

Het meten van complicaties van sikkelcelziekte

Auteur X.W. van den Tweel

Trefwoorden complicaties, incidentie, kwaliteit van leven, prevalentie, sikkelcelziekte

Samenvatting

Op 28 mei 2009 promoveerde mw. drs. X.W. van den Tweel aan de Universiteit van Amsterdam op het promotieonderzoek, getiteld 'Het meten van complicaties van sikkelcelziekte', uitgevoerd op de afdeling Kinderhematologie van het Emma Kinderziekenhuis/Academisch Medisch Centrum

onder begeleiding van de promotoren dhr. prof. dr. T.W. Kuijpers en dhr. prof. dr. M. Offringa, en copromotor mw. dr. C.J. Fijnvandraat. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek beschreven.

(Ned Tijdschr Hematol 2009;6:240-2)

Inleiding

Sikkelcelziekte (SCZ) is een autosomaal recessieve aandoening, welke in Nederland met name voorkomt bij de negroïde populatie. De belangrijkste klinische kenmerken zijn chronische hemolytische anemie en microvasculaire occlusie.¹

Prevalentie en incidentie van sikkelcelziekte in Nederland

De risicopopulatie voor SCZ is in Nederland de laatste jaren toegenomen van 0,5 naar 1,7 miljoen.² Het doel van dit onderzoek was een inschatting te maken van het aantal kinderen in Nederland en van het aantal nieuwgediagnosticeerde kinderen met SCZ. Dit werd gedaan met behulp van de capture-recapturemethode waarbij gebruikt werd gemaakt van 2 bronnen, namelijk kinderartsen en laboratoria. Het aantal kinderen met SCZ in Nederland werd op 1 januari 2003 geschat op 621 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 532-709) en het aantal nieuwgediagnosticeerde patiënten in 4 jaar tijd op 358 (95% BI 303-413). Ongeveer 60% van de nieuwgediagnosticeerde kinderen was niet gemeld door een kinderarts. Tevens bleek dat 27% van de kinderen waarbij SCZ werd gediagnosticeerd niet in Nederland geboren was. Zij waren daarom gemist bij de hielprikscreening en bij deze kinderen werd de diagnose gesteld op basis van symptomen.

Leeftijd van diagnose en eerste symptomen

De hielprikscreening is nog in veel landen niet geïmplementeerd en derhalve is het belangrijk om de symptomen te herkennen. In deze studie worden de eerste symptomen en de leeftijd waarop de diagnose is gesteld, beschreven bij 88 kinderen met SCZ, waarvan 67 kinderen met hemoglobine (Hb)SS/HbS β^0 -thalassemie en 21 kinderen met HbSC/HbS β^+ -thalassemie. De diagnose werd bij 72% van de patiënten gesteld naar aanleiding van sikkelcel-specifieke symptomen, zoals botpijnen, geelzucht, bloedarmoede of een infectie. Bij 6% van de patiënten werd de diagnose gesteld naar aanleiding van een (potentieel) levensbedreigende eerste presentatie (pneumokokkensepsis/meningitis of acute milt-sequestratie). De mediane leeftijd waarop de diagnose werd gesteld was 25 maanden met een range van 7-142 maanden (mediane leeftijd 24 maanden bij HbSS/HbS β^0 -thalassemie en 45 maanden bij HbSC/HbS β^+ -thalassemie).^{3,4}

Ziekte-index voor sikkelcelziekte

SCZ is een zeer heterogene ziekte. Voor onderzoek naar de risicofactoren die een ernstig beloop van de ziekte voorspellen is een onderscheidende kwantitatieve index nodig, die patiënten classificeert op basis van de ernst van de ziekte. Wij hebben systematisch literatuuronderzoek verricht om alle ziekte-indices te identificeren die gebruikt zijn om de ernst van

SCZ te classificeren. In totaal werden de abstracts van 1.638 artikelen bekeken, waarvan 29 artikelen werden geïncludeerd. De indices bestonden uit 51 verschillende items (onder andere pijnlijke crise en herseninfarct). Het overgrote deel (87%) van de indices was niet gevalideerd naar moderne methodologische standaarden. In een vervolgstudie werd een ziekte-index voor kinderen ontwikkeld en gevalideerd. Deze index, die 20 items bevatte, werd gevalideerd in een cohort van 92 kinderen met SCZ.

Cerebrale bloeddorstroming

Bij 30% van de kinderen met SCZ zijn een of meerdere herseninfarcten zichtbaar bij MRI-onderzoek.⁵⁻⁷ Het grootste gedeelte van infarcten betreft zogenoemde stille infarcten, welke neuropsychologische stoornissen kunnen veroorzaken. Een toegenomen cerebrale bloeddorstroming zou een risicofactor kunnen zijn voor het ontwikkelen van deze infarcten. De bloeddorstroming in de hersenen van 24 kinderen met SCZ werd vergeleken met die van 12 gezonde kinderen. De bloeddorstroming werd gemeten met behulp van de CASL-MRI, een niet-invasieve methode. Er werd geen verschil gevonden in de gemiddelde snelheid in bloeddorstroming (in ml/100g/min) tussen patiënten (gemiddeld 77,6; standaarddeviatie (SD) 17,4) en controles (gemiddeld 76,4; SD 15,6). Wel bleek 58% van de patiënten een verschil in bloeddorstroming (>11,7 ml/100g/min) te hebben tussen de linker- en rechterhersen helft, hetgeen bij geen enkele controle voorkwam.⁸

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van zorg voor kinderen met SCZ wordt beïnvloed door het welzijn en de kwaliteit van leven van ouders/verzorgers. De kwaliteit van leven van 54 ouders/verzorgers van kinderen met SCZ is onderzocht en vergeleken met de kwaliteit van leven van 28 controles met dezelfde sociaaleconomische en etnische achtergrond en 700 gezonde autochtone Nederlanders. Uit dit onderzoek blijkt dat de kwaliteit van leven van de ouders/verzorgers van kinderen met SCZ op alle gebieden minder is dan die van de Nederlandse normpopulatie. Dit verschil kan deels worden verklaard door de lagere economische status en het grotere percentage eenoudergezinnen in deze allochtone groep. Daarom is in deze studie de kwaliteit van leven van ouders/verzorgers van kinderen met SCZ ook vergeleken met een sociaalecono-

mische controlegroep. Desondanks hadden ouders/verzorgers van kinderen met SCZ vaker depressieve gevoelens, waren minder vitaal, sliepen slechter, waren minder gelukkig en ondernamen minder dagelijkse activiteiten.⁹

Conclusie en toekomstperspectieven

Bijna 30% van de nieuwgediagnosticeerde kinderen is niet in Nederland geboren en wordt daarvoor gemist bij de hielprikscreening. Het screenen van adoptiekinderen en kinderen die op latere leeftijd in Nederland zijn komen wonen, zou dit probleem kunnen ondervangen. Meer dan de helft van de kinderen met SCZ heeft asymmetrie in bloeddorstroming tussen de linker- en de rechterhersen helft. Dit zou de ontwikkeling van een asymptomatisch infarct kunnen voorspellen. Een longitudinaal onderzoek is noodzakelijk om de betekenis van deze links-rechtsverschillen verder te onderzoeken. Verder blijkt dat de kwaliteit van leven van ouders/verzorgers van kinderen met SCZ verlaagd is op veel terreinen vergeleken met een controlegroep met dezelfde sociaal-economische achtergrond. Schuldgevoelens, te weinig slaap en beperkingen in de dagelijkse activiteiten door de verzorging van een chronisch ziek kind kunnen de oorzaak zijn van deze verminderde kwaliteit van leven. Nieuwe interventies, zoals psychologische begeleiding, zijn nodig om de kwaliteit van leven van deze ouders/verzorgers te verbeteren.

Referenties

1. Serjeant GR, Serjeant BE. *Sickle Cell Disease, Third edition.* Oxford University Press, USA, 2001.
2. Bolhuis PA, Page-Christiaens GC. *The advisory report 'Neonatal screening' from the Health Council of The Netherlands.* Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:2857-60.
3. Van den Tweel XW, Heijboer H, Fijnvandraat K, Peters M. *Identifying children with sickle cell anemia in a non-endemic country: age at diagnosis and presenting symptoms.* Eur J Pediatr 2006;165:581-2.
4. Heijboer H, Van den Tweel XW, Fijnvandraat K, Peters M. *Herkennen van kinderen met sikkelcelziekte in Nederland.* Ned Tijdschr Geneesk 2007;45:2498-501.
5. Wang WC, Langston JW, Steen RG, Wynn LW, Mulhern RK, Wilimas JA, et al. *Abnormalities of the central nervous system in very young children with sickle cell anaemia.* J Pediatr 1998;132:994-8.
6. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, Wang WC, Bello JA, Miller ST, et al. *Longitudinal changes in brain magnetic reso-*

nance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood* 2002;99:3014-8.

7. Steen RG, Emudianughe T, Hankins GM, Wynn LW, Wang WC, Xiong X, et al. Brain imaging findings in pediatric patients with sickle cell disease. *Radiol* 2003;228:216-25.

8. Van den Tweel XW, Nederveen AJ, Majoie CB, Van der Lee JH, Wagener-Schimmel L, Van Walderveen MA, et al. Cerebral blood flow measurement in children with sickle cell disease using continuous arterial spin labeling at 3.0-Tesla MRI. *Stroke* 2009;40:795-800.

9. Van den Tweel XW, Hatzmann J, Ensink E, Van der Lee JH, Peters M, Fijnvandraat K, et al. Quality of life of female caregivers of children with sickle cell disease: a survey. *Haematologica* 2008;93:588-93.

Ontvangen 22 juni 2009, geaccepteerd 1 juli 2009.

Correspondentieadres

Mw. dr. X.W. van den Tweel, AIOS kindergeneeskunde

Emma Kinderziekenhuis/Academisch Medisch Centrum
Afdeling Kindergeneeskunde

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

Tel.: 020 566 27 27

E-mailadres: x.w.vandentweel@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: Stichting ZonMW en
Stichting Steun Emma Kinderziekenhuis.

De nieuwe therapie voor de behandeling van chronische ITP bij volwassenen

Nplate® Samenstelling: romiplostim poeder voor oplossing voor injectie. **Afleveringsvorm:** Doos met 1 flacon van 250 of 500 µg romiplostim. **Farmacotherapeutische categorie:** antihemorrhagisch, ATC-code: B02BX04. **Indicaties en dosering:** volwassen patiënten met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) die splenectomie hebben ondergaan en die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulines). Nplate kan overwogen worden als tweedelijnsbehandeling bij volwassen patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is. Nplate dient éénmaal per week als een subcutane injectie te worden toegediend. De aanvangsdosering romiplostim is 1 µg/kg op basis van het werkelijke lichaamsgewicht. Het werkelijke lichaamsgewicht van de patiënt bij aanvang van de behandeling dient te worden gebruikt om de dosis te berekenen. De wekelijkse dosering romiplostim dient te worden verhoogd in stappen van 1 µg/kg totdat de patiënt een trombocytenaantal van $\geq 50 \times 10^9/l$ bereikt. Het trombocytenaantal dient wekelijks te worden bepaald tot een stabiel trombocytenaantal ($\geq 50 \times 10^9/l$) gedurende minstens 4 weken zonder aanpassing van de dosering) is bereikt. Daarna dient het trombocytenaantal maandelijks te worden bepaald. De maximale wekelijkse dosering van 10 µg/kg niet overschrijden. De behandeling dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische aandoeningen. Nplate wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid of werkzaamheid. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor uit *E.coli* afkomstige eiwitten. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Het is waarschijnlijk dat trombocytopenie opnieuw optreedt na staken van de behandeling. Er is een verhoogd risico op bloedingen als de behandeling met romiplostim wordt gestaakt wanneer tegelijkertijd wordt behandeld met anticoagulantia of trombocytorenemers. Om bloedingen na staken van de behandeling te voorkomen, dienen patiënten nauwlettend gecontroleerd te worden en de ITP-behandeling dient opnieuw te worden gestart conform de huidige behandelrichtlijnen. Toename van reticuline in het beenmerg wordt verondersteld een gevolg te zijn van TPO-receptorstimulatie, wat leidt tot een toename van het aantal megakaryocyten in het beenmerg, die vervolgens cytokinen kunnen afgeven. Voorafgaand aan en gedurende de behandeling met romiplostim worden onderzoeken naar cellulair morfologische afwijkingen met behulp van een perifere bloeduitstrijkje en complete bloedtelling (CBC) aanbevolen. Wanneer bij patiënten een verlies van werkzaamheid samen met een abnormaal perifere bloeduitstrijkje wordt waargenomen, dient de toediening van romiplostim te worden gestaakt. De patiënt dient lichamelijk onderzocht te worden en een beenmergbiopsie met een geschikte kleuring voor reticuline moet worden overwogen. Trombocytenaantallen boven de normaalwaarden betekenen een theoretisch risico op trombotische/trombo-embolische complicaties. Het risico/batenprofiel voor romiplostim is niet vastgesteld in MDS- of andere niet-ITP-patiëntenpopulaties. Bij een verlies van respons op romiplostim dient immunogeniteit en een toename van reticuline in het beenmerg te worden onderzocht. **Interacties:** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. **Zwangerschap en borstvoeding:** Er zijn voor romiplostim geen klinische gegevens voorhanden over blootstelling tijdens de zwangerschap. Romiplostim dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van romiplostim in de moedermelk bij de mens. Uitscheiding is echter waarschijnlijk en een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. **Bijwerkingen:** In klinisch onderzoek was de meest frequent gerapporteerde bijwerking hoofdpijn (zeer vaak). Na het staken van Nplate is trombocytopenie is gerapporteerd. Beenmergaandoening, waaronder toename van reticuline in het beenmerg is gerapporteerd in klinisch onderzoek wat heeft geleid tot staken van de behandeling bij sommige patiënten; trombocytose zonder klinische sequelae geassocieerd met verhoogde trombocytenaantallen is gerapporteerd in sommige patiënten; potentieel risico op het ontwikkelen van immunogeniteit. Bijwerkingen die vaak gerapporteerd werden in onderzoeken zijn: beenmergaandoeningen, trombocytopenie, slapeloosheid, duizeligheid, paresthesie, migraine, blozen, pulmonaire embolie, misselijkheid, diarree, buikpijn, dyspepsie, constipatie, pruritus, ecchymose, huiduitslag, artralgie, myalgie, pijn ledematen, spierspasmen, rugpijn, botpijn, vermoeidheid, bloedstorting op injectieplaats, pijn op injectieplaats, perifere oedeem, influenza-achtig ziektebeeld, pijn, astenie, pyrexie, rillingen, hematoom op injectieplaats, zwelling van injectieplaats, kneuzing. **Farmacaceutische voorzorgsmaatregelen:** Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Nplate dient te worden gereconstitueerd met water voor injectie. Het product dien onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt. **Vergoeding:** U.R. Nplate terugbetaald vanaf 1 augustus 2009. Voor prijzen zie Z-index. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie. Amgen BV te Breda, tel. 076-5732500. Versie 2009338 / juli 2009

Referenties: 1. Samenvatting van de Productkenmerken Nplate. Amgen Europe B.V. Breda, Nederland. Versie 14 februari 2009. Beschikbaar via: <http://www.amgen.nl>. 2. Bussell JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*, 2009;113:2161-2171. 3. Kuter DJ, Bussell JB, Lyons RM, et al. Efficacy of Romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371:395-403.

AMGEN
Oncology

Nplate
romiplostim

BINNEN ZONDER KLOPPEN



WWW.ARIEZMP.NL

In contact komen met specialisten is eenvoudiger dan u misschien denkt. ArieZ Medical Publishing opent de deur voor u. Zonder te kloppen. Want ArieZ heeft acht medische vaktijdschriften waarmee u alle specialisten en artsen in opleiding bereikt binnen de Neurologie, Oncologie, Allergie, Infectieziekten en Hematologie en Bloedtransfusie. Tijdschriften die, mede dankzij de hoofdredactie van gerenommeerde specialisten, kunnen rekenen op een hoge lezerswaardering en de standaard vormen voor de dagelijkse praktijk. Kortom, bladen die niet mogen ontbreken in uw mediaplannen. Direct reserveren? Bel dan met Erma van Zanten 020 - 561 20 50. **ARIEZ MEDICAL PUBLISHING**

MEDISCH UITGEVEN • NASCHOLINGEN • MULTIMEDIA