

Sikkelcelziekte: koloniestimulerende factoren

4067

G-CSF: granulocyte-colony-stimulating factor, HbS: sikkelcelhemoglobine, SCT: sikkelcel-trait, dragerschap

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Kang EM. et al. Mobilization, collection, and processing of peripheral blood stem cells in individuals with sickle cell trait. Blood 2002;99:850-5.	studie n=8	De veiligheid van G-CSF is niet vastgesteld in familie van patiënten met sikkelcelanemie. Ondanks dat zij geen sikkelcelanemie hebben, kunnen zij wel drager van het gen zijn. Deze dragers hebben 'sikkelcel-trait' (SCT). Er is dan een lager percentage sikkelcelhemoglobine aanwezig, zonder anemie. Toediening van G-CSF bij personen met sikkelcel-trait kan in theorie leiden tot ernstige complicaties. 8 personen (Afro-Amerikaans) met SCT kregen filgrastim 10 µg/kg per dag 5 dagen lang toegediend. Geen van de personen met SCT of controles ontwikkelde onverwachte bijwerkingen. Wel rapporteerden de SCT-patiënten meer bijwerkingen dan de controlegroep, maar de bijwerkingen hoorden niet bij een sikkelcelcrisis. Het aantal witte bloedcellen bij SCT was hoger dan bij patiënten met sikkelcelziekte die complicaties kregen na toediening van G-CSF. De G-CSF hoefde bij niemand gestaakt te worden vanwege bijwerkingen. Alle bijwerkingen verdwenen binnen 2 dagen na het staken van de G-CSF. Hoewel deze studie klein is, lijkt het erop dat het risico bij SCT op een sikkelcelcrisis laag is. De auteurs adviseren om personen met SCT wel extra te monitoren bij het toepassen van G-CSF. Dit vanwege het verhoogde aantal bijwerkingen en omdat op grond van deze studie niet kan worden geconcludeerd dat G-CSF geen risico op sikkelcelcrisis geeft.
ref. 2 Kamble RT et al. Successful mobilization and transplantation of filgrastim mobilized hematopoietic stem cells in sickle cell-haemoglobin C disease. Bone Marrow Transplantation 2006;37:1065-6.	casus n=1	Een 22-jarige man met sikkelcelhemoglobine-C-ziekte werd gediagnosticeerd met B-cel-non-Hodgkinlymfoom. Naast de chemotherapie kreeg hij profylactische therapie met filgrastim. Hierop ontwikkelde hij ernstige sikkelcelcrises. Filgrastim werd hierna niet meer gebruikt. De patiënt werd voorbereid voor een stamceltransplantatie. Gezien de eerdere reactie op filgrastim kreeg de patiënt een wisseltransfusie waarbij de toegediende rode bloedcellen een daling van de concentratie HbS van 20 tot 6% veroorzaakten. Filgrastim werd 2x daags toegepast met een totale dagdosis van 10 µg/kg. De plaatsing en aanmaak van nieuwe beenmergcellen en trombocyten ging snel en hield aan, maar werd wel bemoeilijkt door een gematigde pijncrisis. Deze was vergelijkbaar met eerdere crises na het gebruik van filgrastim. De symptomen verdwenen binnen 7 dagen. De patiënt ontwikkelde ook hypofosfatemie die intensieve therapie vereiste.

ref. 3 Onitilo AA et al. Autologous bone marrow transplant in a patient with sickle cell disease and diffuse large B-cell lymphoma. Transplantation Proceedings 2003;35:3089-92.	casus n=1	Een 40-jarige vrouw met sikkelcelanemie werd gediagnosticeerd met B-cel-non-Hodgkinlymfoom. De patiënt kreeg chemotherapie. Dit werd bemoeilijkt door koortsige periodes met neutropenie ondanks het toedienen van G-CSF. De patiënt werd voorbereid voor beenmergtransplantatie. Haar hematocrietwaarde werd door hypertransfusie met geconcentreerde rode bloedcellen boven de 40% gehouden om de endogene rode-bloedcelproductie te onderdrukken en zo een potentiële sikkelcelcrisis te voorkomen. G-CSF 10 µg/kg werd dagelijks toegediend vanaf dag 0 tot het oogsten van het beenmerg. De patiënt ontwikkelde geen sikkelcelcrisis. In tegenstelling tot andere casus kon G-CSF veilig worden toegepast bij deze patiënt. Mogelijk heeft dit te maken met het toedienen van de rode bloedcellen om zo aanmaak van eigen rode bloedcellen te remmen. Een andere mogelijkheid is dat de neutropenie bij deze patiënt het ontwikkelen van een sikkelcelcrisis heeft voorkomen. Patiënten met sikkelcelanemie kunnen stamceltransplantatie ondergaan, maar hiervoor is meer onderzoek nodig.
ref. 4 Adler BK et al. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. Blood 2001;97:3313-4.	casus n=1	Een 47-jarige Afro-Amerikaanse vrouw met recent gediagnosticeerde milde HbSC-ziekte (sikkelcelhemoglobine-C-ziekte) werd voorbereid om stamcellen aan haar zuster te doneren. Ze kreeg dagelijks 400 µg/m² G-CSF. Op dag 4 na het starten van de behandeling ontstonden hevige pijnen. Ze overleed uiteindelijk door multiorgaanfalen. Deze patiënt had nooit symptomen gehad van sikkelcelziekte. Daarom wordt aangenomen dat de G-CSF en/of verhoogde concentratie witte bloedcellen leidde tot het ontstaan van sikkelcelcrisis. Een langdurig verhoogde concentratie witte bloedcellen wordt geassocieerd met een slechtere klinische prognose. Het lijkt erop dat ook acute leukocytose kan leiden tot complicaties bij patiënten met sikkelcelziekte, aangezien dit in 2 andere casus ook beschreven is. Er moet zeer voorzichtig worden omgegaan met het toedienen van G-CSF aan patiënten met sikkelcelziekte.
ref. 5 Wei A et al. Granulocyte colony-stimulating factor-induced sickle cell crisis and multiorgan dysfunction in a patient with compound heterozygous sickle cell/β⁺-thalassemia. Blood 2001;97:3998-9.	casus n=1	Een 58-jarige Griekse vrouw met borstkanker werd gediagnosticeerd met sikkelcel/β⁺-thalassemie. Bij de eerste kuur chemotherapie zonder filgrastim werden geen onverwachte bijwerkingen gezien, wel ontstond neutropenie (nadir neutrofielen 1,1x10⁹/L). Op dag 9 van de tweede kuur werd gestart met het toedienen van 480 µg filgrastim in de ochtend. In de nacht na de vierde dosis filgrastim ontstond hevige pijn in de onderrug en daarnaast dyspneu en slaperigheid. Na een nieuwe dosis filgrastim verergerden de pijn en de ademhalingsproblemen sterk. Er was sprake van multiorgaanfalen. Na 2 weken ziekenhuisopname functioneerden de organen weer normaal en na 8 weken kon de patiënt weer naar huis. Acuut multiorgaanfalen zoals optrad in deze casus is een complicatie van sikkelcelanemie. Filgrastim kan neutrofielen 'vangen' in de microcirculatie, wat leidt tot vaso-occlusie, vertraagde passage van de rode bloedcel en de vorming van sikkelcelpolymeren. Kang et al. kon G-CSF veilig toepassen bij personen met SCT. De HbS-concentratie was bij deze patiënten tussen de 35 en 40%. Bij de vrouw uit de hier beschreven casus was de HbS-concentratie 57%. Er lijkt dus een grens te zijn in HbS-concentratie waarbij filgrastim nog veilig kan worden toegepast.

ref. 6 Abboud M et al. Granulocytosis causing sickle-cell crisis. Lancet 1998;351:959.	casus n=1	Een 34-jarige Afro-Amerikaanse vrouw met sikkelcelanemie werd behandeld met filgrastim 2,5 µg per dag. 12 uur na het toedienen van filgrastim nam het aantal witte bloedcellen toe met een factor 5. Op de derde dag ontstonden symptomen die werden herkend als een sikkelcelcrisis. Het aantal witte bloedcellen was $63,4 \times 10^9/L$, waardoor leukocytose de oorzaak leek te zijn. De filgrastim werd gestaakt en hydroxycarbamide werd toegediend. Bij sikkelcelanemie worden procedures toegepast om stamcellen te verkrijgen. Het gebruik van filgrastim als monotherapie voor deze indicatie is niet veilig.
ref. 7 SPC Neupogen (filgrastim) 02-05-11 e.a.*		<u>Waarschuwing:</u> Bij gebruik van Neupogen bij patiënten met sikkelcelanemie werden, in sommige gevallen fatale, sikkelcelcrises gerapporteerd. Artsen dienen het gebruik van Neupogen bij patiënten met sikkelcelanemie met voorzichtigheid te overwegen, slechts na zorgvuldige afweging van de potentiële risico's en voordelen. <u>Bw:</u> Er zijn meldingen van sikkelcelcrises bij patiënten met sikkelcelanemie.

* SPC Neulasta (pegfilgrastim) 03-07-12

Opmerkingen:

- SPC Granocyte (lenograstim) 18-07-12 geeft geen informatie.
- Het Informatorium Medicamentorum 2012 noemt bij contra-indicaties dat een hoog aantal leukocyten een ongunstige prognostische factor is voor het gebruik van koloniestimulerende factoren bij sikkelcelanemie.

Datum literatuursearch: 11-11-2011

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	19-12-2012