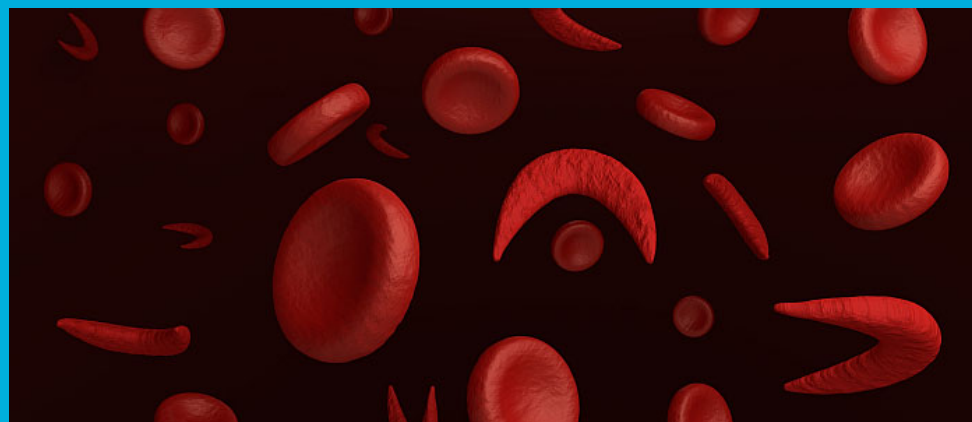


Sikkelcelziekte bij volwassenen



Kennisplatform Transfusiegeneskunde, 23 November 2023
Marlijn Hoeks, internist-hematoloog

EuroBloodNet 

Radboudumc

Disclosure belangen spreker

onderwijsbijeenkomst Transfusiegeneeskunde ZO van 23 november 2023

Naam: Marlijn Hoeks**Geen (potentiële)
belangenverstrengeling**

- Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties¹
- Sponsoring of onderzoeksgeld²
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding³
- Aandeelhouder⁴
- Andere relatie, namelijk ...⁵

Bedrijfsnamen

Inhoud

- Complicaties & interventies
 - Acuut
 - Chronisch
- Transfusie
 - Indicaties
 - Complicaties
- Preoperatieve zorg
- Zwangerschap

Complicaties sikkelcelziekte

- Mediane leeftijd ~60 jaar, sterk afhankelijk van zorgsysteem
- Doodsoorzaken
 - Acut chest syndroom
 - Infecties
 - Nierfalen
 - Pulmonale hypertensie
 - Hartfalen



Acute complicaties

- **Vaso-occlusieve sikkelcelcrisis**
- **Acute chest syndroom**
- **Infecties**
- Priapisme
- Miltsequestratie
- Ischemisch CVA

Vaso-occlusieve sikkelcelcrisis



Beleid sikkelcelcrisis

Aandachtspunten ter voorkoming orgaancomplicaties:

- Adequate pijnstilling
- Ruime hydratatie
- Incentieve spirometrie
- Antibiotica bij infecties
- Tromboseprofylaxe
- O₂-saturatie >95%



Acute chest syndrome



Beleid acute chest syndrome

- Grotendeels zelfde beleid als bij 'gewone' sikkelcelcrisis
- Maar:
 - Laagdrempeliger O₂-toediening
 - Breedspectrum antibiotica
 - Behandelen bronchiale hyperreactiviteit
 - Wel hydreren, maar niet te veel!
 - Overweeg wisseltransfusie

Chronische complicaties

'Als bij diabetes'

- Retinopathie
- Nefropathie
- Ischemisch CVA
- Cardiomyopathie
- Ulcus cruris

Door anemie

- Pulmonale hypertensie
- IJzerstapeling

Door hemolyse

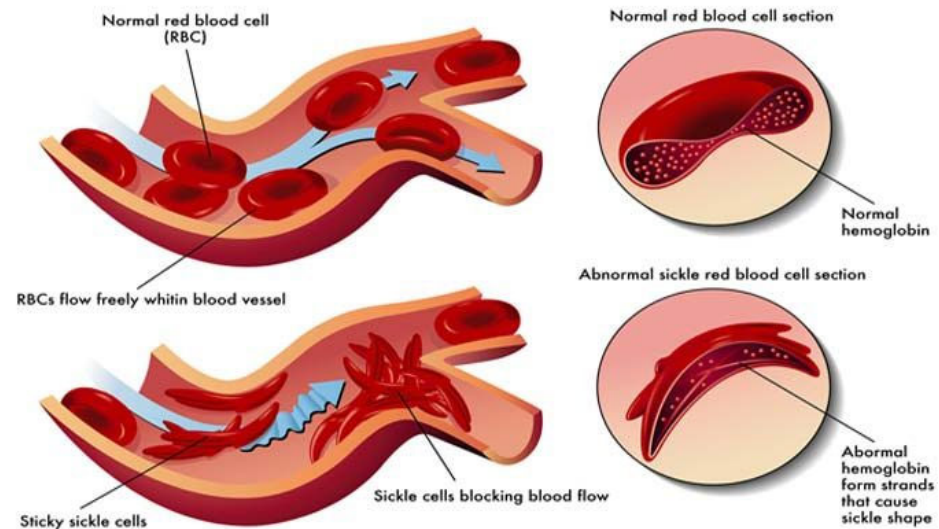
- Galsteenlijden
 - Lever- en galwegpathologie
-



Indicaties transfusie

Anemie multifactorieel:

- hemolyse door 'sickling'
- ineffectieve erythropoëse
- ijzerdistributiestoornis
- verlaagde EPO-respons
- lagere zuurstofaffiniteit van HbS



Mate van anemie

variatie per genotype:

- 3.8 – 5.6 mmol/l bij HbSS
- 4.4 – 5.6 mmol/l bij HbS β^0
- 5.6 – 7.5 mmol/l bij HbS β^+
- 5.6 – 8.7 mmol/l bij HbSC

Indicaties transfusie

HbS% <30% voorkomt acute en chronische SCD complicaties

Hyperviscositeit voorkomen:

- baseline Hb-gehalte
- pretransfusie HbS%
- niet >6.2 mmol/l uitkomen

Maximale zuurstoftransport:

- HbA (normaal): 8.7 – 10 mmol/l
- HbS: 6.2 – 6.9 mmol/l

Top up vs. wisseltransfusies

Top up transfusie:

- simpele transfusie bij laag Hb-gehalte
- viscositeit stijgt (voorkom Hb >6.2 mmol/l)
- IJzer ↑

Wisseltransfusie:

- manueel of automatisch
- 30% wisselen van bloedvolume, isovolumetrisch
- 1.5 - 2 uur tijdsduur
- beter/sneller in verlagen HbS-gehalte (rest retour)
- goede veneuze toegang
- geen toename viscositeit / ijzerstapeling

Indicaties transfusie

- Acute correctie anemie
- Acute correctie HbS-gehalte
- Chronisch

Indicaties transfusie

Acute correctie anemie

Oorzaak daling Hb:

- afgenomen bloedaanmaak
- sequestratie erythrocyten
- toegenomen hemolyse

1. Aplastische crise:

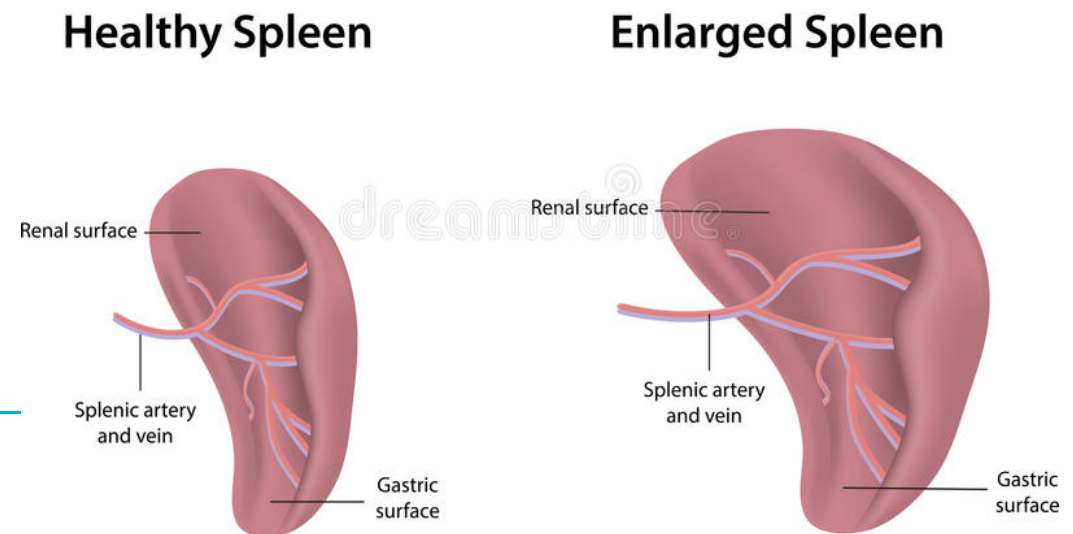
- snelle Hb-daling met lage reticulocyten
- Parvo B19 virus
- Top-up transfusie tot baseline
- herstel erythropoëse 7-10 dagen

Indicaties transfusie

Acute correctie anemie

2. Acute milt sequestratie:

- daling >1.3 mmol/l met reticulocytose
- plotselinge miltvergroting
- circulatoir falen
- streef Hb = baseline Hb
- voorkom Hb > 5 mmol/l i.v.m. hyperviscositeit einde sequestratie
- hoog recidiefgehalte (splenectomie)



Indicaties transfusie

Acute correctie anemie

3. Hb daling tijdens hydroxycarbamide
- intercurrente oorzaak (VOC, infectie)
 - tijdelijk stoppen hydroxycarbamide
 - Streef Hb = baseline Hb

Geen transfusie bij
ongecompliceerde crise

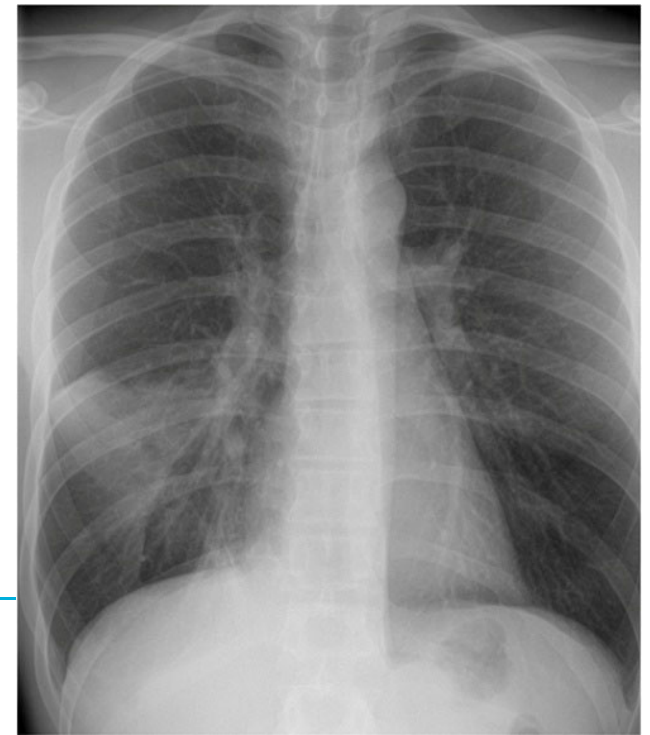


Indicaties transfusie

Acute correctie HbS-gehalte

1. Acute Chest Syndrome (ACS):

- complicatie bij pijnlijke crise
- koorts en respiratoire symptomen & infiltraat op beeldvorming
- Top-up transfusie / wisseltransfusie:
 - Hb > 5.6 mmol/l
 - toegenomen zuurstofbehoefte
 - streef HbS <30%



Indicaties transfusie

Acute correctie HbS-gehalte

2. Ischemisch CVA:
 - Streef HbS < 30%
 - chronische transfusies

3. Acut multi-orgaan falen syndroom:
 - koorts, daling Hb gehalte en trombocyten
 - encefalopathie en rhabdomyolyse

4. Acute intrahepatische cholestase:
 - hyperbilirubinemie en AF > transaminasen

Indicaties transfusie

Chronisch

1. Primaire preventie CVA:

- kinderen 2-16 jaar met TCD ≥ 200 cm/s
- streef HbS <30%
- 92% risicoreductie (STOP trial 1998)
- ten minste 1 jaar
- switch naar hydroxycarbamide (TWITCH trial)
- geen tekenen cerebrale vasculopathie (MRA)



Indicaties transfusie

Chronisch

2. Secundaire preventie CVA:

- kinderen gedurende 5 jaar met streef hbS <30%
- volwassenen gedurende ten minste 3 jaar met streef hbS <30%
- hierna streef HbS <50%



Indicaties transfusie

Chronisch

3. Recidief acute chest syndroom (ACS):
 - niet reageren / contra-indicatie hydroxycarbamide
4. Recidiverende pijnlijke crises:
 - hydroxycarbamide niet effectief/gecontra-indiceerd
5. End stage renal disease / terminaal nierfalen
6. Pulmonale hypertensie

Complicaties transfusie

Allo-immunisatie in SCD

Significante verschillen erythrocyten-antigenen kaukasische donoren vs. sikkelcelpatiënten

(Afrika, Midden-Oosten, Antillen)

Table 1. Blood group differences between donors and recipients

Category	% in white donors	% in black recipients
Common antigens		
ABO group		
A	43	27
B	9	20
O	44	49
AB	4	4
RH		
D	85	92
C	68	27
E	29	20
c	80	96
e	98	98
KEL		
K	9	2
FY		
Fy ^a	66	10
Fy ^b	83	23
JK		
Jk ^a	77	92
Jk ^b	74	49
MNS		
S	51	31
s	89	93
Partial RH antigens		
Partial D among D+	1	7
Partial C among C+	0	30
Partial e among e+	0	2
Low incidence antigens		
VS (RH20)	0.01	26-40
Js ^a (KEL6)	0.01	20
Rare blood groups		
U negative (MNS: -5)	0	1
Hr ^s negative (RH: -18)	0	0.1
Hr ^B negative (RH: -34)	0	0.1
RN (RH: -46)	0	0.1
Js ^b negative (KEL: -7)	0	1

Yazdanbakhsh et al. Blood 2012

Richtlijn

Ter preventie allo-antistofvorming:

- compatibel met Rh fenotype, K en Fy(a)
- zo mogelijk ook voor Jk(a), Jk(b) en bij voorkeur tevens voor S
- Jk(a)>Jk(b)>S
- Typeer zo vroeg mogelijk voor Rh, Kell, Duffy, Kidd en MNS-systeem
- Alertheid op voorkomen van Rh-antigeenvarianten
- Vaststellen d.m.v. genotypering of bij zeldzaam voorkomende typering: S-negatief en s-negatief (S-s-), patiënt ook negatief is voor de bloedgroep U



Hemolytische transfusiereacties

Sikkelcelpatiënten en hemolytische transfusiereacties:

- hoge mate allo-immunisatie
- niet meer detecteerbare antistoffen
- spoedtransfusies

Vertraagde hemolytische transfusie reacties:

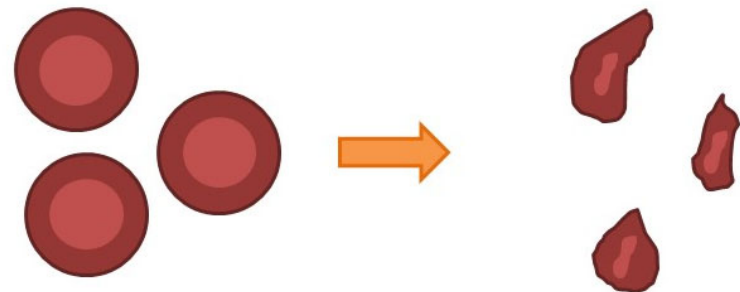
1. klassieke DHTR; nieuwe allo-antistof, DAT positief
2. DHTR met hyperhemolyse; Hb posttransfusie < pre-transfusie waarde
geen nieuwe allo-antistoffen

Klassieke DHTR

- 4-11% van sikkelcel patiënten
- Symptomen:
 - koorts, icterus en anemie
 - donkere urine
 - vaso-occlusieve crise
 - 7 – 10 dagen na transfusie (24 uur – 21 dagen)
- Tot 10% mortaliteit
- Laboratorium:
 - positieve DAT en reticulocytose
- Vermijden transfusies, testen voor allo-antistoffen

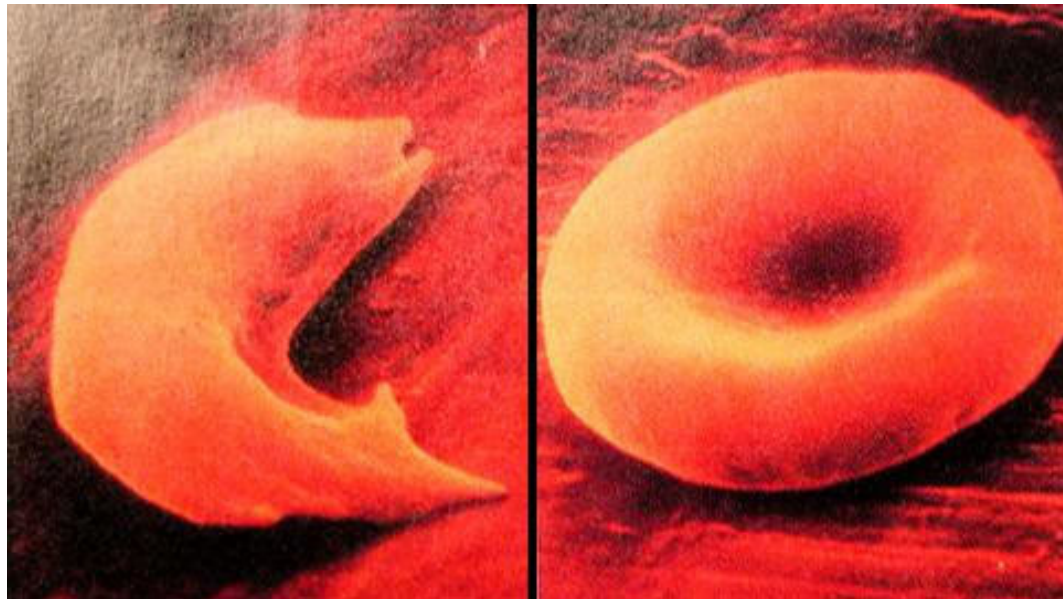
Hyperhemolyse

- Levensbedreigende acute anemie na transfusie
- Hb na transfusie < Hb voor transfusie
- Symptomen:
 - ernstige vaso-occlusieve crise
 - koorts
 - hemoglobininurie
- Laboratorium:
 - reticulocytendaling
 - negatieve DAT, geen allo-antistoffen



Hyperhemolyse

- Behandeling:
 - vermijden volgende transfusie
 - hoge dosis steroïden en IVIG, erythropoëtine
 - 2^{de} lijn: rituximab / Eculizumab



Lange termijn complicaties transfusies

1. IJzerstapeling:

- ferritinebepaling elke 3 maanden
- MRI voor Liver Iron Content (LIC) elke 1-2 jaar

2. Allo-immunisatie:

- alternatieve behandeling (hydroxycarbamide)
- Hemopure?

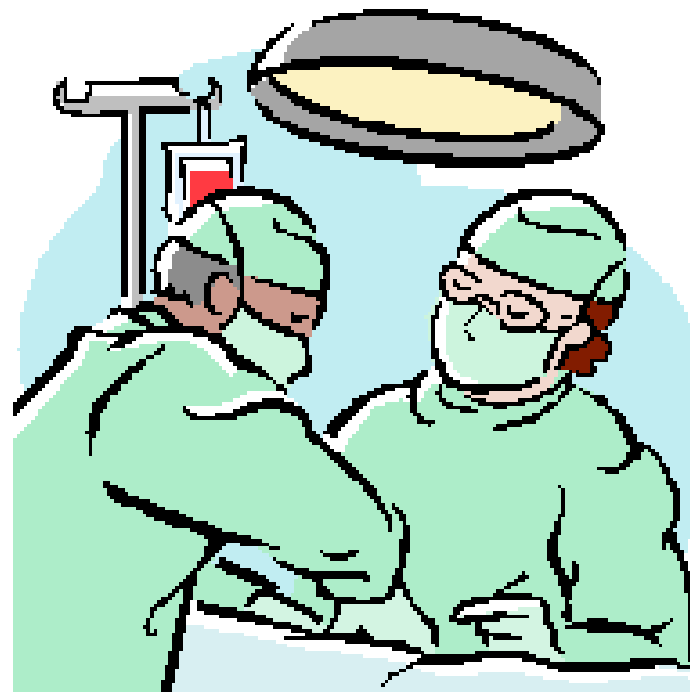
3. Transfusie-overdraagbare infecties:

- screening oa. op HIV, HCV en HBV
- UK: HBV vaccinatie

Pre-operatieve zorg

Optimale pre-operatieve maatregelen:

- goede oxygenatie in hele traject
- rehydratie, 3L per 24 uur
- normothermie
- adequate pijnstilling
- voorkom operatie onder bloedleegte
- tromboseprofylaxe
- algehele anesthesie > lokale anesthesie



Pre-operatieve zorg

TAPS trial (2013):

- Randomisatie van 67 HbSS en HbS β^0 patiënten tussen transfusie vs. geen transfusie voorafgaand operatie
- Preoperatieve transfusie met streef-Hb 6.2 mmol/l voor HbSS lage en medium risico operaties
- Wisseltransfusie bij HbSS met hoog-risico operaties
- Preoperatieve transfusie voor HbSC met medium en hoog risico operaties
- Spoedoperaties:
 - complexiteit operatie
 - geen vertraging door transfusie

Transfusie en zwangerschap

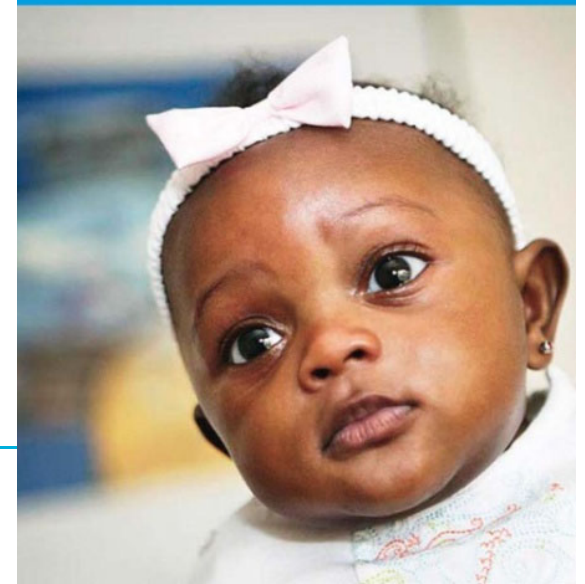
Maternale complicaties zwangerschap:

- pijnlijke crise, ACS
- pre-eclampsie
- vroeggeboorte
- spoedsectio

Foetale complicaties:

- intra-uteriene groeivertraging
- premature geboorte
- foetale dood

Uw kind is
drager van
sikkelcel
*Wat moet u
weten?*



Transfusie en zwangerschap

Indicatie transfusie bij zwangerschap:

- eerdere zwangerschappen met gecompliceerd beloop
- SCD gerelateerde obstetrische of foetale complicaties
- hydroxycarbamidegebruik
- meerlingzwangerschap
- pre-existente chronische transfusie (CVA preventie)
- verslechtering anemie
- acute SCD complicaties (ACS, CVA)





Hematologie-wijzer

Sikkelcelanemie

<https://www.hematologie-wijzer.nl/home/behandelprotocollen/sikkelcelanemie>