



Indicaties voor bloedtransfusie bij sikkelcelziekte

Auteurs B.J. Biemond en J.L.H. Kerkhoffs

Trefwoorden acute-chestsyndroom, bloedtransfusie, preventie, sikkelcelziekte, wisseltransfusie

Samenvatting

Patiënten met sikkelcelziekte kenmerken zich door chronische hemolytische anemie en recidiverende vaso-occlusieve crises. Beide zijn zowel op lange als korte termijn verantwoordelijk voor ernstige complicaties en orgaanschade met een uiteindelijk sterk verminderde levensverwachting. Bloedtransfusies spelen een belangrijke rol

in de behandeling en preventie van verschillende sikkelcelziektespecifieke complicaties en orgaanschade. In dit overzichtartikel worden de verschillende indicaties voor bloedtransfusie besproken en aanwijzingen gegeven voor de klinische praktijk.

(Tijdschr Bloedtransfusie 2009;2:118-24)

Inleiding

Sikkelcelziekte (SCZ), veroorzaakt door een puntmutatie in het β -globinegen, is een zeer heterogene ziekte met anemie en vasculopathie, gekenmerkt door adhesie van erythrocyten aan het endotheeloppervlak met als gevolg vaso-occlusie, stollingsactivering, leukocyten- en trombocytenactivering en chronische hemolyse. De belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit bij SCZ zijn recidiverende vaso-occlusie, ernstige anemie, infecties, acute-chestsyndroom (ACS) en multiorgaanfalen. Veertig procent van de patiënten overlijdt tijdens een acute vaso-occlusieve episode.^{1,2} Transfusies bij SCZ worden overwogen met als doelen het verbeteren van het zuurstoftransport en het verbeteren of voorkomen van orgaanschade door het verlagen van het aantal circulerende sikkelcellen. Hoewel een groot deel van de patiënten met SCZ, hetzij incidenteel dan wel chronisch, worden behandeld met transfusies zijn er slechts 5 gerandomiseerde studies, die het effect van transfusies in bepaalde situaties (cerebrovasculair accident (CVA)-preventie, zwangerschap en ACS) bij SCZ-patiënten hebben onderzocht.³⁻⁷

De indicaties voor bloedtransfusie laten zich uitsplitsen in acute indicaties en indicaties voor chronische bloedtransfusie (zie *Tabel 1*). Over het algemeen moet bij de toediening van bloedtrans-

fusies bij patiënten met SCZ rekening worden gehouden met: 1. het risico op alloimmunisatie, 2. ijzerstapeling, en 3. het risico op verhoogde viscositeit bij een Hb >6,0 mmol/l. Hieronder volgen een aantal specifieke indicaties waar in deze richtlijn adviezen worden gegeven.

Acute indicaties bloedtransfusie *Bedreigende anemie*

Patiënten met homozygote SCZ hebben onder normale condities meestal een Hb tussen de 4,0 en de 6,0 mmol/l en deze waarden vormen geen transfusie-indicatie op zichzelf. Bloedtransfusies vanwege anemie zijn alleen geïndiceerd als er sprake is van een Hb <3,5 mmol/l of een symptomatische anemie is met tekenen van decompensatio cordis. Dit kan zich bij sommige patiënten ook voordoen bij een Hb >3,5 mmol/l in het geval van (sikkelcelgerelateerde) cardiomyopathie.

Aplastische crise

Een aplastische crise wordt meestal veroorzaakt door een parvovirus B19-infectie. Het parvovirus remt de hematopoëse wat bij patiënten met SCZ, als gevolg van de korte circulatietijd van erythrocyten, leidt tot een bedreigende anemie met opvallende reticulopenie. In een grote observationele studie bleken meer dan 75% van de kinderen met een parvovirus B19-infectie een transfusie nodig te hebben.⁸

Miltsequestratie

Miltsequestratie ontstaat meestal wanneer de milt nog actief is, dus met name bij kinderen. Er is een verhoogde kans op sequestratie tijdens koorts. Bij sequestratie wordt het bloed onttrokken aan de circulatie wat resulteert in ernstige anemie, splenomegalie en hypovolemie.

Transfusies worden aanbevolen in symptomatische gevallen waarbij de Hb-daling gemiddeld meer dan 1,0 mmol/l is. Doordat een deel van de erythrocyten na afloop van een sequestratie weer terugvloeiën naar de circulatie, kan hyperviscositeit als gevolg van een te hoog hematocriet optreden en is zo nodig zelfs aderlating geïndiceerd.⁹

Hemolytische crise

Infecties, van zowel virale, bacteriële als parasitaire (malaria) aard, kunnen een toename van de hemolyse tot gevolg hebben. Acute enkelvoudige transfusie wordt hier gebruikt om decompensatio cordis te behandelen of te voorkomen.¹

Acute-chestsyndroom

Het ACS, gedefinieerd als een nieuw longinfiltraat op de X-thorax (zie *Figuur 1* op pagina 120) in combinatie met thoracale pijn, dyspneu of hypoxie, kan veroorzaakt worden door een infarct, een infectie of een combinatie van beide. De sikkelcellen raken gevangen in de microcirculatie van de long en veroorzaken vaso-occlusie waardoor een verergering van de hypoxie optreedt. De rationale voor transfusie is verbetering van de oxygenatie. Recentelijk werd een studie gepubliceerd waarin patiënten met een hoog fosfolipase A2 (sPLA2, een voorspeller voor de ontwikkeling van ACS) werden gerandomiseerd tussen een enkelvoudige transfusie (n=7) of standaard care (n=8). Ondanks deze kleine studipopulatie werd een significante reductie van het optreden van ACS gevonden in de getransfundeerde groep.⁷

Er zijn klinische en laboratoriumtechnische aanwijzingen dat de aandoening verbetert na transfusie.¹⁰⁻¹² Het is algemeen gebruik om bij volwassen patiënten bij hypoxie direct over te gaan op wisseltransfusies, waarbij gestreefd wordt naar een hemoglobine S (HbS)-percentage van kleiner dan 30%. Bij kinderen wordt bij minder ernstige symptomen vaker besloten tot een transfusie.^{2,3,9,10} In een recente retrospectieve studie werd overigens geen verschil gezien tussen de behandelingsresultaten van een simpele transfusie en een wisseltransfusie. Dit betrof echter een

Tabel 1. Indicaties voor acute bloedtransfusie bij sikkelcelpatiënten.

Acute anemie
- aplastische crise
- acute sequestratie
- hemolytische crise
Acute-chestsyndroom
Acuut cerebrovasculair accident
Sepsis/multiorgaanfalen

kleine retrospectieve studie.¹³ Voor preventie van ACS zie verderop in dit artikel (chronische bloedtransfusies).

Acuut cerebrovasculair accident

Over de rol en de aard van transfusie in de acute fase van een CVA bestaat geen consensus. Transfusies na een acuut CVA lijken het neurologisch functioneren op lange termijn niet te beïnvloeden.¹⁴ In theorie lijkt transfunderen een manier om de perfusie en oxygenatie van hersenweefsel te verbeteren en zo de kans op irreversibele ischemie en verdere uitbreiding van het ischemisch gebied te voorkomen. Transfusie vindt meestal plaats in de vorm van wisseltransfusie. In een grote retrospectieve studie lijkt wisseltransfusie in de acute fase een betere preventieve werking te geven op een recidief CVA dan een simpele transfusie.¹⁵ Charache et al. noemen in een National Institute of Health (NIH)-richtlijn een CVA of dreigend CVA een absolute indicatie voor wisseltransfusie.¹⁰ Preventie van CVA's wordt besproken onder chronische transfusie-indicaties.

Sepsis/multiorgaanfalen

Bij acuut multiorgaanfalen (onder andere bij sepsis of ernstig trauma) wordt een wisseltransfusie met een streef HbS-percentage van <30% aanbevolen.⁹ Er is geen specifieke rol weggelegd voor transfusie bij de behandeling van infecties. Het is echter algemeen gebruik om wel te transfunderen bij ernstige infecties.⁹

Overige

Verskillende case reports maken melding van gunstige effecten van chronische bloedtransfusie bij priapisme en chronische ulcera van het onderbeen. In een recent overzichtartikel werd geen aanwijzing gevonden dat transfusies een effect hebben op het klinisch beloop van priapisme.¹⁶ Over het effect van transfusies op de genezing van ulcera zijn geen studies.



Figuur 1. Infiltratieve afwijkingen beiderzijds bij een homozygote sikkelcelpatiënt passend bij de diagnose 'acute-chestsyndroom'.

Techniek wisseltransfusies

Ten aanzien van de techniek van wisseltransfusies kan gekozen worden voor een geleidelijke geautomatiseerde erythrocytaferese waarbij gebruik wordt gemaakt van een fereseapparaat zoals die ook worden gebruikt bij plasma of leukafereze. De handmatige manier van wisselen gaat door allereerst 500 ml bloed af te nemen en 500 ml NaCl 0,9% terug te geven. Hierop wordt nogmaals 500 ml bloed afgenomen waarna 2 'packed cells' worden teruggegeven. Deze stappen kunnen nog 1 of 2 maal herhaald worden. Bij een volwassen patiënt zijn meestal 5 tot 6 'packed cells' nodig om tot een HbS <30% te komen. Bij kinderen is het transfusievolume ongeveer 50 ml/kg. Bij acute ferese-indicaties is het handig om een eindhematocriet na te streven van 0,30 l/l.

Electieve indicaties bloedtransfusie

Preoperatieve voorbereiding

Een prospectief, gerandomiseerd multicenteronderzoek bij patiënten met SCZ die voornamelijk keel-, neus- en oor (KNO)-, galblaas- en orthopedische chirurgie ondergingen, waarbij een agressief (streven naar HbS <31%) preoperatief transfusiebeleid werd vergeleken met een conservatief 'on top of transfusie' (streven naar een Hb van 6,2 mmol/l; daarbij was het gemiddelde HbS-concentratie <59%) transfusiebeleid, liet zien dat in beide groepen de frequentie van chirurgische complicaties en het ACS gelijk was, maar dat in de groep met het agressief

preoperatief transfusiebeleid tweemaal zoveel transfusiecomplicaties optraden.³ In deze studie werd niet onderzocht of het geheel achterwege laten van profylactische transfusies ook gerechtvaardigd was. Bij laagrisicoingrepen (zie *Tabel 2*) is geen preoperatieve transfusie noodzakelijk. Bij hoogrisicoingrepen wordt wel geadviseerd een wisseltransfusie met een streef-HbS van <30% uit te voeren. Bij patiënten die regulier een hoger Hb van 6,0 mmol/l hebben (bij samengestelde heterozygote sikkelcelpatiënten zoals patiënten met HbSC) wordt een wisseltransfusie aanbevolen, hierbij wordt gestreefd naar een HbS van meer dan 50%.⁹ Resultaten van studies onder Jehova's getuigen die transfusie weigeren (doch geen sikkelcelanemie hebben), suggereren dat het uitstellen van transfusies tot een Hb beneden 3,5-5,0 mmol/l, gevaarlijk kan zijn.^{17,18}

Zwangerschap

SCZ geeft een verhoogd risico op maternale en foetale sterfte.¹⁹ Een gerandomiseerd, prospectief onderzoek uit 1988 naar het effect van profylactisch transfunderen tijdens de zwangerschap, liet zien dat de sterfte van zowel moeder als kind in beide groepen gelijk was. Bij het profylactisch transfunderen werd gestreefd naar HbS <35% en een hematocriet van ongeveer 0,33. Wel werd er een significante reductie in pijnlijke crises en andere complicaties van SCZ waargenomen in de groep die profylactisch transfusies kreeg. Profylactische transfusies worden alleen aanbevolen bij zwangere vrouwen met een meerlingzwangerschap of een voorgeschiedenis van spontane abortussen.²⁰ Dit is in overeenstemming met de resultaten van een onderzoek uit 1988 waar werd geconcludeerd dat bij de laatste 2 groepen profylactisch transfunderen de foetale en maternale sterfte vermindert.¹⁹

Chronische indicaties bloedtransfusie

Preventie cerebrovasculaire accidenten

Een CVA (hier wordt bedoeld: bloedige en niet-bloedige) komt bij 11% van de patiënten met SCZ voor met de hoogste incidentie bij kinderen met HbSS tussen de leeftijd van 2 en 9 jaar.^{21,22} In een aantal klinische onderzoeken is aangetoond dat herhaling van CVA voorkomen kan worden door een chronisch transfusieprogramma, waarbij gestreefd wordt naar HbS <30%.²³⁻²⁶ In een gerandomiseerd klinisch onderzoek bij kinderen met een verhoogd risico op een CVA (geïdentificeerd door middel van transcraniale dopplerechografie) kon

door de behandeling met chronische bloedtransfusie de incidentie van CVA's zeer sterk gereduceerd worden in vergelijking met kinderen zonder transfusies.²⁷ De duur van het chronische transfusieprogramma is aan discussie onderhevig. In diverse onderzoeken komt een verhoogd risico op CVA's naar voren na het staken van de transfusies.²⁸⁻³⁰ Dit suggereert dat een levenslang transfusieprogramma noodzakelijk is. Er zijn echter ook rapportages over kinderen met SCZ bij wie de transfusies, die gegeven werden ter preventie van CVA, bij het bereiken van de volwassen leeftijd probleemloos werden gestaakt.³⁰ Het transfusieprogramma kan in de loop van de behandeling mogelijk wel minder intensief worden nadat kinderen de volwassen leeftijd hebben bereikt en 4 jaar geen recidief hebben gehad. In een studie uit 1992 deden zich, bij een streef-HbS van <50%, bij patiënten die de afgelopen 4 jaar neurologisch stabiel waren geweest geen nieuwe CVA's voor.³¹

Voor chronische transfusietherapie bij 'stille infarcten' (geen symptomen, slechts bewijs door middel van beeldvormende techniek) bestaan onvoldoende argumenten.

Preventie acute-chestsyndroom

Het ACS heeft een grote recidiefkans.⁹ De eerste keuze therapie bij de preventie van een recidief ACS is hydroxyurea. Voor patiënten met recidiverende episoden van ACS ondanks hydroxyurea wordt een chronisch (wissel)transfusieschema geadviseerd waarbij een HbS-percentage van <50% wordt nagestreefd. Daarbij wordt hetzelfde regime gebruikt als bij het beleid ter voorkoming van CVA's. In 2 klinische studies werd een sterke reductie in de incidentie van ACS gezien bij chronische transfusietherapie.^{32,33}

Preventie vaso-occlusieve crisen

De eerste keuze bij frequente vaso-occlusieve pijn-crisen is hydroxyurea dat in een gerandomiseerd onderzoek heeft bewezen het aantal opnames in verband met een vaso-occlusieve crisis te verminderen. Als deze behandeling faalt of niet verdragen wordt, kan in individuele gevallen besloten worden tot een chronisch transfusieschema. Hierbij moet sterk het nadeel van chronische transfusies gewogen worden. In onderzoeken naar het effect van chronische transfusies voor neurologische indicatie of zwangerschap bleek met transfusies het aantal crisen en episoden van ACS significant af te nemen.

Tabel 2. Classificatie van risico op postoperatieve complicaties bij sikkelcelpatiënten.

Laagrisicoingrepen
- oogoperaties
- tandheelkundige ingrepen
- huidchirurgie
Intermediair-risicoingrepen
- cholecystectomie
- sectio caesarea
- overige abdominale chirurgie
- curettage
- heupvervanging
Hoogrisicoingrepen
- cardiovasculaire chirurgie
- thoracotomie

Complicaties chronische transfusie bij sikkelcelziekte

Alloimmunisatie

De vorming van alloantistoffen is een frequent voorkomend fenomeen bij patiënten met SCZ.³⁴⁻⁴⁰ Een recent artikel rapporteerde over een frequentie van 76% gealloimmuniseerde patiënten in een groep van regelmatig getransfundeerde patiënten (HbSS) in Groot-Brittannië.³⁵

Het voorkomen van alloantistoffen is afhankelijk van het aantal transfusies en de mate waarin het bloed gematcht is. Antigeenverschillen tussen de voornamelijk blanke donorpopulatie en patiënten met SCZ van (oorspronkelijk) Afrikaanse afkomst maken het risico van antistofvorming.³⁷

Er zijn geen gecontroleerde studies, welke het effect van matchen op het voorkomen van alloantistoffen hebben onderzocht. Een drietal observationele studies ondersteunt het matchen op het volledige rhesusfenotype en Kell.^{17,20,25} SCZ-patiënten zijn zeer gevoelig voor de gevolgen van een parvovirus B19-infectie. Voor patiënten die parvovirus B19 IgG-negatief zijn, wordt parvovirus B19-negatief bloed aanbevolen.^{34,37,41} Het matchen voor rhesusfenotype, K, S, Fya en Fyb bleek in een retrospectieve studie onder 86 patiënten het risico van alloimmunisatie naar nul te reduceren. De kosten hiervan waren echter 1,8 keer hoger dan het standaard matchen (voor ABO en rhesus-D).⁴²

IJzerstapeling

IJzerstapeling treedt bij patiënten met SCZ alleen op als gevolg van transfusies. Er is geen sprake van een toegenomen ijzerresorptie zoals bij patiënten met thalassemie. IJzerstapeling treedt in de regel op



Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een ongecompliceerde sikkelcelcrise is geen indicatie voor bloedtransfusie/erytroferese.
2. Bij transfusie van een sikkelcelpatiënt moet een hematocriet van $>0,30$ l/l vermeden worden in verband met de snel oplopende viscositeit van het bloed.
3. Als preoperatieve maatregel voor intermediair-risicoingrepen bij sikkelcelziekte volstaat een on-toptransfusie met een streefhemoglobineconcentratie van $6,0$ mmol/l.
4. Bij een acute-chestsyndroom met hypoxie bestaat een acute indicatie voor transfusie of wisseltransfusie/erytroferese.

na 25 'packed cells' wat meestal correspondeert met een ferritine van >1.000 ug/l. Ferritine is een onbetrouwbare maat voor de ijzerstapeling in de lever maar kan wel in de individuele patiënt goed als marker en maat voor de progressie van de ijzerstapeling worden gebruikt. Ijzerstapeling leidt op lange termijn tot levercirrose en endocriene stoornissen waarbij hypogonadisme het meest op de voorgrond staat. Cardiomyopathie op basis van ijzerstapeling komt bij sikkelcelpatiënten in tegenstelling tot thalassemiepatiënten veel minder vaak voor. Voor de behandeling van ijzerstapeling kan gekozen worden uit deferoxamine, waarmee reeds lang ervaring bestaat maar subcutaan geïnfundeerd moet worden gedurende 8-12 uur per dag, of deferasirox, dat oraal kan worden ingenomen en in een vergelijkende studie even effectief lijkt.⁴³ Verminderde nierfunctie is een belangrijke contra-indicatie voor deferasirox bij sikkelcelpatiënten terwijl patiënten die behandeld zijn met deferoxamine jaarlijks geëvalueerd dienen te worden op oog- en gehoorsschade.

Conclusie

SCZ is een gecompliceerde aandoening met een scala aan acute en chronische complicaties die samenhangen met chronische hemolytische anemie en microvasculaire vaso-occlusie. Indicaties voor bloedtransfusie kunnen worden onderverdeeld in indicaties voor acute bloedtransfusie, electieve bloedtransfusie en chronische bloedtransfusie. Acute bloedtransfusie bij SCZ is geïndiceerd bij ernstige anemie, zoals bij een aplastische crisis, acute sequestratie of ernstige hemolyse, de behandeling van een ACS en de behandeling van een CVA. Een ongecompliceerde pijnlijke crisis is geen indicatie voor bloedtransfusie bij sikkelcelpatiënten. Electieve transfusie-indicaties zijn preoperatieve voorbereiding en specifieke situaties in de zwan-

gerschap, zoals meerling zwangerschap of een voorgeschiedenis met meer dan 1 spontane abortus. Chronische indicaties betreffen de preventie van een CVA bij patiënten met een hoog risico op een CVA of eerder doorgemaakt CVA. Daarnaast worden sommige patiënten chronisch getransfundeerd ter preventie van recidiverend chestsyndroom. Om alloïmmunisatie en ijzerstapeling te voorkomen dient een restrictief beleid ten aanzien van bloedtransfusies gevolgd te worden, maar kunnen bloed- of wisseltransfusies in een aantal hierboven besproken sikkelcelspecifieke klinische situaties levensreddend zijn.

Referenties

1. Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:803-26.
2. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J Jr, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003;123:359-65.
3. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1995;333:206-13.
4. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant females with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988;319:1447-52.
5. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
6. Adams RJ, Brambilla D. The Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005;353:2769-78.
7. Styles LA, Abboud M, Larkin S, Lo M, Kuypers FA. Transfusion prevents acute chest syndrome predicted by elevated secre-

- tory phospholipase A2. *Br J Haematol* 2006;136:343-4.
8. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:422-7.
 9. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(1 Suppl 1):5-13.
 10. Charache S, Lubin B, Reid CD. Management and therapy of sickle cell disease. No. 92-2117. Washington, DC: US department of Health and Human Service, National Institutes of Health Publication, 1992;p20.
 11. Emre U, Miller ST, Gutierrez M, Steiner P, Rao SP, Rao M. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1995;127:901-4.
 12. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease: National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1855-65.
 13. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, Billet HH. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia in adults. *Transfusion* 2009;49:863-8.
 14. Ohene-Frempong K. Stroke in sickle cell disease: demographic, clinical, and therapeutic considerations. *Semin Hematol* 1991;28:213-9.
 15. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006;149:710-2.
 16. Merritt AL, Haiman C, Henderson OC. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *CJEM* 2006;8:119-22.
 17. Swerdlow PS. Red cell transfusion in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:48-52.
 18. Pearlman ES, Ballas SK. When to transfuse blood in sickle cell disease? Lessons from Jehovah's Witnesses. *Ann Clin Lab Sci* 1994;24:396-400.
 19. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion* 1994;34:396-401.
 20. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease, a randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988;319:1447-52.
 21. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993;81:1109-23.
 22. Powars DR. Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2000;108:666-78.
 23. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-94.
 24. Lusher JM, Haghhighat H, Khalifia AS. A prophylactic transfusion program for children with sickle cell anemia complicated by CNS infarction. *Am J Hematol* 1976;1:265-73.
 25. Sarnaik S, Soorya D, Kim J, Ravindranath Y, Lusher J. Periodic transfusions for sickle cell anemia and CNS infarction. *Am J Dis Childhood* 1979;133:1254-7.
 26. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, Kim HC, Halus J, Reivich M, et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1984;63:162-9.
 27. Russell MO, Goldberg HI, Reis L, Friedman S, Slater R, Reivich M, et al. Transfusion therapy for cerebrovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Pediatr* 1976;88:382-7.
 28. Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL, Mulhern RK, Langston JW, Day SW, et al. High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1991;118:337-78.
 29. Wilimas J, Goff JR, Anderson HR Jr, Langston JW, Thompson E. Efficacy of transfusion therapy for one to two years in patients with sickle cell disease and cerebrovascular accidents. *J Pediatr* 1980;96:205-8.
 30. Rana S, Houston PE, Surana N, Shalaby-Rana EI, Castro OL. Discontinuation of long-term transfusion therapy in patients with sickle cell disease and stroke. *J Pediatr* 1997;131:757-60.
 31. Cohen AR, Martin MB, Silber JH, Kim HC, Ohene-Frempong K, Schwartz E. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1992;79:1657-61.
 32. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al. Impact of chronic transfusion on the incidence of pain and ACS during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle cell anemia. *J Pediatr* 2001;139:785-9.
 33. Hankins J, Jeng M, Harris S, Li CS, Liu T, Wang W. Chronic transfusion therapy for children with SCD and recurrent acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:258-61.
 34. Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, Olivieri N, Driscoll C, Pegelow CH, et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2001;41:1086-92.
 35. Olujohungbe A, Hambleton I, Stephens L, Serjeant B, Serjeant G. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. *Br J Haematol* 2001;113:661-5.
 36. Moreira Júnior G, Bordin JO, Kuroda A, Kerbauy J. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. *Am J Hematol* 1996;52:197-200.
 37. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990;322:1617-21.
 38. Luban NL. Variability in rates of alloimmunization in different groups of children with sickle cell disease: effect of ethnic background. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:314-9.
 39. Cox JV, Steane E, Cunningham G, Frenkel EP. Risk of



allimmunization and delayed hemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. Arch Intern Med 1988;148:2485-9.

40. Sarnaik S, Schornack J, Lusher JM. *The incidence of development of irregular red cell antibodies in patients with sickle cell anemia. Transfusion 1986;26:249-52.*

41. Ambruso DR, Githens JH, Alcorn R, Dixon DJ, Brown LJ, Vaughn WM, et al. *Experience with donors matched for minor blood group antigens in patients with sickle cell anemia who are receiving chronic transfusion therapy. Transfusion 1987;27:94-8.*

42. Tahhan HR, Holbrook CT, Braddy LR, Brewer LD, Christie JD. *Antigen-matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. Transfusion 1994;34:562-9.*

43. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. *A randomised comparison of deferasirox and deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. Br J Haematol 2007;136:501-8.*

Ontvangen 30 juni 2009, geaccepteerd 28 juli 2009.

Correspondentieadres

Dhr. dr. B.J. Biemond, internist-hematoloog

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Tel.: 020 566 57 85
E-mailadres: bj.biemond@amc.nl

Dhr. dr. J.L.H. Kerkhoffs, transfusiespecialist en internist-hematoloog

Sanquin Bloedbank Regio Zuidwest
Afdeling KCD en O&O
Plesmanlaan 1a
2333 BZ Leiden

HagaZiekenhuis
Afdeling Hematologie
Leyweg 275
2545 CH Den Haag

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.