

EEN MONOCLONALE PIEK IN HET BLOED. WAT NU?

Dr. Isabelle Vande Broek

Hematologie VITAZ – az Sint Blasius

1

VITAZ



Situering van het probleem

Er is een afwijking in het bloed, iets met de eiwitten, een piek of zo

Eiwitten gemaakt door witte bloedcellen

Betekenis onduidelijk, oorzaak ongekend

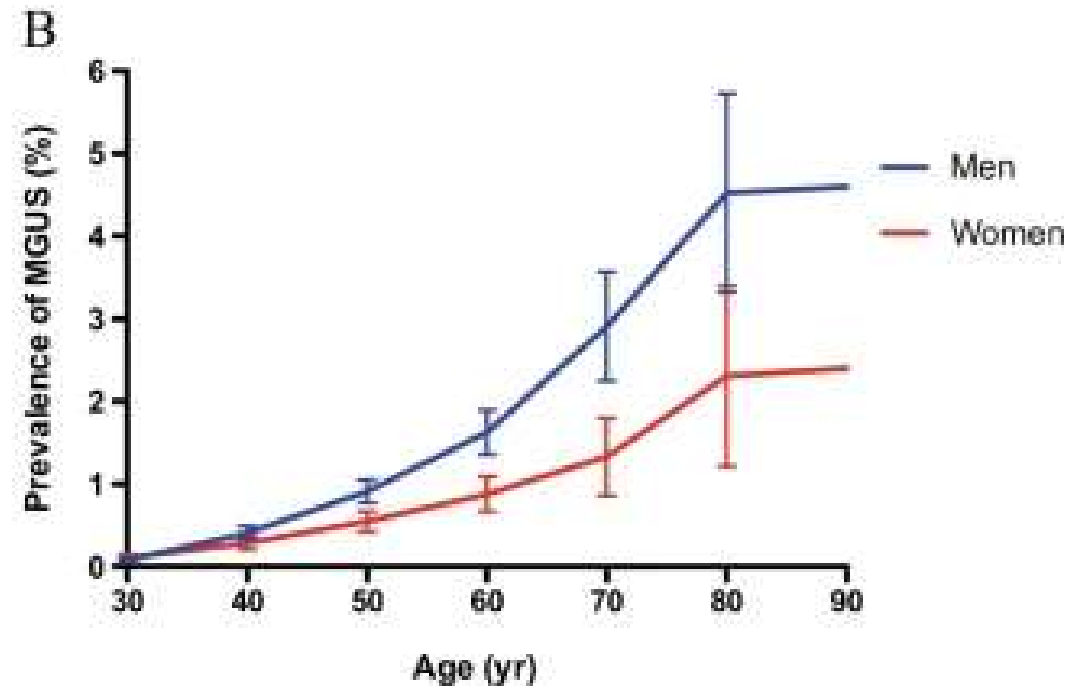
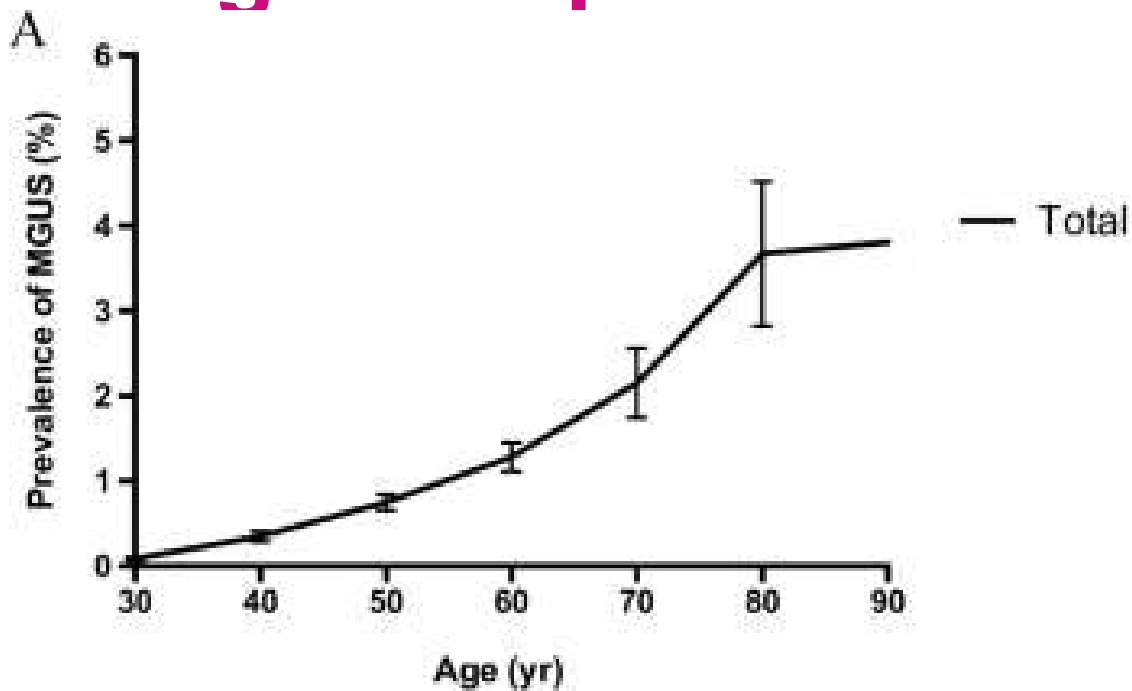
Meestal onschuldig

Maar soms kan het wijzen op een bloedziekte

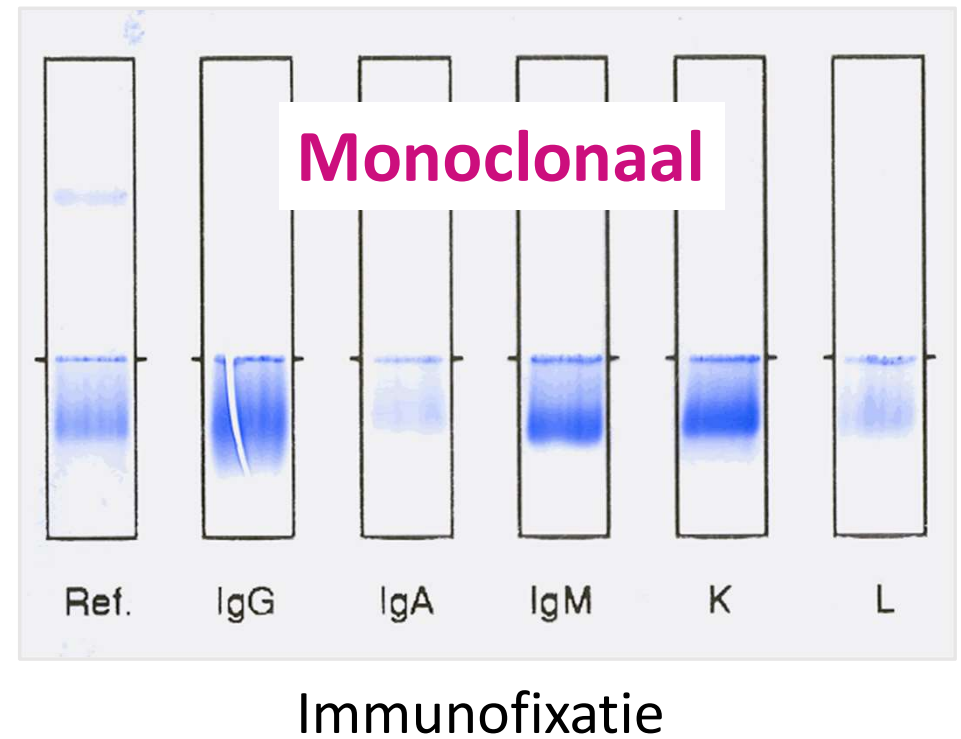
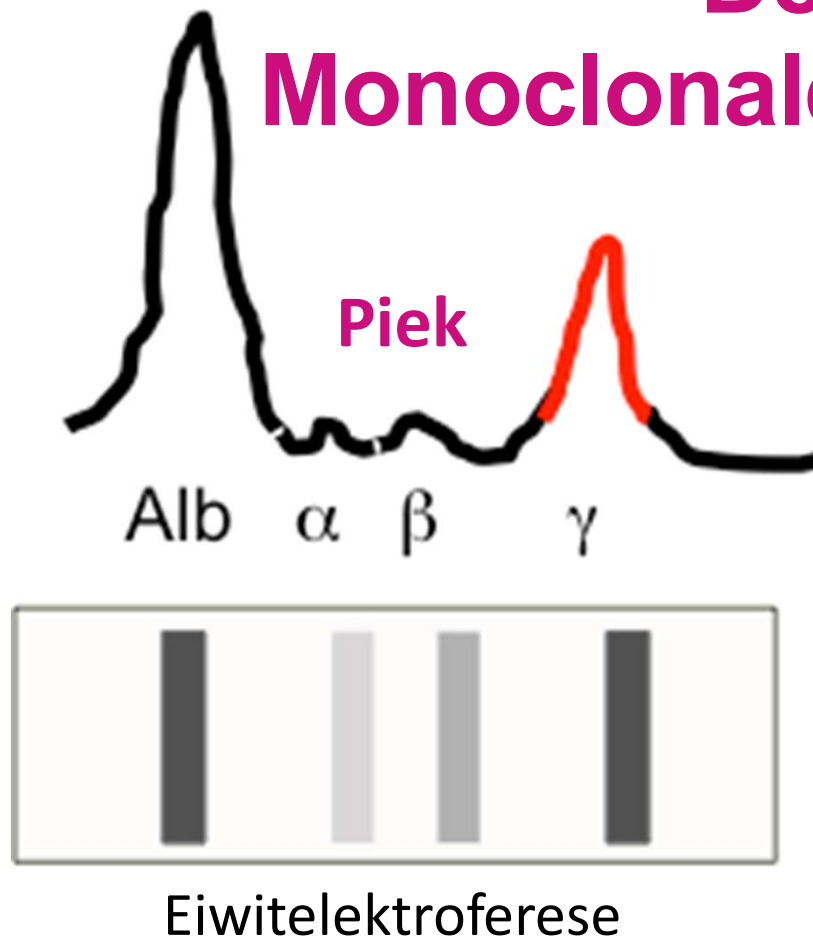
En als het geen bloedziekte is, dan kan het wel één worden

Maar de kans is erg klein ...;

Incidentie van monoclonale gammopathie

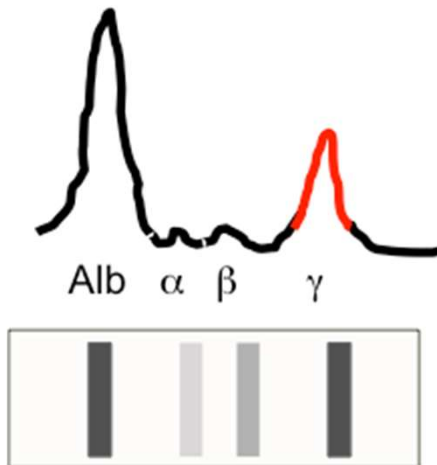


Definitie Monoclonale gammopathie



MGUS : definitie & criteria voor diagnose

Monoclonale piek



Serum M-piek (< 30 g/L)
(IgG, IgM, IgA, lichte keten kappa of lambda)

~~Symptomen & Ziekte tekens~~

- gerelateerd aan MM
(CRAB = hypercalc, NI, anemie, botletsels)
- gerelateerd aan lymfoproliferatieve aandoening
(Waldenström, NHL, CLL)
- gerelateerd aan de toxiciteit van het M-proteïne

Het klinisch dilemma

“Monoclonal gammopathy of undetermined significance”

The New England Journal of Medicine

A LONG-TERM STUDY OF PROGNOSIS IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

**ROBERT A. KYLE, M.D., TERRY M. THERNEAU, PH.D., S. VINCENT RAJKUMAR, M.D., JANICE R. OFFORD, B.S.,
DIRK R. LARSON, M.S., MATTHEW F. PLEVAK, B.S., AND L. JOSEPH MELTON III, M.D.**



Kyle NEJM 2002

6

VITAZ



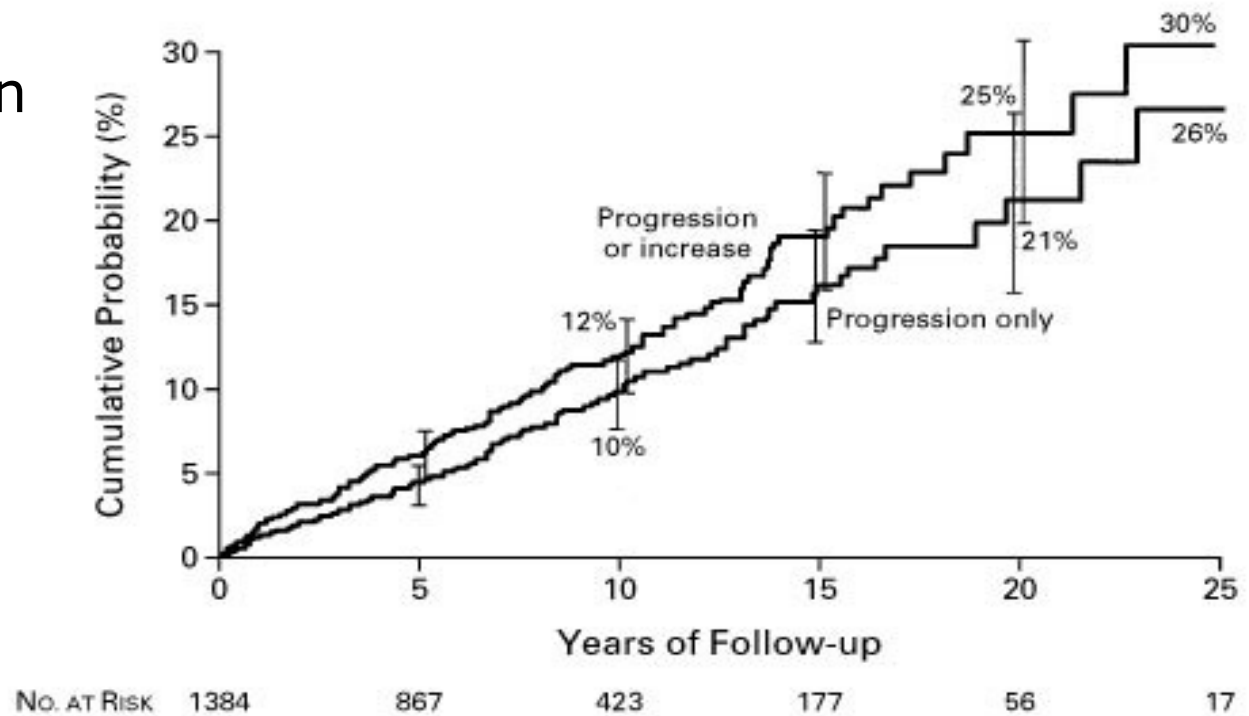
Klinische relevantie van MGUS

1. Transformatie naar hematologische maligniteit
2. MGUS - geassocieerde afwijkingen
 - a. *Gerelateerd aan het M proteïne*
< toxisch effect met orgaanaantasting tot gevolg
 - b. *Niet – gerelateerd aan het M proteïne*
< veranderingen in het beenmergmicromilieu

MGUS = premaligne conditie met blijvend risico voor progressie

Lange termijn opvolging van 1384 ptn (Mayo Clinic) :

- ↓
- 115
- 94 MM
 - 10 AL amyloidose
 - 7 Waldenstrom
 - 3 CLL
 - 1 plasmacytoma



Voorspellers van maligne transformatie

1/ Karakteristieken bij diagnose

- grootte van de M piek ($>$ vs $<$ 15 g/L)
- isotype (IgA/IgM vs IgG)
- ratio van de vrije lichte ketens (abnormaal vs normaal)

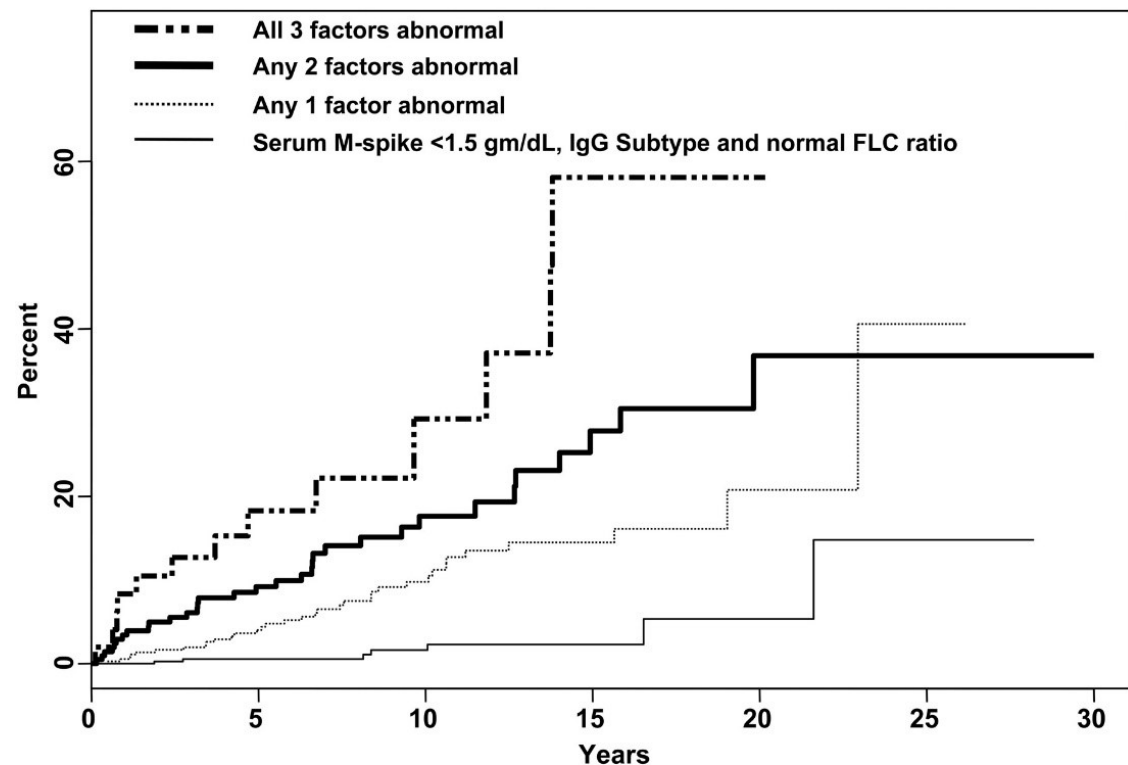
2/ Factoren die de dynamiek van de kloon weerspiegelen

- progressieve toename van de M piek ("evolving" MGUS)

Risicostratificatie : “Mayo Clinic risico score”

Voorspellend model op basis van 3 parameters :
M-piek ≥ 15 g/L/ Non-IgG isotype / Abnl FLC ratio

Nr risk factors	Risk group	Progression risk @20y
0	Low	5%
1	Low-intermediate	21%
2	High-intermediate	37%
3	High	58%



MGUS-geassocieerde afwijkingen MET directe relatie met het M-proteïne

Toxisch effect van M-proteïne met ernstige orgaanaantasting tot gevolg

< auto-antistofactiviteit (polyneuropathie, auto-immune hemolytische anemie, ITP, verworven ziekte van Von Willebrand, Schitzler-syndroom)

< neerslag in de weefsels (AL-amyloïdose, MGRS, cryoglobulinemie)

MGUS-geassocieerde afwijkingen ZONDER directe relatie met het M-proteïne

1/ Verhoogd risico op infecties (2-4x)

< daling normaal Ig bij 25% / < daling CD4+- en CD8+-T-cellen

2/ Verhoogd risico op osteoporose en fracturen (axiaal > distaal)

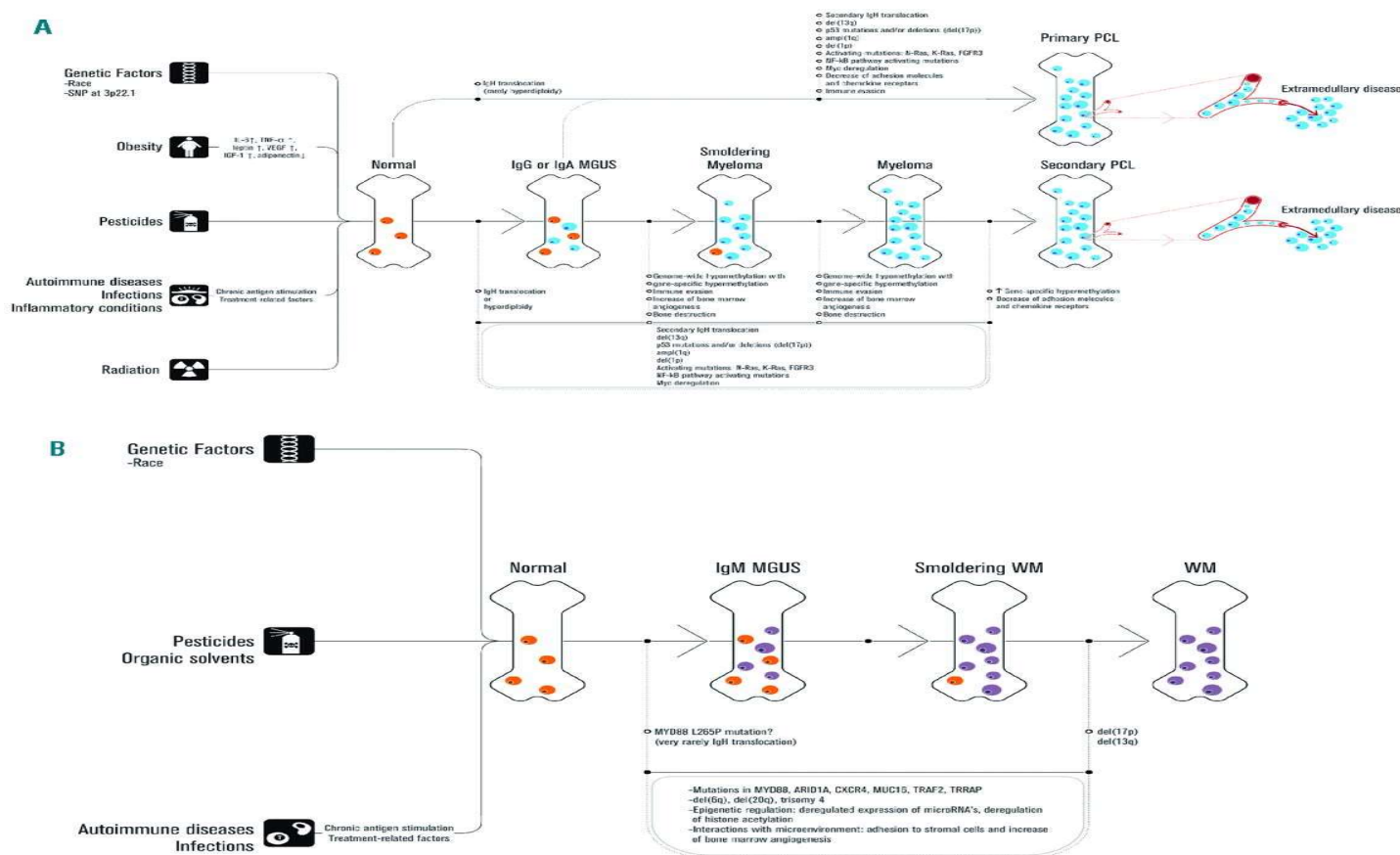
< activatie van osteoclasten door plasmacellen in het beenmerg

3/ Verhoogd risico op thrombose (2-3x)

DVT of oppervlakkige flebitis / veneus of arterieel

< Protrombotische veranderingen, zoals toename van FVIII en Von-Willebrandfactor

Model voor ontwikkeling en progressie van MGUS naar MM of een andere lymfoproliferatieve ziekte.



Aanbevelingen voor uitwerking

“piek ” in de eiwitelektroferese

→ **Monoclonaal** ? → immunofixatie : IgM, IgG , IgA, lichte ketens

→ **Risico stratificatie** : grootte M piek en vrije lichte ketens kappar (FLC ratio)

GEEN SYMPTOMEN

IgG < 15 g/l en normale FLC ratio : geen verdere onderzoeken

IgM < 15 g/l en normaal hematogram/BS : geen verdere onderzoeken

Lichte ketens : geen verdere onderzoeken als FLC ratio < 8

In de andere gevallen (IgA, piek > 15 g/l, sterk verstoorde FLC ratio) = BM , beeldvorming

Follow up

- Levenslange opvolging noodzakelijk : blijvend risico op transformatie
Doel : detectie van vroege maligne transformatie, om ziekenhuisopnamen te voorkomen en kwaliteit van leven te behouden
- Optimalisatie
 - Op basis van *risico op progressie* : **Mayo Clinic Risico score** (isotype, M piek, FLC) + evolutie van M piek
 - **Laag** risico (5% na 20j) = minder frequente FU gerechtvaardigd, 6m en dan /2j of gericht
 - **Intermediair** risico (21-37%na 20j) = 6 maanden en dan jaarlijks
 - **Hoog** risico (58% na 20j) = elke 6 maanden
 - Op basis van *levensverwachting* (ernstige comorbiditeit, hoogbejaard)

Screening

Buiten klinische studie* NIET aanbevolen bij asymptomatische patienten

- < rol van vroege detectie onduidelijk, ook bij verwanten van patiënt met MGUS, MM of MW
- < laag risico op MGUS of MM bij verwanten
- < geen interventiestrategieën beschikbaar

Plaatsbepaling vooral bij uitwerking van een overklaard ziektebeeld

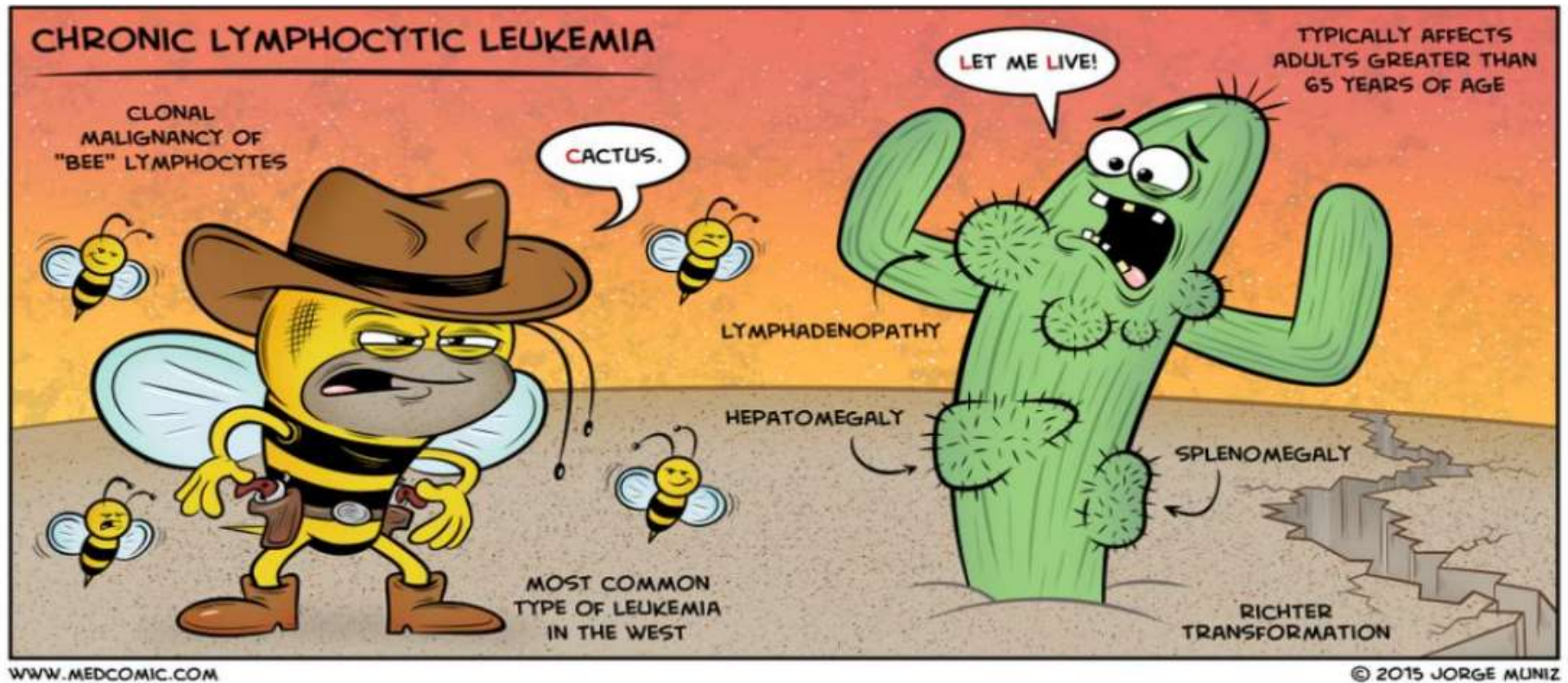
Conclusie

- ✓ **Situeer** het probleem binnen de klinische context
 - * noodzaak tot aanvraag ?
 - * Monoclonaal ?
- ✓ Bepaal het **risico**
- ✓ **Volg gericht op** volgens risico
- ✓ Wees **alert** voor ontstaan van symptomen/ziektetekens
 - * maligne transformatie
 - * M-piek geassocieerde afwijkingen
 - * niet M-piek geassocieerde afwijkingen

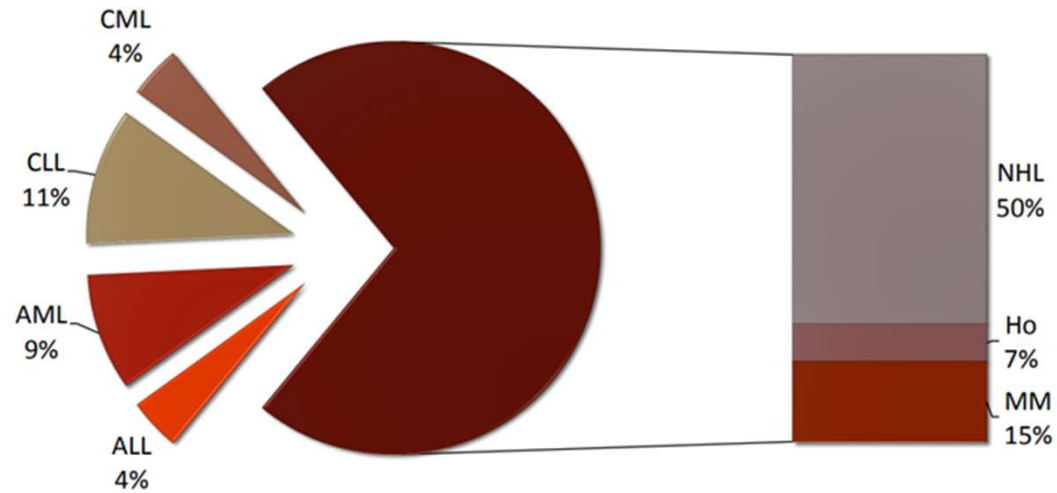
B-CEL CHRONISCHE LYMFATISCHE LEUKEMIE ROL VAN DE HUISARTS

Dr. Vanessa Van Hende

Wat is B-CLL weer ?



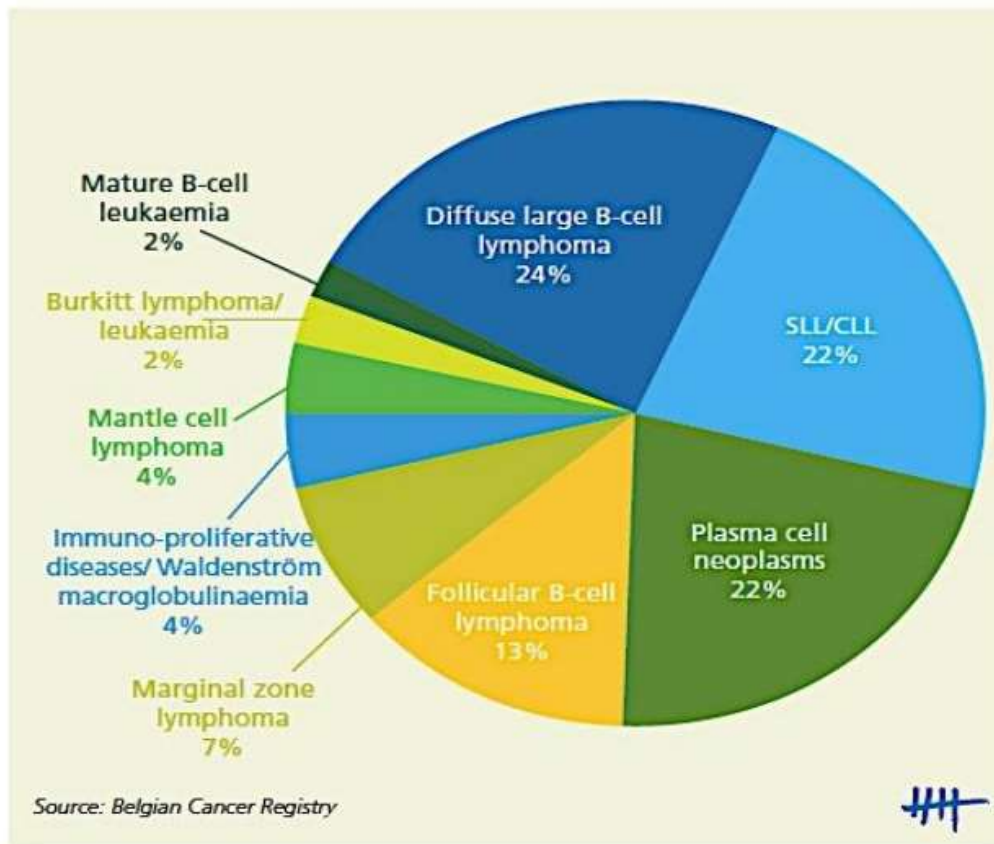
Prevalentie B-CLL



<http://seer.cancer.gov/> SEER 2005-2009

Prevalentie B-CLL

FIGURE 34 MATURE B-CELL NEOPLASMS: INCIDENCE BY SUBTYPE, BELGIUM 2004-2012



Belgisch Kankerregister

Diagnose

Anamnese :

- > meeste patiënten zijn asymptomatisch
- > slechts 5 % heeft B-symptomen

Klinisch onderzoek:

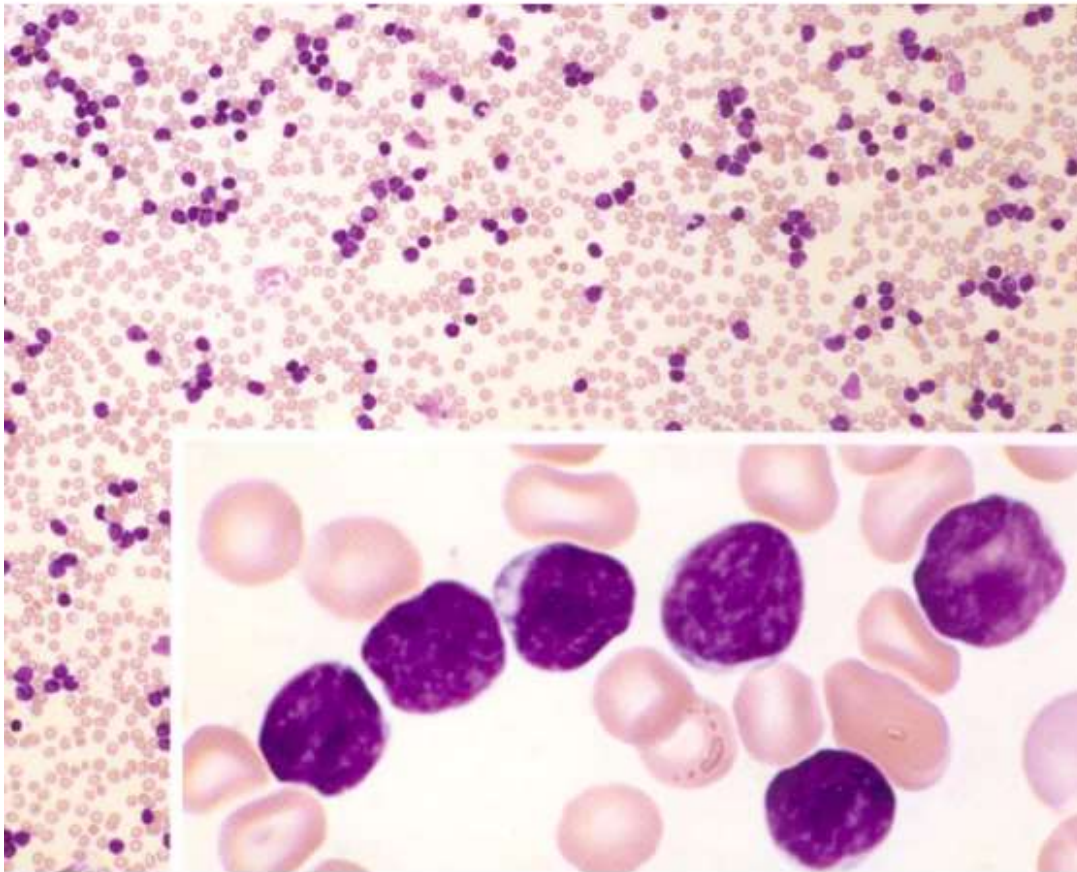
- > 25 % adenopathieën
- > 15 % organomegalie



Bloedbeeld bij CLL

Sedimentatie	11		mm	0 - 30
Hemoglobine	14.5		g/dL	14.0 - 18.0
Hematocriet	46.1		%	40.0 - 54.0
Rode bloedcellen	5.05		10 ⁶ /mm ³	4.50 - 6.00
MCV	91.3		fL	75 - 95
MCH	28.7		pg	27 - 32
MCHC	31.5		g/dL	30 - 35
Witte bloedcellen	15.7	+	10 ³ /mm ³	4.0 - 10.0
Neutrofielen (voorlopig)	34.1		%	
Neutrofielen abs. (voorlopig)	5.36		10 ³ /mm ³	
Neutrofielen	34.1	-	%	40 - 70
Eosinofielen	0.7		%	0 - 5
Basofielen	0.3		%	0 - 2
Lymfocyten	60.4	+	%	20 - 40
Monocyten	4.5		%	2 - 12
Neutrofielen abs.	5.36		10 ³ /mm ³	1.56 - 7.08
Eosinofielen abs.	0.11		10 ³ /mm ³	0.06 - 0.46
Basofielen abs.	0.05		10 ³ /mm ³	0.00 - 0.10
Lymfocyten abs.	9.49	+	10 ³ /mm ³	0.98 - 2.85
Monocyten abs.	0.7	+	10 ³ /mm ³	0.2 - 0.6
Trombocyten	295		10 ³ /mm ³	150 - 400
Morfologie witte bloedcellen	Lymfocyten met geblokt chromatine - Gumprechtse schaduwen			

Bloedbeeld – uitstrijkje



- Kleine mature cellen
- Donkere nucleus
- Weinig cytoplasma

- Gumprechtse Schollen

Rol van de huisarts ?

- Vaststelling van de ziekte !



Doorverwijzing hematologie of niet ?

- Differentiaal diagnose: MBL , MZL, MCL...
- Stagering
- Prognose bepalen

- Advies naar verdere opvolging !

Precursor B-cell neoplasm

- B-ALL, B-lymfoblastenlymphoma

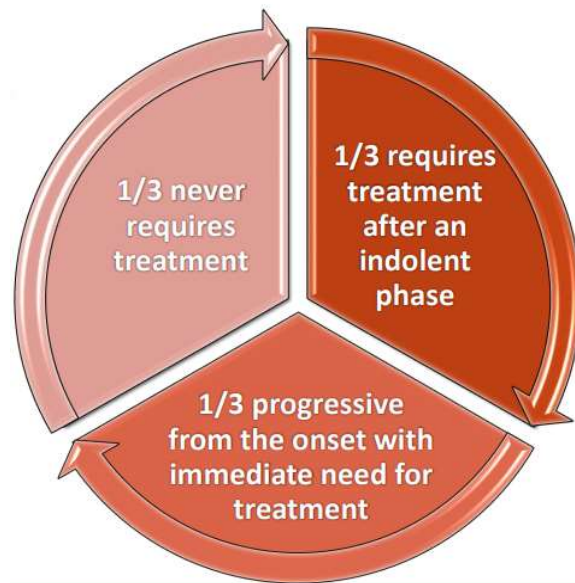
Mature B-cell neoplasms

- **CLL/SLL**
- **B-cell prolymphocytic leukemia**
- **Follicular lymphoma**
- Hairy cell leukemia
- **Lymphoplasmacytic lymphoma**
- **Marginal zone B-cell lymphoma**
 - Extranodal MZL (gastric and non-gastric MALT)
 - **Splenic MZL**
 - Nodal MZL
- Plasma cell myeloma/plasmacytoma/MGUS
- **Mantle cell lymphoma**
- Diffuse large B-cell lymphoma
- Burkitt lymphoma/Burkitt cell leukemia



Prognose bij CLL

- Klinisch verloop bij CLL is zeer variabel



Dighiero et al, Am Soc Hematol
Educ Program 2005

Wanneer is therapie nodig ?

TABLE 4. Indications for initiation of treatment.	
High tumorload	<ul style="list-style-type: none">• Ral 3-4 or Binet C
Disease progression	<ul style="list-style-type: none">• Lymphocyte doubling time of less than 6 months• Massive (>6 cm below costal margin) or progressive or symptomatic splenomegaly• Massive (>10 cm) or progressive or symptomatic lymphadenopathy• Progressive marrow failure leading to cytopenia• Symptomatic functional extranodal disease
Auto-immune problems	<ul style="list-style-type: none">• AIHA, AITP, PRCA poorly responsive to corticosteroids
Disease related problems	<ul style="list-style-type: none">• 10% weight loss in 6 months• Fatigue (PS≥2)• Fever >38°C for >2 weeks without infection• Night sweats >1 month

AIHA: immune mediated haemolytic anemia; AITP: immune mediated thrombocytopenia; PRCA: pure red cell aplasia; PS: performance status.

Wanneer is CLL - therapie nodig ?

- Ontstaan van klachten
- Groei van klieren en/of ontstaan van organomegalie
- Ontstaan van auto-immune fenomenen gerelateerd aan de CLL
- Veranderingen in het bloedbeeld:
 - Verdubbeling van de lymfocyten op minder dan 6 maanden tijd
 - Ontstaan van anemie of trombopenie

Watch and Wait



Watch and Worry !!!

Wat betekent 'watch and wait'?

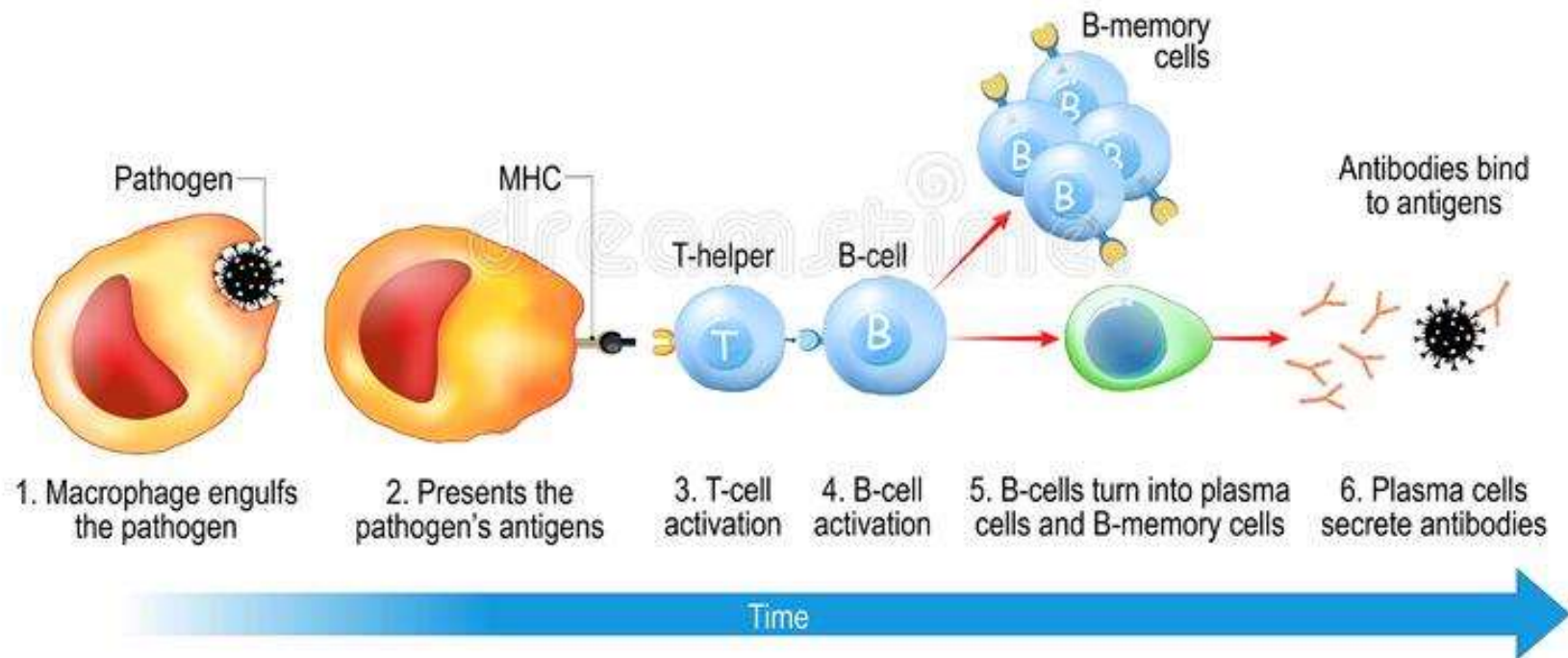
- Geen nood aan therapie
- Nauwkeurige opvolging : hoe ?
 - Jaarlijks ? Zesmaandelijks?
 - Tussendoor hematoloog of enkel via huisarts?

Rol van de huisarts ?

- Follow-up : labo, klinisch onderzoek !
- Follow-up psychisch !
- Preventie en behandeling infecties
- Preventie en screening voor andere maligniteiten

Immune response

humoral immunity



Preventie van infecties

Belang van vaccinatie !

- * jaarlijks griepvaccin
- * pneumococcen
- * COVID-vaccinatie



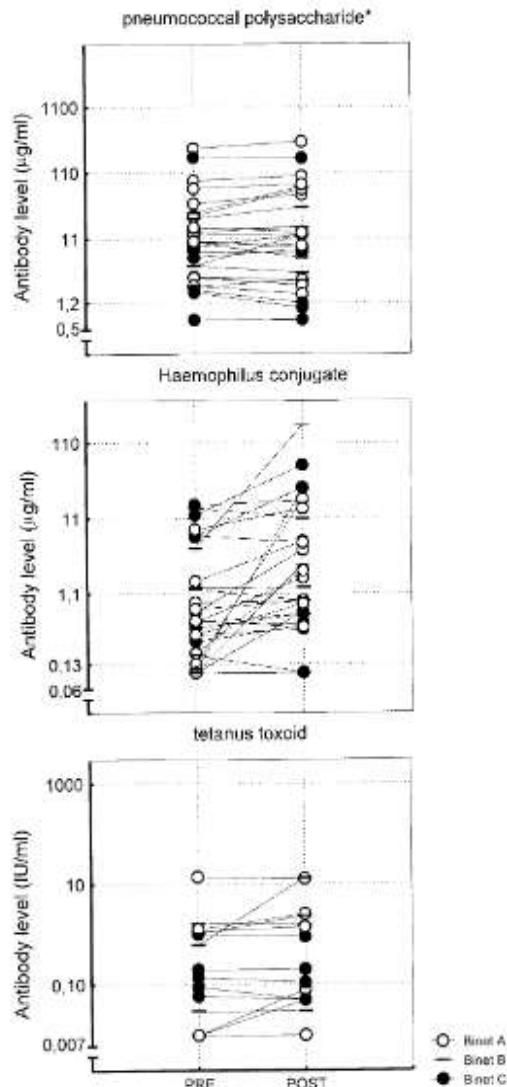


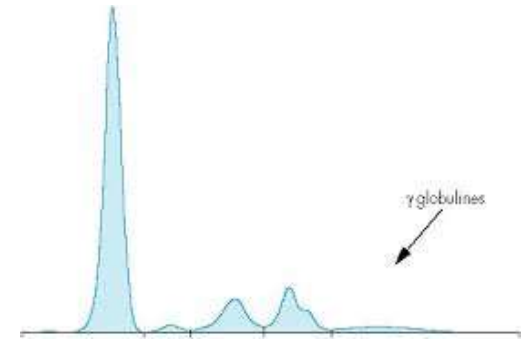
Fig. 1. Antibody responses to different types of antigens in patients with CLL. *expressed as a sum of serotype-specific antibody levels.

- Respons op vaccins is lager dan bij gezonde leeftijdsgenoten
- Respons op polysaccharide vaccins (pneumo23) is minder dan op geconjugeerde vaccins
- Hoe vroeger in het ziektestadium, hoe beter de respons op vaccins

- Vaccineren met prevenar® + pneumovax-23® met min. 2 maanden tussen
- Bij diagnose: vaccinaties in orde brengen
- Ideaal als kan vaccineren bij MBL

Behandelen van infecties !

- Patiënten zijn immuungecompromiteerd !
- Cave :
 - Neutropenie !
 - Hypogammaglobulinemie !



Wacht niet te lang met antibiotica



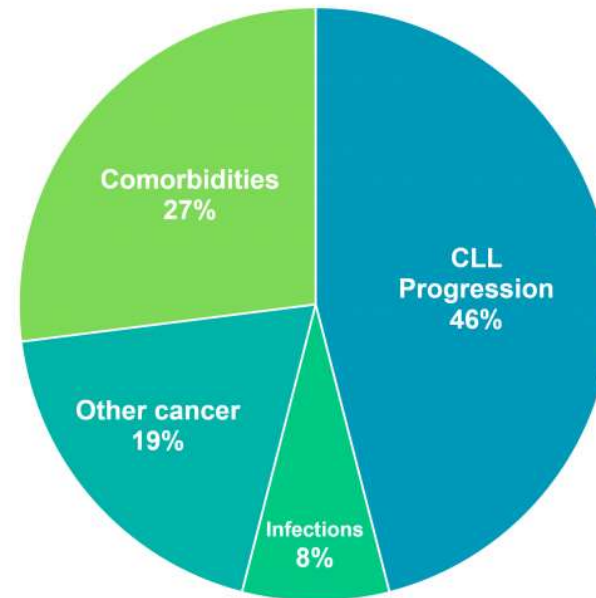
Bij herhaaldelijke infecties doorverwijzen voor substitutie met gammaglobulines igv hypogammaglobulinemie (IV/SC)

Andere maligniteiten bij CLL patiënten

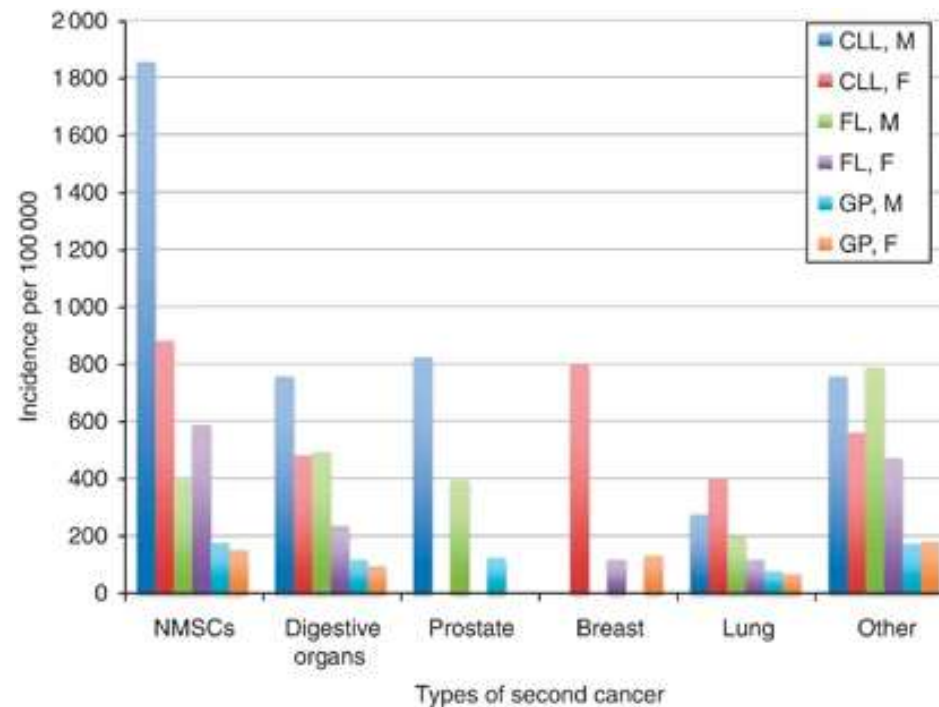
Causes of Death in CLL

Prospective cohort study 1143 newly diagnosed CLL patients

June 2002 – November 2014



Andere maligniteiten bij CLL patiënten



**WANNEER DOORVERWIJZEN
NAAR DE HEMATOLOOG
TIJDENS
WATCH & WAIT ?**

Wanneer is CLL - therapie nodig ?

- **Ontstaan van klachten**
- Groei van klieren en of ontstaan van organomegalie
- Ontstaan van auto-immune fenomenen gerelateerd aan de CLL
- Veranderingen in het bloedbeeld:
 - Verdubbeling van de lymfocyten op minder dan 6 maanden tijd
 - Ontstaan van anemie of trombopenie

Welke klachten lijden tot starten van CLL- therapie

- Vermagering
- Pijn of lokale last door klieren (zwelling hals, pijn oksel, prikkelhoest..)
- Last van splenomegalie (volheidsgevoel, minder eetlust ...)
- Koorts zonder andere oorzaak
- Vermoeidheid



Wanneer is CLL - therapie nodig ?

- Ontstaan van klachten
- Groei van klieren en of ontstaan van organomegalie
- Ontstaan van auto-immune fenomenen gerelateerd aan de CLL
- Veranderingen in het bloedbeeld:
 - Verdubbeling van de lymfocyten op minder dan 6 maanden tijd
 - Ontstaan van anemie of trombopenie



Wanneer is CLL - therapie nodig ?

- Ontstaan van klachten
- Groei van klieren en of ontstaan van organomegalie
- **Ontstaan van auto-immune fenomenen gerelateerd aan de CLL**
- Veranderingen in het bloedbeeld:
 - Verdubbeling van de lymfocyten op minder dan 6 maanden tijd
 - Ontstaan van anemie of trombopenie

Auto-immuun gerelateerde klachten bij CLL

- Auto-immuun hemolytische anemie
- Immuun gemedieerde trombopenie
- Auto-immune nefritis
- ...

Meestal vaststelling op basis van bloedonderzoek

Wanneer is CLL - therapie nodig ?

- Ontstaan van klachten
- Groei van klieren en of ontstaan van organomegalie
- Ontstaan van auto-immune fenomenen gerelateerd aan de CLL
- Veranderingen in het bloedbeeld:
 - Verdubbeling van de lymfocyten op minder dan 6 maanden tijd
 - Ontstaan van anemie of trombopenie

Veranderingen in het bloedbeeld

- Ontstaan van anemie en trombopenie !
- Verdubbeling van het aantal lymfocyten op minder dan 6 maanden tijd !
- Enkele voorbeelden...

Man, 62 jaar, klachtenvrij

Perifeer bloed				
Sedimentatie		11	mm	0 - 30
Hemoglobine		14.5	g/dL	14.0 - 18.0
Hematocriet		46.1	%	40.0 - 54.0
Rode bloedcellen		5.05	10 ⁶ /mm ³	4.50 - 6.00
MCV		91.3	fL	75 - 95
MCH		28.7	pg	27 - 32
MCHC		31.5	g/dL	30 - 35
Witte bloedcellen		+ 15.7	10 ³ /mm ³	4.0 - 10.0
Neutrofielen (voorlopig)		34.1	%	
Neutrofielen abs. (voorlopig)		5.36	10 ³ /mm ³	
Neutrofielen		- 34.1	%	40 - 70
Eosinofielen		0.7	%	0 - 5
Basofielen		0.3	%	0 - 2
Lymfocyten		+ 60.4	%	20 - 40
Monocyten		4.5	%	2 - 12
Neutrofielen abs.		5.36	10 ³ /mm ³	1.56 - 7.08
Eosinofielen abs.		0.11	10 ³ /mm ³	0.06 - 0.46
Basofielen abs.		0.05	10 ³ /mm ³	0.00 - 0.10
Lymfocyten abs.		+ 9.49	10 ³ /mm ³	0.98 - 2.85
Monocyten abs.		+ 0.7	10 ³ /mm ³	0.2 - 0.6
Trombocyten		295	10 ³ /mm ³	150 - 400
Morfologie witte bloedcellen			*	

Man, 79 jaar , asymptomatisch, normaal klinisch onderzoek

Perifeer bloed						
Sedimentatie						
Hemoglobine	<->	- 10.6	- 12.1	- 12.0	- 12.0	- 12.6
Hematocriet	<->	- 33.2	- 37.8	- 36.5	- 35.9	- 37.8
Rode bloedcellen	<->	- 3.54	- 4.06	- 3.97	- 3.93	- 4.16
MCV	<->	93.8	93.1	91.9	91.3	90.9
MCH		29.9	29.8	30.2	30.5	30.3
MCHC		31.9	32.0	32.9	33.4	33.3
Witte bloedcellen	>	+ 39.3	+ 33.6	+ 13.8	5.7	7.3
Neutrofielen (voorlopig)						
Neutrofielen abs. (voorlopig)						
Neutrofielen	>	- 9.0	- 17.0	- 28.2	48.8	47.8
Eosinofielen	<->	2.0	1.0	2.1	+ 6.8	+ 13.2
Basofielen	>	0.0	1.0	0.2	0.3	0.5
Lymfocyten	<->	+ 88.0	+ 78.0	+ 62.3*	35.4	27.2
Monocyten	<->	- 1.0	3.0	7.2	8.7	11.3
Neutrofielen abs.	>	3.53	5.71	3.89	2.80	3.51
Eosinofielen abs.	>	+ 0.79	0.34	0.29	0.39	+ 0.97
Basofielen abs.	>	0.00	+ 0.34	0.03	0.02	0.04
Lymfocyten abs.	>	+ 34.56	+ 26.19	+ 8.60	2.03	2.00
Monocyten abs.	<->	0.4	+ 1.0	+ 1.0	0.5	+ 0.8
Erythroblasten						

Man , 82 jaar, gekend met CLL. (1)

Sedimentatie	8	mm	1-15
Hemoglobine	- 12.7	g/dL	14.0-18.0
Hematocriet	- 38.4	%	40.0-54.0
Rode bloedcellen	- 4.44	10 ⁶ /mm ³	4.50-6.00
MCV	86.5	fL	75-95
MCH	28.6	pg	27-32
MCHC	33.1	g/dL	30-35
Witte bloedcellen	9.1	10 ³ /mm ³	4.0-10.0
Neutrofielen (voorlopig)	38.4	%	
Neutrofielen	53.0	%	40-70
Eosinofielen	0.0	%	0-5
Basofielen	1.0	%	0-2
Lymfocyten	+ 44.0	%	20-40
Monocyten	2.0	%	2-12
Neutrofielen abs. (voorlopig)	3.50	10 ³ /mm ³	
Neutrofielen abs.	4.83	10 ³ /mm ³	1.56-7.08
Eosinofielen abs.	- 0.00	10 ³ /mm ³	0.06-0.46
Basofielen abs.	0.09	10 ³ /mm ³	0.00-0.10
Lymfocyten abs.	+ 4.01	10 ³ /mm ³	0.98-2.85
Monocyten abs.	- 0.2	10 ³ /mm ³	0.2-0.6
Trombocyten	195	10 ³ /mm ³	150-400

Raadpleging nov 2021

klachtenvrij

Man , 82 jaar, gekend met CLL. (2)

Analyse	Waarde	Eenheid	Referentiewaarde
Hemoglobine	- 6.5	g/dL	14.0-18.0
Hematocriet	- 20.7	%	40.0-54.0
Rode bloedcellen	- 1.83	10 ⁶ /mm ³	4.50-6.00
MCV	+ 113.1	fL	75-95
MCH	+ 35.5	pg	27-32
MCHC	31.4	g/dL	30-35
Witte bloedcellen	+ 11.1	10 ³ /mm ³	4.0-10.0
Neutrofielen (voorlopig)	43.0	%	
Neutrofielen	41.0	%	40-70
Eosinofielen	0.0	%	0-5
Basofielen	0.0	%	0-2
Lymfocyten	+ 53.0	%	20-40
Monocyten	6.0	%	2-12
Neutrofielen abs. (voorlopig)	4.87	10 ³ /mm ³	
Neutrofielen abs.	4.54	10 ³ /mm ³	1.56-7.06
Eosinofielen abs.	- 0.00	10 ³ /mm ³	0.06-0.46
Basofielen abs.	0.00	10 ³ /mm ³	0.00-0.10
Lymfocyten abs.	+ 5.87	10 ³ /mm ³	0.98-2.85
Monocyten abs.	+ 0.7	10 ³ /mm ³	0.2-0.6
Erytoblasten	+ 0.1	/100 WBC	0
Morfologie rode bloedcellen			

Man , 72 jaar , asymptomatisch

BLOED							
Perifeer bloed							
Sedimentatie				6	2	mm	1 - 15
Hemoglobine	16.6	16.2	17.6	15.1	15.9	g/dL	14.0 - 18.0
Hematocriet	48.9	45.6	50.6	44.0	46.4	%	40.0 - 54.0
Rode bloedcellen	5.20	4.88	5.52	4.80	5.02	10 ⁶ /mm ³	4.50 - 6.00
MCV	94.0	93.4	91.7	91.7	92.4	fL	75 - 95
MCH	31.9	+ 33.2	31.9	31.5	31.7	pg	27 - 32
MCHC	33.9	+ 35	34.8	34.3	34.3	g/dL	30 - 35
Witte bloedcellen	+ 65.3	+ 43.3	+ 31.8	+ 18.4	+ 14.7	10 ³ /mm ³	4.0 - 10.0
Neutrofielen (voorlopig)	4.4	9.1	15.3			%	
Neutrofielen abs. (voorlopig)	2.91	3.95	4.85			10 ³ /mm ³	
Neutrofielen	- 4.4	- 9.1	- 15.3	- 22.8	- 26.7	%	40 - 70
Eosinofielen	0.1	0.2	0.1	0.4	0.3	%	0 - 5
Basofielen	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	%	0 - 2
Lymfocyten	+ 93.9	+ 88.9	+ 82.7	+ 74.6	+ 69.7	%	20 - 40
Monocyten	- 1.3	- 1.5	- 1.7	2.0	3.0	%	2 - 12
Neutrofielen abs.	2.87	3.94	4.87	4.21	3.92	10 ³ /mm ³	1.56 - 7.08
Eosinofielen abs.	0.07	0.09	- 0.03	0.07	- 0.04	10 ³ /mm ³	0.06 - 0.46
Basofielen abs.	+ 0.20	+ 0.13	0.06	0.04	0.04	10 ³ /mm ³	0.00 - 0.10
Lymfocyten abs.	+ 61.34	+ 38.53	+ 26.33	+ 13.76	+ 10.25	10 ³ /mm ³	0.98 - 2.85
Monocyten abs.	+ 0.8	+ 0.7	0.5	0.4	0.4	10 ³ /mm ³	0.2 - 0.6
Erythroblasten	0.0				+ 1.0	/100 WBC	0
Commentaar WBC				*	*		
Commentaar WBC				*	*		
Trombocyten	- 83	- 86	- 108	- 100	- 101	10 ³ /mm ³	150 - 400
Morfologie witte bloedcellen	*	*	*				
Morfologie bloedplaatjes	*	*					
Reticulocyten		+ 20	+ 24	+ 21	+ 28	/1000 RBC	5 - 20
Reticulocyten	+ 2.03					%	0.5 - 2.0
Reticulocyten abs.	+ 110.0	+ 100.0	+ 134.7	+ 100.3	+ 140.6	x10 ³ /μL	25.0 - 95.0
Ret-maturiteitsindex	15.0	9.1	14.5	12.5	14.0	%	5 - 20
Biochemie							

Vrouw, 55 jaar, moe +++

HEMATOLOGIE			
Rode bloedcellen + hematocriet			
Erythrocyten ✱	4,82	3,80-5,30	10 ⁶ /μL
Hemoglobine ✱	14,8	11,7-16,0	g/dL
Hematocriet ✱	44,8	35,0-47,0	%
MCV ✱	97	81-101	fL
MCH ✱	32	27-34	pg
MCHC ✱	33	31-36	g/dL
Witte bloedcellen ✱	10180	4500-11000	/μL
Neutrofielen ✱	37,1	43,0-74,5	%
Eosinofielen ✱	3,9	<5,5	%
Basofielen ✱	0,9	<1,5	%
Lymfocyten ✱	51,9	18,0-46,0	%
Monocyten ✱	6,2	4,0-12,0	%
Formule			
Neutrofielen abs. ✱	3777	2100-8900	/μL
Eosinofielen abs. ✱	397	<400	/μL
Basofielen abs. ✱	92	<300	/μL
Lymfocyten abs. ✱	5283	1250-3350	/μL
Monocyten abs. ✱	631	250-840	/μL
Thrombocyten ✱	380	180-380	10 ³ /μl
Sedimentatie	2	<30	mm/1h
Ferritine	121	15-150	μg/L
Vitamine B12	574	197-771	ng/L
Foliumzuur	8,5	3,9-26,8	μg/L



Nog één extraatje 😊

Als we starten met therapie ...stopt jullie werk niet

Integendeel...

- Bijwerkingen van de behandelingen
- Interacties met andere medicatie
- Infecties blijven ...

TO CONCLUDE ...



ENCYCLOPEDIA VAN HET BLOEDBEELD: EEN BLIK DOOR DE HEMATOLOOG

Dr. Michael Janssens

Bloedbeeld

HEMATOLOGIE			
Erytrocyten	- 3,84	milj./ μ L	4,25 - 5,63
Hemoglobine	12,9	g/dL	12,9 - 17,3
Hematocriet	- 37,5	%	39,0 - 49,7
MCV	+ 97,7	fL	82,3 - 96,4
MCH	+ 33,6	pg	27,2 - 32,6
MCHC	34,4	g/dL	31,9 - 34,9
Leukocyten	- 2880	/ μ L	3650 - 9300
Formule			
Neutrofiële segmenten	46,9	%	38,9 - 74,9
Eosinofielen	3,5	%	0,4 - 5,0
Basofielen	0,3	%	\leq 2,0
Lymfocyten	39,9	%	16,1 - 46,9
Monocyten	9,4	%	4,6 - 12,7
Formule (absoluut)			
Neutrofiële segmenten	- 1351	/ μ L	1573 - 6100
Eosinofielen	101	/ μ L	28 - 273
Basofielen	- 9	/ μ L	20 - 100
Lymfocyten	1149	/ μ L	1133 - 3105
Monocyten	- 271	/ μ L	307 - 802
Trombocyten	- 134	x 1.000/ μ L	149 - 319

- Rode reeks

- Micro-, normo- en macrocytaire anemie
- Anemie bij de oudere
- Polycythemie

- Witte reeks

- Leukopenie vs leukocytose

- Thrombocyten

- Thrombopenie vs thrombocytose

Rode reeks

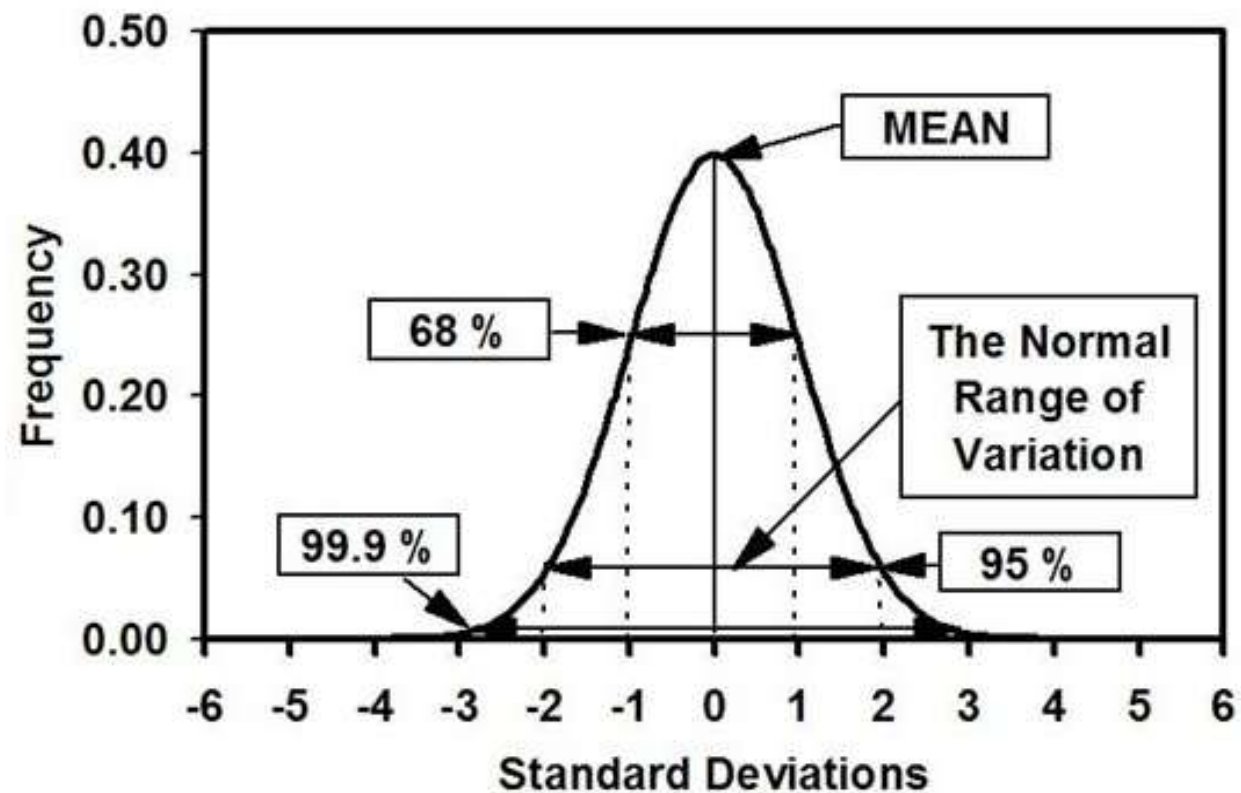
Definitie van anemie volgens WHO

- Hb <13 g/dL bij mannen
- Hb <12 g/dL bij vrouwen
- Hb <11 g/dL bij zwangere vrouwen

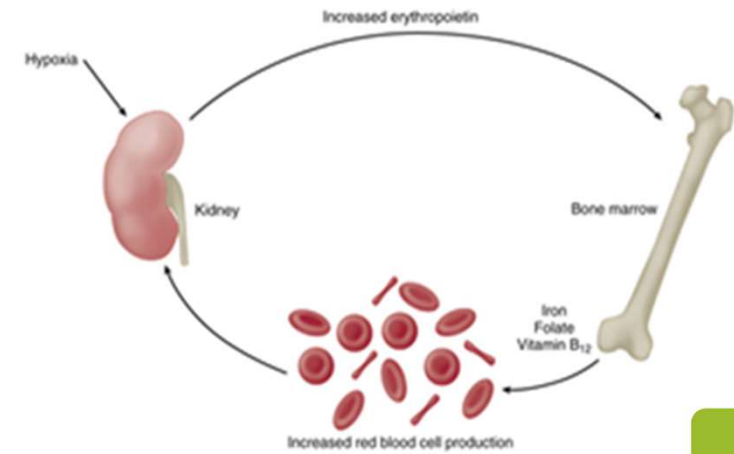
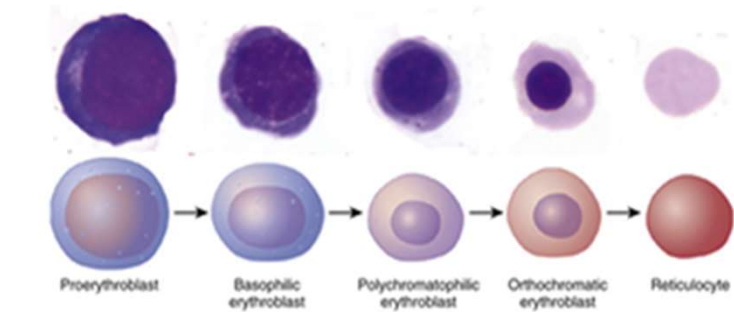
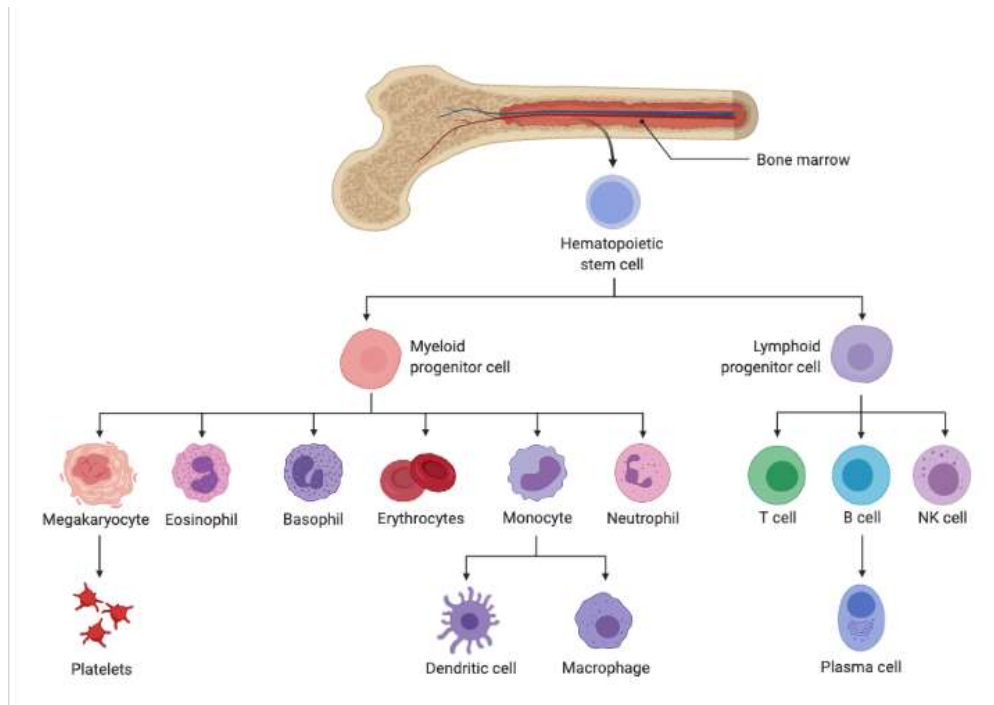
Adult Reference Ranges for Red Blood Cells

Measurement (units)	Men	Women
Hemoglobin (gm/dL)	13.6–17.2	12.0–15.0
Hematocrit (%)	39–49	33–43
Red cell count (10^6 / μ L)	4.3–5.9	3.5–5.0
Reticulocyte count (%)	0.5–1.5	
Mean cell volume (μ m ³)	82–96	
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	27–33	
Mean corpuscular hemoglobin concentration (gm/dL)	33–37	
RBC distribution width	11.5–14.5	

Rode reeks: wat is normaal?



Rode reeks



Rode reeks

HEMATOLOGIE

Erythrocyten	-	3.84
Hemoglobine		12.9
Hematocriet	-	37.5
MCV	+	97.7
MCH	+	33.6
MCHC		34.4
Leukocyten	-	2880

Formule

Neutrofiële segmenten		46.9
Eosinofielen		3.5
Basofielen		0.3
Lymfocyten		39.9
Monocyten		9.4

Formule (absoluut)

Neutrofiële segmenten	-	1351
Eosinofielen		101
Basofielen	-	9
Lymfocyten		1149
Monocyten	-	271
Trombocyten	-	134

milj./ μ L		4.25 - 5.63
g/dL		12.9 - 17.3
%		39.0 - 49.7
fL		82.3 - 96.4
pg		27.2 - 32.6
g/dL		31.9 - 34.9
/ μ L		3650 - 9300

%		38.9 - 74.9
%		0.4 - 5.0
%		\leq 2.0
%		16.1 - 46.9
%		4.6 - 12.7

/ μ L		1573 - 6100
/ μ L		28 - 273
/ μ L		20 - 100
/ μ L		1133 - 3105
/ μ L		307 - 802
x 1.000/ μ L		149 - 319



Erythrocyten, hemoglobine, hematocriet

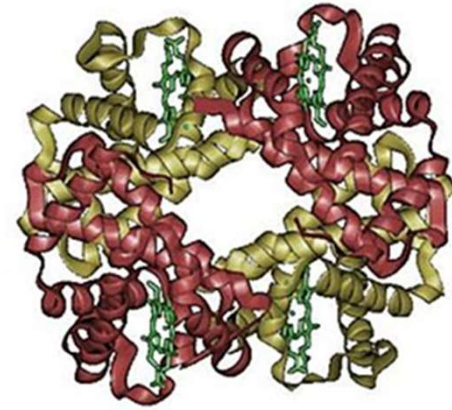


MCV, MCH, MCHC, RDW



Reticulocyten, (erythroblasten, genuncleëerde rode bloedcellen)

Rode reeks

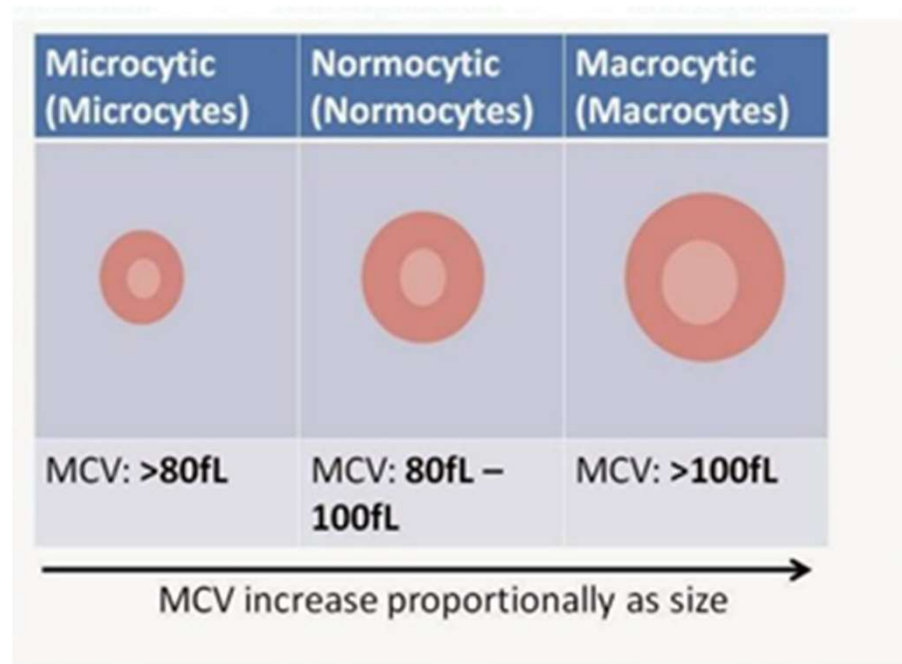


- Hemoglobine: hoeveelheid Hb per volume bloed (g/dL)
- Hematocriet: fractie rode bloedcellen in verhouding tot totale bloedvolume (%)
- Erythrocyten: aantal rode bloedcellen per volume bloed (miljoen/ μ L)

Rode reeks

- MCV (mean cellular volume) : gemiddeld volume van één rode bloedcel (femtoliters)
- MCH (mean corpuscular volume) : gemiddeld Hb van één rode bloedcel (Picogram)
- MCHC (mean corpuscular hemoglobine volume) : concentratie van Hb per cel (%)
- RDW (red cell distribution width) : standaard deviatie van rode bloedcel volume/
gemiddelde volume(MCV) : (%)

Rode reeks : MCV



Rode reeks : MCV

Microcytair	Normocytair	Macrocytair
Ijzerdeficiëntie	Bloeding	Toxisch medicamenteus
Thalassemie	Nierinsufficiëntie	Hypothyroïdie
Chronische ziekte	Chronische ziekte	Vitamedeficiëntie
(Sideroblastische anemie)	Primair beenmergprobleem (myeloom etc)	Hemolyse
		Ethylabusus
		Leverfalen
		Myelodysplasie

Rode reeks: RDW

RDW: standaard deviatie van rode bloedcel volume/gemiddelde volume (MCV): (%)

RDW ~ variatie in grootte van RBC

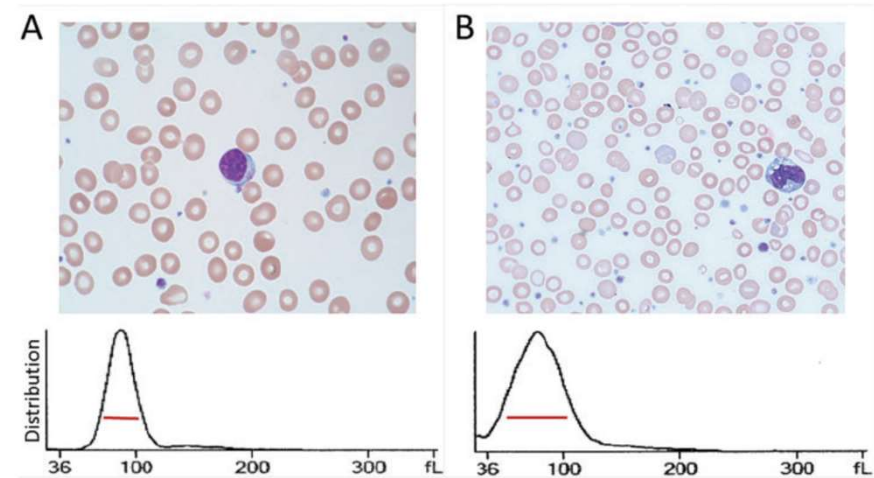
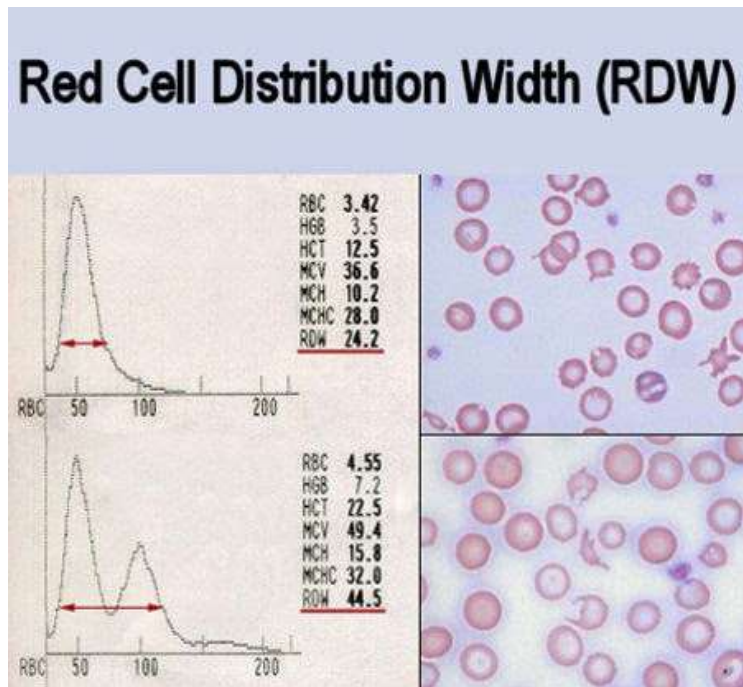


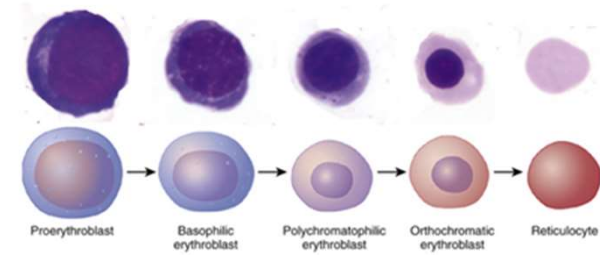
Figure 1. A: Example of a normal red blood cell distribution width (RDW) of 13.5% (red line) in a patient with a normal complete blood cell count. B: Example of an increased RDW of 28.8% in a patient with iron deficiency shortly after initiation of iron supplementation.

Rode reeks: RDW

Hoge RDW	Normale RDW	Lage RDW
<p>Nutritionele deficiëntie (vit B12, ijzer,...)</p> <p>Bij ijzerdeficiëntie stijgt RDW vaak voor MCV daalt</p>	<p>RBC hebben uniforme grootte</p> <p>(! kunnen allen micro –of macrocytair zijn en normale RDW hebben</p> <p>bv. lang bestaande ijzer deficiëntie)</p>	<p>Geen relevantie</p>
<p>Semi-recent bloedverlies of hemolyse</p>		

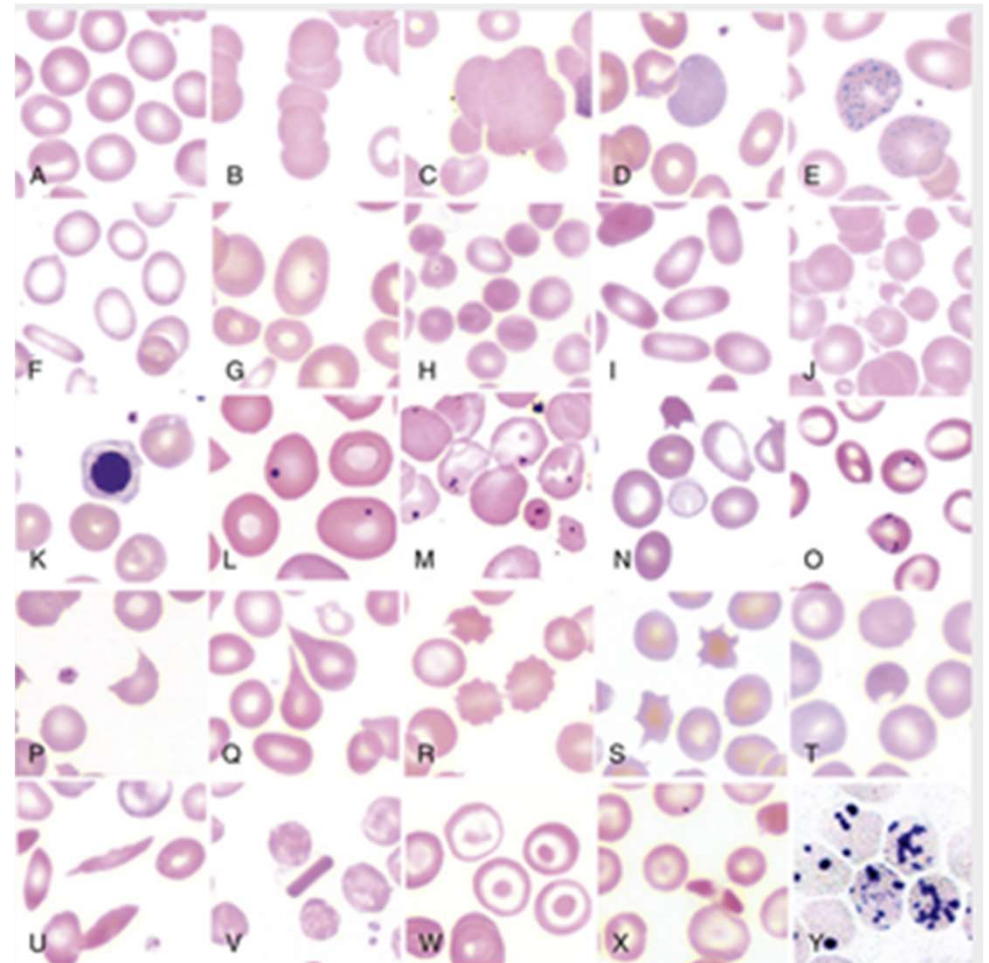
Rode reeks: erythroblasten

- Nooit in perifere bloed in normale omstandigheden
- Acut bloedverlies/hemolyse → overstimulatie van erythropoëse → perifeer loslaten van erythroblasten
- Hematologische maligniteit (CML, leukemie, MDS etc)
- Beenmerginvasie van solide tumor (prostaatCa, etc)

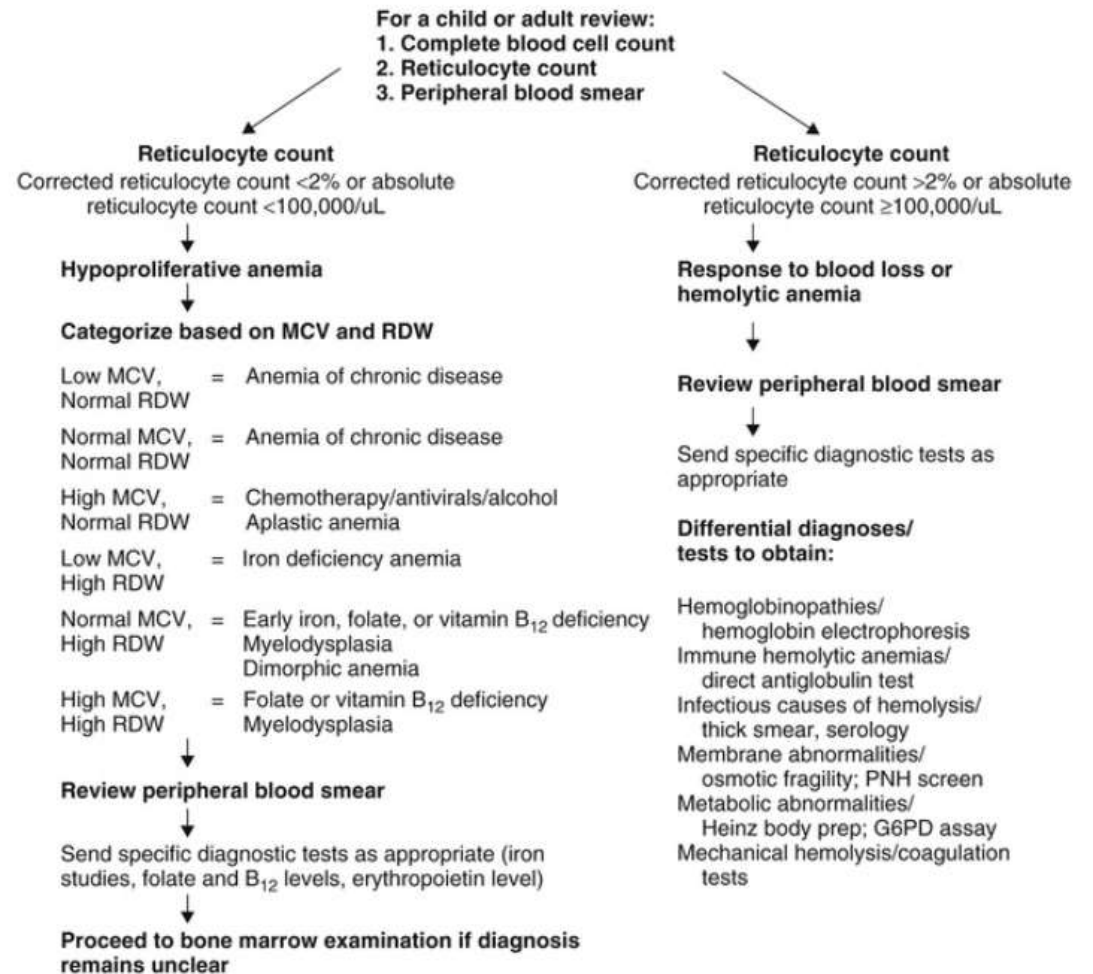


Rode reeks

- Perifeer uitrijkje : confirmatie van geautomatiseerde telling
- Detectie van specifiek afwijkende vormen
 - Rouleax vorming
 - Howell jolly
 - Basofiele stippeling
 - **Schistocyten**
 - Hypochrome vormen
 - Erythroblasten



Rode reeks



Rode reeks : anemie en ouderdom

- Afname van productiecapaciteit door accumulatie van DNA schade in beenmerg, chronische ziekten, etc.
- Normaal waarden bij ouderen ? bias ++ door co-mobiditeiten : diabetes, hypertensie, nierlijden etc,
 - Hb >14g/dL bij mannen en Hb >13 g/dL significant beter overleving en daling in ziekenhuisopnames
- Anemie ? → 12% ambulanten , 40% van gehospitaliseerden, 47% van rusthuisbewoners
- Hoewel anemie meer voorkomend bij ouderen → niet als normaal te aanvaarden gezien impact of morbiditeit en mortaliteit

Rode reeks : anemie en ouderdom

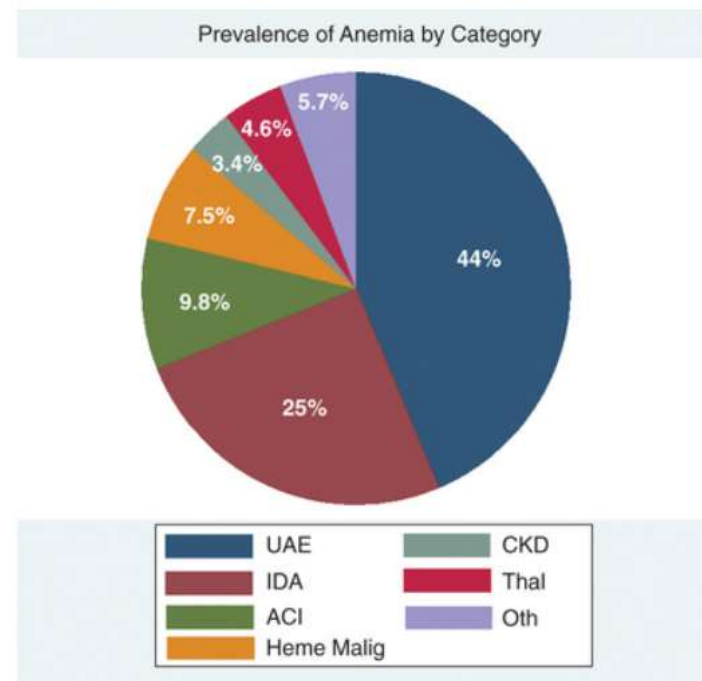


FIG. 151.1 CATEGORIZATION OF PRIMARY ANEMIA ETIOLOGY OR UNEXPLAINED ANEMIA IN THE ELDERLY IS SHOWN. Others include hemolysis, 4; alcohol, 3; hypothyroidism, 1; vitamin B₁₂ deficiency, 1; medication, 1. *ACI*, Anemia of chronic inflammation; *CKD*, chronic kidney disease; *Heme Malig*, hematologic malignancy; *IDA*, iron-deficiency anemia; *Oth*, other; *Thal*, thalassemia trait. (From Artz AS, Thirman MF: Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66:525, 2011.)

Rode reeks : Polycythemie

Definitie : Hb >16,5g/dL bij mannen , Hb >16 g/dL bij vrouwen

Hct >49% bij mannen , Hct >48% bij vrouwen

Relatieve polycythemie : hemoconcentratie zonder stijging RBC massa

Absolute polycythemie : toename RBC massa

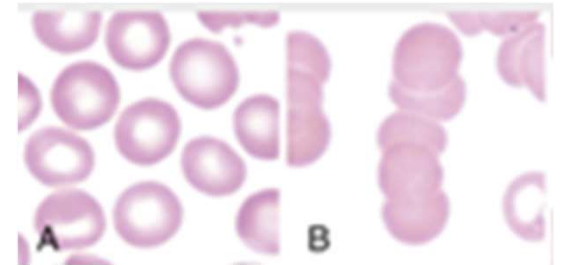
Primair : polycythemia vera (JAK-2 mutatie+ beenmerg)

Secundair : Hypoxie (pulmonaal lijden, roken, cardiaal lijden)

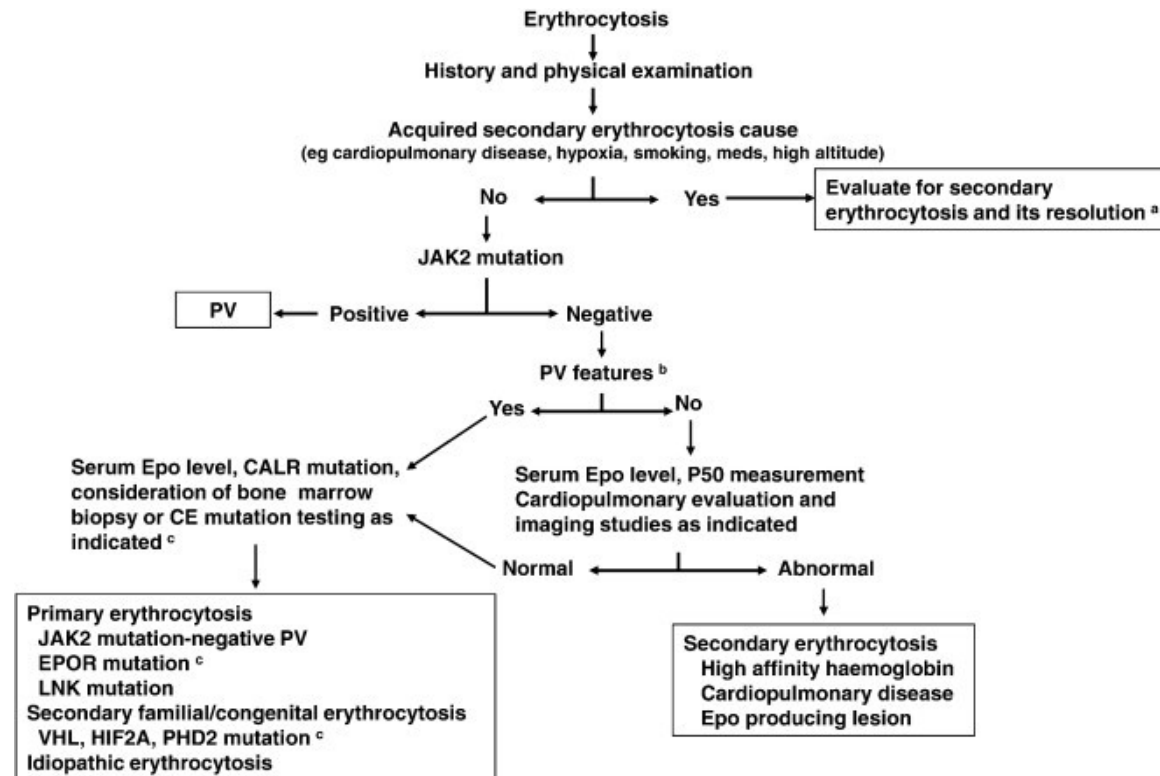
paraneoplastisch (RCC, HCC, gyneacologische tumoren etc)

endocrinologisch (cushing , prim aldesteronisme)

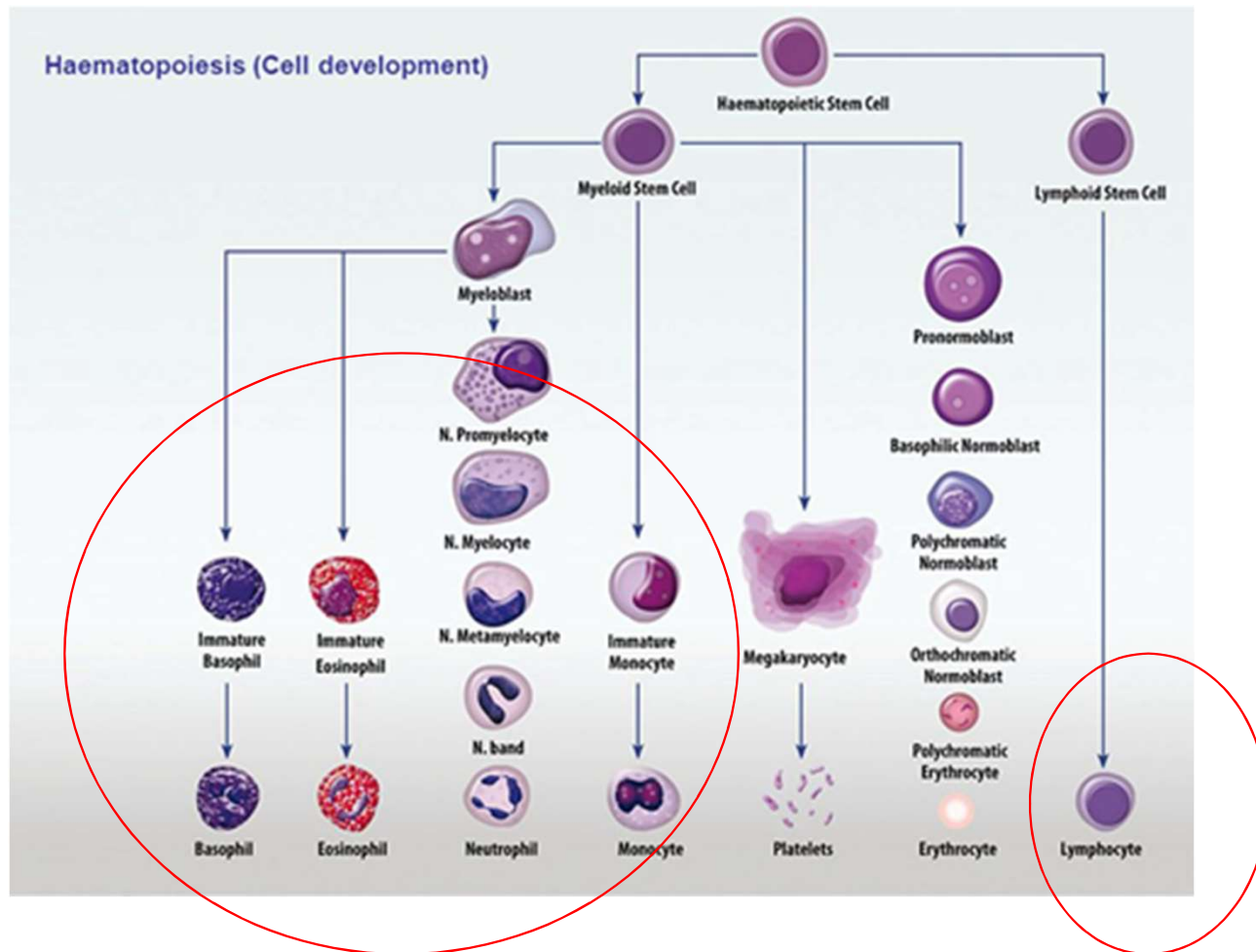
Androgeen en anabolica abus



Rode reeks : Polycythemie



Witte reeks



Witte reeks

Perifeer bloed			
Hemoglobine	14.9	g/dL	14.0 - 18.0
Hematocriet	46.5	%	40.0 - 54.0
Rode bloedcellen	5.03	10 ⁶ /mm ³	4.50 - 6.00
MCV	92.4	fL	75 - 95
MCH	29.6	pg	27 - 32
MCHC	32.0	g/dL	30 - 35
Witte bloedcellen	7.7	10 ³ /mm ³	4.0 - 10.0
Neutrofielen	66.5	%	40 - 70
Eosinofielen	1.9	%	0 - 5
Basofielen	0.3	%	0 - 2
Lymfocyten	23.8	%	20 - 40
Monocyten	7.5	%	2 - 12
Neutrofielen abs.	5.12	10 ³ /mm ³	1.56 - 7.08
Eosinofielen abs.	0.15	10 ³ /mm ³	0.06 - 0.46
Basofielen abs.	0.02	10 ³ /mm ³	0.00 - 0.10
Lymfocyten abs.	1.83	10 ³ /mm ³	0.98 - 2.85
Monocyten abs.	0.6	10 ³ /mm ³	0.2 - 0.6
Trombocyten	224	10 ³ /mm ³	150 - 400
Reticulocyten	13	/1000 RBC	5 - 20
Reticulocyten abs.	65.9	x10 ³ /μL	25.0 - 95.0
Ret-maturiteitsindex	12.0	%	5 - 20

- Absolute formule belangrijker dan totaal WBC

- Neutropenie uiterst belangrijk

Overige tekorten in witte reeks zelden klinisch relevant

- Monocyten
- Eosinofielen
- Basofielen
- Lymfocyten : auto-immuun ziekten, virale infecties, beenmergtoxiciteit

Witte reeks : neutropenie

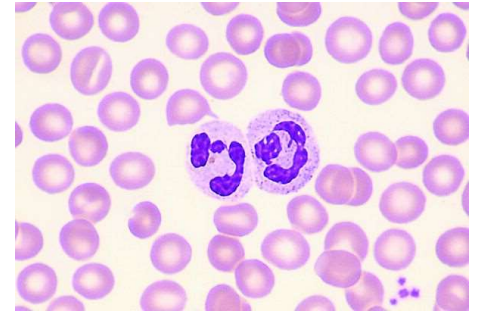
Definitie : Absolute neutrofielen aantal $<1500 * 10^3/\text{mm}^3$

Mild : >1000 en $<1500 * 10^3/\text{mm}^3$

Matig : >500 en $< 1000 * 10^3/\text{mm}^3$

Ernstig : $< 500 * 10^3/\text{mm}^3$

Agranulocytose : $<200 * 10^3/\text{mm}^3$



Witte reeks : neutropenie

Oorzaken

- Meest voorkomende oorzaak : tox-medicamenteus
- Infectie : viraal of sepsis
- Auto-immune etiologie (lupus, etc)
- Hematologische maligniteit
 - geïsoleerde neutropenie MDS > acute leukemie

TABLE 3. Drugs Frequently Implicated in Neutropenia

Drug category	Drugs
Anticonvulsants	Carbamazepine, valproic acid, diphenylhydantoin
Thyroid inhibitors	Carbimazole, methimazole, propylthiouracil
Antibiotics	Penicillins, cephalosporins, sulfonamides, chloramphenicol, vancomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole
Antipsychotics	Clozapine
Antiarrhythmics	Procainamide
Antirheumatics	Gold salts, hydroxychloroquine, penicillamine
Aminosalicylates	
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	

Witte reeks : Lymfopenie

- Chemo – of immunotherapie
- Corticoiden/immuunsuppressiva
- Virale infectie (cave HIV)
- Auto-immuun ziekten
- Chronische nierinsufficiëntie
- Ethyl
- ...

Witte reeks : leukocytose : neutrofilie

- Infectie
- Cortico's ?
- Antipsychotica?
- **Blasten ?**
- Lang bestaande neutrofilie zonder infectie/CRP? → CML?

Witte reeks : leukocytose

Eosinofilie

- Secundair ?

parasieten

allergie

medicatie

maligniteit

- Hypereosinofiel
syndroom

Basofilie

- Uiterst zeldzaam
basofiele leukemie

Lymfocytose

- Secundair na virale
infectie?

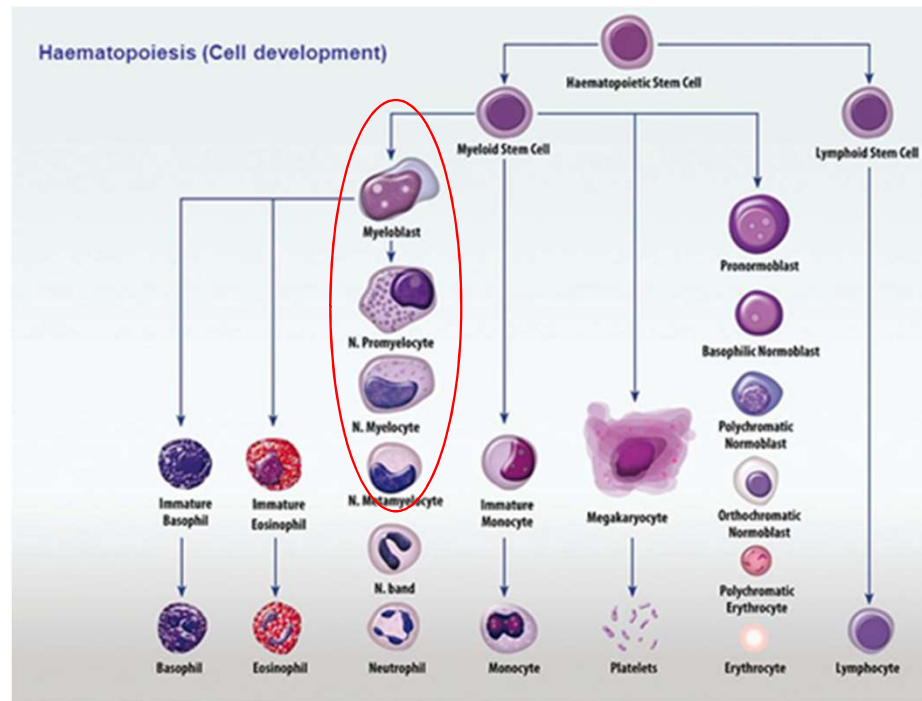
- CLL?
Afwijkende
vormen?
Gumrechtse
schaduwen

Monocytose

- Meestal bij gekende
maligniteit/chemotherapie

- Zo persistent zonder
verklaring →
beenmergpunctie

Witte reeks : leukocytose



Witte reeks : leukocytose

Erythrocyten ☆	4,42	3,80-5,30	10 ⁶ /μL
Hemoglobine ☆	14,2	11,7-16,0	g/dL
Hematocriet ☆	45,4	35,0-47,0	%
MCV ☆	▲ 103	81-101	fL
MCH ☆	32	27-34	pg
MCHC ☆	31	31-36	g/dL
Witte bloedcellen ☆	▲ 126040	4500-11000	/μL
Neutrofielen ☆	▼ 40,8	43,0-74,5	%
Eosinofielen ☆	1,5	<5,5	%
Basofielen ☆	▲ 6,5	<1,5	%
Lymfocyten ☆	▼ 7,9	18,0-46,0	%
Monocyten ☆	8,0	4,0-12,0	%
Eosinofielen abs. ☆	▲ 1891	<400	/μL
Basofielen abs. ☆	▲ 8193	<300	/μL
Lymfocyten abs. ☆	▲ 9957	1250-3350	/μL
Monocyten abs. ☆	▲ 10083	250-840	/μL
Thrombocyten ☆	▲ 422	180-380	10 ³ /μL
Reticulocyten	▲ 53,5	5,0-15,0	/1000 RBC
Blasten ☆	▲ 4,5		%
Promyelocyten	▲ 1,5		%
Myelocyten ☆	▲ 6,5		%
Metamyelocyten ☆	▲ 8,4		%
Staven ☆	▲ 14,4	<5	%
Erythroblasten	▲ 4,0	<0,0	% WBC
Neutrofielen abs. ☆	▲ 69574	2100-8900	/μL

- Hoge leukocytose + voorlopersvormen → chronische myeloïde leukemie vs acute leukemie
- Beperk percentage voorlopersvormen : reactief post infectie/recuperatie?

Thrombocyten

HEMATOLOGIE

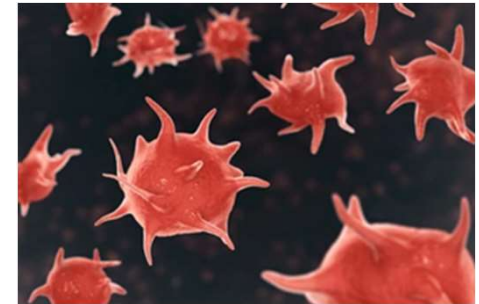
Erythrocyten	- 3.84	milj./ μ L	4.25 - 5.63
Hemoglobine	12.9	g/dL	12.9 - 17.3
Hematocriet	- 37.5	%	39.0 - 49.7
MCV	+ 97.7	fL	82.3 - 96.4
MCH	+ 33.6	pg	27.2 - 32.6
MCHC	34.4	g/dL	31.9 - 34.9
Leukocyten	- 2880	/ μ L	3650 - 9300

Formule

Neutrofiële segmenten	46.9	%	38.9 - 74.9
Eosinofielen	3.5	%	0.4 - 5.0
Basofielen	0.3	%	\leq 2.0
Lymfocyten	39.9	%	16.1 - 46.9
Monocyten	9.4	%	4.6 - 12.7

Formule (absoluut)

Neutrofiële segmenten	- 1351	/ μ L	1573 - 6100
Eosinofielen	101	/ μ L	28 - 273
Basofielen	- 9	/ μ L	20 - 100
Lymfocyten	1149	/ μ L	1133 - 3105
Monocyten	- 271	/ μ L	307 - 802
Trombocyten	- 134	x 1.000/ μ L	149 - 319



Thrombocytopenie

- Definitie $< 150 \cdot 10^9/L$
 - Mild >100 en $<150 \cdot 10^9/L$
 - Matig >50 en $<100 \cdot 10^9/L$
 - Ernstig $<50 \cdot 10^9/L$

Thrombocyten : Mean platelet Volume

- MPV : volume van trombocyt (Femtoliter)
Sterke variatie van referentie waarden per labo
- Hoge MPV : perifere destructie van plaatjes met centrale compensatie
- Lage MPV : ~ verminderde productie centraal
- Cave : splenomegalie geeft vals verlaagde/normale MPV

Thrombocytopenie

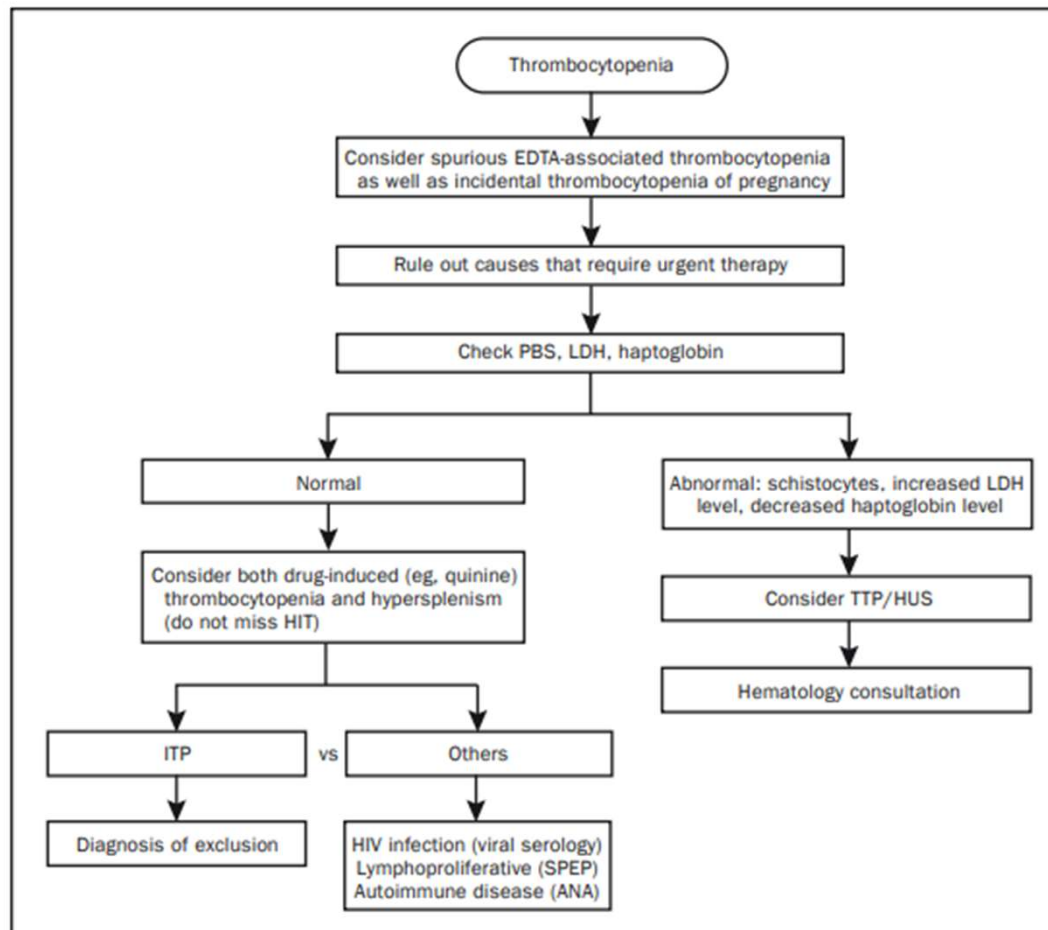
- EDTA thrombocytopenie uitsluiten
- Zwangerschap : daling naar $100 * 10^9/L$ te aanvaarden
- Uitsluiten thrombotische microangiopathie : TTP/HUS (zeldzaam maar dodelijk)
→ hemolyse parameters, schistocyten? → spoed
- Uitsluiten medicamenteuze onderdrukking (eusparim, thiaziden, heparine, etc) en splenomegalie.
- Beenmergfalen (MDS , etc)

Thrombocytopenie

Als voorgaande uitgesloten → meest waarschijnlijk ITP

ITP is in principe exclusie diagnose (zeker auto-immuuntesting en HIV te testen)

Thrombocytopenie



Thrombocytose

- Thrombocyten $>450 \cdot 10^9/L$

Oorzaak?

- ijzerdeficiëntie ?
- Reactief na infectie?
- Essentiele thrombocytose/MPN? → lang bestaand + geen ander oorzaak

TROMBOFILIESCREENING

DO'S AND DONT'S

Dr. Soetkin Kennes
Hematologe Vitaz/UZ Gent

OVERZICHT

- Risicofactoren trombose
- Maligniteitscreening
- Recidief risico (genetische oorzaken)
- Trombofiliescreening
 - Evolutie
 - Wie?
 - Voor-/nadeel
 - Waarom...niet!
 - Timing/interactie
 - Zwangerschap/complicaties
 - Familiale screening
- Casussen
- Besluit

Casus 1

- Vrouw 47 jaar
- RVC: stollingsadvies ihkv DVT begin zomer 2022 (4 maand voor consultatie)
- R/ Eliquis + steunkousen
- Wat is jullie advies?
- Wat is de volgende stap? Wat wil je weten?



Casus 1 - feiten

- Wat?

Duplex midden juni 2022 (Frankrijk): geen verslag beschikbaar

Echografie en veneuze duplex van het rechterbeen 3/7/2022:

Klinische inlichtingen: zwelling in de rechterlies. Flebitis?

*Het echografisch onderzoek van het rechterbeen toont een **volledige diepe veneuze trombose van in de vena iliaca externa tot het onderbeen**. Er is geen flow vaststelbaar in de vena femoralis communis, vena femoralis superficialis, vena poplitea en de onderbeensvenen. Oedeem t.h.v. het onderbeen. Verdere opvolging en vasculair consult is wenselijk.*

- Verder onderzoek?

*Labo 4/7/22: normaal Hb en WBC, TRC 533.000/ μ L, PT en APTT normaal, **D-dimeren 5564 ng/mL**, fibrinogeen 474 mg/dL, normale NF, normaal ionogram, normale LF, LDH 433 U/L, CRP 36 mg/L*

CT thorax 27/7/22: Geen evidentie tekens voor longembolen.

RISICOFACTOREN TROMBOSE

Uitlokkende/risicofactoren

- Covid PCR: *niet detecteerbaar*
- Voordien lange autorit, bij warm weer
- Geen koorts of infectie, geen operatie of trauma
- Onder orale anticonceptie (reeds >30 jaar)
- Roken? *neen*
- BMI: *34,85 kg/m²*
- Fysieke activiteit: *werkt sinds covid thuis, geen sport*
- KO: *geen varices*

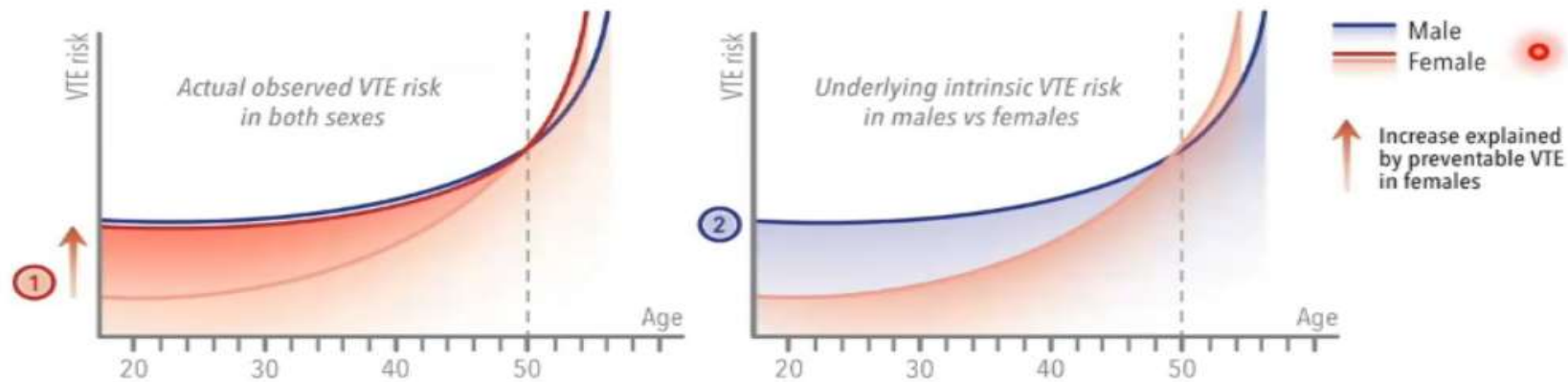
REF: Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(4):618-629. doi:10.1007/s11239-020-02090-y

Tabel 3.18: Risicofactoren voor het ontstaan van VTE

Aangeboren
antitrombine deficiëntie
proteïne S deficiëntie
proteïne C deficiëntie
protrombinegen variant
factor V LEIDEN (Geactiveerd Proteïne C (APC) resistentie)
dysfibrinogenemie
Waarschijnlijk zowel genetische als omgevingsfactoren
verhoogd FVIII gehalte (> 160%)
Verworven
hogere leeftijd (met name > 60 jaar)
langdurige immobilisatie, parese
adipositas
roken
varices
maligniteit, behandeling voor maligniteit
veneuze trombose in de voorgeschiedenis
operatie
trauma
zwangerschap en kraambed
gebruik van orale anticonceptie en hormonale substitutie therapie
myeloproliferatieve ziekte
paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie
actieve inflammatoire darmziekten
acute aandoeningen
hartfalen
longziekten
nefrotisch syndroom
antifosfolipiden antistoffen
langdurige (vlieg)reizen
centraal veneuze catheter

Uitlokkende factoren (deel 2)

- Man > vrouw

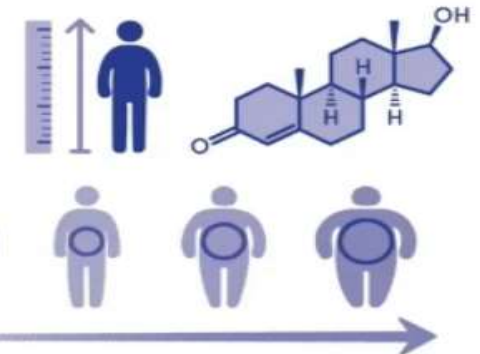


- 1 What are relative contributions of known risk factors & role of age? | Do new risk factors contribute to increased risk in young females?
- pill vs. pregnancy
 - PCOS



- 2 Can the intrinsic higher risk in males be explained by:

- height?
- fat distribution?
- testosterone?



Casus 1 – extra informatie

- Eerste event? *Ja*
- Algemeen: *vorig jaar nog gynaecologisch nazicht + uitstrijkje, normaal en onveranderd stoelgangspatroom, geen vermagering*
- Familiaal: *geen veneuze trombotische events, vader coronaire bypass op 48j*
- VG: *geen miskramen*
- Bloedingsneiging onder DOAC: *neen*

Vraag 1:

Verder beleid: uw advies?

Casus 1 – verder beleid

- Vooral uitleg!
- Voorkeur patiënt
- Duur antico:
 - Onderliggend uitlokkend event?
 - Bloedingsneiging/ -complicaties
- Stop orale anticonceptie (combinatiepil)
 - Hormoonafgevend spiraal of minipil (P-only) kan wel
- Trombofiliescreening?

Vraag 2:

Trombofiliescreening bij casus 1?

Trombofiliescreening

Klinische trombofilie evaluatie
Geïndiceerd in alle patiënten

Trombofilie labo-testen
Enkel in geselecteerde patiënten

- Persoonlijke VG (trombotische events, algemeen)
- Familiale VG (veneus vs arterieel, leeftijd trombose, context trombose)
- Medicatie
- Verworven RF VTE
- KO
- Labo: PT, aPTT, D-dimeren, fibrinogeen, PBO, nier- en leverfunctie, infectie parameters, LDH

REF: Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(4):618-629.
doi:10.1007/s11239-020-02090-y

Maligniteitscreening

Maligniteitscreening in unprovoked VTE

- Diversiteit in de praktijk
- Routinescreening met CT abdomen/bekken gaf geen klinisch significant voordeel
- Basis:
 - Anamnese en KO gericht op algemene conditie, gewichtsverlies, alarmsymptomen
 - Labo: sedimentatie, PBO, Ca²⁺, lever- en nierfunctie
 - Aanvullend:
 - Borstonderzoek / uitstrijkje bij vrouwen (screeningsprogramma)
 - PSA bij mannen >50j
 - Rx thorax >50j (rokers >40j) / echo abdomen?
 - Verdere investigatie gericht obv afwijkingen bij anamnese/KO

REF: Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, Routhier N, Douketis J, Danovitch K, Lee AY, Le Gal G, Wells PS, Corsi DJ, Ramsay T, Coyle D, Chagnon I, Kassam Z, Tao H, Rodger MA; SOME Investigators. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):697-704. doi: 10.1056/NEJMoa1506623. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26095467

Recidief risico

Recidief risico

- Omstandigheden: post-op (3% na 5 jaar) vs idiopathisch (40% na 5 jaar)
- Locatie: distaal vs proximaal
- Aantal VTE: eerste < 1,5 x recurrent
- Leeftijd (>60j), geslacht (man: RR 1,6), BMI (>25kg/m²: RR 2;>30kg/m²: RR 5)
- Antifosfolipiden AS (hoge titer ACL AS: RR 2; LAC: RR 7)
- Erfelijke trombofilie (MEGA-studie; cfr verder)
- Persistent onderliggende ziekte met hoog trombotisch risico (actieve maligniteit, MPN, ziekte van Behcet, Cushing syndroom, PNH, Klinefelter, sikkelcelziekte, nefrotisch syndroom...)

REF: Connor J. M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med 2017; 377; 1177-1187

REF: Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(4):618-629.

doi:10.1007/s11239-020-02090-y

REF: Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJM, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2008;6(9):1474-1477.

Recidief risico (deel 2)

- Genetische oorzaken trombofilie
= significante risicofactoren voor 1^{ste} trombotisch event
≠ grote invloed op recidief risico

Tabel 3.19 Erfelijke risicofactoren voor trombose

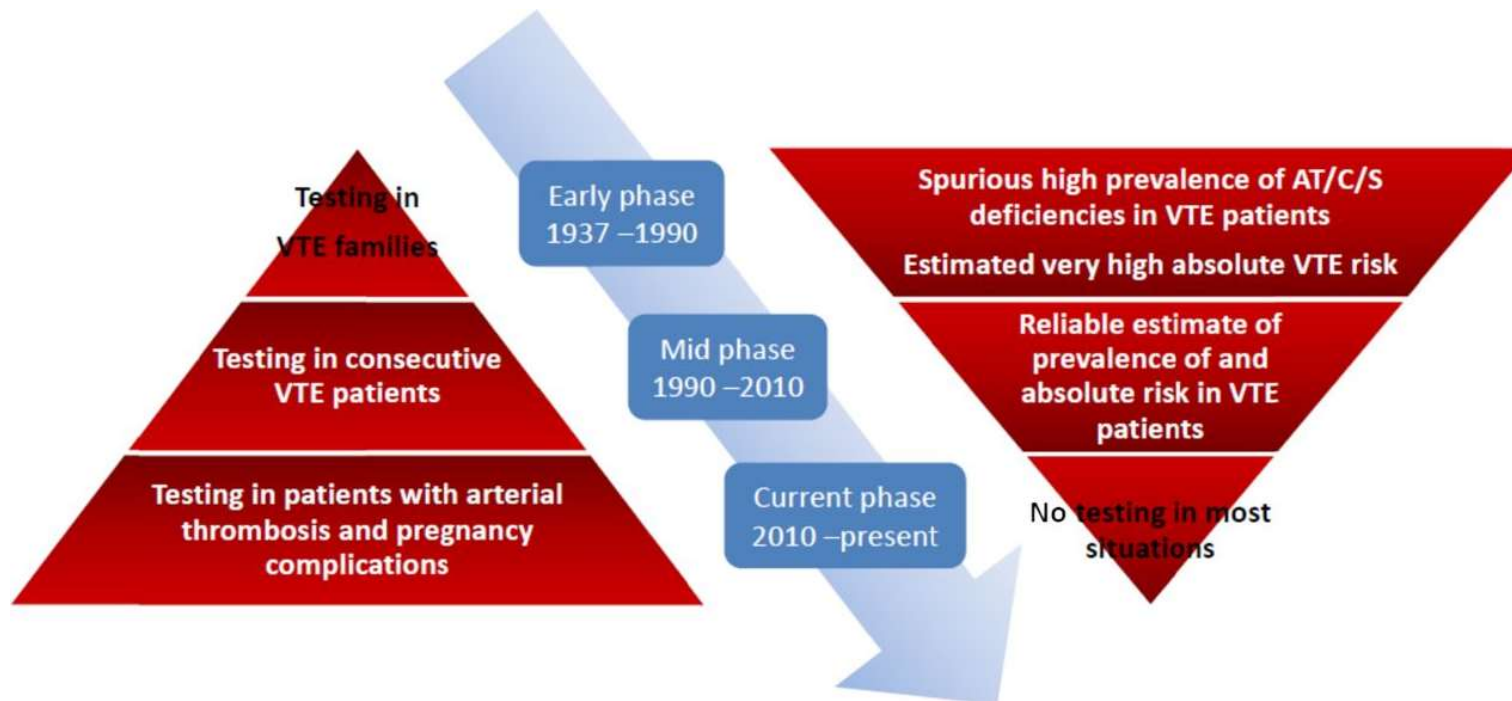
Afwijking	Incidentie		Bijzonderheden	Relatief Risico
	Patiënten met trombose	Algemene bevolking		
antitrombine deficiëntie	1%	< 0.01%	tijdelijk verlaagd bij actieve trombose	25-50 zwangerschap verhoogt het risico in extreme mate
proteïne C deficiëntie	5 – 10%	0.1%	tijdelijk verlaagd bij actieve trombose concentratie beïnvloed door leeftijd, orale antistolling (verlaging)	10-15
proteïne S deficiëntie	5 – 10%	< 0.1%	tijdelijk verlaagd bij actieve trombose concentratie beïnvloed door leeftijd, geslacht, orale antistolling, de pil, zwangerschap (verlaging)	5-10
factor V LEIDEN mutatie	heterozygoot 20% homozygoot 1-2%	3 – 5% 0.02%	leidt tot APC resistentie door verminderde afbraak factor Va	7 80
protrombine gen variant	6 – 20%	1 – 2%	geassocieerd met verhoogd protrombine in plasma	2.8

Relative risk for first and recurrent thromboembolic events:

Relative Risk	First VTE	Recurrent VTE
Factor V Leiden		
Heterozygous	4.9–9.7	1.3
Homozygous	40–80	–
Factor II-Mutation		
Antithrombin deficiency	5–8	0.5
Protein C deficiency	5–8	2.5
Protein S deficiency	1.7–8	2.5
Dysfibrinogenemia	–	–
Hyperhomocysteinemia	–	–
Non-O blood type	2.5	–

Trombofiliescreening

Trombofiliescreening – evolutie



Trombofiliescreening – wie?

- GEEN ongeselecteerde population-based screening:
 - Lage frequentie van hereditaire trombofilie in algemene populatie
 - Lage frequentie van VTE bij dragers van meest voorkomende trombofilie (FVL en protrombine genmutatie)
 - Geen mogelijkheid van een veilige, kosten-effectieve methode van continue profylaxe
- Specifieke trombofiliescreening in het labo indien:
 - Ongewone lokalisatie (splanchnic-vein, Budd Chiari syndroom, cerebrale veneuze trombose ...) → PNH, MPN
 - Coumarine geïnduceerde huidnecrose → proteïne C deficiëntie
 - 'Heparine resistentie' → AT deficiëntie

Trombofiliescreening – voor-/nadeel

VOORDEEL	NADEEL
'gerustheid' patiënt (identificatie biologische RF)	Geen direct klinisch voordeel voor patiënt
	Vaak verkeerd geïnterpreteerd, overbehandeling
Correct gebruik profylaxe bij getroffen familieleden	Hoge kostprijs
	Vals gevoel veiligheid indien negatief resultaat
Educatie, snel herkennen van symptomen	Hoog aantal testen om 1 VTE te vermijden
	Genetische discriminatie / Emotionele distress
Geen orale anticonceptie bij getroffen familieleden	Geen hulp in bepalen duur antico / Geen klinische implicaties

Trombofiliescreening – waarom...niet!

- Waarom?
 - Voor bepalen duur antico? Neen
 - Vóór start oestrogeen bij vrouw met 1^{ste} graads verwant met VTE en hereditaire trombofilie (maar negatief≠laag risico)
 - Recurrente arteriële events? Neen, geen bewezen bijdrage van hereditaire trombofilie op arteriële events (dus niet bij AMI, stroke, perifere arteriële trombose) (←→ ALPS)
- Waarom ... niet!
 - Trombofiliescreening op het ogenblik van een 1^{ste} VTE reduceert het risico op recidief VTE niet, geen invloed op overleving of post-trombotisch syndroom
 - Meestal geen directe klinische benefit voor de behandeling van de patiënt
- het niet testen van patiënten met VTE op erfelijke trombofilie staat op "Choosing Wisely" lijst onderschreven door meerdere gespecialiseerde verenigingen (incl ASH) → bespreken met je patiënt

Trombofiliescreening

Klinische trombofilie evaluatie
Geïndiceerd in alle patiënten

Trombofilie labo-testen
Enkel in geselecteerde patiënten

Proposed indications for venous thrombophilia screening

Idiopathic VTE < 50 years
Young patients with arterial ischemia caused by paradoxical embolism (right-to-left shunt)
VTE in unusual sites
Women with VTE during pregnancy or puerperium
Women with VTE during use of oral contraceptive or hormonal replacement
Women with VTE before prescribing hormonal replacement
Women with multiple inexplicable pregnancy losses
Young women with a strongly positive family history, before prescribing oral contraceptive
First VTE and a positive family history for VTE

- NIET: >60j, 1^{ste} uitgelokt VTE, voor start oestrogeen indien negatieve persoonlijke en familiale anamnese van VTE, indien geen nakomelingen
- <50j zonder duidelijke RF: denk ook aan maligniteit, PNH of AIZ (anamnese, KO, standaard screening)
- Jonge patiënt: denk aan medicatie/drugs (incl cocaïne, oestrogenen, testosteron, EPO), zeldzame ziekten (incl hematologische ziekten, ALPS – obv klinische evaluatie/standaard lab screening)
- Conclusie cochrane review: tot op heden geen RCT die voordeel van trombofiliescreening op het recidief risico van VTE nagaan

Trombofilie screening – timing/interactie

Clinical settings and anticoagulants that may interfere with testing for thrombophilia

Thrombophilic disorder	Clinical settings and anticoagulants			
	Acute thrombosis	Heparin therapy	Warfarin	Direct oral anticoagulants*
Factor V Leiden	NC	NC	NC	NC
Prothrombin G20210A	NC	NC	NC	NC
Protein C (PC) deficiency	NC	NC	Cannot measure [¶]	Cannot measure using functional assays ^Δ
Protein S (PS) deficiency	Can be lowered [◊]	NC	Cannot measure [¶]	Cannot measure using functional assays ^Δ
Antithrombin (AT) deficiency	Can be lowered [◊]	Lowered	NC	Cannot measure using functional assays ^Δ
Antiphospholipid antibodies	NC	NC	NC	NC
Lupus anticoagulant [§]	NC	Cannot measure ^Δ	False positives possible	Cannot measure ^Δ
Increased factor VIII activity	Acute phase reactant. Do not test while inflammation is still present.			
Acquired AT deficiency:				
Neonatal period; pregnancy; liver disease; DIC; nephrotic syndrome; major surgery; acute thrombosis; treatment with L-asparaginase, heparin, or estrogens				
Acquired protein C deficiency:				
Neonatal period; liver disease; vitamin K deficiency; DIC; chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil; inflammation; treatment with warfarin or L-asparaginase				
Acquired protein S deficiency:				
Neonatal period; pregnancy; liver disease; vitamin K deficiency; DIC; treatment with warfarin, L-asparaginase, or estrogens				

Refer to UpToDate topics on the specific hypercoagulable disorders for additional information. If a result is abnormal in a patient receiving an anticoagulant, it may be prudent to repeat the test in the absence of the anticoagulant, if possible.

NC: not changed; LMW heparin: low molecular weight heparin; AT: antithrombin; DIC: disseminated intravascular coagulation.

* Direct oral anticoagulants (DOACs) include dabigatran, apixaban, edoxaban, and rivaroxaban.

¶ If it is important to test for these deficiencies while the patient is still anticoagulated, switch the treatment to full-dose heparin or LMW heparin and discontinue warfarin for at least

Casus 1

- Vrouw 47 jaar
- RVC: stollingsadvies ihkv DVT (immobilisatie, orale anticonceptie, hoog BMI)
- Verder beleid?
- Trombofiliescreening?



Vraag 3: verder beleid: uw advies?

- A: antico gedurende 3 maanden
- B: antico gedurende 3 maanden, daarna Asaflow levenslang
- C: antico gedurende 3 maanden, dan stop voor trombofiliescreening, antico herstarten in functie van resultaat
- D: antico gedurende 3 maanden, dan trombofiliescreening, antico stoppen in functie van resultaat
- E: antico gedurende 1 jaar, daarna Asaflow levenslang
- F: antico gedurende 1 jaar, dan stop
- G: antico levenslang ongeacht trombofiliescreening
- H: andere

Vraag 4:

Trombofiliescreening bij casus 1?

Casus 1 – verder beleid

- 1^{ste} en uitgelokt event (en vrouw en geen LE): stop antico na 3(-6) maand
- Wel: profylaxe in hoog-risico situaties (immobilisatie, heekunde, trauma...)
- Bij recidief: wel levenslang antico

- Initieel geen trombofiliescreening gezien geen verandering qua beleid
- Dochter patiënte (14 jaar):
 - Zodra anticonceptie bij voorkeur geen combinatiepil als anticonceptie (onafhankelijk van aanwezigheid trombofilie)
 - Bij zwangerschap: profylaxe 6w post-partum indien aanwezigheid trombofilie

→ Vraag 1 en 3:
Antwoord A

Trombofiliescreening – zwangerschap

- Fysiologisch verhoogd trombotisch risico tijdens zwangerschap tem 6 weken post-partum
- Obstetrische complicaties: pre-eclampsie (~ ATIII deficiëntie), placentaloslating (~ APC resistentie), foetale groeiretardatie (FVL, FII genmutatie)
- Discrete associatie obv retrospectieve data, heterogene classificaties en populaties, discordantie tussen evidentie en guidelines
→ eerder bijdragende rol dan oorzakelijk
- Weinig evidentie van voordeel van antitrombotische behandeling in placenta-gemedieerde zwangerschapscomplicaties (AFFIRM trial)
- LMWH verhoogt de kans op levendgeborenen niet bij vrouwen met onverklaard herhaald miskraam ↔ effect bij vrouwen met onderliggende trombofilie?
 - ALIFE2 trial
- Wel selectieve screening voor ALPS

REF: S. Middeldorp. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016 (1): 1-9.

REF: Connor J. M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med 2017; 377; 1177-1187

REF: Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(4):618-629.

doi:10.1007/s11239-020-02090-y

REF: de Jong, P.G., Quenby, S., Bloemenkamp, K.W. et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia - study protocol for a randomized controlled trial. Trials 16, 208 (2015)

Casus 1 – trombofiliescreening

- APC resistentie op basis van heterozygote FV Leiden mutatie

PT %			
PT INR			
APTT			
D-Dimeren			
Antithrombine III		94.8	
Factor V			
Factor VIII coagulans		73.6 *	
Lupus anticoagulans		Negatief *	
APC Resistentie		- 1.75 *	
Factor V Leiden (genetische test)			*
Proteine C		124 *	
Proteine S		98 *	
Fibrinogeen			
Genetica			
Prothrombine Gen mutatie			*
Schildklier			
TSH			
Immuno-en Serologie			
Niet-infectieus			
Anticardiolipine AS IgG			*
Beta-2-Glycoproteine IgG AS		+ 30 *	
Beta-2-Glycoproteine IgM AS		<3 *	

Trombofiliescreening – familiale screening

- NIET: asymptomatische familieleden
- Selectief (en enkel 1^{ste} graads verwanten)
- Na adolescentie (start oestrogeen bij 1^{ste} gr verwant*)
- Vals gevoel (on)veiligheid (verschil in prevalentie VTE)
- Meestal geen therapeutische consequenties

Vermijden immobilisatie/dehydratie;

Steunkousen

Wat bij zwangerschapswens?

- Belang algemeen CV RF

Vermijden protrombotische RF

Risk factors for VTE and preventive measures

Transient risk factors

Immobilization	Compression stocking, LMWH prophylaxis, DOACs
Flight > 4 h	Regular movement during the flight, fluid intake, compression stockings, LMWH, DOACs
Surgery	Pneumatic and compression stockings, early mobilization, hydration, LMWH, DOACs
Pregnancy— Puerperium	Compression stockings, hydration, LMWH
Medication	Avoid estrogens, EPO, testosterone
Extended varicosis	Evaluation of surgical repair; stockings, LMWH
Smoking	Avoid or interrupt smoking

Casus 2

- Man 58 jaar
- RVC: stollingsadvies ikv centraal veneuze trombose in september 2022
- R/ Xarelto (na LMWH)
- Wat is jullie advies?
- Wat is de volgende stap? Wat wil je weten?



Casus 2 - feiten

- Wat?

CT SCHEDEL op 07-09-2022:

Laattijdige aankleuring van de sinus sagittalis superior, de sinus rectus, en de sinus transversus rechts, overgrijpend op de vena jugularis interna rechts, na een aanvankelijk vroegtijdige aankleuring van de hypoplastische sinus transversus links: nog louter in kader van asymmetrische aanleg van de sinus transversus DD toch in kader van restrictieve flow rechts? Quid? Geen duidelijke sinusthrombose aangetoond. Overigens normale intracraniale bevindingen.

MR HERSENEN VENEUS INFARCT op 08-09-2022:

Voornamelijk sinus transversus rechts, sinus sigmoideus en het posterieure tweederde van de sinus sagittalis trombose en het distale deel van de vena jugularis interna rechts.

- Verder onderzoek?

LABO 07-09-2022: Hb en TRC normaal, WBC 12,300/ μ L (neutrofilie), D-dimeren 4222 ng/mL, PT normaal, aPTT 23,9 sec, cholesterol 263 mg/dL, NF en LF normaal, CRP 11,8 mg/L

Uitlokkende/risicofactoren

- Covid PCR 7/9/2022: *niet detecteerbaar*
- Voordien geen koorts of infectie, geen operatie of trauma
- Roken: *neen*
- BMI: *24 kg/m²*
- Fysieke activiteit: *bureauwerk, verder wel actief, karate-leraar*
- KO: *geen bijzonderheden*
- PET-CT 17/9: *normaal onderzoek*
- PSA: *normaal*
- iFOB: *nog niet verricht*

Tabel 3.18: Risicofactoren voor het ontstaan van VTE

Aangeboren
antitrombine deficiëntie
proteïne S deficiëntie
proteïne C deficiëntie
protrombinegen variant
factor V _{LEIDEN} (Geactiveerd Proteïne C (APC) resistentie)
dysfibrinogenemie
Waarschijnlijk zowel genetische als omgevingsfactoren
verhoogd FVIII gehalte (> 160%)
Verworven
hogere leeftijd (met name > 60 jaar)
langdurige immobilisatie, parese
adipositas
roken
varices
maligniteit, behandeling voor maligniteit
veneuze trombose in de voorgeschiedenis
operatie
trauma
zwangerschap en kraambed
gebruik van orale anticonceptie en hormonale substitutie therapie
myeloproliferatieve ziekte
paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie
actieve inflammatoire darmziekten
acute aandoeningen
hartfalen
longziekten
nefrotisch syndroom
antifosfolipiden antistoffen
langdurige (vlieg)reizen
centraal veneuze catheter

Casus 2 – extra informatie

- Eerste event? *ja*
- Algemeen: *goede conditie, geen B-symptomen*
- Familiaal: *geen trombotische events, moeder gestorven aan leverkanker, vader gestorven aan kanker (?)*
- VG: *blanco*
- Bloedingsneiging onder DOAC: *neen (cave hobby nog niet herstart)*

Vraag 5: verder beleid: uw advies?

- A: antico gedurende 6 maanden
- B: antico gedurende 6 maanden, daarna Asaflow levenslang
- C: antico gedurende 6 maanden, dan stop voor trombofiliescreening, antico herstarten in functie van resultaat
- D: antico gedurende 6 maanden, dan trombofiliescreening, antico stoppen in functie van resultaat
- E: antico gedurende 1 jaar, daarna Asaflow levenslang
- F: antico gedurende 1 jaar, dan stop
- G: antico levenslang ongeacht trombofiliescreening
- H: andere

Casus 2 – verder beleid

- 1^{ste} event, idiopathisch: levenslang antico
(tenminste 6m, langer bij persisterende afwijkingen op beeldvorming)
- Na 6 maanden naar gereduceerde dosis (Xarelto 10mg)
- Trombofiliescreening?

→ **Vraag 5:**
Antwoord G

Vraag 6: trombofiliescreening bij casus 2?

A: ja, all the way

B: misschien

C: neen

D: andere

E: alle antwoorden zijn fout

Casus 2 – trombofiliescreening

- LAC negatief
na correctie voor DOAC
- Geen indicatie voor VKA

Stolling										
PT sec.				10.3	10.4	10.5	sec		9.7 - 11.8	
PT %				100	100	100	%		78 - 100	
PT INR				0.96 *	0.97 *	0.95 *				
APTT				27.6 *	- 23.9 *	26.3 *	sec		24.6 - 31.2	
D-Dimeren			+ 1863	+ 1908	+ 4222		ng/mL		0 - 500	
Antithrombine III				82.2			%		80 - 120	
Lupus anticoagulans		Negatief *								
APC Resistentie				2.63			ratio		2.0 - 3.5	
Proteïne C				101 *			%		70 - 150	
Proteïne S				77 *			%		60 - 150	
Biochemie										
Hemolysegraad									(!Verwijderd)	
Icteriegraad						*			(!Verwijderd)	
Turbidimetrie graad									(!Verwijderd)	
Eiwitten										
*Totaal Eiwit				67			g/L		64 - 82	
Albumine %				59.3			%		56.0 - 65.6	
Alfa-1-globulines %				5.0			%		3.6 - 6.1	
Alfa-2-globulines %				10.8			%		7.3 - 12.0	
Beta-globulines %				13.3			%		8.3 - 13.5	
Gamma-globulines %				11.6			%		10.4 - 17.2	
Albumine				40.01			g/L		35.90 - 52.80	
Alfa-1-globulines				3.37			g/L		1.70 - 3.60	
Alfa-2-globulines				7.29			g/L		4.50 - 9.40	
Betaglobulines				8.97			g/L		5.20 - 10.70	
Gamma-globulines				7.83			g/L		5.40 - 17.40	
Genetica										
Prothrombine Gen mutatie					*					
Immuno-en Serologie										
Niet-infectieus										
ANF					*					
ANCA screening					Negatief					
Anticardiolipine AS IgG					*		BI		< 21.0	
Beta-2-Glycoproteïne IgG AS					<6 *		U/ml		< 20	
Beta-2-Glycoproteïne IgM AS					<3 *		U/ml		< 20	

HEMATOLOGIE

DNA/RNA analyse in bloed m.b.v. PCR van:

JAK2V617F.mutatie..... Niet gedetecteerd

* Bij sterk vermoeden onderliggende ziekte

Casus 3

- Man 61 jaar
- RVC: stollingsadvies ikv DVT en LE in april 2022
- R/ Pradaxa, ondertussen enkele maanden (?) gestopt
- Wat is jullie advies?
- Wat is de volgende stap? Wat wil je weten?



Casus 3 - feiten

- Wat?

CT pneumangio 07/04/2022:

Diffuse longembolen. *Beperkte (matglas) verdichtingen en strengen in de basis van de linkeronderkwab en de lingula.*

Veneuze kleuren duplex echografie beide benen 08-04-2022:

Partiële doch uitgebreide DVT van de linkervena poplitea en de posterieure tibiale venen in het linkeronderbeen. *Geen DVT rechts.*

- Verder onderzoek?

LABO 07-04-2022: PBO normaal, D-dimeren niet aangevraagd, NF en LF normaal, LDH 254 U/L, CRP 56,2 mg/L

Uitlokkende/risicofactoren

- Leeftijd >60j: *61 jaar*
- Voordien geen koorts, geen infectieuze klachten, geen sputa
- Geen immobilisatie, geen lange autorit/vliegtuigreis, geen operatie of trauma
- Roken: *neen*
- BMI: *33,41 kg/m²*
- Fysieke activiteit: *gepensioneerd, actief in de tuin*
- KO: *geen bijzonderheden*
- Echo abdomen 9/4: *normaal onderzoek*
- PSA: *normaal*
- iFOB: *niet verricht*

Tabel 3.18: Risicofactoren voor het ontstaan van VTE

Aangeboren
antitrombine deficiëntie
proteïne S deficiëntie
proteïne C deficiëntie
protrombinegen variant
factor V _{LEIDEN} (Geactiveerd Proteïne C (APC) resistentie)
dysfibrinogenemie
Waarschijnlijk zowel genetische als omgevingsfactoren
verhoogd FVIII gehalte (> 160%)
Verworven
hogere leeftijd (met name > 60 jaar)
langdurige immobilisatie, parese
adipositas
roken
varices
maligniteit, behandeling voor maligniteit
veneuze trombose in de voorgeschiedenis
operatie
trauma
zwangerschap en kraambed
gebruik van orale anticonceptie en hormonale substitutie therapie
myeloproliferatieve ziekte
paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie
actieve inflammatoire darmziekten
acute aandoeningen
hartfalen
longziekten
nefrotisch syndroom
antifosfolipiden antistoffen
langdurige (vlieg)reizen
centraal veneuze catheter

Casus 3 – extra informatie

- Eerste event? *ja*
- Algemeen: *goede conditie, geen B-symptomen*
- Familiaal: *zoon met FVL mutatie, vastgesteld nav recidiverende DVT vanaf 45-jarige leeftijd*
- VG: *hypercholesterolemie, arteriële hypertensie, NIDDM, subependymoma bodem 4^{de} ventrikel, OSAS, acute pericarditis*
- Bloedingsneiging onder DOAC: *neen*

Vraag 7: verder beleid: uw advies?

- A: antico gedurende 6 maanden
- B: antico gedurende 6 maanden, daarna Asaflow levenslang
- C: antico gedurende 6 maanden, dan stop voor trombofiliescreening, antico herstarten in functie van resultaat
- D: antico gedurende 6 maanden, dan trombofiliescreening, antico stoppen in functie van resultaat
- E: antico gedurende 1 jaar, daarna Asaflow levenslang
- F: antico gedurende 1 jaar, dan stop
- G: antico levenslang ongeacht trombofiliescreening
- H: andere

Casus 3 – verder beleid

- 1^{ste} event, idiopathisch, LE: levenslang antico
- Na 6 maanden naar gereduceerde dosis (Eliquis 2x2,5mg)
- Advies endoscopie (gedaalde TfSat en doorgemaakt VTE)

- Trombofiliescreening?

→ Vraag 5:
Antwoord G

Proposed indications for venous thrombophilia screening

Idiopathic VTE < 50 years

Young patients with arterial ischemia caused by paradoxical embolism (right-to-left shunt)

VTE in unusual sites

Women with VTE during pregnancy or puerperium

Women with VTE during use of oral contraceptive or hormonal replacement

Women with VTE before prescribing hormonal replacement

Women with multiple inexplicable pregnancy losses

Young women with a strongly positive family history, before prescribing oral contraceptive

First VTE and a positive family history for VTE

Vraag 8: trombofiliescreening bij casus 3?

A: all the way

B: misschien

C: neen

D: andere

E: alle antwoorden zijn fout

Casus 3 – trombofiliescreening

- Antwoord C:
niet geïndiceerd
- Normaal

Aanvraagnummer: 248939083				
Afnamedatum: 24-03-2022 13:54				
Test	Resultaat	Referentiebereik	Eenheid	Validatie
HEMATOLOGIE				
Stolling				
D-Dimeren	493	0 - 500	ng/mL	MU
Lupus anticoagulans	Negatief			MU
Anti-cardiolipine IgM	2	< 10	MPL U/mL	MU
Anti-cardiolipine IgG	1	< 10	GPL U/mL	MU
Antithrombine	87	> 80	%	MU
Proteïne C activiteit	111	> 60	%	MU
Proteïne S vrij	79	> 60	%	MU
APC resistentie	1,06 ^(*)	> 0,70		KAKE
<i>(*) Nieuwe referentiewaarden vanaf 01/06/2021.</i>				
Factor V Leiden (DNA)	PCR methode voor Factor V Leiden wordt niet uitgevoerd, APC resistentie is normaal.			KAKE
Factor II mutant	Patient is GEEN drager van de prothrombine-mutatie 20210G>A			KAKE
BIOCHEMIE - BLOED				
Cardiovasculair risico				
Homocysteïne	▲ 12,62	< 12	µmol/L	MU

Aanvraagnummer: 246195446				
Afnamedatum: 03-02-2020 09:33				
Test	Resultaat	Referentiebereik	Eenheid	Validatie
	Diabetes			LV
HEMATOLOGIE				
Bloedbeeld				
Hemoglobine	15,9	12,9 - 17,2	g/dL	MU
Hematocriet	46,7	38,0 - 50,0	%	MU
Erytrocyten	5,26	4,10 - 5,70	milj/µl	MU
MCV	88,8	80,0 - 100,0	fl	MU
MCH	30,2	26,0 - 34,0	pg	MU
MCHC	34,0	31,0 - 37,0	g/dL	MU
RDW	14,5	11,0 - 15,0	%	LV
Leukocyten	7960	3700 - 10000	/µl	MU
Trombocyten	298000	150000 - 370000	/µl	MU
Stolling				
Protrombinetijd	98 ^(*)		%	MU
<i>(*) Niet behandelde patiënten : 70 - 100 s</i>				
Internat.Normal.Ratio INR	1,0			MU
APTT	23,4	23,0 - 32,6	sec	MU
APC resistentie	3,03	> 2,30		MU
Factor V Leiden (DNA)	PCR methode voor Factor V Leiden wordt niet uitgevoerd, APC resistentie is normaal.			WD

Varianten waarvoor we niet (meer) screenen

- Hyperhomocysteinemie
 - Geen rationale voor bepalen van MTHFR 677C→T variant:
 - niet bevestigd als RF voor 1^{ste} VTE of recidief (confounding variables)
 - mild gestegen homocysteïne level tgv MTHFR 677 mutatie ≠ oorzaak voor VTE, geen risicoreductie bij interventie
 - geassocieerd met vasculaire ziekten (echter bij daling homocysteïne tgv suppletie wordt geen risicodaling gezien)
- PAI-1 (plasminogeen activator inhibitor-1) promoter variant
 - Afwijking ≠ klinisch significant

[Res Pract Thromb Haemost](#). 2022 May; 6(4): e12739.

Published online 2022 Jun 8. doi: [10.1002/rth2.12739](#)

PMCID: PMC91

PMID: 357

A call to action: MTHFR polymorphisms should not be a part of inherited thrombophilia testing

[Thomas G. Deloughery](#), MD, MACP, FAWM,¹ [Beverley J. Hunt](#), OBE,² [Geoffrey D. Barnes](#), MD, MSc,³ [Jean M. Connors](#), MD,⁴ and The WTD Steering Committee

Keywords: guidelines, homocysteine, MTHFR, testing, thrombophilia

Essentials

- Thrombophilia testing commonly includes assays for polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene
- There is no evidence these polymorphisms are risk factors for venous or arterial thrombosis
- This testing increases health care costs and patient anxiety
- Thrombosis experts need to advocate for elimination of this testing

Besluit

- Duur antico op basis van aanwezigheid uitlokkend event, niet op basis van onderliggende trombofilie
- Trombofiliescreening: enkel indien invloed op beleid
- Negatieve trombofiliescreening \neq laag risico op trombotisch event (omgekeerde is ook niet waar)

A close-up photograph of a baby's face, looking slightly to the right with a questioning or curious expression. The baby has light skin and blue eyes. The background is blurred, showing green foliage and a white structure.

Zijn er nog vragen?

Waar ligt de rol van de oncocoach naar de patiënt en de huisarts toe?

Symposium Onco-Hematologie
Woensdag 26 oktober 2022

Dhr. Renzo Van Meulebroeck
Mevr. Kim Hemelaer

Informereren / opvolgen van onze patiënten

Samenwerking met/doorverwijzing naar andere
zorgverstrekkers

Ondersteunen van de kwaliteitszorg

Organiseren/meewerken nevenactiviteiten

Multidisciplinaire samenwerking

Na vaststellen diagnose => patiëntbespreking op MOC !

- **Aanvragende arts**
 - Verantwoordelijk voor de behandeling of doorverwijzing
 - Communicatie naar huisarts en andere disciplines
- **Coördinator**
- **Deelnemers**

medisch oncologen, orgaanspecialisten, hematologen, radiotherapeut, anatoompatholoog, klinisch bioloog, oncocoach/borstverpleegkundige, huisarts, radioloog, psycholoog,...



1. Informatieverstrekking aan patiënt en familie

- Indien aan patiënt een behandeling wordt voorgesteld, is het belangrijk dat de patiënt over zijn/haar behandeling wordt geïnformeerd. Ter aanvulling kan de arts een beroep doen op de borstverpleegkundigen of oncocoachen die specifiek opgeleid werden om de patiënten bijkomend te informeren.
- Er is een vaste oncocoach gekoppeld per discipline !
- Eerste kennismakingsgesprek bij voorkeur aansluitend na de raadpleging bij de arts.
- Of op verpleegkundig spreekuur (afspraak) of bij implantatie PAC of bij opstart therapie en nadien ZN of op vraag patiënt.

Wat wordt er besproken ?

- Verloop van de behandeling: duur-aantal cycli-toedieningswijze
- Mogelijke nevenwerkingen
- Interacties met andere geneesmiddelen en voedingsstoffen,...
- Correct gebruik van de anti-emetica, pré- en randmedicatie
- Gebruik van groeifactoren
- Gebruik van de ijskap en ijshandschoenen, nagelverharders
- Het veilig omgaan met lichaamsvloeistoffen, verzorgings- en afvalmateriaal



- Gebruik poortkatheter (of andere katheters):
 - Wat is een pac?
 - Waar wordt deze geïmplanteerd?
 - Pré- en postoperatieve nazorg/aandachtspunten
- Indicaties om naar spoed te komen
- Gebruik van de infusorpomp
- Organisatie OST-dagziekenhuis en verblijfsafdeling
- Risico op haarverlies-recht op premie
- Infectiepreventie
- ...



Bij het kennismakingsgesprek krijgt de patiënt ook:

- Korte rondleiding op de afdeling of het oncologisch dagziekenhuis
- Map met specifieke informatie + contactgegevens (zie foto volgende dia)
- En wordt nagevraagd of er bijkomende ondersteuning noodzakelijk is (psychologisch-sociaal-levensbeschouwelijk,...)



Hoe verlopen onze gesprekken en de verdere opvolging?

- **Eerste kennismaking:** duur circa 1 uur
 - of bij start therapie op verblijfsafdeling of dagziekenhuis
 - of op afspraak tijdens verpleegkundig spreekuur
- **Tweede gesprek= opvolggesprek** bij start 2^e kuur
Doelstelling: problemen detecteren
- **Op vraag van patiënt :** meerdere gesprekken (bij voorkeur ambulant !)
- **Tijdens gesprekken:**
 - opvang/ondersteuning patiënt-partner en zorgverstrekkers
 - ZN doorverwijzing naar andere ondersteunende disciplines (sociale dienst, levensbeschouwelijk team, oncopsychologen, diëtisten,...huisarts)

Bereikbaarheid Oncocoachen?

- Tijdens de weekdays steeds van 8u tot 16u30 !
 - Via email: oncocoachen@vitaz.be
 - Telefonisch => Pt krijgt steeds contactgegevens mee van oncocoach
 - Ambulant (enkel op afspraak)
- Andere opties zijn:
 - Via algemeen nummer oncosecretariaat: 03/ 760 29 85
 - Algemeen nummer ziekenhuis: 03/ 760 60 60
- Bij afwezigheid oncocoachen:
 - Spoedopname: 03/ 760 60 00

2. Doorverwijzing naar andere zorgverstrekkers

Wie ondersteunt de patiënt?

- 1^{ste} lijn
 - Huisarts
 - Familie/mantelzorgers
 - Verpleegkundigen in de huisartspraktijk
 - Thuisverpleegkundigen, verpleegkundigen uit WZC
- 2^{de} lijn
 - Oncoloog/hematoloog
 - Verpleegkundig specialist/consulent – oncocoach -borstverpleegkundigen
 - Psychologen

Vanuit ons oncologisch supportteam wordt bijkomende ondersteuning aangeboden door:

- Sociale dienst
- Oncodiëtiste(n)
- Oncopsychologen
- Levensbeschouwelijk team
- Tabakoloog
- Revalidatie,....

3. Ondersteunen van de kwaliteitszorg

Werken binnen de zorg is niet altijd evident.... !

Iedereen heeft te kampen met :

- De hoge werkdruk, tekort aan personeel
- De stijgende zorgvraag (door de vergrijzing van de bevolking)
- Het moeten anticiperen op “onverwachte gebeurtenissen” (waaronder bijvoorbeeld de coronapandemie)
- Besparingen
- Het moeten omgaan met veranderingen binnen de werkstructuur,...

Middelen en personeel dienen meer dan ooit efficiënt te worden ingezet !!

Maar niet ten koste van de zorgkwaliteit !

Oncocoachen hebben de taak om de kwaliteit van de zorg mee te helpen ondersteunen !!!!

Hoe? => door deel te nemen aan verschillende projecten

Welke projecten ?

- Opmaken/aanpassen van infofolders voor patiënten
 - Aanpassen van bestaande procedures
- vb. gebruik ijshandschoenen bij toediening van Oxaliplatine ter preventie van PNP
- Organiseren van opleidingen (intern en extern)
 - Jaarlijkse dagopleiding Onco-Hematologie (verplichte dagopleiding voor alle verpleegkundigen werkzaam op oncologie)
 - Opleiding 'algemene nevenwerkingen bij antitumorale therapieën (WZC)'
 - Opleiding 'aanprikken poortkatheters en afkoppelen van de infusorpomp' en aan verpleegkundigen uit de thuiszorg e.a.

- **Waken over de kwaliteit van de zorg:**
 - Nagaan of procedures correct worden opgevolgd Vb. het correct aanprikken van poortkatheters, gebruik ijshandschoenen
- **Bijwonen van overlegmomenten**
 - MOC
 - Dienstvergaderingen
 - Patiëntenbesprekingen,...
- **Meehelpen aan interne audits binnen het ziekenhuis**
- **Opleiden/begeleiden van studenten**
- **Eigen beroepsbekwaamheid verbeteren:**
 - Zelf opleidingen/vormingen volgen (VVRO-congres, BHS, post ESMO,...)

4. Organiseren/meewerken aan nevenactiviteiten voor kankerpatiënten

Jaarlijkse organisatie DTK (Dag Tegen Kanker) in samenwerking met Kom Op Tegen Kanker

=> Steeds op de 3^e donderdag van oktober

=> Verschillende activiteiten (pannenkoekenbak, uitnodigen van een BV, opstellen van standjes, dragen en verdelen van de gekende gele lintjes, 'Look Good, Feel Better', bloemschikken,...)



Organiseren van lotgenotencontacten

(de zogenaamde praatcafés, nu ontmoetingsmomenten genoemd)

VITAZ
STERK IN ZORG

Overzicht activiteiten voor oncologische patiënten najaar 2022

Na 2 jaren van corona kunnen we opnieuw een aantrekkelijk programma aanbieden voor kankerpatiënten en hun naasten in het najaar van 2022. Deze activiteiten worden door ons ziekenhuis georganiseerd met steun van Kom op tegen Kanker.

Gedetailleerde informatie kan u terugvinden op de affiches per evenement die enkele weken voordien zichtbaar zullen gemaakt worden in de wachtzalen.

Oktober = Borstkankermaand: Me time, even tijd voor jezelf
6 oktober 2022 | 18.00-21.00 uur | Walburgkasteel

Ontmoetingsmoment: Herfstwandeling Molsbroek
18 oktober 2022 | 13.30-15.30 uur

Week tegen kanker (17 t.e.m. 21 oktober) - Mand vol Licht
Dag Tegen Kanker
20 oktober 2022 | Vitaz campus Hospitaalstraat & campus Moerlandstraat

Ontmoetingsmoment Look good feel better
20 oktober 2022 | Vitaz campus Hospitaalstraat

Ontmoetingsmoment Tintelend overleven
8 november 2022 | Vitaz campus Moerlandstraat

Ontmoetingsmoment Look good feel better
13 december 2022 | Vitaz Campus Hospitaalstraat

Inschrijven voor deze evenementen is verplicht:

Kim Hemelaer: tel. 03 760 85 37 | e-mail kim.hemelaer@vitaz.be

Inschrijven voor Look good feel better:
Katty Haeck: tel. 03 760 27 43 | e-mail borstkliniek@vitaz.be

VITAZ vzw

BEVEREN | HAMME | LOKEREN | SINT-GILLIS-WAAS | SINT-NIKLAAS | TEMSE
Moerlandstraat 1 | 9100 Sint-Niklaas | T. +32 3 760 60 60 | www.vitaz.be | info@vitaz.be
BE 0881.291.322 | RPR Oost-Vlaanderen, afdeling Dendermonde

Patiënten sensibiliseren rond geplande activiteiten georganiseerd door andere organisaties:

- Activiteiten georganiseerd door Melanoompunt, Stichting Tegen Kanker, Kom op Tegen Kanker,...
- Lotgenotencontacten (lymfoomvereniging Vlaanderen,...)
- Cabrio-event (georganiseerd door ex-patiënt)
- Jongerenvakanties,....

Einde.....

Bedankt voor jullie
aandacht !

**BEDANKT AAN ALLE
SPONSORS**

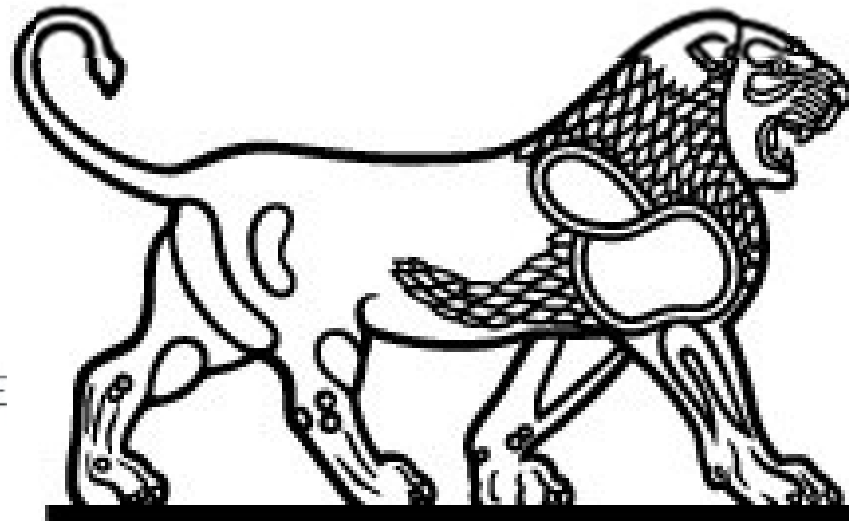


AstraZeneca 
What science can do

sanofi

janssen  Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

 **MSD**
INVENTING FOR LIFE



LEAO

teva 

 Bristol Myers Squibb™

AMGEN®



MERCK



CSL Behring



SANDOZ A Novartis
Division

abbvie