

Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 is de inleiding op het proefschrift. Hierin wordt de incidentie en prevalentie van patiënten met sikkelcelziekte in Nederland beschreven. Ongeveer 0.02% van alle kinderen die in West Europa geboren worden heeft sikkelcelziekte. Voor Nederland, waar elk jaar circa 200.000 geboorten plaatsvinden, zou dat betekenen dat er jaarlijks 40 kinderen met sikkelcelziekte geboren worden. Het totaal aantal patiënten met sikkelcelziekte in Nederland werd in het verleden geschat op 350. Ten gevolge van geboorte en immigratie is het aantal patiënten met sikkelcelziekte in Nederland de laatste jaren sterk toegenomen: het aantal patiënten met sikkelcelziekte wordt momenteel geschat op ongeveer 700. Sinds 1 januari 2007 worden alle kinderen die in Nederland worden geboren getest op sikkelcelziekte met behulp van de hiepriek.

Sikkelcelziekte is een erfelijke aandoening, welke vooral voorkomt bij de negroïde populatie. Het is een autosomaal recessieve aandoening waarbij een kind alleen de ziekte krijgt als beide ouders drager zijn van de afwijking. Sikkelcelziekte wordt veroorzaakt door een defect in het gen dat codeert voor hemoglobine. Hemoglobine is een eiwit molecuul dat aanwezig is in de rode bloedcel. Dit molecuul bindt zuurstof in de longen en transporteert zuurstof vervolgens naar de weefsels.

Bij sikkelcelziekte heeft hemoglobine een afwijkende opbouw. Hierdoor verandert de rode bloedcel, bijvoorbeeld bij uitdroging, van een enigszins ronde vorm naar de vorm van een sikkelcel. Deze sikkelcellen worden veel sneller afgebroken dan normale rode bloedcellen, waardoor patiënten chronische bloedarmoede hebben. Ook kunnen deze sikkelcellen vast lopen in kleine vaatjes, waardoor verstopping (vaso-occlusie) in deze vaatjes ontstaat. Deze verstoppingen veroorzaken infarcten in verschillende organen, voornamelijk in de botten, hersenen, longen, nieren, milt, lever en de ogen. Dit leidt tot respectievelijk heftige botpijnen, herseninfarcten (ook wel beroerte of CVA genoemd), chronische longschade, nierfunctiestoornissen, verhoogd risico op infecties doordat de milt niet goed functioneert als gevolg van miltinfarcten, leverfunctiestoornissen en slechtziendheid. Deze complicaties kunnen al optreden vanaf de leeftijd van 6 maanden.

De enige behandeling waarmee sikkelcelziekte genezen kan worden is een beenmergtransplantatie. Deze behandeling kent echter veel complicaties en wordt in Nederland bij deze patiëntenpopulatie nog niet veel toegepast. Wel zijn er verschillende therapieën waarmee het risico op bepaalde complicaties kunnen worden verkleind. Zo krijgen kinderen met sikkelcelziekte vanaf de leeftijd van 4 maanden dagelijks antibiotica profylaxe om te voorkomen dat zij een ernstige infectie of bloedvergiftiging oplopen. Verder krijgen kinderen met een verhoogd risico op herseninfarcten elke 3-4 weken een bloedtransfusie.

In **Hoofdstuk 2** is geïnventariseerd hoeveel kinderen met sikkelcelziekte er in Nederland wonen. Het doel van de studie was om een inschatting te maken van het aantal nieuw gediagnosticeerde kinderen met sikkelcelziekte en van het aantal kinderen dat in Nederland geen toegang heeft tot gespecialiseerde zorg. Dit werd gedaan met behulp van de *capture-recapture* methode, waarbij twee of meer overlappende bronnen worden gebruikt voor het schatten van het aantal individuen in een bepaalde populatie, in dit geval het schatten van het aantal kinderen met sikkelcelziekte in Nederland.

Alle patiënten jonger dan 18 jaar op 1 januari 2003 en alle nieuw gediagnosticeerde kinderen vanaf 1 januari 2003 werden geïnccludeerd in de studie. Deze kinderen werden uit 2 bronnen geïdentificeerd: databestanden van laboratoria en patiëntenbestanden van kinderartsen.

Het totaal aantal kinderen met sikkelcelziekte in Nederland per 1 januari 2003 werd met de *capture-recapture* methode geschat op 621. Het aantal nieuw gediagnosticeerde patiënten in de periode 2003-2007 werd geschat op 358. Ongeveer 27% van de nieuw gediagnosticeerde kinderen is niet in Nederland geboren. Ruim de helft van de nieuw gediagnosticeerde kinderen (60%) werd niet door de kinderartsen gerapporteerd.

Deze studie liet zien dat het aantal kinderen met sikkelcelziekte in Nederland veel hoger is dan tot op heden gedacht werd. Tevens blijkt dat een groot deel van de kinderen niet de optimale zorg krijgt die zij nodig hebben doordat zij niet bij een kinderarts onder controle zijn.

Hoofdstuk 3 beschrijft de symptomen en de leeftijd waarop de diagnose sikkelcelziekte bij kinderen in Nederland wordt gesteld. In de afgelopen decennia is de prevalentie van sikkelcelziekte in Europa toegenomen, onder andere als gevolg van de immigratie uit Centraal en West Afrika. Ondanks het feit dat het aantal patiënten met sikkelcelziekte in Europa is toegenomen, zijn veel Europese artsen niet bekend met de symptomen waarmee kinderen met sikkelcelziekte zich presenteren. En aangezien in de meeste Europese landen sikkelcelziekte nog niet in de hieprikscreening is opgenomen, wordt de diagnose dan ook meestal pas gesteld naar aanleiding van symptomen. Het is belangrijk om de diagnose sikkelcelziekte zo vroeg mogelijk te stellen, aangezien adequate antibioticaprofylaxe gecombineerd met voorlichting aan ouders, het aantal complicaties (zoals infecties) sterk doet afnemen.

Deze studie beschrijft de eerste symptomen en de leeftijd waarop de diagnose is gesteld bij 88 kinderen met sikkelcelziekte die onder controle zijn in het AMC. De diagnose werd bij 72% van de patiënten gesteld naar aanleiding van symptomen zoals botpijnen, geelzucht, bloedarmoede, of een infectie veroorzaakt door pneumococcon (bacteriën). De mediane leeftijd waarop de diagnose werd gesteld was 25 maanden.

Sinds januari 2007 is sikkelcelziekte in Nederland in de hielprikscreening opgenomen, waardoor er nu preciezere data verzameld kunnen worden met betrekking tot de eerste symptomen van sikkelziekte en de leeftijd waarop deze symptomen zich voor het eerst manifesteren.

Hoofdstuk 4 en 5 gaan over een index waarmee men de ernst van de ziekte kan vastleggen. Sikkelcelziekte is een klinisch zeer heterogene ziekte, waarbij sommige patiënten weinig klachten hebben en andere patiënten vaak worden opgenomen met ernstige complicaties. Om de factoren te kunnen onderzoeken die invloed hebben op de ernst van de ziekte is er een duidelijke gradering van de ernst van de ziekte (*ernst index*) nodig welke indicatief is voor de ernst van de ziekte.

Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van alle publicaties waarbij een *ernst index* (severity index) van sikkelcelziekte wordt gebruikt. Het blijkt dat de uitkomstmaten die tot nu toe zijn gebruikt niet zijn gevalideerd zijn volgens moderne methodologische standaarden. De validiteit en bruikbaarheid van de meeste indexen is dan ook twijfelachtig.

Hoofdstuk 5 is een vervolg op hoofdstuk 4. In dit hoofdstuk wordt de ontwikkeling en het validering van een *ernst index* voor kinderen met sikkelcelziekte beschreven. Omdat kinderen met sikkelcelziekte meestal nog geen chronische complicaties hebben, hebben wij een index ontwikkeld die speciaal voor kinderen bedoeld is en die in staat is om ook op de kinderleeftijd onderscheid te maken tussen kinderen met een mild of een ernstig klinisch beeld. Deze index zal verder moeten worden gevalideerd in een grote prospectieve cohortstudie, liefst met gegevens van kinderen die direct na de geboorte gediagnosticeerd zijn.

In **Hoofdstuk 6** wordt een onderzoek naar de bloeddorstroming in de hersenen van kinderen met sikkelcelziekte beschreven. De bloeddorstroming is gemeten met behulp van een speciaal MRI onderzoek (Continuous Arterial Spin Labeling MRI). Van de kinderen met sikkelcelziekte maakt ongeveer 30% een herseninfarct door voor de leeftijd van 18 jaar. Een klein deel van de herseninfarcten veroorzaakt uitval van bijvoorbeeld een arm of been, dit zijn de zogenaamde klinische infarcten. Echter, bij het grootste gedeelte van de patiënten gaat het om kleine herseninfarcten die vooral concentratie- en gedragstoornissen veroorzaken, de zogenaamde "stille" herseninfarcten.

Om vroegtijdig op te sporen welke kinderen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van deze stille herseninfarcten, hebben wij de bloeddorstroming in de hersenen gemeten bij 24 kinderen met sikkelcelziekte en de gegevens vergeleken met die van 12 gezonde kinderen.

Wij vonden geen verschil in de gemiddelde snelheid van de bloeddorstroming in de hersenen. Wel bleek bij 58% van de patiënten een groot verschil te bestaan in de bloeddorstroming tussen de linker en de rechter hersenhelft, terwijl hiervan bij geen enkel kind uit de controlegroep sprake was. Dit links-rechts verschil zou op een verhoogde kans op het ontwikkelen van een herseninfarct kunnen duiden. In een longitudinale studie waarbij de patiënten met een links-rechts verschil gevolgd gaan worden, zal de betekenis van deze asymmetrie tussen de linker en rechter hersenhelft verder onderzocht worden.

Hoofdstuk 7 gaat over de kwaliteit van leven van ouders/verzorgers van kinderen met sikkelcelziekte. De dagelijkse verzorging van een kind met een chronische ziekte vereist veel aandacht en heeft emotionele consequenties voor de directe omgeving. Jonge kinderen met een chronische ziekte zijn afhankelijk van hun ouders/verzorgers voor hulp en zorg bij hun ziekte. De kwaliteit van deze zorg wordt beïnvloed door het welzijn en de kwaliteit van leven van deze ouders/verzorgers.

In dit onderzoek hebben we de kwaliteit van leven van 54 ouders/verzorgers van kinderen met sikkelcelziekte geëvalueerd en deze vergeleken met die van 28 controle ouders uit dezelfde sociaal-economische groep en van dezelfde etniciteit. Tevens werden de gegevens van de ouders/verzorgers van kinderen met sikkelcelziekte vergeleken met de gegevens van 700 gezonde autochtone Nederlanders.

Het blijkt dat de kwaliteit van leven van de ouders/verzorgers van kinderen met sikkelcelziekte op alle gebieden slechter is dan die van de Nederlandse normpopulatie. Dit verschil kan deels worden verklaard door de lagere economische status en het grotere percentage eenoudergezinnen in de allochtone groep. Vergeleken met een controlegroep met dezelfde sociaal-economische status, hadden ouders/verzorgers van kinderen met sikkelcelziekte meer depressieve gevoelens, waren zij minder vitaal, sliepen zij slechter, waren zij minder gelukkigen en ondernamen zij minder dagelijkse activiteiten. Schuldgevoelens, te weinig slaap en beperkingen in de dagelijkse activiteiten door de verzorging van een chronisch ziek kind zouden de oorzaak kunnen zijn van deze verminderde kwaliteit van leven.

Sikkelcelziekte een klinisch heterogene ziekte, waarbij sommige patiënten weinig complicaties hebben en anderen op jonge leeftijd overlijden als gevolg van deze ziekte. In de afgelopen jaren is de levensverwachting van patiënten met sikkelcelziekte gestegen. Gespecialiseerde zorg heeft de morbiditeit en de mortaliteit verlaagd. Als gevolg van neonatale screening en vroege interventies zoals antibiotica profylaxe is het aantal ziekenhuisopnames en ernstige complicaties gedaald. Echter, ondanks het feit dat alle kinderen sinds 1 januari 2007 met behulp van de hielprikscreening worden getest op sikkelcelziekte, zijn er nog steeds kinderen die niet onder controle zijn bij een kinderarts en daarom niet de specialistische zorg krijgen die zij nodig hebben.

Als gevolg van de betere overleving, worden artsen steeds vaker geconfronteerd met chronische complicaties die leiden tot invaliditeit en een verminderde kwaliteit van leven. Het is een uitdaging om patiënten te identificeren die een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van ernstige complicaties en om nieuwe therapieën te ontwikkelen die de morbiditeit en mortaliteit in deze patiëntengroep kunnen verlagen.

Het blijft de vraag welke patiënten in aanmerking komen voor agressieve therapieën zoals beenmergtransplantatie en chronische bloedtransfusies. Het zou ideaal zijn als er een internationale ziekte-ernst-index zou bestaan waarmee patiënten geselecteerd kunnen worden voor therapeutische of profylactische interventies. Een ziekte-ernst-index is ook nodig om factoren te onderzoeken die invloed hebben op de ziekte (bv genetische factoren). Het samenstellen van zo'n index is moeilijk aangezien sikkelcelziekte een erg heterogene ziekte is.

Het detecteren van patiënten die het risico lopen op het ontwikkelen van ernstige complicaties is een belangrijk onderzoeksgebied. Een van de meest invaliderende complicaties is het herseninfarct. Op dit moment bestaan er methodes om kinderen op te sporen die een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van een klinisch herseninfarct. Er is nog geen gangbare methode beschikbaar om in te schatten welke kinderen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van zogenaamd stille herseninfarcten. Met behulp van een relatief nieuwe en non-invasieve MRI methode (CASL-MRI) kan de bloeddorstrooming in de hersenen worden gemeten. Bij meer dan de helft van de kinderen met sikkelcelziekte in ons onderzoek bleek er een verschil in bloeddorstrooming te zijn tussen de linker en de rechter hersenhelft. Dit zou de ontwikkeling van stille herseninfarcten kunnen voorspellen.

Samengevat is sikkelcelziekte een complexe, heterogene ziekte. Aangezien veel aspecten van deze ziekte zijn nog niet onderzocht, is het onderzoek naar sikkelcelziekte erg breed en uitdagend.