

# Preventie en behandeling van sikkelcelziektegerelateerde complicaties

Auteur B.J. Biemond

Trefwoorden complicatie, orgaanschade, sikkelcelziekte

## Samenvatting

Sikkelcelziekte (SCZ) is een van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen ter wereld en komt in Nederland steeds frequenter voor als gevolg van migratie. SCZ wordt veroorzaakt door een mutatie in het  $\beta$ -globine-gen en kenmerkt zich door een chronische hemolytische anemie en een sterk wisselende klinische presentatie waarvan de vaso-occlusieve crisis de meest bekende is. Behoudens vaso-occlusieve crisis kunnen zich bij patiënten met SCZ verschillende sikkelcelgerelateerde acute en chronische complicaties voordoen die in belangrijke

mate de prognose en morbiditeit van de ziekte bepalen. In dit artikel wordt aandacht besteed aan de meest voorkomende sikkelcelgerelateerde complicaties, waarbij praktische adviezen ten aanzien van de preventie en behandeling van deze complicaties worden gegeven. Verder zal kort worden ingegaan op de rol van allogene stamceltransplantatie bij de behandeling van SCZ en het beleid rond SCZ in bijzondere omstandigheden, zoals zwangerschap en operaties.

(Ned Tijdschr Hematol 2009;2:56-61)

## Inleiding

Sikkelcelziekte (SCZ) wordt veroorzaakt door een puntmutatie in het  $\beta$ -globine-gen waardoor een aminozuur glutamine verandert in een valine. In het hemoglobine (Hb) is hierdoor sprake van afwijkende interacties tussen de tetrameren, waardoor deze, nadat ze hun zuurstof hebben afgegeven, in korte tijd kunnen polymeriseren. Hierdoor veranderen soepele erythrocyten in stugge sikkelvormige rode bloedcellen die makkelijk beschadigen en aanleiding geven tot chronische hemolytische anemie. SCZ komt het meest voor als een homozygote vorm (HbSS) maar ook heterozygote vormen die combineren met andere erfelijke Hb-afwijkingen, zoals hemoglobine C-, D- of  $\beta$ -thalassemie, kunnen zich als SCZ manifesteren (HbSC, HbSD, HbS $\beta^0$  of HbS $\beta^+$ ). Naast de chronische hemolyse speelt de microvasculaire vaso-occlusie een belangrijke rol bij de klinische presentatie van de ziekte.

SCZ is een van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen in de wereld. Naar schatting worden elk jaar 250.000 kinderen met SCZ geboren. Ten gevolge van migratie komt de ziekte buiten Afrika ook frequent voor in de Verenigde Staten, Brazilië en Europa. In Nederland lijden naar schat-

ting 800 mensen aan SCZ. SCZ gaat gepaard met een aanzienlijke beperking van de levensverwachting, waarbij zowel acute complicaties als chronische orgaanschade een rol spelen.<sup>1</sup> De behandeling van patiënten met SCZ moet, gezien het multidisciplinaire karakter van de problemen bij deze patiënten, bij voorkeur in teamverband plaatsvinden. In de Verenigde Staten is het principe van de 'comprehensive care' geïntroduceerd waarbij een multidisciplinair team van kinderartsen/internisten, gespecialiseerde verpleegkundigen, psychologen en maatschappelijk werk samenwerken met specialisten zoals neurologie, oogheelkunde, revalidatie en orthopedie om de zorg rond deze patiëntengroep zo goed mogelijk te organiseren. Ook de transitie van sikkelcelpatiënten van de kinderarts naar de internist dient zorgvuldig te gebeuren. SCZ kenmerkt zich door de sterk wisselende presentatie met verschillende acute en chronische SCZ-gerelateerde complicaties waarvoor specifieke preventieve en therapeutische maatregelen noodzakelijk zijn. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de meest voorkomende acute en chronische complicaties bij SCZ en zal worden ingegaan op het beleid rond zwangerschap en operaties.

## Acute complicaties

### Infectie

De verhoogde gevoeligheid voor infecties vormt een belangrijke bedreiging bij SCZ. Sikkelcelpatiënten verliezen enkele maanden na de geboorte al de fagocyterende functie van de milt wat tot een verhoogd risico op ernstig verlopende bacteriële infecties met vooral gekapselde bacteriën zoals pneumokokken, *Haemophilus influenzae* en meningokokken leidt. Tevens is er sprake van een verminderde functie van het complementsysteem en de antistofrespons. Patiënten met SCZ dienen laagdrempelig met antibiotica gericht tegen gekapselde bacteriën behandeld te worden. Vaccinatieprogramma's en antibiotische profylaxe hebben de incidentie van fatale infectieuze complicaties bij SCZ belangrijk teruggedrongen en de levensverwachting van sikkelcelpatiënten sterk verbeterd.<sup>2</sup> Geadviseerd wordt antibiotische profylaxe (penicilline) in elk geval tot het vijfde levensjaar te continueren, hoewel veel kinderartsen er voor kiezen de profylaxe tot het twaalfde levensjaar te continueren. Na het twaalfde jaar kan worden volstaan patiënten antibiotica 'on demand' ter beschikking te stellen zodat vroege behandeling van een bacteriële infectie kan plaatsvinden. Gezien de functionele asplenie dienen sikkelcelpatiënten ook tegen pneumokokken gevaccineerd te worden en wordt influenza-vaccinatie sterk geadviseerd.

### Vaso-occlusieve crisis

Vaso-occlusieve crisis wordt meestal uitgelokt door infecties (veelal luchtweg-, gastro-intestinale of urineweginfecties), inspanning, blootstelling aan koude, dehydratie, emotionele stress en operatieve ingrepen, maar kunnen ook zonder duidelijk uitlokkend moment ontstaan. Kenmerkend is het optreden van acute zeer hevige pijn die meestal gelokaliseerd is in de botten. Van belang is te vermelden dat er geen objectieve criteria zijn om het bestaan van een crisis aan te tonen dan wel uit te sluiten en dat de klachten van de patiënt hier leidend in zijn. De behandeling bestaat uit rust, hyperhydratie met goede bewaking van de vochtbalans en adequate pijnstilling. De meeste patiënten die naar het ziekenhuis komen in verband met een pijnlijke crisis hebben pijnstilling met opiaten nodig. Voor het titreren van de pijnstilling verdient het de aanbeveling gebruik te maken van pijnscores (visueel analoge schaal score; VAS-score). Bij de behandeling van een pijnlijke crisis is het van belang in de eerste fase van de opvang met frequente morfine bolus-injecties (iedere 20 tot 30 minuten) goede pijnstilling te bereiken, waarna een onderhoudsbehandeling

met subcutane injecties of een continue morfiepomp kan worden ingesteld.<sup>3</sup> Pijnstilling met behulp van een 'patient controlled analgesia' (PCA)-pomp leidt tot minder morfinegebruik dan pijnstilling met een continue morfiepomp en geeft de patiënt meer controle over de pijn.<sup>4</sup> Pethidine wordt vanwege de korte halfwaardetijd en de cumulatie van metabolieten afgeraden als pijnstilling voor een acute crisis en moet, indien toegepast, niet langer dan 48 uur worden voorgeschreven.

Sikkelcelcrisis kan effectief voorkomen worden met hydroxycarbamide. In een gerandomiseerde studie werd aangetoond dat de frequentie van ziekenhuisopname met 50% gereduceerd kon worden (van gemiddeld 4,5 naar 2 opnames per jaar) door de behandeling met hydroxycarbamide.<sup>5</sup> Hydroxycarbamide induceert de productie van HbF wat de relatieve HbS-concentratie in de erythrocyten verlaagd. Daarnaast heeft hydroxycarbamide ook effect op endotheeladhesie en het stikstofmonoxide (NO)-metabolisme. Er zijn geen aanwijzingen dat chronisch gebruik van hydroxycarbamide tot secundaire maligniteiten bij sikkelcelpatiënten leidt.

### Acute chest syndrome

Het 'acute chest syndrome' (ACS) is verantwoordelijk voor 25% van de acute sterfte bij SCZ en wordt gedefinieerd als een syndroom van thoracale pijn, dyspneu en koorts in de aanwezigheid van infiltratieve afwijkingen op de thoraxfoto. Het ACS heeft een complexe pathogenese waarbij infectieuze, microvasculaire maar ook vembolieën een belangrijke rol spelen. Patiënten met een ACS en hypoxie hebben een dringende indicatie voor acute wisseltransfusie of erytroferese. Hierbij wordt gestreefd het HbS-percentage tot <30 te laten dalen. Gezien de vaak infectieuze oorzaak is ook antibiotische therapie geïndiceerd. De incidentie van het ACS kan met hydroxycarbamide tot 50% worden gereduceerd. Bij recidief onder hydroxycarbamide zijn chronische wisseltransfusies/erytroferese geïndiceerd. In een onderzoek naar de effecten van chronische bloedtransfusies op de preventie van cerebrovasculaire accidenten ('cerebrovascular accidents'; CVA's) werd een drievoudige afname gezien in de incidentie van het ACS bij de getransfundeerde groep.<sup>7</sup> Hierbij is het waarschijnlijk voldoende een HbS-percentage van <50 na te streven. In een gerandomiseerd onderzoek bij kinderen en adolescenten is aangetoond dat door middel van 'bedside'-spirometrie het risico op ACS kan worden verminderd.<sup>6</sup>

### CVA

Cerebrale infarcten komen bij SCZ veel voor. Ruim 10% van de patiënten met homozygote sikkelcelanemie maakt voor het twintigste levensjaar een

symptomatisch CVA door. Bij patiënten met HbSC- of HbS $\beta$ -thalassemie liggen deze getallen lager. De CVA's ontstaan door afsluiting van grote cerebrale arteriën, zoals de arteria cerebri media. Naast deze macrovasculaire afwijkingen is bij een analyse met MRI aangetoond dat een groot deel van de patiënten ook nog zogenoemde stille infarcten doormaakt die het gevolg zijn van obstructie van kleinere cerebrale bloedvaten. De stille infarcten in de witte stof zijn klinisch moeilijker vast te stellen maar zijn wel geassocieerd met verminderd cognitief functioneren bij neuropsychologisch onderzoek.

Patiënten met een verhoogd risico op een CVA kunnen op de kinderleeftijd worden opgespoord met behulp van transcraniële dopplerechografie, waarbij arteriële stroomsnelheden >200 m/s voorspellend zijn voor het ontstaan van een CVA. In een gerandomiseerd onderzoek is aangetoond dat chronische transfusies, waarbij een streef HbS-percentage van <30 wordt nagestreefd, CVA's kunnen voorkomen en de verhoogde cerebrale bloedstroom kan normaliseren.<sup>7</sup> Op dit moment is onduidelijk of en wanneer chronische transfusies veilig kunnen worden gestaakt. In een vervolgstudie is gebleken dat na het staken van de transfusies in een belangrijk deel van de patiënten opnieuw verhoogde stroomsnelheden in de arteria cerebri media ontstaan en zelfs CVA's optreden.<sup>8</sup> De belangrijkste nadelen van chronische bloedtransfusies zijn ijzerstapeling en allo-immunisatie. Gezien het gevaar op allo-immunisatie, is het van belang alle sikkcelpatiënten resus- en kellcompatibel bloed te geven. Bij patiënten met negatieve parvovirus B19-serologie bestaat een indicatie voor parvoveilig bloed. In de acute fase van een symptomatisch CVA dient onmiddellijk een wisseltransfusie/erytroferese plaats te vinden met een streef HbS-percentage van <30.

### *Priapisme*

Priapisme is een pijnlijke aanhoudende erectie die wordt veroorzaakt door veneuze obstructie van de corpora cavernosa en naar schatting bij 50% van mannelijke sikkcelpatiënten voorkomt. Lang aanhoudende episoden van priapisme leiden tot infarcering en fibrose van deze corpora en uiteindelijk impotentie.

Bij de behandeling van priapisme met een duur langer dan 4 uur wordt een punctie van het corpus cavernosum geadviseerd zonodig met epinefrine-spoeling (1:1.000.000). Bij recidiverend priapisme kan een shunt tussen de corpora cavernosa en corpus spongiosum worden overwogen (Wintershunt). Over werkzaamheid van hydroxycarbamide of wisseltransfusies bij de behandeling van priapisme zijn geen goede gegevens bekend. Er zijn wel aanwijzin-

gen dat sildenafil (Viagra®) paradoxaal genoeg priapisme kan voorkomen door effecten op het NO-metabolisme.<sup>9</sup>

### *Aplasie*

Door de versterkte hematopoëse ten gevolge van de hemolytische anemie kan een infectie met het parvovirus B19 bij patiënten met SCZ gepaard gaan met aplasie die zich presenteert als een ernstige anemie met een opvallende reticulopenie. Het risico op parvovirus B19-gerelateerde aplasie kan mogelijk verminderd worden door parvovirusveilige transfusies. De rol van vaccinatie tegen parvovirus B19 is nog niet duidelijk.

Andere vormen van aplasie zijn acute hemolytische crisis of acute miltsequestratie. Miltsequestratie treedt uitsluitend op de kinderleeftijd op en gaat gepaard met een ernstige anemie en een snelle progressieve splenomegalie. Al deze vormen van aplasie worden behandeld met bloedtransfusies waarbij bij de miltsequestratie rekening moet worden gehouden met het vrijkomen van erythrocyten uit de milt met een snelle en soms gevaarlijke Hb-stijging tot gevolg. Een recidief miltsequestratie op de kinderleeftijd kan worden voorkomen door electieve splenectomie.

## **Chronische complicaties**

### *Pulmonale hypertensie*

Pulmonale hypertensie wordt gediagnosticeerd met behulp van transthoracale echocardiografie en is gedefinieerd als een regurgitatiesnelheid over de tricuspidalisklep van >2,5 m/s wat overeenkomt met een arteria pulmonalis druk van 30 tot 35 mm kwik (Hg). Pulmonale hypertensie komt bij 30% van de volwassen sikkcel-patiënten voor en is een belangrijke risicofactor voor mortaliteit.<sup>10</sup> Pathofysiologisch lijkt de pulmonale hypertensie veroorzaakt te worden door een gestoord NO-metabolisme ten gevolge van chronisch intravasculaire hemolyse. Deze hypothese wordt ondersteund door het feit dat pulmonale hypertensie ook frequent kan worden waargenomen bij patiënten met andere vormen van chronische hemolyse zoals  $\beta$ -thalassemie intermedia of paroxismale nachtelijke hemoglobinurie. Tot op heden is onduidelijk hoe pulmonale hypertensie moet worden voorkomen en of behandeling van pulmonale hypertensie sterfte kan voorkomen. Bij ernstige pulmonale hypertensie (tricuspidalis regurgitatie-snelheid >3,0 m/s) dient een rechtskatheterisatie te worden verricht om de echografische bevindingen te verifiëren en reversibiliteit te beoordelen. Er zijn

aanwijzingen dat sildenafil niet alleen de pulmonaaldrukken verlaagd maar ook de inspanningstolerantie bevordert.<sup>11</sup> Alternatieve behandeling is een endothelinereceptorantagonist (bosentan) wat bij andere vormen van pulmonale hypertensie de inspanningstolerantie verbetert. Onduidelijk is of hydroxycarbamide pulmonale hypertensie kan voorkomen. In de tot nu toe gepubliceerde studies wordt geen verlaagde prevalentie van pulmonale hypertensie, bij de patiënten die met hydroxycarbamide behandeld worden, gevonden.

### *Retinopathie*

Vooral patiënten met HbSC en HbS $\beta^+$  hebben een hoog risico op het ontwikkelen van proliferatieve retinopathie wat lijkt samen te hangen met de hoge viscositeit door het relatieve hoge Hb bij deze vormen van SCZ. De incidentie van deze complicatie is ongeveer 40% bij patiënten met HbSC, tegen 10% bij patiënten met HbSS. Analooq aan de retinopathie bij diabetes leidt ischemie van het retinaatbed tot neovascularisatie met uiteindelijk glasvochtbloedingen en ablatio retina. Het is daarom van belang patiënten met SCZ te screenen op retinopathie, zodat lasertherapie complicaties van proliferatieve retinopathie, zoals blindheid, kan voorkomen.

### *Ulcus cruris*

Chronische pijnlijke ulcera aan de mediale of laterale malleolus zijn een zeer invaliderende complicatie bij een deel van de patiënten met SCZ en lijken gerelateerd aan de mate van hemolyse. Ulcera leiden tot een belangrijke vermindering van de kwaliteit van leven en zijn moeilijk te behandelen. Er zijn aanwijzingen dat chronische bloedtransfusies mogelijk door het verlagen van de chronische hemolyse deze ulcera kunnen voorkomen. De zorg voor deze ulcera vergt intensieve samenwerking met de dermatologie. Overigens kan ook hydroxycarbamide ulcera aan de enkels veroorzaken.

### *Nierfunctiestoornissen*

Vanaf jonge leeftijd neemt het concentratievermogen van de nier door ischemische schade af. Dertig procent van de sikkelcelpatiënten heeft microalbuminurie wat bij 4 tot 10% uiteindelijk tot nierinsufficiëntie leidt. Belangrijke risicofactoren voor deze complicatie zijn homozygote SCZ, een laag hemoglobinegehalte en hypertensie. In een prospectieve gerandomiseerde studie werd aangetoond dat behandeling met angiotensineconverterende enzym (ACE)-remmers de microalbuminurie vermindert.<sup>12</sup> Verder dient hypertensie

agressief behandeld te worden, gezien het feit dat sikkelcelpatiënten een gemiddeld lagere bloeddruk hebben (10-20 mm Hg) dan negroïde patiënten zonder SCZ. Door chronische hyperfiltratie wordt de nierfunctie bij sikkelcelpatiënten overschat. Bij nierfunctiestoornissen dient het gebruik van NSAID's als pijnbehandeling vermeden te worden.

### *Osteonecrose*

Recidiverende botinfarcten leiden op de lange duur tot osteonecrose wat kan worden gecompliceerd door secundaire infectie (osteomyelitis). Een veel voorkomende complicatie is avasculaire heup- of humeruskopnecrose, maar osteonecrose kan zich ook in de wervels, ribben en kaak voordoen. Afhankelijk van de gebruikte criteria kan deze complicatie bij 40% van de volwassen sikkelcelpatiënten worden vastgesteld. Risicofactoren voor avasculaire necrose zijn leeftijd, homozygote SCZ en  $\alpha$ -thalassemie. Ondanks de jonge leeftijd waarop zich deze complicaties voordoen bij sikkelcelpatiënten, dient bij ernstige klachten en invaliditeit tot een heupvervangende therapie te worden overgegaan.

## **SCZ in bijzondere omstandigheden**

### *Preoperatief beleid*

Sikkelcelpatiënten hebben een verhoogd risico op postoperatieve complicaties. De kans hierop is afhankelijk van de ernst van de ziekte, de leeftijd van de patiënt en de aard van de ingreep. Er bestaan geen duidelijk gegevens over de waarde van preoperatieve transfusies bij sikkelcelpatiënten. Wel is aangetoond dat bij patiënten met homozygote SCZ of HbS $\beta^0$ -thalassemie een simpele 'on top' transfusie tot een hemoglobinegehalte van 6,5 mmol/l net zo goed is als een wisseltransfusie waarbij een HbS-percentage <30 wordt nagestreefd.<sup>13</sup> Chirurgische ingrepen kunnen worden ingedeeld in laag-, matig-, of hoogrisicoingrepen. Voor laagrisicoingrepen, zoals oogheelkundige en kaakchirurgische ingrepen en ingrepen aan distale ledematen, zijn geen preoperatieve transfusies noodzakelijk. Bij operatieve ingrepen aan de keel (tonsillectomie), de nek, de wervelkolom, de proximale extremiteiten (heup- of humeruskopvervanging), het urogenitaalstelsel (sectio caesarea), en intra-abdominale ingrepen (splenectomie, cholecystectomie en appendectomie) zijn preoperatieve transfusies tot een Hb van 6,5 mmol/l geïndiceerd. Bij omvangrijke chirurgie, zoals neurochirurgische of cardiopulmonale operaties, wordt geadviseerd een HbS-percentage <30 na te streven. Deze adviezen zijn ook van toepassing bij patiënten met HbS $\beta^+$  en HbSC. Bij patiënten met HbS $\beta^+$  of HbSC zal in de praktijk meestal tot een wis-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Sikkelcelziekte gaat gepaard met acute en chronische complicaties die bepalend zijn voor de prognose en kwaliteit van leven.
2. Sikkelcelcrisis kan niet met behulp van laboratoriumonderzoek aangetoond dan wel uitgesloten worden.
3. Chronische orgaanschade is onafhankelijk van de frequentie van pijnlijke crises en dient actief opgespoord te worden.

seltransfusie moeten worden overgegaan, gezien het relatief hoge en soms zelfs normale Hb bij deze vormen van SCZ. Belangrijke perioperatieve maatregelen zijn: goede hydratatie, oxygenatie en thermoregulatie om sikkelcelcrisis te voorkomen. Post-operatieve maatregelen als tromboseprofylaxe, adequate pijnstilling en vroege mobilisatie zijn ook bij sikkelcelpatiënten van groot belang.

### *Beleid tijdens zwangerschap*

Patiënten met SCZ die zwanger zijn, hebben een verhoogde kans op complicaties, zoals acuut chest syndroom (ACS), infecties en pre-eclampsie. Ook foetale complicaties zoals intra-uteriene groeivertraging, spontane abortus en vroeggeboorte komen veel vaker bij SCZ voor. Chronische bloedtransfusie gedurende de zwangerschap heeft geen effect op foetale complicaties maar reduceert wel het aantal pijnlijke crises en het optreden van het ACS bij de moeder. Gezien de nadelen van transfusie wordt echter niet geadviseerd sikkelcelpatiënten gedurende de zwangerschap routinematig te transfunderen. Bij zwangerschapsplanning wordt geadviseerd hydroxycarbamidebehandeling minimaal 3 maanden voor conceptie te staken.

### *Allogene stamceltransplantatie*

De enige curatieve behandeling van SCZ is allogene stamceltransplantatie. De ervaringen met allogene stamceltransplantaties bij SCZ zijn beperkt. Op de kinderleeftijd lijken beenmergtransplantaties met 'human leukocyte antigen' (HLA) identieke donoren even succesvol als transplantaties bij  $\beta$ -thalassemie major. Over non-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie en transplantaties op volwassen leeftijd zijn slechts 'case series' bekend. Paradoxaal genoeg verdient het de voorkeur een transplantatie uit te voeren in een fase dat de orgaanschade beperkt is maar de indicatie nog niet zo duidelijk is. Om die reden is er grote behoefte aan heldere selectiecriteria en prognostische factoren die een ernstig beloop van de ziek-

te kunnen voorspellen. Van belang is te vermelden het overgrote deel van de patiënten in delen van de wereld woont waar deze behandeling onmogelijk is.

## Conclusie

SCZ is een ernstige aandoening die gepaard gaat met een sterk verminderde levensverwachting als gevolg van acute complicaties en orgaanschade door chronische vaso-occlusie en hemolyse. Acute complicaties zoals het ACS en neurologische complicaties dienen vroegtijdig herkend te worden om tijdig effectieve therapie in te kunnen stellen. Veel chronische vormen van orgaanschade zijn niet gerelateerd aan de klinische presentatie van sikkelcelpatiënten en kunnen ook worden aangetoond bij patiënten die vrijwel nooit opgenomen worden met SCZ-gerelateerde complicaties.<sup>14</sup> SCZ moet als een chronische ziekte worden beschouwd waarbij, net als bij diabetes mellitus, actief naar orgaanschade moet worden gezocht. Multidisciplinaire zorg en een holistische benadering van patiënten met SCZ maken het verschil voor de prognose en de kwaliteit van leven van deze kwetsbare patiëntengroep.

## Referenties

1. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Eng J Med*;1991;325:11-6.
2. Gaston MH, Verter JJ, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Eng J Med* 1986; 314:1593-9.
3. Rees DC, Olujuhungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J, et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120:744-52.
4. Van Beers EJ, Van Tuijn CF, Nieuwkerk PT, Friederich PW, Vranken JH, Biemond BJ. Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, a randomized controlled trial. *Am J Hematol* 2007; 82:955-60.

5. Carache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Eng J Med* 1995;332:1317-22.
6. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell disease. *N Eng J Med* 1995;333:699-703.
7. 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 with transcranial doppler ultrasonography. *N Eng J Med* 1998;339:5-11.
8. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, Gallagher D, Vichinsky E, Abboud MR, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004;103:3689-94.
9. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology* 2006;67:1043-8.
10. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-95.
11. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, Barst RJ, Anthi A, Robinson MR, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005;130:445-53.
12. Foucan L, Bourhis V, Bangou J, Merault L, Etienne-Julan M, Salmi RL. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. *Am J Med* 1998;104:339-42.

13. 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 Eng J Med* 1995;333:206-13.
14. Van Beers EJ, Van Tuijn CF, Mac Gillavry MR, Van der Giesen A, Schnog J-JB, Biemond BJ, et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. *Haematologica* 2008;93:757-60.

Ontvangen 31 december 2008, geaccepteerd 2 februari 2009.

## Correspondentieadres

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

Academisch Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Meibergdreef 15  
1105 AZ Amsterdam  
Tel.: 020 566 57 85  
E-mailadres: b.j.biemond@amc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**EXJADE® 125 mg, 250 mg en 500 mg dispergeerbare tabletten.** Samenstelling: Dispergeerbare tabletten met 125 mg, 250 mg of 500 mg deferasirox. **Indicaties:** Behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies ( $\geq 7$  ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met  $\beta$ -thalassaemie major. Behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies wanneer deferoxamine behandeling gecontraïndiceerd of inadequaet is bij patiënten met andere anemieën; patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar; patiënten met  $\beta$ -thalassaemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies ( $< 7$  ml/kg/maand rode bloedcellen). **Dosering:** Startdosering: de aanbevolen startdosering van Exjade is 20 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Overweeg 30 mg/kg lichaamsgewicht bij patiënten bij wie een reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens meer dan 14 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer  $> 4$  eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. Overweeg 10 mg/kg per dag bij patiënten bij wie geen reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens minder dan 7 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer  $< 2$  eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. Overweeg voor patiënten die al goed worden behandeld met deferoxamine een startdosering van Exjade die getalssmatig de helft bedraagt van de dosis deferoxamine. Serumferrietine elke maand controleren; onderhoudsdosis van Exjade indien nodig elke 3 tot 6 maanden aanpassen (in stappen van 5 tot 10 mg/kg) op basis van de serumferrietinewaarde. Doses hoger dan 30 mg/kg worden niet aanbevolen. Exjade staken als de serumferrietine consequent lager is dan 500 microgram/L. Exjade dient eenmaal daags te worden ingenomen op een nuchtere maag ten minste 30 minuten vóór voedselname, bij voorkeur dagelijks op hetzelfde tijdstip. De tabletten worden gedispergeerd door ze in een glas water, sinaasappelsap of appelsap te roeren. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor deferasirox of voor één van de hulpstoffen. Combinatie met andere ijzerchelatietherapieën. Patiënten met geschatte creatinineklaring  $< 60$  ml/min. **Waarschuwingen:** Nierfunctie: serumcreatinine bepalen vóór aanvang therapie. Serumcreatinine, creatinineklaring en/of plasmacytastatine C spiegels vóór de start, in de eerste maand wekelijks na start of wijziging van de therapie met Exjade, en hierna maandelijks controleren. Testen op proteïnurie maandelijks uitvoeren. Indien nodig dosis aanpassen of therapie onderbreken. Bij blijvende verhoging van serumcreatinine en persisterende afwijking in een andere marker van de nierfunctie (bijv. proteïnurie), ondanks dosisverlaging en onderbreking, moet patiënt worden doorverwezen naar nefroloog. Speciale aandacht is ook vereist voor het controleren van de serumcreatinine bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie onderdrukken. Leverfunctie: Serumtransaminasen, bilirubine en alkalinefosfatase controleren vóór start van de behandeling, tweewekeelers in de eerste maand en daarna maandelijks. Exjade wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Postmarketing gevallen van leverfalen, soms met fatale afloop, zijn gemeld. Bij ernstige huidrashes Exjade (tijdelijk) onderbreken. Gehoor- en oogtesten vóór aanvang aan behandeling en daarna jaarlijks worden aanbevolen. Cardiale functie moet worden gecontroleerd bij patiënten met ernstige ijzerstapeling gedurende langetermijnbehandeling met Exjade. De tabletten bevatten lactose en worden daarom niet aanbevolen bij galactose-intolerantie, Lactosedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie of ernstige lactasedeficiëntie. **Interacties:** Gelijktijdig gebruik van Exjade tabletten met aluminiumbevattende antacida wordt niet aangeraden. Gelijktijdig gebruik met krachtige UGT-inductoren zoals rifampicine, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne kan resulteren in verlaagde werkzaamheid van Exjade; serumferrietine controleren tijdens en na combinatie en zo nodig Exjade dosering aanpassen. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met stoffen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. ciclosporine, simvastatine, hormonale anticonceptiva, ergotamine), en met stoffen met ulcerogeen potentieel (zoals NSAID's, corticosteroiden, orale bisfosfonaten) en anticoagulantia. Vermijd combinatie van Exjade met repaglinide (een CYP2C8 substraat); glucosespiegels controleren indien combinatie onvermijdelijk is. Interactie met andere CYP2C8 substraten, zoals pacitaxel, kan niet worden uitgesloten. Niet combineren met andere ijzerchelatietherapieën. **Zwangerschap en lactatie:** Exjade niet gebruiken tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met Exjade wordt afgeraden. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerkingen zijn bloedcreatininestijgingen, hoofdpijn, diarree, obstipatie, braken, misselijkheid, buikpijn, zwelling van de buik, dyspepsie, transaminasestijgingen, huidrash (soms ernstig), pruritus, proteïnurie. Soms voorkomende, maar mogelijk ernstige bijwerkingen: acute nierfalen, renale tubulopathie, overgevoelheidsreacties (met inbegrip van anafylaxie en angioedema), gastrointestinale ulceraties en bloedingen, gastritis, oesofagitis, hepatitis, cholelithiasis, leverfalen, maculopathie, urticaria. Zoals met andere ijzerchelatietherapieën worden soms hoge frequentie gehoerverlies en lenstroebelingen (minimaal cataract) gemeld. Voor een volledig overzicht van de bijwerkingen, zie volledige productinformatie. **Afleveringsstatus:** U.R. **Verpakking en Prijs:** Zie Z-Index. **Vergoeding:** Volledig vergoed. **Datering SmpC:** december 2008. Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde Samenvatting van productkenmerken (SmpC). De SmpC en een arts-informatiepakket zijn te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via [www.novartis.nl](http://www.novartis.nl). **Referenties:** 1. Cappellini MD, et al. (2006). 'A Phase III study of deferasirox (IQL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with  $\beta$ -thalassaemia.' *Blood* 107(9): 3455-62. 2. Exjade Samenvatting van de productkenmerken, december 2008.



### Referenties:

- Eriksson B.I. et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2765-75.
- Lassen M.R. et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2776-85.
- Kakkar A.K. et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:31-39.
- IB-tekst Xarelto.

### Xarelto 10 mg tabletten.

**Samenstelling:** Werkzame bestanddeel: 10 mg rivaroxaban. Hulpstoffen: microkristallijne cellulose, natriumcrosarmellose, lactosemonohydraat, hypromellose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat, macrogol 3350, hypromellose, titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172). **Indicatie:** Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knievervangende operatie ondergaan. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; klinisch significante actieve bloeding; leveraandoening gepaard gaande met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico; zwangerschap en borstvoeding. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Behandeling met rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten: - die een heupfractuuroperatie hebben ondergaan, - gelijktijdig een systemische behandeling krijgen met sterke remmers van CYP3A4 en P-gp, waaronder azol-antimycotica (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of HIV-protaseeremmers (bijv. ritonavir), - met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 15$  ml/min, - onder de 18 jaar. De volgende subgroepen van patiënten hebben een verhoogd risico op bloedingen en moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op tekenen van bloedingscomplicaties: patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 - 29 ml/min), patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen die plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen, cirrotische patiënten met matige leverinsufficiëntie (geclassificeerd als Child Pugh B) wanneer dit niet gepaard gaat met coagulopathie; patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zoals NSAID's, acetylsalicylzuur, plaatjesaggregatieremmers of andere anticoagulantia) of met de matige remmer van CYP3A4 en P-gp fluconazol; aangeboren en verworven bloedingsstoornissen, ernstige hypertensie die niet onder controle is, actieve ulceratieve maagdarmsstoornis, recente zweerverval in het maagdarmanaal, vasculaire retinopathie, recente intracraniale of intracerebrale bloeding, intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie. Sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sim-janskruid) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van rivaroxaban en dus de effectiviteit kan verminderen. Bijzondere zorg is geboden bij neuraxiale anesthesie of spinale/epidurale punctie. **Bijwerkingen:** Vaak: verhoogd GGT, verhoogde transaminasen (incl. verhoogde ALT- en AST-waarden), anemie (incl. betreffende laboratoriumwaarden), misselijkheid, osteoporosele hemorragie (incl. postoperatieve anemie en wondhemorragie). Soms: verhoogd lipase, verhoogd amylase, verhoogd bloedbilirubine, verhoogd LDH, verhoogd alkalische fosfatase, tachycardie, trombocytemie (incl. verhoogde plaatjestelling), syncope (incl. bewustzijnsverlies), duizeligheid, hoofdpijn, constipatie, diarree, abdominale en gastro-intestinale pijn (incl. pijn in de bovenbuik, vervelend gevoel in de maag), dyspepsie (incl. vervelend gevoel in het epigastrum), droge mond, braken, verminderde nierfunctie (incl. verhoogd bloedcreatinine, verhoogd Bloedureum), pruritus (incl. zeldzame gevallen van gegeneraliseerde pruritus), huiduitslag, urticaria (incl. zeldzame gevallen van gegeneraliseerde urticaria), kneuzing, pijn in de extremiteiten, wondsecretie, hemorragie (incl. hematoom en zeldzame gevallen van spierhemorragie), hemorragie van het maagdarmanaal (incl. bloeding van het tandvlees, rectale hemorragie, hematemes), hematurie (incl. bloed in de urine), genitale hemorragie (incl. menorrhagie), hypotensie (incl. bloeddrukdaling, procedurele hypotensie), bloedneus, getoeliseerd oedeem, perifeer oedeem, zich onwel voelen (incl. vermoeidheid, asthenie), koorts. Zelden: verhoogd geconjungeerd bilirubine (al dan niet gepaard gaande met verhoogde ALT-waarden), allergische dermatitis, abnormale leverfunctie. Frequentie niet bekend: bloedingen in een kritisch orgaan (bijv. hersenen), adrenele hemorragie, conjunctivale hemorragie, hemoptysis, overgevoeligheid, geelzucht. **Handelsvorm:** Doosje met 10 of 100 tabletten. **Nummers van de vergunning:** EU/1/08/472/001-008. **Vergunninghouder:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Divisie Bayer Schering Pharma, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleveringsstatus:** UR. **Voor volledige productinformatie:** zie SmpC. **De eerste in orale, directe Factor Xa inhibitie** **Versie:** september 2008.



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma



Xarelto disease website: [www.thrombosisadviser.com](http://www.thrombosisadviser.com)