

FOLLOW-UP VAN EEN PATIENT MET SIKKELCELANEMIE

1. DIAGNOSESTELLING EN FAMILIALE ANAMNESE

De investigatie omvat naast een hemoglobine-electroforese om de diagnose te bevestigen (SS, SC, S-Bthal,..), ook een dosage van de intra-erythrocytaire enzymen (cf. G-6PD-deficiëntie is frequent geassocieerd), een uitgebreide fenotypering van de RBC en bloedname voor DNA (opsporen van geassocieerde alfa-thalassemie).

2. SPECIFIEKE ANTI-INFECTIEUZE PREVENTIE

- Systematische toediening van Penicilline per os bij alle kinderen tot de leeftijd van minstens 5 jaar (of Clamoxyl of Ceclor siroop, 30 mg/kg/d), zelfs na een pneumokokkenvaccinatie.
- Pneumokokkenvaccin (heptavalent geconjugeerd vaccin vanaf de leeftijd van 2 maand).
- Pneumokokkenvaccin – 23 valent wordt aangeraden op de leeftijd van 2 en 5 jaar, met een booster om de 5 à 10 jaar
- Hepatitis B-vaccinatie.
- Hemophilus en meningokok C vaccinatie.
- Jaarlijks griepvaccin.
- Investigaties naar een eventuele immuno-allergische pathologie, reflux en hypertrofie van de poliepen
- Endocarditisprofylaxe wordt aangeraden bij « bloederige » tandverzorging.
- Malariapreventie in geval van reis naar een endemisch gebied.

3. PREVENTIE VAN VASO-OCCLUSIEVE CRISISSEN

- Talrijke geneesmiddelen werden voorgesteld als preventie van vaso-occlusieve crisissen bij sikkelcelanemiepatiënten (Torental, Pervincamine, aspirine, Nootropil,...). Tot op heden is er echter geen klinische evidentie voor de efficaciteit van deze behandelingen. De patiënten met een ernstig klinisch beeld worden op advies van en mits follow-up door een specialist met **hydroxyurea** behandeld.
- Preventie van pijncrisisen
Dit behoort tot de begeleiding van de patiënten met als doel de gekende uitlokkende factoren te vermijden (zie raadgevingen aan de patiënt)
 - koude
 - hypoxie
 - infectie
 - stress
 - herhaalde inspanningen
- Men moet aandringen op een dagelijkse vochtinname van minimum 2,5 liter per dag en op een zoutrijke voeding, vooral bij koorts, warm weer of fysieke inspanningen.
- Het nemen van koortswerende middelen bij koorts, is onontbeerlijk.
- Zowel actief als passief roken moet verboden worden.

4. AANPAK VAN ACUTE COMPLICATIES VAN EEN VASO-OCCLUSIEVE CRISIS

Een vaso-occlusieve crisis komt vaak voor na een uitlokkende factor (zie preventie).

De symptomatologie hangt af van de lokalisatie van de opstoot:

a. *Hand and Foot syndrome*

Tamelijk typisch voor een vaso-occlusieve crisis bij kinderen van 6 maand tot 1 jaar.

De pijn kan thuis behandeld worden. Een dergelijke crisis kan meer dan 10 dagen duren. In afwezigheid van verwickelingen is een opname in het ziekenhuis niet noodzakelijk maar de patiënt moet om de 2 à 3 dagen geherevalueerd worden.

b. *Osteo-articulaire crisis*

Vooraf bij oudere kinderen, gekenmerkt door pijn, functio laesa, lokale zwelling en soms koorts.

De differentiële diagnose met osteomyelitis moet gesteld worden maar is moeilijk (koorts, gestegen leucocytose, beeldvorming helpt vaak niet bij diagnosestelling). Osteomyelitis is frequenter bij sikkelcelanemiepatiënten dan in de gewone populatie.

Subacute of chronische pijn ter hoogte van heup en schouder moet doen denken aan een osteonecrose. Het gaat hier niet om een vaso-occlusieve crisis en daarom is hyperhydratie nutteloos. In eerste instantie is de behandeling conservatief (rust, pijnstilling, kine).

c. *Abdominale crisis*

Diffuse abdominale pijn, hypoperistalsis, opgezetten buik.

De symptomatologie wordt vaak verward met die van een **acuut abdomen**.

Dergelijke opstoot komt frequent voor bij kinderen, maar niet meer bij adolescenten en volwassenen. Dan moet bij abdominale pijn gedacht worden aan een verwikkelde cholelithiasis, pancreatitis, acute pyelonefritis, ...

d. « *Cerebrale opstoot* »

Beeld van TIA of somnolentie, convulsies, ...

Elk ongewoon neurologisch beeld bij een kind met sikkelcelanemie moet doen denken aan een vasculair accident en moet met een dringende partiële exsanguinatie behandeld worden (zie punt 9 : transfusiebeleid).

e. *Acuut thoracaal syndroom (ATS)*

De pulmonaire opstoot wordt gekenmerkt door pijn in de borstkas, koorts, reutels en/of pleuraal wrijven. Soms is er in het beginstadium enkel tachypnee aanwezig.

De leucocytose kan gestegen zijn.

Het radiologische infiltraat kan in het beginstadium afwezig zijn.

Bij elk kind met respiratoire symptomen, is het onontbeerlijk de saturatie te meten. Bij kinderen met chronische anemie moet een saturatie van **<95%** als pathologisch beschouwd worden en is een bepaling van PaO₂ zonder zuurstof noodzakelijk.

Acute behandeling:

De aangewezen behandeling bestaat uit:

- bloedtransfusie (of wisseltransfusie bij een hemoglobine van > 9 g/dl en/of bij multipel orgaanfalen). De transfusie moet traag gebeuren, bijvoorbeeld 2 à 3 ml/kg/u, en het finale hemoglobine moet < 11 g/dl blijven.

Bij persisterende hypoxie moet de bloedtransfusie gevolgd worden door een wisseltransfusie.

- pijnstilling;
- hydratatie, rekening houdend met de behoeftes van het kind en de risico's op longoedeem (1,5 à 2 l/m²/24u, maar niet meer dan 3 l/24u);
- breedspectrumantibiotica, actief tegen intracellulaire kiemen en de pneumokok (macroliden en cefotaxime of ceftriaxone);
- zuurstoftherapie met als doel de saturatie > 95 % te houden;
- spirometrie (wegwerpmateriaal en kinesitherapie).

Het gebruik van β 2-mimétiques moet individueel beoordeeld worden.

Bij falende therapie en bij verergering van de hypoxemie, is een opname op een intensieve eenheid aan te raden, voor aangepaste cardio-respiratoire ondersteuning.

Preventie van recidieven:

Uitlokkende factoren zoals nachtelijke hypoxie, chronische obstructie van de bovenste luchtwegen, gastro-oesofagale reflux, allergie of geassocieerde bronchopulmonale aandoeningen moeten geïnvestigeerd worden.

Na 2 episodes van een acuut thoracaal syndroom, kunnen - afhankelijk van de patiënt - hydroxyurea of een transfusieprogramma voorgesteld worden. De indicatie hiervoor wordt door een specialist gesteld.

f. Priapismus

Priapismus kan belangrijke functionele letsels veroorzaken en is eveneens een indicatie voor partiële exsanguinatie.

g. Sequestratie ter hoogte van de milt (zie punt 7. (acute anemie)).

5. THERAPEUTISCHE MAATREGELEN BIJ VASO-OCCLUSIEVE CRISSSEN :

Thuis:

- hydrateren : 2 L/m²; maximum 3 L/dag (fruitsap, bouillon, gesuikerde dranken)
 - bij pijn :
 - niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID)
 - paracetamol
- } trap I

Pijnbehandeling thuis:

Bij een pijn crisis is het aan te raden meer te drinken dan gewoonlijk. Ijsapplicatie op de pijnlijke plaats is gecontraïndiceerd.

Aanbevelingen:

- Eén inname van paracetamol per os (30 mg/kg of 1 g voor kinderen van meer dan 12 jaar). Als deze eerste dosis werkzaam is, kan paracetamol om de 6 uur herhaald worden aan een dosis van 15 mg/kg of 500 mg bij kinderen boven de 12 jaar ;
- Bij blijvende pijn na 30 à 45 minuten, kan ibuprofen (10 mg/kg/dosis) aan paracetamol geassocieerd worden. Als deze eerste dosis werkzaam is, kan

ibuprofen – als aanvulling van paracetamol - om de 6 à 8 uur herhaald worden, afhankelijk van het product dat gebruikt wordt.

- Bij blijvende pijn na 30 tot 45 minuten, of in geval van zeer hevige pijn, kan codeïne per os (0,5 à 1 mg/kg/dosis met max. van 30 mg) geassocieerd worden aan paracetamol en eventueel ook aan ibuprofen. Als de eerste dosis werkzaam is, kan codeïne om de 6 uur herhaald worden.

Codeïne moet magistraal voorgeschreven worden (bv. Codeïne XYmg pro gelula una/ fac 20 gelules).

Bij abdominale pijn moet ibuprofen vermeden worden.

Als de pijn onvoldoende verzacht wordt of onmiddellijk zeer hevig is, is een spoedraadpleging in het ziekenhuis aangeraden.

- bij koorts : NSAID

Men moet vanzelfsprekend de patiënt of zijn omgeving ernstige verwickelingen die een hospitalisatie vereisen, leren herkennen.

6. INFECTIE EN KOORTS

a. Algemene principes

Bij vermoeden van een infectie, wordt aangeraden een empirische behandeling met antibiotica te starten, zonder de resultaten van bacteriologische kweken af te wachten.

Een mogelijk antibioticum moet:

- bactericied zijn en aangepast aan de verwachte of aangetoonde plaats van infectie (bij de minste verdenking voor meningitis of bij koorts zonder focus, dient een antibioticum gekozen te worden met penetratie doorheen de bloed-hersenbarrière);
- actief zijn tegen pneumokokken met verminderde gevoeligheid, gezien het verhoogde risico op een fulminante infectie met pneumokokken bij een kind met sikkelcelanemie;
- een breedspectrum hebben zodat het ook werkzaam is tegen *Haemophilus influenzae* type B en salmonella.

b. Bij koorts zonder focus

Koorts tot meer dan 38,5 °C bij een kind met sikkelcelanemie, vereist een dringende medische evaluatie en het uitvoeren van de volgende aanvullende onderzoeken :

- bloedbeeld;
- reticulocytose;
- CRP;
- Rx thorax en/of arterieel bloedgas;
- hemocultuur, urinestaal met cultuur in geval van leucocyturie.

Een lumbaalpunctie is geïndiceerd bij kinderen die zich presenteren met een verminderde algemene toestand of een klinisch beeld van meningitis.

Een hospitalisatie voor dringende behandeling met cefotaxime of ceftriaxone parenteraal is vereist:

- voor elk kind minder dan 3 maand oud, met koorts tot meer dan 38,5 °C;
- voor elk kind, onafhankelijk van de leeftijd, dat zich presenteert met een verminderde algemene toestand en/of veranderd bewustzijn en/of koorts hoger

dan 39,5°C : indien aanvullende onderzoeken het starten van de behandeling zouden vertragen, moet cefotaxime of ceftriaxone toegediend worden voor het uitvoeren van de onderzoeken.

- voor elk kind, onafhankelijk van de leeftijd, met koorts lager dan 39,5 °C en zonder verminderde algemene toestand, maar met een voorgeschiedenis van septicemie en/of bij één van de volgende afwijkingen :

- afwijkende Rx thorax of gedaalde arteriële P_aO_2 ,
- hyperleucocytose > 30 000/ μ l of leucopenie < 5 000/ μ l,
- thrombopenie < 150 000/ μ l,
- anemie met een hemoglobine < 6 g/dl.

Kinderen bij wie ambulante behandeling mogelijk is :

- ouder dan 3 jaar met koorts lager dan 39,5 °C, zonder verminderde algemene toestand of veranderd bewustzijn en zonder gastro-intestinale last ;
- zonder voorgeschiedenis van septicemie, zonder afwijkingen op de Rx thorax en met normale arteriële P_aO_2 .
- met neutrofielen, hemoglobine en bloedplaatjesaantal dicht bij het normale.

Deze kinderen kunnen ambulant behandeld en opgevolgd worden op voorwaarde dat :

- er een focus voor de koorts gevonden werd;
- de ouders adequaat zijn, compliant zijn wat betreft de antibioticaprofylaxe en een gemakkelijke toegang hebben tot de spoedgevallendienst;
- een herevaluatie van het kind mogelijk is binnen de 24 uur;
- dat het voorgeschreven antibioticum :
 - bactericid is en actief tegen pneumokokken met een verminderde gevoeligheid voor penicilline en via orale weg opgenomen wordt (amoxicilline of amoxicilline-clavulaanzuur worden aangeraden),
 - aangepast is aan de infectieuze focus en de leeftijd van het kind,
 - goed verdragen werd bij de eerste inname in het ziekenhuis.

7. ACUTE ANEMIE

Acute anemie bij een kind met sikkelcelanemie is meestal te wijten aan :

- een acute sequestratie ter hoogte van de milt;
- transiënte acute erythroblastopenie als gevolg van een infectie met parvovirus B19.
- een « hyperhemolyse » geassocieerd aan G6PD-deficiëntie.

Acute sequestratie ter hoogte van de milt:

Dit is een absolute urgentie gezien het levensbedreigende karakter. Daarom wordt er aangeraden dat de ouders van een kind met sikkelcelanemie geoefend zijn in:

- het opmerken van een acute anemie bij hun kind (plots opgetreden bleekheid, vermoeidheid en verandering van de algemene toestand);
- het opsporen van een plotse toename van het miltvolume, voorafgaand aan de tekens van acute anemie (als ze willen leren hoe ze de milt van hun kind kunnen palperen) of van een acute opzetting van de buik;
- het dringend raadplegen van een arts indien deze tekens optreden.

Een acute sequestratie ter hoogte van de milt vereist een bloedtransfusie voor het corrigeren van de anemie en de hypovolemie. De urgentie van deze transfusie kan het gebruik van O negatief bloed rechtvaardigen. Het volume dat getransfundeerd wordt moet rekening houden met de uiteindelijke hoogte van het hemoglobine, dat ≤ 11 g/dl moet zijn (of een hematocriet van ≤ 36 %), rekening

houdend met het risico van het opnieuw loslaten van gesekwestreerde rode bloedcellen in de algemene circulatie.

Na een episode van sequestratie ter hoogte van de milt, is een betere medische follow-up te voorzien, om recidieven te voorkomen.

Na een tweede episode, kan een transfusieprogramma overwogen worden (maandelijks transfusies), tot de minimum leeftijd waarop een splenectomie kan overwogen worden (voor sommige groepen : 2 jaar).

De transiënte acute erythroblastopenie ten gevolge van een infectie met Parvovirus B19:

Infectie met parvovirus B19 gaat gepaard met een reticulopenie (reticulocyten < 100 000/ μ l).

In de meerderheid van de gevallen is een bloedtransfusie geïndiceerd.

Het volume dat getransfundeerd wordt moet rekening houden met de duur van de infectie (7 à 10 dagen).

Gezien de extreme besmettelijkheid van parvovirus B19, is het opvolgen van de omgeving van het infectieuze kind gedurende 2 weken vereist (sikkelcelanemiepatiënten seronegatief voor parvovirus B 19).

8. THERAPEUTISCHE MAATREGELEN

A. PIJNBESTRIJDING

- Thuis (cf. 5 a)

- Bij kinderen

Als de patiënt sinds meerdere uren klaagt van pijn, die ondanks juiste inname van pijnmedicatie van trap I en II blijft bestaan, moet er onmiddellijk overgegaan worden naar trap III. De werkzaamheid van de behandeling moet na 30 minuten geherevalueerd worden.

Patiënten met pijn kunnen onmiddellijk van de pijn verlost worden mbv. MEOPA (20 minuten), eventueel te herhalen.

Trap I = AVS < 4 of EVS < 2 of EPS < 2 of thuis

- Paracetamol 15 mg/kg/dosis 4/dag (eerste dosis : 30 mg/kg)
- en/of Ibuprofen 10 mg/kg/dosis 4/dag

Trap II = AVS > 4 of EVS = 2 of EPS > 2

Vanaf de leeftijd van 3 jaar :

- Valtran 1 druppel per jaar (leeftijd) 4/dag
- of Contramal 2 mg/kg 4/dag
- of Codeïne 0.5 – 1 mg/kg 4/dag

!!! patiënt alleen ontslaan als de pijn zeker onder controle is

Trap III = 30 min. na trap II als AVS > 4 of OPS > 2

- Morfine in bolus IV 0.1 mg/kg max 6/dag

Pijn elke 10 min. Herevalueren + 0.05 mg/kg/dosis tot goed analgetisch effect

- of Fentanyl 2.5 γ /kg (0.05 ml/kg)

Als EDS > 1, afwisselend :

- Morfine 20 μ /kg/u
- of Fentanyl 1-3 μ /kg/u (0.02 à 0.06 ml/kg/u)

- Bij de volwassene

Als de patiënt sinds meerdere uren klaagt van pijn, die ondanks juiste inname van pijnmedicatie van trap I en II blijft bestaan, moet er onmiddellijk overgegaan worden naar trap III.

MEOPA kan nuttig blijken.

Trap I = AVS < 4 of EVS < 2 of EPS < 2 of thuis

- Paracetamol
- en/of NSAID

Trap II = AVS > 4 of EVS = 2 of EPS > 2

- Dafalgan Codeïne (Paracetamol 500 mg – codeïne 30 mg) 4 x 1-2/dag
- Contramal® (Tramadol) 20 – 40 druppels 4 x/dag.

Trap III = 30 min. na trap II als AVS > 4 of OPS > 2 blijft

- Morfine SC : 1 – 3 mg/kg
- + bolus 10 – 15 mg/4 u
- of
- Morfine IV 0.05 – 0.08 mg/kg/15 min

Pijn herevalueren na 30 min. behandeling

- Als AVS < 4 ga terug naar trap II
- Als AVS > 4, dosis aanpassen zodat een goede pijncontrole bekomen wordt mbv een schema van deze dosis IV, elke 3 uur
- (Vb. Als 3 x 5 mg nodig was, geef dan 15 mg IV / 3 u)

B. INFUUSBELEID - HYDRATATIE - OXYGENATIE - ANTIBIOTICATHERAPIE

- Afhankelijk van de hemodynamiek

Hersterl van het circulatoire volume; vergeet niet dat patiënten met sikkelcelanemie een ongevoeligheid van de renale tubuli voor ADH vertonen, wat hun behoefte aan onderhoud verhoogt.

Behoud een juiste hydratatietoestand

- intraveneus: 2 l/m² glucose 5% + electrolyten
- of per os indien dit verdragen wordt: dranken die electrolyten bevatten (ORS, cola, fruitsap).

Aan te passen indien dit niet verdragen wordt (gewichtstoename, cardiovasculaire belasting,...)

Bicarbonaatsupplementen zijn enkel geïndiceerd in geval van niet gecompenseerde metabole acidose.

- Afhankelijk van de bloedgassen:

Oxygenatie en beademing

- Afhankelijk van de aan- of afwezigheid van een infectieuze haard of verhoogde temperatuur.

Screen voor infectie (hemoculturen, urinecultuur, RX thorax), vooral bij koorts en/of sequestratie ter hoogte van de milt. Antibiotica aan te passen volgens klinisch beeld (zie hoger).

Opgelet: patiënten met sikkelcelanemie vertonen heel snel een functionele asplenie en zijn daarom at risk voor het ontwikkelen van fulminante infecties, vooral door pneumokokken. Salmonella, Staphylococcus aureus en Haemophilus zijn eveneens niet zeldzaam.

Infecties en frequente acute pyelonefritis bij adolescenten en vrouwen.

Behalve de pneumokok, zijn ook mycoplasma en chlamydia indringers ter hoogte van de longen.

9. TRANSFUSIEBELEID

De meeste kinderen met sikkelcelanemie hebben een belangrijke **chronische anemie** tussen 6 en 9.5 g/dl. Dit wordt meestal goed verdragen. Patiënten met SC vertonen meestal een minder uitgesproken anemie. Soms hebben ze zelfs een normaal Hb.

Indien de anemie klinisch goed verdragen wordt, wordt het aangeraden de patiënt niet te transfunderen indien het hemoglobine > 6 gr/dl bedraagt. Sequestratiecrisissen ter hoogte van de milt, hyperhemolytische crisissen of aplastische crisissen kunnen de chronische anemie verergeren en vereisen een spoedtransfusie. Bij verergering van de hemolyse moet een mogelijke G6PD-deficiëntie opgezocht worden.

Enkel gefenotypeerde (minstens Rhesus/Kell) en gedeleucocyteerde Packed Cells mogen gebruikt worden voor een transfusie.

Een gewone bloedtransfusie wordt aangeraden:

- als voorbereiding van een chirurgische ingreep (alhoewel een wisseltransfusie te verkiezen is)
- in geval van acute anemie
- bij een acuut thoracaal syndroom met een hemoglobine < 9g/L

NB: men moet erop toezien dat het hemoglobine niet hoger stijgt dan 10,5 – 11 g/L, gezien het risico verbonden aan hyperviscositeit.

Een wisseltransfusie laat toe het percentage HbS te laten zakken tot < 40 of 30 % en wordt aangeraden bij :

- een CVA om het HbS tot < 30 % te laten zakken
- een acuut thoracaal syndroom met Hb > 9g/L
- multi-orgaanfalen
- een pijn crisis die niet beantwoordt aan morfine
- voorbereiding op een heelkundige ingreep

De volumes die gewisseld moeten worden zijn de volgende:

- Als het hematocriet > 20%
OUT : 40 cc bloed/kg
IN : 25 cc Packed Cells/kg
+ 15 cc Hartman/kg

- Als het hematocriet < 20%
OUT : 40 cc bloed/kg
IN : 30 cc Packed Cells/kg en 10 ml Hartman

HET HEMOGLOBINE NIET BOVEN 10-11 gr/dl LATEN STIJGEN

Hereditary Red Blood Cell Disorders Subcommittee BHS - 2007

(owv risico's verbonden aan hyperviscositeit).

Een chronisch transfusieprogramma (bij voorkeur wisseltransfusie) is geïndiceerd:

- ter preventie van CVA
- ter preventie van een cerebrale bloeding

Hierbij kunnen de uitgewisselde volumes in een tweede tijd verminderd worden.

10. VOORBEREIDING VOOR HEELKUNDE

Een chirurgische ingreep moet met behulp van een bloedtransfusie of beter met een wisseltransfusie voorbereid worden, vooral indien het hemoglobine bij de start eerder hoog is!

Een circumcisie, adenotomie en het plaatsen van trommelvliesbuisjes vereisen echter geen transfusie.

11. FOLIUMZUURSUPPLEMENTEN

Aangeraden

Gebruikelijk dosering: 1 comprimé van 1 à 5 mg/dag per os (magistrale bereiding).

12. GENETISCH ADVIES EN INFORMATIE AAN DE OUDERS OVER DE MOGELIJKHEID TOT PRENATALE EN/OF PRE-IMPLANTATIE DIAGNOSTIEK

13. BEENMERGTRANSPLANTATIE

De indicatie hiertoe moet met de ouders besproken worden afhankelijk van klinische evolutie en verwickelingen van de patiënt.

15. SAMENVATTING VAN DE CRITERIA VOOR HOSPITALISATIE

Criteria voor spoedopname :

- pijncrisis
- koorts meer dan 38,5°C; lethargie, bleekheid (Hb < 5-6 g/dl)
- < 2 ans : 38°C
- braken
- acute gewrichtszwelling
- duidelijk pijnsyndroom sinds meer dan 24u
- uitgesproken hevig pijnsyndroom
- acute neurologische en oftalmologische afwijkingen
- duidelijke respiratoire last
- acuut priapisme
- hematurie
- blijvend manken (heupnecrose? vochtuitstorting in gewricht?)
- onmogelijkheid om goede hydratatie te verzekeren
- toezicht thuis niet mogelijk

LEVENSBEDREIGENDE URGENTIES :

- septische shock (in principe wordt profylaxe tot de leeftijd van 6 jaar voorgeschreven)
- diepe anemie (goed verdragen als Hb > 5 g/dl)