

Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie als behandeling van hemoglobinopathieën

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a treatment of hemoglobinopathies

dr. E. Nur¹, drs. E.P. Buddingh² en dr. F.J. Smiers²

Samenvatting

Bèta-thalassemie major (BTM) en sikkelcelziekte (SCZ) zijn ernstige hereditaire hemoglobinopathieën die wereldwijd voor veel morbiditeit en mortaliteit zorgen. Toegang tot betere medische zorg, adequate transfusie- en chelatietherapie, vaccinaties en profylactische antibiotica hebben de prognose van deze patiënten significant verbeterd. Desondanks krijgen bijna alle patiënten met BTM en SCZ te maken met uitgebreide orgaancomplicaties en daardoor slechte kwaliteit van leven en zeer matige levensverwachting. Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie is de enige curatieve behandeling voor deze aandoeningen. Verbeteringen in de transplantatiezorg en de beschikbaarheid van minder toxische conditioneringsregimes hebben geleid tot steeds betere totale en ziektevrije overleving. Graft-versus-hostziekte (GVHD) is de meest voorkomende complicatie, maar door verbetering van transplantatietechnieken en verbetering van GVHD-profylaxe zijn incidentie, ernst en graad van deze complicatie sterk verlaagd. De kwaliteit van leven is na allogene stamceltransplantatie significant beter vergeleken met daarvoor. Gezien de ernstige morbiditeit op korte en/of lange termijn bij BTM en SCZ, dient stamceltransplantatie voor alle patiënten met hemoglobinopathie als curatieve mogelijkheid te worden aangeboden.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:322-31)

Summary

Beta-thalassemia major (BTM) and sickle cell disease (SCD) are the most devastating hereditary hemoglobinopathies, accounting for high degree of morbidity and mortality in affected populations. While access to better healthcare, adequate transfusion and chelation therapy, availability of vaccinations and prophylactic antibiotics have improved the prognosis of patients with BTM and SCD, they almost invariably develop widespread organ complications resulting in poor quality of life and decreased life expectancy. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative option for these diseases. Improvements in transplantation care and the availability of less toxic conditioning regimes have led to very good overall survival and disease-free survival. Graft-versus-host disease (GvHD) still is a major problem in hemoglobinopathy-related transplantations. However, due to improvements in transplantation techniques and better GvHD prophylactic treatment, the incidence, grade and severity of this complication have decreased significantly. Patients treated with allogeneic HSCT report significantly better post-transplantation quality of life as compared to the pre-transplantation period. Given the poor quality of life and short life expectancy of patients with BTM and SCD, the strongly improved results of stem cell transplantation and the increasing availability of a donor, HSCT as a curative option should be offered to all hemoglobinopathy patients.

¹internist-hematoloog, afdeling Klinische Hematologie, Academisch Medisch Centrum, ²kinderarts-hematoloog, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Centrum Stamceltransplantatie, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. F.J. Smiers, kinderarts, hematoloog, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Centrum Stamceltransplantatie, Leids Universitair Medisch Centrum, J6-S, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 28 24, e-mailadres: f.j.smiers@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: allogene hematopoëtische stamceltransplantatie, bèta-thalassemie major, graft-versus-hostziekte, sikkelcelziekte

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, beta-thalassemia major, graft-versus-host disease, sickle cell disease

Inleiding

Hemoglobinopathieën zijn ernstige erfelijke ziekten die wereldwijd miljoenen mensen treffen.

Hemoglobinopathieën komen endemisch voor in Afrika (hoogste incidentie van sikkelcelziekte), het Midden-Oosten, Zuidoost-Azië en de Mediterrane landen (hoogste incidentie van β -thalassemie). Als gevolg van migratie is de incidentie in westerse landen, waaronder Nederland, ook sterk toegenomen. Jaarlijks worden er wereldwijd >300.000 nieuwe kinderen met een hemoglobinopathie geboren, van wie de meesten (>75%) met een vorm van sikkelcelziekte.¹

Door betere toegang tot medische zorg, de beschikbaarheid van transfusie- en chelatietherapie en infectiepreventie is de prognose van patiënten met β -thalassemie major (BTM) en sikkelcelziekte (SCZ) de laatste decennia significant verbeterd.²⁻⁶ Desondanks hebben deze patiënten nog steeds veel morbiditeit, slechte kwaliteit van leven en een zeer matige levensverwachting.^{7,8} Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) is de enige curatieve mogelijkheid voor patiënten met BTM en SCZ. Hoewel beide hemoglobinopathieën worden gekenmerkt door chronische hemolyse, zijn BTM en SCZ 2 verschillende ziektes met aparte indicaties voor HSCT. Transfusieafhankelijkheid vanaf de eerste levensmaanden, met ijzerstapeling en allo-immunisatie als beperkende complicaties, is de voornaamste indicatie voor allogene HSCT bij BTM.^{5,8} Deze indicatie is vrij duidelijk en bij beschikbaarheid van een geschikte donor worden patiënten met BTM op een zo jong mogelijke leeftijd getransplanteerd. Sinds de eerste transplantatie ongeveer 30 jaar geleden, wordt allogene HSCT wereldwijd toegepast bij patiënten met BTM.^{9,10} Hoewel sikkelcelpatiënten een slechtere prognose hebben dan goed op transfusie en chelatie ingestelde thalassemiepatiënten, zijn de indicaties voor HSCT bij SCZ veel minder duidelijk.¹¹ Tegenover duizenden transplantaties bij BTM zijn er slechts enkele honderden sikkelcelpatiënten getransplanteerd.¹²

In dit artikel worden de mogelijkheden, voorwaarden en risico's van allogene HSCT bij BTM en SCZ besproken bij zowel kinderen als volwassenen.

β -thalassemie major

Bij β -thalassemie leidt de insufficiënte aanmaak van β -globineketens tot verhoogde accumulatie van α -globineketens, ineffektieve erytropoëse en verkorte levensduur van de erythrocyten.^{8,13} Levenslange transfusies van erythrocyten en chelatietherapie hebben de overleving van BTM-patiënten significant verbeterd, maar kunnen de

ziekte niet elimineren.⁵ Therapiegerelateerde complicaties, zoals endocriene disfuncties, leverfibrose en cardiale ziektes bij ijzerstapeling, en allo-immunisatie en ernstige post-transfusie virale infecties bij chronische transfusies resulteren in slechte kwaliteit van leven en verhoogde mortaliteit.^{14,15}

Ijzerstapeling is de belangrijkste oorzaak van de beperkte levensverwachting en verslechterende kwaliteit van leven bij BTM-patiënten.¹⁴ Chelatie van te veel aan ijzer is moeizaam, maar bepalend voor de prognose van de patiënt.^{16,17} Zelfs met optimale transfusie- en chelatietherapie lijkt de langetermijnoverleving beperkt tot 40-50 jaar.¹⁸ De enige curatieve mogelijkheid voor β -thalassemie is allogene HSCT.

Elke transfusieafhankelijke BTM-patiënt die in voldoende conditie is om deze behandeling aan te kunnen, komt in aanmerking voor allogene stamceltransplantatie. Het succes van een HSCT wordt in grote mate bepaald door de pretransplantatieconditie van de patiënt en de beschikbaarheid van een passende donor.¹⁹ De mate van ijzerstapeling blijkt een hele belangrijke prognostische parameter te zijn voor de uitkomst van een HSCT.²⁰ Lucarelli et al. rapporteerden op basis van hun ervaringen in Pesaro, Italië (het instituut met de meeste ervaring in allogene stamceltransplantaties bij thalassemiepatiënten), 3 risicofactoren (hepatomegalie >2 cm, leverfibrose en onregelmatige chelatietherapie in de pretransplantatieperiode) die correleerden met de uitkomst van transplantaties bij deze patiënten.²⁰ De aanwezigheid van deze risicofactoren verhoogt de kans op afstoting van het transplantaat en het optreden van graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GvHD). Patiënten zonder deze risicofactoren (Pesaro-klasse I) hadden de beste resultaten na HSCT met een thalassemievrije overleving van 91%. Patiënten met 1 of 2 risicofactoren (Pesaro-klasse II) hadden een acceptabele ziektevrije overleving van 84%. Patiënten in de hoogste Pesaro-klassen (3 risicofactoren) hadden echter een ziektevrije overleving van ongeveer 50%. Hoewel deze classificatie niet geheel nauwkeurig is, heeft aanpassing van de behandelprotocollen per risicogroep tot sterke verbetering geleid van transplantatieresultaten in met name de hoogste risicogroep.²¹ Daarnaast hebben verbeteringen in transplantatietechnieken geleid tot transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM) van $\leq 5\%$ bij jonge laagrisicopatiënten met een verwante HLA-identieke donor ('matched sibling donor'; MSD).^{22,23} Een grote EBMT-studie naar 1.061 MSD-transplantaties die in het vorige decennium waren verricht, laat een overleving

(OS) van 91% en een ziektevrije overleving (DFS) van 83% zien.²⁴ Dit rapport liet zien dat de leeftijdsgrens voor optimale uitkomsten van allogene stamceltransplantatie 14 jaar is met OS en DFS van respectievelijk 96% en 86% bij <14 jaar tegenover 82% en 74% bij >14 jaar. Rejectie van het transplantaat treedt op bij ongeveer 5-10% van de patiënten en is afhankelijk van de gebruikte conditionering, donormatch en risicoclassificatie van de patiënt. Hertransplantatie veelal met dezelfde donor is in de meeste gevallen succesvol. Het optreden van rejectie is veelal gerelateerd aan patiëntgebonden factoren en meestal niet bepaald door kenmerken van de donor.²⁵

TRM bij BTM-patiënten >18 jaar blijft nog onveranderd hoog (rond 25%). De minder gunstige prognose bij volwassen BTM-patiënten is de reden dat HSCT minder snel wordt aangeboden en er derhalve minder ervaring is met HSCT bij deze groep.²⁶ Niet de leeftijd, maar de mate van orgaanschade bij ijzerstapeling is de belangrijkste factor in het bepalen van transplantatieuitkomst bij BTM-patiënten. Naast directe orgaanschade als gevolg van ijzerstapeling, is de mate van ijzerstapeling een reflectie van de transfusiehistorie. Het risico op afstoting van het transplantaat is beduidend hoger wanneer meer transfusies zijn gegeven. Gedacht wordt dat sensibilisatie tegen 'minor histocompatibility'-antigenen of vorming van HLA-antistoffen hierin een rol spelen.

Aangezien ijzerstapeling en mogelijk bloedtransfusies de pre-transplantatieziekte-ernst en de post-transplantatie ziektevrije overleving in sterke mate beïnvloeden, is het optimale tijdstip voor HSCT bij een patiënt met verwante HLA-identieke donor zo vroeg als mogelijk na de geboorte.²⁷ Met de betere zorg en vooral adequate ijzerchelatie verkeren veel volwassen BTM-patiënten de laatste jaren in veel betere conditie en zou HSCT bij deze patiënten kunnen worden overwogen. Dit dient zo veel mogelijk in gespecialiseerde centra en waar mogelijk in het kader van gecontroleerde klinische studies plaats te vinden.

Donorkeuze en stamcelbron

De keuze voor een stamcel donor wordt allereerst bepaald door de HLA-matchingsgraad.

Een gezonde MSD is de meest geschikte donor.²⁴ Eventueel β -thalassemiedragerschap vormt hiervoor geen belemmering. Indien meerdere HLA-identieke donoren beschikbaar zijn, zullen gegevens als CMV-positiviteit, bloedgroep en leeftijd van de donor de keuze verder bepalen.

De kans op het vinden van een HLA-identieke donor

voor BTM-patiënten is gemiddeld 25-30%.²⁴ De kans op het vinden van een MSD is hoger (tot 60%) bij patiënten afkomstig uit het Midden-Oosten en Zuidoost-Azië waar grote gezinnen veel voorkomen.²⁸

Mits het transplantaat voldoende kernhoudende cellen bevat ($>3,7 \times 10^7/\text{kg}$), is gebruik van navelstrengbloed van een HLA-identieke verwante donor voor transplantatie van BTM-patiënten even effectief gebleken als beenmerg van een MSD. De kans op acute GvHD (aGvHD) en chronische GvHD (cGvHD) en TRM is bij navelstrengbloed van een verwante HLA-identieke donor zelfs lager.^{29,30}

Uitbreiding van het donorpotentieel door toetreding van donorbanken uit gebieden met betere genetische vertegenwoordiging van thalassemiëpatiënten hebben de kans op het vinden van een gematchte onverwante donor ('matched unrelated donor'; MUD) vergroot. Met de toepassing van hoge resolutie moleculaire typering van HLA-klasse I en II-moleculen en stringente compatibiliteitscriteria, geeft transplantatie van stamcellen van een MUD een goede kans op genezing.³¹ Het gebruik van perifeerbloedstamcellen voor transplantatie (PBSCT) in plaats van beenmerg is geassocieerd met een lagere kans op transplantaatfalen. Gezien de hogere kans op cGvHD bij PBSCT, gaat de voorkeur echter uit naar beenmergtransplantatie.^{32,33} Niet-verwant navelstrengbloed als bron voor stamcellen is controversieel vanwege sterk wisselende resultaten met een hoog risico op 'non-engraftment' of rejectie van het transplantaat.²⁷ Een recente studie door Jaing et al. laat wel veelbelovende resultaten zien bij navelstrengbloedtransplantaties bij 35 patiënten. Met een OS van 88%, DFS van 74% en een TRM van 11% lijken deze goede resultaten vooral te kunnen worden toegeschreven aan het hoge aantal geïnfundeerde kernhoudende cellen/kg ($7,8 \times 10^7/\text{kg}$).³⁴ Analyse van Europese gegevens betreffende HSCT met onverwante navelstrengstamcellen laten bijzonder ongunstige resultaten zien.³⁵ Ruggeri et al. analyseerden transplantatiegegevens van 3 verschillende databases en vond dat niet-verwante navelstrengtransplantatie bij BTM resulteerde in een OS van 62%, DFS van 21% en een 'graft failure' van 21%.³⁵ Resultaten van de Indiase transplantatiegroep laten ook matige resultaten zien met niet-verwante navelstrengtransplantatie bij BTM met 45% 'graft failure' en 33% DFS.³⁶ In Europa is vooralsnog consensus om af te zien van niet-verwante navelstrengbloedtransplantatie bij BTM-patiënten.²⁷

De ervaringen met niet-HLA-gematchte verwante donoren (1-antigeen mismatch, feno-identiek en haplo-iden-

tiek) zijn tot nu toe beperkt, maar wel veelbelovend.^{37,38} Bij haplo-identieke transplantaties kunnen 1 van de ouders of haplo-identieke verwanten als donor optreden.³⁸ Bij de klassieke haplo-identieke HSCT worden CD34+-stamcellen gezuiverd uit beenmerg of perifeer bloed. Hierbij wordt voorkomen dat alloreactieve T-cellen worden meegetransplanteerd die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van acute GvHD. Het risico op GvHD is dan ook erg laag met deze techniek. Nadeel is het bijzonder vertraagde herstel van de immuniteit post-transplantatie. Hiermee is het risico op infectieuze complicaties en met name virale reactivaties ernstig verhoogd.

Recentelijk is een nieuwe methode van haplo-identieke HSCT ontwikkeld waarbij als bron beenmerg wordt gebruikt van een haplo-identieke donor zonder in-vitrodepletie van T-cellen. In plaats van in-vitrodepletie van T-cellen worden potentieel alloreactieve T-cellen post-transplantatie geëlimineerd door toediening van hoge doses cyclofosfamide op dag 3 en 4 post-transplantatie. Resultaten van deze transplantatietechnieken zijn zeer veelbelovend.^{39,40}

Conditionering

Thalassemiepatiënten hebben geen eerdere chemotherapie ontvangen en zijn immuuncompetent. Door de toegenomen ineffektieve erytropoëse hebben patiënten met BTM een hypercellulair beenmerg, hetgeen een onvriendelijk milieu vormt voor donorstamcellen.⁴¹ Daarnaast kunnen BTM-patiënten die veel transfusies hebben ontvangen, allo-immunisatie tegen erythrocyten en zelfs HLA-antistoffen hebben ontwikkeld.⁴² Dit zijn factoren die kunnen bijdragen aan rejectie van het transplantaat. Een goed conditioneringsregime moet het zieke (thalassemie) beenmerg eradiceren en het immuunsysteem voldoende onderdrukken voor een succesvolle 'engraftment'. Het conditioneringsregime voor transplantaties bij thalassemie is doorgaans myeloablatief en bestond jarenlang uit oraal busulfan (14 mg/kg) en cyclofosfamide 120-200 mg/kg. Toevoeging van hydroxyurea en azathioprine in het voortraject liet een spectaculaire verbetering zien van de transplantatieuitkomsten bij hoogrisicopatiënten met BTM.²¹ Hydroxyurea vooraf wordt doorgaans goed verdragen en wordt gestopt bij aanvang van de conditionering. Inmiddels worden alle BTM-patiënten ten minste 3 maanden voor uitvoering van stamceltransplantatie voorbehandeld met hydroxyurea. Aangenomen wordt dat reductie van de beenmergcellulariteit in combinatie met immuunsuppressief effect de belangrijkste bijdrage

vormt van hydroxyurea. Het gebruik van azathioprine in de voorbereiding op transplantatie wordt in Nederland zelden gedaan vanwege toevoegende toxiciteit en niet onomstotelijke bijdrage aan een beter transplantatieresultaat.

BTM-patiënten hebben een hoger risico op rejectie van het transplantaat dan patiënten met andere (maligne) aandoeningen. Hertransplantatie is succesvol bij >90% van de patiënten. De conditionering van de eerste HSCT-procedure fungeert als een ultieme immuunsuppressieve therapie waardoor het rejectierisico bij een tweede transplantatieprocedure aanzienlijk is vermindert. Gebaseerd op deze ervaring is pre-conditioning met fludarabine en dexamethason ruim voor start van de eigenlijke conditionering inmiddels een vast onderdeel van de voorbereiding op HSCT bij BTM en SCZ.³⁹ De combinatie busulfan en cyclofosfamide is een toxisch regime, waarbij niet zelden ernstige mucositis en acute levertoxiciteit werden gezien. Daarnaast wordt als een belangrijk laat effect van busulfan meer of minder ernstige longschade gezien al dan niet gecompliceerd door chronische GvHD. Een nieuw conditioneringsregime bestaande uit treosulfan, thiotepa en fludarabine blijkt even effectief als busulfan/cyclofosfamide, maar is minder toxisch en daarom de eerste keuze bij pediatrie thalassemiepatiënten.^{43,44}

'Reduced intensity'-conditioning (RIC) is gebleken niet effectief te zijn bij thalassemie.^{22,45} RIC-regimes zijn vooral getest bij hoogrisicopatiënten. Terwijl de kans op toxiciteit en TRM bij RIC kleiner was, hadden de meeste patiënten slechts een tijdelijke en incomplete 'engraftment', meestal resulterend in rejectie. In verband met een verhoogd risico op rejectie wordt onafhankelijk van de donor of transfusiehistorie anti-thymocytenglobuline (ATG) aan de conditionering toegevoegd.⁴⁶ Gezien de gemiddelde halfwaardetijd van ATG zal bij de meeste patiënten nog ATG post-transplantatie in de circulatie aanwezig zijn en een bijdrage leveren aan het voorkomen van GvHD.

De GvHD-profylaxe bestaat meestal uit cyclosporine A (tot 6 maanden post-transplantatie) en intraveneus methotrexaat op dag +1, +3, +6 (en soms +11) post-transplantatie.²¹ Het opnemen van ATG in het conditioneringsregime van zowel MSD- als MUD-transplantaties is belangrijk gebleken in zowel de preventie van GvHD als van rejectie.⁴⁷

GvHD-profylaxe na haplo-identieke transplantatie zonder in-vitro-T-celdepletie bestaat uit hoge dosis cyclofosfamide op dag 3 en 4 post-transplantatie, gevolgd door cyclosporine A gecombineerd met mycofenolaatmofetil.⁴⁸

Complicaties en langetermijnuitkomsten

De meest voorkomende complicatie bij thalassemiepatiënten na stamceltransplantatie is het niet aanslaan van het transplantaat of afstoting van het transplantaat. Patiënten in hogere Pesaro-risicoklassen hebben een hoger risico op deze complicatie. Aanpassing van transplantatiemedicatie heeft geleid tot een sterke verbetering van de transplantatieuitkomsten. Gemiddeld genomen is de langetermijn ziektevrije overleving 85% na 15 jaar.⁴⁹ De transplantatiegerelateerde mortaliteit ligt tussen 5 en 10% bij patiënten met Pesaro-risicoklasse I en II.^{19,20} Gespecificeerd naar Pesaro-risicoklasse is de overleving voor klasse I en II tussen 90 en 95%.^{47,50} Voor risicoklasse III-patiënten is met aanpassing van de (pre)conditionering de overleving en ziektevrije overleving inmiddels respectievelijk 93% en 85%.^{21,51} Gespecificeerd naar de oorsprong van donorcellen MSD versus MUD zijn er geen significante verschillen in OS en DFS.^{43,50} De kans op het ontwikkelen van aGvHD ligt in de diverse studies tussen 10 en 20% (graad II-IV). Chronische GvHD wordt in sommige studies gezien tot aan 11%, waarbij 3% ernstige cGvHD ervaart.²⁹

Late effecten van de behandeling kunnen op bijna elk orgaanstelsel betrekking hebben en kunnen ook secundaire maligniteiten behelzen.⁵² De langetermijnrisico's van stamceltransplantatie bij BTM-patiënten laten zich gunstig aanzien. Vooral nog zijn er geen aanwijzingen voor het ontstaan van een verhoogd risico op secundaire maligniteiten als gevolg van behandeling met hoge doses chemotherapie. Na conditionering met busulfan/cyclofosfamide moet de fertilititeit als ernstig beschadigd worden beschouwd. Bij kinderen is niet zelden inductie van de puberteit noodzakelijk. Met de introductie van treosulfan en fludarabine is de hoop gegroeid dat de fertilititeit beter gepreserveerd blijft, zoals uit dierproeven voorzichtig mag worden afgeleid.⁵³ Zekerheid hieromtrent bestaat echter allerminst. Pre-transplantatiecryopreservatie van semen of ovaria dient waar mogelijk te worden aangeboden.

Patiënten worden na stamceltransplantatie levenslang gevolgd op late effecten aan de hand van monitoring van alle orgaanstelsels en uiteraard ook het optreden van eventuele maligniteiten.

Kwaliteit van leven

De beschikbaarheid van veilige bloedproducten, effectieve chelatietherapie, betere niet-invasieve diagnostiek van ijzerstapeling in organen en multidisciplinaire zorg heeft de uitkomsten van BTM-patiënten duidelijk verbeterd.⁵⁴ Ondanks deze verbeteringen, zorgen de belasting en

complicaties van chronische transfusies en vooral chronische orgaanschade door oxidatieve stress en ijzerstapeling bij matige therapietrouw voor een matige kwaliteit van leven. Een prospectieve studie door Caocci et al. liet zien dat de kwaliteit van leven van 28 kinderen met BTM significant beter was na allogene stamceltransplantatie.⁵⁵ Er was een sterke correlatie tussen het oordeel van de kinderen en dat van hun ouders.

Ook in een cross-sectionele studie was de kwaliteit van leven significant beter in de groep beenmergtransplantaties dan in de groep met chronische transfusie plus ijzerchelatie. In deze studie waren 3 verschillende instrumenten (vragenlijsten) gebruikt die alle 3 in het voordeel van beenmergtransplantatie waren.⁵⁶ Op lange termijn lijkt de kwaliteit van leven van getransplanteerde BTM (x-thalassemie)-patiënten redelijk overeen te komen met de algemene bevolking.⁵⁷

Sikkelcelziekte

Sikkelcelziekte is de meest voorkomende vorm van de structurele hemoglobinopathieën en wordt gekenmerkt door chronische hemolytische anemie, recidiverende vaso-occlusieve pijncrises, verhoogde kans op infecties en orgaancomplicaties.^{6,58} Betere toegang tot medische zorg en ontwikkelingen in de gezondheidszorg, zoals antibiotische profylaxe, vaccinatie tegen *Streptococcus pneumoniae*, adequate herkenning en behandeling van acute complicaties, gebruik van periodieke (wissel)transfusies en laagdrempelige introductie van hydroxyurea hebben de overleving van sikkelcelpatiënten significant verbeterd.^{3,4} Ondanks deze dramatische vooruitgang was de gemiddelde leeftijd van een sikkelcelpatiënt bij overlijden in 2006 slechts 39 jaar, ongeveer de helft van dat van de algemene bevolking.⁷ Slechts 35% van sikkelcelpatiënten bereikt de leeftijd van 45 jaar.

Allogene HSCT is een complexe en dure behandeling met kans op mortaliteit en korte- en langetermijnmorbiditeit. Dit geldt evenzeer voor conservatieve behandeling van patiënten met hemoglobinopathie. Met de ontwikkelingen in de conditionering en transplantatiezorg zijn de uitkomsten van HSCT sterk verbeterd en daarmee kosteneffectief geworden. Derhalve is er een groeiende consensus dat bij patiënten met een ernstige ziekte een allogene HSCT in een vroeg stadium tot curatie van SCZ en verbetering van overleving en kwaliteit van leven kan leiden.

Anders dan bij BTM waar er, gezien de chronische transfusiebehoefte, bij alle patiënten een duidelijke indicatie tot vroege transplantatie bestaat, wordt bij

SCZ vaak gesteld dat alleen kinderen met een verhoogd risico op een ernstig beloop getransplanteerd zouden moeten worden. Het blijft echter moeilijk kinderen met een verhoogd risico op een ernstig beloop van de ziekte vroegtijdig te detecteren.^{11,59} Aan de andere kant nemen de risico's van transplantatie (met name GvHD en TRM) toe indien 'te laat' wordt getransplanteerd en er reeds uitgebreide orgaanschade aanwezig is.⁶⁰ Daarnaast heeft de homozygote SCZ (HbSS) fenotypisch een zeer breed klinisch spectrum, variërend van relatief asymptomatisch tot ernstige symptomatologie, zoals frequente pijnlijke crises met ziekenhuisopnamen, 'acute chest'-syndroom en ischemische CVA. De ziekte is echter, ongeacht het spectrum van de acute symptomatologie, progressief en alle patiënten krijgen te maken met irreversibele ernstige orgaanschade, hetgeen resulteert in slechte kwaliteit van leven en significant verkorte levensverwachting.⁷ Patiënten met ernstige symptomatologie worden 'ernstig' genoemd, maar patiënten die relatief asymptomatisch zijn, worden als 'minder ernstig' beschouwd, hetgeen, gezien de ontwikkeling van progressieve en irreversibele orgaanschade, onterecht is. Terwijl er een consensus bestaat dat 'ernstige' sikkcelpatiënten moeten worden geëvalueerd voor allogene HSCT, worden de zogenoemde 'minder ernstige' patiënten helaas buiten beschouwing gelaten voor HSCT.

Ongeveer 20% van de zogenoemde 'niet-ernstige' kinderen ontwikkelt asymptomatische ischemische CVA's ('silent infarcts'). Kinderen met deze 'stille infarcten' op MRI functioneren neurocognitief significant slechter dan de kinderen zonder deze afwijkingen.⁶¹ Andere complicaties op latere leeftijd zijn avasculaire botnecrose, pulmonale hypertensie, nierinsufficiëntie, retinopathie en priapisme. Geen enkel orgaan blijft gespaard.

Gezien de progressieve en destructieve aard van sikkcelziekte lijkt het op zijn plaats om, bij beschikbaarheid van een geschikte donor, alle HbSS-patiënten en 'compound' heterozygote patiënten met een ernstig fenotype een curatieve behandeling met allogene HSCT aan te bieden.^{11,62} De afweging om wel of niet over te gaan tot allogene stamceltransplantatie zal verschillend liggen voor kinderen en volwassenen met sikkcelziekte, omdat transplantatierisico en succes voor beide groepen anders zijn. Volwassen patiënten met SCZ hebben veelal meerdere ziektegerelateerde orgaancomplicaties. Dit verhoogt het risico op korte- en langetermijncomplicaties van myeloablatieve conditionering en allogene stamceltransplantatie. Met het beschikbaar komen van de minder toxische 'reduced intensity'-conditioneringen is de kans op ernstige complicaties echter veel kleiner en

kan allogene stamceltransplantatie bij volwassen patiënten met SCZ serieus worden overwogen.

Donorkeuze en stamcelbron

In diverse series is de langetermijnoverleving na transplantatie bij sikkcelpatiënten ongeveer 95%, mits er een MSD beschikbaar is.⁶³⁻⁶⁵ Derhalve wordt door de EBMT geadviseerd om bij kinderen met een symptomatische SCZ vroeg te transplanteren, idealiter in de peuter- of kleuterleeftijd, indien er een gezonde MSD beschikbaar is.²⁷ Helaas is bij deze patiëntengroep, vaker dan bij de thalassemiepatiënten, geen HLA-identieke verwante donor voorhanden. Ook is er vaker geen MUD beschikbaar, vanwege een ondervertegenwoordiging van donoren van (gemengd) Afrikaanse afkomst in de donorbanken. In Europa is door een expertgroep geadviseerd allogene stamceltransplantatie aan te bieden aan elke patiënt met SCZ ongeacht de symptomatologie. De transplantatiegerelateerde mortaliteit is lager dan de natuurlijke mortaliteit bij SCZ.²⁷ In Nederland is binnen de werkgroep hemoglobinoopathiebehandelaren een richtlijn opgesteld voor stamceltransplantatie bij kinderen. Hier wordt allogene stamceltransplantatie pas aangeboden indien wordt voldaan aan de door Shenoy gemodificeerde Walters-inclusiecriteria (zie *Tabel 1*).⁶⁶

Gezien de beperkte ervaring met MUD-transplantaties bij SCZ, dient dit uitsluitend in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden.

Met het gebruik van haplo-identieke donoren is bij SCZ nog maar weinig ervaring, maar dit lijkt een veelbelovende strategie om het aantal geschikte donoren te vergroten.^{67,68} Bolaños-Meade et al. beschreven een serie van 14 haplo-identieke transplantaties waarin geen GvHD of TRM voorkwam.⁶⁷

Het risico op GvHD is bij gebruik van perifere stamcellen groter dan bij gebruik van beenmerg als stamcelbron en daarom bestaat een grote voorkeur voor beenmerg als stamcelbron.⁶⁹

Transplantaties met navelstrengbloedstamcellen van verwante donoren laten prima resultaten zien bij SCZ en BTM, mits het aantal stamcellen per kg lichaamsgewicht van de ontvanger hoog genoeg is.³⁰ Navelstrengstamcellen van niet-verwante donoren laten wisselende resultaten zien en vormen in Europa geen alternatief voor HSCT.

Conditionering en complicaties

In de meeste gepubliceerde patiëntenseries is een standaard myeloablatieve conditionering, bestaande uit busulfan en cyclofosfamide, steeds vaker in combinatie

Tabel 1. Indicaties voor stamceltransplantatie bij patiënten met sikkelcelziekte (door Shenoy gemodificeerde Walters-criteria).⁶⁶

MSD	MUD of minimaal 'mismatched' navelstrengbloed	Minimaal 'mismatched' MUD, dubbel navelstrengbloed of haplo-identieke donor
CVA Verhoogde TCD-snelheid Stille infarcten met verminderd cognitief functioneren	CVA Verhoogde TCD-snelheid	Recidiverend CVA ondanks adequate chronische transfusietherapie
Recidiverend 'acute chest'-syndroom	Recidiverend 'acute chest'-syndroom ondanks 'supportive care'	
Erytrocyt-allo-immunisatie Recidiverende VOC Recidiverend priapisme	Erytrocyt-allo-immunisatie en hemolyse en harde indicatie voor chronische transfusietherapie	
Pulmonale hypertensie Osteonecrose/AVN SCZ-nefropathie	Pulmonale hypertensie	

MSD='matched sibling donor', MUD='matched unrelated donor', CVA=cerebrovasculair accident, TCD=transcraniële Doppler, VOC=vaso-occlusieve crise, AVN=avasculaire necrose, SCZ=sikkelcelziekte.

met ATG gebruikt.^{64,70} Net als bij thalassemiepatiënten zijn infertiliteit en secundaire maligniteiten de belangrijkste complicaties van deze conditionering.⁷¹ Deze conditionering veroorzaakt geen groeiretardatie, mits niet tijdens de puberteit toegepast.⁷²

De laatste jaren zijn meerdere veelbelovende 'reduced intensity'-conditioneringen toegepast bij transplantaties van sikkelcelpatiënten. Deze regimes zijn meestal fludarabine-gebaseerd en laten een OS van 100% en ziekte-vrije overleving van 95% zien.^{73,74} Toevoeging van ATG of alemtuzumab lijkt de kans op 'engraftment' significant te vergroten.⁷⁵ 'Reduced intensity'-conditionering bij kinderen laat teleurstellende resultaten zien. In Nederland (LUMC) wordt (bij kinderen) de 'reduced toxicity'-conditionering met treosulfan, fludarabine, thiotepa en ATG toegepast. Verdere reductie van dit regime bijvoorbeeld bij sikkelcelpatiënten zal in studieverband worden onderzocht.

Vanwege de vasculopathie die een belangrijk aspect vormt van de pathofysiologie van SCZ, dient er in de conditioneringsfase en vooral op lange termijn speciale aandacht te zijn voor mogelijke vasculaire complicaties en risicofactoren.⁷⁶ Zo wordt bij sikkelcelpatiënten preventief gestart met anti-convulsieve profylaxe vanwege het sterk verhoogde risico op convulsies en vindt agressieve behandeling van hypertensie plaats vanwege sterk verhoogd risico op PRES (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom).

De meest toegepaste GvHD-profylaxe bestaat ook bij sikkelcelpatiënten uit cyclosporine A, methotrexaat en ATG.^{21,47} Hsieh et al. beschreven een serie van RIC-transplantaties waarbij alemtuzumab en totale lichaamsbestraling pre- en sirolimus post-transplantatie werden gegeven.⁷⁵ Geen van deze patiënten had acute of chronische GvHD. Wel was er sprake van verhoogd risico op rejectie en noodzaak tot langdurig gebruiken van immuunsuppressie.

Kwaliteit van leven

Recidiverende pijnlijke crises met frequente ziekenhuisopnamen, (wissel)transfusies en de uiteenlopende acute en chronische complicaties van SCZ zorgen voor slechte kwaliteit van leven bij deze patiënten.^{6,77} In een prospectieve studie lieten Bhatia et al. bij een kleine groep sikkelcelpatiënten zien dat de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in een kleine groep sikkelcelpatiënten significant beter was na allogene HSCT dan daarvoor.⁷⁸ Hsieh et al. lieten zien dat sikkelcelpatiënten na RIC-transplantaties significant minder pijn hadden en minder vaak werden opgenomen.^{75,79} Er was in deze studie geen sprake van acute of chronische GvHD.

Conclusie en toekomstperspectief

De laatste decennia is veel ervaring opgedaan met allogene hematopoëtische stamceltransplantatie in de behandeling van patiënten met homozygote β -thalassemie

Aanwijzingen voor de praktijk

1. β -thalassemie major en sikkelcelziekte zijn ernstige wereldwijd veel voorkomende hemoglobinopathieën die voor veel morbiditeit en mortaliteit zorgen.
2. Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie is de enige curatieve behandeling van deze hemoglobinopathieën. Deze behandeling leidt tot langere levensverwachting en betere kwaliteit van leven en is succesvoller naarmate op jongere leeftijd wordt getransplanteerd.
3. De kans op het vinden van een geschikte HLA-identieke verwante donor of gematchte onverwante donor is bij β -thalassemie major groter dan bij sikkelcelziekte.
4. De sterke verbetering van haplo-identieke transplantatie biedt transplantatiemogelijkheden voor vrijwel alle hemoglobinopathiepatiënten.
5. Er is een voorkeur voor beenmerg als bron voor stamcellen boven gemobiliseerde perifeer verkregen stamcellen, omdat het risico op graft-versus-hostziekte daarmee lager is.
6. De conditionering voor patiënten met BTM is in opzet myeloablatief. Vervanging van busulfan door treosulfan en cyclofosfamide door fludarabine is effectief en minder toxisch. Bij patiënten met sikkelcelziekte kan in de conditionering meer nadruk op immuunsuppressie dan op myeloablatie worden gelegd, waarmee de toxiciteit van de conditionering verder kan worden gereduceerd.

en sikkelcelziekte. In diverse series nadert de lange-termijn ziektevrije overleving 90%, zeker indien er voorafgaand aan de transplantatie weinig tot geen orgaanschade is en er een HLA-identieke verwante donor beschikbaar is. Verbeteringen in totale en ziektevrije overleving zijn te verwachten door een goede en vroege indicatiestelling, verbeterde voorbehandeling en het toepassen van conditioneringsschema's met minder toxiciteit. Daarnaast zal toenemende ervaring in het gebruik van alternatieve donoren, zoals haplo-identieke donoren, het aantal patiënten dat in aanmerking kan komen voor transplantatie vergroten.

Een veelbelovende ontwikkeling die uiteindelijk de toepassing van allogene stamcellen overbodig zou kunnen maken is genterapie.⁸⁰ Autologe stamcellen kunnen worden getransduceerd met een lentivirale vector met het normale β -hemoglobinegen, waarna ze kunnen worden gereïnfundeerd. Inmiddels is een klinische fase I-studie in voorbereiding voor volwassen patiënten met β -thalassemie waarbij er geen HLA-identieke donor beschikbaar is.⁸¹ Ook hierbij zal enige conditionering echter nodig zijn om het ontvangende beenmerg gereed te maken voor de gecorrigeerde stamcellen. Een punt van zorg is nog de kans op insertionele oncogenese bij het gebruik van lentivirale vectoren en het risico op het ontwikkelen van leukemie na toepassen van gen-

therapie.⁸² Daarnaast is deze techniek minder geschikt voor de correctie van het moleculaire defect bij SCZ, aangezien er nog altijd defecte β -ketens zullen blijven worden geproduceerd. Mogelijk dat de nieuwere techniek van doelgerichte genetische manipulatie, waarbij met speciale nucleases specifiek een doelgerichte locatie in het genoom kan worden veranderd, in de toekomst tot betere resultaten en een beter risicoprofiel zal leiden.⁸³ Voorlopig is de techniek echter nog niet zo ver dat genterapie voor hemoglobinopathiepatiënten een reële mogelijkheid is. Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie blijft momenteel de enige behandeling waarmee patiënten met hemoglobinopathieën zoals BTM en SCZ kunnen worden genezen.

Referenties

1. Modell B, et al. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480-7.
2. Adams RJ, 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.
3. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008;358:1362-9.
4. Platt OS, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-44.
5. Rachmilewitz EA, et al. How I treat thalassemia. *Blood* 2011;118:3479-88.

6. Serjeant GR. The emerging understanding of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2001;112:3-18.
7. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med* 2010;38:S512-21.
8. Higgs DR, et al. Thalassemia. *Lancet* 2012;379:373-83.
9. Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:456-62.
10. Thomas ED, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet* 1982;2:227-9.
11. Bhatia M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease: patient selection and special considerations. *J Blood Med* 2015;6:229-38.
12. Bernaudin F, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007;110:2749-56.
13. Gardenghi S, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood* 2007;109:5027-35.
14. Aessopos A, et al. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest* 2005;127:1523-30.
15. Angelucci E, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343:327-31.
16. Kwiatkowski JL, et al. Chelation use and iron burden in North American and British thalassemia patients: a report from the Thalassemia Longitudinal Cohort. *Blood* 2012;119:2746-53.
17. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 2006;107:3436-41.
18. Telfer P. Update on survival in thalassemia major. *Hemoglobin* 2009;33 (Suppl 1):S76-80.
19. Lucarelli G, et al. Bone-marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990;322:417-21.
20. Lucarelli G, et al. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation-therapy. *N Engl J Med* 1993;329:840-4.
21. Sodani P, et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004;104:1201-3.
22. Hussein AA, et al. Risk adopted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a reduced intensity regimen for children with thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1345-9.
23. Lawson SE, et al. Bone marrow transplantation for beta-thalassaemia major: the UK experience in two paediatric centres. *Br J Haematol* 2003;120:289-95.
24. Baronciani D, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:536-41.
25. Gaziev J, et al. Second hematopoietic SCT in patients with thalassemia recurrence following rejection of the first graft. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:397-404.
26. Gaziev J, et al. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:196-205.
27. Angelucci E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811-20.
28. Jawdat DM, et al. Chances of finding an HLA-matched sibling: The Saudi experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1342-4.
29. Locatelli F, et al. Analysis of risk factors influencing outcomes after cord blood transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a EUROCORD, EBMT, EWOG-MDS, CIBMTR study. *Blood* 2013;122:2135-41.
30. Locatelli F, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137-43.
31. La Nasa G, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: the experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:186-95.
32. Ghavamzadeh A, et al. Peripheral blood versus bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation in children with class I and II beta thalassemia major. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:301-8.
33. Travani M, et al. Comparison of peripheral blood stem cell transplant with bone marrow transplant in class 3 thalassaemic patients. *Exp Clin Transplant* 2010;8:66-73.
34. Jaing TH, et al. Unrelated cord blood transplantation for thalassaemia: a single-institution experience of 35 patients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:33-9.
35. Ruggeri A, et al. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1375-82.
36. Shah SA, et al. Unrelated umbilical cord blood transplant for children with beta-thalassemia major. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015;31:9-13.
37. Gaziev J, et al. Bone marrow transplantation for thalassemia from alternative related donors: improved outcomes with a new approach. *Blood* 2013;122:2751-6.
38. Sodani P, et al. Purified T-depleted, CD34+ peripheral blood and bone marrow cell transplantation from haploidentical mother to child with thalassemia. *Blood* 2010;115:1296-302.
39. Anurathapan U, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:813-8.
40. Bertaina A, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of alpha-beta+ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014;124:822-6.
41. Centis F, et al. The importance of erythroid expansion in determining the extent of apoptosis in erythroid precursors in patients with beta-thalassemia major. *Blood* 2000;96:3624-9.
42. Thompson AA, et al. Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. *Br J Haematol* 2011;153:121-8.
43. Bernardo ME, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood* 2012;120:473-6.
44. Bernardo ME, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassaemia major. *Br J Haematol* 2008;143:548-51.
45. Lucarelli G, et al. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. *Blood Rev* 2008;22:53-63.
46. Galambrun C, et al. French multicenter 22-year experience in stem cell transplantation for beta-thalassemia major: lessons and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:62-8.
47. Goussetis E, et al. HLA-matched sibling stem cell transplantation in children with beta-thalassemia with anti-thymocyte globulin as part of the preparative regimen: the Greek experience. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1061-6.
48. Berger M, et al. Feasibility and outcome of haploidentical hematopoietic

- stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide for children and adolescents with hematologic malignancies: an AIEOP-GITMO retrospective multicenter study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:902-9.
49. Smiers FJ, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies: current practice and emerging trends. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:181-205.
50. Li C, et al. A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:3875-81.
51. Mathews V, et al. Improved clinical outcomes of high risk beta thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell transplant with a treosulfan based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts. *PLoS One* 2013;8:e61637.
52. Baker KS, et al. The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:323-42.
53. Sender V, et al. Preclinical analysis of treosulfan in combination with total body irradiation as conditioning regimen prior to bone marrow transplantation in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2009;31:595-600.
54. Amid A, et al. Thalassaemia in children: from quality of care to quality of life. *Arch Dis Child* 2015;100:1051-7.
55. Caocci G, et al. Prospective assessment of health-related quality of life in pediatric patients with beta-thalassemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:861-6.
56. Javanbakht M, et al. Comparison of blood transfusion plus chelation therapy and bone marrow transplantation in patients with beta-thalassemia: application of SF-36, EQ-5D, and visual analogue scale measures. *Int J Health Policy Manag* 2015;4:733-40.
57. La Nasa G, et al. Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Blood* 2013;122:2262-70.
58. Van Beers EJ, et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. *Haematologica* 2008;93:757-60.
59. Walters MC. Update of hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 2015;22:227-33.
60. Van Besien K, et al. Fludarabine-based conditioning for allogeneic transplantation in adults with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:445-9.
61. Wang W, et al. Neuropsychologic performance in school-aged children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr* 2001;139:391-7.
62. Bernaudin F, et al. Haplo-BMT: cure or back to sickle cell? *Blood* 2012;120:4276-7.
63. Dedeken L, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: a single centre experience of 50 patients. *Br J Haematol* 2014;165:402-8.
64. McPherson ME, et al. Safety and efficacy of targeted busulfan therapy in children undergoing myeloablative matched sibling donor BMT for sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:27-33.
65. Walters MC, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996;335:369-76.
66. Shenoy S. Hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and opinions. *Ther Adv Hematol* 2013;4:335-44.
67. Bolanos-Meade J, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood* 2012;120:4285-91.
68. Dallas MH, 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;19:820-30.
69. Eapen M, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2004;22:4872-80.
70. Panepinto JA, et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol* 2007;137:479-85.
71. Brachet C, et al. Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:445-50.
72. Eggleston B, et al. Effect of myeloablative bone marrow transplantation on growth in children with sickle cell anaemia: results of the multicenter study of haematopoietic cell transplantation for sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2007;136:673-6.
73. Horwitz ME, et al. Fludarabine-based nonmyeloablative stem cell transplantation for sickle cell disease with and without renal failure: clinical outcome and pharmacokinetics. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1422-6.
74. Hsieh MM, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009;361:2309-17.
75. Hsieh MM, et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA* 2014;312:48-56.
76. Kato GJ, et al. Vasculopathy in sickle cell disease: biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. *Am J Hematol* 2009;84:618-25.
77. Serjeant GR, et al. The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features. *Br J Haematol* 1994;87:586-91.
78. Bhatia M, et al. Health-related quality of life after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:666-72.
79. Saraf SL, 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;22:441-8.
80. Dong A, et al. Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. *Transl Res* 2013;161:293-306.
81. Boulad F, et al. Safe mobilization of CD34(+) cells in adults with beta-thalassemia and validation of effective globin gene transfer for clinical investigation. *Blood* 2014;123:1483-6.
82. Knight S, et al. Insertional mutagenesis by retroviral vectors: current concepts and methods of analysis. *Curr Gene Ther* 2013;13:211-27.
83. Orkin SH. Recent advances in globin research using genome-wide association studies and gene editing. *Ann NY Acad Sci* 2016;1368:5-10.

Ontvangen 16 mei 2016, geaccepteerd 1 september 2016.