Aetiology, Pathogenesis & Consequences of Severe Anaemia in Malawian Children:
HIV and other factors
Calis, J.C.J.

Citation for published version (APA):
Calis, J. C. J. (2008). Aetiology, Pathogenesis & Consequences of Severe Anaemia in Malawian Children: HIV and other factors

General rights
It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations
If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: http://uba.uva.nl/en/contact, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.
Samenvatting voor niet medici
**Anemie**

Bloedarmoede (anemie) is een tekort aan rode bloedcellen (erytrocyten). Rode bloedcellen zijn verantwoordelijk voor het zuurstoftransport van de longen naar de organen. Een (ernstig) tekort aan rode bloedcellen kan leiden tot een zuurstoftekort in de organen, een potentiële levensbedreigende situatie. Het lichaam beschikt echter over compensatiemechanismen om dergelijke tekorten op te vangen zoals een versnelde werking van het hart en een verhoogde aanmaak van nieuwe cellen. Milde of langzaam ontstane anemiën leiden daardoor tot beperkte klachten zoals moeheid, hartkloppingen en een verminderd vermogen tot inspanning. Wanneer het aantal rode bloedcellen daalt tot onder een kritische grens treden er levensbedreigende situaties op zoals hartfalen en een te lage zuurstofspanning in de weefsels.

Ernstige anemiën zijn zeldzaam in de Westers wereld, maar in Derde wereldlanden komt dit frequent voor en treft vooral jonge kinderen en zwangere vrouwen. Veel verschillende ziektes kunnen in theorie leiden tot een tekort aan rode bloedcellen. Zij worden doorgaans in drie mechanismen ingedeeld:

- Een beperkte aanmaak van rode bloedcellen. Bijvoorbeeld door tekorten aan bouwstenen zoals ijzer, foliumzuur en vitamine B12 of door remming zoals optreedt bij verschillende infecties;
- Een verhoogde afbraak van rode bloedcellen (bij een vergrote milt of malaria);
- Verlies, zoals bij een bloeding of bloedverlies in de darm bij (mijn)worm infecties.

De gegevens over de bijdrage van deze mechanismen en ziektes zijn over het algemeen afkomstig van onderzoeken bij mensen met milde anemie, voornamelijk bij volwassenen en zijn vaak uitgevoerd in Westerse landen. Echter de data over de mogelijke oorzaken en daardoor behandelingen bij kinderen in Afrika zijn beperkt, terwijl juist zij veelvuldig (over)lijden aan de ernstige vormen van anemie.

**Mogelijke oorzaken van ernstige anemie (ziektes)**

De huidige Wereld Gezondheidszorg Organisatie (WHO) richtlijn suggereert dat malaria, tekorten aan ijzer en foliumzuur en, bij oudere kinderen mijnworm, de belangrijkste behandelbare oorzaken van ernstige anemie zijn. Dit is echter niet goed wetenschappelijk onderbouwd. Om een beter inzicht te verkrijgen in de mogelijke oorzaken van ernstige anemie hebben wij de prevalenties van alle mogelijke oorzaken vergeleken tussen 381 Malawiaanse kinderen met ernstige anemie (Hb<3.0 mmol/L) en 757 Malawiaanse kinderen zonder ernstige anemie (**hoofdstuk 2**).
De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat de richtlijnen van de WHO wellicht niet kloppen. IJzergebrek kwam verbazingwekkend genoeg minder vaak voor bij kinderen met ernstige anemie. Uit ons onderzoek blijkt tevens dat dit verklaard zou kunnen worden door een beschermend effect van ijzergebrek tegen ernstige infecties. Dit sluit aan bij eerdere onderzoeken die aantoonden dat ook bacteriën ijzer nodig hebben om te vermenigvuldigen.

In ons onderzoek kwam foliumzuurdeficiëntie in het geheel niet voor bij de kinderen met ernstige anemie. In tegenstelling tot tekorten aan ijzer en foliumzuur lijken tekorten van vitamine A en B12, het hebben van een bacteriemie, malaria of mijnworminfectie (juist bij jonge kinderen) wel een rol te spelen bij het ontstaan van ernstige anemie en zijn mogelijk behandelbare en te voorkomen oorzaken. Naast de eerder genoemde infecties blijkt ook HIV vaker bij kinderen met ernstige anemie aanwezig te zijn (21% in de stedelijke populaties).

Ontstaanswijze van ernstige anemie (mechanismen)

Om een beter inzicht te verkrijgen in de ontstaanswijze van ernstige anemie hebben we onderzocht welk mechanisme het belangrijkst is. In hoofdstuk 3 wordt beschreven dat voornamelijk een verminderde aanmaak van rode bloedcellen verantwoordelijk lijkt te zijn voor het ontstaan van ernstige anemie in de bestudeerde groep kinderen. Bloedafbraak (hemolyse) en bloedverlies komen minder vaak voor. Kinderen die ernstige anemie hebben, hebben vaak meerdere ziektes tegelijkertijd (zoals HIV, malaria en tekort aan vitamine B12). Voor een effectieve preventie of behandeling van ernstige anemie zal een behandeling van één aandoening waarschijnlijk niet afdoende zijn. Bij de ontwikkeling van nieuwe strategieën zal dit in ogenschouw moeten worden genomen.

Gevolgen van ernstige anemie

Hoewel bekend is dat ernstige anemie kan leiden tot een hoge sterfte bij kinderen in Afrika is weinig bekend over de langetermijngevolgen. Een kleine studie in Kenia suggereerde dat ook na behandeling van ernstige anemie er een hoge sterfte zou zijn onder deze groep kinderen.

In hoofdstuk 4 worden de gevolgen van ernstige anemie beschreven. Gedurende de ziekenhuisopname blijkt de sterfte bij kinderen met ernstige anemie 6% te zijn. We vervolgdgen degenen die naar huis terugkeerden en vonden dat binnen zes maanden na ontslag uit het ziekenhuis nog eens 12% van de kinderen kwam te overlijden. Deze sterfte is veel hoger dan in de controlegroep van kinderen zonder ernstige anemie. Onze analyse
toonde verder aan dat HIV een van de belangrijkste verantwoordelijke factoren is. Bijna 60% van de kinderen met én HIV én ernstige anemie overleed binnen een jaar.

Dit geeft aan dat ernstige anemie een verborgen late sterfte heeft en moet worden beschouwd als een zeer ernstige aandoening, waarvan het onderliggend lijden moet worden behandeld. Gezien ernstige anemie veel voorkomt is het aantrekkelijk om door aanpak van dit probleem de kindersterfte in Afrika terug te dringen.

HIV
Onze analyse suggereert dat HIV een belangrijke factor is bij het ontstaan van ernstige anemie. Wanneer beide condities zich tegelijk voordoen leiden zij tot een sterk verhoogde sterftekans. Om een beter inzicht te krijgen in de frequentie, de oorzaken en de mogelijke behandeling van anemie bij kinderen met HIV, hebben we de beschikbare literatuur over anemie bij HIV-geïnfecteerde kinderen samengevat. Uit deze studie (hoofdstuk 5) blijkt dat (milde) anemie bij bijna alle HIV-geïnfecteerde kinderen optreedt gedurende hun ziekte, ongeacht of zij opgroeien in een Westerse of in een Tropische leefomgeving. De gegevens over ernstige anemie zijn echter beperkt. Net als bij onze studie, blijkt uit de literatuur dat het hebben van een (milde) anemie een slechte prognostische factor is voor kinderen met HIV. Het vaststellen van een anemie bij deze kinderen zou dus ook gebruikt kunnen worden als een indicator van een vergevorderd stadium van HIV.

Er zijn weinig gegevens over de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de (milde) anemie bij deze kinderen. Onderzoeken bij volwassenen suggereren dat de aanmaak van rode bloedcellen afneemt door infecties, ondervoeding en misschien zelfs door een direct effect van het HIV-virus. Mogelijke behandelingen zoals suppleties met vitamines, het geven van anti-HIV middelen (HAART) en erytropoëtine (EPO), een hormoon dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert, worden beschouwd in dit hoofdstuk. Vooral deze laatste twee opties lijken veelbelovend, hoewel de kosten van deze medicijnen hoog zijn. Het geven van ijzer is mogelijk gevaarlijk door een toenemend risico op infecties. Er is echter behoefte aan goed onderzoek om dit te testen.

Ernstige anemie bij Malawiaanse kinderen met HIV
Zoals hiervoor al beschreven, is er weinig bekend over de oorzaken en ontstaanswijzen van (ernstige) anemie bij de HIV-geïnfecteerde kinderen. Uit ons onderzoek is gebleken dat ernstige anemie in deze groep kinderen vooral wordt veroorzaakt door een probleem in de productie van rode bloedcellen in het beenmerg (hoofdstuk 6). Vooral bacteriële en virale infecties spelen hierbij een belangrijke rol. We konden geen bewijs vinden dat bepaalde vitaminetekorten of het voorkomen van subtypes van HIV (CXCR4) zouden leiden tot een verhoogd risico op ernstige anemie (hoofdstuk 7). Het verbeteren van de afweer en het voorkomen van bacteriële (en virale) infecties lijken daarom de meest
veelbelovende strategieën in de strijd tegen ernstige anemie bij HIV-geïnfecteerde kinderen.

**Conclusies**

Samengevat geeft dit proefschrift een goed overzicht van de ontstaanswijzen, oorzaken, en gevolgen van ernstige anemie bij kinderen in Malawi. IJzergebrek en foliumzuur lijken minder belangrijk dan gedacht terwijl malaria, gebrek aan vitamine A en B12, mijnworm, bacteriemie en HIV belangrijke factoren lijken. Dit komt voornamelijk door een gebrek in de aanmaak van nieuwe rode bloedcellen. De aanpak van dit probleem is belangrijk gezien de grote sterfte die vooral optreedt juist na behandeling van de anemie.

Zowel bij het ontstaan van ernstige anemie als de prognose op lange termijn speelt HIV een belangrijke rol. Dit komt overeen met gegevens uit de literatuur over milde anemie die vaak optreedt bij kinderen met HIV in zowel een Westerse als een Tropische leefomgeving. We bewezen als eerste dat een verminderde aanmaak van rode bloedcellen de belangrijkste factor is bij het ontstaan van ernstige anemie bij kinderen met HIV. Vooral bacteriële en virale infecties, maar niet tekorten aan vitamines en ijzer noch een subtype van HIV spelen hierbij een belangrijke rol.

Met behulp van deze resultaten moeten nieuwe strategieën ter voorkoming en genezing van ernstige anemie bij kinderen met en zonder HIV moeten worden getest.
