

Update 12 Juni 2021

Hoe beïnvloedt een hematologisch labo ons beleid?





Programma

- 1. Polycythemie**
- 2. Anemie / ijzersuppletie**
- 3. MGUS**
- 4. Inflammatoire parameters**





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Online

Gebruik Google Chrome

Vragen:

- Chat
- Mail werner.vanpeer@uantwerpen.be

Accreditering is aangevraagd



Team



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen



Centrum Huisartsgeneeskunde
Vakgroep Eliza
Universiteit Antwerpen



GasthuisZusters Antwerpen

Team



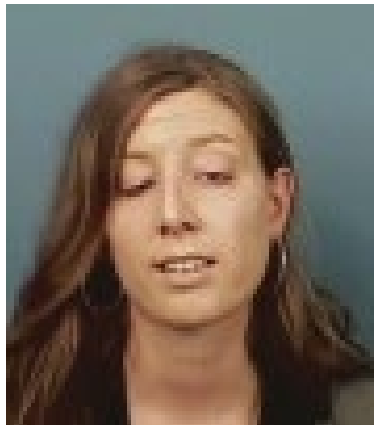
Updates Huisartsen Provincie Antwerpen



Team



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen





Op een warme zomerdag...



Johan Wens
Jan Lemmens





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Een casus...

- Paula is 63 jaar...
- Gescheiden van Gilbert na 20 jaar huwelijk
- 3 kinderen, 3 kleinkinderen
- Gepensioneerd bediende





Een casus...

- Paula is 63 jaar...
- Gescheiden van Gilbert na 20 jaar huwelijk
- 3 kinderen, 3 kleinkinderen
- Gepensioneerd bediende

Antecedenten

- stress, functionele klachten, ...
 - IBD, (spannings)hoofdpijn, hyperventilatie,
- roker: > 40 pakjaren



Een casus...

Huidige probleemlijst

- Obesitas (BMI = 31,3 kg/m²)
- COPD (GOLD 2 B) = matig COPD
(FEV1/FVC <70%, FEV1 tss 50-80% van voorspelde waarden),
O2 saturatie = 95%
- reflux oesofagitis
- hypertensie / hyperlipidemie
- L5-S1 discopathie
- gonarthrose (rechts)



Een casus...

Chronische mediatie

- LABA (Long Acting Beta Agonist) + Inhalatie steroiden (soms medrol kuurtje)
- PPI
- ACE + diureticum
- Paracetamol
- Cox2 selectieve NSAï
- Zolpidem



Een casus...

Actuele presentatie (15 juli 2020) - hittegolf

- gehaast, nerveus, zweterig,
- komt voor medicatie-voorschriftjes
- meldt terloops toegenomen jeuk
- ... en hoofdpijn
- ... en buikpijn
- ... en duizeligheid
- ... en kniepijn rechts
- ...

En of er geen bloedafname nodig is...



Een casus...

Klinisch onderzoek (eerder oppervlakkig)

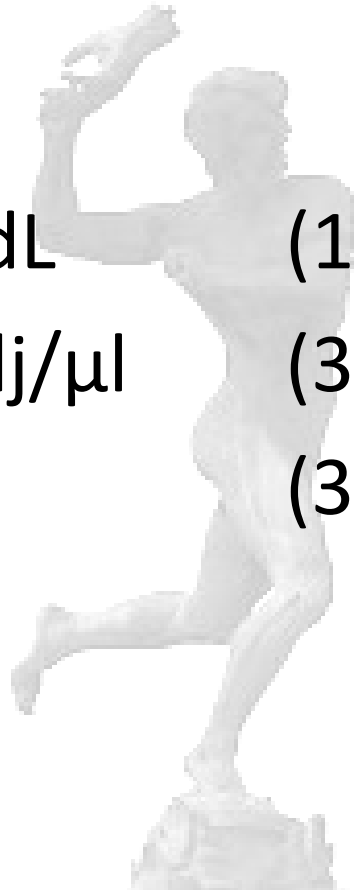
- Zweterig, wat rood aangelopen
- Tensie 147/86 mmHg
- Cor: S1S2, geen souffles, regelmatig ritme
- Obese buik, normale geluiden
- Toch maar even een labo...



Een casus...

Labo

- Hb **17,2** g/dL (11,6 – 15,6)
- RBC **6,8** milj/ μ l (3,8 – 5,2)
- Hct **49,3** % (34,0 – 46,0)



Eerste reactie...

- “...ze zal wat ingedikt zijn..”



Eerste reactie...

- “...ze zal wat ingedikt zijn..”
 - een wielrenner mag niet vertrekken bij $Hct > 50\%$...



Vragen...

- *“...ze zal wat ingedikt zijn..”*
 - *een wielrenner mag niet vertrekken bij Hct > 50%...*
- *Is hier dan toch meer aan de hand?*
 - *Zuurstof?*
 - *Zijn er andere testen nodig? Beenmergpunctie?*
 - *Is er een gevaar? Trombose?*
 - *Behandeling? Volstaat het nu om meer te drinken?*



Jan Lemmens

- hematoloog
- GZA



Een casus...

- Paula is 63 jaar...
- Gescheiden van Gilbert na 20 jaar huwelijk
- 3 kinderen, 3 kleinkinderen
- Gepensioneerd bediende

Antecedenten

- stress, functionele klachten, ...
 - IBD, hoofdpijn, hyperventilatie,
- roker: > 40 pakjaren



Een casus...

Huidige probleemlijst

- **obesitas**
- COPD (GOLD 2 B)= matig COPD
(FEV1/FVC <70%, FEV1 tss 50-80% van voorspelde waarden),
O2 saturatie = 95%
- reflux oesofagitis
- **hypertensie** / hyperlipidemie
- L5-S1 discopathie
- gonarthrose (rechts)



Een casus...

Chronische mediatie

- LABA (Long Acting Beta Agonist) + Inhalatie steroïden (soms medrol kuurtje)
- PPI
- ACE + diureticum
- Paracetamol
- Cox2 selectieve NSAï
- Zolpidem



Een casus...

Actuele presentatie (15 juli 2020) - hittegolf

- gehaast, nerveus, **zweterig**,
- komt voor medicatie-voorschriftjes
- meldt terloops toegenomen **jeuk**
- ... en **hoofdpijn**
- ... en buikpijn
- ... en **duizeligheid**
- ... en kniepijn rechts
- ... **zijn er visusstoornissen?**

En of er geen bloedafname nodig is...



Een casus...

Klinisch onderzoek (eerder oppervlakkig)

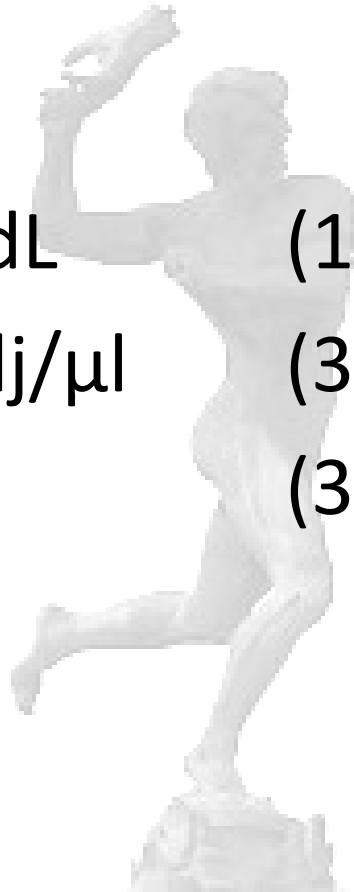
- **Zweterig**, wat **rood** aangelopen
- Tensie 147/86 mmHg
- Cor: S1S2, geen souffles, regelmatig ritme
- Wat obese buik, normale geluiden
- Toch maar even een labo en echo?



Een casus...

Labo

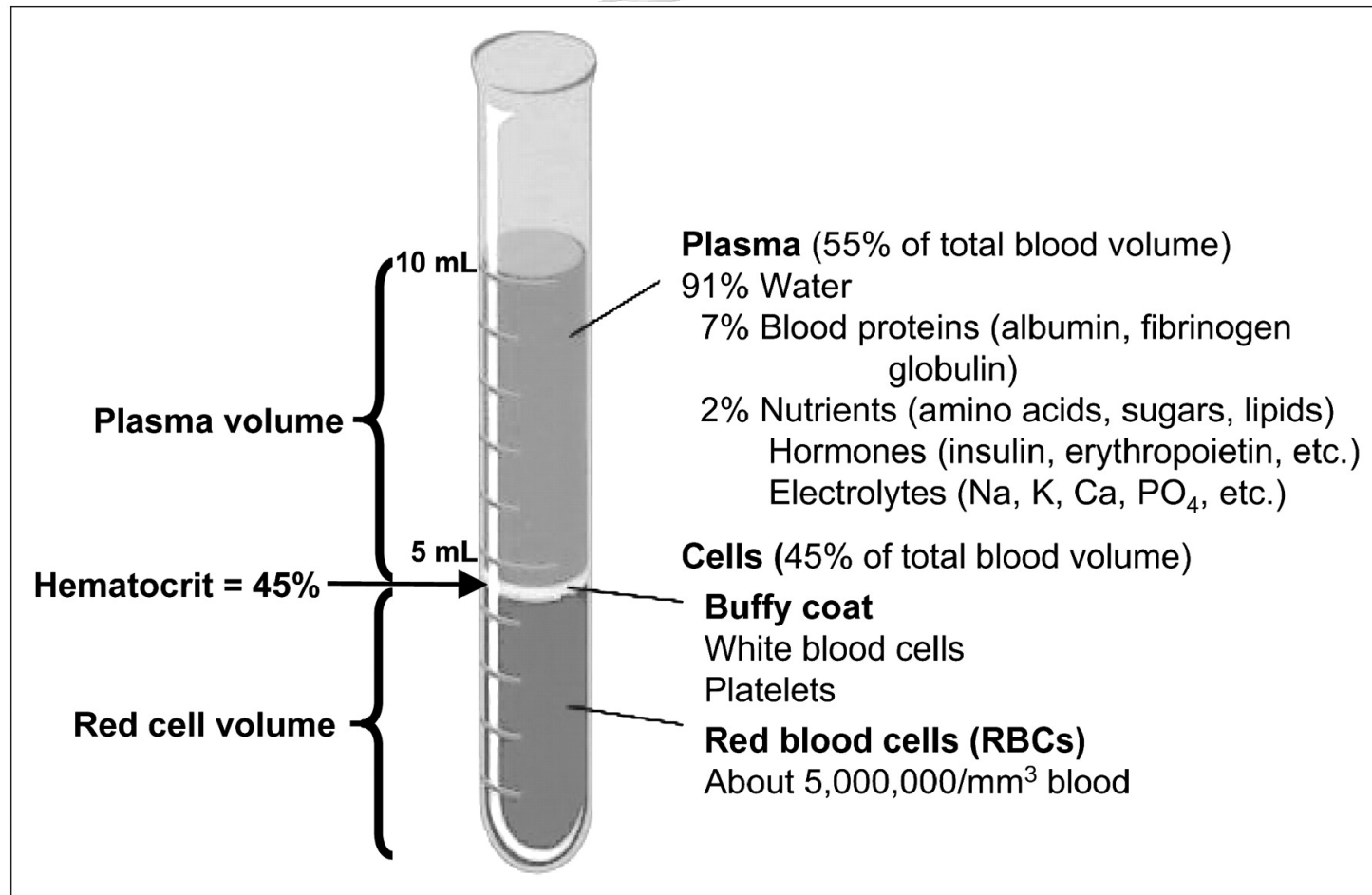
- Hb 17,2 g/dL (11,6 – 15,6)
- RBC 6,8 milj/ μ l (3,8 – 5,2)
- **Hct 49,3 %** (34,0 – 46,0)



Polycythemie: relatief, 2nd of Vera?



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen





Nle waarden Hct

Age	Hematocrit (%)
Cord Blood	47-57
1 Day Old	51-65
2 Weeks Old	47-57
1 Month Old	38-52
6 Months Old	35-41
1 Year Old	37-41
10 Years Old	36-42
Adult Male	43-49
Adult Female	38-44

True +: number of patients with the hematocrit level over the threshold and increased red cell mass. True -: number of patients with hematocrit level below the threshold and normal red cell mass. False +: number of patients with hematocrit level over the threshold and normal red cell mass. False -: number of patients with hematocrit level below the threshold and increased red cell mass.



Een casus...

Oei...

Wat nu?

Eerste stap:

- uitsluiten relatieve polycythemie:
<plasma (hypovolemie/dehydratatie),
brandwonden, Gaïsbock





Een casus...

Oei...

Wat nu?

Tweede stap:

- Uitsluiten secundaire vormen van polycythemie! (anamnese en LO: vb rookgedrag, slaapapnoe, EPO gebruik, COPD, obesitas, hartgeruis...)



Polycythemie: 2nd vormen



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen



Pink Puffer

Blue Bloater



CHRONIC BRONCHITIS

CLINICAL DIAGNOSIS: DAILY PRODUCTIVE COUGH FOR THREE MONTHS OR MORE, IN AT LEAST TWO CONSECUTIVE YEARS

OVERWEIGHT AND CYANOTIC



ELEVATED HEMOGLOBIN



PERIPHERAL EDEMA

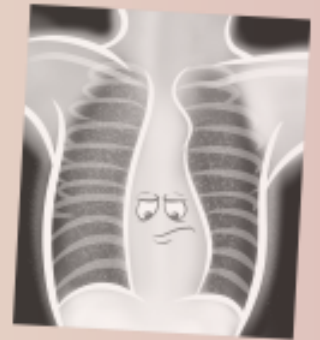
RHONCHI AND WHEEZING



EMPHYSEMA

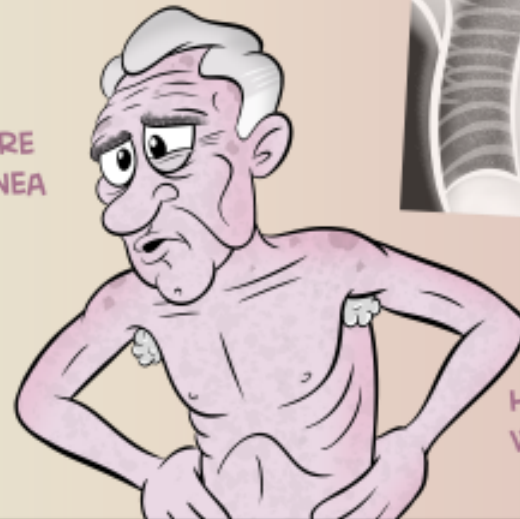
PATHOLOGIC DIAGNOSIS: PERMANENT ENLARGEMENT AND DESTRUCTION OF AIRSPACES DISTAL TO THE TERMINAL BRONCHIOLE

OLDER AND THIN



SEVERE DYSPNEA

QUIET CHEST



X-RAY:
HYPERINFLATION
WITH FLATTENED
DIAPHRAGMS

Polycythemia vera



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen



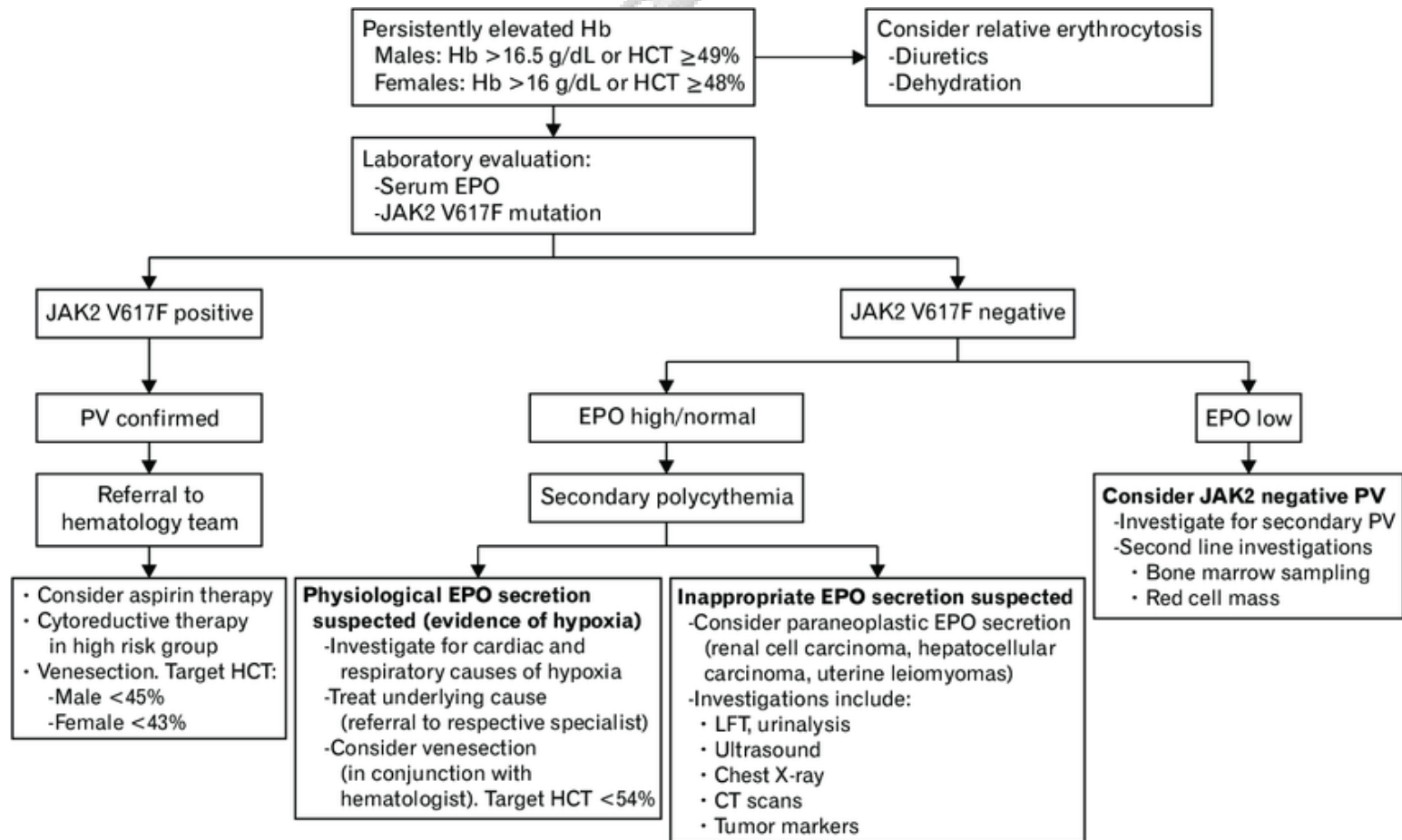
Fig. 1 : Conjunctival congestion, facial flushing and palmar erythema



Differentiële diagnose:

	Sec PV door pulmon path	PV
Klin tekens	Wheezing, emfyseem,	Milt (70%), plethora (67%), systole hypertensie (72%)
O2 saturatie	<95%	>95%
Longfunctie	abnl	nl
Labo:	Geen clonale merker	JAK-2 (95%), exon 12, del(20)
	Nle < EPO	Lage EPO spiegel
	(NI beenmerg)	Beenmerg: hypercellulariteit

Polycythemia: derde en volgende stappen





Polycythemie: oorzaken

Primary causes of erythrocytosis

Congenital: Erythropoietin receptor mutations

Acquired: Polycythemia vera

Secondary causes of erythrocytosis

Congenital:	Defects of the oxygen sensing pathway:	VHL gene mutations PHD2 mutations HIF-2 α mutations
	Other congenital defects:	High oxygen-affinity hemoglobin Bisphosphoglycerate mutase deficiency
Acquired:	Central hypoxia:	Smoker's erythrocytosis Chronic lung disease Hypoventilation syndromes including obstructive sleep apnea Right-to-left cardiopulmonary vascular shunts High altitude
		Carbon monoxide poisoning
		Renal artery stenosis
		Hydronephrosis
		Renal cysts (polycystic kidney disease)
	Local hypoxia:	Post-renal transplant erythrocytosis
		End-stage renal disease
		Cerebellar hemangioblastoma
		Meingeoma
		Parathyroid carcinoma / adenoma
	Pathologic EPO production	Hepatocellular carcinoma
		Renal cell cancer
		Pheochromocytoma
		Uterine leiomyoma
		Erythropoietin administration
	Drug associated	Androgen administration

Idiopathic erythrocytosis

Een casus...

Oei...

Wat nu?

Derde stap:

- Labo onderzoek: (9ml EDTA tube): JAK-2 mutatie opsporen: deze was bij Paula aanwezig!
- Verwijzing hematoloog voor EPO spiegel en beenmergpunctie



2nd Polycythemie (>EPO)

Secondary Polycythemia: *Pathogenesis*

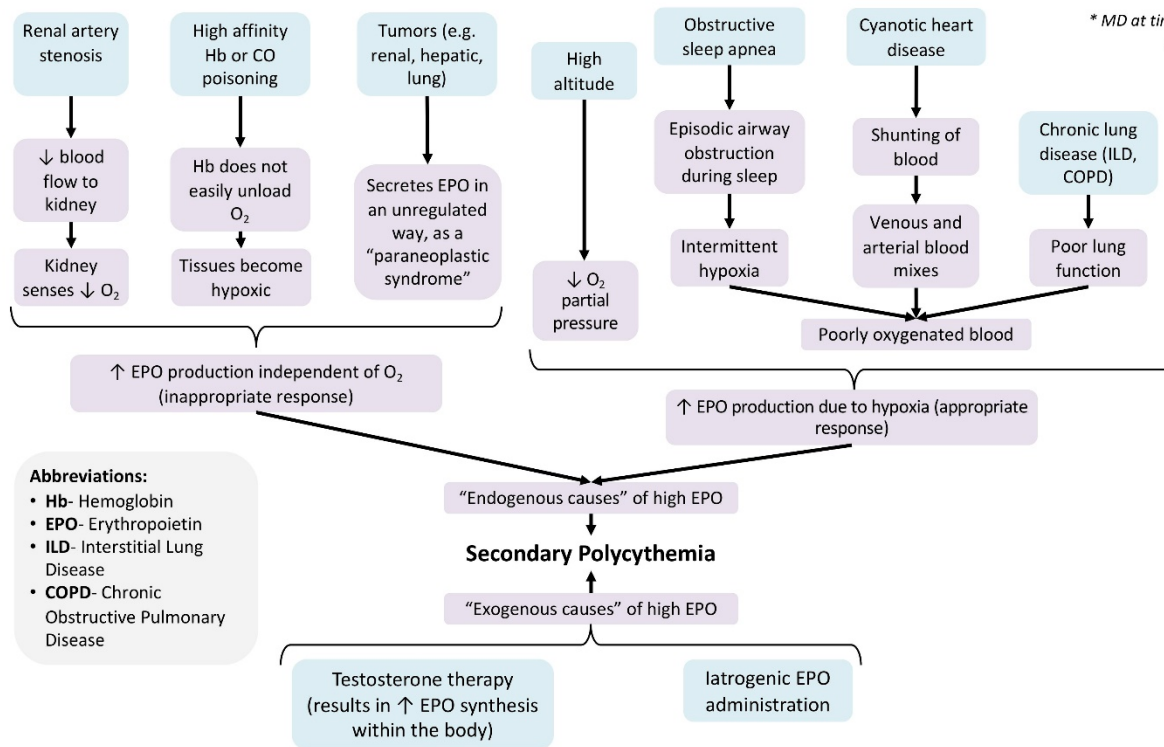
Authors:

Noriyah Al Awadhi, Yan Yu,
Peter Duggan*

Reviewers:

Crystal Liu, Kara Hawker, Paul
Ratti, Man-Chiu Poon*, Lynn
Savoie*

* MD at time of initial
publication



<i>n.</i>	<i>Hb</i> (g/dL)	<i>s-Epo</i> U/L	<i>s-Epo > 12 u/L</i> <i>N (%)</i>	<i>s-Epo < 2 u/L</i> <i>N (%)</i>
<i>Secondary polycythemias</i>				
127	18.4±1.1 (17-21.5)	47±111 (2-1000)	72 (56)	
<i>Congenital heart disease</i>				
24	18.2±1.5 (17.6-21.5)	122±232 (3-1000)	18 (75)	
<i>Postrenal transplantation</i>				
17	18±0.82 (17-21)	65±61 (5-193)	13 (76)	
<i>Renal cysts</i>				
15	18.8±1.46 (17.5-2.04)	19±12 (5-44)	8 (53)	
<i>Pulmonary disorders</i>				
37	18.1±0.93 (17-21)	22±26 (2-111)	19 (51)	
<i>Smoker' polycythemia</i>				
34	18.3±1.14 (17-20)	23±36 (3-160)	14 (41)	
<i>Relative polycythemia</i>				
20	17.5±0.34 (17-18.6)	10±4 (2-20)		
<i>Polycythemia vera</i>				
43	185±12.9 (17.6-21.5)	2.2±2.6 (0-12)		26 (60)
<i>Reference values</i>				
79	14±1.1 (12.5-16)	9±4 (2-18)		

*N: no. of cases; %: percentage of cases; s-Epo: serum erythropoietin.
Results of s-Epo are expressed as mean±SD; maximum and minimum values are in parentheses.*



Diagnostische criteria voor PV

Recommended diagnostic criteria for PV
<i>JAK2-positive polycythaemia vera (requires both criteria)</i>
A1 High haematocrit (>0.52 in men, >0.48 in women) OR raised red cell mass (>25% above predicted)
A2 Mutation in JAK 2
<i>JAK2-negative polycythaemia vera (requires A1-A4 plus another A or two B criteria) a</i>
A1 Raised red cell mass (>25% above predicted) OR haematocrit ≥ 0.60 in men, ≥ 0.56 in women
A2 Absence of mutation in JAK 2
A3 No cause of secondary erythrocytosis
A4 Bone marrow histology consistent with polycythaemia vera
A5 Palpable splenomegaly
A6 Presence of an acquired genetic abnormality (excluding <i>BCR-ABL1</i>) in the haematopoietic cells
B1 Thrombocytosis (platelet count $>450 \times 10^9 /l$)
B2 Neutrophil leucocytosis (neutrophil count $>10 \times 10^9 /l$ in non-smokers, $\geq 12.5 \times 10^9 /l$ in smokers)
B3 Radiological evidence of splenomegaly
B4 Low serum erythropoietin



Polycythemia vera

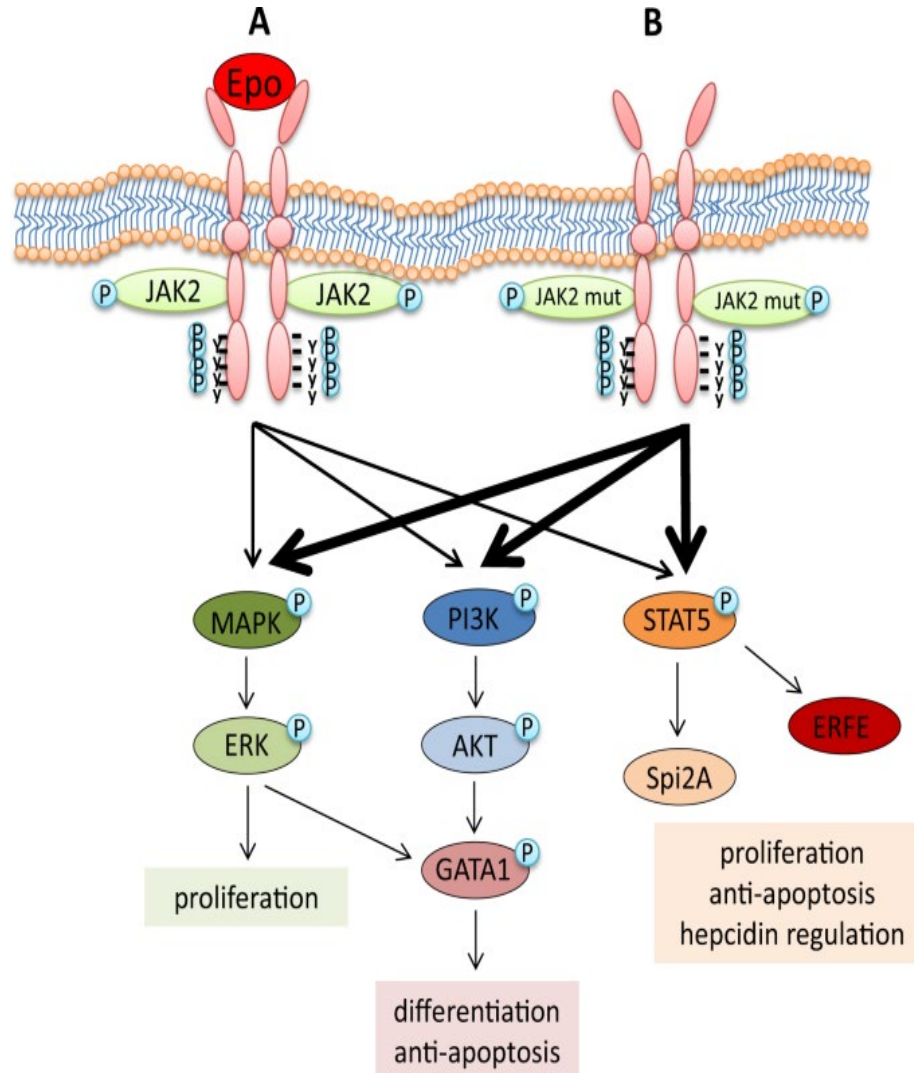
- Clonale aandoening van het beenmerg
- Chronische myeloproliferatieve ziekte
- Verhoogde RBC-productie
- JAK-2 V617F (95%) of JAK- exon 12 mutatie
- Meestal lichte stijging van WBC en BP
- Prognose gunstig (10-15j) met nadien evolutie naar myelofibrose (20%) of AML (<10%)
- Incidentie +/- 1-2/100000, stijgt met leeftijd
- Mediane leeftijd bij diagnose: 60j
- M:V= 2:1
- Oorzaak onbekend

Polycythemia vera

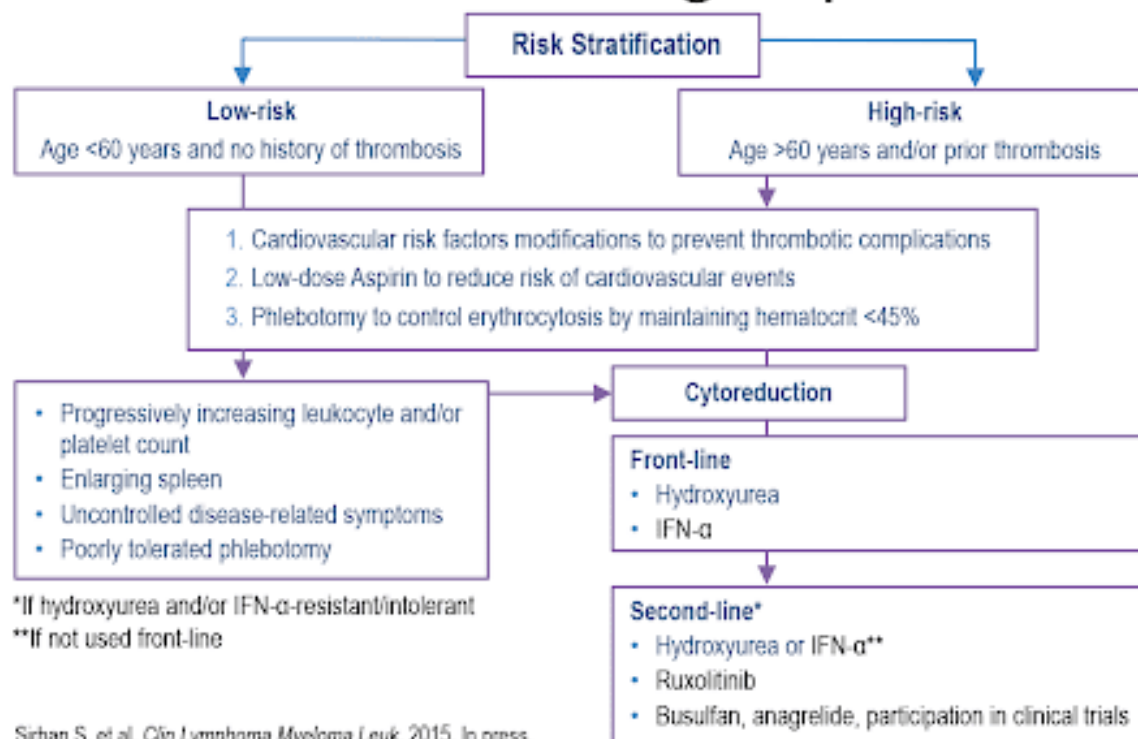
- Symptomen:
 - 20%: arteriële of veneuze thrombose
 - Hoofdpijn, duizeligheid, visusstoornissen
 - Jeuk
 - Paresthesie (erythromelalgia)
 - Jicht
 - Faciale flush (plethora)
 - Splenomegalie (70%)



JAK-2 mutatie in PV



Treatment Algorithm Suggested by the Canadian MPN group



Sirhan S. et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015. In press.

Polycythemia vera: therapie

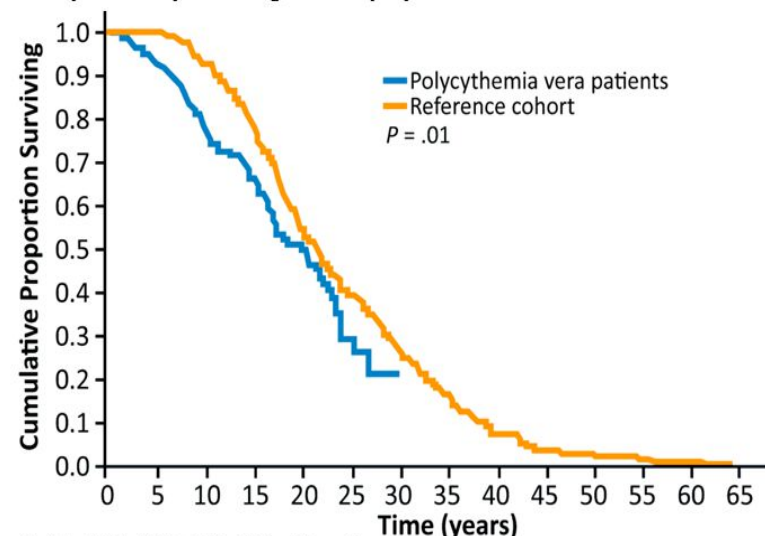


Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

- Aderlatingen 1x/2d tot Hct <40-45%
- +/- 250-400cc per aderlating, cave
 - Hoogbejaarde pt
 - Cardiovasculaire comorbiditeit
- Nadien bloedbeeld /4-8w controleren en evt nieuwe AL
- Ijzerdepletie niet behandelen (tenzij zeldzaam symptomatologie)
- Neveneffecten meestal mild:
 - Pijn op prikplaats
 - Vagale reactie: lage bloeddruk, orthostatisme, flauwvallen
 - Anemie (te vermijden)

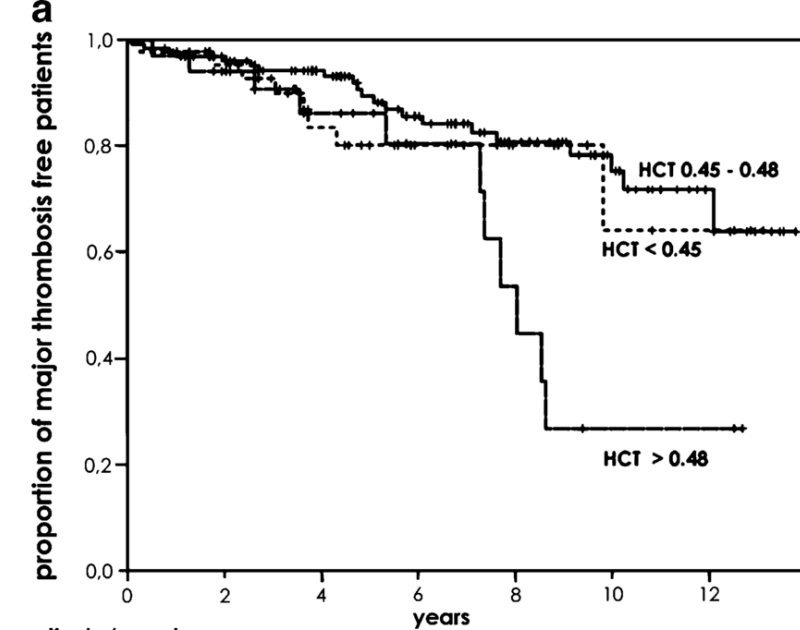
Survival in Polycythemia Vera

Survival curves of 396 patients with polycythemia vera compared with life expectancy of the general population

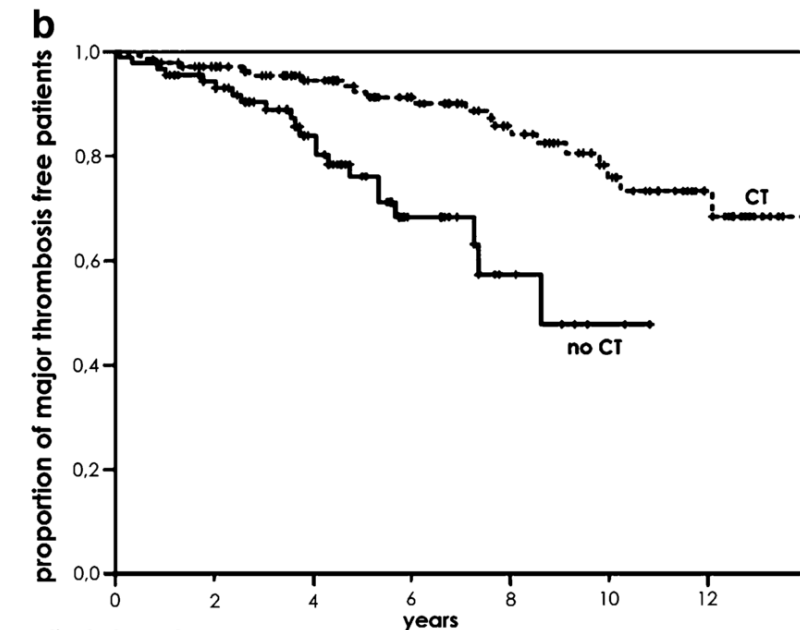


No. at risk: 396 282 186 104 52 8

Reprinted from Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med.* 2004;117(10):755-761, with permission from Elsevier.



patients / events							
HCT < 0.45	46/0	39/2	25/6	15/7	10/7	4/8	3/8
HCT 0.45 - 0.48	131/0	115/4	89/7	62/14	41/17	25/19	9/20
HCT > 0.48	34/0	30/2	18/4	11/5	6/8	2/11	2/11



patients / events							
CT	137/0	123/4	98/7	78/10	54/14	32/19	15/20
no CT	89/0	75/5	46/12	18/19	7/21	2/22	0/22

Besluit

- Paula leed aan een primaire polycythemie
- Moeilijke differentiële diagnose op basis van kliniek:
 - lichamelijke constitutie: obesitas
 - gedrag: roken
 - medicatie: diuretica
 - klimaat: warmte
- Bepaling van JAK-2 was diagnostisch
- Therapie: aderlatingen, hydrea, aspirine





Dokter, ik ben zo moe

Tamara Degrave
Huisarts



Josephine, 90 jaar oud

Josephine woont in een serviceflat

Is nog best zelfredzaam

- In 2019 lange revalidatie wegens verschillende revisies van heupprothese rechts owv recidiverende luxaties
- Contrained type geplaatst
- Sindsdien flink minder mobiel

Gekend met

- Belangrijke visusbeperking + presbycusis
- Chronische nierinsufficiëntie, stadium 3a
- Cardiaal: Pacemaker (2011) + chronische VKF + component HFpEF
- Chronische dysthyme gemoedstoestand

Chronische medicatie

- Citalopram 20mg ½ x per dag
- Coruno 16mg 1x per dag
- Lixiana 30mg 1x per dag
- Bisoprolol 2,5mg 1x per dag
- Allopurinol 100mg 1x per dag
- Alpha – leo 0,25mcg 4x per week
- Antihistaminica 1x per dag
- Timoglaucan oogdruppels



Klinisch onderzoek

Algemene indruk

- Frailty, schuifelt door het appartementje
- Enigszins bleke huid, ook wat bleke lippen
- Wel goed doorbloede conjunctivae

Cardiaal

- Pacemaker, rustig regelmatig ritme.
- Geen perifeer oedeem
- HR 83 bpm, BD 110/70 mmHg

Longen

- Bilateraal normaal vesiculair ademgeruis
 - Links basaal demping ikv gekend pleuravocht

Abdominaal

- Normoperistaltiek, normotympaan, geen diepe drukpijn
- Geen hepatosplenomegalie



Resultaat labo

Hematologie

- Hb 10,6 g/dL
- Hct 34,6%
- RBC 3,67milj/mcL
- MCV 94,3fL
- MHC 28,9 pg
- MCHC 30,6 g/dL

Nierfunctie

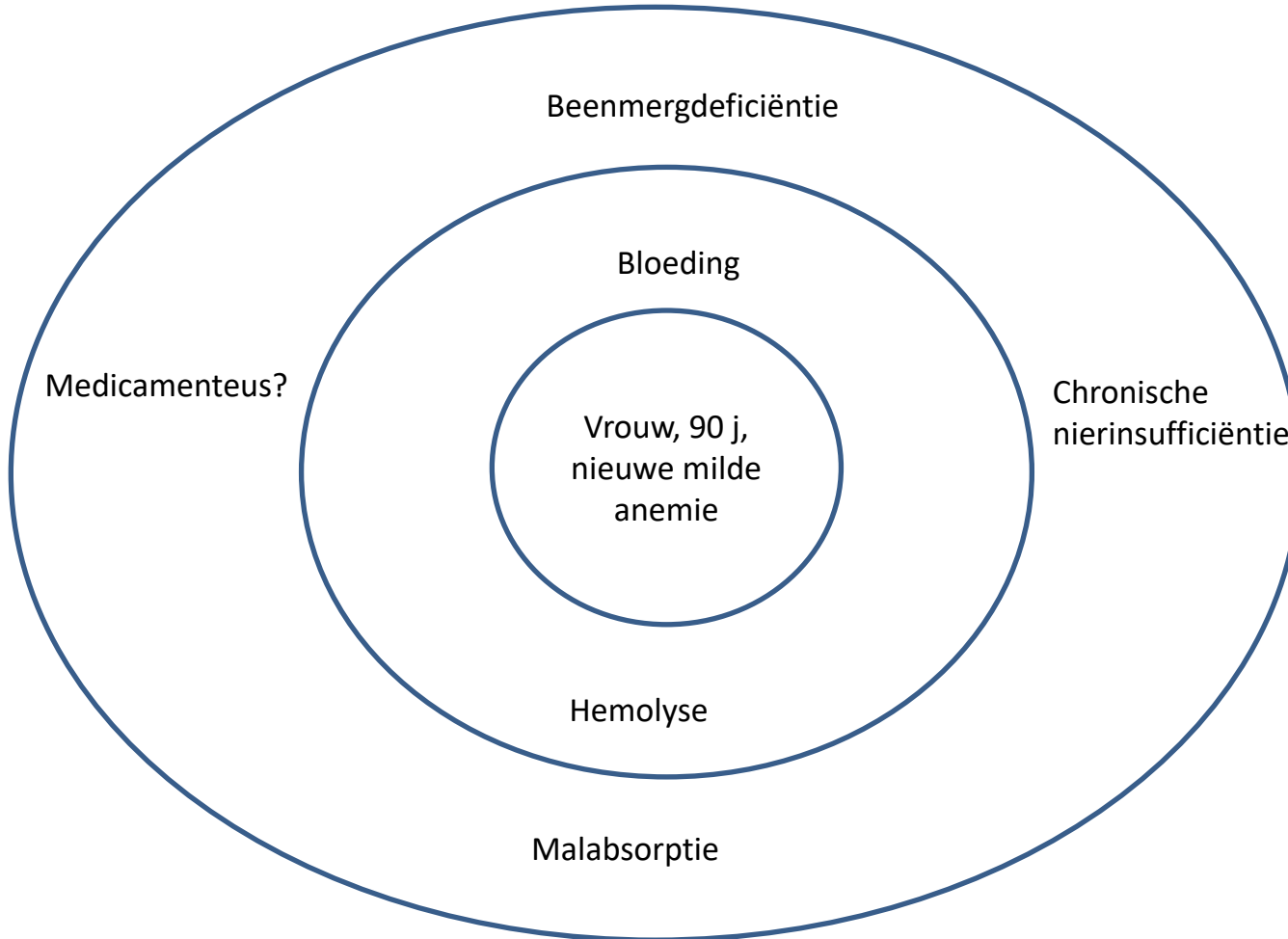
- Ureum 74 mg/dL
- Creatinine 1,46 mg/dL
- eGFR 36 mL/min/1,73m²
- Urinezuur 6,2 mg/dL



Diagnostisch landschap



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen



Bijaanvraag labo onderzoek



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Reticulocyten

- Normaal

Ijzerstatus

- Ijzer 29 mcg/dL
- Transferrine 3,32 g/L
- Saturatie 7%
- Ferritine 31mcg/L
- Vitamine B12 279ng/L
- Foliumzuur 4,4 mcg/L

Bilirubine

- Totaal 1,13 mg/dL
- Direct 0,43 mg/dL

Haptoglobine

- 1,52 g/L



R/Ijzersuppletie

Peroraal ijzer

- Ferrograd 500mg 1x daags gedurende 2 maanden
- Controle na 2 maanden:
 - Hb 12,9 g/dL
 - Ijzer 40mcg/dL
 - Transferrine 2,85 g/L
 - Saturatie 11%
 - Ferritine 82 mcg/L



Vragen aan de expert

Indien intolerantie voor peroraal ijzer suppletie

- Nood aan IV ijzer suppletie, ook bij milde anemie?
- Hoe verwijzen?
- Wat bij patiënten die erg moeilijk te mobiliseren zijn?
 - Nog plaats voor ijzer intramusculair?
- Wat bij angiodysplasiën, anticoagulantia en chronische anemie?
 - Cut off behandelwaarden?

Rode vlaggen bij anemie?

- Wat dient zeker uitgesloten te worden bij work-up anemie?



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Anemie: update

Nikki Granacher
Hematoloog
ZNA Stuivenberg
ZNA Joostens



Overzicht

- Hematopoïese en erythropoïese
- Anemie als 'red flag': hemolyse
 - Red flag 1: auto-immune hemolyse
 - Red flag 2: TTP-HUS
- Unexplained anemia of the elderly



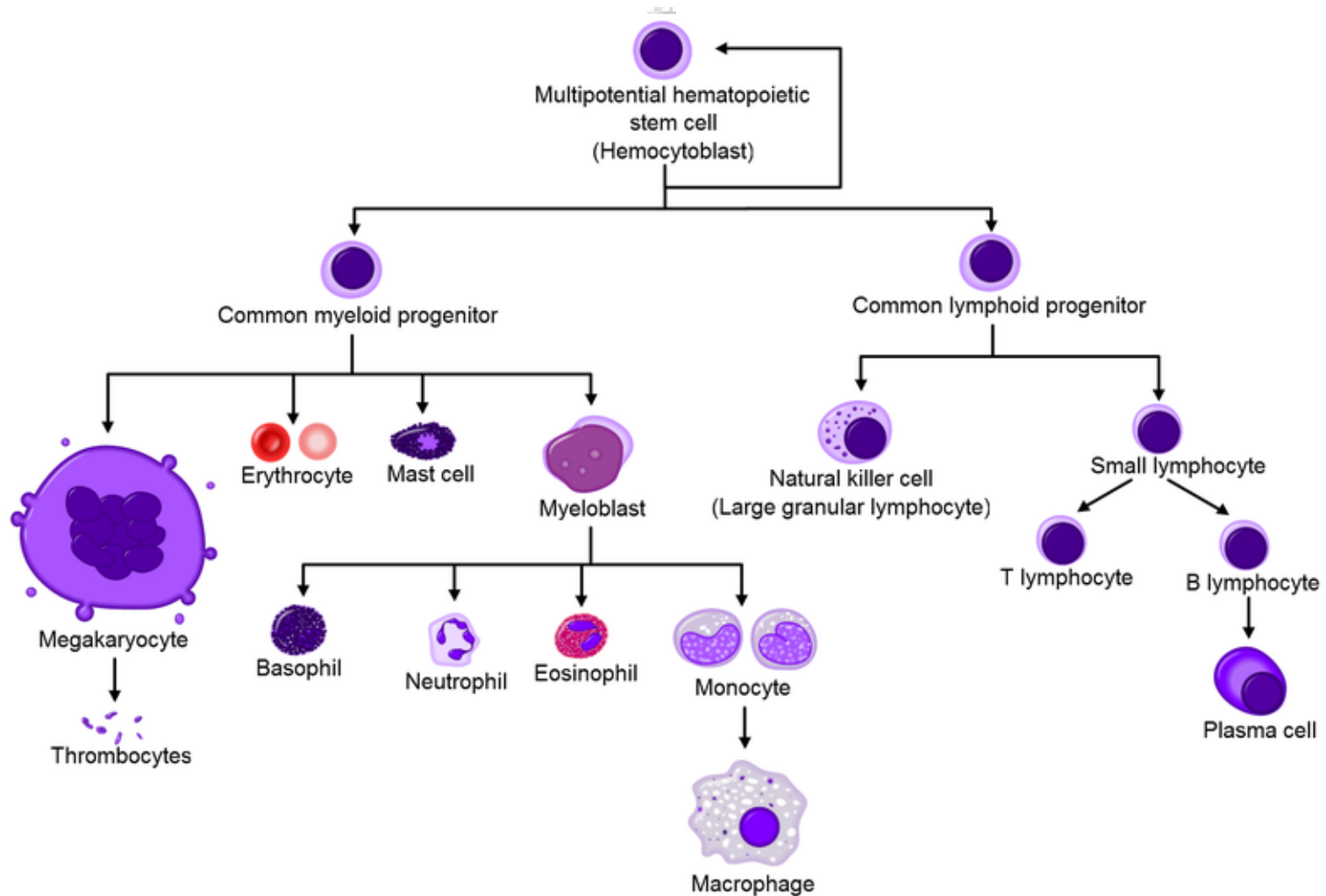


Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

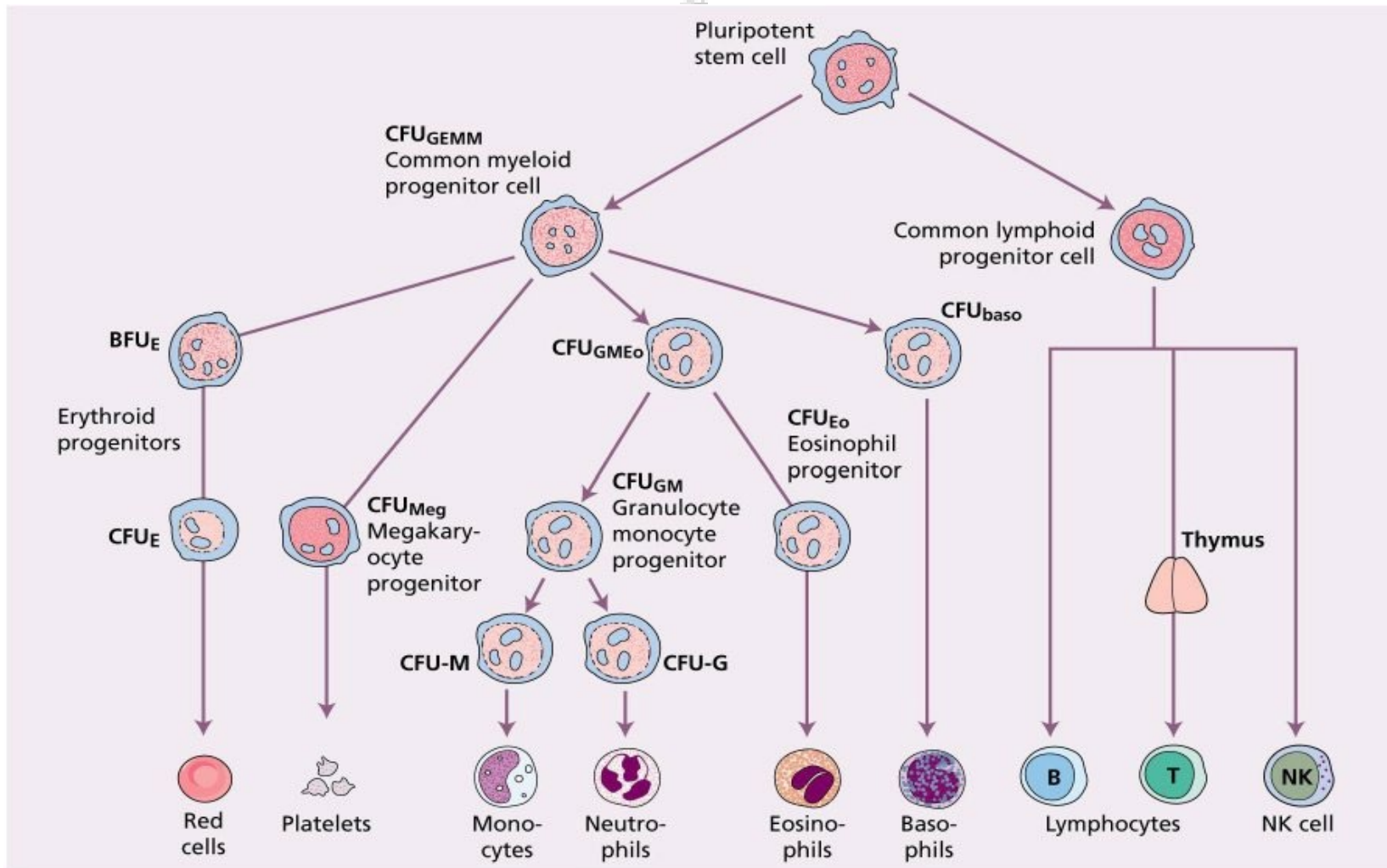
Hematopoïese en erythropoïese



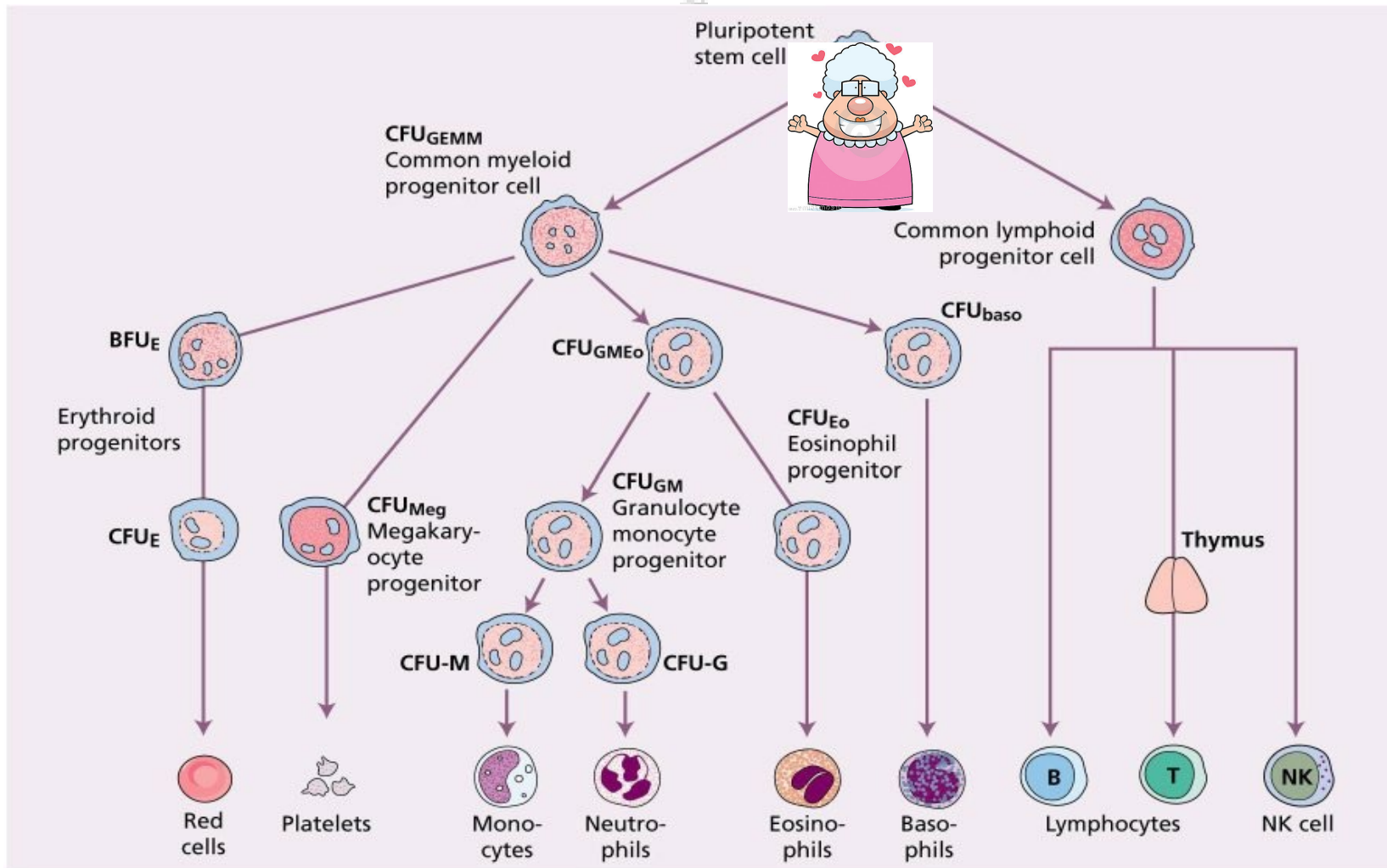
Hematopoiesis: back to basics



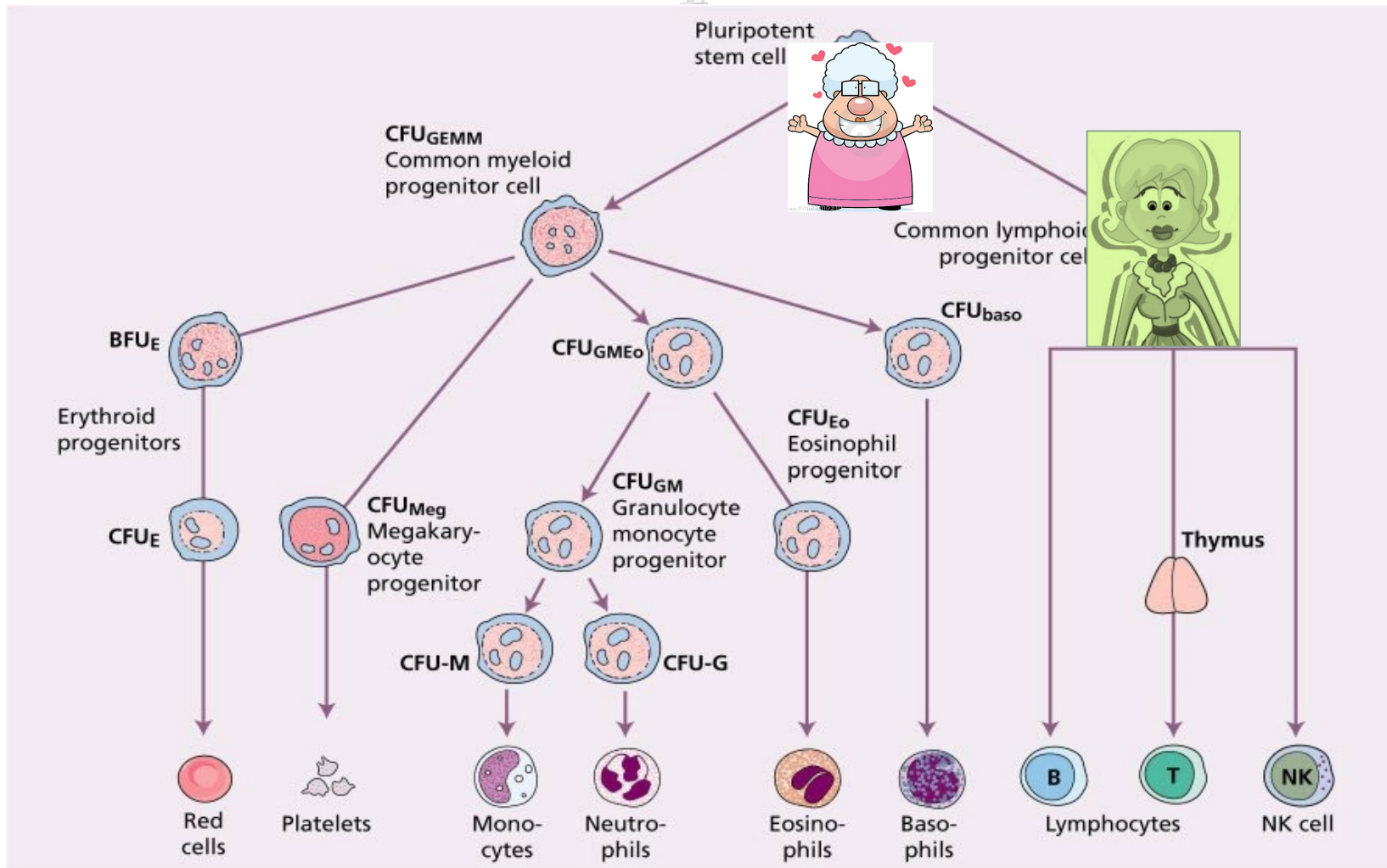
Just a happy family



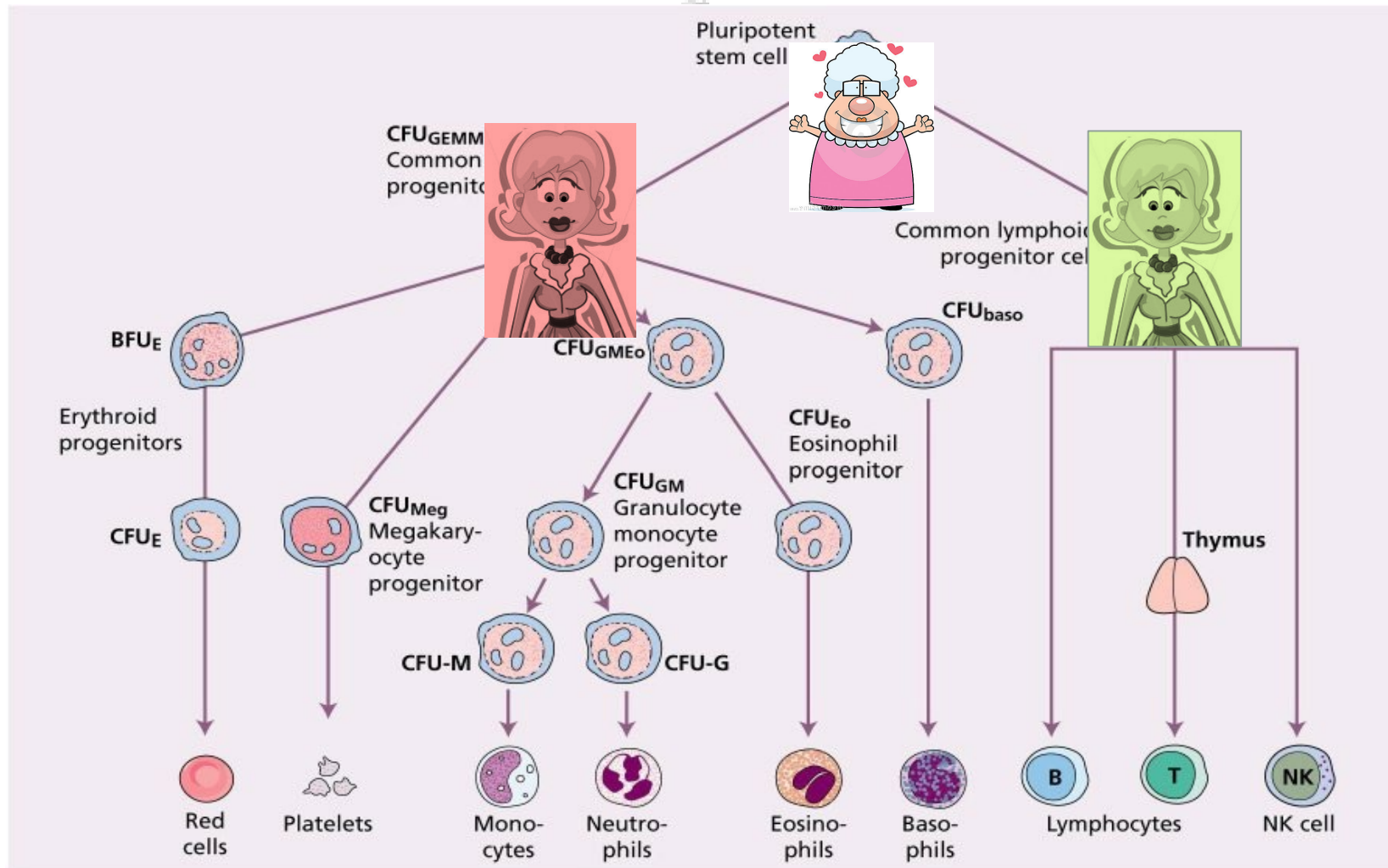
Just a happy family



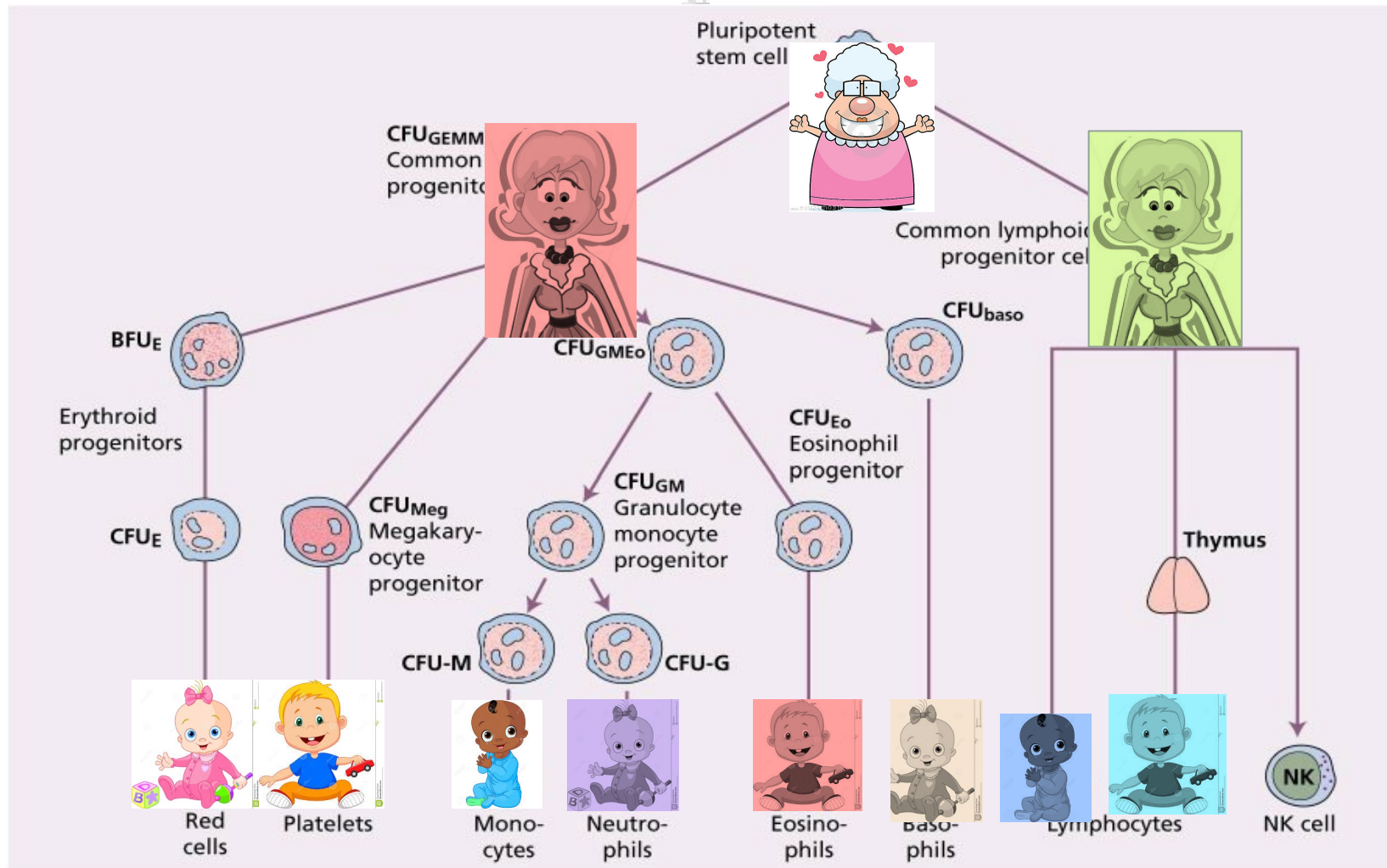
Just a happy family



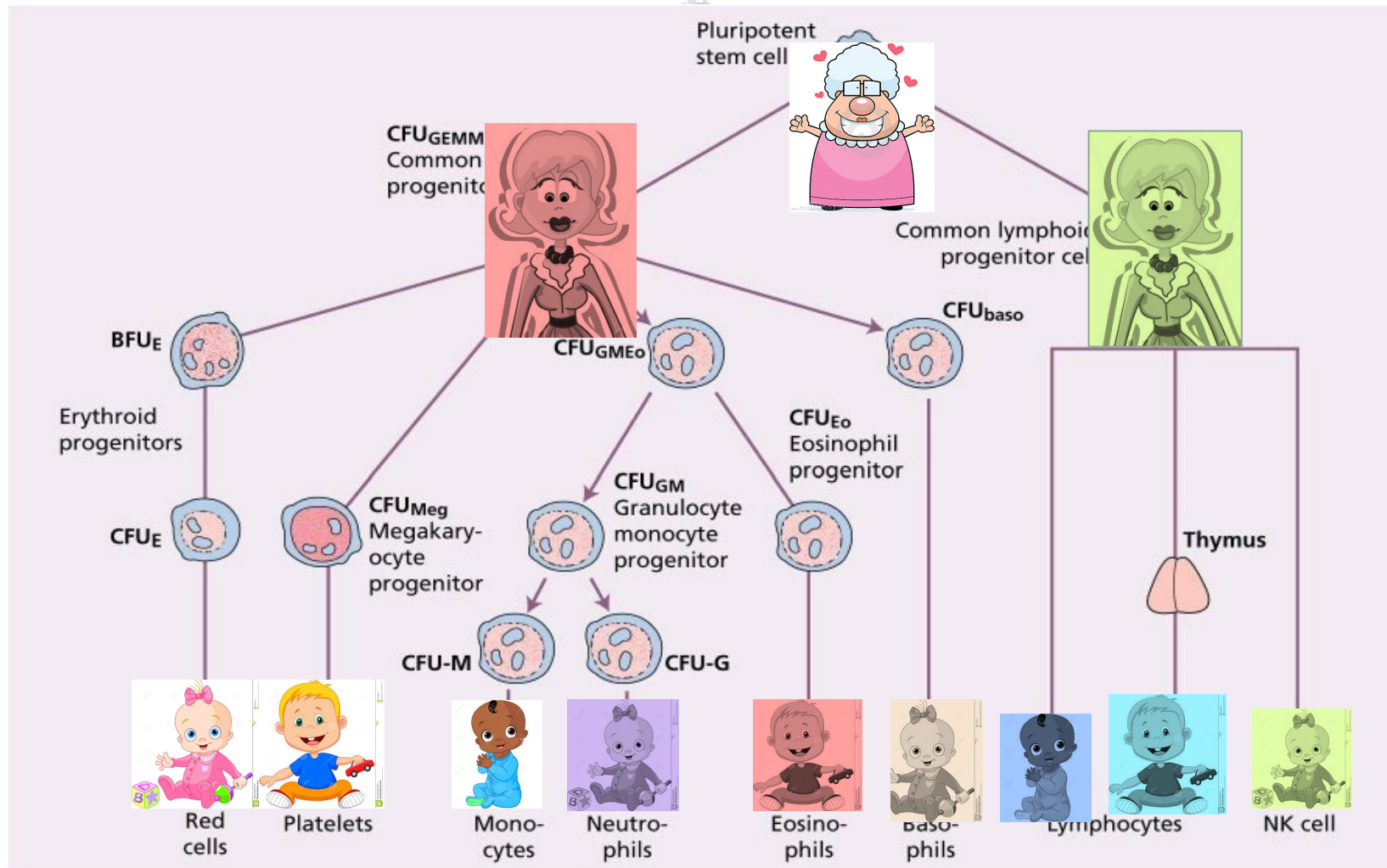
Just a happy family



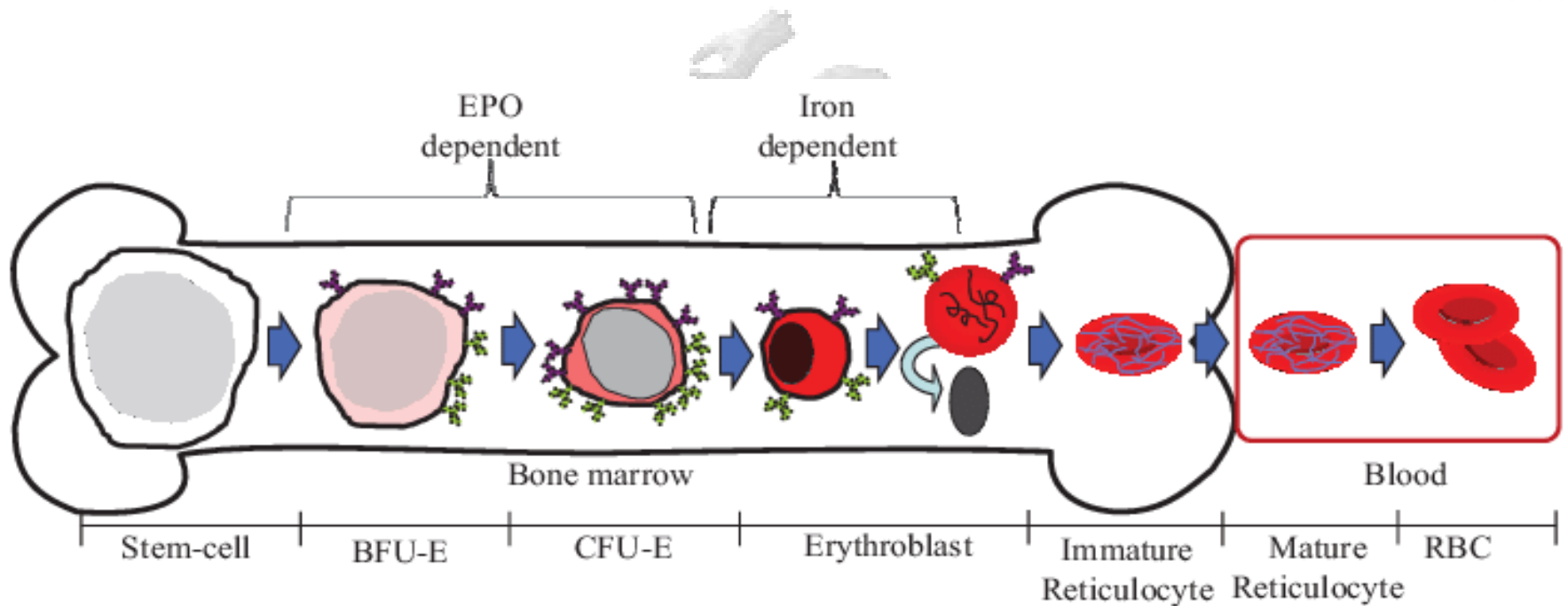
Just a happy family



Just a happy family



Erythropoiese



Reticulocyten!!

- Reticulocytose: beenmerg compenseert
- Reticulopenie: beenmerg kan niet compenseren
 - Vitaminetekorten
 - Gebrek aan voorlopers/verdringen van voorlopers

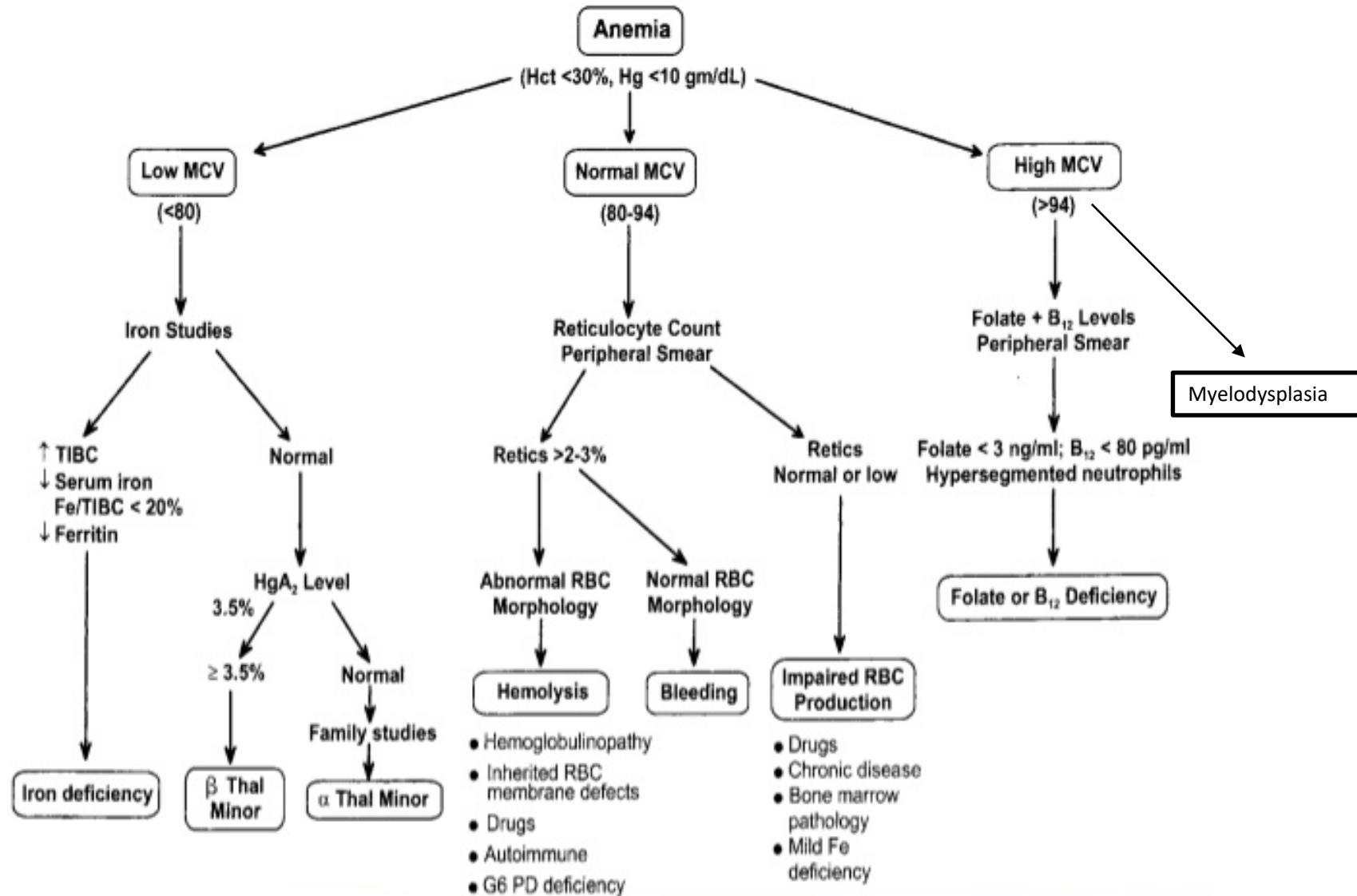
Anemie: WHO definitie

Anaemia is a condition in which the number of red blood cells or their oxygen-carrying capacity is insufficient to meet physiologic needs, **which vary by age**, sex, altitude, smoking, and pregnancy status

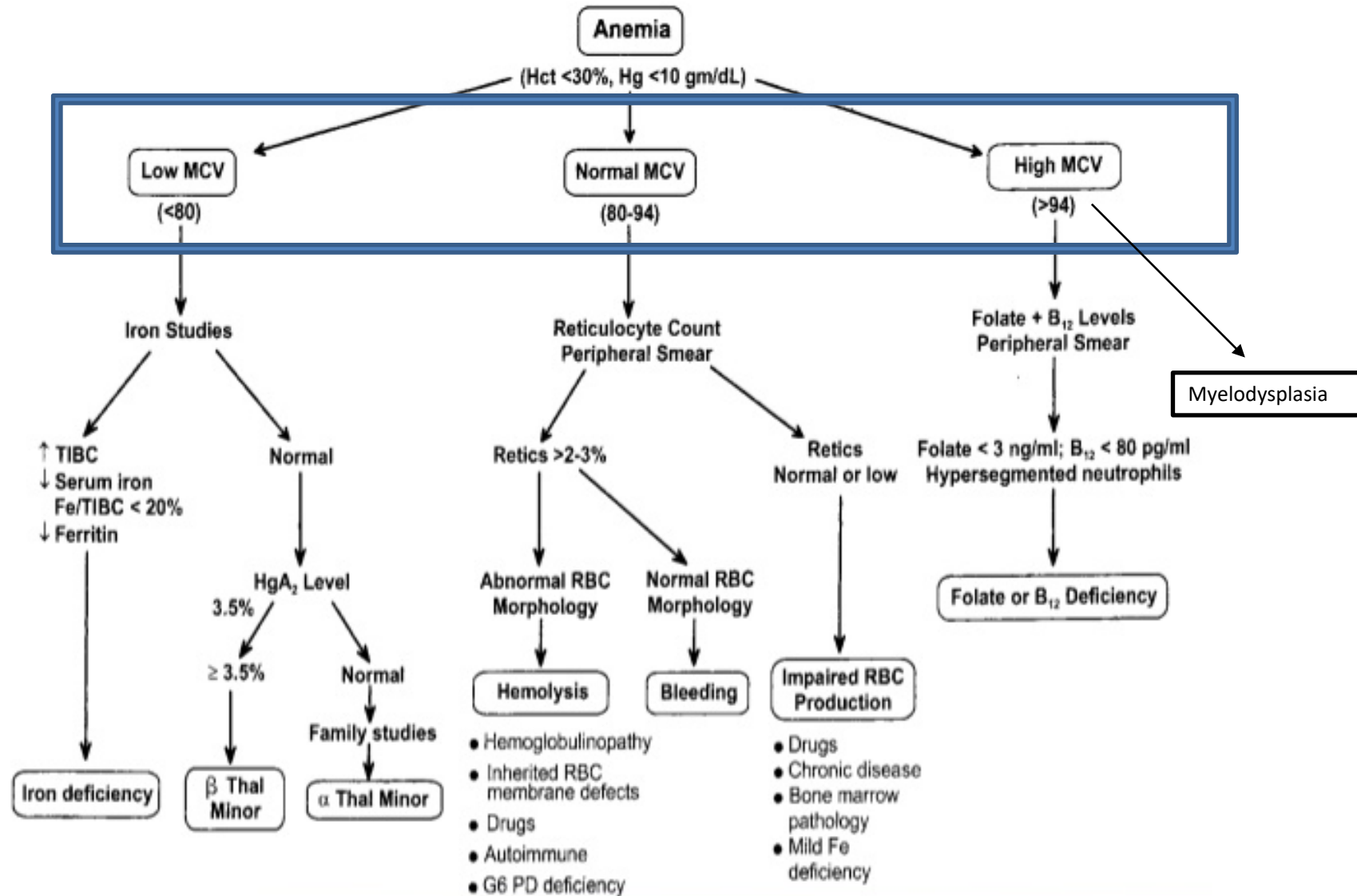
Table 1
Haemoglobin levels to diagnose anaemia at sea level (g/l)[±]

Population	Non -Anaemia*	Anaemia*		
		Mild ^a	Moderate	Severe
Children 6 - 59 months of age	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Children 5 - 11 years of age	115 or higher	110-114	80-109	lower than 80
Children 12 - 14 years of age	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Non-pregnant women (15 years of age and above)	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Pregnant women	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Men (15 years of age and above)	130 or higher	110-129	80-109	lower than 80

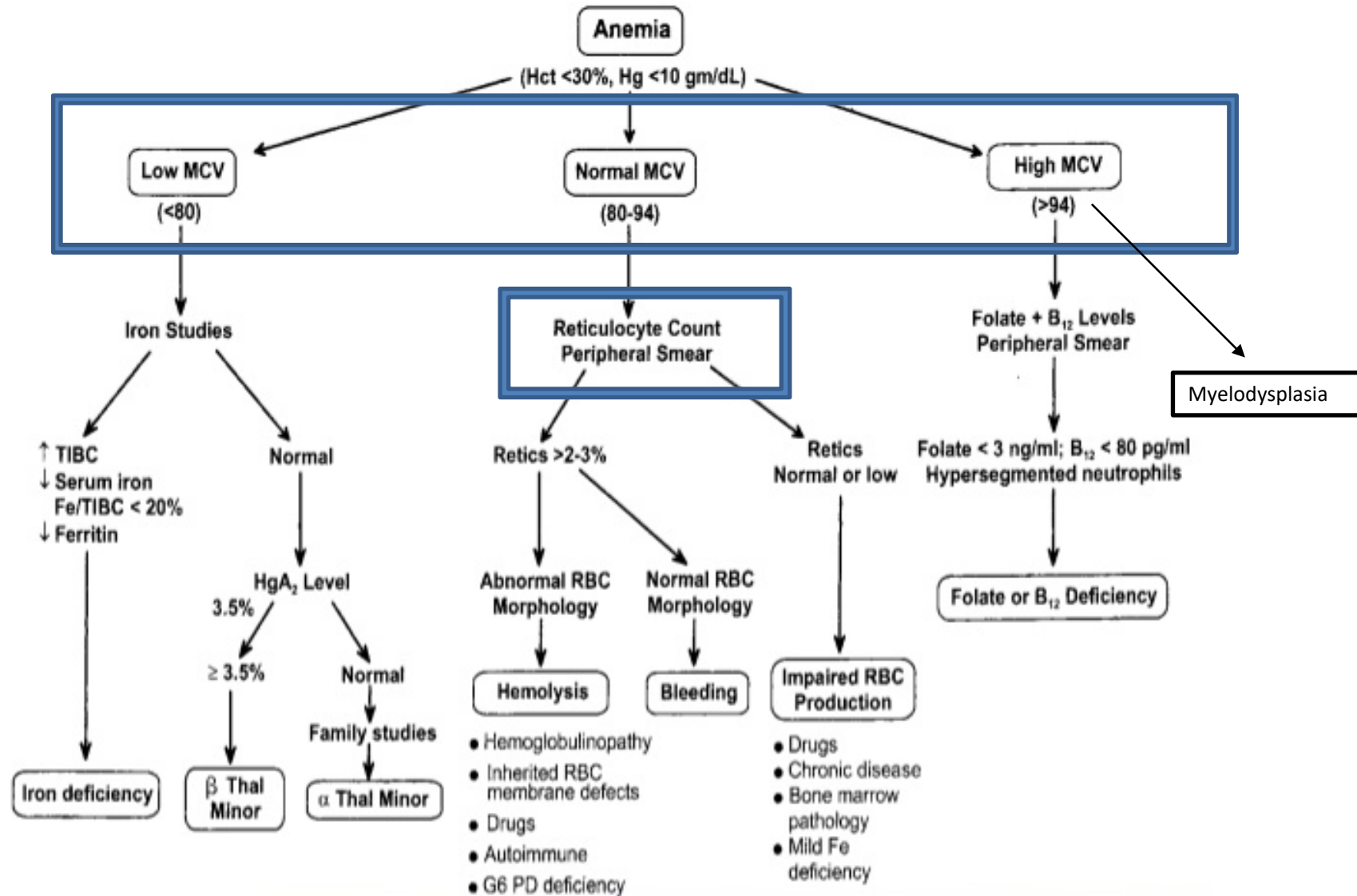
Anemie - flowchart



Anemie - flowchart

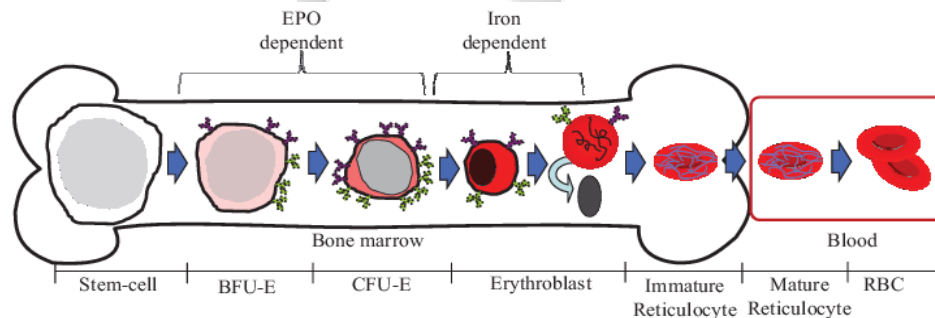


Anemie - flowchart



Labo-parameters to watch

- MCV: mean corpuscular volume: gemiddelde grootte RBC
som gemeten RBC volume/aantal gemeten RBC
- RDW: red cell distribution width: maat voor variatie in volume RBC
anisocytose: grote verschillen in grootte en volume
Opsoren van anemie met gemengde oorzaak (e.g. ijzertekort en myelodysplasie)
- Reticulocyten: kan het beenmerg compenseren voor de anemie?



Ijzer per os

- Altijd te proberen tenzij eerder bewezen malabsorptie!
- Laag hemoglobine = geen strikte indicatie voor intraveneus ijzer!
- Lang genoeg doorgeven (min 2-3 maanden tot ferritine > 100 µg/l)
- Beschikbare preparaten
 - Ijzergluconaat: Losferron[®] (eq ijzer 80mg)
 - Ijzersulfaat: Ferrograd[®]/Ferrogradumet[®] (eq ijzer 105mg); Tardyferon[®] (eq ijzer 80mg)
 - Ijzerpolysacharaat: Ferricure caps[®] (eq ijzer 150mg), Ferricure opl[®] (eq ijzer 100mg/5ml)
 - Ferrimaltol: Ferracru[®] (eq ijzer 30mg)

Ijzer: intraveneus?

- Terugbetalingscriteria
 - Hemo of peritoneaaldialyse
 - Vasculaire malformatie (angiodysplasie)
 - IBD en falen PO behandeling met Hb < 10,5 g/dl
 - Anemie door bewezen en gedocumenteerde malabsorptie
 - Intolerantie aan PO ijzer en persisterende anemie (Hb < 8 g/dl)
 - Zwangeren en ontoereikende substitutie PO (Hb < 9 g/dl)

Tabel 1: Bepaling van de ijzerbehoefte

Hb		Lichaamsgewicht van de patiënt		
g/dl	mmol/l	<35 kg	35 kg - 70 kg	70 kg en zwaarder
<10	<6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10 tot <14	6,2 tot <8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥14	≥8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Max 20mg/kg

Max 1000mg/toediening

Oorzaken chronische malabsorptie

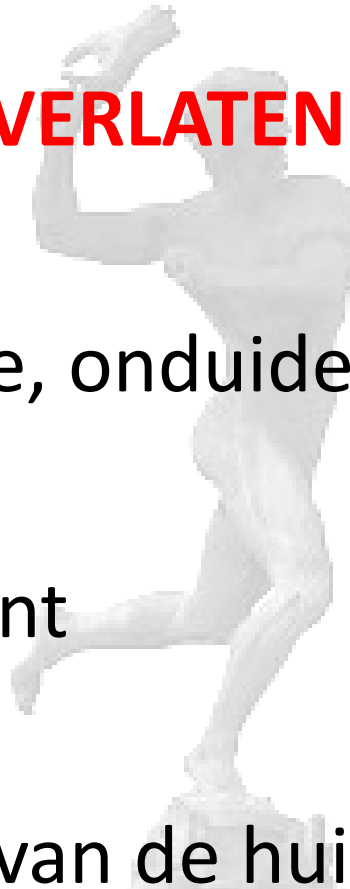
- Bariatrische heelkunde
 - Scopinaro (**caveat ADEK deficiëntie!! Screening!!**)
 - Gastric bypass (bypass duodenum)
 - Sleeve gastrectomie
- Coeliackie, atrofische gastritis
- Helicobacter pylori: chronische kolonisatie +/- gastritis/ulcera
 - Verminderde Fe uptake (mechanisme?)
 - Verhoogd Fe verlies (ulcera)
 - Eradicatie kan leiden tot herstel Fe absorptie (+/- 38%)



Ijzer IM

TE VERLATEN!!!!

- Variabel absorptie, onduidelijke efficiëntie
- Pijnlijk voor patiënt
- Bruinverkleuring van de huid



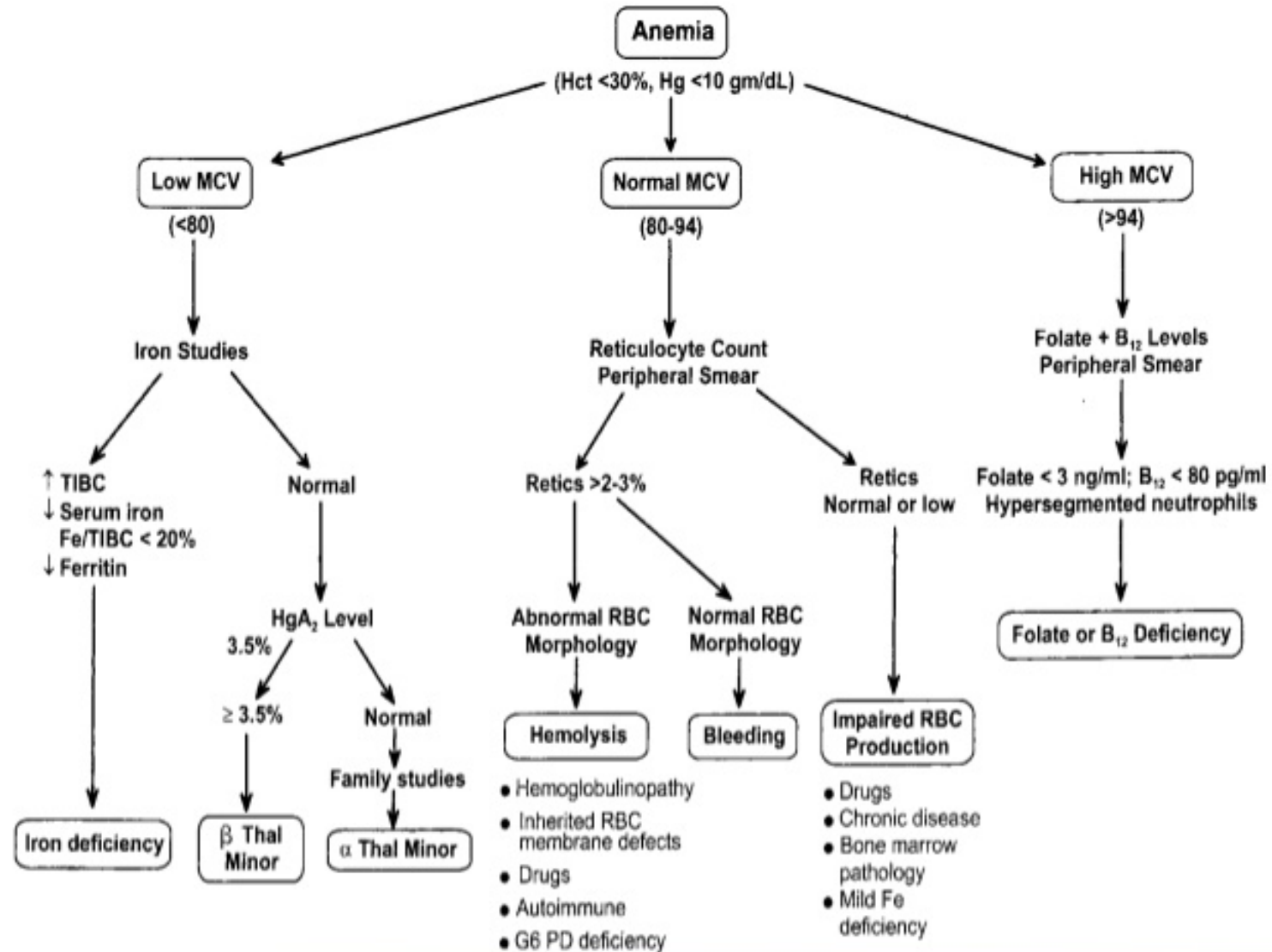


Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

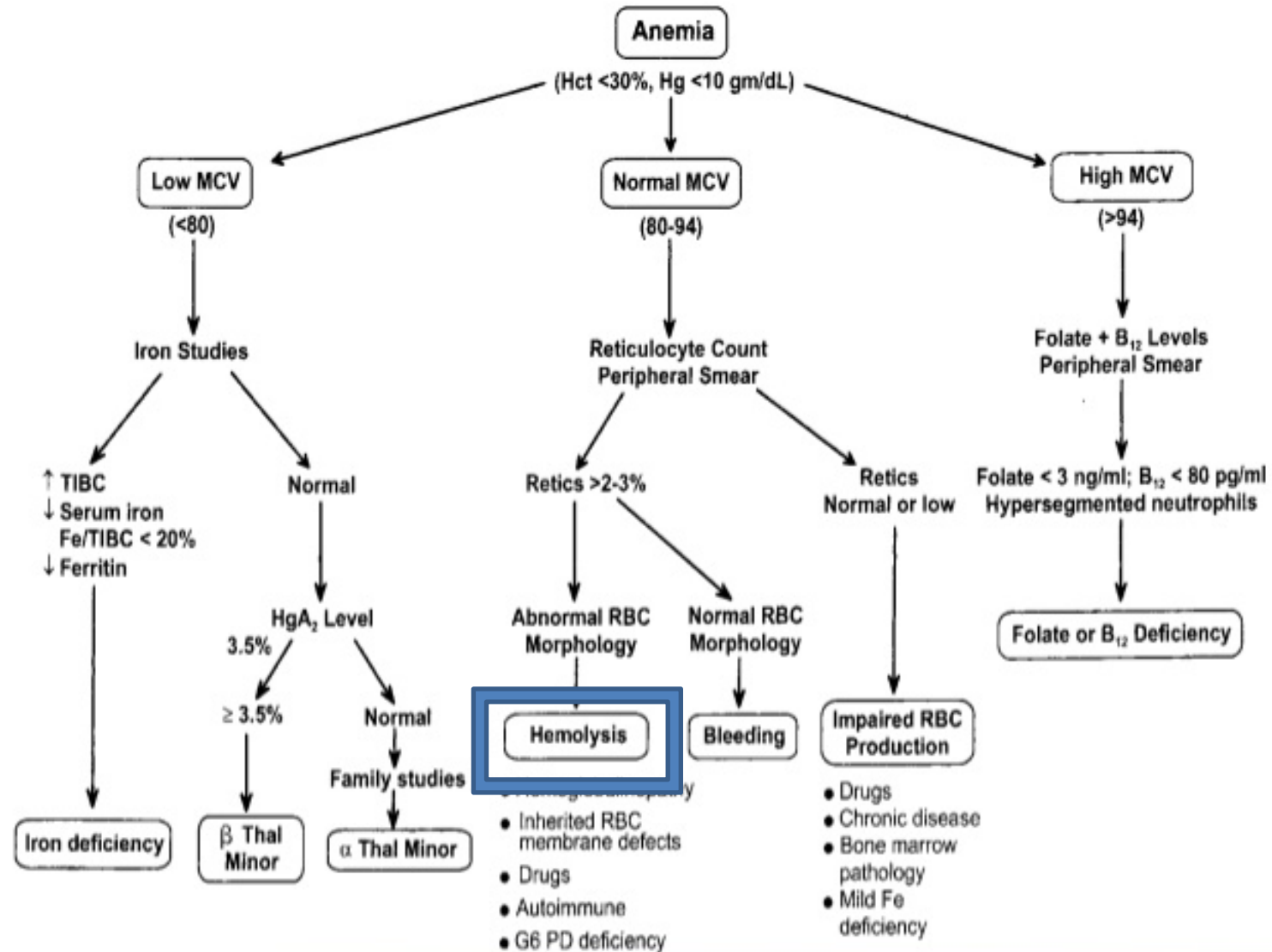
Anemie als 'red flag'



Red flag



Red flag



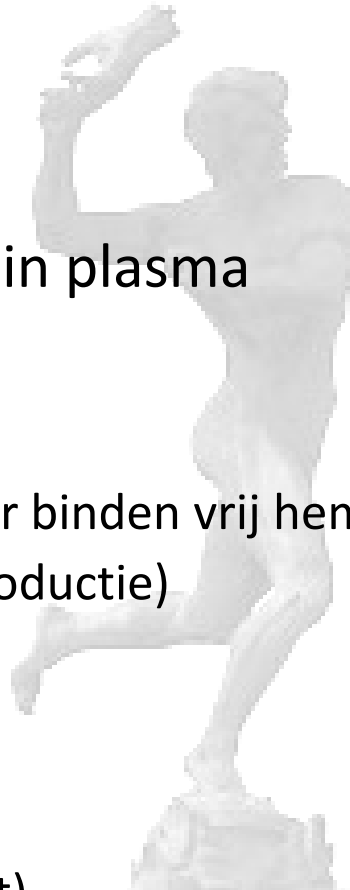
Red flag: hemolyse

- Kenmerken
 - Normocyttaire tot macrocytaire anemie
 - Reticulocytose: beenmerg probeert te compenseren
- Hemolyse-parameters
 - Ongeconjugerd bilirubine: hoog
 - Haptoglobine: laag
 - LDH: hoog
 - Directe Coombs
 - Schistocyten
- Auto-immuun vs niet-auto-immuun



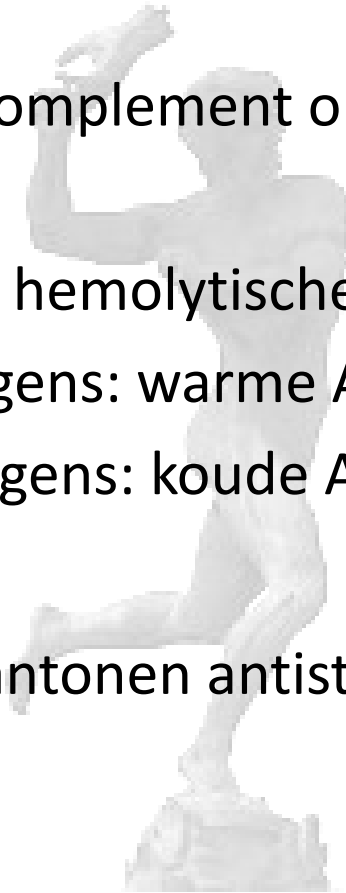
Hemolyse parameter: haptoglobine

- Productie in lever
- Bindt vrij hemoglobine in plasma
- Verlaagd
 - Hemolyse (verbruik door binden vrij hemoglobine)
 - Leverfalen (gedaalde productie)
- Verhoogd
 - Inflammatie
 - Infectie (acute fase eiwit)



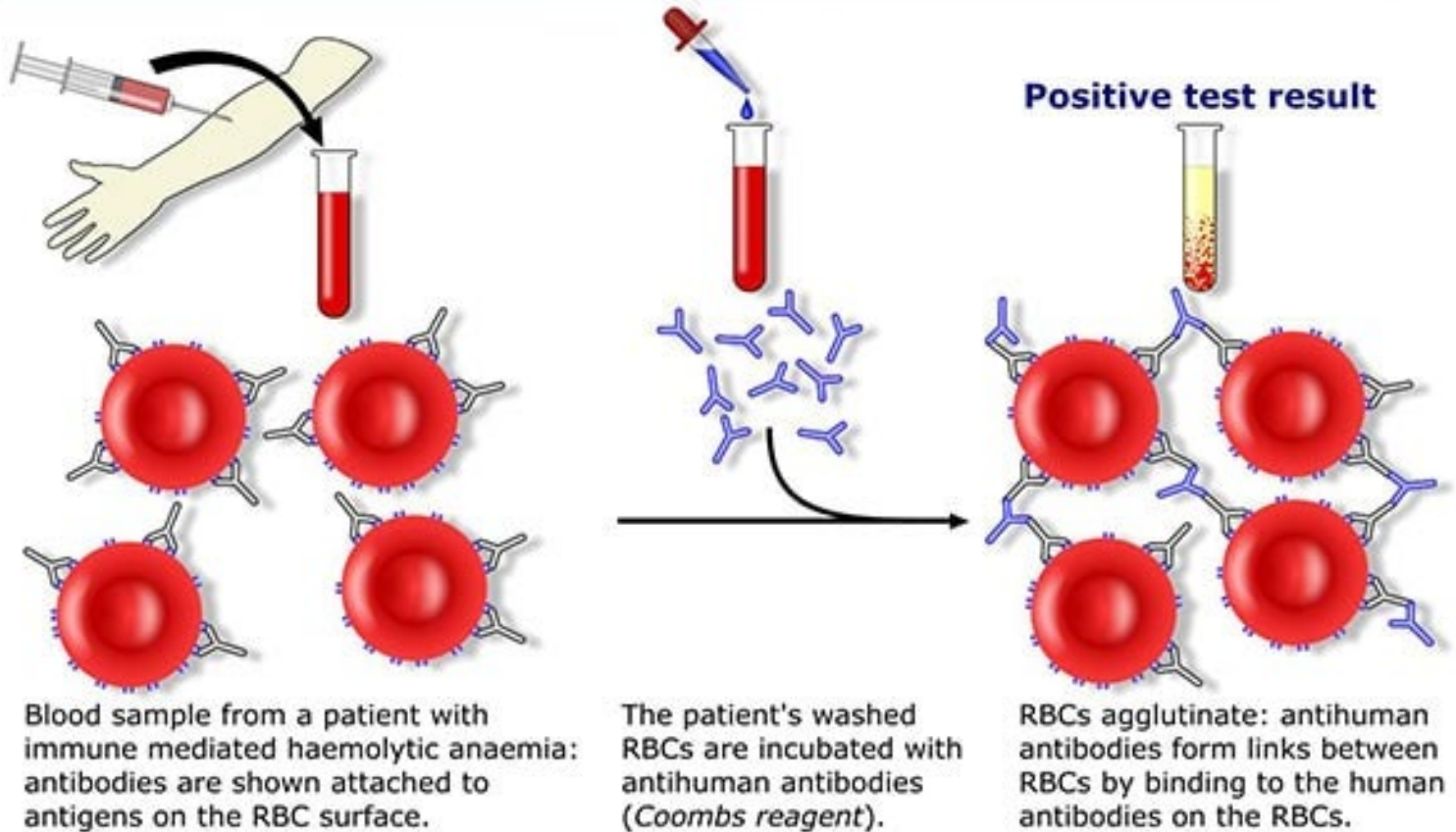
Hemolyse parameter: directe Coombs

- Aantonen antistoffen/complement op RBC
- Positief = auto-immune hemolytische anemie
 - Positief met IgG reagens: warme AIHA
 - Positief met C3d reagens: koude AIHA
- Indirecte Coombs = aantonen antistoffen in serum of plasma cfr kruisproef



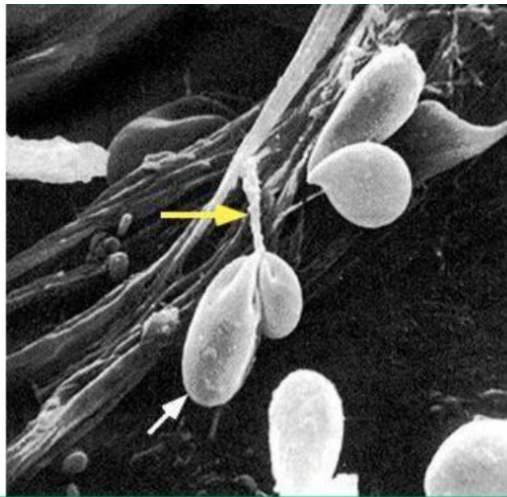
Hemolyse parameter: directe Coombs

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test

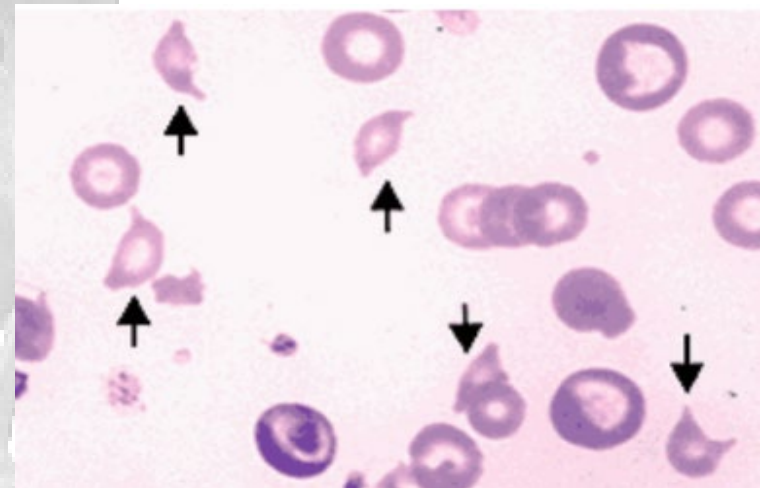


Hemolyse-parameter: schistocyten

- Shistos (Grieks) = verdeeld, deelbaar
- Mechanische beschadiging RBC in circulatie



This scanning electron micrograph shows a red blood cell (white arrow) about to be "quillotined" by a fibrin strand (yellow arrow), produced as a result of intravascular coagulation. This results in the formation of a fragmented red blood cell, termed a schistocyte or "helmet cell."



Cut-off = $7 \times 10^3/l$

TTP-HUS meestal $> 30 \times 10^3/l$

Red flag 1: AIHA

Evidence of hemolysis
(anemia with $\uparrow$ indirect bilirubin, $\downarrow$ haptoglobin, $\uparrow$ reticulocytes)

DAT (Coombs test)

Positive

IgG(+/- C')

$\downarrow$
Warm AIHA

IgM + C'

$\downarrow$
Cold AIHA

Negative

Inherited

$\downarrow$
Blood smear

$\downarrow$
Hereditary spherocytosis
Sickle cell disease
Thalassemia

Acquired

$\downarrow$
Blood Smear

$\downarrow$
? rbc fragments

$\swarrow$
Yes
TTP
DIC
etc

$\searrow$
No
PNH
liver disease
 $\downarrow$ PO4

Red flag 1: AIHA

Evidence of hemolysis
(anemia with $\uparrow$ indirect bilirubin, $\downarrow$ haptoglobin, $\uparrow$ reticulocytes)

DAT (Coombs test)

Positive

Negative

IgG(+/- C')

Warm AIHA

IgM + C'

Cold AIHA

Inherited

Hereditary Spherocytosis
Sickle Cell Disease
Thalassemia

Acquired

Blood Smear

? rbc fragments

Yes
TTP
DIC
etc

No
PNH
liver disease
 $\downarrow$ PO4

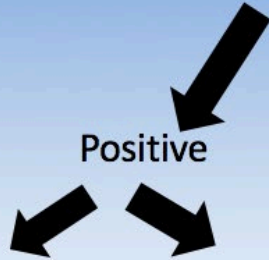
Red flag 1: AIHA

Evidence of hemolysis
(anemia with $\uparrow$ indirect bilirubin, $\downarrow$ haptoglobin, $\uparrow$ reticulocytes)



DAT (Coombs test)

Positive



IgG(+/- C')



Warm AIHA

IgM + C'



Cold AIHA



Auto-immune hemolyse (AIHA)

Autoimmune Hemolytic Anemia			
Warm Type	+/- 80% IgG (IgG + c), IgA	Cold Type	+/- 20% C3d, IgM + c
Idiopathic	+/- 40-50	Idiopathic	
Secondary:	Systemic lupus erythematosus, other connective tissue disorders chronic lymphocytic leukaemia malignant lymphoma ulcerative colitis ovarian teratoma drugs, e.g. methyldopa	Secondary:	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> infectious mononucleosis malignant lymphoma paroxysmal cold hemoglobinuria: rare; may be primary or associated with infection

Agglutinatie op 37°C

Agglutinatie op 4°C

SJAOUNI, KAU

AIHA in the elderly

- Prevalentie in totale populatie 1 – 3 / 100 000
 - Warme AIHA > koude AIHA
 - Idiopathisch in +/- 50%
- Gegevens in oudere patiënten onbestaand
- Case series n = 10 patiënten > 75 jaar met AIHA
 - Oorzaak: primair (n = 3) vs secundair (n=7: CLL, AID, lymfoom, koude agglutinines)
 - 1^e lijns therapie: corticoïden in alle patiënten
 - Falen 1^e lijns therapie 2/10
 - Mortaliteit 2/10

AIHA behandeling

- **WARM**
 - Corticoïden: 1-2 mg/kg
 - Transfusie zo nodig
 - Foliumzuur 5mg/dag
 - Behandeling onderliggende oorzaak
 - Trombose-profylaxe!
 - Tweedelijsbehandeling bij idiopathische AIHA
 - Mabthera (Rituximab)
 - Endoxan, Imuran
 - Splenectomie
- **KOUD**
 - Beantwoordt slecht/niet aan corticoïden
 - 'Keep it warm': vermijden van koude
 - Transfusie zo nodig: bloedverwarmer!
 - Foliumzuur 5mg/dag
 - Mabthera (Rituximab): monoklonaal AL tegen CD20 op B-cellen



Red flag 2: TTP

Evidence of hemolysis
(anemia with $\uparrow$ indirect bilirubin, $\downarrow$ haptoglobin, $\uparrow$ reticulocytes)

↓
DAT (Coombs test)

Positive

IgG(+/- C')

↓
Warm AIHA

IgM + C'

↓
Cold AIHA

Negative

Inherited

↓
Blood smear

↓
Hereditary spherocytosis
Sickle cell disease
Thalassemia

Acquired

↓
Blood Smear

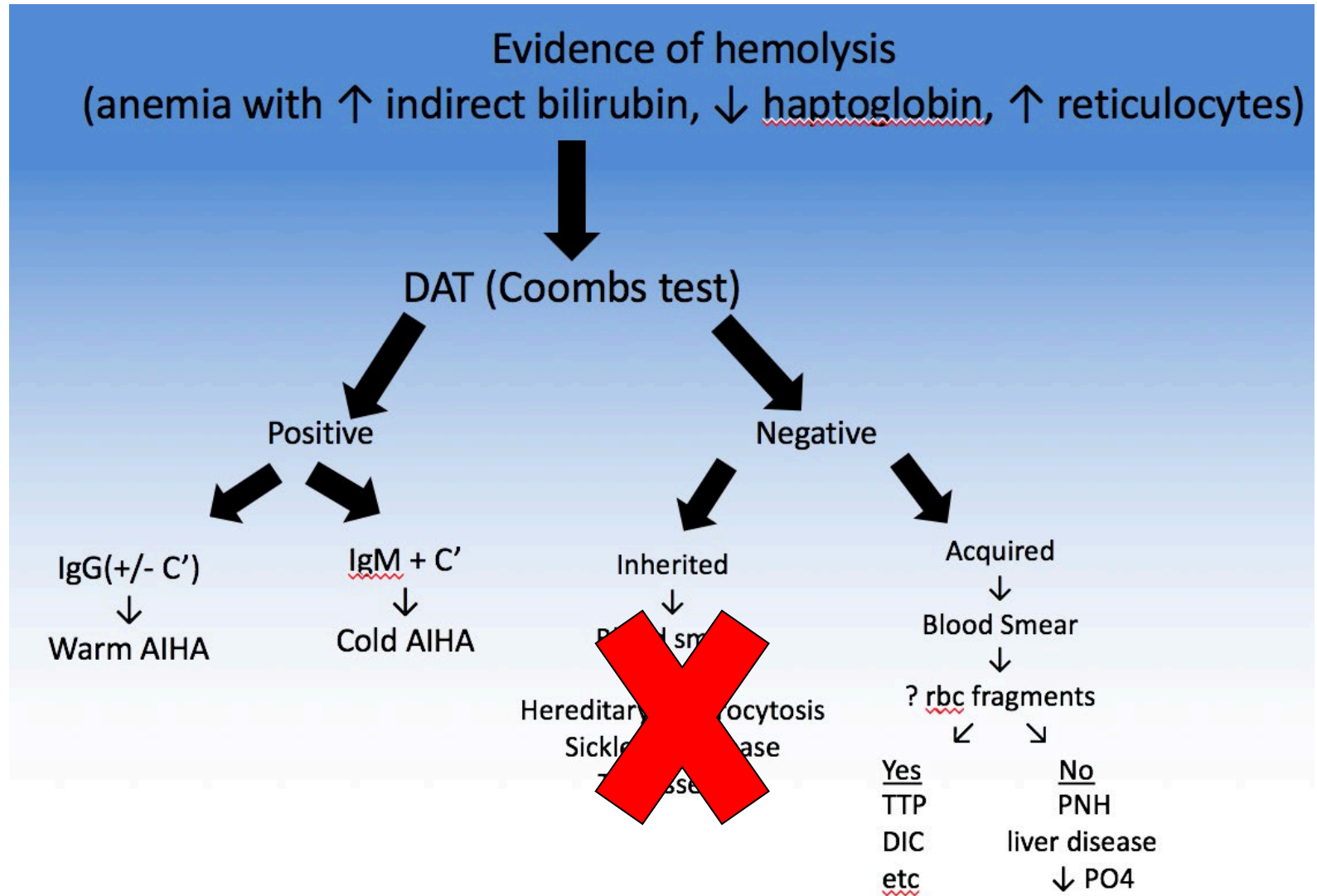
↓
? rbc fragments

Yes
TTP
DIC
etc

No
PNH

liver disease
↓ PO4

Red flag 2: TTP



Red flag 2: TTP

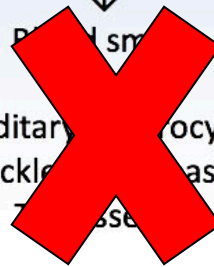
Evidence of hemolysis
(anemia with $\uparrow$ indirect bilirubin, $\downarrow$ haptoglobin, $\uparrow$ reticulocytes)

↓
DAT (Coombs test)

Negative

Inherited

↓
Blood Smear
Hereditary spherocytosis
Sickle cell disease
Thalassemia



Acquired

↓
Blood Smear

↓
? rbc fragments

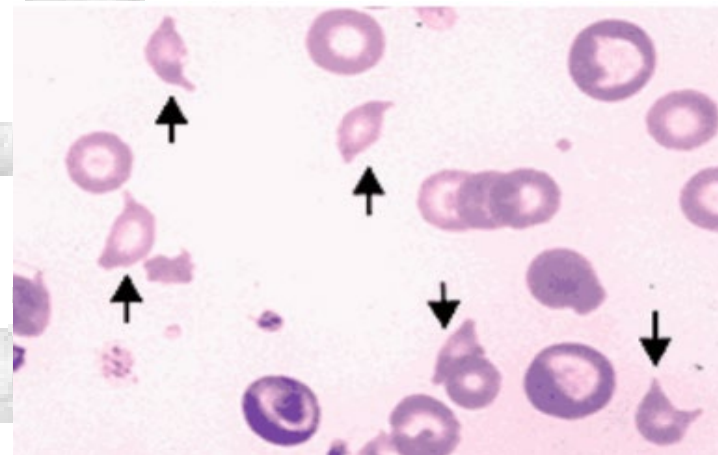
Yes
TTP
DIC
etc

No
PNH

liver disease
↓ PO4

TTP-HUS

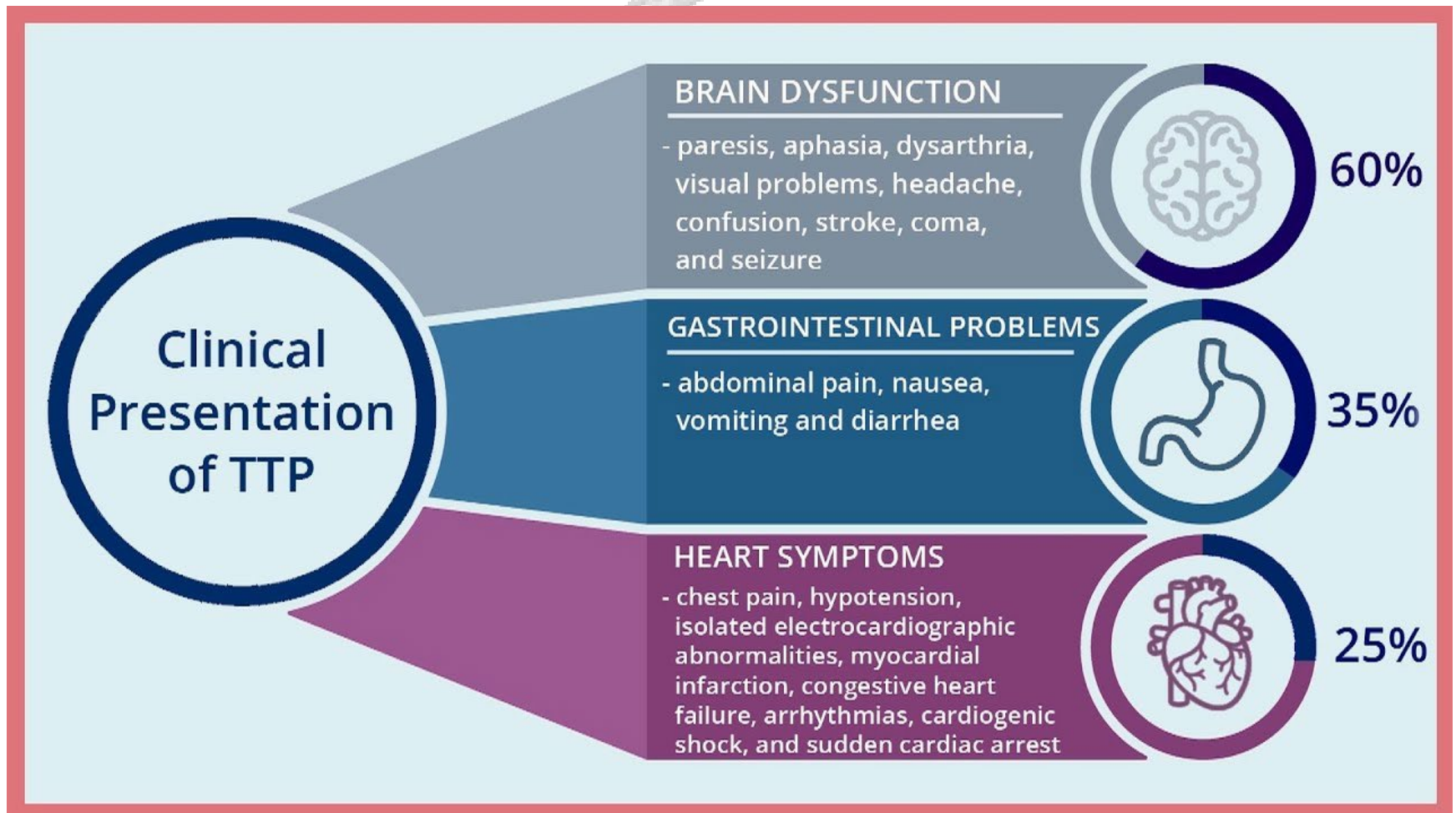
- Trombotische trombocytopenische purpura – hemolytische uremisch syndroom
- Niet-autoimmune hemolytische anemie met schistocytten
 - Congenitaal (zeer zeldzaam)
 - Verworven
 - Infectie (EHEC)
 - Zwangerschap
 - Medicatie
 - Maligniteit
 - Systeemziekte
 - Idiopathisch



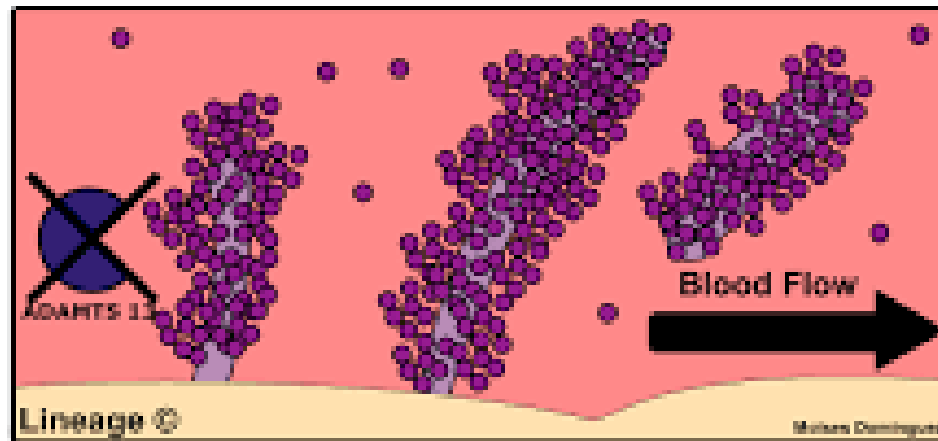
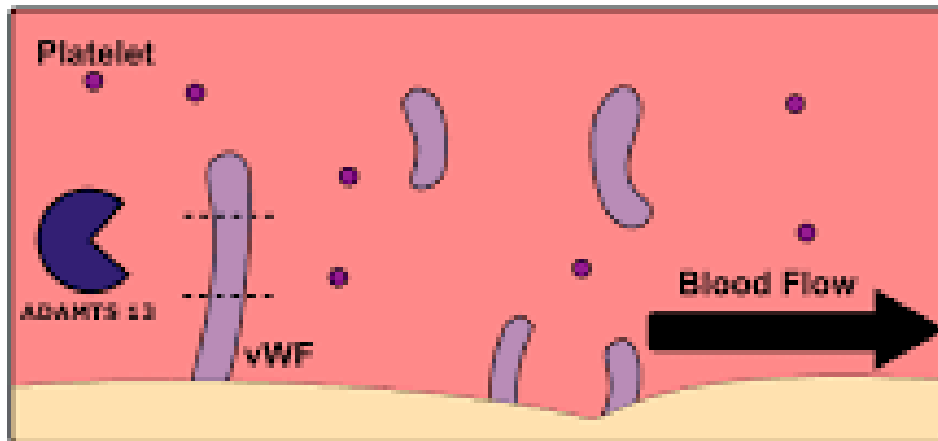
TTP kliniek



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen



And then he created ADAM...



Labo	Resultaat
TRC	Laag
Hb	Laag
Reticulocyten	Hoog
LDH	Hoog
Haptoglobine	Laag
Bilirubine ongeconjugueerd	Hoog
Creatinine	Hoog
ADAMST13	< 5-10%

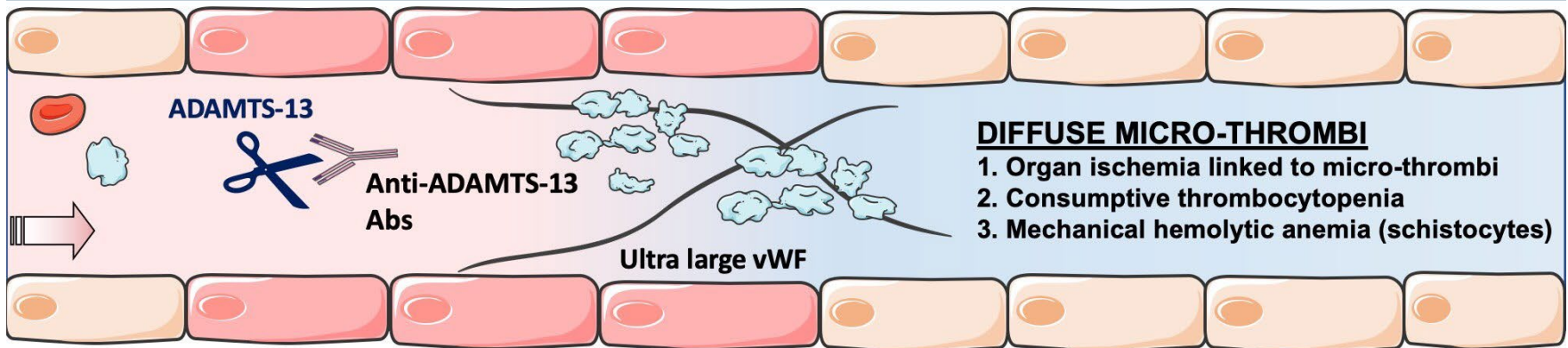
Auto-antilichamen tegen ADAMST13 → dalen van concentratie → ontstaan van VWF multimeren

TTP behandelning

Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in 2020

by Raphaël Cauchois

Internist Academy
2020



Diagnosis of TTP

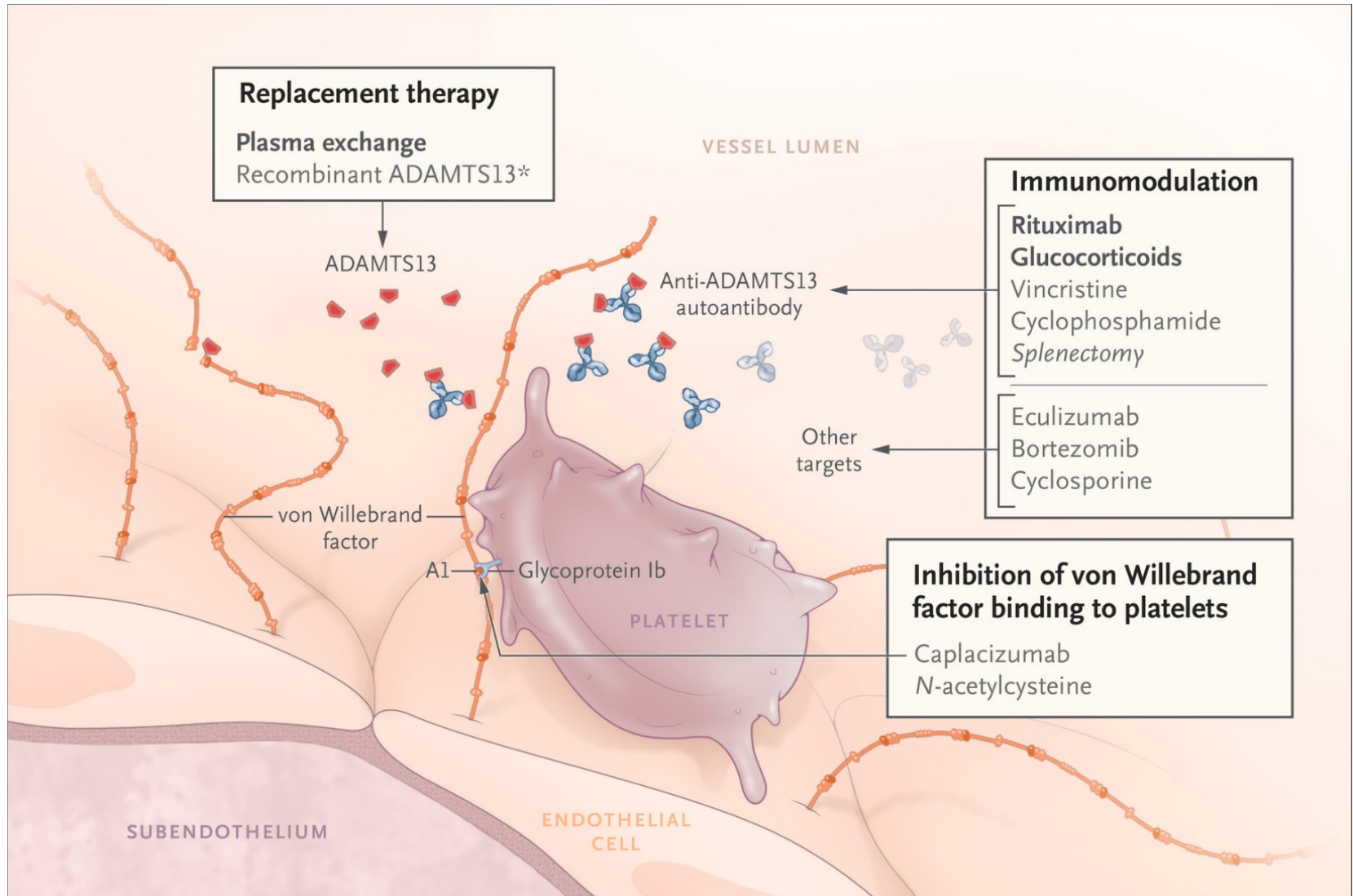
- Rare and severe, ADAMTS13 deficiency
- Autoimmune >> genetic
- Distinguish TTP from other TMA:
 - Thrombotic microangiopathy without other condition (vs. secondary TMA)
 - Platelets < 30 G/L (vs. HUS)
 - Serum creatinin < 200 µmol/L (vs. HUS)
- Contact reference centers

Traitement du PTT

1. Consider admission to the ICU (age, LDH, troponin)
 2. Contraindication to platelets transfusion
 3. **Daily plasma exchanges (PLEX) +++**
 4. **Rituximab (scheduled on day 1, 4, 8 and 15)**
 5. **Caplacizumab as soon as TTP is diagnosed, in combination with PLEX and RTX**
 6. Short-term glucocorticoids
 7. Folic acid supplementation (5-10 mg/day)
- (Future: recombinant ADAMTS13 ?)

HUS : Hemolytic and Uremic Syndrome

TTP behandelend



Red flag TTP-HUS

- Triade anemie (+ hemolyse), trombopenie en nierinsufficiëntie = TTP tot tegendeel bewezen
- Onbehandeld: mortaliteit 100%!
- Behandeling met plasmaferese tot tegendeel bewezen of diagnose bevestigd en herstel ingezet
- Nieuwe behandelingsmogelijkheden: Rituximab + Caplacizumab = veelbelovend





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Unexplained anemia of the elderly



Anemie: WHO definitie

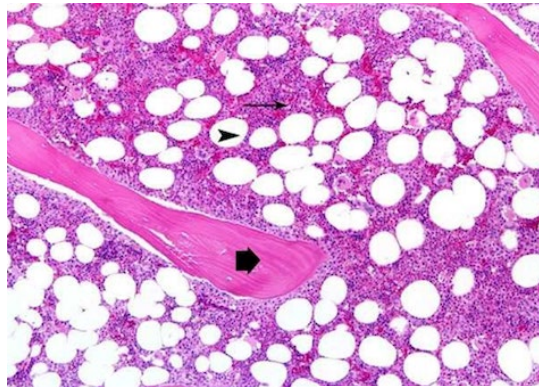
Anaemia is a condition in which the number of red blood cells or their oxygen-carrying capacity is insufficient to meet physiologic needs, **which vary by age**, sex, altitude, smoking, and pregnancy status

Table 1
Haemoglobin levels to diagnose anaemia at sea level (g/l)[±]

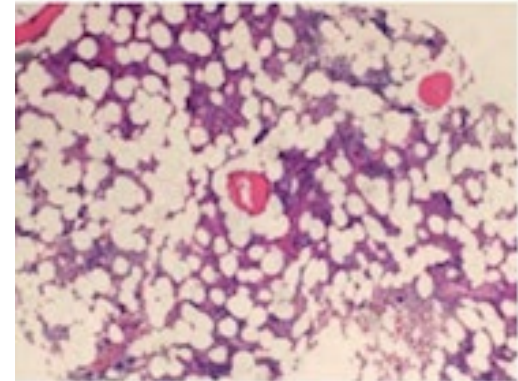
Population	Non -Anaemia*	Anaemia*		
		Mild ^a	Moderate	Severe
Children 6 - 59 months of age	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Children 5 - 11 years of age	115 or higher	110-114	80-109	lower than 80
Children 12 - 14 years of age	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Non-pregnant women (15 years of age and above)	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Pregnant women	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Men (15 years of age and above)	130 or higher	110-129	80-109	lower than 80

Hematopoiesis in de oudere patient

- Afname in BM cellulariteit $\approx$ leeftijd



35 jaar

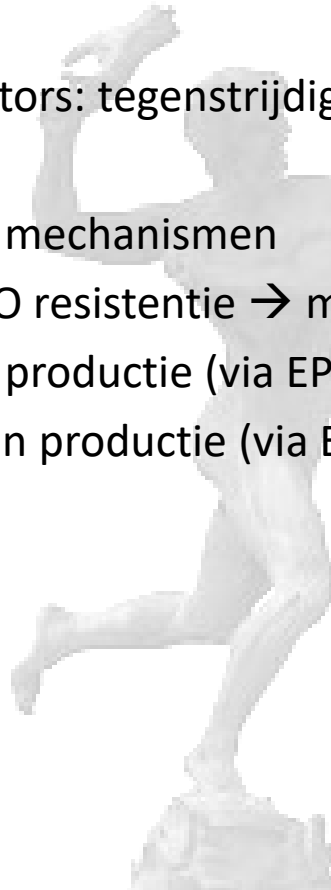


75 jaar

- Maar toename in aantal HSC (hematopoietische stamcellen)
 - DNA schade $\rightarrow$ mutaties
 - Minder fit (tragere engraftment)
 - Myeloïde bias
 - Soms x 2 tot 3 (compensatie voor verlies in functie?)

Erythropoiese in de oudere patiënt

- Wijziging in erythroïde progenitors: tegenstrijdige data
- Wijziging in humorale controle mechanismen
 - Waarschijnlijk relatieve EPO resistentie → meer EPO nodig
 - Verminderde testostosterone productie (via EPO)
 - Verminderde groeihormoon productie (via EPO)
 - Chronische inflammatie



Erythropoiese in de oudere patiënt

- Wijziging in erythroïde progenitors: tegenstrijdige data
- Wijziging in humorale controle mechanismen
 - Waarschijnlijk relatieve EPO resistentie → meer EPO nodig
 - Verminderde testostosterone productie (via EPO)
 - Verminderde groeihormoon productie (via EPO)
 - Chronische inflammatie

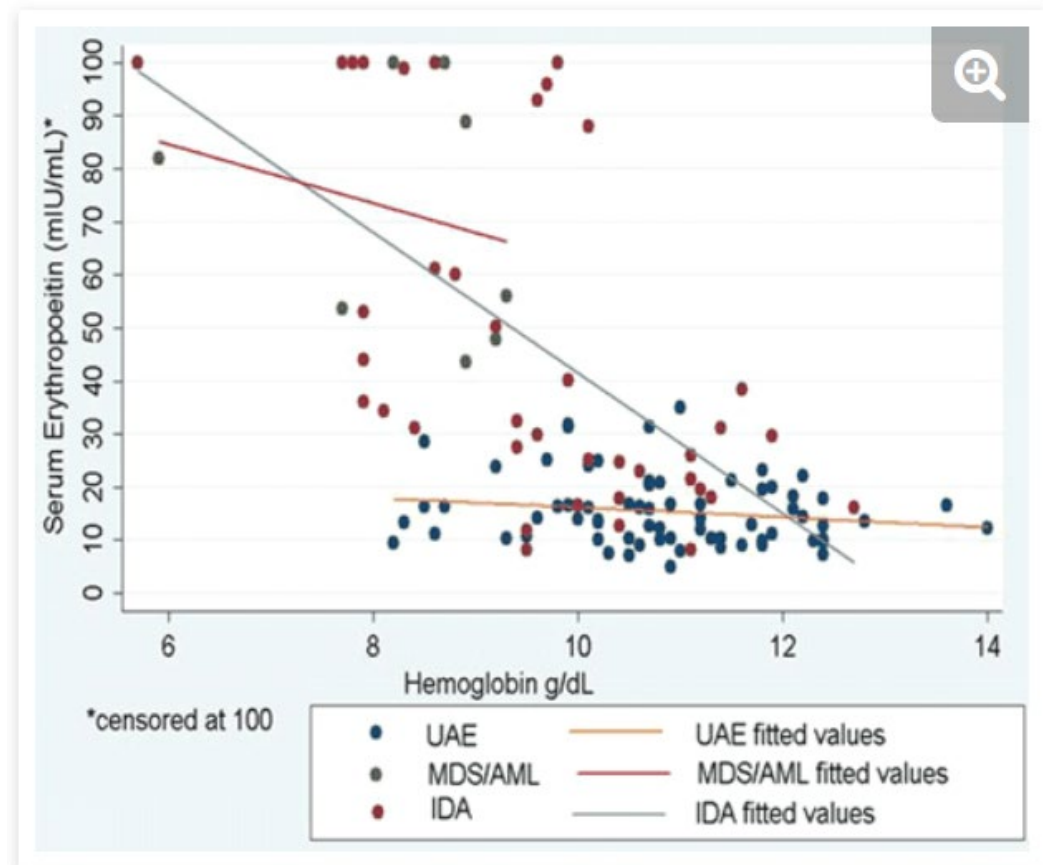
→ AUE = anemia of unknown etiology

AUE: rol van EPO

Prospectieve studie n = 174

- > 65 jaar
- Hb < 13g/dl man of < 12 g/dl vrouw
 - Transfusienood in 17%
- Verklaring anemie
 - Hematologische maligniteit: 7,5%
 - Ijzerdeficiëntie 25%
 - AUE 43.7%

EPO significant onderdrukt in AUE (niet verklaard door nierinsufficiëntie)



AUE in the elderly: ESA?

- Rol van ESA: Gowanlock et al
 - Retrospectieve studie n = 570 patiënten > 60 jaar met anemie (WHO definitie)
 - Behandeling met EPO in n = 113
- 4 diagnostische groepen: CKD, MDS, AUE en andere
- Resultaten
 - Betere respons op ESA in CKD en AUE groep
 - Endogeen EPO < 200 U/l = predictief voor betere respons op ESA

Diagnostic group/predictor	N	Response [no. (%)]	Logistic regression models [Odds ratio (95% CI)]	
			Unadjusted	Adjusted for EPO
Chronic Kidney Disease	13	7 (54)	4.2 (0.96 - 18.3) ^b	3.6 (0.82 - 15.9) ^b
Myelodysplastic Syndrome	46	12 (26)	1.3 (0.39 - 4.2)	1.6 (0.47 - 5.5)
Anemia of Unknown Etiology	19	9 (47)	3.2 (0.85 - 12.4) ^b	3.3 (0.84 - 13.0) ^b
Other Etiology	23	5 (22)	Ref.	Ref.
EPO < 200 IU/L	-	-	-	9.3 (1.1 - 75.4) ^a

Unexplained anemia of the elderly (UAE)



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

- In 30% van de oudere patiënten blijft anemie onverklaard
- Uitsluitingsdiagnose
- Onderliggend oorzaak = EPO gedreven
 - Vaak lage waarden onafhankelijke van nierfunctie of ernst anemie
 - Factor EPO resistentie
- Goede respons op ESA doch niet terugbetaald





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Take home messages



Algemeen

- Belangrijke elementen in de interpretatie van anemie
 - MCV
 - RDW
 - Reticulocyten
- Hemolyse = RED FLAG
 - Reticulocyten
 - Haptoglobine
 - Bilirubine
 - Directe Coombs → onderscheid autoimmuun/niet-autoimmuun
 - Schistocyten → TTP?



Ijzerdeficiëntie

- PO substitutie: vrije keuze preparaat
 - Altijd 1^e keuze tenzij gedocumenteerde malabsorptie
 - Lang genoeg doorgeven
- IM toedieningen te verlaten
- IV toedieningen
 - Malabsorptie
 - Intolerantie ijzer EN Hb < 8 g/dl
 - Angiodysplasie



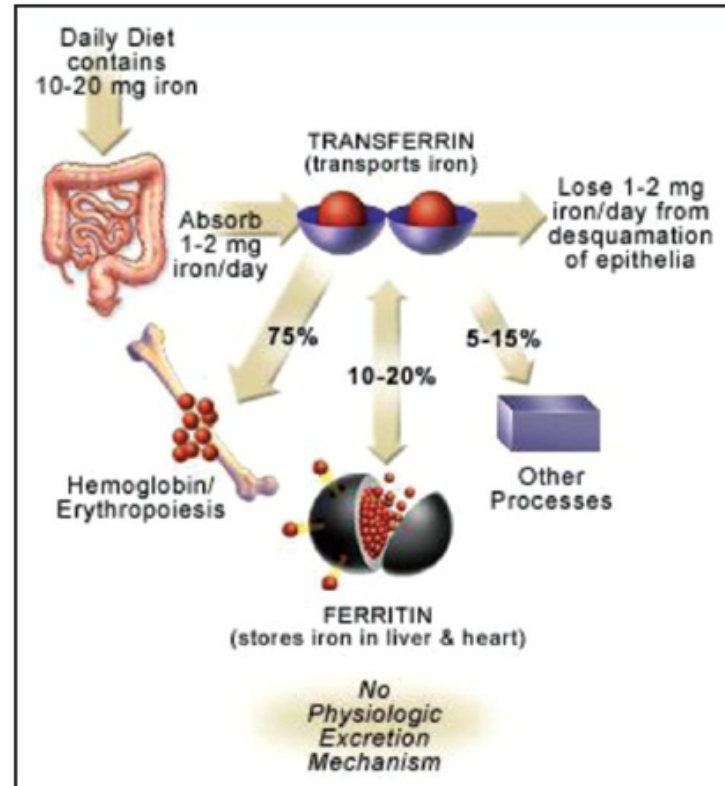
UAE

- In 30% van de oudere patiënten blijft anemie onverklaard
- Uitsluitingsdiagnose
- EPO gedreven
 - Lage endogene spiegel ongeacht nierfunctie
 - EPO resistentie
- Goede respons op ESA doch niet terugbetaald



Extra

- ❑ **SerumFe**
 - ❑ Variatie ochtend - avond
 - ❑ Variatie dag - dag
 - ❑ GEEN GOEDE PARAMETERS
- ❑ **Transferrine:**
 - ❑ Transporteert Fe in bloed
- ❑ **Transferrine saturatie:**
 - ❑ Fe gebonden aan transferrine
 - ❑ Serumijzer/transferrine
- ❑ **Ferritine**
 - ❑ Opslag ijzer in macrofagen van RES en lever
 - ❑ 1 molecule bindt 4000-5000 Fe atomen
 - ❑ AFP
- ❑ **Hepcedine**
 - ❑ Centrale rol in ijzerregulatie/opname in darm
 - ❑ Daalt bij Fe-anemie/hypoxie
 - ❑ Stijgt bij inflammatie



extra



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen



	Ijzergebrek	Chronische ziekte	Thalassemie	Hemochromatose
MCV	Laag	Normaal	Zeer laag	Normaal
Ijzer	Laag	Laag	Normaal	Hoog
Transferrine	Hoog	Laag	Variabel	Normaal
Transferrine saturatie	Laag	normaal	Normaal	Hoog > 45%
Ferritine	Laag	Hoog	Normaal	Hoog



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen



DANK VOOR JULLIE AANDACHT!

PAUZE



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen





MGUS

Huisarts Dr. Jasna Peeters
Hematoloog Prof. Dr. Sébastien Anguille
(UZA)



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Casus

Vrouw, 72 jaar, vermoeidheid



Casus

Achtergrond

– Voorgeschiedenis

- Hypothyroidie
- OCD

– Medicatie

- L-thyroxine 50 mcg
- Alprazolam zo nodig



Casus

Anamnese

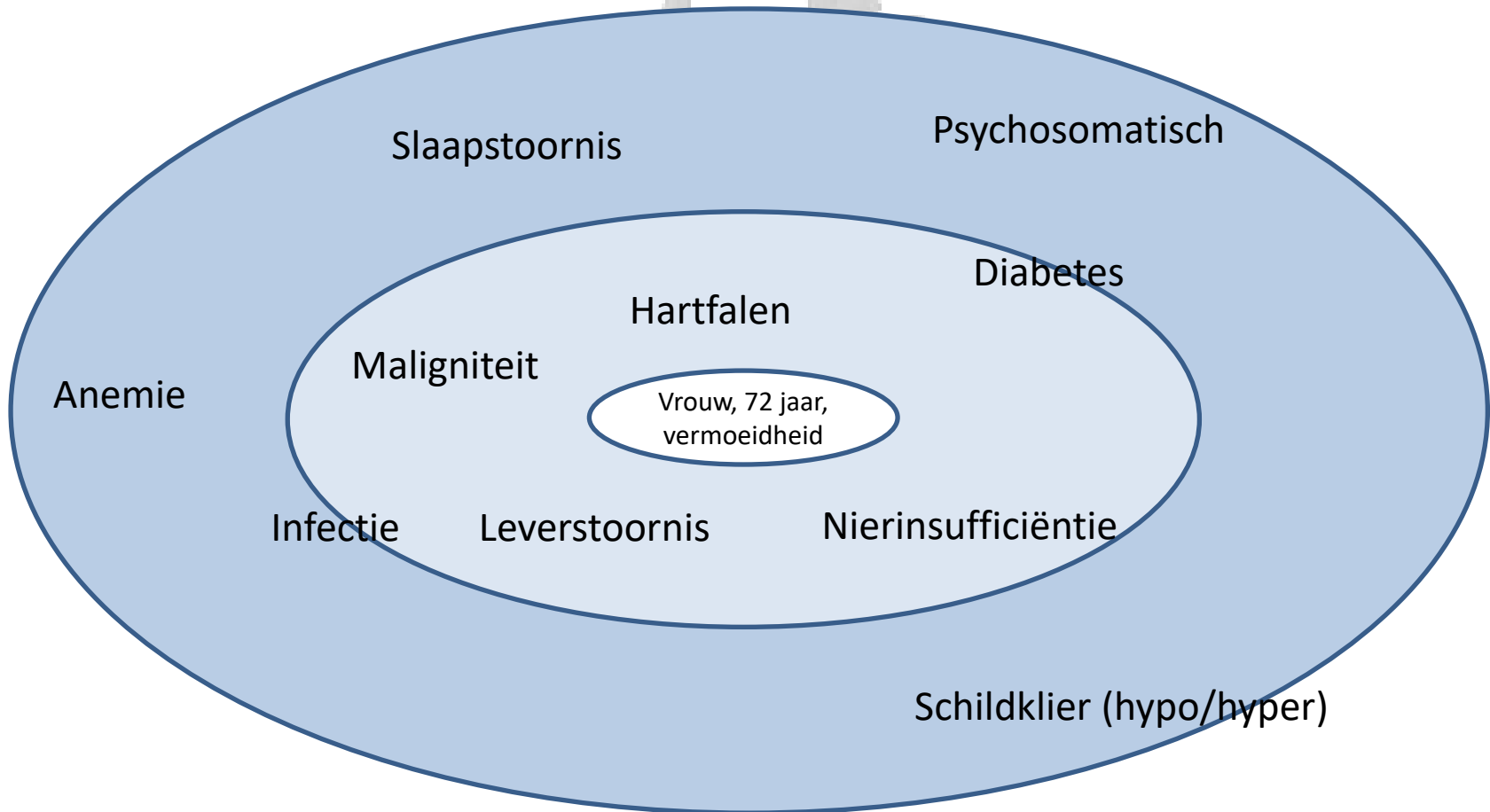
- Aanmeldingsklacht : uitgesproken vermoeidheid
 - Sinds enkele weken
 - Vooral vanaf namiddag/avond
 - Onvermogen om nog dagdagelijkse taken uit te voeren
- Systeemanamnese
 - Negatief
 - Geen andere klachten
 - Geen B-symptomen
 - Geen koorts, vermagering, nachtzweeten



Diagnostisch Landschap



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Casus

Klinisch onderzoek

- Bloeddruk 125/85
- Geen koorts
- Normale cor/long auscultatie
- Geen oedemen

Beleid

- Bloedname



Casus



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Bloedname (algemeen)		
Hemoglobine	12,6	N
Leukocyten	4910 (normale formule)	N
Thrombocyten	181 000	N
Ijzer	79	N
Transferrine	2,6	N
Ferritine	57	N
Vit B12	404	N
Foliumzuur	4,9	N
eGFR	>60	N
ASAT	19	N
ALAT	20	N
TSH	0,40	N
vrij T4	15	N



Casus



Eiwitten		
Eiwit totaal	79 g/L	64-83

Eiwitelektroforese			
Albumine elektroforese	62,2 %	N	54,8 – 66,1
Albumine	49 g/L	+	32-46
Alfa-1-globuline elektroforese	2,6 %	-	2,9 – 5,9
Alfa-2-globuline elektroforese	6,4 %	-	7,1 – 13,8
Beta-globuline elektroforese	17,4	+	7,9 – 13,7
Gamma-globuline elektroforese	11,4 %	N	11,1 – 18,8

Besluit : verhoging of abnormale vorm van de beta-fractie kan wijzen op monoclonaal immuunglobuline. Indien nieuwe bevinding is immuunfixatie aangewezen (paraproteïne?)

Casus

Verder beleid : doorverwijzing hematoloog

- Bijkomende onderzoeken
 - Normale flowcytometrie (geen abnormale B/T/plasmacel/+blasten populatie)
 - CT kahler skelet normaal
 - Calcium : 2,39 mmol/L (N)
- Diagnose IgA MGUS
 - IgA lambda
 - Laag intermediair risico
 - Paraproteïne < 15 g/L - IgG normaal - vrij kappa/lambda verhouding normaal
- Opvolging
 - Controle na 6 maanden
 - CRAB symptomen opvolgen



Vragen

Wat is nu eigenlijk MGUS?

- Verschil MM/Waldenström/... ?
- Paraproteïne?

MGUS vaak toevalsvondst

- Eiwit elektroforese niet standaard als huisarts
 - Vaak aanvullend bij anemie/hypercalciëmie
 - » Maar dan per definitie al geen MGUS meer
 - ‘gemiste diagnose’?
- In sommige gevallen wel routinematig?
 - Specifieke klachten?
 - Of vanaf bepaalde leeftijd?

Vragen

Verdere oppuntstelling MGUS?

- Bloedname?
- Urine?
- Beeldvorming?
⇒ Huisarts of hematoloog?

Opvolging?

Risico op evolutie van 'pre-maligne' naar maligne?





Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS)

Prof. Dr. Sébastien Anguille
UZA/UAntwerpen

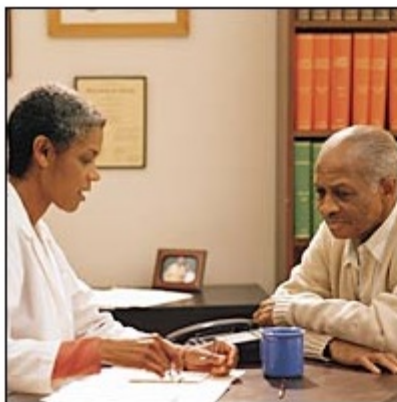




FIVE THINGS TO KNOW ABOUT...

Monoclonal gammopathy of undetermined significance

May 21, 2013



© 2013 Thinkstock

Affecting almost 10% of men over 80 years of age, monoclonal gammopathy of undetermined significance is common. It may evolve into multiple myeloma or other B cell malignancies — but not in everyone. Anguille and Bryant emphasize that risk stratification is important to determine who is at high risk of malignancy and describe how they should be monitored. [Full article](#)

[MORE PRACTICE](#)



Voor meer informatie:

| Anguille & Bryant, CMAJ 2013.

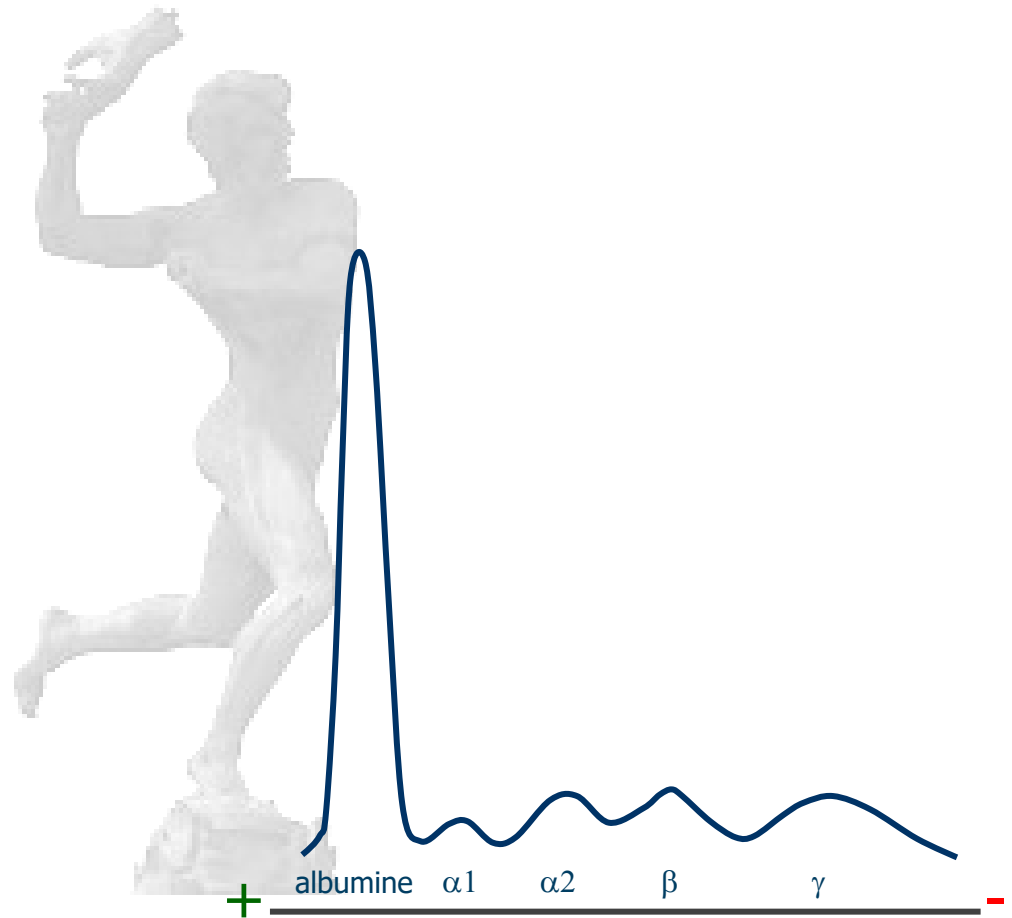


Monoclonal gammopathy of undetermined significance is a diagnosis of exclusion

The condition, also known as benign monoclonal gammopathy, is characterized by the presence of a monoclonal immunoglobulin or light chain on immunofixation of the patient's serum or urine.^{1,2} Such a diagnosis can only be considered if underlying causes, most notably multiple myeloma, are excluded (Appendix 1, available at www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.122090/-/DC1).¹ Because monoclonal immunoglobulins may be transient, this condition should only be diagnosed if they persist.

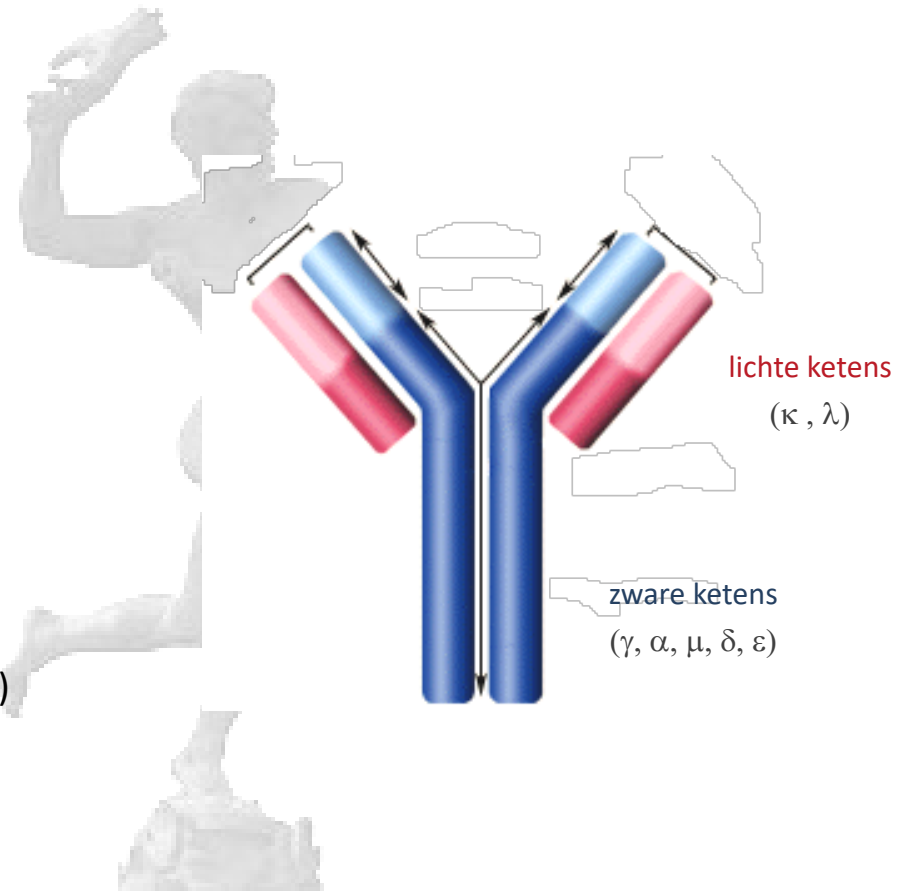
Update 1

- De eiwitelektroforese
 - Albumine (~2/3)
 - $\alpha 1$
 - $\alpha 1$ -antitrypsine
 - $\alpha 1$ -zuur-glycoproteïne
 - $\alpha 2$
 - $\alpha 2$ -macroglobuline
 - haptoglobine
 - β
 - Transferrine
 - C3
 - γ
 - immunoglobulines



Update 1

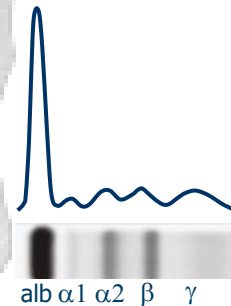
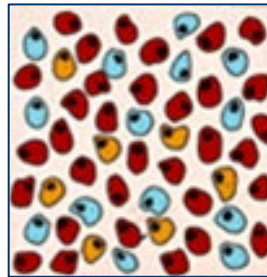
- γ -fractie (immunoglobulines)
 - 5 klassen
 - IgG
 - IgA
 - IgM
 - IgD
 - IgE
 - Productie door
 - Plasmacellen
(uitgerijpte B-lymfocyten)



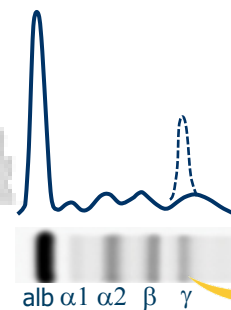
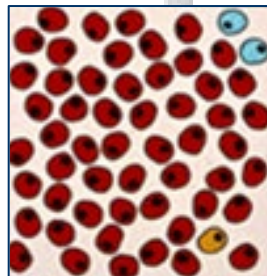
Update 1

- Plasmacellen
 - Productie immunoglobulines (antistoffen)
 - Principe
 - 1 plasmacel = 1 type immunoglobuline

POLYCLONAAL



MONOCLONAAL



*Monoclonale bandvorming
'M-piek'*

Update 1

- Monoclonale gammopathie
 - = aanwezigheid van een M-proteïne, veroorzaakt door een monoclonale proliferatie van plasmacellen
- Etiologie
 - Maligniteiten van de B-cel reeks
 - multiple myeloom/plasmocytom, lymfoplasmocytair lymfoom (Waldenström), B-cel non-Hodgkin lymfoom, B-cel chronische lymfatische leukemie
 - Amyloïdose, lichte keten depositieziekte (LCDD)
 - Pre-maligne condities: Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS) en smoldering myeloma (SMM)



Update 1

- Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis
 - = aanwezigheid van een M-proteïne, zonder duidelijke verklaring
- Criteria
 - Monoclonaal eiwit
 - < 3 g/dl
 - Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelpathologie
 - CRAB-criteria: normocalciëmie, afwezigheid van NI, anemie, of botlesies
 - <10% plasmacellen in beenmerg



Update 1

- Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis
 - = aanwezigheid van een M-proteïne, zonder duidelijke verklaring
- Criteria
 - Monoclonaal eiwit
 - < 3 g/dl
 - Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelopathie
 - CRAB-criteria: normocalciëmie, afwezigheid van NI, anemie, of botlesies
 - <10% plasmacellen in beenmerg
- Type MGUS
 - IgG (69%) > IgM (17%) > IgA (11%)
 - IgD en IgE zz
 - Lichte keten MGUS zz



Update 1

- Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis
= aanwezigheid van een M-proteïne, zonder duidelijke verklaring

Criteria for the diagnosis of monoclonal gammopathy* of undetermined significance (MGUS)¹

The condition is diagnosed after excluding:

Multiple myeloma, which is defined as:

Serum paraprotein > 3.0 g/dL

Presence of end organ damage related to clonal plasma cell proliferation (CRAB criteria: hypercalcemia, renal insufficiency, anemia and/or bone lesions)

Clonal plasma cells in bone marrow > 10%

Other malignant diseases associated with monoclonal gammopathy (e.g., chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, Waldenström macroglobulinemia or amyloidosis)

*Typically composed of immunoglobulin heavy and light chains, except in the recently recognized light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance, in which there is only an excess of light chains.²



Monoclonal gammopathy of undetermined significance is a common problem

About 4.2% of people aged 50 years or older have this condition, and its prevalence increases with age — almost 10% of men older than 80 years are affected.² It is more common in men than in women, and it occurs 2–3 times more frequently among black people than among white people.³ The available evidence suggests that this racial disparity is a function of genetic predisposition,³ although other risk factors, such as obesity³ and underlying HIV infection,⁴ may also contribute to the differences seen. There is no evidence to support population screening for the condition. Appendix 1 outlines indications for testing.⁵



Update 2

- Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis
 - Meestal incidentele bevinding
 - Frequent
 - Leeftijd: 4,2% > 50 jaar; stijgt met de leeftijd

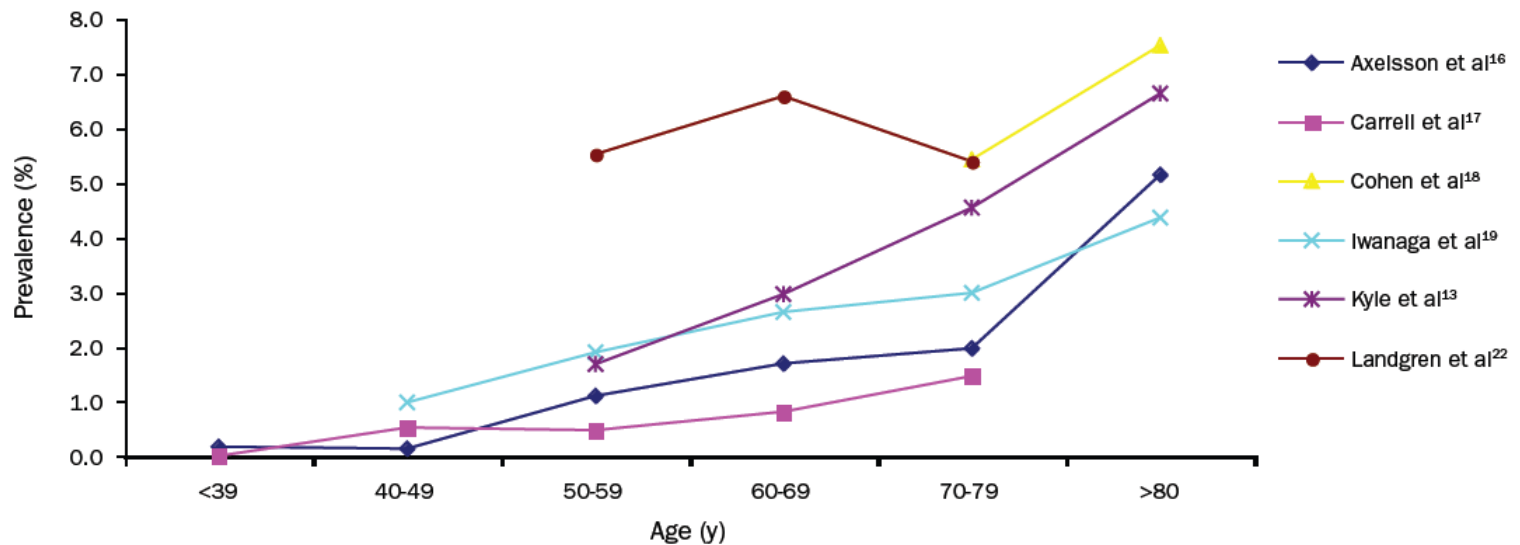


Bron:

| Whadera & Rajkumar, Mayo Clin Proc 2010

Update 2

- Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis
 - Meestal incidentele bevinding
- Frequent
 - Leeftijd: 4,2% > 50 jaar; stijgt met de leeftijd



Bron:

| Whadera & Rajkumar, Mayo Clin Proc 2010

Update 2

- Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis
 - Frequent, maar populatescreening niet aangewezen

Screening for a monoclonal gammopathy is indicated when multiple myeloma or a related disorder is suspected:¹

1. presence of one or more of the CRAB criteria:³
 - hypercalcemia
 - renal impairment
 - unexplained anemia
 - bone disease: bone pain, pathological fracture or low bone mineral density

Bron:

| Anguille & Bryant, CMAJ 2013.

| Bereson et al., BJH 2010

Update 2

- Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis
 - Frequent, maar populatescreening niet aangewezen

Screening for a monoclonal gammopathy is indicated when multiple myeloma or a related disorder is suspected:¹

1. presence of one or more of the CRAB criteria:³
 - hypercalcemia
 - renal impairment
 - unexplained anemia
 - bone disease: bone pain, pathological fracture or low bone mineral density

MGUS ~ osteopenie/osteoporose

⇒ Screening is geïndiceerd bij

1. “Age-inappropriate” osteopenie/osteoporose
bv. bij pre-menopauzale vrouwen of mannen <65 jaar
2. Alle Afro-Amerikanen met osteopenie/osteoporose

Bron:

| Anguille & Bryant, CMAJ 2013.

| Bereson et al., BJH 2010

Update 2

- Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis
 - Frequent, maar populatescreening niet aangewezen

Screening for a monoclonal gammopathy is indicated when multiple myeloma or a related disorder is suspected:¹

1. presence of one or more of the CRAB criteria:³
 - hypercalcemia
 - renal impairment
 - unexplained anemia
 - bone disease: bone pain, pathological fracture or low bone mineral density
2. increased ESR not readily explained
3. rouleaux phenomenon noted on examination of a blood film
4. (Bence–Jones) proteinuria
5. hyper- or hypogammaglobulinemia
6. recurrent infections
7. neuropathy
8. B symptoms (fever, night sweats, weight loss), unexplained weakness or fatigue

Bron:

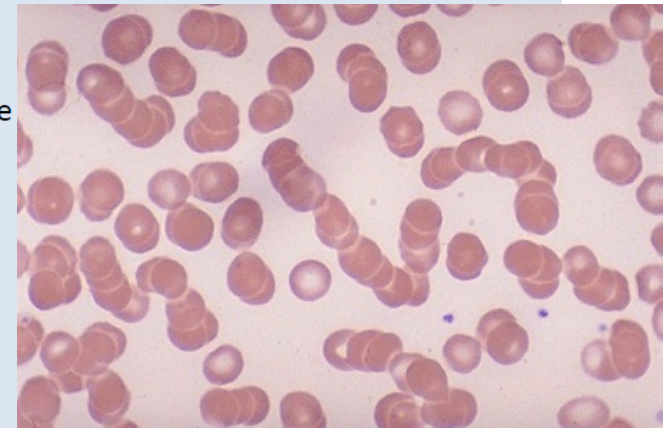
| Anguille & Bryant, CMAJ 2013.

Update 2

- Monoclonale gammopathie van onbekende betekenis
 - Frequent, maar populatescreening niet aangewezen

Screening for a monoclonal gammopathy is indicated when multiple myeloma or a related disorder is suspected:¹

1. presence of one or more of the CRAB criteria:³
 - hypercalcemia
 - renal impairment
 - unexplained anemia
 - bone disease: bone pain, pathological fracture or low bone
2. increased ESR not readily explained
3. rouleaux phenomenon noted on examination of a blood film
4. (Bence-Jones) proteinuria
5. hyper- or hypogammaglobulinemia
6. recurrent infections
7. neuropathy
8. B symptoms (fever, night sweats, weight loss), unexplained weakness or fatigue



Bron:

| Anguille & Bryant, CMAJ 2013.



All cases should be investigated

Because this condition can evolve into multiple myeloma or, less frequently, other B-cell malignancies,⁵ investigation is required to exclude a malignant cause (Appendix 1).¹ The condition is also associated with some nonmalignant diseases, including neuropathy, autoimmune disease and chronic infections with viruses such as HIV and hepatitis C.⁶ Most of these reported associations are coincidental and not causal.⁶

Update 3

- Iedere MGUS dient verder geïnvestigeerd te worden
- Waarom?
 - MGUS is één van de meest voorkomende preneoplastische condities
 - Kans op conversie naar MM
of gerelateerde B-celmaligniteit (lymfoplasmocytair lymfoom, lymfoom
of amyloïdose



Update 3

- Iedere MGUS dient verder geïnvestigeerd te worden
- Hoe?

MGUS

- 1 Monoclonaal eiwit
 - $< 3 \text{ g/dl}$
- 2 Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelpathologie
 - Normocalciëmie
 - Afwezigheid van NI
 - Afwezigheid van anemie
 - Afwezigheid van botlesies
- 3 $< 10\%$ plasmacellen in beenmerg

DIAGNOSTIEK



Update 3

- Iedere MGUS dient verder geïnvestigeerd te worden
- Hoe?

MGUS

- 1 Monoclaal eiwit
 - < 3 g/dl

DIAGNOSTIEK

- 2 Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelpathologie
 - Normocalciëmie
 - Afwezigheid van NI
 - Afwezigheid van anemie
 - Afwezigheid van botlesies
- 3 <10% plasmacellen in beenmerg



Update 3

- Iedere MGUS dient verder geïnvestigeerd te worden
- Hoe?

MGUS

- 1 Monoclaal eiwit
 - < 3 g/dl
- 2 Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelpathologie
 - Normocalciëmie
 - Afwezigheid van NI
 - Afwezigheid van anemie
 - Afwezigheid van botlesies
- 3 <10% plasmacellen in beenmerg

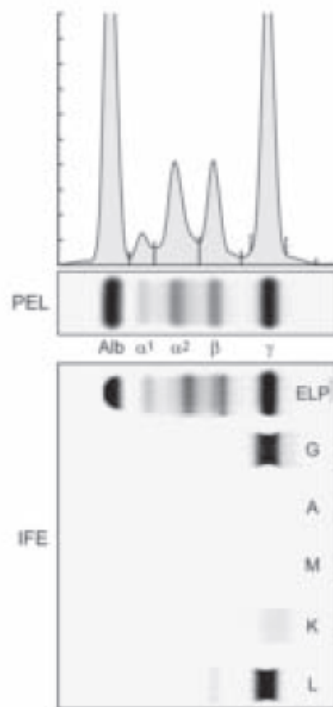
DIAGNOSTIEK

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese en immuunfixatie
 - Dosering en bepaling type monoclaal eiwit



Update 3

- Hoe?
 - 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)



Identificatie en quantificatie monoclonaal eiwit

Bepaling type monoclonaal eiwit

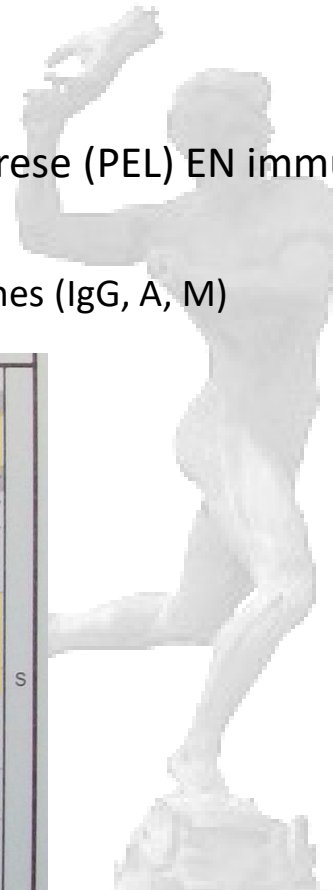
Update 3

- Hoe?

- Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)

- Serum
- + dosage immuunglobulines (IgG, A, M)

Eiwitten	
☐ 280 Proteïne totaal	
☐ 282 Proteïne -elektroforese*	
*(steeds ook proteïne tot. aanvragen)	
☐ 400 CRP	*
☐ 402 α -1-antitrypsine	*
☐ 403 Haptoglobine	*
* = max. 2 testen terugbetaald	
☐ 406 Albumine	
☐ 415 IgA	
☐ 416 IgG	
☐ 417 IgM	
☐ 430 Immunofixatie	\$*
☐ 436 Vrije κ + λ ketens kwalitatief \$*	\$*
\$ = slechts bij abnl. elektroforese	
* = max. 1 test terugbetaald	
☐ 437 Vrije κ + λ ketens doseren	
bij amyloidose, niet secr MM en LCD	
☐ 450 Complement totaal	
☐ 453 C3	
☐ 457 C4	
☐ 422 IgE	
☐ 419 IgG2	
☐ 420 IgG3	



Update 3

- Hoe?

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)

- Serum
- 24-uurs urine
 - Richtlijnen: 24-u urine aangewezen



Individuals with a suspected monoclonal gammopathy should undergo protein electrophoresis and immunofixation on both serum and urine (24-h urine collection). Conventional qualitative tests (chemical strips or 'dipsticks') for proteinuria do not detect Bence-Jones proteins and have no value in the diagnosis of MGUS. The size of the M-protein should be quantified both in the serum and urine by electrophoresis in order to assess a patient's risk for development of a B cell malignancy.

Update 3

- Hoe?

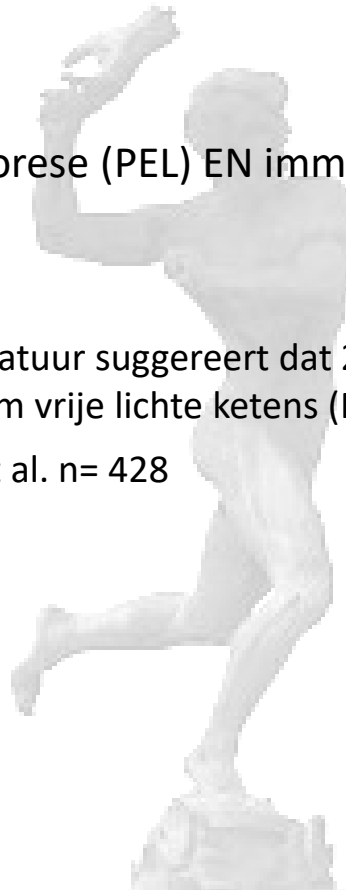
- 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)

- Serum
- 24-uurs urine
 - Meer recente literatuur suggereert dat 24-u urinecollectie veilig kan vervangen worden door serum vrije lichte ketens (FLC assay)
 - Katzmann et al. n= 428

M-proteïne

URINE

100%



Update 3

- Hoe?

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)

- Serum
- 24-uurs urine
 - Meer recente literatuur suggereert dat 24-u urinecollectie veilig kan vervangen worden door serum vrije lichte ketens (FLC assay)
 - Katzmann et al. n= 428



Update 3

- Hoe?

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)

- Serum
- 24-uurs urine
 - Meer recente literatuur suggereert dat 24-u urinecollectie veilig kan vervangen worden door serum vrije lichte ketens (FLC assay)
 - Katzmann et al. n= 428



Update 3

- Hoe?

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)

- Serum
- 24-uurs urine
 - Meer recente literatuur suggereert dat 24-u urinecollectie veilig kan vervangen worden door serum vrije lichte ketens (FLC assay)
 - Katzmann et al. n= 428



Update 3

- Hoe?

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)

- Serum
- 24-uurs urine
 - Meer recente literatuur suggereert dat 24-u urinecollectie veilig kan vervangen worden door serum vrije lichte ketens (FLC assay)
 - Katzmann et al. n= 428



Update 3

- Hoe?

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)

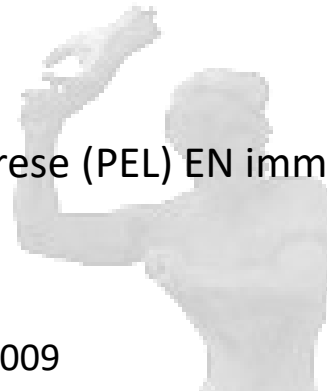
- Serum
- 24-uurs urine
 - 24-uurs urine versus sFLC



	24-uurs urine	sFLC
Performantie	100% (gouden standaard)	~100%
Snelheid diagnose	1 week	1u
Prijs	\$71	\$38
Logistiek	Moeilijk	Eenvoudig
Prognostische waarde	Niet bepaald	Ja

Update 3

- Hoe?
 - 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)
 - Serum
 - 24-uurs urine
 - Richtlijnen IMWG 2009



Leukemia. 2009 Feb;23(2):215-24. doi: 10.1038/leu.2008.307. Epub 2008 Nov 20.

International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders.

Abstract

The serum immunoglobulin-free light chain (FLC) assay measures levels of free kappa and lambda immunoglobulin light chains. There are three major indications for the FLC assay in the evaluation and management of multiple myeloma and related plasma cell disorders (PCD). In the context of screening, the serum FLC assay in combination with serum protein electrophoresis (PEL) and immunofixation yields high sensitivity, and negates the need for 24-h urine studies for diagnoses other than light chain amyloidosis (AL). Second, the baseline FLC measurement is of major prognostic value in virtually every PCD. Third, the FLC assay allows for quantitative monitoring of patients with oligosecretory PCD, including AL, oligosecretory myeloma and nearly two-thirds of patients who had previously been deemed to have non-secretory myeloma. In AL patients, serial FLC measurements outperform PEL and immunofixation. In oligosecretory myeloma patients, although not formally validated, serial FLC measurements reduce the need for frequent bone marrow biopsies. In contrast, there are no data to support using FLC assay in place of 24-h urine PEL for monitoring or for serial measurements in PCD with measurable disease by serum or urine PEL. This paper provides consensus guidelines for the use of this important assay, in the diagnosis and management of clonal PCD.

IMWG guidelines 2009:

| Dispenzieri et al., Leukemia 2009.

Update 3

- Hoe?
 - 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)
 - Serum
 - 24-uurs urine



Update 3

- Hoe?
 - 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)
 - Serum
 - ~~24-uurs urine~~



Update 3

- Hoe?
 - 1 Serum/urine eiwitelektroforese (PEL) EN immuunfixatie (IFE)
 - Serum
 - ~~24-uurs urine~~
 - sFLC ratio



Update 3

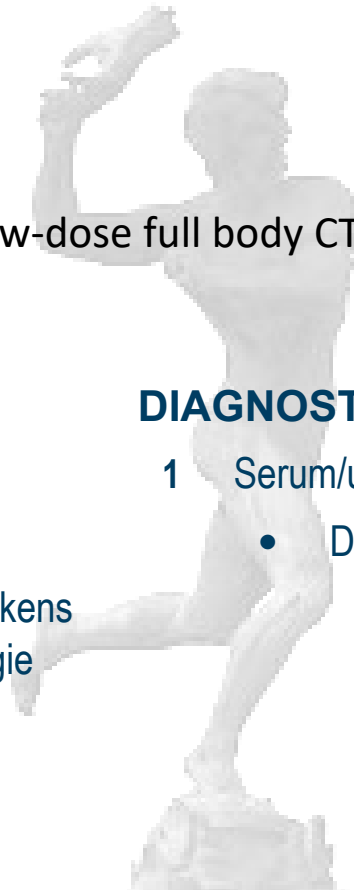
- Hoe?
 - 2 Standaard bloednameSkeletale beeldvorming (low-dose full body CT)

MGUS

- 1 Monoclonaal eiwit
 - < 3 g/dl
- 2 Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelpathologie
 - Normocalciëmie
 - Afwezigheid van NI
 - Afwezigheid van anemie
 - Afwezigheid van botlesies
- 3 <10% plasmacellen in beenmerg

DIAGNOSTIEK

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese en immuunfixatie
 - Dosering en bepaling type monoclonaal eiwit



Update 3

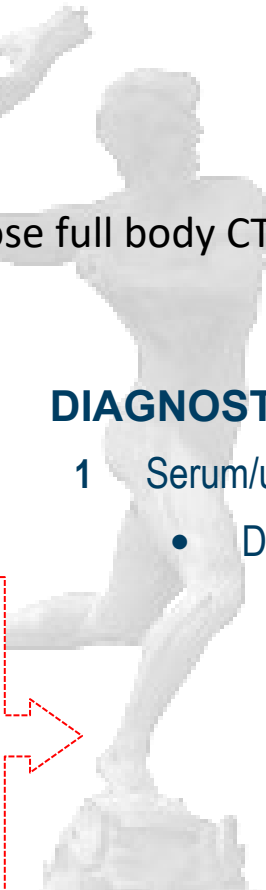
- Hoe?
 - 2 Standaard bloednameSkeletale beeldvorming (low-dose full body CT)

MGUS

- 1 Monoclaal eiwit
 - < 3 g/dl
- 2 Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelpathologie
 - Normocalciëmie
 - Afwezigheid van NI
 - Afwezigheid van anemie
 - Afwezigheid van botlesies
- 3 <10% plasmacellen in beenmerg

DIAGNOSTIEK

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese en immuunfixatie
 - Dosering en bepaling type monoclaal eiwit



Update 3

- Hoe?
 - 2 Standaard bloednameSkeletale beeldvorming (low-dose full body CT)

MGUS

- 1 Monoclaal eiwit
 - < 3 g/dl
- 2 Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelpathologie
 - Normocalciëmie
 - Afwezigheid van NI
 - Afwezigheid van anemie
 - Afwezigheid van botlesies
- 3 <10% plasmacellen in beenmerg

DIAGNOSTIEK

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese en immuunfixatie
 - Dosering en bepaling type monoclaal eiwit
- 2 Standaard bloedname met:
 - Bepaling calcium
 - Bepaling creatinine en klaring
 - Cytologie

Update 3

- Hoe?
 - 2 Standaard bloednameSkeletale beeldvorming (low-dose full body CT)

MGUS

- 1 Monoclaal eiwit
 - < 3 g/dl
- 2 Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelpathologie
 - Normocalciëmie
 - Afwezigheid van NI
 - Afwezigheid van anemie
 - Afwezigheid van botlesies
- 3 <10% plasmacellen in beenmerg

DIAGNOSTIEK

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese en immuunfixatie
 - Dosering en bepaling type monoclaal eiwit
- 2 Standaard bloedname met:
 - Bepaling calcium
 - Bepaling creatinine en klaring
 - CytologieSkeletale beeldvorming (low-dose full body CT)

Update 3

- Hoe

- 2 Standaard bloedname met:

- Calcium en ionogram
 - Creatinine en klaring
 - Cytologie

Skeletale beeldvorming (low-dose full body CT)

- Niet vereist bij laag-risico MGUS (<1.5 g/dl, IgG, normale serum FLC ratio)
tenzij: klinische indicatie (bv. botpijn, hypercalciëmie,...)
- Wel vereist bij intermediair of hoog-risico MGUS (1 of meer van bovenvermelde risicofactoren)
- Opm.:
 - IgM MGUS: abdominale CT ter detectie van retroperitoneale LN (uitsluiten lymfoplasmocytair proces)

Update 3

- Hoe?
 - 3 Beenmergbiopsie

MGUS

- 1 Monoclonaal eiwit
 - < 3 g/dl
- 2 Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelpathologie
 - Normocalciëmie
 - Afwezigheid van NI
 - Afwezigheid van anemie
 - Afwezigheid van botlesies

3 < 10% plasmacellen in beenmerg

DIAGNOSTIEK

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese en immuunfixatie
 - Dosering en bepaling type monoclonaal eiwit
- 2 Standaard bloedname met:
 - Bepaling calcium
 - Bepaling creatinine en klaring
 - Cytologie

Skeletale beeldvorming (low-dose full body CT)

Update 3

- Hoe?
 - 3 Beenmergbiopsie

MGUS

- 1 Monoclonaal eiwit
 - < 3 g/dl
- 2 Afwezigheid van klinische symptomen of tekens passend bij een B-cel of plasmacelpathologie
 - Normocalciëmie
 - Afwezigheid van NI
 - Afwezigheid van anemie
 - Afwezigheid van botlesies

3 <10% plasmacellen in beenmerg

DIAGNOSTIEK

- 1 Serum/urine eiwitelektroforese en immuunfixatie
 - Dosering en bepaling type monoclonaal eiwit
- 2 Standaard bloedname met:
 - Bepaling calcium
 - Bepaling creatinine en klaring
 - Cytologie

Skeletale beeldvorming (low-dose full body CT)

3 Beenmergbiopsie

Update 3

- Hoe?

3 Beenmergbiopsie

- Niet vereist bij laag-risico MGUS (<1.5 g/dl, IgG, normale serum FLC ratio)
tenzij: bij twijfel over de aanwezigheid van maligne lijden
- Wel vereist bij intermediair of hoog-risico MGUS (1 of meer van bovenvermelde risicofactoren)
- Leeftijd kan eveneens een indicatie zijn (bv. <60-65 jaar)



2010 Consensus statement

| Berenson et al., Br J Haematol 2010.

2010 IMWG guidelines

| Kyle et al., Leukemia 2010.

Update 3



- Hoe?

3 Beenmergbiopsie

Eur J Haematol. 2013 Oct;91(4):356-60. doi: 10.1111/ejh.12172. Epub 2013 Aug 17.

Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup.

Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, Pascutto C, Ferretti V, Varettoni M, Zappasodi P, Pompa A, Landini B, Cazzola M, Corso A.

Division of Hematology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Pavia, Italy.

Abstract

OBJECTIVE: Diagnostic criteria for monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) require quantification of bone marrow plasma cells (BMPCs) and skeletal survey to discriminate between MGUS and multiple myeloma (MM). By contrast, recent published guidelines suggest that these procedures could be avoided in the presence of serum monoclonal spike (M-spike) of small amount (≤ 1.5 g/dL). Aim of this study is to better quantify the risk of missing a diagnosis of MM, not performing bone marrow aspirate and skeletal survey in patients with M-spike ≤ 1.5 g/dL asymptomatic for bone pain.

METHODS: We reviewed data of 2282 patients consecutively observed from January 1974 to December 2010 in our single hematology department. We considered eligible for this study 1271 patients with grade < 2 NCI bone pain, confirmed to have an MGUS or an MM after extensive standardized diagnostic workup including bone marrow biopsy, skeletal bone survey and laboratory tests.

RESULTS: The risk of finding a BMPC infiltration $\geq 10\%$ in patients with an M-spike ≤ 1.5 g/dL was very low (7.3%), although significantly different according to IgH isotype (4.7% for IgG vs. 20.5% for IgA). The risk of finding bone lesions with M-spike ≤ 1.5 g/dL was negligible (2.5%), regardless of IgH isotype.

CONCLUSION: In asymptomatic patients with M-spike of small amount (≤ 1.5 g/dL): (i) BMPC evaluation may be reasonably avoided in patients with IgG M-spike, while should always be part of diagnostic workup in the presence of IgA M-spike and (ii) skeletal survey, less predictive for MM, should not be routinely indicated irrespective of IgH isotype.

Update 3

- Hoe?

Paraprotein evaluation:

- Serum/urine[†] protein electrophoresis and immunofixation – *Size and type of paraprotein influence risk of progression to MM (see point 4).*
- Serum free light chain (FLC) analysis – *an abnormal FLC ratio increases risk of progression (see point 4).*
- Serum IgG, IgA and IgM levels – *Decreased normal immunoglobulins favours underlying malignancy.*

Additional examinations:

- Complete blood count – *Anemia suggests a malignant cause such as MM. Lymphocytosis ($>4 \times 10^9/L$) indicates possible lymphoproliferative condition.*
- Serum creatinine and urea – *Renal impairment suggests MM or amyloidosis*
- Serum electrolytes, including calcium – *Hypercalcemia suggests MM*
- Skeletal survey[‡] – *Bone lesions suggest MM*
- Bone marrow biopsy[‡] – *To confirm or exclude MM*

[†]Can be omitted in case of low-risk MGUS (i.e. paraprotein < 15 g/L, IgG type and normal serum FLC ratio) AND absence of signs/symptoms suggesting multiple myeloma or a related disorder (see above).



Tools are available to assess the risk of evolution into malignant disease

Almost all cases of multiple myeloma are preceded by monoclonal gammopathy of undetermined significance.⁵ Nevertheless, many patients have a very low risk of the condition undergoing malignant transformation, and they should be reassured. Proper risk stratification is important.⁵ A commonly used risk stratification tool is the Mayo Clinic model, in which 3 parameters are associated with increased risk of progression to multiple myeloma: a paraprotein concentration greater than 15 g/L, the presence of nonimmunoglobulin G paraprotein and an abnormal free light-chain ratio in the serum.⁵ The 20-year absolute risk of multiple myeloma developing is only 5% in patients with no risk factors (low risk), but 56% in patients with all 3 risk factors (high risk).⁵



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Update 4

- Ieder MM heeft een voorafgaande MGUS





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Update 4

- Ieder MM heeft een voorafgaande MGUS
MAAR... niet iedere MGUS evolueert naar MM





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Update 4

- Ieder MM heeft een voorafgaande MGUS
MAAR... niet iedere MGUS evolueert naar MM
- De diagnose MGUS kan psychisch belastend zijn





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Update 4

- Ieder MM heeft een voorafgaande MGUS
MAAR... niet iedere MGUS evolueert naar MM
- De diagnose MGUS kan psychisch belastend zijn
- Accurate risico-inschatting is dus essentieel





Update 4

- Ieder MM heeft een voorafgaande MGUS
MAAR... niet iedere MGUS evolueert naar MM
- De diagnose MGUS kan psychisch belastend zijn
- Accurate risico-inschatting is dus essentieel
- Vroeger: evolutie risico = 1% / jaar



Update 4

- Nu: risicostratificatie in 3 categorieën
 - Mayo Clinic Model

	Laag risico	Intermediair risico	Hoog risico
# risicofactoren • >1.5 g/dl • non-IgG • abn. serum FLC ratio	0/3	1/3	>1/3
kans op conversie (%/20 jaar)	5%	21%	58%

Update 4

- Nu: risicostratificatie in 3 categorieën
 - Mayo Clinic Model

	Laag risico	Intermediair risico	Hoog risico
# risicofactoren • >1.5 g/dl • non-IgG • abn. serum FLC ratio	0/3	1/3	>1/3
kans op conversie (%/20 jaar)	5%	21%	58%

GERUSTSTELLING



No known treatment exists and follow-up should be individualized

This condition requires no treatment, and no therapy is known to prevent its progression to multiple myeloma. Patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance must be monitored for malignant transformation or toxicity related to the presence of paraprotein (e.g., renal impairment, neuropathy). Guidelines suggest follow-up and repeat serum electrophoresis 3–6 months after the initial diagnosis, with risk-adapted follow-up thereafter if the paraprotein concentration remains stable. Patients at intermediate or high risk should be seen every 3–6 months, whereas those at low risk require review every 2–3 years.¹

Update 5

- Beleid bij MGUS = expectatio armata
 - “Vroegtijdige” interventies hebben geen bewezen effect



Table 3. Selected clinical studies of strategies to prevent progression of SMM, MGUS, and early-stage multiple myeloma

Reference	Study design	Intervention	No. of patients	Outcome/comment
Hjorth 1993 ⁴⁸	Randomized controlled trial	Initial vs deferred MP therapy	50 SMM and IMM (25/25)	Similar response rate, response duration, and survival
Rajkumar 2001 ⁵⁶	Single-arm pilot study	Thalidomide	16 SMM and IMM	MR or better in 11/16; microvessel density did not predict response
Musto 2008 ⁵⁰	Open-label, randomized controlled trial	Zoledronate	163 SMM (81/82)	Zoledronate for 1 y decreased risk of skeletal-related disease, but TTP was similar ($P = .83$)
Barlogie 2008 ⁴⁹	Single-arm phase 2 trial	Thalidomide/pamidronate	76 SMM	Median TTP 7 y; PR identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease
Lust 2009 ⁵⁷	Single-arm phase 2 trial	Anakinra (IL-1 receptor antagonist)	47 SMM and IMM (25 received anakinra and DEX)	Median PFS was 37.5 mo MR (n = 3), PR (n = 5); 8 patients stable on drug for 4 y
Golombick 2009 ⁵⁸	Single-blind, randomized, crossover pilot study	Curcumin vs placebo	26 MGUS	5 of 10 patients with M-protein > 2 g/dL had decreased M-protein (12%-30% reduction)
Kalaycio 2004-ongoing ⁵⁹	Double-blind, randomized controlled trial	Celoxicib vs placebo	36 MGUS and SMM	Aim: to test whether celoxicib reduces the M-protein concentration
Mateos 2007-ongoing ⁶⁰	Open-label randomized controlled trial	Lenalidomide + DEX vs observation	120 “high-risk” SMM	Aim: to evaluate whether lenalidomide + DEX extends TTP
Ballester 2009-ongoing ⁶¹	Unblinded, nonrandomized trial	Omega-3 fatty acids	48 MGUS, SMM, or CLL*	Aim: to assess whether omega-3 fatty acids reduce activated NF- κ B levels in peripheral blood lymphocytes
Zonder 2009-ongoing ⁶²	Single-arm pilot study	Green tea extract	17 MGUS or SMM*	Aim: to test whether green tea extract reduces the M-protein concentration
Lonial 2010-ongoing ⁶³	Open-label randomized controlled trial	Lenalidomide vs observation	370 “high-risk” SMM*	Aim: to evaluate whether lenalidomide extends TTP
Landgren 2010-ongoing ⁶⁴	Single-arm phase 2 trial	Anti-KiR monoclonal antibody	21 SMM	Aim: to evaluate whether anti-KiR reduces the M-protein concentration > 50% from baseline

Update 5

- Beleid bij MGUS = expectatio armata
 - Opvolging
 - Vroeger: frequente opvolging
 - IEDERE PATIËNT : q6-12 m
 - Nu: minder frequente opvolging, afhankelijk van risico op conversie

	Laag risico	Intermediair risico	Hoog risico
# risicofactoren • >1.5 g/dl, non-IgG, abn. serum FLC ratio	0/3	1/3	>1/3
kans op conversie (%/20 jaar)	5%	21%	58%
follow-up	• na 6 m • q2-3j	• na 6 m • q1j	• na 6 m • q1j

- Welke onderzoeken?
 - Serum (en/of urine) eiwitelektroforese, bloedname (cytologie, calcium, creatinine), serum FLC bepaling



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Dank voor uw aandacht





Een kranige dame die zeker niet naar het ziekenhuis wil gaan

Sophie Van Steenbergen



Patiënte F.L. - 93 jaar

- Medische voorgeschiedenis:
 - Hypercholesterolemie
 - Diverticulose (2016: diverticulitis)
 - 2017: mammacarcinoom
- Medicatie:
 - Steovit 1000/800
- Alleenwonend, 2 dochters, geen hulp in huis



19/2/2021

- 3 dagen koorts tot 39°, futloos, spierpijn
- Huisbezoek door collega:
 - geen dysurie, geen luchtwegklachten, geen NKO-klachten, geen GI-klachten
 - KO:
 - Goede algemene toestand
 - BD 140/80, P 72, sO₂ 98%
 - T 36,6°C met thermometer collega. Vergeleken met thermometer patiënte: 38,3°C -> thermometer kapot?
 - Longen zuiver, cor RR, abdomen soepel zonder drukpijn
 - Urine dipstick: nl

-> afname COVID-test. Thermometer kapot?

Opvolging

- COVID-test neg
- Koorts blijft aanhouden (ondertussen dag 7)
- Huisbezoek:
 - ‘rilkoorts’, vooral ‘s avonds. Klein beetje hoesten, geen dyspneu, anorexie
 - Dochter woont nu tijdelijk bij patiënte in
 - KO:
 - BD 140/80 P 72, T 37,5°C, goede algemene toestand
 - Abdomen soepel zonder drukpijn, longen zuiver, cor RR, geen oedemen, NKO ok



Beleid

- Labo
- Echo abdomen + RX thorax: wil pte niet
- Op vraag van patiënte en familie:
hospitalisatie vermijden





Labo 23/2

Omschrijving	Resultaat	Eenheid	Normale waarden	Gevalideerd
--------------	-----------	---------	-----------------	-------------

HEMATOLOGIE

Sedimentatie na 1 uur	30 ↑	mm	< 26	
-----------------------	------	----	------	--

Bloedbeeld

Hemoglobine	10,8 ↓	g/dL	11,6 - 15,6	
Hematocriet	33,3 ↓	%	34,0 - 46,0	
Erytrocyten	4,05	milj/μL	3,80 - 5,20	
MCV	82,2	fL	80,0 - 100,0	
MCH	26,7	pg	26,0 - 34,0	
MCHC	32,4	g/dL	31,0 - 37,0	
RDW	14,1	%	11,0 - 15,0	
Leukocyten	3200 ↓	/μL	3700 - 10000	

Leukocyten formule (%)

Neutrofiële segmenten	79,4 ↑	%	40,0 - 75,0	
Lymfocyten	15,0 ↓	%	16,0 - 45,0	
Monocyten	5,3	%	< 12,0	
Basofielen	0,3	%	< 2,0	
Eosinofielen	0,0	%	< 5,0	
Morfologie RBC/WBC/PLT				

Microscopisch nagekeken.

Leukocyten formule (absoluut)

Neutrofielen totaal	2541	/μL	1340 - 5860	
Lymfocyten totaal	480 ↓	/μL	800 - 3180	
Monocyten totaal	170 ↓	/μL	200 - 900	
Basofielen totaal	10	/μL	0 - 150	✓
Eosinofielen totaal	0	/μL	< 500	✓

Trombocyten	114000 ↓	/μL	150000 - 370000	✓
-------------	----------	-----	-----------------	---

Anemie screening

IJzer	17 ↓	μg/dL	37 - 145	✓
Transferrine	2,12	g/L	1,80 - 3,80	✓
% Saturatie	6 ↓	%	15 - 50	✓
Ferritine	1541 ↑	μg/L	10 - 204	✓
Vitamine B12	1164	ng/L	> 187	✓
Foliumzuur in serum	6,3	μg/L	> 3,1	✓

BIOCHEMIE - BLOED

Ionogram

Natrium	136	mmol/L	132 - 146	✓
Kalium	4,3	mmol/L	3,5 - 5,1	✓

Nierfunctie

Ureum	41	mg/dL	< 43	✓
Creatinine	0,76	mg/dL	< 1,10	✓
eGFR (MDRD)	> 60	mL/min/1.73m2	> 60	✓
eGFR (CKD-EPI)	68	mL/min/1.73m2	> 90	✓
Urinezuur	5,1	mg/dL	< 6,0	✓

Streefwaarde bij therapie voor jicht: < 6 mg/dL

Lever-Pancreas-Hart-Spier

Bilirubine totaal	0,33	mg/dL	< 1,20	✓
Bilirubine direct	0,24	mg/dl	< 0,50	✓
Transaminase AST (GOT)	158 ↑	U/L	< 31	✓
Transaminase ALT (GPT)	127 ↑	U/L	< 33	✓
Gamma-GT	85 ↑	U/L	< 40	✓

Lipase	109 ↑	U/L	< 60	✓
--------	-------	-----	------	---

INFLAMMATIE/REUMA - BLOED

CRP	64,0 ↑	mg/L	< 5,0	✓
-----	--------	------	-------	---

Ijzer, vit B12 en FZ nadien bijaangevraagd oww
nieuwe anemie

Bijaanvragen



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

PARASITAIRE SEROLOGIE - BLOED

Toxoplasmose

Toxoplasma IgM	Negatief		< 0,6	☒
Toxoplasma IgG	Negatief	IU/ml		☒
# < 1.6 IU/ml : negatief				
# 1.6 - 2.99 IU/ml : grenswaarde				
# >= 3.0 IU/ml : positief				
Beoordeling Toxoplasma :	to--			☒

Seronegatief voor Toxoplasma.

VIRALE SEROLOGIE - BLOED

Parvovirus B19 IgM	Negatief	Index	< 0,9	☒
Parvovirus B19 IgG	Negatief	Index	< 0,9	☒

Hepatitis A

Hepatitis A IgM (recent)	Negatief		< 0.80	☒
Hepatitis A IgG	10,07 ↑		< 1,00	☒
Positief				

Hepatitis B

Hepatitis B surface Ag	Negatief		< 1,00	☒
------------------------	----------	--	--------	-------------------------------------

Epstein-Barr virus

Epstein-Barr VCA IgM	Negatief	Index	< 1,00	☒
Epstein-Barr NA IgG	23,9 ↑	Index	< 1,00	☒
Positief				

Beoordeling Epstein-Barr:	ebou			☒
---------------------------	------	--	--	-------------------------------------

Beeld verenigbaar met een doorgemaakte (oude)

Epstein-Barr virus infectie.

Cytomegalovirus

CMV IgM	Negatief		< 1	☒
CMV IgG	Negatief	IU/ml	< 6,0	☒

Varia

SARS-CoV-2 IgG (KWANT)	<7,8	AU/mL	< 50,0	☒
------------------------	------	-------	--------	-------------------------------------

Negatief

Nieuwe analyse vanaf 01.02.21. Het betreft een kwantitatieve

meting van de SARS-CoV-2 IgG, geschikt voor de detectie van

antistoffen na infectie én na vaccinatie.



- 's Avonds: resultaten doorgebeld
 - Ging al beter met patiënte. Koorts verminderd. Wel nog koude rillingen
 - Labo: beeld van virale infectie -> afwachtend beleid met alarmsymptomen
 - Met dochter besproken: indien achteruitgang algemene toestand: hospitalisatie te bespreken



Controle labo 3 dagen later



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

Omschrijving	Resultaat	Eenheid	Normale waarden	Gevalideerd
--------------	-----------	---------	-----------------	-------------

HEMATOLOGIE

Sedimentatie na 1 uur	7	mm	< 26	✓
-----------------------	---	----	------	---

Bloedbeeld

Hemoglobine	10,1 ↓	g/dL	11,6 - 15,6	✓
Hematocriet	31,0 ↓	%	34,0 - 46,0	✓
Erytrocyten	3,74 ↓	milj/μL	3,80 - 5,20	✓
MCV	82,9	fL	80,0 - 100,0	✓
MCH	27,0	pg	26,0 - 34,0	✓
MCHC	32,6	g/dL	31,0 - 37,0	✓
RDW	14,5	%	11,0 - 15,0	✓
Leukocyten	6600	/μL	3700 - 10000	✓

Leukocyten formule (%)

Neutrofiële segmenten	69,4	%	40,0 - 75,0	✓
Lymfocyten	19,8	%	16,0 - 45,0	
Monocyten	9,0	%	< 12,0	
Basofielen	1,8	%	< 2,0	
Eosinofielen	0,0	%	< 5,0	
Morfologie RBC/WBC/PLT				

Anisochroom +
Rouleaux-vorming
Microscopisch nagekeken.

Leukocyten formule (absoluut)

Eosinofielen totaal	0	/μL	< 500	✓
Trombocyten	265000	/μL	150000 - 370000	✓

BIOCHEMIE - BLOED

Ionogram

Natrium	136	mmol/L	132 - 146	✓
Kalium	4,3	mmol/L	3,5 - 5,1	✓

Nierfunctie

Ureum	49 ↑	mg/dL	< 43	✓
Creatinine	0,76	mg/dL	< 1,10	✓
eGFR (MDRD)	> 60	mL/min/1.73m2	> 60	✓
eGFR (CKD-EPI)	68	mL/min/1.73m2	> 90	✓
Urinezuur	5,6	mg/dL	< 6,0	✓

Streefwaarde bij therapie voor jicht: < 6 mg/dL

Lever-Pancreas-Hart-Spier

Transaminase AST (GOT)	299 ↑	U/L	< 31	✓
Transaminase ALT (GPT)	278 ↑	U/L	< 33	✓
Gamma-GT	94 ↑	U/L	< 40	✓

INFLAMMATIE/REUMA - BLOED

CRP	54,5 ↑	mg/L	< 5,0	✓
-----	--------	------	-------	---

Klinisch

- Gaat veel beter
- Afebriel, nl KO



Controle labo 1 week later



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

HEMATOLOGIE

Bloedbeeld

Hemoglobine	11,3 ↓	g/dL	11,6 - 15,6	✓
Hematocriet	38,1	%	34,0 - 46,0	✓
Erytrocyten	4,22	milj/μL	3,80 - 5,20	✓
MCV	90,3	fL	80,0 - 100,0	✓
MCH	26,8	pg	26,0 - 34,0	✓
MCHC	29,7 ↓	g/dL	31,0 - 37,0	✓
RDW	15,3 ↑	%	11,0 - 15,0	✓
Leukocyten	6560	/μL	3700 - 10000	✓

Leukocyten formule (%)

Neutrofiële segmenten	55,3	%	40,0 - 75,0	✓
Lymfocyten	31,9	%	16,0 - 45,0	✓
Monocyten	9,8	%	< 12,0	✓
Basofielen	1,5	%	< 2,0	✓
Eosinofielen	1,5	%	< 5,0	✓

Leukocyten formule (absoluut)

Eosinofielen totaal	98	/μL	< 500	
---------------------	----	-----	-------	--

Trombocyten	299000	/μL	150000 - 370000	
-------------	--------	-----	-----------------	--

Anemie screening

IJzer	101	μg/dL	37 - 145	
Transferrine	2,73	g/L	1,80 - 3,80	
% Saturatie	29	%	15 - 50	
Ferritine	166	μg/L	10 - 204	✓

BIOCHEMIE - BLOED

Ionogram

Natrium	141	mmol/L	132 - 146	✓
Kalium	7,3 ↑	mmol/L	3,5 - 5,1	✓

Bijmenging intracellulair kalium ?

Nierfunctie

Ureum	52 ↑	mg/dL	< 43	✓
Creatinine	0,78	mg/dL	< 1,10	✓
eGFR (MDRD)	> 60	mL/min/1.73m2	> 60	✓
eGFR (CKD-EPI)	66	mL/min/1.73m2	> 90	✓
Urinezuur	5,7	mg/dL	< 6,0	✓

Streefwaarde bij therapie voor jicht: < 6 mg/dL

Lever-Pancreas-Hart-Spier

Transaminase AST (GOT)	29	U/L	< 31	✓
Transaminase ALT (GPT)	17	U/L	< 33	✓
Gamma-GT	37	U/L	< 40	✓

Glucosemetabolisme

Glucose nuchter	78	mg/dL	70 - 100	✓
-----------------	----	-------	----------	---

INFLAMMATIE/REUMA - BLOED

CRP	<1,0	mg/L	< 5,0	✓
-----	------	------	-------	---

Transaminase AST (GOT)

44 ↑

U/L

< 31



Transaminase ALT (GPT)

87 ↑

U/L

< 33



Gamma-GT

73 ↑

U/L

< 40



INFLAMMATIE/REUMA - BLOED

CRP

12,0 ↑

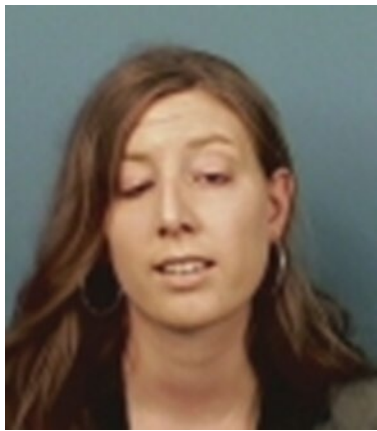
mg/L

< 5,0





- Nuttig om hemoculturen te prikken als huisarts?
- Beoordeling leukocyten/CRP? Snelheid van stijging? Andere markers zinvol?
- Hoe maken we het onderscheid tussen bacterieel en viraal?
- Zijn er betrouwbare point of care testen voor CRP? Wat is hun diagnostische waarde en welke kan je aanraden?



Merkers van inflammatie/infectie

Dr. Anke Verlinden

Senior Stafid & Transplantatiearts

Dienst Hematologie, UZA



Inhoudsopgave

- Pathofysiologie van de acute fase respons
- Welke merkers zijn meetbaar & relevant
- Diagnostische performantie
- Point-of-care testen
- Andere toepassingen





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

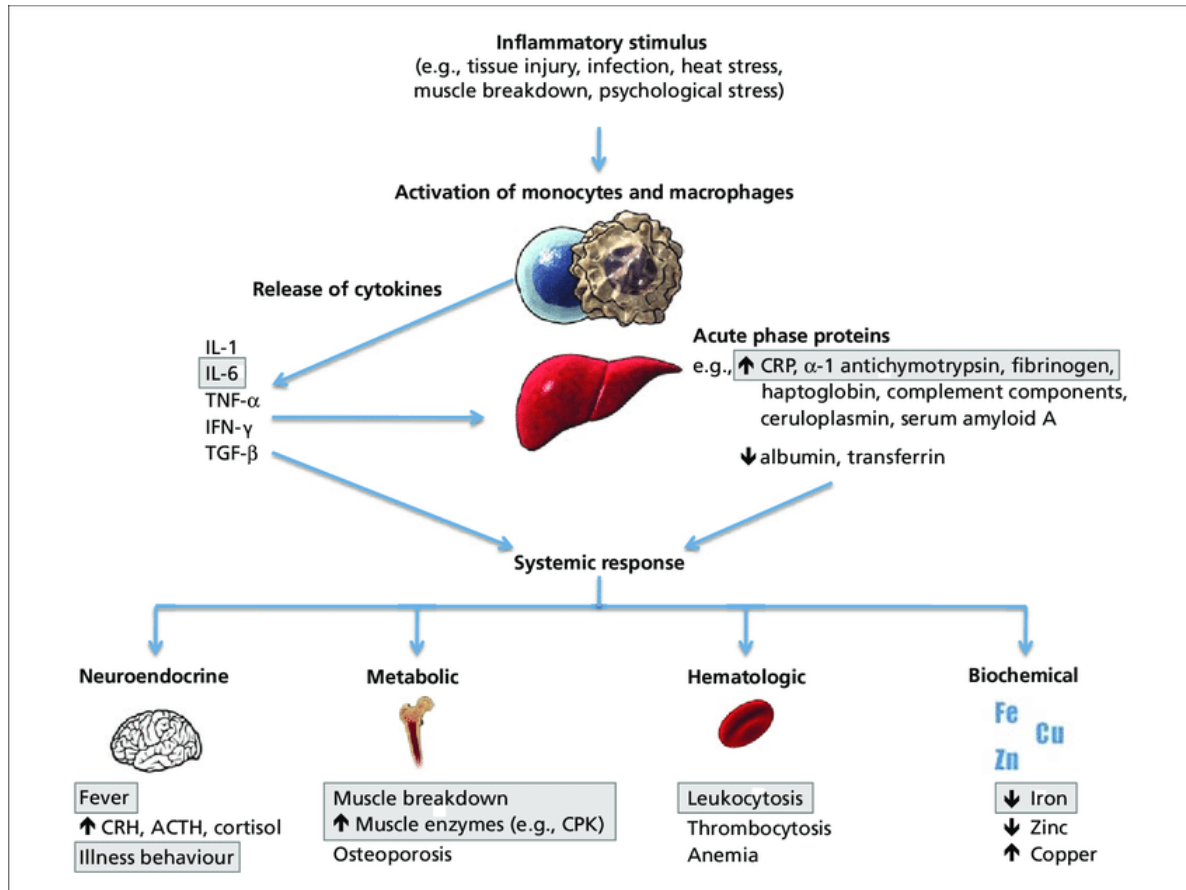
DE ACUTE FASE RESPONS

Het verloop, de merkers en de klinisch presentatie



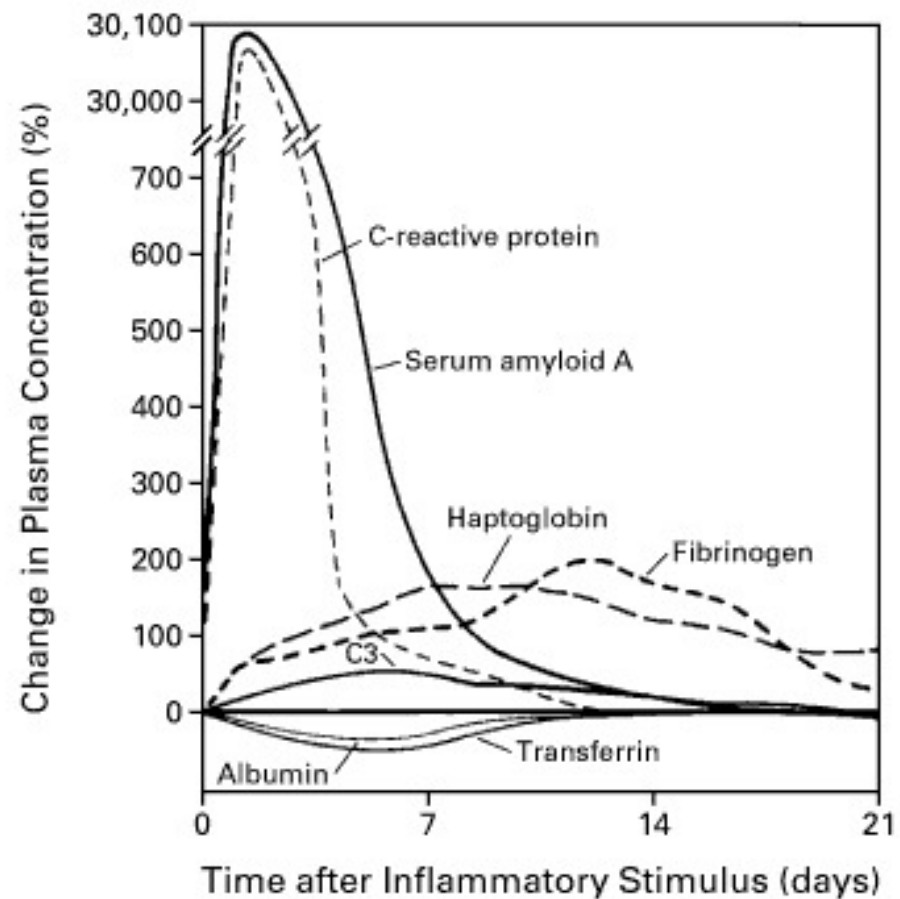
Acute fase respons (AFR)

- Systemische verdedigingsreactie
- Onafhankelijk van soort stimulus
= niet-specifieke respons
- Aangeboren immuunsysteem
- Initiatie: monocyt/macrofaag
- Cytokines --> eiwitproductie door de lever --> systemische respons met downstream effecten



Acute fase eiwitten (AFE)

- Productie door lever
- Spieren zijn bron van aminozuren
- Functies:
 - Opsonisatie
 - Immuuncelactivatie
 - Complementactivatie
 - Enzyminhibitie
 - Anti-inflammatoire acties
 - Opruimen van vrije radicalen en cellulaire overblijfselen
- Negatieve AFE: ↑ beschikbaarheid hormonen die ze normaal binden



Klinische presentatie

- Koorts
- Inactiviteit / slaperigheid
- Verminderde eetlust / anorexie
- Chronisch: cachexie





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

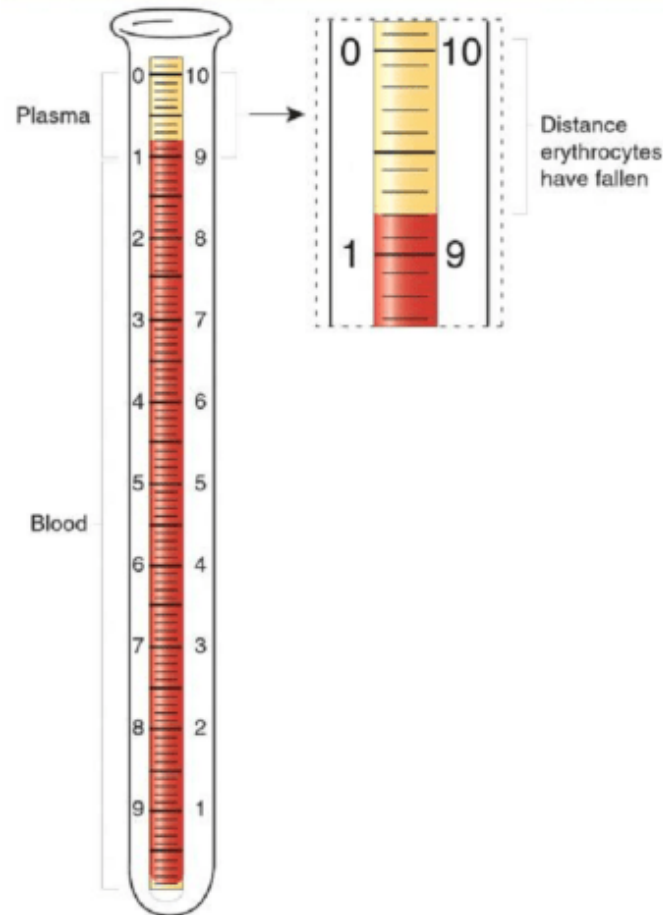
DE BELANGRIJKSTE MERKERS

ESR, CRP, procalcitonine & IL-6



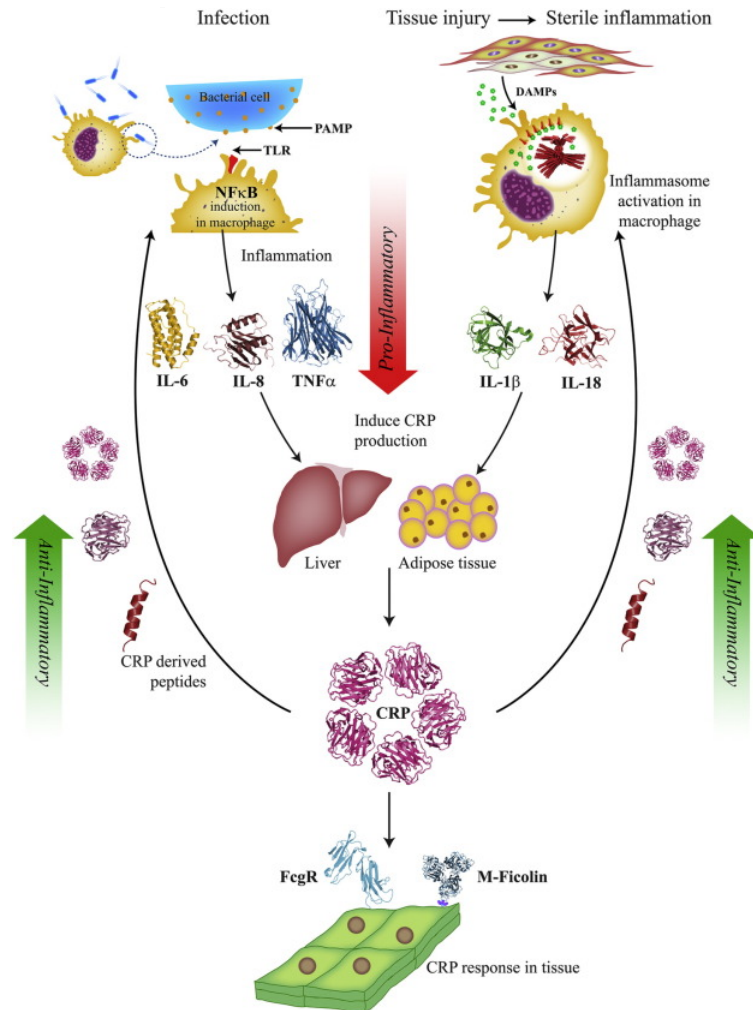
Bezinkingssnelheid (ESR)

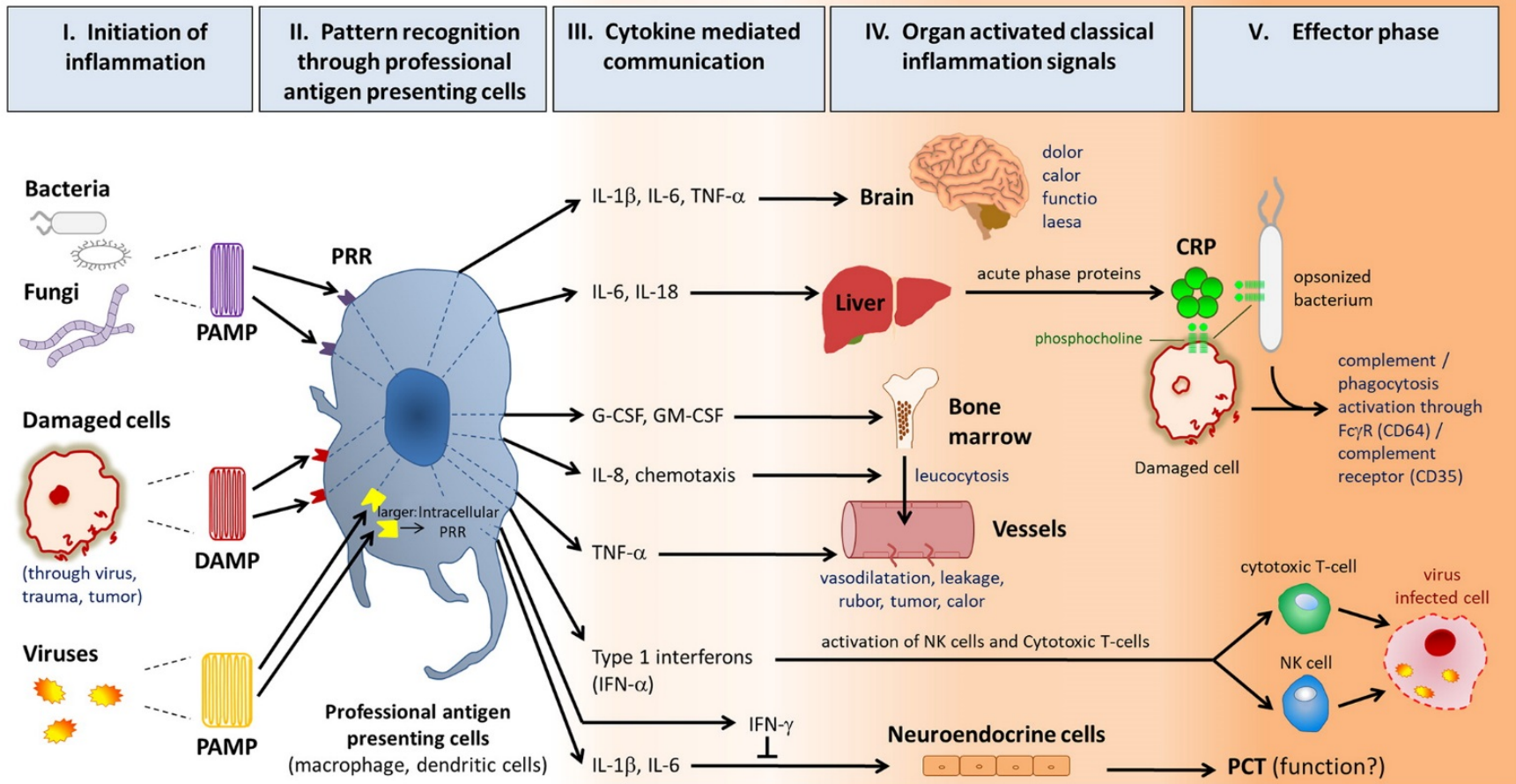
- = indirecte meetwaarde
- Wijziging in plasma viscositeit ten gevolge van aanwezigheid APE
- Tragere reactietijd dan CRP
- Beïnvloed door andere bestanddelen (bijv. Ig's)
- ↑ anemie, leeftijd, nierfalen, obesitas
- ↓ hemoglobinopathie, cachexie, hyperleukocytose, hartfalen, hypofibrinogenemie

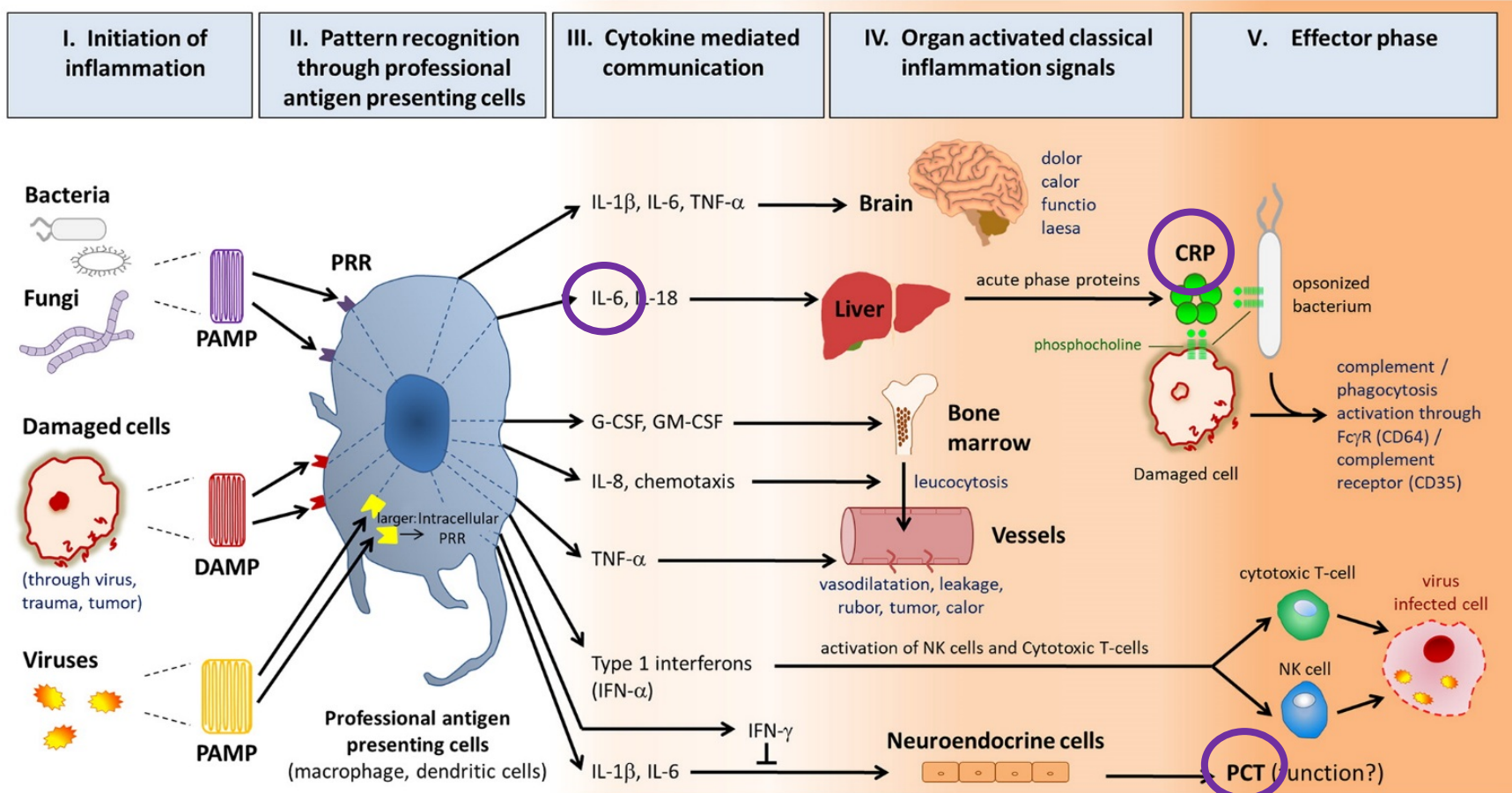


C-reactief proteïne (CRP)

- Infectieuze oorzaak?
 - > 100 mg/L – 80%
 - > 500 mg/L – 88-94%
- Pro-inflammatoir: complement-activatie
- Anti-inflammatoir: bevordert herkenning/eliminatie van pathogenen en klaring van necrotische & apoptotische cellen
- hsCRP: 3-10 mg/L laaggradige (chronische) inflammatie









Key players

CRP

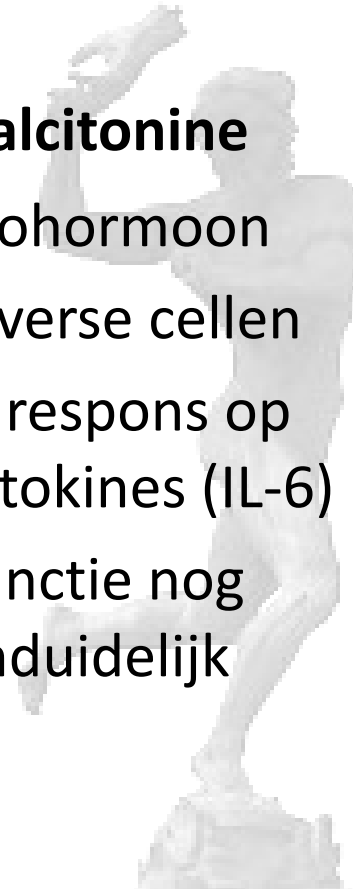
- Pentraxin
- Lever
- In respons op cytokines (IL-6)
- Opsonisatie & complement-activatie

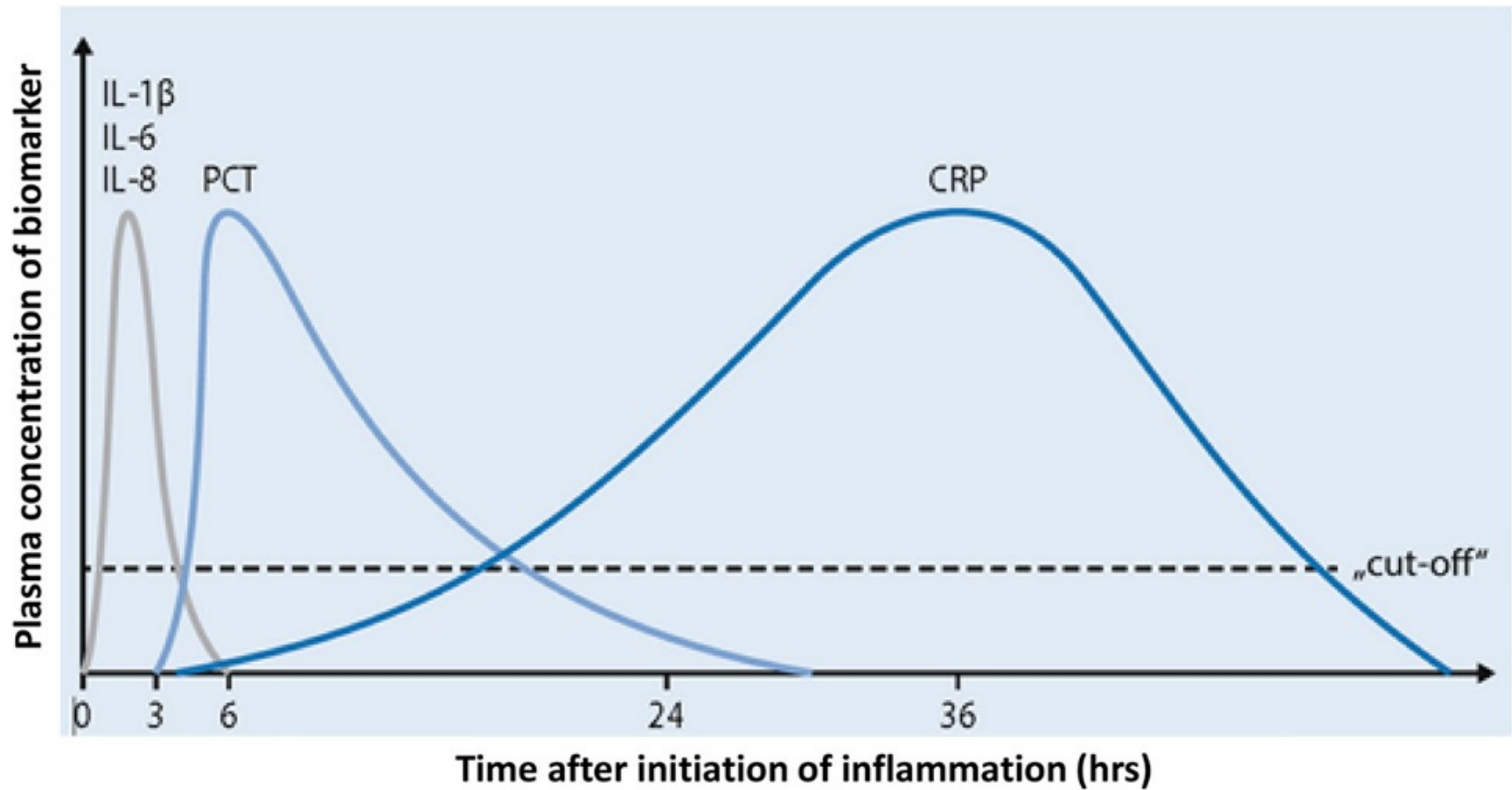
Procalcitonine

- Prohormoon
- Diverse cellen
- In respons op cytokines (IL-6)
- Functie nog onduidelijk

IL-6

- Cytokine
- Macrofagen
- In respons op pathogeen/schade
- Pro-inflammatoir, pyrogeen effect







Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

DIAGNOSTISCHE PERFORMANTIE

Differentiëren tussen verschillende oorzaken van koorts

Bacterieel vs viraal

- WBC/PMN:
 - Bloed: $\uparrow$ variabiliteit, $\downarrow$ diagnostische waarde
 - CSF: goede performantie PMN telling
- CRP:
 - Meningitis: significante verschillen tussen beide
 - Niet-meningitis: significante verschillen, maar sterk wisselende sensitiviteit & specificiteit
- PCT: sterk wisselende sensitiviteit/specificiteit

Bacteriële vs virale LWI

Bacterieel

- WBC ++, neutrofilie
- ESR & CRP ++
- Koorts, hoofdpijn, gekleurd sputum
- Lobair infiltraat
- Plots ontstaan

Viraal

- WBC +, lymfocytose
- ESR & CRP +
- Rhinitis & diarree
- Matglas opaciteiten
- Cave: secundaire bacteriële

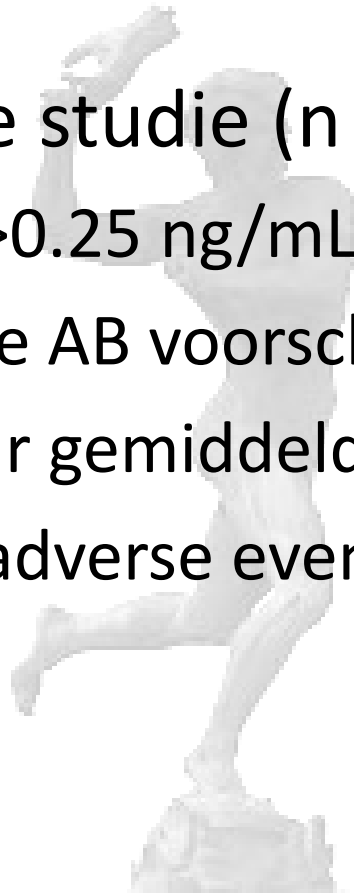


CRP vs PCT in LWI

- CRP vs PCT in CAP (n = 364)
 - CRP > 20 mg/dL – sens 0.73 & spec 0.65
 - PCT > 0.1 ng/mL – 0.36 & > 0.25 ng/mL – 0.23
- Kliniek + biomarker in CAP (n = 2820)
 - Symptomen & klinische tekens beste performantie
 - CRP (> 30 mg/dL) --> ↑ diagnostische informatie
 - PCT geen klinisch relevante waarde

PCT-geleide AB therapie

- Gerandomiseerde studie (n = 458) in ARI
 - PCT ≤ 0.1 versus > 0.25 ng/mL
 - ↓ 72% frequentie AB voorschriften
 - Behandelingsduur gemiddeld 1 dag korter
 - Geen verschil in adverse events

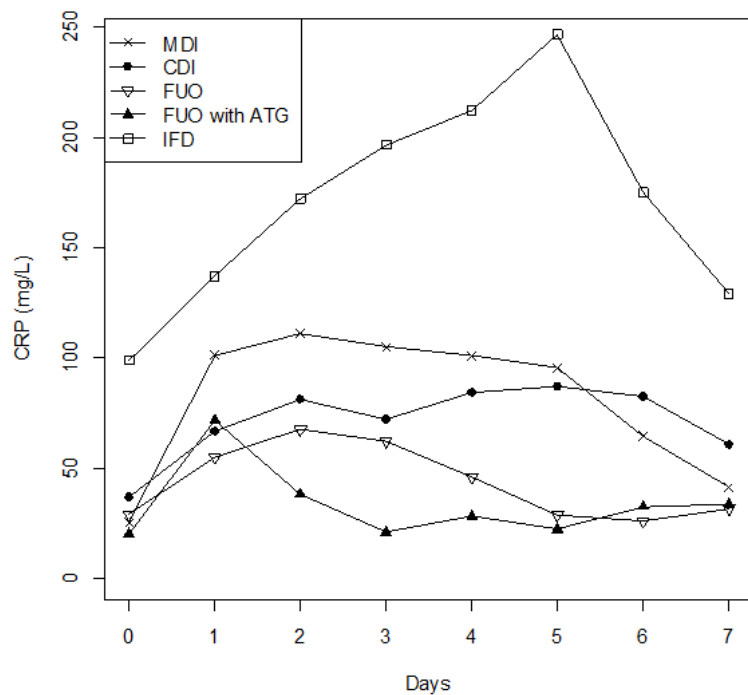


PCT in febrile neutropenia

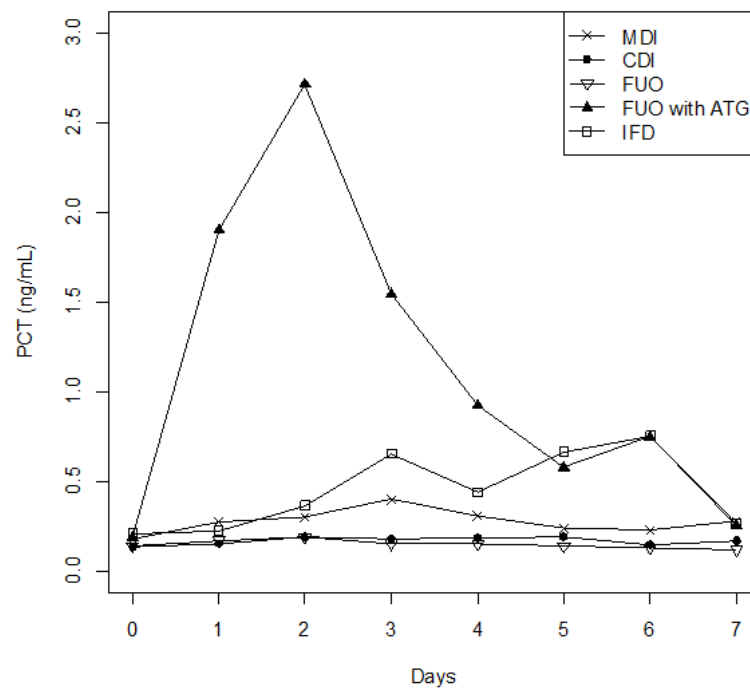


Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

A



B



Procalcitonine

- Cut-off???
- Onvoldoende sensitiviteit/specificiteit
- Te grote variabiliteit voor standaard gebruik



Beïnvloedende factoren

- Immuun-gecompromitteerde patiënt
- Intensieve sportinspanning: $\uparrow$ IL-6 & TNF- α
- Malnutritie: $\downarrow$ eiwitsynthese lever
- obesitas: $\uparrow$ IL-6, TNF- α & CRP
- Veroudering: $\uparrow$ inflammatoire activiteit & vertraagde resolutie



Waarde van meting APE



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

- Aanwezigheid & intensiteit van inflammatie
- Niet specifiek voor infectie vs andere oorzaken van inflammatie
- Noch voor type infectie
- Herhaald klinisch onderzoek!





Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

POINT-OF-CARE TESTEN

Zin of onzin in de 1^{ste} lijn



POC-CRP

- Pro
 - Snellere diagnose
 - Patiënttevredenheid/therapietrouw
- Con
 - Kostprijs
 - Tijdsinvestering

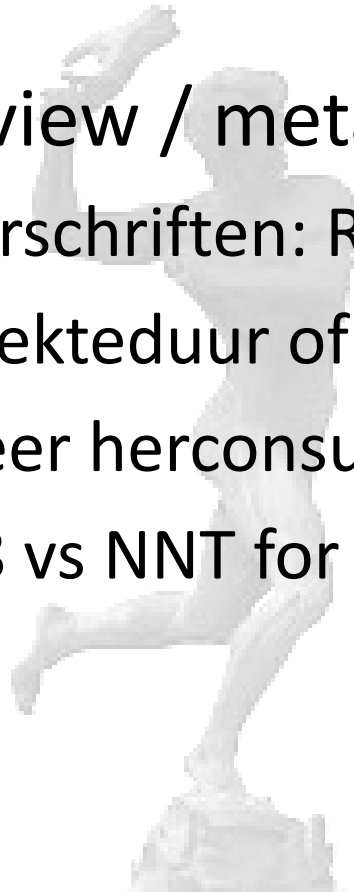


POC-CRP in LWI

- Diagnose CAP bij acute hoest (n = 168)
 - CRP > 40 mg/dL: sens 70% - spec 90%
 - Observationeel, geen gevalideerde beslisboom
- Cochrane review – ARI in 1^{ste} lijn:
 - ↓ antibioticavoorschriften: RR 0.78 (CI 0.66-0.92)
 - NNT 20 in individuele RCT & 6 in cluster-RCT
 - Geen verlenging ziekte duur

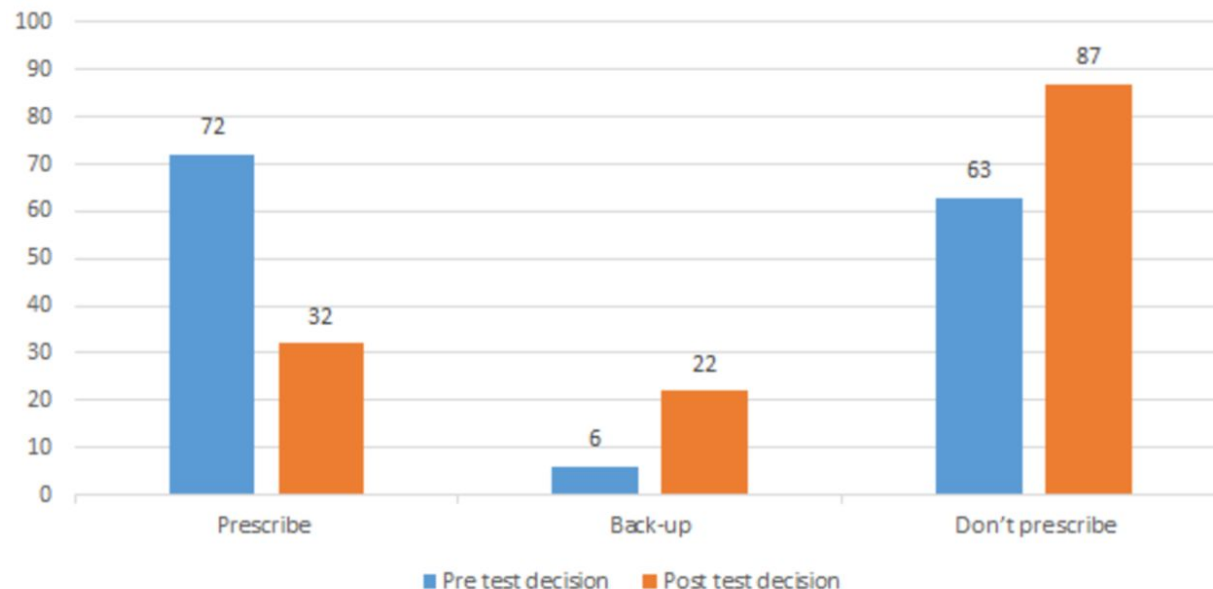
POC-CRP in LWI

- Systematische review / meta-analyse:
 - ↓ antibioticavoorschriften: RR 0.79, CI 0.70-0.90
 - Geen toename ziekteduur of hospitalisaties
 - Mogelijks wel meer herconsultaties
 - NNT for benefit 8 vs NNT for harm 27



POC-CRP in LWI

- 1^{ste} lijn na anamnese/KO (n = 141) met cut-offs: <20 mg/L; 20-100 mg/L; > 100mg/L



POC-CRP in andere infecties



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

- Sinusitis: onduidelijke kliniek, CRP <50 mg/dL, ↓ onnodig AB gebruik
- Otitis media: anamnese & KO volstaan
- Tonsillitis: onduidelijke kliniek, CRP >40 mg/dL
- Gastro-enteritis: onvoldoende evidentie of & wanneer CRP te bepalen
- Appendicitis: doorverwijzing!



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

ANDERE TOEPASSINGEN

De klinische praktijk van chronische aandoeningen



Chronische inflammatie



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

- Chronische laaggradige inflammatie ligt aan de oorsprong van leeftijdsgebonden en/of levensstijl gerelateerde aandoeningen zoals atherosclerose, diabetes mellitus, metabool syndroom, Alzheimer, ...



CRP in diverse pathologie



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

- Cardiovasculair lijden: predictieve waarde voor toekomstige events & outcome
- Type 2 diabetes: correleert met nuchtere glycemie & HbA1c, risico retino/nefropathie
- Inflammatoir darmlijden:
 - meer uitgesproken stijging in kader van actieve morbus crohn versus ulceratieve colitis
 - correleert met ziekteactiviteit, uitgebreidheid & noodzaak tot chirurgisch ingrijpen

IL-6 in diverse pathologie



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

- Reumatoïde artritis: correleert met ziekteactiviteit, CRP & sedimentatie
- Allergie: correleert met uitgebreidheid van erytheem & duur van symptomen
- Kanker (oa borst, colon): correleert met stadium, progressie & kortere overleving
- Brandwonden: correleert met uitgebreidheid & graad van necrose

The End



Updates Huisartsen Provincie Antwerpen

