuïstische literatuur, die succesvolle behandeling van transfusie gerelateerde hemolyse met immuunglobulines (IVIG), steroïden, en erytropoëtine laat zien. In een recente "How I treat DHTR" in Blood 2018 is voor zowel de diagnostiek als de behandeling een helder stappenplan omschreven waarbij voor de behandeling van DHTR gestart wordt met:

1. Stoppen transfusies en beperken van bloedafnames.
2. Start foliumzuur 1 dd 5 mg.
3. Start IVIG (1 g/kg gedurende 2 dagen of 0,4 g/kg gedurende 5 dagen) en prednison (1 mg/kg).
4. Bij noodzaak tot transfusie (Hb < 1,9 mmol/L of eerder bij tekenen vanischemie/lactaatacidose): rituximab (1000 mg) in combinatie met prednison (10 mg).
5. Bij ernstige gevallen (gedefinieerd als: acute chest syndroom met hypoxie of pulmonale hypertensie, CVA of multiorgaanfalen) wordt het gebruik van eculizumab geadviseerd (900mg op dag 1 en 7).

Er is een predictiescore gedefinieerd (zie tabel 1). Patiënten kunnen op basis van deze score ingedeeld worden in drie risicogroepen: laag risico <8 punten, intermediair risico 8-14 punten, hoog risico >14 punten. Uit dit onderzoek bleek dat vooral laag risicopatiënten goed te definiëren zijn met deze score (negatief-voorspellende waarde 98%, positief-voorspellende waarde 50%). Bij intermediair en hoog risico dient men zeer terughoudend te zijn met erytrocytentransfusies. Bij een strikte indicatie voor een erytrocytentransfusie kunnen immunosuppressieve middelen (IVIG, steroïden en/of rituximab) overwogen worden. Hiervoor is echter geen wetenschappelijk bewijs.

Tabel 1. Risico-inventarisatie voor het inschatten VHTR risico

Parameter	Punten
Voorgeschiedenis VHTR:	
Ja	5
Nee	0
Eerdere allo-immunisatie	
Afwezig	0
Alleen Rh/K-antistoffen en/of antistoffen tegen laagfrequente antigenen, autoantistoffen of antistoffen met onbekende specificiteit)	5
Aanwezigheid van minstens één significante alloantistof	6

Eerder aantal toegediende erytrocytenconcentraten	
≥12	0
<12	8

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. Bosch M, de Haas M, Herbers A, Schols S, Biemond B. Vertraagde hemolytische transfusiereactie bij sikkelcelpatiënten. Ned Tijdschr Hematol. 2022;19:141-7.
3. 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.
4. Castro O, Oneal P, Medina A, et al. Preventing delayed hemolytic transfusion reactions in sickle cell disease. Transfusion 2016;56:2899-900.
5. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Adv 2020;4:327-55.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Fasano RM, Miller MJ, Chonat S, et al. Clinical presentation of delayed hemolytic transfusion reactions and hyperhemolysis in sickle cell disease. Transfus Clin Biol 2019;26:94-8.
10. 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.
11. Mekontso Dessap A, Pirenne F, Razazi K, et al. A diagnostic nomogram for delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. Am J Hematol 2016;91:1181-4
12. Narbey D, Habibi A, Chadebech P, et al. Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. Am J Hematol 2017;92:1340-8. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
13. 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.
14. Pirenne F, Bartolucci P, Habibi A. Management of delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease: prevention, diagnosis, treatment. Transfus Clin Biol 2017;24:227-31.
15. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. Blood 2018; 131:2773-81.
16. Vidler JB, Gardner K, Amenyah K, et al. Delayed haemolytic transfusion reaction in adults with sickle cell disease: a 5-year experience. Br J Haematol 2015;169:746-53.
17. 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.
18. Win N, New H, Lee E, et al. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease: case report (recurrent episode) and literature review. Transfusion 2008; 48:1231-8.
19. 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

Hydroxyurea

Uitgangsvraag

1. Wanneer is hydroxyurea geïndiceerd?
2. Wat is het doseringsadvies?

Aanbevelingen

A.

- Voor kinderen (vanaf 9 maanden) en volwassenen met HbSS/HbSβ^0 onafhankelijk van klinische presentatie na geïnformeerde besluitvorming.

In ieder geval is er een indicatie voor hydroxyurea voor de volgende patiënten:

- HbSS/HbSβ^0 patiënten met ≥3 vaso-occlusieve pijncrises per jaar
- Patiënten met HbSS/HbSβ^0 met sikkelcelziekte-gerelateerde pijn die interfereert met dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven
- Patiënten met HbSS/HbSβ^0 met status na een ernstig of een recidiverend acuut chest syndroom
- Patiënten met HbSS/HbSβ^0 met ernstige symptomatische anemie die interfereert met dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven
- Patiënten met HbSS/HbSβ^0 met chronische nierinsufficiëntie en erytropoëtine gebruik
- Bij patiënten met andere vormen van sikkelcelziekte kan bij bovenstaande indicaties hydroxyurea overwogen worden in overleg met een expertisecentrum.

B.

- Startdosering voor volwassen patiënten met HbSS/HbSβ^0 is 15 mg/kg/dag (afronden 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/HbSβ^0 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 <1,25 x 10^9/L en/of trombocyten <80 x 10^9/L.

Aanbevelingen	Score
Kinderen (vanaf 9 maanden) met HbSS/HbSβ^0onafhankelijk van klinische presentatie na geïnformeerde besluitvorming	A1 (voor kinderen van 9-42 maanden) A2 vanaf 42 maanden oud
HbSS/HbSβ^0 patiënten met ≥3 vaso-occlusieve pijncrises per jaar	A1

HbSS/HbSβ^0 patiënten met sikkelcelziekte-gerelateerd pijn die interfereert met dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven	A1
HbSS/HbSβ^0 patiënten met status na ernstig (waarvoor beademing noodzakelijk was) of recidiverend acute 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 erytropoëtine gebruik	C3
Bij patiënten met andere vormen van sikkelcelziekte kan bij bovenstaande indicaties hydroxyurea overwogen worden in overleg met een expertisecentrum	B3

Aanbevelingen	Score
Start dosering voor volwassen patiënten met HbSS/HbSβ^0 15 mg/kg/dag (afronden 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}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 of <80 x 10^9/L zijn	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Hydroxyurea is het enige geneesmiddel waarvan aangetoond is dat het VOC's kan verminderen. In verschillende observationele en gerandomiseerde studies is aangetoond dat het gebruik van hydroxyurea het aantal VOC's en de incidentie van acuut chest syndroom grofweg halveert. Tevens leidt het gebruik van hydroxyurea tot een verhoging van het Hb gehalte en afname van de hemolyse. Het voorkomen van orgaanschade door hydroxyurea is niet overtuigend aangetoond. In enkele observationele studies werd wel een verbeterde overleving gezien bij patiënten die hydroxyurea gebruikten. Er waren in deze studies geen aanwijzingen dat eenmaal ontstane eindorgaanschade door gebruik van hydroxyurea ongedaan gemaakt kan worden. Voor kinderen met HbSS/HbSβ^0 is het standard beleid dat vanaf 9 maanden hydroxyurea gestart kan worden in overleg met ouders. Voor volwassen patiënten met HbSS/HbSβ^0 is het advies ook alle patiënten hydroxyurea aan te bieden maar in ieder geval voor patiënten met frequente crisen ook als daarvoor geen opname noodzakelijk is.

Het werkingsmechanisme van hydroxyurea berust op het verhogen van het foetaal Hb (HbF), maar andere effecten bestaan uit verlaging van het aantal neutrofiele granulocyten, verminderde adhesie van bloedcellen aan de vaatwand, verbeterde NO-beschikbaarheid en afname van de hemolyse.

Hydroxyurea is voornamelijk onderzocht in patiënten met ernstige vormen met sikkelcelziekte (HbSS en HbSβ^o). In patiënten met andere vormen van sikkelcelziekte zoals HbSC en HbSβ^+ zijn nauwelijks studies verricht, en is de effectiviteit niet bewezen. Desondanks is het advies hydroxyurea ook bij deze patiënten te starten voor bovengenoemde indicaties. In alle gevallen dient rekening te worden gehouden met toxiciteit van hydroxyurea. Belangrijke bijwerkingen zijn leukopenie, ulcera aan de enkels, koorts en longinfiltraten. Tot op heden zijn er geen aanwijzingen dat langdurig hydroxyurea gebruik tot een verhoogde kans op leukemie leidt. Wel is het gebruik van hydroxyurea geassocieerd met een hogere kans op plaveiselcarcinoom van de huid. Van hydroxyurea zijn teratogene effecten beschreven en het is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen of premenopauzale vrouwen zonder effectieve anticonceptie. Hydroxyurea leidt bij mannen tot een verminderde spermatogenese en dient 3 maanden voor de beoogde conceptie gestaakt te worden. Mannen met sikkelcelziekte en oligospermie hebben een kleine kans om na het staken van hydroxyurea onvruchtbaar te blijven. Semen preservatie kan overwogen worden voor start van hydroxyurea. 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, et al. Effect of hydroxycarbamide on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxycarbamide in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med 1995; 332:1317-1322.
2. Ferster A, Vermylen C, Cornu G, et al. Hydroxycarbamide for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. Blood. 1996; 88:1960-1964.
3. NIH National Heart, Lung and Blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014. http://www.nhlbi.nih.nih.gov/guidelines
4. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). Lancet. 2011; 377:1663-1672.
5. Ware RE. How I use hydroxycarbamide to treat young patients with sickle cell anemia. Blood. 2010; 115:5300-5311.
6. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014; 312:1033-1048.
7. Smith-Whitley K. Reproductive issues in sickle cell disease. 2014; 124:3538-3543.
8. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Allen D, et al. Hydroxycarbamide-Increased Fetal Hemoglobin Is Associated with Less Organ Damage and Longer Survival in Adults with Sickle Cell Anemia. PLoS One. 2015; 10:e0141706.
9. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, et al. British Society for Haematology. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children

and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2018; 181:460-475.

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, kiesextractie, cataractoperatie, debridement, endoscopie, oppervlakkige biopsie
    - Intermediair risico: tonsillectomie, adeno-tonsillectomie, cholecystectomie, gewricht vervangende operatie, appendectomie, artroscopie, niertransplantatie, sectio caesarea, splenectomie, hysterectomie
    - Hoog risico: coronaire bypassoperatie, neurochirurgische operaties, cardiale chirurgie, grote vaatchirurgie, hersenchirurgie, transplantatie (lever, nier, hart of long), elke operatie met > 4 uur anesthesie

    - Bij een laag risico ingreep wordt geen transfusie geadviseerd. Als sprake is van algehele anesthesie tijdens deze laag risico ingreep dient, evenals bij electieve intermediair risico ingrepen, wel een bloedtransfusie gegeven te worden tot een Hb gehalte van 6.0-6,5 mmol/L. Patiënten met een preoperatief Hb gehalte hoger dan 5,6 mmol/L, is een top-up transfusie niet mogelijk en 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).

      Indien sprake is van een electieve hoog risico ingreep dient altijd erytroferese/wisseltransfusie preoperatief verricht te worden met een streef HbS percentage van <30%.

      Het is van belang een goede hydratie te waarborgen ook preoperatief. 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/m^2 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 hydratie (kinderen 2 liter/m^2 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 anesthesie worden beschouwd als intermediair risico. Bij een electieve intermediair risico ingreep 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<60% (voor patiënten met HbSC geldt dat HbS + HbC samen <60% moet zijn na erytroferese/wisseltransfusie). Bij een electieve hoog risico ingreep dient altijd erytroferese/wisseltransfusie preoperatief verricht te worden (streef HbS<30%).	B3 A2 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 hydratie ((kinderen 2 liter/m^2 en volwassenen 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 traden sikkelcelziekte-gerelateerde complicaties zoals VOC, acuut chest syndroom en CVA in 0-18,6% van de patiënten met homozygote sikkelcelanemie op afhankelijk van de ingreep. Niet sikkelcelziekte-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 sikkelcelziekte-gerelateerde complicaties aangetoond. Negenendertig % (13/33) van de patiënten zonder preoperatieve transfusie ontwikkelden een klinisch belangrijke complicatie tegenover 15% (5/34) in de getransfundeerde groep. Acuut chest syndroom werd in geen van de getransfundeerde patiënten gezien en in 9 /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 LJ, Fortin PM, Trivella M, et al. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4:CD003149.
2. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. Lancet 2013; 381:930-938.
3. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, et al. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. Blood1995; 86:3676-3684.
4. NIH National Heart, Lung and Blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
5. Pignatti M, Zanella S, and Borgna-Pignatti C. Can the surgical tourniquet be used in patients with sickle cell disease or trait? A review of the literature. Expert Rev Hematol 2017; 10:175-182.
6. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA 2014; 312:1033-1048.
7. Schyrr F. Perioperative care of children with sickle cell disease: A systematic review and clinical recommendations. Am J

Hem 2020; 95:78-96.

Infectieprofylaxe

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, meningokokken groep B en ACWY en influenza.

Vaccinatie	Schema volwassenen
PCV13	1-maal (eenmalig inhalen indien nooit gevaccineerd)
PPV23	1 maal (min. 2 maanden na PCV13) Daarna elke 5 jaar herhalen
Hib	1-maal (eenmalig inhalen indien nooit gevaccineerd)
MenACWY	1-maal Indien < 24 jaar 1-malig revaccinatie na 3-5 jaar
MenB	1+1
Influenza	Jaarlijks

Vaccinatie	Schema kinderen**
PCV13	1-maal rond leeftijd 18-20 maanden
PPV23	1 maal (min. 2 maanden na PCV13) op leeftijd 24 maanden/ bij diagnose. Dan op leeftijd 5 jaar. Daarna elke 5 jaar herhalen
Hib	Via RVP en 1-maal een booster op leeftijd 3 jaar

MenACWY	Via RVP op leeftijd 14 maanden en booster op leeftijd 4,5-6,5 jr Alle patiënten die sinds 2018 via een inhaalcampagne zijn gevaccineerd met MenACWY, dan wel via RVP bij 14 jaar zijn gevaccineerd, een booster aanbieden na 3-5 jr.
MenB	MenB vaccinatie aanbieden vanaf leeftijd 2 jr: 1+1 schema met tenminste 1 maand interval.
Influenza	Jaarlijks vanaf leeftijd 2 jaar (optioneel)

**** wijkt af van LCI richtlijn, want aangepast door de sectie kinderhematologie in 2020**

Patiënten met sikkelcelziekte hebben een indicatie voor penicilline profylaxe vanaf de leeftijd van 4 maanden t/m het 5e jaar. Overweeg indien on demand gebruik niet haalbaar is bij kinderen van 6 jaar en ouder, de behandelduur te verlengen tot en met het 12e jaar. Indien het kind *ooit* een sepsis/meningitis met pneumokok heeft doorgemaakt is er een indicatie om de profylaxe (levens)lang te continueren. Vanaf 6 jaar is het advies over te gaan op een on demand beleid met amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin) bij een temperatuur >38.5˚C. Bij overgevoeligheid voor penicilline wordt claritromycine geadviseerd.

Patiënten met sikkelcelziekte moeten malariaprofylaxe gebruiken bij reizen naar een endemisch gebied

Medicatie	Leeftijd	Dosering
Feneticilline (Broxil)	< 1 jaar 1 – 5 jaar 5 – 6 jaar > 6 jaar	15 mg/kg/dag in 2x (of 2dd 75 mg) 2dd 125 mg 2dd 250 mg op indicatie
Amoxicilline/clavulaanzuur	Kind Volwassene	50/12.5 mg/kg/dag in 3 doses 3dd 625 mg
Bij penicilline allergie Claritromycine Azitromycine	 Kind Volwassene Kind Volwassene	 1dd 7.5 mg/kg/dag (profylaxe) 15 mg/kg/dag (therapeutisch) 1dd 500 mg 3x/week 10 mg/kg (profylaxe) 1dd 10 mg/kg/dag (max 500 mg) 1dd 500 mg

Aanbevelingen	Score
Patiënten met sikkelcelziekte hebben een indicatie voor penicilline profylaxe vanaf de leeftijd van 4 maanden t/m het 5e jaar.	A2
Patiënten met sikkelcelziekte hebben een indicatie voor vaccinatie tegen pneumokokken (prevenar en/of pneumovax), Haemophilus Influenzae type b en meningococcen groep ACWY.	A2 (voor pneumokokken) B3 (voor overige vaccinaties)
Patiënten met sikkelcelziekte wordt geadviseerd malariaprofylaxe gebruiken bij reizen naar endemisch gebied.	B3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Met name patiënten met HbSS of HbSβ^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 HbSβ^+ 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 hetzelfde beleid toe te passen omdat functionele asplenie ook bij deze patiënten kan ontstaan en aanleiding kan geven tot fatale infecties.

Voor alle patiënten met sikkelcelziekte wordt naast het Rijksvaccinatieprogramma op de kinderleeftijd (DKTP-Hib-HepB, pneumokokken (conjugaat), BMR en Meningokokken ACWY) aanvullende vaccinatie met een 23 valent ongeconjugeerd 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 2018 voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie op https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie

Dit schema werd in 2020 door de sectie kinderhematologie aangepast omdat deze bij de sikkelcelpatiënten praktisch niet uitvoerbaar is (m.n. te veel vaccinaties op jonge leeftijd toe te dienen). Bij bovenstaand aangepast vaccinatieschema (**) wordt er wel vanuit gegaan dat ouders hun kind laten vaccineren conform rijksvaccinatieprogramma (RVP) en dat ouders en kind compliant zijn m.b.t. de inname van de antibioticaprofylaxe.

<u>1.Pneumokokken vaccinatie (ingevoerd in RVP per 2006):</u>

- Geen PCV-13 vaccinaties extra toe te dienen bij patiënten <1 jr.
- Vaccinatie met PCV-10 conform protocol bij RVP.
- Eenmalig PCV-13 toedienen rond de leeftijd van 2 jr, tenminste 2 maanden (maar bij voorkeur 6 maanden) vóór PPV-23.
- Alle kinderen geboren < 2006 actief 1x inhaal-PCV-13 vaccinatie aanbieden, want deze groep is nog nooit gevaccineerd geweest met een conjugaatvaccin.
- NB: Indien recent PPV-23 is toegediend, minimaal 1 jaar wachten alvorens PCV-13 toe te dienen.
- PPV-23 elke 5 jaar herhalen (alle patiënten), de eerste keer echter na 3 jaar (indien diagnose gesteld bij patiënten < 6 jaar).

2. Hib (ingevoerd in RVP per 1993):

- Eenmalig Hib booster aanbieden 2 jaar na het completteren vaccinaties via RVP -> booster op leeftijd 3 jaar.
- Geen inhaalcampagne opstarten voor alle patiënten t/m 5 jaar, maar starten vanaf heden.
- NB: Voorkeur voor Act-HIB i.v.m. vergoeding.

3. MenACWY (ingevoerd in RVP per 01-05-2018 voor kinderen 14 maanden + 14 jaar):

- Geen MenACWY vaccinaties extra toe te dienen bij patiënten < 1 jaar.
- Vaccinatie via RVP op leeftijd 14 maanden.
- Booster toedienen 3-5 jaar na initiële vaccinatie -> booster op leeftijd 4,5-6,5 jaar voor kinderen die via RVP zijn gevaccineerd op leeftijd 14 maanden.
- Alle patiënten die de afgelopen jaren via een inhaalcampagne zijn gevaccineerd met MenACWY, danwel via RVP bij 14 jaar zijn gevaccineerd, een booster aanbieden na 3-5 jaar.

4. MenB (niet in RVP):

- Geen MenB vaccinaties extra toe te dienen bij patiënten < 1 jr.
- MenB vaccinatie aanbieden vanaf leeftijd 2 jaar: 1+1 schema met tenminste 1 maand interval.
- NB: Voorkeur voor Bexsero i.v.m. vergoeding.
- NB: Meer risico op hoge koorts, dus overweeg standaard paracetamol aan te bieden.

5. Griepvaccinatie:

- Volgens LCI-richtlijn asplenie dienen kinderen in de leeftijd van 6 maand tot 6 jaar die niet eerder een griepvaccinatie hebben gehad, deze 2x toegediend te krijgen met een interval van minimaal 4 weken.
- Wel indicatie voor griepvaccinatie via de huisarts, maar bovenstaande (2x vaccineren indien nog niet eerder gevaccineerd) niet actief uitdragen.

Voor patiënten die niet volledig volgens het Rijksvaccinatieprogramma zijn gevaccineerd, wordt een inhaalschema geadviseerd. Zie hiervoor de richtlijn “inhaalschema’s” van het RIVM: https://rijksvaccinatieprogramma.nl/inhaalschema

De effectiviteit van pneumokokken vaccinatie werd reeds jaren geleden 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%. Ook recentere literatuur bevestigd de voordelen van pneumokokken vaccinatie bij patiënten met sikkelcelziekte.

Hoewel niet aangetoond middels gerandomiseerde studies suggereert de enorme afname van infecties met H. influenza bij patiënten met sikkelcelziekte in landen met een hoog inkomen en reguliere Hib vaccinaties, dat dit vaccin wel degelijk van meerwaarde is.

Hetzelfde geldt voor de meningokok, met name serotype C. In 2018 werd vaccinatie tegen serotype C vervangen door de serotypes ACWY. Recent wordt ook vaccinatie tegen meningokokken B geadviseerd. Omdat de incidentie van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door meningokokken B laag is, is vóór registratie van het vaccin geen klinische effectiviteitsstudie in Nederland gedaan.

Een recenter systematisch overzicht concludeert dat malariaprofylaxe als zinvol wordt beschouwd.

Zoekverantwoording

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

1. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, 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; 44:1428-1433.
2. Adamkiewicz TV, Sarnaik S, Buchanan GR, et al. Invasive pneumococcal infections in children with sickle cell disease in the era of penicillin prophylaxis, antibiotic resistance, and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. J Pediatr. 2003;143:438-444. Erratum in: J Pediatr 2004; 144:412.
3. Nowak-Wegrzyn A, Winkelstein JA, Swift AJ, et al. Serum opsonic activity in infants with sickle-cell disease immunized with pneumococcal polysaccharide protein conjugate vaccine. The Pneumococcal Conjugate Vaccine Study Group. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 5:788-793.

4. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev 2021; 8;3:CD003427.
5. Richtlijn asplenie RIVM https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie
6. Sobota A, Sabharwal V, Fonebi G, et al. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. Br J Haematol. 2015;170:757-767.
7. Allali S, Chalumeau M, Launay O, et al. Conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018.
8. Souza AR, Maruyama CM, Sáfadi MA, et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease. Vaccine. 2016; 34:4327-4334.
9. Wagner AL, Shrivastwa N, Potter RC, et al. Pneumococcal and Meningococcal Vaccination among Michigan Children with Sickle Cell Disease. J Pediatr 2018; 196:223-229.
10. Oniyangi O, Omari AA. Malaria chemoprophylaxis in sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Nov 4;2019(11). doi: 10.1002/14651858.CD003489.pub2.
11. Meremikwu MM, Okomo U. Sickle cell disease. BMJ Clin Evid 2016; 22:2402.

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. Diagnose wordt gesteld op basis van een nieuw ontstaan pulmonaal infiltraat 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 per definitie een acuut chest syndroom .
B. Bij patiënten met een acuut chest syndroom wordt geadviseerd de zuurstofsaturatie > 95% te houden, antibiotica te starten (cefalosporine + eventueel een macrolide), adequate pijnstilling te geven en de hydratie te beperken tot 1.5 l/dag. Top up erytrocytentransfusie of erytroferese/wisseltransfusie dient te worden overwogen bij snel toenemende zuurstofbehoefte en/of dyspneu.
C. Ter preventie van een recidief acute chest syndroom wordt hydroxyurea aangeraden. Bij toxiciteit of onvoldoende effect van hydroxyurea wordt een chronisch erytroferese/wisseltransfusie aanbevolen. Allogene stamceltransplantatie zou voor een individuele patiënt overwogen kunnen worden, zie hoofdstuk Curatieve therapieën.

Aanbevelingen	Score
A. De diagnose acuut chest syndroom wordt gesteld op basis van een nieuw pulmonaal infiltraat met klinische symptomen	C3

B. Indien sprake is van een acuut chest syndroom wordt geadviseerd zuurstof te geven, breedspectrum antibiotica te starten, adequate pijnstilling te geven, hydratie te beperken, en erytroferese/wisseltransfusie of top up erytrocyten transfusie indien sprake is van snel toenemende zuurstof behoefte en/of dyspneu.	A3
C. Indien er sprake is geweest van een ernstig acuut chest syndroom of recidief, wordt hydroxyurea aanbevolen.	A2
D. Allogene stamceltransplantatie zou voor een individuele patiënt overwogen kunnen worden	C3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Acuut chest syndroom is de meest voorkomende ernstige complicatie van sikkelcelziekte en kent een hoge mortaliteit. Acuut chest syndroom komt bij patiënten met een ernstige vorm van sikkelcelziekte frequent voor. Tweeëndertig procent maakt gedurende het leven een acuut chest syndroom door. Voor patiënten met HbSC en $HbSB^{+}$ thalassemie is dit 18%. De presentatie van een acuut chest syndroom 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 acuut chest syndroom is een luchtweginfectie. Dit is de reden om breed spectrum antibiotica te geven bij een acuut chest syndroom. De waarde van toevoeging van een macrolide is omstreden. In een grote gerandomiseerde studie bij patiënten met een community acquired pneumonie werd geen toegevoegde waarde gezien van het toevoegen van een macrolide aan een beta-lactam antibioticum. In een prospectieve analyse van infectieuze verwekkers bij 255 opname van patiënten met een acute chest syndroom werd in geen van de patiënten een atypische verwekker gevonden. Andere oorzaken van acuut chest syndroom zijn hypoventilatie, atelectase en vetembolieën. Vroegtijdige herkenning is belangrijk. Respiratoire insufficiëntie en overlijden kunnen worden voorkomen door vroegtijdige top op transfusie of erytroferese/wisseltransfusie. Dagelijkse controle van lever- en nierfunctie als mede hemolyse parameters inclusief bloedbeeld wordt geadviseerd, daar een zeldzaam voorkomend vet-embolie syndroom met multiorgaanfalen zich kan ontwikkelen. Het gebruik van incentive spirometry ter voorkoming van een acute chest syndroom is onzeker. In een kleine prospectieve studie werd een effect gezien van incentive spirometry bij kinderen met een acute vaso-occlusieve crise en thoracale pijn, bij volwassen onder dezelfde condities werd geen effect aangetoond .

Ter voorkoming van een acuut chest syndroom wordt hydroxyurea geadviseerd. In een gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie werd 50% reductie gezien van het voorkomen van acuut chest syndroom in patiënten behandeld met hydroxyurea.

Zoekverantwoording

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit van de behandeling van een acuut chest syndroom. 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, et al. Effect of hydroxycarbamide on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxycarbamide in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med. 1995; 332(20):1317-1322.
2. Miller ST. How I treat acuut chest syndroom 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, et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. Haematologica. 2008; 93:757-760.
5. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acuut chest syndroom in sickle cell disease.

National Acuut chest syndroom Study Group. N Engl J Med 2000; 342:1855-1865.
6. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014 ;312:1033-1048.
7. van Tuijn CFJ, Gaartman AE, Nur E, et al. Incentive spirometry to prevent acuut chest syndroom in adults with sickle cell disease; a randomized controlled trial. Am J Hematol 2020; 95:E160-E163.
8. Bellet PS,Kalinyak KA, Shukla R, et al. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. N Engl J Med 1995; 333:699-703.
9. Niazi MRK, Chukkalore D, Jahangir A, et al. Management of acuut chest syndroom in patients with sickle cell disease: a systematic review of randomized clinical trials. Expert Rev Hematol 2022; 15:547-558.
10. Claudio et al, Ann Pharmacother. 2019 Oct; 53(10): 991–996.

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 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. Er zijn aanwijzingen dat hydroxyurea de incidentie van priapisme kan verminderen maar deze berusten alleen op case-series. Overwogen kan worden 5-α-reductase remmers te gebruiken die de omzetting van testosteron naar het potentere dihydrotestosteron remmen. In een ongecontroleerde fase 2 studie werd een goed effect gezien van finasteride 5 mg/dag wat, indien effectief, afgebouwd kan worden op geleide van de kliniek tot 1 mg/dag. Een alternatief geneesmiddel uit dezelfde klasse is dutasteride 0.5 mg/dag wat afgebouwd kan worden tot 0.5 mg 1x/week. Tenslotte is er de mogelijkheid om over te gaan op wisseltransfusies bij het falen van andere opties om de frequentie van priapisme te verlagen. Over de effectiviteit van deze strategie zijn geen/nauwelijks rapportages. Er bestaan wisselende rapporten over de toepassing van fosfodi-estrase-5-remmers (PDE-5-remmers) zoals sildanafil en tadalafil maar de resultaten zijn te onduidelijk om op te nemen in de richtlijn.

Aanbevelingen	Score
A. Start adequate hyperhydratie met NaCl 0,65% en vraag de uroloog in consult voor evaluatie en behandeling.	A3
B. Ter preventie kan worden overwogen: Hydroxyurea 25 mg/kg. 5-α-reductase remmer (finasteride 5mg/dag, indien effectief afgebouwen tot 1mg/dag of dutasteride 0.5mg/dag wat afgebouwd kan worden tot 0.5mg/week. Wisseltransfusies met een streef HbS% van <30%.	B3 B3 C3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Ten aanzien van de secundaire preventie van priapisme wordt hydroxyurea geadviseerd als eerste keuze. Bij onvoldoende effectiviteit of toxiciteit/non-compliance kan behandeling met een 5-α-reductase remmers (finasteride of dutasteride) geadviseerd worden 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 bij het gebruik van finasteride in het voorkomen van priapisme. Dutasteride is een langer werkende 5-alfa-reductaseremmer die overwogen kan worden bij onvoldoende response op finasteride. Tenslotte kan overwogen worden wisseltransfusies te stareten om bij onvoldoende response de frequentie van priapisme aanvallen te verminderen. Er is nu een fase 2 studie lopend die mogelijk laat zien dat ook crizanlizumab mogelijk een effect heeft op de frequentie van priapisme maar dat middel is in Europa van de markt gehaald nar de negatieve fase 3 studie naar de effecten op het voorkomen van VOC's.

Zoekverantwoording

1. Greenwald MH, Gutman CK, Morris CR. et al. Resolution of acute priaspism in two children with sickle cell disease who received nitrous oxide. Acad Emerg Med. 2019; 26:1102-1105.
2. Morrison BF, Hamilton P, Reid M. Effect of hydroxyurea on priapism in men with sickle cell disease. West Indian Med J. 2017; 66:518-520.
3. Burnett AL, Anele UA, Trueheart IN, et al. Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease. Am J Med. 2014; 127:664-668.
4. Hou LT, Burnett AL Regimented phosphodiesterase type 5 inhibitor use reduces emergency department visits for recurrent ischemic priapism. J Uro. 2021; 205:545-553.
5. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
6. Idris IM, Burnett AL, DeBaun MR. Epidemiology and treatment of priapism in SCD. Educational Hematolgy Am Soc Hematol Educ Program 2022.
7. Rachid-Filho D, Cavalcanti AG, Favorito LA, et al. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach. Urology. 2009; 74:1054-1057.
8. Baker RC, Bergeson RL, Yi YA, et al. Dutasteride in the long-term management of stuttering priapism. Transl Androl Urol 2020; 9:87-92.

Retinopathie

Uitgangsvraag

A. Wat is het advies voor screening op retinopathie?
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
A. Consult oogarts iedere 3 jaar voor alle patiënten met sikkelcelziekte vanaf 15 jaar of frequenter als proliferatieve retinopathie is vastgesteld.	A3

B. 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.

In een recente retrospectieve studie in Nederland werd gezien dat het genotype HbSC en het mannelijk geslacht de belangrijkste risicofactoren zijn op retinopathie en de kans op progressie van retinopathie. Over de waarde van flebotomie bij patiënten met een relatief hoog Hb bij HbSC sikkelcelziekte is onzekerheid door het ontbreken van prospectieve studies met een klinisch eindpunt (zie HbSC sikkelcelziekte). Wel is er een indicatie om vaker te screenen bij HbSC (zie hoofdstuk HbSC sikkelcelziekte).

Zoekverantwoording

1. Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, et al. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. Ophthalmology. 2005; 112:1869-1875.
2. Farber MD, Jampol LM, Fox P, et al. A randomized clinical trial of scatter photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. Arch Ophthalmol. 1991; 109:363-367.
3. Fox PD, Minninger K, Forshaw ML, et al. Laser photocoagulation for proliferative retinopathy in sickle haemoglobin C disease. Eye (Lond). 1993; 7:703-706.
4. Gill HS, Lam WC. A screening strategy for the detection of sickle cell retinopathy in pediatric patients. Can J Ophthalmol. 2008; 43:188-191.
5. Jacobson MS, Gagliano DA, Cohen SB, et al. A randomized clinical trial of feeder vessel photocoagulation of sickle cell retinopathy. A long-term follow-up. Ophthalmology. 1991; 98:581-585.
6. Myint KT, Sahoo S, Thein AW,. Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015:CD010790.
7. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
8. Brandsen RP, van Diederen RMH, Bakhlakh S. et al. Natural history and rate of progression of retinopathy in adult patients with sickle cell disease: an 11-year follow-up study. Blood Adv 2023: 7:3080-3086.

Pulmonale hypertensie

Uitgangsvraag

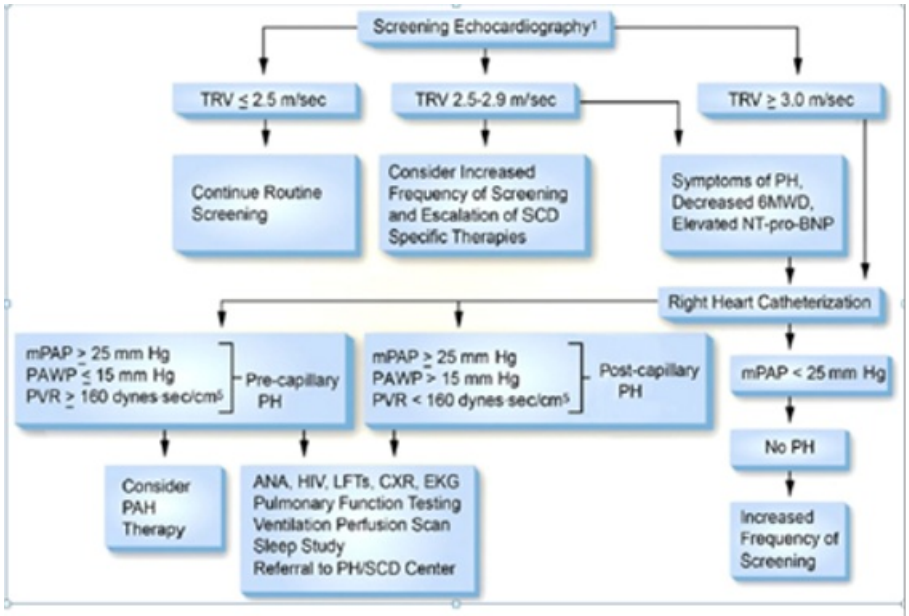
A. Hoe wordt de diagnose pulmonale hypertensie gesteld?
B. Wat zijn de behandeladviezen?

Aanbevelingen

A. Het advies is alle sikkelcelpatiënten te screenen op pulmonale hypertensie (PH) met echocardiografie. De systolische PAP druk kan ingeschat worden door de regurgitatiesnelheid over de tricupidalisklep te meten. Bij een tricuspid 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 of een verhoogd NTproBNP (>160 ng/L) 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
A. Het advies is 1x/3 jaar echocardiografie met TRV of sPAP bepaling te verrichten. Indien TRV 2,5 – 2,9 m/s wordt geadviseerd echo jaarlijks te herhalen. Katheterisatie kan worden overwogen bij klachten of een NT-proBNP > 160 ng/L. Bij TRV ≥ 2,9 m/sec, consulteer een longarts of cardioloog met pulmonale hypertensie expertise voor rechter hartkatheterisatie en overweeg behandeling	B3 B3 A3
B. Voor de behandeling van arteriële pulmonale hypertensie (gediagnosticeerd met rechts katheterisatie) is mede behandeling door een in pulmonale hypertensie gespecialiseerde longarts geïndiceerd. Bij post-capillaire pulmonale hypertensie is cardiale evaluatie noodzakelijk. Bij LVEF <50% of globale longitudinale strain (GLS) strain <20% is ook een Holter geïndiceerd gezien het risico op ventriculaire aritmie (zie Cardiomyopathie)	B2

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Screening op pulmonale hypertensie is controversieel. De studie van Desai liet zien dat grofweg 55% van de patiënten met een TRV < of > 2,5 een stijging van de TRV van minimaal 0,1 m/sec in 4,5 jaar hadden. Echter een verhoogde TRV (>2,5 m/sec) is geassocieerd met toegenomen mortaliteit. PH wordt gedefinieerd als een toename van de gemiddelde systolische 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 Franse studie werd aangetoond dat bij slechts 25% van de patiënten met een verhoogde TRV (> 2,5 m/s) werkelijk sprake is van PH bij rechterhartkatheterisatie. (Parent et al.) Een prospectieve studie toonde aan dat verhoogd NTproBNP in combinatie met TRV de positief voorspellende waarde verhoogd (PPV 62%). 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, et al. The global burden of pulmonary hypertension in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2016; 95:1757-1764.
3. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
4. Desai PC, May RC, Jones SK. Longitudinal study of echocardiography-derived tricuspid regurgant jet flow velocity in sickle cell disease. Brit J Haem 2013; 162:836-841.
5. Parent F, Bachir D, Inamo J. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. N Eng J Med 2011; 365:44-53.
6. d'Humieres T, Saba J, Savale L. et al. Determinants of ventricular arrhythmias in sickle cell anemia: toward better prevention of sudden cardiac death. Blood 2023; 142:409-420.

Avasculaire botnecrose

Uitgangsvraag

A. Hoe diagnosticeer je avasculaire botnecrose?
B. Wat is de behandeling van avasculaire botnecrose?

Aanbeveling

A. Bij chronische pijnklachten aan heup, knie, of schoudergewricht 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 schouderkopvervanging bij patiënten met sikkelcelziekte) in consult voor de indicatiestelling ten aanzien van fysiotherapie of heupkop- of schouderkopvervanging. Van core-decompression therapie is geen voordeel aangetoond.

Aanbeveling	Score
A. Bij chronische pijn aan heup, knie, of schoudergewricht 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 20- 50% van de patiënten vastgesteld, waarbij patiënten met HbSS, frequente crisen en/of een relatief hoog Hb, bijv. als gevolg van een bijkomende alfa-thalassemie het hoogste risico hebben. Heupkopnecrose wordt het

vaakst beschreven. 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. Er zijn tegenstrijdige associaties beschreven met betrekking tot hydroxyurea gebruik en AVN.

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. 2016; 8: CD004344.
2. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med. 1991; 325:1476-1481.
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, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014; 312:1033-1048.
5. Marti-Carvajal AJ, Sola, I, Agreda-Perez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev 2019;12:CD004344.
6. Adesina OO, Neumayr L. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update on risk factors, diagnosis and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019.
7. Lemonne N, Lamarre Y, Romana M. et al. Does increased red blood cell deformability raise the risk for osteonecrosis in sickle cell disease? Blood 2013; 121:3054-3056.

Galsteenlijden

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij asymptomatische en symptomatische 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 perioperatieve maatregelen verwijzen we naar het hoofdstuk perioperatieve zorg.

Aanbevelingen	Score
Bij asymptomatisch galsteenlijden is het beleid expectatief	A2
Bij symptomatisch galsteenlijden is een laparoscopische cholecystectomie geïndiceerd. Evt. voorafgegaan door top-up 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. De studie van Muroni et al uit 2015 bij volwassen patiënten met SCZ toonde een lager aantal complicaties van profylactische cholecystectomie bij asymptomatische galstenen (4%) versus cholecystectomie na symptomatische cholelithiasis (14%) en ook de opnameduur was iets korter (5.8 vs 7.96 dagen). De review studie van Talhi et al. toont ook een verminderd aantal complicaties van profylactische cholecystectomie bij asymptomatische galstenen bij kinderen.

Er zijn geen gerandomiseerde studies die het voorgestelde beleid (watchful waiting) ondersteunen. Echter bovenstaande resultaten rechtvaardigen volgens de LWHB nog steeds 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, et al. Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease: early or delayed cholecystectomy? Ann Surg. 2007; 245:126-129.
2. Jawad AJ, Kurban K, el-Bakry A, et al. Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis during infancy and childhood: cost analysis and review of current indications. World J Surg. 1998; 22:69-73.
3. NIH nh, lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
4. Tagge EP, Hebra A, Overdyk F, et al. One-stop surgery: evolving approach to pediatric outpatient surgery. J Pediatr Surg. 1999; 34:129-132.
5. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014; 312:1033-1048.
6. Muroni M, Loi V, Lionnet F, Girot R, et al. Prophylactic laparoscopic cholecystectomy in adult sickle cell patients with cholelithiasis: A prospective cohort study. Int J Surg 2015; 22:62-66.
7. Al Talhi Y, Shira BH, Altowairqi M, et al. Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis in children with sickle cell disease. Clinical Review. Clin J Gastroenterol 2017; 10:320-326.

Levercrise

Uitgangsvraag

A. Wat is het aangewezen beleid bij een patiënt die zich presenteert met een acute leversequestratie?
B. Wat is het aangewezen beleid bij een patiënt die zich presenteert met acute cholestatische levercrise?

Aanbeveling

A. Bij acute lever sequestratie bestaat de behandeling uit direct starten met vochttoediening bij een hypovolemische shock en bloedtransfusie bij een ernstige anemie als gevolg van de sequestratie van rode bloedcellen in de lever. Hierbij wordt gestreefd naar een Hb gehalte tot iets onder het steady state gehalte. Zo nodig dient flebotomie plaats te vinden na recirculatie van de rode bloedcellen uit de lever. Er wordt gestreefd naar een Hb-gehalte < 6.5 mmol/l bij HbSS/HbSβ^0 en niet hoger dan 7.0 mmol/l bij HbSC/HbSβ^+. De vaak optredende trombocytopenie herstelt spontaan binnen enkele dagen.

B. Een acute cholestatische levercrise 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 expertisecentrum te raadplegen. Middels echografie kan intra-hepatische van extra-hepatische cholestase worden onderscheiden. Voor extra-hepatische cholestase verwijzen we naar het hoofdstuk galstenen.

Aanbevelingen	Score

A. Bij een acute leversequestratie start vochttoediening intraveneus. Corrigeer ernstige Hb daling met bloedtransfusie.	A3
B. Bij een acute intra-hepatische cholestase als uiting van een levercrisis is het advies een sikkelcelexpertise centrum te raadplegen voor acute erytroferese/wisseltransfusie.	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Een levercrisis kan onderscheiden worden in acute leversequestratie of acute intra-hepatische cholestase. Acute leversequestratie kenmerkt zich door een acute, 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 extra-hepatische oorzaken is niet duidelijk.

Acute intra-hepatische cholestase kenmerkt zich door acute pijn in de rechterbovenbuik, toenemende icterus, vergrote lever en extreme hyperbilirubinemie (zowel ongeconjugeerd als geconjugeerd). 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 extra-hepatische galwegobstructie bij stenen. De mortaliteit van patiënten met een ernstige vorm van intra-hepatische cholestase is hoog. In een case-serie 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; 45:184-190.
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; 123:2302-2307.
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; 51:370-381.
5. Theocharidou E., Suddle A. The liver in sickle cell disease. Clin Liver Dis 2019; 23:177-189.
6. Lacaille F, Allali S, de Montalembert M. The liver in sickle cell disease, JPGN 2021; 72:5-10.
7. Kyrana E, Rees D, Lacaille F, et al. Clinical Management of sickle cell liver disease in children and young adults. Arch Dis Child 2021; 106:315-320.

Nefropathie

Uitgangsvraag

A. Wat is de beste timing en frequentie van diagnostiek om sikkelcelziekte-gerelateerde nefropathie in een vroeg stadium op te sporen?
B. Wat is de behandeling van microalbuminurie?
C. Wat is de behandeling van chronische nierinsufficiëntie?

Aanbevelingen

A. Het starten met jaarlijkse screening op microalbuminurie wordt aanbevolen vanaf een leeftijd van 4 jaar.
B. Bij een albumine/kreatinine ratio > 2.5 mg/mmol bij mannen en > 3.5 mg/mmol bij vrouwen is het advies een angiotensine converting enzym (ACE) inhibitor of een angiotensine II receptor blokker te starten.
C. Bij chronische nierinsufficiëntie is het advies progressie te voorkomen met maatregelen op het gebied van medicatie, zoutgebruik en reductie van cardiovasculaire risicofactoren zoals: bloeddruk (streefbloeddruk <130/80 mmHg), cholesterol en diabetesregulatie. Overweeg de combinatie van zowel hydroxyurea met erytropoëtine bij een progressieve verslechtering van de anemie bij chronische nierfunctiestoornissen. Bij een terminale nierinsufficiëntie wordt niervervangende therapie geadviseerd en/of wordt geadviseerd de patiënt door te verwijzen naar een niertransplantatiecentrum.

Aanbevelingen	Score
A. Het starten met jaarlijkse screening op microalbuminurie wordt aanbevolen vanaf een leeftijd van 4 jaar bij sikkelcelpatiënten met het HbSS of HbSβ^0 genotype en bestaan uit hyperfiltratie en micro-albuminurie.	B2
B. 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. Tevens dient hydroxyurea gestart te worden, indien patiënt dit nog niet gebruikt.	B2
C. Vasculaire risicofactoren dienen geinventariseerd te worden: bloeddruk (streefbloeddruk 130/80), cholesterolgehalte en nuchtere glucose waarde, nierfunctie en urineonderzoek op micro-albuminurie en proteïnurie. Overweeg erytropoëtine bij (pre-) terminale nierinsufficiëntie, waarbij een maximale bovengrens van het Hb-gehalte van 6,5 mmol/l aangehouden dient te worden. Bij terminale nierinsufficiëntie wordt aanbevolen te starten met nierfunctie vervangende therapie en of patiënt door te verwijzen naar een niertransplantatiecentrum.	B3 B3 A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

De precieze pathofysiologische mechanismen van sikkelcelziekte-gerelateerde nefropathie, het natuurlijk beloop en de optimale behandeling is nog niet opgehelderd. Echter de kennis die opgedaan is bij andere vormen van microalbuminurie en chronische nierfunctiestoornissen is gebruikt in de overwegingen bij de sikkelcelziekte-gerelateerde nefropathie. Aanvankelijk is sikkelcelziekte-gerelateerde 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 microalbuminurie (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 uiteindelijk tot progressief nierfunctieverlies. Chronische nierfunctiestoornissen en progressie naar terminale nierinsufficiëntie komt frequent voor bij volwassen sikkelcelpatiënten en gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit.

In een retrospectieve observationeel onderzoek met 91 sikkelcelpatiënten (HbSS en HbSβ^0) bleek dat de eerste tekenen van hyperfiltratie reeds vanaf 4-jarige leeftijd optrad en dit geleidelijk hierna overging in de aanwezigheid van een progressieve

microalbuminurie. Bij ernstige vormen van sikkelcelziekte (HbSS en HbSB^0 thalassemie) was 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. Een prospectieve studie door Bartolucci et al. bij patiënten met albuminurie liet zien dat urine albumine/kreatinine ratio significant daalde na 6 maanden hydroxyurea gebruik. Ook bij kinderen en adolescenten is dit effect beschreven.

Het starten met een ACE-remmer of een angiotensine II receptor blokker (ARB) noodzaakt een goede follow-up en controle op mogelijke bijwerkingen. Een bloeddruk van ≤130/80 mmHg moet worden nagestreefd. De impact van hypertensie voor patiënt gerelateerde uitkomsten is met name significant voor de uit Afrika afkomstige populatie. De screening naar microalbuminurie wordt aanbevolen in een portie ochtendurine of in 2 opeenvolgende porties urine op een willekeurig tijdstip op de dag.

Enkele retrospectieve observationele studies suggereren een gunstig effect van hydroxyurea in de vroege fase van nierinsufficiëntie (hyposthenurie, microalbuminurie en stabilisatie van nierfunctie), en dan met name bij patiënten met een ernstig fenotype (HbSS en HbSβ^0) eventueel in combinatie met erytropoëtine. Echter op basis van deze beperkte data kunnen er geen adviezen gegeven worden over het gebruik van hydroxyurea bij de preventie van nierschade. Bij gebruik van erytropoëtine wordt een conservatief maximaal streef Hb gehalte gehanteerd van 6.2 mmol/l, waarboven de dosering moet worden aangepast ter minimalisatie van het risico op vaso-occlusieve complicaties, beroerten en trombotische events.

Er is onvoldoende bewijs dat chronische erytroferese/wisseltransfusie, bloedtransfusie of hydroxycarbamide een gunstig effect heeft op verslechtering van de nierfunctie. De beslissing om een patiënt met terminale nierfunctiestoornissen op een chronische nierfunctie vervangende therapie te laten of door te verwijzen naar een niertransplantatiecentrum moet middels shared-decision making gemaakt worden en is afhankelijk van individuele patiëntfactoren.

Zoekverantwoording

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

1. Alvarez O, Montane B, Lopez G, et al. Early blood transfusions protect against microalbuminuria in children with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2006; 47:71-76.
2. Aoki RY, Saad ST. Enalapril reduces the albuminuria of patients with sickle cell disease. Am J Med. 1995; 98:432-435.
3. Becton LJ, Kalpatthi RV, Rackoff E, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. Pediatr Nephrol. 2010; 25:1505-1511.
4. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, et al. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. N Engl J Med 1992; 326:910-915.
5. Foucan L, Bourhis V, Bangou J, et al. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. Am J Med. 1998; 104:339-342.
6. Huang E, Parke C, Mehrnia A, et al. Improved survival among sickle cell kidney transplant recipients in the recent era. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28:1039-1046.
7. Lebensburger J, Johnson SM, Askenazi DJ, et al. Protective role of hemoglobin and fetal hemoglobin in early kidney disease for children with sickle cell anemia. Am J Hematol. 2011; 86:430-432.
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; 123:3720-3726.
10. van Beers EJ, van Tuijn CF, Mac Gillavry MR, et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. Haematologica. 2008; 93:757-760.
11. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014; 312:1033-1048.
12. Liem RI, Lanzkron S, Coates TD et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. Blood Advances 2019: 3: 3867-3897.
13. Lebensburger JD, Aban IA, Pernell B et al. Hyperfiltration during early childhood precedes albuminuria in pediatric sickle cell nephropathy. Am J Hematol. 2019: 94: 417-423.
14. Bartolucci P, Habibi A, Stehlé T, et al. Six Months of Hydroxyurea Reduces Albuminuria in Patients with Sickle Cell Disease. J Am Soc Nephrol. 2016 Jun;27(6):1847-53.
15. Tehseen S, Joiner CH, Lane PA, Yee ME. Changes in urine albumin to creatinine ratio with the initiation of hydroxyurea

therapy among children and adolescents with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2017 Dec;64(12).

Cardiomyopathie

Uitgangsvraag

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

Aanbevelingen

A. Geadviseerd wordt om iedere 3 jaar een echocardiografie te verrichten met als aandachtspunten: linker ventrikel en linker atrium dimensies en functie (inclusief LVEF en GLS), dikte ventriculaire septum, klepinsufficiënties en diastolische functie en een inschatting van de pulmonaal druk (sPAP).
B. Geadviseerd wordt om bij volwassen patiënten met sikkelcelziekte bij wie sprake is van een verhoogd NTproBNP (>160 ng/L) of tekenen van LV falen een cardiologische evaluatie te laten verrichten waarbij overwogen kan worden Holter onderzoek te doen om ventriculaire aritmie op te sporen.

Voor de criteria van pulmonale hypertensie verwijzen we naar het betreffende hoofdstuk.

Aanbeveling	Score
A. Screenen middels echocardiografie en NT-proBNP (jaarlijks) iedere 3 jaar wordt geadviseerd.	A2
B. Bij ernstige cardiomyopathie is verwijzing naar de cardiologie noodzakelijk Bij ernstige anemie (Hb < 5.0 mmol/L) dient chronische transfusietherapie overwogen worden.	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Een 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, wat geassocieerd is met cardiale fibrose. In een recente kleine retrospectieve studie werd gesuggereerd dat de ontwikkeling van cardiale fibrose kan worden beperkt door de vroege introductie van hydroxyurea of chronische transfusie therapie. Er ontbreken goede gerandomiseerde studies welke interventie gekozen moet worden met bij diastolische dysfunctie/cardiale fibrose.

In eerdere studies werd een relatie aangetoond tussen diastolische dysfunctie en mortaliteit. Screenen op cardiale dysfunctie met behulp van echocardiografie wordt geadviseerd, ondanks het ontbreken van studies naar de prospectieve waarde hiervan. De Amerikaanse richtlijn adviseert alleen te screenen bij klachten passend bij pulmonale hypertensie, echter deze klachten zijn aspecifiek en om die reden adviseren wij alle patiënten 3-jaarlijks te screenen op verhoogde pulmonale druk en diastolische dysfunctie. Voor onderbouwing van de behandeladviezen zie paragraaf post-capillaire pulmonale hypertensie.

Recent werd een prospectieve analyse gedaan naar het optreden van ventriculaire aritmie in patiënten sikkelcelziekte waarbij een risicofactor aanwezig was voor hartschade (angina, verhoogd NTproBNP, TRV>2,5, hypertensie, voorgeschiedenis van decompensatio cordis, LVEF<50%, status na allogene stamceltransplantatie, afwijkende ST-segment op een eerder ECG, afwijkende MRI). In deze analyse bleek bij 22% van de patiënten sprake van ventriculaire aritmie bij Holter onderzoek wat bij multivariaat analyse geassocieerd met het mannelijk geslacht, afwijkende GLS bij echocardiografie (maat voor LV-functie) en trombopenie. Om deze wordt bij patiënten met een verhoogd NTproBNP en verminderde linker ventrikelfunctie geadviseerd een cardiologische evaluatie te laten plaats vinden.

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, et al. Cardiomyopathy With Restrictive Physiology in Sickle Cell Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2016; 9:243-252.
3. Niss O, Fleck R, Makue F et al. Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. Blood 2017; 130:205-213.
4. Sachdev V, Rosing DR, Thein SL. Cardiovascular complications of sickle cell disease. Trends Cardiovasc Med 2021; 31:187-193.
5. d'Humieres T, Saba J, Savale L. et al. Determinants of ventricular arrhythmias in sickle cell anemia: toward better prevention of sudden cardiac death. Blood 2023; 142:409-420.

Miltsequestratie

Uitgangsvraag

A. Wat is het aangewezen beleid bij een patiënt die zich presenteert met een acute miltsequestratie?
B. Wanneer is er een indicatie voor splenectomie ter preventie van miltsequestratie?

Aanbeveling

A. Start direct met vochttoediening intraveneus bij hypovolemische shock. Bij ernstige anemie wordt een bloedtransfusie 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 in de voorgeschiedenis wordt electieve splenectomie geadviseerd.

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

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Acute miltsequestratie wordt gedefinieerd als een acute hemoglobine daling >30% ten opzichte van het normale Hb gehalte van de patiënt en een vergroting van >2 centimeter van de milt ten opzichte van de steady state situatie. Acute miltsequestratie kent een mortaliteit van 15% en is daarmee één van de meest levensbedreigende complicaties van sikkelcelziekte op de kinderleeftijd. 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 in de regel laparoscopisch. Splenectomie bij kinderen met sikkelcelziekte dient in een kinderchirurgisch centrum plaats te vinden. Miltsequestratie kan ook bij volwassen patiënten zich incidenteel voordoen. Het betreft dan meestal patiënten met een compound heterozygote vorm van sikkelcelziekte. Voor hen geldt hetzelfde beleid.

Het advies is niet te veel erytrocyten 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 <0.30 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 Remmington, T. (2017) 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. Moet trombolyse bij patiënten met een acuut ischemisch CVA overwogen worden?
D. Wat is het beleid om een recidief ischemisch CVA te voorkomen?

Aanbeveling

A. Kinderen tussen de 2 en 16 jaar dienen jaarlijks gescreend te worden middels transcraniële doppler echografie (TCD), waarbij de bloedstroomsnelheid in de distale a. carotis interna en de proximale deel van de a. cerebri media wordt gemeten. Indien de transcraniële doppler imaging (TCDi) bij herhaalde meting gemiddeld >185 cm/sec is (of de niet-imaging TCD-waarde bij herhaling gemiddeld >200 cm/sec is) dient een MRA verricht te worden om cerebrale vasculopathie op te sporen. Bij cerebrale vasculopathie dient chronische transfusie therapie voor minimaal 12 maanden gestart te worden. Als bij MRA geen vasculopathie wordt gevonden kan overwogen worden van transfusietherapie af te zien en dient de TCD-screening voortgezet te worden. Bij persisterend verhoogde TCD moet de MRA iedere twee jaar herhaald worden en wordt behandeling met hydroxyurea 20 mg/kg tot MTD sterk geadviseerd. Patiënten die chronische transfusies krijgen kunnen na 12 maanden of langer bij een genormaliseerde MRA overgezet worden op hydroxyurea Let op: transfusietherapie moet in een tijdsbestek van 4-9 maanden afgebouwd worden bij het opbouwen van hydroxyurea (start dosering 20 mg/kg en op te bouwen tot maximaal tolereerbare dosis).
B. Bij een acuut ischemisch CVA dient direct een erytroferese/wisseltransfusie met een streef HbS <30% te gebeuren. Indien wisseltransfusie niet mogelijk is <2 uur na presentatie moet een top-up transfusie overwogen worden mits het uitgangs Hb <5.5 mmol/L is. Let op: Hb niet hoger dan 6.5 mmol/L laten worden na transfusie.
C. In volwassen patiënten met een acuut ischemisch zonder bloeding op de CT-scan maar met additionele risicofactoren (zoals atriumfibrilleren, hypertensie, diabetes en/of dyslipedemie) kunnen in aanmerking komen voor acute trombolyse wanneer zij verder aan de daarvoor lokaal gelede criteria voldoen. Bij jong volwassen sikkelcelpatiënten zonder deze risicofactoren wordt alleen wisseltransfusie geadviseerd.
D. Na een ischemisch CVA een chronische erytroferese/wisseltransfusie programma gecontinueerd te worden met een streef HbS <30% voor de start van iedere transfusie of ferese. De optimale duur van de wisseltransfusies om het recidief CVA te voorkomen is niet bekend. Bij het niet haalbaar zijn van chronische (wissel)transfusie of erytroferese (bijv. door allo-immunisatie) is kan behandeling met hydroxyurea overwogen worden. Bij alle patiënten met een status na CVA dient allogene stamceltransplantatie sterk overwogen te worden. Na de acute fase van het ischemisch CVA is cardiovasculair risicomanagement geïndiceerd. Er is echter geen bewijs voor een gunstig effect van plaatjesaggregatie remming.

Aanbevelingen	Score
A. Bij 2 separate abnormale TCD metingen (TCDi >185 of TCD>200cm/sec) of bij persisterende (bij herhaling na 1 maand) borderline TCD-waarden (TCDi 170-199cm/sec of TCD 155-179cm/sec) dient een MRA te worden verricht. B. Bij een normale MRA kan overwogen worden van transfusie therapie af te zien, en dient de MRA iedere 2 jaar herhaald te worden bij persisterend verhoogde TCD. Bij vasculopathie moet gestart worden met transfusie therapie wat bij normalisatie van de MRA na 1 jaar of langer omgezet kan worden in hydroxyurea.	A2 B2
C. Bij een acuut ischemisch CVA dient een acute erytroferese/wisseltransfusie met een streef HbS <30% te gebeuren. Indien wisseltransfusie <2 uur na presentatie niet haalbaar is wordt top-up transfusie geadviseerd mits Hb <5.5 mmol/L.	A3
D. Oudere volwassen patiënt met een acuut ischemisch CVA én cardiovasculaire risicofactoren dient in samenspraak met de neurologie trombolyse overwogen te worden.	C3
E. Na het CVA dient een chronische erytroferese/wisseltransfusie programma gecontinueerd te worden met een streef HbS <30%. Allogene stamceltransplantatie moet sterk overwogen worden. Bij het niet haalbaar zijn van HSCT of erytroferese/wisseltransfusie, kan hydroxyurea worden overwogen.	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Kinderen met een verhoogde TCD hebben een sterk verhoogd risico op een ischemisch CVA (10%). In de STOP-trial, een prospectief gerandomiseerde studie, werd aangetoond dat chronische transfusie therapie een 92% reductie van de kans op een ischemisch CVA opgeleverde. Naar aanleiding van deze studie wordt bij alle kinderen vanaf 2 jaar een jaarlijkse TCD geadviseerd en transfusietherapie geïnitieerd indien afwijkend (voor grenswaarden zie boven). In Nederland is de afgelopen 20 jaar een ander beleid gevoerd dan in de meeste richtlijnen staat. Bij afwijkende TCD wordt in Nederland een MRA verricht. Alleen bij middels MRA aangetoond vasculopathie wordt chronische transfusie therapie gestart voor een periode van minimaal 1 jaar. Bij normalisatie van de TCD na 1 jaar kan dit langzaam worden over gezet op hydroxyurea gedoseerd tot de maximaal tolereerbare dosis. Bij patiënten met een normale MRA dienen de TCD-controles 2x/jaar gecontinueerd te worden en de MRA iedere 2 jaar herhaald te worden indien TCD verhoogd blijft. De retrospectieve analyse van dit beleid toonde, in navolging van eerder publicaties uit Frankrijk, dat dit beleid veilig blijkt en de transfusiebehoefte sterk reduceert.

Bij patiënten met sikkelcelziekte die zich presenteren acuut ischemisch CVA wordt acute erytroferese/wisseltransfusie geadviseerd met een streef HbS van 30% in overleg met een expertisecentrum. 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[5]. Indien wisseltransfusie niet binnen 2 uur na presentatie kan worden gedaan wordt geadviseerd aan patiënten met een Hb< 5.5 mmol/L een top-up transfusie te geven tot een Hb van maximaal 6.5 mmol/L.

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 verschillende observationele studies, wordt geadviseerd chronisch transfusietherapie of erytroferese/wisseltransfusie te continueren. Het is onduidelijk wanneer deze

preventieve therapie gestaakt kan worden. 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 transfusie behandelde 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 hydroxyurea het risico op recidief CVA aanzienlijk lager was. Na de acute fase van het ischemisch CVA is, voornamelijk bij volwassen patiënten, adequate cardiovasculaire risicomanagement geïndiceerd. Er is 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.

Zoekverantwoording

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

1. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. Blood Advances 2020; 4: 1554-1588.
2. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities. Blood. 2016; 127:1814-1822.
3. Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S. Treating sickle cell anaemia: the TWiTCH trial. Lancet. 2016; 388:960.
4. Cohen AR, Martin MB, Silber JH, et al. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. Blood. 1992; 79:1657-1661.
5. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, 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; 149:710-712.
6. Krejza J, Rudzinski W, Pawlak MA, 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; 28:1613-1618.
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, 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; 140:348-354.
9. Sumoza A, de Bisotti R, Sumoza D, et al. Hydroxycarbamide (HU) for prevention of recurrent stroke in sickle cell anemia (SCA). Am J Hematol. 2002; 71:161-165.
10. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxycarbamide (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2016; 387:661-670.
11. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, et al. Stroke with transfusions changing to hydroxycarbamide (SWiTCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. Pediatr Blood Cancer. 2011; 57:1011-1017.
12. Ware RE, Zimmerman SA, Schultz WH. Hydroxycarbamide as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. Blood. 1999; 94:3022-3026.
13. Seibert JJ, Glasier CM, Kirby RS, et al. Transcranial Doppler, MRA, and MRI as a screening examination for cerebrovascular disease in patients with sickle cell anemia: an 8-year study. Pediatr Radiol 1998; 28:138-142.
14. de Ligt LA, Fijnvandraat C, Biemond BJ. et al. Withholding transfusion therapy in children with Sickle Cell Disease with abnormal Transcranial Doppler and normal Magnetic Resonance Angiography, a retrospective analysis. Haematologica 2023 DOI: 10.3324/haematol.2023.284506.

Ulcus cruris

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

Aanbevelingen	Score
A. Verwijs naar de afdeling dermatologie bij een ulcus cruris	A3
B. 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 dan vrouwen 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 multipele 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. 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 hydroxyurea kan worden overwogen over te stappen op wisseltransfusies. Hydroxyurea gebruik, veneuze en arteriële insufficiëntie en diabetes mellitus vergroten de kans op ulcera. Ondanks het feit dat ulcera ook bij patiënten zonder sikkelcelziekte worden gezien bij het gebruik van hydroxyurea werd in een studie gesuggereerd dat de relatie tussen hydroxyurea en ulcera discutabel is bij patiënten met sikkelcelziekte. Ook is de toegevoegde waarde van bloed-/wisseltransfusie bij patiënten met sikkelcelziekte is niet aangetoond.

Zoekverantwoording

1. Altman, IA, Kleinfelder RE, Quigley JG, et al. A treatment algorithm to identify therapeutic approaches for leg ulcers in patients with sickle cell disease. Int Wound J 2016; 13:1315-1324.
2. Minniti CP, Kat, GJ. Critical Reviews: How we treat sickle cell patients with leg ulcers. Am J Hematol 2016; 91:22-30.
3. Minniti CP, Taylor JGT, Hildesheim M, et al. Laboratory and echocardiography markers in sickle cell patients with leg ulcers. Am J Hematol2011; 86:705-708.
4. NIH, n. h., lung and blood institute. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease, an expert panel report. 2014.
5. Tolu SS, Crouch A, Choi J. et al. Hydroxyurea and fetal hemoglobin effect on leg ulcers in patients with sickle cell disease. Ann Hematol 2022; 101:541-548.

IJzerstapeling en chelatietherapie

Uitgangsvraag

A. Hoe wordt ijzerstapeling en de secundaire orgaanschade gediagnosticeerd?
B. Welke criteria worden aangehouden om ijzerchelatie te starten?
C. Welke ijzerchelatie wordt geadviseerd?

Aanbeveling

A. De onderzoeken die geadviseerd worden, zijn MRI 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 aanbevolen als >20 erytrocytenconcentraten zijn gegeven.

B. Als de liver iron concentration (LIC, gemeten middels MRI) >3 mg/g drooggewicht is, dient ijzerchelatie gestart te worden. Bij patiënten die een chronisch transfusiebeleid hebben, wordt geadviseerd te starten met chelatietherapie na 20 erytrocytentransfusies onafhankelijk van de MRI T2* uitslag.

C. Drie medicamenten zijn beschikbaar: deferasirox, deferoxamine en deferipron.

Eerste keus is deferasirox in een dosis van 14 mg/kg. Bij transfusieafhankelijke hemochromatose wordt 21 tot maximaal 28 mg/kg geadviseerd. Indien deferasirox niet wordt verdragen of gecontra-indiceerd is in verband met nierfunctiestoornissen, is deferipron als orale optie de tweede keus (100 mg/kg verdeeld over 3 doseringen). Deferoxamine (20-40 mg/kg, 5-7 dagen per week in 8-24 uur subcutaan of 24 uur/dag intraveneus) kan bij zeer ernstige ijzerstapeling worden overwogen.

Bij ernstige cardiale ijzerstapeling (vastgesteld op MRI) kan continue intraveneuze toediening van deferoxamine worden overwogen. Hierbij dient bij voorkeur ook deferipron oraal aan de behandeling te worden toegevoegd gezien het additieve effect.

Aanbevelingen	Score
A. Bij secundaire hemochromatose wordt MRI, laboratoriumonderzoek en botscintigrafie geadviseerd	A3
B. Overweeg ijzerchelatie therapie als liver iron concentration (LIC, gemeten middels MRI) >3 mg/g drooggewicht is en/of als >20 erytrocyteneenheden zijn gegeven	A2
C. Eerste keus deferasirox, tweede keus deferipron en derde keus is deferoxamine of een combinatie bij therapie resistente gevallen of ernstige cardiale ijzerstapeling	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 erytrocytenconcentraat bevat ± 200 mg ijzer (en opzichte van een dagelijkse resorptie van ijzer uit de voeding van 1-2 mg/dag). De monitoring van ijzerstapeling is niet eenvoudig. Het meest gebruikt voor de follow-up is de serum ferritine concentratie en de ijzersaturatie of transferrine saturatie. Beide bepalingen zijn echter gevoelig is voor acute fase fluctuaties. De gouden standaard is daarom nog altijd MRI van de lever. IJzerstapeling van het hart komt in vergelijking met transfusie afhankelijke thalassemie patiënten bij sikkelcelziekte veel minder voor. De exacte reden daarvoor is nog grotendeels onbekend. Sikkelcelpatiënten lijken een 3,5x lager risico te hebben op het ontwikkelen van orgaanschade (met name hartfalen en hypogonadisme) ten opzichte van thalassemie patiënten bij een gelijke ijzerbelasting.

IJzerchelatie wordt gestart op basis van uitslagen van MRI die uitstekend correleren met liver iron concentration (LIC). Over het effect van chelatietherapie 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 thalassemia 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 thalassemia. 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 hydroxycarbamide. 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.

Preconceptioneel advies

Uitgangsvraag

Welke preconceptionele adviezen gelden voor patiënten met sikkelcelziekte?

Aanbeveling

A. Partnerscreening op een hemoglobinopathie
B. Als de partner drager is van een hemoglobinopathie (bijv. HbS, HbC, HbD of HbE etc.) of drager is van bèta-thalassemie, dient de patiënt en partner verwezen te worden naar de klinisch geneticus voor genetische counseling en advies over prenatale diagnostiek (bijv. pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)).
C. Potentieel teratogene medicatie dient 3 maanden voor conceptie gestaakt te worden (ACE-remmers en chelatietherapie). Ten aanzien van hydroxyurea kan overwogen worden dit te continueren tot conceptie.
D. Mannelijke patiënten wordt geadviseerd hydroxyurea minimaal 3 maanden voor de conceptie te staken gezien de effecten op de spermatogenese en de fertiliteit.

Aanbevelingen	Score
A. Partnerscreening op hemoglobinopathie en indien drager verwijzen naar klinisch geneticus	A3
B. Counseling bij een klinisch geneticus is geïndiceerd als de partner drager is van een hemoglobinopathie of bèta-thalassemie	A3

C. Teratogene medicatie indien 3 maanden voor conceptie gestaakt te worden (ACE-remmers en chelatietherapie). Ten aanzien van hydroxyurea kan overwogen worden dit te continueren tot conceptie.	B2
D. Mannelijke patiënten wordt geadviseerd hydroxyurea minimaal 3 maanden voor conceptie te staken	C3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Jaarlijks dient aandacht besteed te worden aan een kinderwens. Het belang van partnerscreening en de consequenties voor het kind dienen bij een partner met een hemoglobinopathie (bijv. HbS, HbC, HbD of HbE en dragerschap voor bèta-thalassemie) besproken te worden met een klinisch geneticus. Indien er sprake is van een risico op een kind met een ernstige hemoglobinopathie kan antenatale diagnostiek aangeboden worden en eventueel pre-implantatie genetische diagnostiek, waarbij met behulp van IVF, embryoselectie kan worden toegepast.

Teratogene medicatie, zoals ACE-remmers en chelatietherapie dienen minimaal 3 maanden voor de conceptie gestaakt te worden bij de vrouwelijke patiënt. Ten aanzien van hydroxyurea kan gebruik tot aan conceptie overwogen worden. Mannelijke patiënten wordt geadviseerd 3 maanden voor conceptie hydroxyurea te staken. Alhoewel er geen literatuur bestaat over de potentiële teratogene effecten van hydroxyurea gebruik bij mannen.

Zoekverantwoording

1. Ballas SK, McCarthy WF, Guo N. et al. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patiemts with sickle cell anemia. J Natl Med Assoc 2009;101:1046-1051.
2. Gwer SO, Onyango KO. Prevalence and incidence of congenital anomalie amongst babies born to women with sickle cell disease and exposed to hydroxyurea during pregnancy: a systematic review protocol. JBI Database System Rev Implement Rep. 2018.
3. Diav-Citrin O, Hunnisett L, Sher GD. Et al. Hydroxyurea use during pregnancy: a case report in sickle cell disease and review of the literature. Am J Hematol 1999;60:148-150.
4. Habibi A, Cannas G, Bartolucci P. et al. outcomes of Pregnancy in sickle cell disease patients: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. Biomedicines 2023;11:597.

Zwangerschap

Uitgangsvragen

A. Welke begeleiding in de zwangerschap wordt geadviseerd?
B. Wanneer is er een indicatie voor bloedtransfusie tijdens de zwangerschap?
C. Wanneer is er een indicatie voor tromboseprofylaxe?
D. Welke voorzorgsmaatregelen zijn nodig bij een sectio caesarea?

Aanbevelingen

A. Zwangere patiënten worden verwezen naar centra met adequate multidisciplinaire zorg (gynaecologen, internist-hematologen, anesthesisten) met expertise op het gebied van sikkelcelziekte.
B. Chronische bloedtransfusie wordt niet standaard geadviseerd in de zwangerschap. Indicaties voor bloedtransfusies in de zwangerschap zijn: tweelingzwangerschap, eerdere gecompliceerd verlopen zwangerschap (bijv. acute chest syndroom, frequente vaso-occlusieve crisen, intra-uteriene vruchtdood) en patiënten met een al bestaande indicatie voor chronische erytrocytaferese. Tijdens de zwangerschap wordt gestreefd naar een Hb >4.5 mmol/L, waarvan afgeweken kan worden bij anemie gerelateerde klachten of obstetrische/sikkelcelgerelateerde complicaties. Overweeg een preoperatieve top-up transfusie voorafgaand aan een sectio caesarea met een streef Hb van maximaal 6.5 mmol/L.
C. Aan alle zwangere vrouwen wordt aangeraden te starten met een lage dosis aspirine vanaf 12 weken zwangerschap.

Postpartum wordt tromboseprofylaxe geadviseerd tot 2 wk na een vaginale partus. Bij patiënten die een sectio caesarea hebben ondergaan wordt tot 6 weken postpartum tromboseprofylaxe geadviseerd. Bij hoog risicopatiënten wordt gedurende de gehele zwangerschap tromboseprofylaxe geadviseerd tot 6 weken postpartum.

D. Een geplande sectio caesarea wordt beschouwd als een intermediair risico ingreep, voor perioperatieve maatregelen zien hoofdstuk perioperatieve zorg.

Aanbevelingen	Score
A. Zwangere patiënten dienen te worden begeleid in centra met multidisciplinaire zorg en expertise op het gebied van sikkelcelziekte.	A3
B. Chronische bloedtransfusie wordt niet standaard geadviseerd in de zwangerschap. Indicaties die bloedtransfusies rechtvaardigen zijn: tweelingzwangerschap, eerdere gecompliceerd verlopen zwangerschap en patiënten met een al bestaande indicatie voor chronische erytrocytaferese. Het streef Hb is dan >4.5 mmol/L. waarvan afgeweken kan worden bij anemie gerelateerde klachten of obstetrische/sikkelcelgerelateerde complicaties.	B2
C. Aan alle zwangere vrouwen wordt aangeraden te starten met een lage dosis aspirine vanaf 12 weken zwangerschap. Postpartum wordt tromboseprofylaxe geadviseerd tot 2wk na vaginale partus. Na een sectio caesarea dient dat tot 6 wkn postpartum voortgezet te worden. Bij hoog risicopatiënten wordt gedurende de gehele zwangerschap tromboseprofylaxe geadviseerd tot 6 weken postpartum.	B3 B3
D. Een sectio caesarea wordt beschouwd als een intermediair risico ingreep, voor preoperatieve maatregelen zie hoofdstuk perioperatieve zorg.	A3

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Zwangere patiënten met sikkelcelziekte hebben een verhoogde kans op foetale en maternale complicaties. Maternale complicaties zijn met name overlijden, een toename in sikkelcelziekte-gerelateerde complicaties (zoals vaso-occlusieve crisen, acute chest syndroom, infecties) en een toename in zwangerschap-gerelateerde complicaties (zoals pre-eclampsie, zwangerschaps-geïnduceerde hypertensie, trombo-embolieën). Foetale complicaties betreffen spontane abortus, intra-uterien vruchtdood, perinatale sterfte, vroeggeboorte en foetale groeiretardatie

Om die reden dienen zwangere sikkelcelpatiënten in een centrum met expertise op het gebied van sikkelcelziekte te worden begeleid. Gezamenlijke begeleiding door de gynaecoloog en internist-hematoloog wordt sterk aangeraden. Bij patiënten die zwanger geworden zijn tijdens gebruik van hydroxyurea, dienen de mogelijke gevolgen besproken te worden en een uitgebreide prenatale screening aangeboden worden verrichten bij 20 weken. Zie voor het risico van hydroxyurea bij zwangerschap zie hoofdstuk Preconceptioneel advies.

Bij zwangere vrouwen die een hoog risico op pre-eclampsie hadden, is in een meta-analyse gevonden dat gebruik van lage dosis aspirine het risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie met 17% wordt verlaagd. Een hoog risico op pre-eclampsie werd hierbij gedefinieerd als de aanwezigheid van hypertensie, aanwijzingen voor een intra-uteriene groeiretardatie, meerlingzwangerschap, voorgeschiedenis van pre-eclampsie, aanwezigheid van nierfunctiestoornis en aanwezigheid van diabetes mellitus. In een overzichtsartikel gebaseerd op deze meta-analyse wordt bij zwangere sikkelcelpatiënten die een hoog risico op pre-eclampsie

hebben, aanbevolen te starten met een lage dosis aspirine vanaf 12 weken zwangerschap.

Chronische transfusie bij zwangere sikkelcelpatiënten is een punt van discussie. In een recente meta-analyse was de uitkomst dat transfusies vooral sikkelcel-gerelateerde complicaties kunnen reduceren wat ook uit de enige gerandomiseerde studie van Koshy uit 1988 kwam. Gegeven de forse belasting van zwangerschap voor vrouwen met sikkelcelziekte is er internationaal een neiging patiënten met sikkelcelziekte tijdens de zwangerschap laagdrempeliger te transfunderen. Hier is echter geen consensus over.

Bij zwangere vrouwen wordt laagdrempelig opname geadviseerd en is in ieder geval geïndiceerd als sprake is van koorts, acute Hb-daling of lage zuurstofsaturatie. Tijdens een opname wordt tromboseprofylaxe geadviseerd.

Zoekverantwoording

1. James AH, Strouse JJ. How we treat sickle cell disease in pregnancy. Blood 2023; doi: 10.1182/blood.2023020728.
2. Valentini CG, Pellegrino C, Ceglie S, et al. Red blood cell exchange as a valid therapeutic approach for pregnancy management in sickle cell disease: three explicative cases and systematic review of the literature. J Clin Med 202312:7123.
3. Koshy M, Burd L, Wallace D, et al Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. N Eng J Med 1988; 319:1447-1452.
4. Sobzyk O, Gottardi E, Lefebvre M, et al. Evaluation of a prophylactic transfusion program on obstetric outcomes in pregnant women with sickle cell disease: A single centre retrospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2023; 290:103-108.
5. Habibi A, Cannas G, Bartolucci P, et al. Outcomes of pregnancy in sickle cell disease patients: Results from a prospective ESCORT-HU Cohort Study. Biomedicines 2023; 11:597.
6. Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, et al. Prophylactic transfusion for pregnant woman with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. Blood 2015; 126:2424-2435.
7. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (2): CD004659.
8. James AH, Strousse JJ. How I treat sickle cell disease in pregnancy. Blood 2024; 143:769-776.

Hematopoiëtische stamceltransplantatie op de kinderleeftijd

Uitgangsvraag

A. Wanneer is hematopoiëtische stamceltransplantatie (HSCT) geïndiceerd op de kinderleeftijd?
B. Wat zijn de belangrijkste HSCT-risico's?

Aanbeveling

A. Bij alle kinderen met sikkelcelziekte-gerelateerde complicaties ongeacht donor beschikbaarheid. Deze complicaties betreffen: >2 vaso-occlusieve crisen per jaar of acute chest syndroom ondanks maximale preventieve therapie, (silent) herseninfarcten of afwijkend TCD/stenose, recidiverende priapisme, transfusie-afhankelijkheid, en aantoonbare orgaanschade op de kinderleeftijd. Er kan overwogen worden kinderen met een ernstig genotype, zonder ernstige complicaties ook aan te bieden voor transplantatie.
B. De belangrijkste risico's van HSCT betreffen rejectie, infectieuze complicaties en acute graft versus host ziekte

Aanbeveling	Score
A. Overweeg HSCT bij ongecompliceerde sikkelcelziekte indien HLA-identieke donor beschikbaar is en overweeg in ieder geval HSCT bij kinderen met complicaties ondanks medicamenteuze profylaxe.	B2

B. Allogene HSCT kan worden gecompliceerd door mortaliteit (1-5%), rejectie (10%), graft versus host ziekte (2-10%) en infertiliteit.	B2

Onderbouwing

HSCT met gebruik van donor stamcellen is momenteel de enige curatieve behandelmodaliteit voor sikkelcelziekte. Hoe jonger de leeftijd ten tijde van HSCT, hoe beter de uitkomsten. Maar de keuze voor HSCT en het moment van uitvoeren zijn zeer lastig voor kinderen/ouders en behandelaren in verband met HSCT-risico's. Deze betreffen vooral de toxiciteit van de chemotherapie en het risico op graft-versus-host-ziekte (GVHD). Deze risico's dienen op individueel niveau zorgvuldig afgewogen te worden tegen de risico's van sikkelcelziekte gerelateerde (irreversibele) complicaties. In deze richtlijn geven we handvatten die behulpzaam zijn in het maken van deze moeilijke overwegingen voor kinderen 0-18 jaar.

Allogene HSCT, kent ondanks >90-95% disease free survival, complicaties die tot morbiditeit (10-15%) en mortaliteit (1-5%) kunnen leiden. Diverse studies laten betere uitkomsten zien van HSCT gerelateerd aan jongere leeftijd. Dit is deels doordat HSCT minder gecompliceerd verloopt in jonge kinderen vergleken met oudere kinderen en deels door reeds opgetreden irreversibele sikkelcelziekte gerelateerde schade in oudere kinderen. Aan de andere kant, kan jongere HSCT-leeftijd ook nadelen hebben. Zo kan de chemotoxiciteit met infertiliteit tot gevolg een reden zijn om af te zien van HSCT. Mogelijkheid van ovariumcryopreservatie op telkens jongere leeftijd en testisbiopsie bieden hier verbeteringen voor de toekomst.

Bij beschikbaarheid van een HLA-identieke donor is onder experts toenemend consensus om over te gaan tot transplantatie, zelfs bij asymptomatische patiënten op het moment van HSCT. Een zorgvuldige beslissing kan niet gemaakt worden zonder de volgende overwegingen: mate van ziektelast en ziektecomplicaties, wensen van de patiënt en ouders na volledige informatievoorziening (zowel over de ziekte als HSCT), beschikbaarheid donoren en draagkracht.

Het intensieve stamceltransplantatie traject vraagt optimale post-transplantatie zorg met specifieke aandacht voor sikkelcelziekte gerelateerde late effecten, conform de richtlijn "Late effecten follow-up bij kinderen na stamceltransplantatie of celtherapie met benigne hematologische, metabole of immunologische indicaties".

Zoekverantwoording

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

1. Chaturvedi, S.; Ghafuri, D. L.; Jordan, et al. Clustering of end-organ disease and earlier mortality in adults with sickle cell disease: A retrospective-prospective cohort study. Am J Hematol 2018; 93:1153-1160.
2. Kanter J, Liem RI. Bernaudin F. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. Blood Adv 2021; 5:3668-3689.
3. Corbacioglu, S, Gluckman, E, Alahmari A, et al. Proceedings of the meeting of the Pediatric Disease Working Party (PDWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) on sickle cell disease 16-17 May 2019, Regensburg, Germany. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2020; 13:51-52.
4. Eapen M, Brazauskas R, Walters MC. et al. Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. Lancet Haematol 2019; 6:e585-e596.
5. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Haematologica 2014; 99:811-820.
6. Cappelli B, Volt F, Tozatto-Maio K, et al. Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. Haematologica 2019; 104:e543-e546.
7. Krishnamurti, L. Should young children with sickle cell disease and an available human leukocyte antigen identical sibling donor be offered hematopoietic cell transplantation? Hematol Oncol Stem Cell Ther 2020; 13:53-57.
8. Patel DA, Akinsete AM, de la Fuente, J. et al. Haploidentical bone marrow transplant with posttransplant cyclophosphamide for sickle cell disease: An update. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2020; 13:91-97.
9. Oostenbrink LVE, Pool ES, Jol-van der Zijde CM, et al. Successful mismatched hematopoietic stem cell transplantation for pediatric hemoglobinopathy by using ATG and post-transplant cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant 2021; 56:2203-2211.

10. Mekelenkamp H, van Zanten H, de Vries M, et al. How to Facilitate Decision-Making for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Hemoglobinopathies. The Perspectives of Healthcare Professionals. Front Pediatr 2021; 9:690309.
11. Cseh A, Galimard JE, de la Fuente J, et al BUsulfan-fludrarabine- or treosulfan-fludarabine-based condioning before allegeneic HSCT from matched sibling donors in paediatric patients with sicklw cell disease: A study on behalf of the EBMT Paeditric Disease and Inborn Error Working Parties. Br. J. Haematol 2023; doi: 10,1111/bjh.19122.

Hematopoëtische stamceltransplantatie voor volwassen patiënten met sikkelcelziekte

Uitgangsvraag

A. Wanneer is hematopoiëtische stamceltransplantatie geïndiceerd?
B. Wat zijn de belangrijkste transplantatie risico's?

Aanbeveling

A. Bij alle patiënten met sikkelcelziekte-gerelateerde complicaties. Deze complicaties betreffen: ≥2 vaso-occlusieve events per jaar of acute chest syndroom ondanks maximale preventieve therapie, (silent) herseninfarcten of stenose, recidiverend priapisme en transfusie-afhankelijkheid. Overweeg bij beschikbaarheid van een HLA identieke broer/zus HSCT bij alle patiënten met ernstige genotypen HbSS of HbS-β^0-thalassemie, ongeacht complicaties.
B. De belangrijkste risico's van HSCT betreffen rejectie, infectieuze complicaties en acute graft versus host ziekte.

Aanbevelingen	Score
A. alle patiënten met sikkelcelziekte-gerelateerde complicaties ongeacht donor beschikbaarheid. Deze complicaties zijn: • ≥2 vaso-occlusieve events per jaar • acute chest syndroom ondanks maximale preventieve therapie • (silent) herseninfarcten of stenose • recidiverend priapisme • transfusie-afhankelijkheid Overweeg bij beschikbaarheid van een HLA identieke broer/zus HSCT bij alle patiënten met ernstige genotypen HbSS of HbS-β^0-thalassemie, ongeacht complicaties.	B2 B2
B. rejectie, infectieuze complicaties en acute graft versus host ziekte	B2

Achtergrondinformatie (onderbouwing)

Gebruik van niet-verwante donoren wordt vooralsnog niet aanbevolen bij volwassen sikkelcelpatiënten. Informatie voorziening en shared-decision making wordt geadviseerd in een expertise centrum op het gebied van HSCT bij patiënten met sikkelcelziekte.

Verschillende studies hebben aangetoond, dat de kwaliteit van leven verbetert na het ondergaan van een allogene stamceltransplantatie. Er is nog geen direct bewijs dat HSCT het leven verlengt ten opzichte van sikkelcelpatiënten die geen HSCT ondergaan. Studies met een gematchte controlegroep en/of een voldoende lange follow-up duur ontbreken. Het is echter wel aannemelijk dat een succesvolle HSCT de levensverwachting van de getransplanteerde patiënt zal verlengen.

Door de ontwikkeling van niet-myeloablatieve conditioneringsschema's met alemtuzumab en lage dosis totale lichaamsbestraling (TBI) is het gebruik van HSCT met een broer/zus als donor bij volwassen patiënten de laatste jaren sterk toegenomen. De 5-jaars overleving en ziektevrije overleving na transplantatie met een HLA-identieke sibling donor en alemtuzumab/3Gy TBI waren respectievelijk 93% en 85% in een studie met 122 patiënten uit drie verschillende centra. De toxiciteit na alemtuzumab/TBI conditionering is mild, er treedt praktisch geen graft-versus-host ziekte op en de fertiliteit blijft behouden. Er is daarentegen wel een reële kans op afstoting en dus terugkeer van sikkelcelziekte (10-15%).

Een systematische review naar de uitkomsten van haplo-identieke donortransplantaties voor sikkelcelziekte heeft laten zien, dat deze uitkomsten in de loop van het laatste decennium sterk zijn verbeterd. Naast meerdere myeloablatieve schema's, zijn er niet-myeloablatieve conditioneringen bestaande uit ATG, lage dosis chemotherapie, lage dosis TBI en PTCy als GvHD profylaxe ontwikkeld. De 1-jaars overleving in de meest recent gepubliceerde onderzoeken bij volwassen patiënten was 87-100% met een graft failure percentage van 7-13%. De toxiciteit na niet-myeloablatieve haplo-identieke transplantaties bij volwassen patiënten met sikkelcelziekte is relatief mild en vooral gerelateerd aan de conditionering (chemotherapie/TBI), het gebruik van immuunsuppressie (sirolimus) en het optreden van GvHD en infecties.

De plaatsbepaling van HSCT ten opzichte van gentherapie is op dit moment nog onduidelijk. Klinische studies naar gentherapie met ex-vivo gemanipuleerde autologe hematopoëtische stamcellen met verschillende strategieën (waaronder inductie van foetaal hemoglobine en correctie van de pathogene mutatie zelf) zijn gaande. Terwijl de eerste resultaten veelbelovend zijn, is een aantal belangrijke vragen ten aanzien van lange termijn complicaties van gentherapie en de toxiciteit van de myeloablatieve conditionering, vooral bij volwassen patiënten, nog onbeantwoord. Gentherapie, al dan niet in studieverband is vooralsnog niet beschikbaar in Nederland.

Ten aanzien van de risico's ten gevolge van HSCT toonde een grote serie van HSCT met een HLA-identieke sibling donor na niet-myoablatieve conditionering met alemtuzumab/3Gy TBI een mortaliteit van 7% en een rejectie percentage van 15% aan. Zowel acute als chronische GVDH treedt niet tot nauwelijks op. Immuunsuppressie gedurende minimaal 1 jaar met sirolimus leidt wel regelmatig tot botpijnen.

Zoekverantwoording

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

1. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. N Engl J Med. 2009;361:2309-2317.
2. Alzahrani M, Damlaj M, Jeffries N, et al. Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres. Br J Haematol. 2021;192:761-768.
3. Aydin M, Dovern E, Leeflang MMG, et al. Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant Cell Ther. 2021;27:1004 e1- e8
4. Saraf SL, Oh AL, Patel PR, Jalundhwala Y, et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation with Alemtuzumab/Low-Dose Irradiation to Cure and Improve the Quality of Life of Adults with Sickle Cell Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:441-448.
5. Saraf SL, Oh AL, Patel PR, Sweiss K, et al. Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Demonstrates Stable Engraftment in Adults with Sickle Cell Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:1759-65.
6. de la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:1197-1209.
7. Foell J, Schulte JH, Pfirstinger B, et al. Haploidentical CD3 or alpha/beta T-cell depleted HSCT in advanced stage sickle cell disease. Bone Marrow Transplant. 2019;54:1859-1867.
8. Dovern E, Nijland S, van Muilekom MM, et al. Physical, Mental, and Social Health of Adult Patients with Sickle Cell Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Mixed-Methods Study. Transplant Cell Ther 2023; 29:283e1-283e9.
9. Gallo AM, Patil C, Adeniyi T, et al. Health-Related Quality of Life and Personal Life Goals of Adults With Sickle Cell Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. West J Nurs Res. 2019;41:555-575.
10. Dallas MH, Triplett B, Shook DR, et al. Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:820-830.
11. Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell

transplantation. *Blood Adv*2021; 5:3668–3689.
12. Nickel RS, Maher JY, Hsieh MH, et al. Fertility after Curative Therapy for Sickle Cell Disease: A Comprehensive Review to Guide Care. J Clin Med. 2022; 11:2318.
13. Dovern, E; Aydin, M; Tang, et al. Improved T-cell chimerism and successful withdrawal of immunosuppression after non-myeloablative stem cell transplantation for sickle cell disease with azathioprine/hydroxycarbamide preconditioning added to alemtuzumab/TBI conditioning. Blood 2022; S721.
14. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, et al. A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. Blood. 2016; 128:2561-2567.

Behandeladviezen HbSC sikkelcelziekte

Uitgangsvraag

A. Welke onderzoeken zijn aangewezen ter follow up bij HbSC sikkelcelziekte?
B. Welke behandelingen zijn geïndiceerd voor patiënten met HbSC sikkelcelziekte?

Aanbevelingen

A. De adviezen ten aanzien van screening op orgaanschade en behandeling van complicaties is identiek aan de adviezen bij andere vormen van sikkelcelziekte behoudens screening op retinopathie wat in een frequentie van 1x/jaar wordt geadviseerd bij patiënten met HbSC
B. Hydroxyurea kan worden overwogen ter preventie van VOC of acuut chest syndroom.
C. Flebotomie is te overwegen bij patiënten met HbSC ziekte wanneer er sprake is van een Hb >7.0 mmol/L bij frequente vaso-occlusieve complicaties met een streef Hb van 6.0-6,5 mmol/L.

Conclusie	Score
Screening voor retinopathie 1x/jaar wordt sterk aanbevolen bij HbSC ziekte	B2
Hydroxyurea kan worden overwogen bij frequente crisen bij een Hb <7.0 of een Ht <0.35	C3
Flebotomie kan worden overwogen bij patiënten met een Hb >7.0 of Ht >0.35 en frequente vaso-occlusieve crises, met een streef Hb van 6,0-6,5 mmol/L	C3

Onderbouwing

De pathofysiologie van HbSC ziekte is wezenlijk anders gezien de combinatie van afwijkend hemoglobine S met hemglobine C. Acute complicaties (VOC en acute chest syndroom) komen voor, maar minder frequent vergeleken met andere vormen van sikkelcelziekte. Een acuut CVA wordt in het algemeen pas op latere leeftijd (volwassen leeftijd) gezien en komt ook minder vaak voor bij HbSC ziekte. Veel voorkomende chronische complicaties bij HbSC ziekte zijn retinopathie (44-70%), gehoorschade (30-47%), avasculaire botnecrose (osteonecrose) (12-28%), priapisme (5-20%) en nefropathie (2-13%).

De ernst van de anemie is over het algemeen minder bij HbSC ziekte. Een recente studie liet zien dat de meeste patiënten een hemoglobine gehalte hebben >6.2 mmol/L. Daarnaast is er sprake van een hogere viscositeit, veroorzaakt door een hogere hematocriet. Flebotomie vermindert direct de viscositeit van het bloed doordat het hematocriet wordt verlaagd. Daarnaast wordt door ijzergebrek het MCHC verlaag waardoor de intracellulaire hemoglobine concentratie lager wordt wat zou kunnen leiden tot afname van polymerisatie. Dit is echter alleen in een muizenmodel onderzocht.
Er zijn enkele case-series waarin een positief effect van flebotomie op de frequentie van VOC wordt beschreven in HbSC en ook HbSS sikkelcelpatiënten met een relatief hoog Hb. Ten aanzien van het effect op proliferatieve retinopathie of AVN zijn geen data

in de literatuur beschikbaar en kan derhalve geen advies over worden gegeven.

Data over effectiviteit van hydroxyurea als behandeling voor HbSC ziekte ontbreken. Enkele recente studies laten gunstige effecten zien, met vermindering van VOC. Behandeling met hydroxyurea kan echter ook een stijging van het hemoglobine tot gevolg hebben, waardoor het aanbevolen wordt dit alleen in te zetten bij een Hb <7.0 of Ht <0.35.

Zoekverantwoording

Er is gebruikt gemaakt van bestaande richtlijnen en literatuur search voor wat betreft flebotomie als behandelingsoptie in patiënten met HbSC.

1. Lionnet F, Hammoudi N, Stakovic S, et al. Hemoglobin sickle cell disease complications : a clinical study of 179 cases. Haematologica 2012; 97:1136-1141.
2. Lionnet F, Hammoudi N, Stankovic Stojanovic K, et al. Iron restriction is an important treatment of hemoglobin SC disease. Am J Hematol 2016; 91:E319-E320.
3. Brandsen R, Diederen R, Bakhlakh S, et al. Natural history and rate of progression of retinopathy in adult sickle cell disease patients: an 11-year follow-up study. Blood Adv 2023;
4. Jovanovic-Bateman L, Hedreville R. Sensorineural hearing loss with BrainStem Auditory Evoked Responses changes in homozygote and heterozygote sickle cell patients in Guadeloupe (France). Journal of Laryngology and Otology 2006; 120:627-630.
5. Pecker LH, Schaefer BA, Luchtman-Jones L. Knowledge insufficient: the management of haemoglobin SC disease. Br J Haematol 2017; 176:515-526.
6. Parrow NL, Violet PC, Ajit George N, et al. Dietary Iron Restriction Improves Markers of Disease Severity in Sickle Cell Anemia. Blood 2020;
7. Bouchaïr N, Manigne P, Kanfer A, et al. Prevention of sickle cell crises with multiple phlebotomies. Arch Pediatr 2000; 7:249-255.
8. Padaro E, Kueviakoe IMD, Agbétiafa K, et al. Therapeutic phlebotomy during major sickle cell disease in Togo. Med Sante Trop 2019; 29:106-107.
9. Summarell CCG, Sheehan VA. Original Research: Use of hydroxyurea and phlebotomy in pediatric patients with hemoglobin SC disease. Exp Biol Med 2016; 241:737-744.
10. Luchtman-Jones L, Pressel S, Hilliard L, et al. Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin SC disease. Am J Hematol 2016; 91:238-242.
11. Naessens V, Ward R, Kuo KHM. A proposed treatment algorithm for adults with Haemoglobin SC disease. Br J Haematol 2018; 182:607-609.
12. NIH, national, heart, et al. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel, 2014.

Nieuwe behandelmogelijkheden

Hydroxyurea is een van de belangrijkste pijlers van de behandeling voor patiënten met sikkelcelziekte. Zie hoofdstuk Hydroxyurea.

In de afgelopen jaren zijn nieuwe disease modifying drugs op de markt gekomen in de VS, waarvan sommige in Europa goedgekeurd zijn maar nog niet voorgeschreven kunnen worden in Nederland.

Dit betreft:

L-glutamine

L-glutamine is een aminozuur die nodig is voor onder andere de synthese van glutathion en arginine. In essentie beschermt het tegen oxidatieve stress, maar de exacte werking bij sikkelcelziekte is onduidelijk. In een fase 3 placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie bij patiënten met ernstige sikkelcelziekte werd een 25% reductie gezien in het aantal vaso-occlusieve crises in 48 weken en een reductie van 33% van opnames voor een pijncrise. Tevens werd een significant verschil gevonden in het optreden in acute chest syndroom. De EMA heeft het geneesmiddel niet toegelaten tot de Europese markt o.b.v. het ontbreken van de gegevens over het werkingsmechanisme en onvoldoende gegevens over adolescenten met sikkelcelziekte

Voxelotor

Voxelotor is een oraal beschikbare polymerisatie remmer van HbS wat werkt via verhoging van de zuurstofaffiniteit van hemoglobine S. In een fase 3 placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie bij patiënten met sikkelcelziekte en een Hb lager dan 6,5 mmol/L werd aangetoond dat voxelotor in een dosering van 1500 mg per dag in 51% van de patiënten leidde tot een Hb stijging van minstens 0,6 mmol/L versus 7% in de placebo groep. Dit effect was onafhankelijk van het gebruik van hydroxyurea. Er werd geen significant verschil aangetoond tussen de behandel arm en de placebo arm in biomarkers van hemolyse en incidentie van vaso occlusieve crise. De indicatie voor dit middel lijkt te zijn voor patiënten met een ernstige hemolytische anemie (Hb gehalte van < 5,5 mmol/L) met onvoldoende response op hydroxyurea of intolerantie voor hydroxyurea. Belangrijk is dit middel nooit acuut te staken maar af te bouwen. Het middel is inmiddels goed gekeurd voor de Europese markt maar nog niet vergoed in Nederland.

Zoekverantwoording

1. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, et al. A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. N Engl J Med. 2018; 379:226–235.
2. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. N Engl J Med 2019; 381:509-519.
3. Howard J, Ataga KI, Brown RC. et al. Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol 2021; 8:e323-e333.

Transitie (in progress, volgt nog)

Appendix - 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.

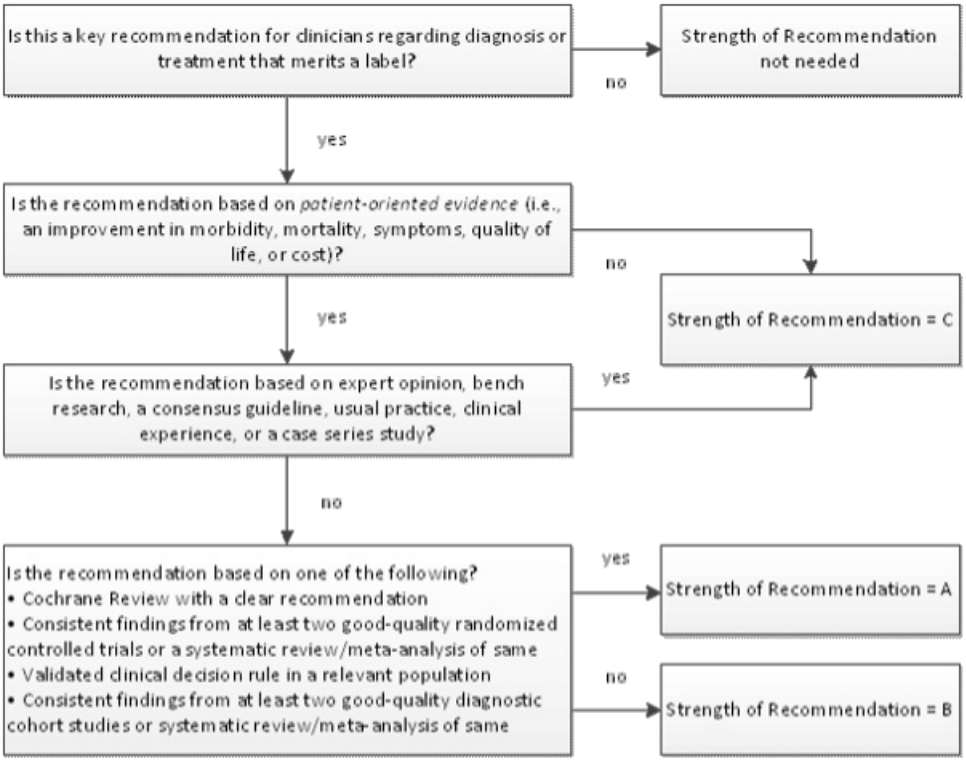
(SR = systematic review; RCT = randomized controlled trial)

Consistency Across Studies

Consistent	Most studies found similar or at least coherent conclusions (coherence means that differences are explainable). *or* If high-quality and up-to-date systematic reviews or meta-analyses exist, they support the recommendation.

Inconsistent	Considerable variation among study findings and lack of coherence *or* If high-quality and up-to-date systematic reviews or meta-analyses exist, they do not find consistent evidence in favor of the recommendation.

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



Bijlagen

Percentage-FRC (76 KB) 0

Afbeelding1 (235 KB) 0

Algorithm.-png (113 KB) 0