

Nieuwe behandeling van sikkelcelziekte bij kinderen

Auteurs M. Peters en H. Heijboer

Trefwoorden sikkelcelziekte, bloedtransfusie, hydroxyureum, beenmergtransplantatie.

Samenvatting

Voor kinderen met sikkelcelziekte zijn op het ogenblik drie belangrijke therapeutische opties beschikbaar: bloedtransfusie, hydroxyureum en beenmergtransplantatie. De voor- en nadelen moeten per individuele patiënt afgewogen worden. Leeftijd, complicaties, de aanwezigheid van chronische orgaanschade, medicatie-'compliance' en de beschikbaarheid van een HLA-identieke

donor behoren in deze afweging meegenomen te worden. Bij recidiverende botpijnen en 'acute chest syndroom' is hydroxyureum de eerste keuze van therapie. Bij een symptomatisch of asymtomatisch CVA is de eerste keuze het starten met een chronisch bloedtransfusieschema.

(Ned Tijdschr Hematol 2004;1(4):155-161)

Inleiding

Sikkelcelziekte (SCZ) is wereldwijd de belangrijkste hemoglobinopathie. SCZ wordt veroorzaakt door een puntmutatie in het gen dat codeert voor de β -keten van het hemoglobine, die leidt tot het ontstaan van hemoglobine S (HbS). In Nederland is 10-25% van de negroïde bevolking drager van het sikkelcelgen. Mensen 'at risk' zijn diegenen die oorspronkelijk uit Suriname, de Nederlandse Antillen, West-Afrika en delen van Turkije en Marokko komen. Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 40-60 kinderen met SCZ geboren.

Het klinische beeld van SCZ bestaat uit frequent voorkomende en vaak heftige botpijnen ten gevolge van vaso-occlusie, het bestaan van chronische hemolytische anemie en een verhoogde gevoeligheid voor kapselbacteriën door functionele hypo- of asplenie. Ernstige vaso-occlusieve complicaties zijn 'acute chest syndrome' en herseninfarct. 'Acute chest syndrome' is de belangrijkste doodsoorzaak bij SCZ op kinder- en volwassen leeftijd (indien op de kindereleeftijd vanaf het stellen van de diagnose penicillineprofylaxe wordt gebruikt). Recidiverende episodes kunnen ernstige longfibrose veroorzaken. De incidentie van fataal 'acute chest syndrome' is 12,8 per 100 patiëntjaren.¹ Ongeveer 10% van de kinderen met homozygote SCZ maakt een klinisch manifest

herseninfarct door.² Door introductie van nieuwe technieken zoals MRI/MRA is nu duidelijk geworden dat daarnaast 20-30% een asymptomatisch herseninfarct ontwikkelt.¹

De behandeling van SCZ bestaat uit tal van preventieve (vaccinatie tegen pneumococcon, profylactisch antibioticumgebruik en voldoende vochttoevoer), ondersteunende (pijnbestrijding, hyperhydratie, zuurstof toediening en laagdrempelig gebruik van antibiotica) en uit een beperkt aantal therapeutische maatregelen. De belangrijkste therapeutische maatregelen zijn bloedtransfusie, hydroxyureummedicatie en beenmergtransplantatie. In dit artikel worden werkingsmechanismen, indicaties en complicaties van deze therapieën voor SCZ besproken.

Bloedtransfusie

Ongeveer 50% van alle patiënten met SCZ ontvangt gedurende het leven één of meer transfusies met rode bloedcellen, 5-10% staat op een chronisch bloedtransfusieschema.⁴ Er is echter slechts een klein aantal gerandomiseerde studies gepubliceerd waarbij het klinische effect van transfusies is onderzocht. De belangrijkste indicaties staan vermeld in *Tabel 1* op pagina 156.

Tabel 1. Indicaties voor erythrocytentransfusie aan kinderen met sikkelcelziekte (SCZ).

Correctie Hb-gehalte	Miltsequestratie Leversequestratie Aplastische crisis Hemolytische crisis Ongecompliceerde chirurgische ingrepen
Wisseltransfusie	Herseneninfarct of TIA 'Acute chest syndrome' Malaria Acuut multiorgaanfalen Priapismus*
Chronisch bloedtransfusie schema	Preventie van herseneninfarct bij abnormale TCD Preventie van recidief herseneninfarct Preventie van recidief miltsequestratie Chronisch hartfalen, nierinsufficiëntie Osteonecrose** Ulcus cruris**
<p>* Effectiviteit is niet bewezen, gevaar voor ontwikkeling neurologische complicaties. ** Effectiviteit is niet bewezen. TCD= transcranieële Doppler-echografie</p>	

Doel van transfusie kan zijn:

1. Correctie van het Hb-gehalte;
2. Acute reductie van het aantal sikkelcellen (wisseltransfusie);
3. Chronische reductie van het aantal sikkelcellen.

Ad 1. Correctie van het Hb-gehalte

Ten gevolge van de chronische hemolyse varieert het Hb-gehalte bij SCZ-patiënten tussen de 4 en 6 mmol/l. Milt- of leversequestratie, aplastische of hemolytische crisis kunnen plotseling een sterke daling van het Hb-gehalte veroorzaken, waardoor een levensbedreigende situatie ontstaat. Miltsequestratie treedt op in de periode dat de milt nog niet volledig geïnfarceerd is (1-3 jaar). Een aplastische crisis kan ontstaan na een periode van hyperhemolyse of door infectie met parvovirus B19.

Het transfusiebeleid in de peri-operatieve situatie is gebaseerd op verschillende kleine studies. De grootste studie waarbij het effect op de postoperatieve complicaties door wisseltransfusie (streefwaarde: HbS<30%) in de preoperatieve periode vergeleken werd met de complicaties die ontstonden na een enkelvoudige transfusie (streefwaarde: Hb>6 mmol/l), was een gerandomiseerde studie.⁵ In deze

studie (551 kinderen met SCZ die 604 ingrepen ondergingen) werd geen verschil in postoperatieve complicaties gezien. Algemene beleidsregel is momenteel dat bij kleine, ongecompliceerde chirurgische ingrepen een enkelvoudige transfusie gegeven wordt ter correctie van het Hb-gehalte tot 6 mmol/l en dat een wisseltransfusie alleen geïndiceerd is bij gecompliceerde chirurgie (zoals cardiochirurgie, grote orthopedische chirurgie, et cetera).⁶

Ad 2. Acute reductie van het aantal sikkelcellen (wisseltransfusie)

Door wisseltransfusie kan het percentage sikkelcellen in korte tijd tot onder de 30% gebracht worden. Hierdoor wordt het proces van vaso-occlusie tot staan gebracht. De ratio hierachter is dat de dragers of draagsters, waarbij het percentage sikkelcellen ongeveer 30% bedraagt, geen klinisch manifeste klachten hebben. Wisseltransfusie is geïndiceerd in een aantal levensbedreigende situaties, zoals acuut herseneninfarct met neurologische verschijnselen en 'acute chest syndrome' met ernstige hypoxie (zie *Tabel 1*).

Wisseltransfusie is eveneens de behandeling van keuze in geval van hyperhemolyse bij malaria. Hierdoor

wordt de anemie bestreden en worden tegelijkertijd de beschadigde, geïnfecteerde erythrocyten verwijderd.⁷

In tegenstelling tot het positieve effect van bloed- en wisseltransfusie bij herseninfarct of 'acute chest syndrome', is het effect van bloed- en wisseltransfusie op de ernst en duur van een pijnlijke crise of priapismus niet aangetoond.

Ad 3. Chronische reductie van het aantal sikkelcellen

In geval van een chronisch bloedtransfusieschema wordt door erythrocytentransfusies met 10-15 ml/kg in een frequentie van eenmaal per drie à vier weken, het HbS-percentage onder de 30% gehouden. De belangrijkste indicatie voor een chronisch bloedtransfusieschema is de preventie van een recidiverend herseninfarct en tegenwoordig ook de preventie van een primair herseninfarct (zie *Tabel 1* op pagina 156).^{8,9}

Adams et al. toonden in 1990 voor het eerst de waarde aan van het verrichten van transcraniële Dopplerechografie (TCD) bij kinderen met SCZ. Met TCD worden stroomsnelheden gemeten in de arteriële cerebrale circulatie. Veertig procent van de kinderen met verhoogde cerebrale stroomsnelheden ontwikkelde een klinisch manifest herseninfarct gedurende een gemiddelde observatieperiode van 29 maanden.¹⁰ Door seriële metingen van cerebrale stroomsnelheden, gebruik makend van TCD, en het starten van een chronisch bloedtransfusieschema bij abnormale waarden, is het mogelijk geworden om een klinisch manifest herseninfarct te voorkomen. Een probleem is, dat het niet duidelijk is wat de duur moet zijn van een chronisch bloedtransfusieschema bij de primaire preventie van een symptomatisch herseninfarct.

Andere indicaties voor een chronisch bloedtransfusieschema zijn preventie van recidiverend 'acute chest syndrome' en reductie van het aantal pijnlijke crises. Hydroxyureum is voor deze laatste indicatie de eerste keuze van behandeling.

Complicaties van bloedtransfusie

De belangrijkste complicaties van bloedtransfusie zijn ijzerstapeling, allo-immunisatie en het overbrengen van virale infecties. Bij kinderen is ook het vinden van een veneuze toegang een probleem.

Ijzerstapeling veroorzaakt op de lange duur levercirrose en hartfalen waardoor een aanzienlijke stijging van de morbiditeit en reductie van de levensverwachting optreedt. Goede 'compliance' van chelatietherapie in de vorm van subcutaan toegediende desferrioxamine is van levensbelang.¹¹ Orale ijzerbindingstherapie in de vorm van deferiprone is min-

der effectief op het voorkomen van levercirrose.¹² Het effect van subcutane en orale combinatietherapie wordt momenteel onderzocht.¹³

Het ontstaan van anti-K-, anti-E- of anti-C-erythrocytenantistoffen treedt bij 18-36% van de kinderen met SCZ op.¹⁴ Hierdoor kunnen levensbedreigende hemolytische transfusiereacties ontstaan. Het is om die reden geïndiceerd om bij alle SCZ-patiënten een uitgebreide rode-bloedcelfenotypering (voor ABO, Rh, K, Kidd, Duffy, Lewis, en MNSs) te verrichten, bij voorkeur vóór aanvang van de eerste transfusie. Transfusies kunnen daardoor gematched worden voor ABO, Rh, en K en in geval van allo-antistofvorming uitgebreider gematched worden.

Dankzij een groot aantal preventieve maatregelen is het gevaar op transfusiegemediteerde infecties in westerse landen zeer klein geworden.⁶ In Nederland is het risico van hepatitis B 1:800.000 donoreenheden en het risico van hepatitis C 1:3 miljoen donoreenheden. Binnenkort is het zelfs mogelijk om parvovirus-vrij bloed te transfunderen.

Regelmatig onderzoek naar transfusiegemediteerde virale infecties is geïndiceerd bij multi-transfusékinderen met SCZ, zeker indien zij transfusies in niet-westerse landen hebben ontvangen.

Hydroxyureum

Werking

Het gunstige effect van hydroxyureum op SCZ wordt veroorzaakt door een aantal mechanismen:

1. Remming van intracellulaire polymerisatie van HbS door gemengde hybridemoleculen ($\alpha_2\beta^s\gamma$) met een hogere oplosbaarheid dan HbS;
2. Vermindering van adhesie van de sikkelcel aan het endotheel;
3. Myelosuppressieve werking waardoor het aantal neutrofiële granulocyten daalt;
4. Veranderingen in de rheologische eigenschappen van HbS-bevattende erythrocyten.

Hematologische veranderingen en toxiciteit

In 1999 werd de fase-I/II-multicenter-trial (HUG-KIDS) bij 84 kinderen met SCZ in de leeftijd van 5-15 jaar gepubliceerd.¹⁵ De eindpunten van deze studie waren hematologische veranderingen en veiligheid. Hydroxyureum veroorzaakte een stijging van het HbF- en van het Hb-gehalte. Het effect was het meest uitgesproken bij kinderen met een hoger Hb- en HbF-gehalte vóór aanvang van de behandeling. De kortetermijntoxiciteit bij kinderen is overeenkomstig aan die bij volwassenen en bestaat uit

Tabel 2. Indicaties voor beenmergtransplantatie volgens de 'British Paediatric Haematology Forum'-criteria (Davies, 1993).¹⁹

Inclusiecriteria:

- Leeftijd < zestien jaar en beschikbare HLA-identieke donor sib.
- Eén of meer van de volgende complicaties:
 - SCZ-gerelateerde neurologische schade, herseninfarct of subarachnoïdale bloeding;
 - meer dan twee episodes van 'acute chest syndrome' en stadium I van chronische sikkellongziekte;
 - recidiverende, invaliderende, pijnlijke crises;
 - problemen die gerelateerd zijn aan toekomstige medische zorg, bijvoorbeeld het ontbreken van de mogelijkheid om adequaat gescreend bloed te ontvangen.

Exclusiecriteria:

- Donor met ernstige hemoglobinopathie.
- Eén of meer van de volgende complicaties:
 - 'Karnofsky performance score' <70%;
 - sterk verminderde intelligentie;
 - matige/ernstige portale fibrose;
 - glomerulaire filtratiefraction <30%;
 - stadium-III- en -IV-sikkellongziekte;
 - cardiomyopathie;
 - HIV-infectie.

een milde beenmergremming met kortdurende, dosis afhankelijke neutropenie. Echter, langetermijnbijwerkingen bij kinderen zijn nog niet goed bekend. Mogelijke langetermijnbijwerkingen zijn groeiremming en hemato-oncologische maligniteiten. Recent werd bij een in vitrostudie via de VDJ-assay een toename van de mutatiefrequentie aangetoond bij kinderen die gedurende 7-30 maanden met hydroxyureum behandeld waren.¹⁶

Klinische effectiviteit

Bij kinderen is er tot nu toe een tiental kleine, open studies verricht naar de klinische effectiviteit van hydroxyureum. Ferster et al. publiceerden in 2001 het langetermijneffect bij 93 patiënten met SCZ, waarvan 87 kinderen.¹⁷ De mediane leeftijd bedroeg 7 jaar en de mediane follow-upperiode 3,5 jaar. Het aantal opnames, de opnameduur, de frequentie van 'acute chest syndrome' en van het aantal pijnlijke crises namen significant af tijdens gebruik van hydroxyureum. De dosering die in deze studie werd gebruikt bedroeg maximaal 25 mg/kg/d. Bij deze dosering was de toxiciteit minimaal.

Uit de verschillende studies kan geconcludeerd worden dat hydroxyureum bij kinderen met SCZ net zo effectief is als bij volwassenen. Hydroxyureum veroorzaakt ook een daling van het aantal pijnlijke cri-

ses en het optreden van 'acute chest syndrome', alsmede een reductie van het aantal transfusies. Er is echter geen bewijs dat hydroxyureum een daling veroorzaakt in het ontstaan van een (recidief) herseninfarct of dat het de SCZ-gerelateerde mortaliteit doet beïnvloeden.

Tot nu toe is de ervaring van toediening van hydroxyureum aan zeer jonge kinderen met SCZ beperkt. Het starten van behandeling op zeer jonge leeftijd (vanaf zes maanden) doet de orgaanschade niet voorkómen.¹⁸

Beenmergtransplantatie

Beenmergtransplantatie (BMT) is de enige beschikbare curatieve behandeling van SCZ. Het is van groot belang om een goede patiëntselectie uit te voeren voorafgaand aan BMT. Het doel hiervan is om de kinderen te identificeren die het meest gebaat zijn bij een dergelijke behandeling en degenen die een onacceptabel hoog risico op bijwerkingen lopen van behandeling uit te sluiten. In 1993 werden in Engeland de 'British Paediatric Haematology Forum'-criteria vastgesteld voor een dergelijke selectie (zie *Tabel 2*).¹⁹ In de Verenigde Staten worden vergelijkbare criteria gehanteerd, echter met een bredere indicatiestelling (onder andere erythrocyten allo-immunisatie bij chronisch transfusieschema en oste-

Aanwijzingen voor de praktijk

Op grond van de beschikbare literatuurgegevens kunnen de volgende richtlijnen voor klinische besluitvorming bij de behandeling van kinderen met SCZ gehanteerd worden:

1. Kind met doorgemaakt CVA: bloedtransfusieschema (minimaal 3 jaar), BMT.
2. Kind met afwijkende TCD-uitkomst, vaatstenose met MRA: bloedtransfusieschema (duur onduidelijk).
3. Kind met recidiverend 'acute chest syndrome': hydroxyureum, BMT bij falen van behandeling met hydroxyureum.
4. Kind met recidiverende, ernstige pijnlijke crises: hydroxyureum, bloedtransfusieschema bij falen van behandeling met hydroxyureum, BMT bij falen van behandeling met hydroxyureum en/of bloedtransfusieschema.

onecrose van multipale gewrichten). Op dit ogenblik vindt in Nederland een herziening plaats van deze criteria, vooral om te bezien of er plaats is voor BMT bij kinderen met een stil cerebraal infarct.

Geschat wordt dat minder dan 10% van de kinderen met SCZ aan deze criteria voldoet, waarvan bij slechts 15% een HLA-identieke donor beschikbaar is.²⁰ Wereldwijd hebben ongeveer 150 kinderen met SCZ een BMT ondergaan. Alle kinderen uit de drie belangrijkste studies ontvingen conditionering met busulphan 14-16 mg/kg en cyclofosfamide 200 mg/kg.²¹⁻²³

Overleving

De totale overleving varieerde tussen de 92 en 94%, terwijl de gebeurtenisvrije overleving tussen de 75 en 84% varieerde (bij een gemiddelde follow-up van 6-11 jaar). Mortaliteit in de drie studies werd veroorzaakt door acute en chronische 'graft-versus-host' (GVH-)ziekte (n=5), intracranieële bloeding (n=1) en 'sudden death' (n=1).

Engraftment, rejectie

Primair graftfalen bedroeg gemiddeld slechts 3% in deze studies. De cumulatieve incidentie van 'graft rejectie' bedroeg echter 10-18%, gepaard gaande met autologe reconstitutie. Enkele patiënten hadden stabiel gemengd chimerisme, die allen asymptomatisch voor SCZ waren.

Toxiciteit

Patiënten met SCZ hebben een verhoogd risico op neurologische complicaties na BMT, vooral convul-

sies en intracranieële bloeding (ICH). In een studie uit 1995 bleken 7 van 21 kinderen neurologische complicaties te ontwikkelen (zes kinderen convulsies, drie kinderen ICH).²⁴ De totale incidentie van neurologische complicaties verschilde niet tussen kinderen met of zonder CVA voorafgaand aan de transplantatie. Mortaliteit en ICH-frequentie waren echter beduidend hoger in de eerstgenoemde groep. Significante acute GVH-ziekte (>graad 2) werd bij ongeveer 20% van de kinderen beschreven, maar was zelden ernstig. Chronische GVH-ziekte trad in de drie genoemde studies op in 15-20% en was ernstig in 6-8%. Deze complicatie is een belangrijke oorzaak van posttransplantatiemortaliteit die bij vier van de in totaal zeven overleden kinderen verantwoordelijk was voor het overlijden.

Langetermijneffecten, kwaliteit van leven

Verbetering van groei na BMT wordt beschreven door sommige onderzoekers. Fertiliteitsproblemen worden bij een meerderheid van de vrouwelijke SCZ-patiënten gezien: primaire amenorroe, vertraagde seksuele rijping en verhoogde gonadotropinespiegels. Bij de mannelijke patiënten toont de meerderheid normale seksuele ontwikkeling, hoewel sommige verhoogde gonadotropine- en verlaagde testosteronspiegels hadden. Vruchtbaarheid werd niet onderzocht. Te verwachten is dat door busulphantoxiciteit de vruchtbaarheid vaak gestoord zal zijn, zoals bekend is na BMT voor andere indicaties. Het is nog te vroeg om het post-BMT-risico op secundaire maligniteit te kunnen vaststellen bij kin-

deren met SCZ. Hoewel niet systematisch onderzocht, lijkt de kwaliteit van leven bij een meerderheid van de kinderen post-BMT goed te zijn, met uitzondering van die kinderen die chronische GVH-ziekte hadden ontwikkeld.

Nieuwe behandel mogelijkheden

Beenmergtransplantatie/stamceltransplantatie

Gezien het frequent ontbreken van een HLA-identieke donor sib bij kinderen met SCZ en indicatie voor BMT, zijn twee alternatieven in opkomst: BMT met een 'matched unrelated donor' (MUD) en stamceltransplantatie (SCT). Alleen van deze laatste behandelingsvorm zijn data beschikbaar voor kinderen met SCZ. Hoewel deze therapie veelbelovend kan zijn, zijn op dit ogenblik nog onvoldoende gegevens beschikbaar en dient toepassing slechts in het kader van klinische studies plaats te vinden. Ter vermindering van het aantal complicaties ten gevolge van SCT/BMT bij SCZ, kan gebruik gemaakt worden van non-myeloablatieve conditionering. Enkele patiënten zijn beschreven met succesvolle engraftment, gebruikmakend van dit mildere regime. Verder onderzoek hiernaar bij SCZ is zeker gerechtvaardigd. Kanttekening hierbij is het feit dat patiënten met SCZ, zelfs met conventionele conditionering, een tendens vertonen tot rejectie.

Korte-keten-vetzuren

Toediening van het korte-keten-vetzuur butyraat kan bij SCZ-patiënten HbF-productie induceren. De respons bij één à twee maandelijks intraveneuze stoottherapieën gedurende vier dagen bleek goed in één studie. De respons van de therapie is echter niet goed voorspelbaar bij oraal gebruik. Totdat goede orale preparaten beschikbaar zijn, is behandeling van SCZ-patiënten met korte-keten-vetzuren vooralsnog niet aangewezen.

Medicatie met invloed op de zuurstofbinding, de membraan en de adhesie van de erythrocyt

Een aantal preklinische studies is verricht met medicamenten met invloed op de zuurstofbinding, de membraan en de adhesie van de erythrocyt, al dan niet in combinatie met hydroxyureum. Van stikstofoxide is aangetoond, zowel in vitro als in vivo, dat het de zuurstofaffiniteit van HbS bij mensen verhoogt.²⁵ Klinische effectiviteit en langetermijntoxiciteit zijn nog onbekend. Middelen die dehydratie van HbS-bevattende erythrocyten voorkomen, zijn onder andere clotrimazol en magnesium.²⁶ Clotrimazol is echter te toxisch. De Franceschi et al. beschrijft wel

een mogelijk gunstig effect van magnesium bij de reductie in frequentie van pijnlijke crises.²⁶ In één pilotstudie werd pijnreductie beschreven bij SCZ-patiënten die behandeld werden met RheothRx (poloxamer 188), dat de adhesie van sikkcelcellen aan het endotheel vermindert.²⁷

Gentherapie

Probleem bij de ontwikkeling van gentherapie voor de genezing van SCZ, is de inefficiënte transductie van hematopoëtische stamcellen met de beschikbare vectoren. De ontwikkeling van andere vectoren is gaande. Bovendien is globine-genregulatie uitermate complex en heeft het optreden van 'rearrangements' tot nu toe geleid tot falende expressie van het transgen. Alternatieve benadering wordt gezocht in gebruikmaking van het γ -globine-gen, waar mogelijk eenvoudiger regulatiemechanismen een rol spelen. De klinische toepasbaarheid van gentherapie bij SCZ zal zeker nog vijf jaar duren.

Conclusies

Er zijn drie belangrijke mogelijkheden voor de behandeling van kinderen met SCZ: bloedtransfusie, hydroxyureum en BMT. De 'voors en tegens' van elke benadering moeten afgewogen worden voor elke individuele patiënt. Hierbij zijn van belang: leeftijd, voorgeschiedenis en complicaties van de SCZ, aanwezigheid van orgaanschade, 'compliance', beschikbaarheid van een HLA-identieke donor sib, teruggang naar het land van herkomst en keuze door ouder en kind.

Referenties

1. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood* 1994;84:643-9.
2. 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.
3. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, Wang WC, Bello JA, Miller ST, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood* 2002;99:3014-8.
4. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moehr J, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood* 1990;76:1431-7.
5. 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. *The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. N Engl J Med* 1995;333:206-13.
6. *Conceptrichtlijn Bloedtransfusie 2002*; ISBN: 90-6910-244-7.
7. Newton CR, Warn PA, Winstanley PA, Peshu N, Snow RW, Pasvol G, et al. Severe anaemia in children living in a malaria endemic area of Kenya. *Trop Med Int Health* 1997;165-78.
8. Pegelow CH, Adams RJ, McKie V, Abboud M, Berman B, Miller ST, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995;126:896-9.
9. 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.
10. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992;326:605-10.
11. Treadwell MJ, Weissman L. Improving adherence with deferoxamine regimens for patients receiving chronic transfusion therapy. *Semin Hematol* 2001;38 (Suppl 1):77-84.
12. Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelating therapy with deferoxamine for thalassemia major. *N Engl J Med* 1998;339:417-23.
13. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells, Molecules and Disease* 2002;28:196-208.
14. 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.
15. Kinney TR, Helms RW, O'Bransky EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Pediatric Hydroxyurea Group. Blood* 1999;94:1550-4.
16. Hanft VN, Fruchtman SR, Pickens CV, Rosse WF, Howard TA, Ware RE. Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. *Blood* 2000;95:3589-93.
17. Ferster A, Tahriri P, Vermynen C, Sturbois G, Corazza F, Fondou P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2001;97:3628-32.
18. Wang WC, Wynn LW, Rogers ZR, Scott JP, Lane PA, Ware RE. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001;139:790-6.
19. Davies SC. Bone marrow transplant for sickle cell disease - the dilemma. *Blood Reviews* 1993;7:4-9.
20. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Buchanan GR, Rogers ZR, et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996;2:100-104.
21. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996;335:369-76.
22. Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP, Vilmer G, Michel G, Lutz P, et al. Report of the French experience concerning 26 children transplanted for severe sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 1997;19 (Suppl 2):112-5.
23. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, Brichard B, Ninane J, Ferrant A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:1-6.
24. Walters MC, Sullivan KM, Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP, Johnson FL, et al. Neurologic complications after allogeneic marrow transplantation for sickle cell anemia. *Blood* 1995;85:879-84.
25. Head CA, Brugnara C, Martinez-Ruiz R, Kacmarek RM, Bridges KR, Kuter D, et al. Low concentrations of nitric oxide increase oxygen affinity of sickle erythrocytes in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1997;100:1193-8.
26. De Franceschi L, Bachir D, Galacteros F, Tchernia G, Cynober T, Neuberg D, et al. Oral magnesium pidolate: effects of long-term administration in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2000;108:284-9.
27. Adams-Graves P, Kedar A, Koshy M, Steinberg M, Veith R, Ward D, et al. RheothRx (poloxamer 188) injection for the acute painful episode of sickle cell disease: a pilot study. *Blood* 1997;90:2041-6.

Ontvangen 7 april 2004, geaccepteerd 27 mei 2004.

Correspondentieadres

Mw. dr. M. Peters, kinderarts-hematoloog
Mw. dr. H. Heijboer, kinderarts

Academisch Medisch Centrum
Emma Kinderziekenhuis
Postbus 226600
1100 DD Amsterdam
Tel: 020-5662727
E-mail: m.peters@amc.uva.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.