

Informatie voor de huisarts over

Aplastische Anemie



VSOP



AA & PNH
contactgroep

nhg
nederlands huisartsen
genootschap

Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zonodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zonodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* *Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.*

Aplastische Anemie

Aplastische Anemie (AA) is de verzamelnaam voor een aantal zeldzame aandoeningen met de volgende klinische kenmerken: anemie, verhoogde bloedingsneiging en verhoogde infectiegevoeligheid. Aplastische anemie kan worden verdeeld in een verworven en een erfelijke variant. Erfelijke AA wordt in deze brochure buiten beschouwing gelaten. De symptomen zijn het gevolg van destructie en verstoorde aanmaak van alle cellijnen van de hematopoëtische stamcel (pancytopenie). De luxerende factor achter deze pancytopenie is in ongeveer driekwart van de gevallen onbekend. In de overige gevallen zijn er aanwijzingen voor een relatie met bijvoorbeeld zwangerschap of blootstelling aan straling of toxische agentia. Aan verworven AA ligt zeer waarschijnlijk een auto-immuunreactie ten grondslag. Nederlandse prevalentie- en incidentiecijfers zijn niet exact bekend. De prognose wordt bepaald door de ernst van de pancytopenie en de leeftijd van de patiënt bij eerste presentatie van de klachten. De bloedingen en ernstige infecties kunnen zonder therapie levensbedreigend zijn. Met de huidige behandelmethodes (immunosuppressieve therapie of allogene stamceltransplantatie) is de prognose van AA echter sterk verbeterd: de overlevingscijfers liggen tussen 65 en 80% na vijf jaar.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** Hierover zijn in Nederland geen exacte cijfers bekend. Bij een geschatte prevalentie van 2/100.000 inwoners zijn er ongeveer 325-330 patiënten in Nederland. De huisarts met een normpraktijk van 2.500 patiënten die dertig jaar werkt, ziet waarschijnlijk ten hoogste 1 patiënt.
- **Incidentie** Nederlandse incidentiecijfers zijn niet exact bekend. Op basis van cijfers uit buitenlandse studies zal de incidentie in Nederland waarschijnlijk 30-35 nieuwe patiënten per jaar zijn.
- **Leeftijd** AA kan op alle leeftijden ontstaan. Er zijn echter twee incidentiepieken: een piek bij de leeftijdscategorie 15-25 jaar (m.n. in Azië) en een piek bij de leeftijdscategorie ouder dan 60 jaar (m.n. in West Europa en de VS).
- **Geslachtsverdeling** AA komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen.
- **Etniciteit** Er zijn geen raciale verschillen.
- **Geografische verspreiding** De incidentie ligt in Zuidoost Azië (en m.n. in China) 2-3 maal hoger dan in West-Europa en de VS. De geografische verspreiding wordt mogelijk verklaard door blootstelling aan de verschillende factoren die AA kunnen luxeren. Onder emigranten uit Zuidoost Azië die zich in een westers land vestigen, blijkt de incidentie ongeveer even hoog te zijn als die van de autochtone bevolking.

Erfelijkheid en etiologie

- **Erfelijkheid** AA is meestal (bij circa 75% van de patiënten) verworven. Erfelijke vormen van AA (o.a. Fanconi-anemie en andere nog zeldzamer vormen) worden in deze brochure buiten beschouwing gelaten.
- **Etiologie** Van een aantal factoren is bekend dat zij een luxerende rol kunnen spelen. Deze factoren worden genoemd in Tabel 1 (zie Bijlage). Bij 70-80% van de

patiënten kan de luxerende factor niet worden achterhaald.

- **Pathogenese** In ongeveer 75% van de gevallen is AA een auto-immuungemedieerde ziekte waarbij geactiveerde cytotoxische T-cellen betrokken zijn, meestal zonder duidelijk luxerende factor. O.a. het behandelingsucces van immunosuppressiva geeft aanwijzingen voor deze hypothese. De auto-immuunreactie leidt uiteindelijk tot beenmergfalen.
- **Recente ontwikkelingen** In recent onderzoek zijn er aanwijzingen dat in een zeer kleine patiëntengroep mutaties in zogenaamde 'herstelgenen' kunnen leiden tot een verminderd regeneratievermogen van de stamcellen met een verhoogd risico op beenmergfalen. In de toekomst zullen zeer waarschijnlijk ook mutaties in andere 'herstelgenen' worden ontdekt.

Diagnose

- **Diagnose** De patiënt wordt meestal naar de internist (hematoloog) of naar de kinderarts verwezen in verband met klachten passend bij pancytopenie: o.a. moeheidsklachten, verhoogde bloedingsneiging, recidiverende infecties/koorts. Bij lichamelijk onderzoek zijn er niet altijd duidelijke afwijkingen. Bleekheid en bloedingen worden vaak gezien. Lever, milt en lymfeklieren zijn meestal niet vergroot.
- **Diagnostische criteria** De diagnose wordt vermoed op basis van het volledige bloedbeeld. Door middel van beenmergonderzoek (cytologie en histologie) wordt de definitieve diagnose gesteld. Van (zeer) ernstige AA wordt gesproken indien tenminste 2 van de volgende 3 bloedwaarden aanwezig zijn:
 - granulocyten $< 0,5 \times 10^9/l$;
 - trombocyten $< 20 \times 10^9/l$;
 - anemie met gecorrigeerde reticulocyten index van $< 1\%$.

Daarnaast is de beenmergcellulariteit verminderd, d.w.z. het beenmerg van de patiënt heeft een sterk verlaagd aantal bloedvormende voorlopercellen (minder dan 25% van normaal).

- **Gradaties** Op basis van het aantal granulocyten kan AA worden verdeeld in 3 gradaties:
 - Granulocyten $> 0.5 \times 10^9/l$: non severe AA (NSAA);
 - Granulocyten $0.2 - 0.5 \times 10^9/l$: severe AA (SAA);
 - Granulocyten $< 0.2 \times 10^9/l$: very severe AA (VSAA).
- **Aanvullend onderzoek** Aanvullend onderzoek is gericht op het uitsluiten van differentiaal diagnostische mogelijkheden en betreft meestal:
 - bloedonderzoek: o.a. vitamine B12 en foliumzuur (i.v.m. deficiënties), virusserologie (hepatitis, parvo-B19, HIV, CMV, EBV);
 - flowcytometrisch onderzoek (i.v.m. PNH);
 - chromosoomonderzoek (i.v.m. MDS en erfelijke vormen van AA) en
 - beeldvormende diagnostiek: o.a. X-thorax (i.v.m. thymoom) en een echo (i.v.m. splenomegalie).HLA-typering wordt met name gedaan indien allogene stamceltransplantatie noodzakelijk is.

Beloop

- **Prognose** Door ernstige bloedingen en fulminant verloopende infecties is het natuurlijk beloop veelal levensbedreigend. Zonder behandeling is bij ernstige vormen de overleving na 1 jaar ongeveer 20%. Minder ernstige vormen hebben een betere prognose. De prognose wordt o.a. bepaald door de leeftijd van de patiënt bij eerste presentatie van de klachten: hoe ouder de patiënt is des te slechter de prognose. Daarnaast wordt de prognose bepaald door de ernst van de pancytopenie.

- **Behandelingssucces** Dankzij de huidige behandelingsmogelijkheden, allogene stamceltransplantatie (SCT) en immunosuppressieve therapie, is de overlevingskans van de AA-patiënt sterk verbeterd in de afgelopen jaren; de overlevingscijfers liggen tussen de 65-80% na 5 jaar. Bij kinderen is het percentage succesvolle behandelingen met SCT (met een HLA-identieke broer of zus als donor) zeer groot; 95% geneest na de behandeling.

Optreden van andere ziekten

- **Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie** AA kan gecombineerd voorkomen met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). Bij 50% of meer van de patiënten met AA komen PNH-cellen voor zonder het klinische beeld van PNH (intravasculaire hemolyse en trombo-embolische fenomenen). In het beloop van AA kan door groei van deze kloon van afwijkende cellen het klinische beeld van PNH tot uiting komen. Over PNH is in deze serie ook een huisartsenbrochure beschikbaar (zie Consultatie en verwijzing).
- **Myelodysplastisch Syndroom en Acute Myeloïde Leukemie** Wanneer patiënten met AA alleen met immunosuppressieve therapie zijn behandeld, wordt bij 19% na een follow-up van 10 jaar een ontwikkeling naar het myelodysplastisch syndroom (MDS) of naar acute myeloïde leukemie (AML) gezien.
- **Solide tumor** Zowel na immunosuppressieve therapie als na allo-SCT, is er ongeveer 3% kans een solide tumor (bijvoorbeeld een plaveiselcelcarcinoom in de hoofd-halsregio) te ontwikkelen.

SYMPTOMEN

- **Algemeen** De symptomen ontstaan meestal geleidelijk. Wanneer er sprake is van een reactie op een toxisch agens, ontstaan de klachten vaak juist acuut.
- **Symptomen ten gevolge van anemie** Moeheid, bleekheid, kortademigheid, hoofdpijn, duizeligheid, hartkloppingen, klachten passend bij decompensatio cordis en angina pectoris.
- **Symptomen ten gevolge van granulocytopenie** Infecties (meestal recidiverend), met name bacteriële en fungale infecties, kunnen bij een granulocytopenie heftiger en sneller (soms levensbedreigend) verlopen.
- **Symptomen ten gevolge van trombocytopenie**
 - Huidbloedingen (in toenemende grootte): petechiën, ecchymose, purpura, hematomen. De lokalisatie is opvallend; niet alleen de onderste ledematen zijn aangedaan, maar juist ook elders op het lichaam zijn er hematomen
 - Bloedingen: epistaxis, bloedingen van het mondslijmvlies, tandvleesbloedingen, retinabloedingen, hevige menstruaties, bloedingen van de tractus digestivus, bloedingen van de tractus urogenitalis.

BELEID

Algemeen

- **Zorgcoördinatie** Vrijwel alle patiënten worden gedurende de aplastische periode in een (universitair) hematologisch centrum gecontroleerd. Na herstel wordt de controle meestal overgenomen door de verwijzend (kinder-) hematoloog/internist en worden de patiënten daarnaast eens in de 1-2 jaar in het behandelcentrum teruggezien.

Specialistische begeleiding en behandeling

- **Specialistische begeleiding** De bloedwaarden worden, afhankelijk van de ernst, wekelijks of minder vaak door de (kinder-)hematoloog gecontroleerd. AA-patiënten blijven levenslang onder controle in verband met de mogelijke ontwikkeling van het myelodysplastisch syndroom (MDS), Acute Myeloïde Leukemie (AML) of een solide tumor.
- **Symptomatische behandeling** De behandeling van de symptomen bestaat uit:
 - (preventieve) antivirale en/of antibacteriële en/of antifungale therapie, ondersteund door praktische infectiepreventiemaatregelen (zie Aandachtspunten);
 - (zodanig) transfusies van erythrocyten en/of trombocyten.
- **(Preventieve) medicamenteuze behandeling van infecties** De hematoloog werkt hierbij nauw samen met de microbioloog. De preventieve medicamenteuze behandeling is continue zolang de neutropenie duurt en bestaat o.a. uit: Aspergillus profylaxe (met itraconazol), Pneumocystis Carinii Pneumonie profylaxe (meestal met co-trimoxazol) en selectieve darmdecontaminatie (SDD). Bij SDD krijgt de patiënt een combinatie van antibiotica gericht tegen een selectie van (commensale) darmbacteriën die bij een verminderde afweer mogelijk tot infecties kunnen leiden.
- **Causale behandeling: eliminatie van luxerende factoren/behandeling van onderliggende aandoeningen** Wanneer een luxerende factor is achterhaald, is het van belang om blootstelling aan het agens acuut te staken (bijvoorbeeld bij medicatie gebruik) of de onderliggende ziekte te behandelen (bijvoorbeeld met een thymectomie bij een thymoom). Desondanks is (aanvullende) causale behandeling met *immunosuppressiva* of met *allogene stamceltransplantatie (SCT)* bij (zeer) ernstige AA vaak toch noodzakelijk.
- **Causale behandeling niet-ernstige AA** Bij niet-ernstige AA (NSAA) wordt afgewacht en zodanig krijgt de patiënt transfusies.
- **Causale behandeling (zeer) ernstige AA** (Zeer) ernstige AA ((V)SAA) wordt behandeld met *immunosuppressiva* of met *allogene stamceltransplantatie (SCT)* met stamcellen van een HLA-identiek familielid of een HLA-identieke onverwante donor. Gezien de zeer slechte prognose wordt zo snel mogelijk met één van deze behandelopties gestart. Doel van de behandeling met *immunosuppressiva* is de eigen overgebleven hematopoëtische cellen de kans te geven om te vermeederen en te rijpen, dan wel een nieuw bloedcelvormend systeem te verkrijgen. Bij voorkeur begint men met immunosuppressieve therapie omdat de meeste patiënten goed op deze behandeling reageren en de risico's van allogene SCT groot kunnen zijn. Bij patiënten van 40 jaar en jonger met (zeer) ernstige AA en bij kinderen is SCT juist de eerste keus, indien er een HLA-identieke broer of zus als donor beschikbaar is. Wanneer er geen geschikt familielid is, wordt meestal gestart met immunosuppressieve behandeling, terwijl een search voor een donor via Stichting Europdonor wordt ingezet. Voorafgaand aan deze search wordt vaak een zogenaamde searchprognose gevraagd om te weten of er een redelijke kans is op het vinden van een donor en hoeveel tijd dit ongeveer zal kosten. Wanneer deze prognose slecht is, wordt aansluitend een searchprocedure gestart. Intussen wordt het effect van de immunosuppressieve therapie afgewacht. Bij kinderen is de immunosuppressieve therapie vaak ook succesvol; 80-90% reageert op de behandeling. Bij patiënten met AA waarbij de immunosuppressieve behandeling faalt of een (tweede) recidief optreedt, wordt (allogene) SCT overwogen.
- **Immunosuppressiva** Immunosuppressieve therapie bij (ernstige) AA bestaat meestal uit *antithymocytenoglobuline (ATG)* in combinatie met *prednisolon* en *ciclosporine*. Gezien de te verwachte bijwerkingen wordt aangeraden deze behandeling plaats te laten vinden in een in deze behandeling gespecialiseerd hematologisch centrum. Gedurende 4-5 dagen krijgt de patiënt een combinatie van ATG en prednisolon per infuus. Vervolgens wordt nog circa 10 dagen prednisolon per os gegeven. Daarna wordt de prednisolon afgebouwd. Vanaf de eerste dag wordt gestart met ciclosporine. De behandeling met ciclosporine duurt tenminste 6 maanden.
 - *Antithymocytenoglobuline (ATG)* ATG is een immunoglobulinefractie die wordt gewonnen uit konijnen. Belangrijke bijwerkingen zijn trombocytopenie en een type 1 allergische reactie tegen dierlijke eiwitten. Na twee weken kan serumziekte (een vertraagde allergische reactie op parenteraal toegediende lichaamsvreemde eiwitten met jeukende rode huiduitslag, koorts en/of spierpijn) optreden. Bij volwassenen en bij kinderen is het succespercentage van de behandeling met ATG ongeveer 60-70%.
 - *Ciclosporine* De dosering van ciclosporine wordt op geleide van de bloedspiegel bepaald. Bij voldoende respons na 3 maanden wordt geprobeerd de dosering af te bouwen tot de laagst mogelijke dosis. Er zijn veel bijwerkingen. Deze zijn afhankelijk van de concentratie. Nefrotoxiciteit staat hierbij op de voorgrond. Er is ook een groot aantal interacties die kunnen optreden tussen ciclosporine en andere geneesmiddelen (zie Aandachtspunten). Bij gebruik van ciclosporine kan de lichaamsbeharing toenemen.

ERFELIJKHEID, ANTICONCEPTIE EN ZWANGERSCHAP

- *Prednisolon* Prednisolon wordt twee weken na de start afgebouwd (voor een overzicht van de bijwerkingen (o.a. hypertensie, hyperglykemie): zie www.fk.cvz.nl).
 - **Allogene stamceltransplantatie** Bij (zeer) ernstige vormen van AA heeft familiale HLA-identieke allogene stamceltransplantatie (SCT) de beste kans op een definitieve genezing. Afhankelijk van de leeftijd liggen de genezingskansen voor volwassenen tussen de 60-90% en voor kinderen rond de 95%. SCT vindt bij voorkeur zo snel mogelijk plaats om zo het aantal bloedtransfusies te beperken. Bij een groter aantal transfusies is (door HLA-immunisatie) de kans op een succesvolle transplantatie kleiner. De morbiditeit (o.a. Graft Versus Host Disease) en mortaliteit die aan de transplantatie is gerelateerd, mag niet worden onderschat. Het hoge succespercentage bij kinderen weegt op tegen de risico's. De behandeling is ingrijpend voor de patiënt. De opname duurt enkele weken. Aan de transplantatie zelf gaat een periode van ongeveer twee weken van voorbereiding vooraf; meestal met cyclofosfamide en antithymocytenglobuline (ATG).
 - **Toekomstige therapeutische mogelijkheden** Gerandomiseerde onderzoeken naar de effecten van groeifactoren, alemtuzumab of interleukine-2 receptoren zijn gaande. Door complicaties beter te controleren en door te zoeken naar alternatieve bronnen van stamcellen komen in de toekomst mogelijk meer patiënten in aanmerking voor allo-SCT.
- Behandeling overige symptomen**
- **Algemeen** Afhankelijk van de gemaakte afspraken vindt, bij verwijzing door de huisarts, bij voorkeur altijd eerst overleg met de behandelend hematoloog plaats.
 - **Mond- en tandvleesproblemen** De patiënt wordt geadviseerd steeds goed te blijven poetsen met een zachte tandenborstel. Verwijzing naar de tandarts/mondhygiënist kan nodig zijn voor een preventieve behandeling en bij ernstige bloedingen of infecties. Drukulcera door een slecht passend kunstgebit en geïnfecteerde gebitselementen kunnen een infectiebron zijn en moeten daarom (met spoed) behandeld worden. De behandelend tandarts moet worden geïnformeerd over de eventueel aanwezige thrombocytopenie en neutropenie.
 - **Epistaxis** Wanneer bij dichtdrukken van de neus de bloeding persisteert is eventueel (soms spoedige) verwijzing naar de KNO-arts nodig. Bij tamponade kan na verwijdering van de tampon de neus juist weer gaan bloeden.
 - **Retinabloedingen** Bij verdenking op een retinabloeding moet met spoed worden verwezen naar de oogarts.
 - **Menstruatieproblemen** Meestal wordt na overleg met de gynaecoloog bij overvloedig bloedverlies lynestrenol voorgeschreven.
 - **Bloedingen tractus digestivus/tractus urogenitalis** De patiënt wordt (eventueel met spoed) naar de internist, chirurg of uroloog verwezen.
- **Erfelijkheid AA** is een verworven aandoening. Erfelijkheidsonderzoek in een van de universitaire centra is bij kinderen soms aangewezen in verband met de erfelijke vormen van AA.
 - **Anticonceptie** Bij een laag trombocytenaantal heeft orale anticonceptie de voorkeur. Bij een trombocytenaantal boven $100 \times 10^9/l$ kan een IUD, ook door de huisarts, geplaatst worden.
 - **Zwangerschap** AA kan tijdens de zwangerschap optreden. Op welke manier zwangerschap AA kan induceren is duidelijk. Bij vrouwen die eerder succesvol werden behandeld met immunosuppressiva kan een recidief optreden.
 - **Kindrisico's** Risico's voor het kind zijn vruchtdood en vroeggeboorte.
 - **Adviesgesprek** Na een gesprek met de behandelend hematoloog en/of de gynaecoloog over de risico's (bij voorkeur vóór de conceptie) kan de vrouw een eigen afweging omtrent een zwangerschap maken.
 - **Medicatie tijdens de zwangerschap** Over gebruik van antithymocytenglobuline (ATG) tijdens de zwangerschap zijn onvoldoende gegevens bekend. Ciclosporine passeert de placenta. Over gebruik tijdens de zwangerschap zijn onvoldoende gegevens bekend. Prednisolon passeert in kleine hoeveelheden de placenta. Bij gebruik van prednisolon zal bij nierinsufficiëntie postpartum met name bij de premature neonat kunnen ontstaan. Deze kinderen zijn al in zorg bij de kinderarts/neonatoloog.
 - **Borstvoeding** Over het gebruik van antithymocytenglobuline (ATG) tijdens het geven van borstvoeding zijn onvoldoende gegevens bekend. Ciclosporine gaat over in de moedermelk. Tijdens de behandeling kan daarom geen borstvoeding worden gegeven. Prednisolon kan bij borstvoeding worden gebruikt. Er gaat een kleine hoeveelheid in de moedermelk over. Tot bepaalde doseringen is dit aanvaardbaar. Bij gebruik van meer dan 80 mg prednison per dag door de moeder is overleg met en/of verwijzing naar kinderarts/neonatoloog geïndiceerd. De piekuitscheiding in de melk is na circa 1 uur; een interval van 4 uur tussen de medicatiegift en de voeding lijkt bij deze dosering veilig. Bij een dagdosering van 20-80 mg kan dit interval korter zijn. Bij lagere doseringen zijn geen extra maatregelen noodzakelijk. De hoeveelheid steroïden die bij de neonat terecht komt, is gering, daarom is een steroïdenstress-schema voor het kind bij het staken van de borstvoeding overbodig. Zie ook: www.fk.cvz.nl over gebruik van medicatie bij het geven van borstvoeding.

AANDACHTSPUNTEN

- **Levensbedreigend ziektebeeld** Aplastische Anemie dient te worden beschouwd als een hematologische urgentie: het kan bij een fulminant verloop van de bloedingen en/of infecties een levensbedreigend ziektebeeld zijn.
- **Bloedwaarden** De bloedwaarden worden regelmatig door de hematoloog gecontroleerd. Wanneer de huisarts tussentijds een indicatie heeft voor een bloedonderzoek, is het belangrijk met de behandelend hematoloog te overleggen.
- **Bloedingen** Met de patiënt is afgesproken met welke behandelbaar hij/zij contact opneemt bij bloedingen. Wanneer de patiënt zich tot de huisarts wendt, neemt deze contact op met de behandelend hematoloog over het te voeren beleid. Een opname in het ziekenhuis is vaak noodzakelijk. De patiënt kan dan behandeld worden met o.a. een trombocyten-/erythrocyteninfuus.
- **Koorts** Met de patiënt is afgesproken met welke behandelbaar hij/zij contact opneemt bij koorts. De huisarts neemt contact op met de behandelend hematoloog over het te voeren beleid en een eventuele verwijzing. Snel starten van antimicrobiële therapie kan erg belangrijk zijn.
- **Infectie: preventie en behandeling** Patiënten komen in aanmerking voor een griepvaccinatie (subcutaan!). Daarnaast krijgen AA-patiënten leefregels mee in verband met infectiepreventie:
 - *persoonlijke hygiëne*: o.a. regelmatig handen wassen, eigen handdoeken;
 - *voedselhygiëne*: o.a. wassen groente/fruit, voorkomen van kruisbesmetting (d.w.z. geen contact van rauw vlees/rauwe eieren met bereide etenswaren/rauwkost o.a. wegens het risico op salmonellabesmetting);
 - *dieetadviezen*: o.a. vermijden van rauwmelkse kazen (listeria)/schimmelkazen, rauwe eieren (salmonella). Een diëtiste kan aanvullend advies geven;
 - *praktische adviezen*: o.a. vermijden van verbouwingen (i.v.m. schimmels/legionella in oudere gebouwen).In de huisartspraktijk zijn goede hygiënische maatregelen van belang: met name handen wassen bij contact tussen de arts (en/of andere praktijkmedewerkers) en de patiënt. Andere mogelijkheden om te anticiperen op het infectierisico zijn:
 - het zonnodig gebruik maken van mond-/neusbescherming door de behandelaar (indien deze zelf een luchtweginfectie heeft);
 - het aanbieden van een aparte wachtruimte;
 - de afspraak plannen aan het begin van de dag;
 - het verrichten van een huisbezoek.Bij opname in het ziekenhuis is geïsoleerde verpleging en intraveneuze toediening van antibiotica vaak noodzakelijk. Sommige antibiotica kunnen de ciclosporinespiegel beïnvloeden, o.a.: doxycycline, co-trimoxazol (Voor een uitgebreide lijst: zie www.fk.cvz.nl).
- **Serumziekte** Na de behandeling met antithymocytenglobuline (ATG) kan een vertraagde allergische reactie op parenteraal toegediende lichaamsvreemde eiwitten optreden. Indien dit optreedt in de thuissituatie, is het van belang dat de huisarts deze reactie met jeukende rode huiduitslag, koorts en/of spierpijn herkent en de patiënt verwijst.
- **Ciclosporine gebruik** Wanneer de patiënt ciclosporine gebruikt, dient bij het voorschrijven van andere medicatie rekening gehouden te worden met mogelijke interacties. Een groot aantal medicijnen kan de ciclosporine spiegel beïnvloeden, o.a.: aminoglycosiden, bloeddrukmedicatie, NSAID's (Voor een uitgebreide lijst: zie www.fk.cvz.nl). Ciclosporine kan niet met grapefruitsap worden ingenomen.
- **Ingrepen/vaccinaties** Afhankelijk van de mate van trombocytopenie en neutropenie kunnen ingrepen door huisarts en tandarts worden verricht in overleg met de specialist. Bij kleine ingrepen (bijvoorbeeld een huidbiopt) zijn, zeker bij een patiënt in remissie met een trombocytenaantal boven $100 \times 10^9/l$, meestal geen bijzondere maatregelen noodzakelijk. Injecties (bijvoorbeeld vaccinaties) worden bij patiënten met AA subcutaan toegediend. Bij chirurgische ingrepen en kiesextracties is een voldoende hoog trombocytenaantal (respectievelijk boven de 40 en de $60 \times 10^9/l$) van belang. Bij neurochirurgie, cardiopulmonale chirurgie en oogchirurgie wordt gestreefd naar een trombocytenaantal boven de $100 \times 10^9/l$.
- **Sociale omstandigheden** Sociale contacten spelen vaak een belangrijke rol bij het welbevinden. Het is daarom van belang, ondanks een verzwakte afweer, deel te nemen aan school, studie of werk. In aangepaste vorm en afhankelijk van de bloedwaarden en de draagkracht van de patiënt kan naar een oplossing worden gezocht. Sommige patiënten zijn ten gevolge van de beperkingen (gedeeltelijk) arbeidsongeschikt. Overleg met/verwijzing naar de bedrijfsarts is dan aangewezen.
- **Psychosociale begeleiding** AA is een ziekte die vaak jongvolwassenen of juist ouderen treft. De kwaliteit van leven kan sterk worden beïnvloed. Verwijzing naar maatschappelijk werk of psychologische hulpverlening kan nodig zijn. Vaak is psychosociale begeleiding gestart tijdens een ziekenhuisopname. Bij dit traject is meestal een team met o.a. een maatschappelijk werkende, een pedagogisch medewerker, een ziekenhuisleerkracht en een psycholoog betrokken. Er kan daarbij worden geanticipeerd op de situatie na de opname. Wanneer AA een kind treft, wordt er een groot beroep gedaan op de draagkracht van de ouders. Ook voor broertjes en zusjes is de ziekte van het gezinlid ingrijpend. Voor de partner van de volwassen patiënt en andere gezinsleden en mantelzorgers kan, vooral met het toenemen van zorgtaken, (extra) psychosociale ondersteuning door de huisarts nodig zijn.
- **Patiëntenvereniging** Patiënten kunnen voor o.a. informatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging bij de Stichting AA & PNH Contactgroep, onderdeel van de Stichting Zeldzame Bloedziekten (SZB) terecht (zie Consultatie en verwijzing).

- **Medisch paspoort** Aan patiënten met AA wordt geadviseerd medische informatie bij zich te dragen. In het medisch paspoort wordt o.a. vermeld dat de patiënt AA heeft, de bloedgroep met daarbij een medicatie-overzicht.
- **Verzekeringen** Het onderdeel VraagWelder van kenniscentrum Welder kan worden ingeschakeld voor advies over werk, uitkeringen en verzekeringen (zie Consultatie en verwijzing).
- **Voorzieningen en aanpassingen** Aanpassingen en voorzieningen kunnen nodig zijn afhankelijk van de beperkingen. De huisarts kan de patiënt wijzen op mogelijke vergoedingen, zoals de Tegemoetkoming Onderhoudskosten thuiswonende Gehandicapte kinderen (TOG) en het persoonsgebonden budget (PGB) en verwijzen naar instanties, o.a.: MEE en Welder (zie Consultatie en verwijzing).

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek** De patiënt zal direct of via de perifeer werkende hematoloog zijn verwezen naar één van de universitaire centra.
- **Behandeling en begeleiding**
 - Behandeling met antithymocytenglobuline (ATG) vindt plaats in de universitaire centra en op de afdeling Interne Geneeskunde van enkele perifere klinieken.
 - Allogene stamceltransplantatie met HLA-identieke familiedonoren bij volwassenen vindt in alle universitaire medische centra plaats.
 - Allogene stamceltransplantatie met niet-HLA-identieke familiedonoren of van onverwante donoren vindt plaats in de universitaire centra van Rotterdam, Leiden, Utrecht en Nijmegen.
 - Kinderen worden behandeld met allogene stamceltransplantatie met HLA-identieke familiedonoren, dan wel met niet-HLA-identieke familiedonoren of onverwante donoren in Leiden, Utrecht en Nijmegen.
- **Erfelijkheid** Erfelijkheidsonderzoek in één van de universitaire centra is bij kinderen soms aangewezen in verband met de erfelijke vormen van AA.
- **Patiëntenvereniging** Patiënten kunnen bij de Stichting AA & PNH Contactgroep, onderdeel van de Stichting Zeldzame Bloedziekten (SZB) terecht voor voorlichting en onderling persoonlijk contact door middel van informatiedagen en bijeenkomsten. Op de website kan gebruik worden gemaakt van een forum en een blog (zie pag. 9, www.bloedziekten.nl en www.hematoslife.org).
- **MEE** MEE geeft informatie, advies en/of praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen. Landelijk informatienummer 0900 - 999 8888 (lokaal tarief) of website: www.mee.nl.
- **Welder** Welder -voorheen Breed Platform Verzekerden en Werk- geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap. Het onderdeel VraagWelder is bereikbaar via telefoon: 0900-4800300 (30 cent/minuut) of website: www.weldergroep.nl.
- **Achtergrondinformatie**
 - Website van de Stichting Zeldzame Bloedziekten: www.bloedziekten.nl. Een (recente) versie van deze brochure en andere brochures zijn te downloaden van de website:
 - Brochure “Een bloedziekte, wat nu?”. Algemene brochure van de Stichting Zeldzame Bloedziekten;
 - Brochure voor huisartsen “De patiënt als informatiedrager: Informatie voor de huisarts over Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinurie”. Ook digitaal beschikbaar via www.vsop.nl of www.nhg.org;
 - Patiëntenboek “Mijn bloedfabriek is stuk” door Jannie Hagemester. De moeder van een kind met AA geeft praktische informatie over het ziektebeeld en de behandeling voor kinderen en hun ouders;
 - Brochure “Het Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinurie(PNH) Register: Waarom wij uw hulp nodig hebben”. Informatie voor patiënten met PNH, maar ook voor patiënten met AA in combinatie met PNH, over deelname aan de PNH-registratiestudie.

Literatuurlijst

1. Handin RI, Lux SE, Stossel TP. Blood: principles and practice of hematology. 2003 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 0-781-71993-3.
2. Kwon JY, Lee Y, Shin JC, Lee JW, Rha JG, Kim SP. Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. Int J of Gynaecol Obstet 2006;95(2):115-20.
3. Mandal AK, Nicholas A, Wrigley E, Hopkins RE. Case report: A case of aplastic anaemia in pregnancy. Obstet Gynaecol 2005;25(1):66-7.
4. Meer van der J, Stehouwer CDA (red.). Interne geneeskunde. 2005 13^e herz.dr. Houten: Bohn Stafleu van Loghum. ISBN 90-313-4178-9.
5. Verhoef GEG. Hoofdstuk 10 Aplastische Anemie, pure redcell aplasia en congenitale dyserythropoetische anemieën in Löwenberg B et.al (red.). Handboek hematologie. 2008 Utrecht: De Tijdstroom. ISBN 978-90-5898-132-5.
6. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006;108(8):2509-19.v
7. www.hematologieklaapper.nl.

Bijlage

Tabel 1 Luxerende factoren en onderliggende aandoeningen bij verworven AA
(bron: G.E.G. Verhoef)

- **Medicatie en toxinen:**
 - Chemotherapie;
 - Bestraling;
 - Metabolieten van benzeen;
 - Geneesmiddelen (fenylbutazon, indomethacine, diclofenac, goud, ticlopidine, anti-epileptica);
 - Insecticiden.

- **Infectie:**
 - EBV;
 - Parvo B19;
 - seronegatieve hepatitis;
 - HIV;
 - CMV.

- **Zwangerschap**

- **Overig:**
 - Thymoom;
 - Graft Versus Host Disease (GVHD);
 - Levertransplantatie;
 - Auto-immuunziekten (o.a. SLE);
 - Eosinofiele fasciitis;
 - Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie (PNH);
 - Myelodysplastisch Syndroom (MDS).

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Stichting AA & PNH Contactgroep (Stichting Zeldzame Bloedziekten), de VSOP en het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Stichting AA & PNH Contactgroep

De Stichting AA & PNH Contactgroep is een actief onderdeel van de Stichting Zeldzame Bloedziekten (SZB) en biedt de patiënten voorlichting en onderling persoonlijk contact door middel van informatiedagen en bijeenkomsten. Op de website kan gebruikt worden gemaakt van een forum en een blog. Er zijn begin 2009 ongeveer 80 AA-patiënten en 48 PNH-patiënten uit Nederland en België bij de Stichting AA & PNH Contactgroep geregistreerd. De contactgroep werkt nauw samen met medisch adviseurs en andere (bloedziekten-) patiëntverenigingen. De Stichting AA & PNH Contactgroep heeft een uniek Europees samenwerkingsverband opgezet, van organisaties die de belangen van AA- en PNH-patiënten behartigen: HematosLife (zie www.hematoslife.org).

Stichting Zeldzame Bloedziekten (SZB)
Stichting AA & PNH Contactgroep
Andrea Stiene
Postbus 83
1670 AB MEDEMBLIK
E-mail: info@bloedziekten.nl
www.bloedziekten.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP zijn gerealiseerd.

VSOP – Alliantie voor Erfelijkheidsvraagstukken
Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon 035 603 40 40
Fax 035 602 74 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

Nederlands Huisartsen Genootschap
Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon 030 282 35 00
Fax 030 282 35 01
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw drs. S.A. Hendriks, jeugdarts KNMG/auteur VSOP
Mevrouw drs. M.C. de Man, huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Implementatie, Sectie Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Mevrouw A. Stiene, Stichting AA & PNH Contactgroep (SZB)
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap, Sectie Standaarden NHG.

De tekst is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van mevrouw prof. dr. A. Brand, hematoloog, Sanquin Bloedbank O & O Leiden, mevrouw dr. E.T. Korthof, kinderarts-hematoloog (Nederlandse vertegenwoordiger in de Working Party Severe Aplastic Anemia van de European Blood and Marrow Transplantation Group, EBMT), Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) Leiden.

De tekst is becommentarieerd door diverse patiënten en mevrouw S. Roelofs, huisarts.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2009

