



Hematologische toxiciteit

Anemie (bleekzucht)

"Anemiemanagement bij patiënten met kanker"

Dr. P. (Peter) Nieboer
internist-oncoloog-endoscopist

anemie

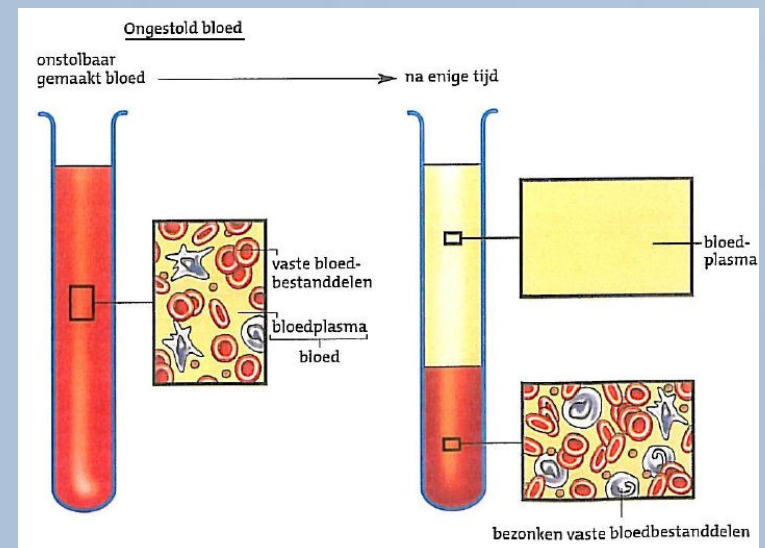


- **Hb = *concentratie* rode bloedcellen**
 - **anemie man Hb < 8,1 mmol/l**
 - **anemie vrouw Hb < 7,5 mmol/l**
(WHO definitie, < 65 jaar)
- **Ht = *percentage* rode bloedcellen van plasma volume**
 - **< 35-40**

bloed en bloedarmoede

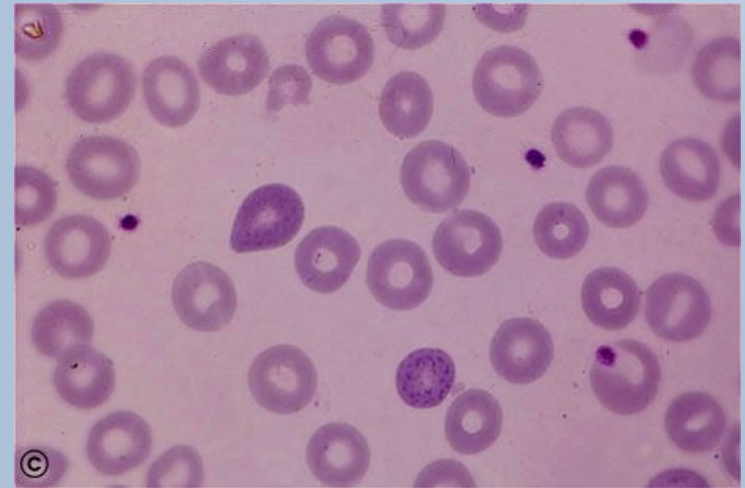
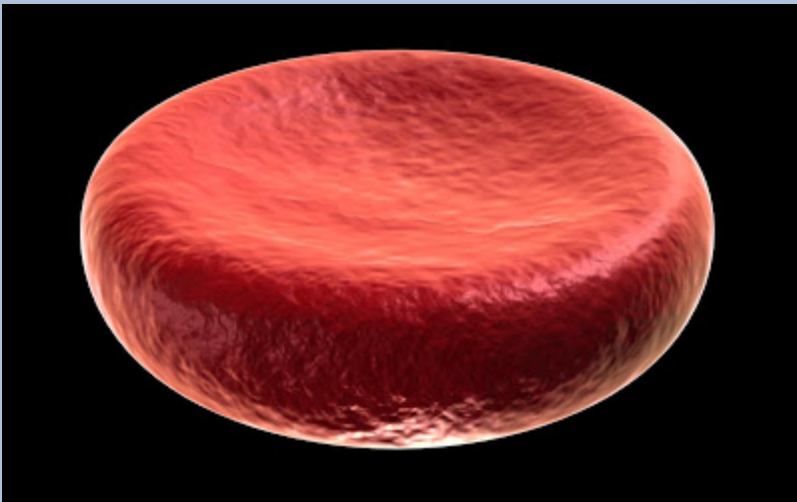


- **anemie is medische term bloedarmoede**
- **bloed = cellen + plasma**
- **grootste deel cellen = rode bloedcellen = erythrocyten**
- **wat zijn die andere cellen?**



erythrocyt

- speelt belangrijke rol bij het zuurstoftransport
- bevat daartoe een eiwit, genaamd hemoglobine



Per cel 270 miljoen hemoglobine moleculen ...

ontwikkeling erythrocyt



- **bouwstoffen nodig**
 - eiwitten
 - ijzer
 - vitamine B12
 - groeifactoren: EPO
- **levensduur normale erythrocyt is 100-120 dagen**
- **oude erythrocyten worden verwijderd in milt, lever en beenmerg, onderdelen (ijzer) hergebruikt!**

normaalwaarden



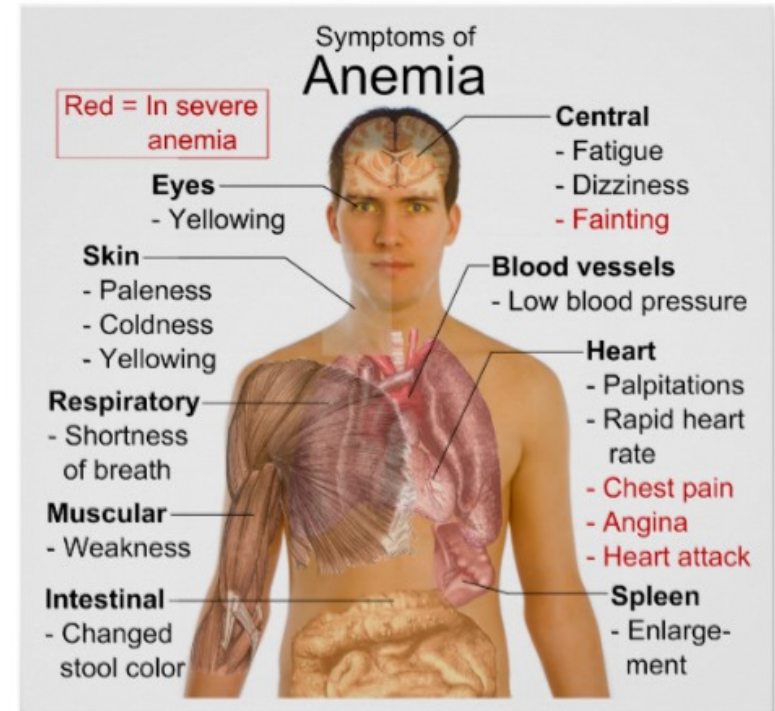
- **“normaal” wordt gedefinieerd als binnen 2 standaarddeviaties boven of onder het gemiddelde**
- **95% bevolking zit hiertussen, dus 5% zit er (net) boven of er (net) onder!**
- **dus als je 20 lab-bepalingen bij een “gezonde” doet is het niet meer dan normaal om een “afwijkende” waarde te vinden**

Aantal testen	Kans op allemaal normale uitslagen	Kans op onterecht als abnormaal beschouwde uitslag
1	95	5
6	74	26
20	36	64
100	0.6	99.4

symptomen anemie



- **vaag en algemeen**
- **uiterlijk: bleek (huid, slijmvliezen)**
- **klachten: moeheid, duizeligheid, zwart voor de ogen, kouwelijkheid, kortademigheid bij inspanning, hartkloppingen**
- **mate van klachten zeer afhankelijk van snelheid van ontstaan (compensatie)**



klachten bij anemie



- **snel ontstaan versus langzaam**
 - **acuut dalen van Hb van 9 naar 7 geeft veel meer klachten dan langzaam dalen van 9 naar 4!**
 - **cardio-pulmonale compensatie**
- **onderliggende ziektes (cardiaal, pulmonaal)**
- **activiteit en conditie**
- **leeftijd**

oorzaken anemie



- **1 gestoorde aanmaak van rode bloedcellen**
 - **tekort aan bouwstenen**
 - **beenmergaandoening**
- **2 bloedverlies**
- **3 verhoogde afbraak van rode bloedcellen**
 - **aangeboren/erfelijk**
 - **verworven**
- **welke bepaling is bij anemie heel belangrijk?**
 - **Waar moet je direct naar kijken?**

(MCV) mean corpuscular volume

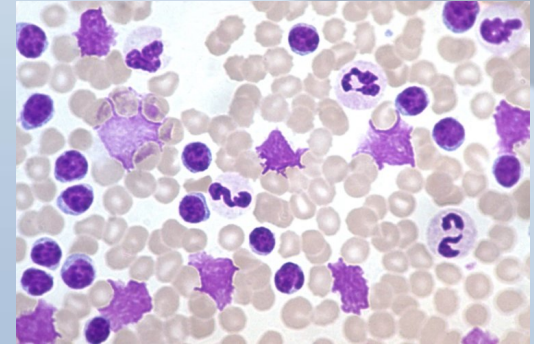


- **MCV (= Ht / aantal ery's)**
 - **microcytair <80 fl**
 - **normocytair 80-100 fl**
 - **macrocytair >100 fl**

1 anemie door gestoorde aanmaak



- **beenmergziekte**
 - **leukemie, multipel myeloom**
 - **aplastische anemie**
 - **uitzaaiingen in beenmerg**
 - **hoe onderscheid en welk vervolgonderzoek?**
- **medicamenteus (chemotherapie...)**
- **te weinig EPO (oorzaak?)**
- **tekort bouwstoffen (welke?)**
- **inflammatoire anemie**

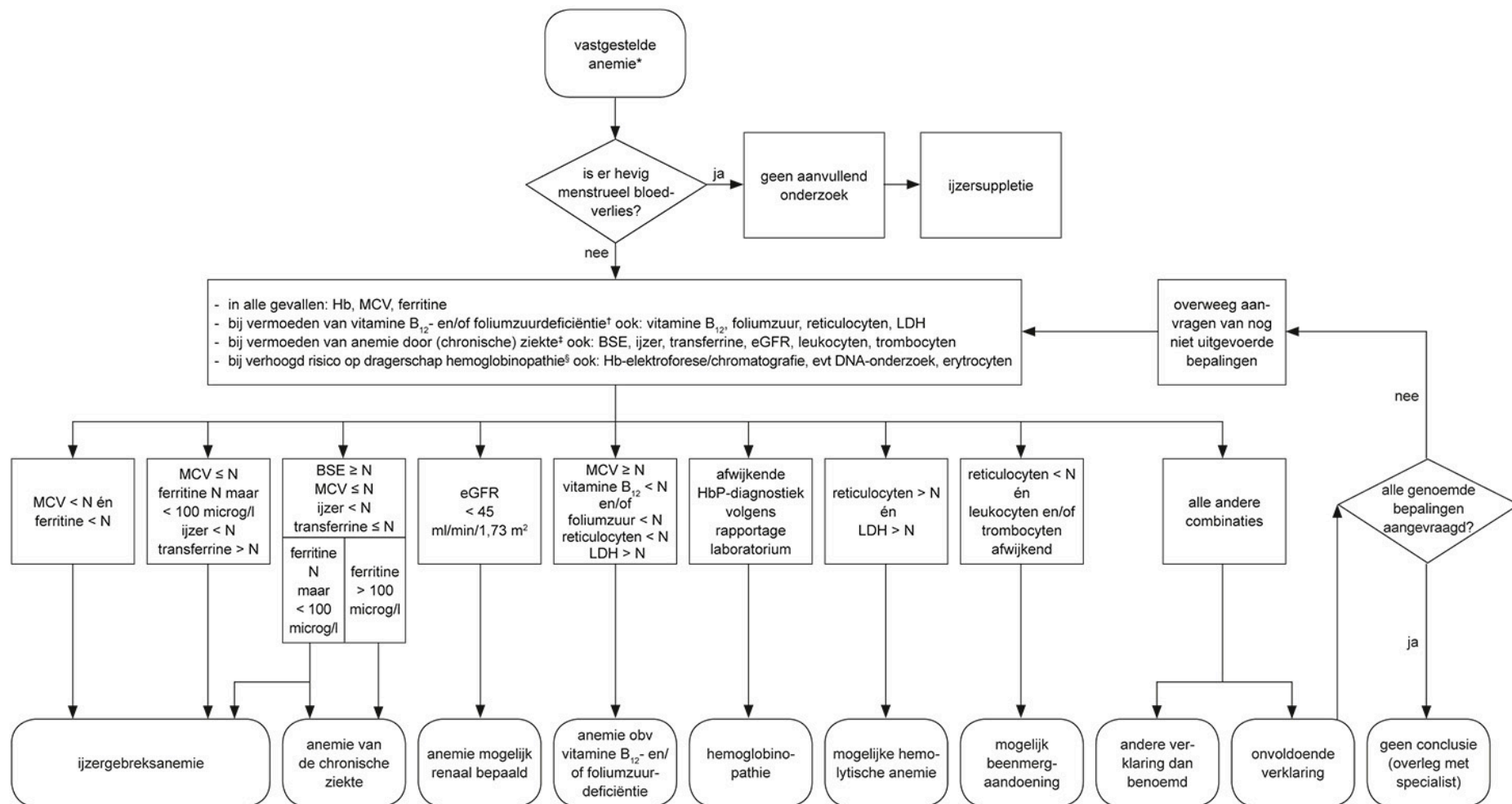


2 anemie door acute/chronische ziekte oftewel *inflammatoire anemie*



- vaak voorkomende oorzaak van bloedarmoede
- bij patiënten die lijden aan andere – soms langdurig aanwezige – aandoeningen
- cytokines leiden uiteindelijk tot verminderde aanmaak erythrocyten, erythropoietine spiegels lager
- bij deze patiënten heeft het dan ook geen zin ijzertabletten voor te schrijven, want zij hebben ijzer genoeg in het lichaam, het wordt alleen niet goed ingebouwd in de rode bloedcellen (evolutionair gunstig, minder groei bacteriën)
- soms is de bloedarmoede zo ernstig dat af en toe bloedtransfusies gegeven moeten worden, maar meestal niet < 5 . Wanneer de chronische ziekte beter onder controle is, zal de gestoorde bloedaanmaak zich ook herstellen

Stroomschema Aanvullend onderzoek bij anemie



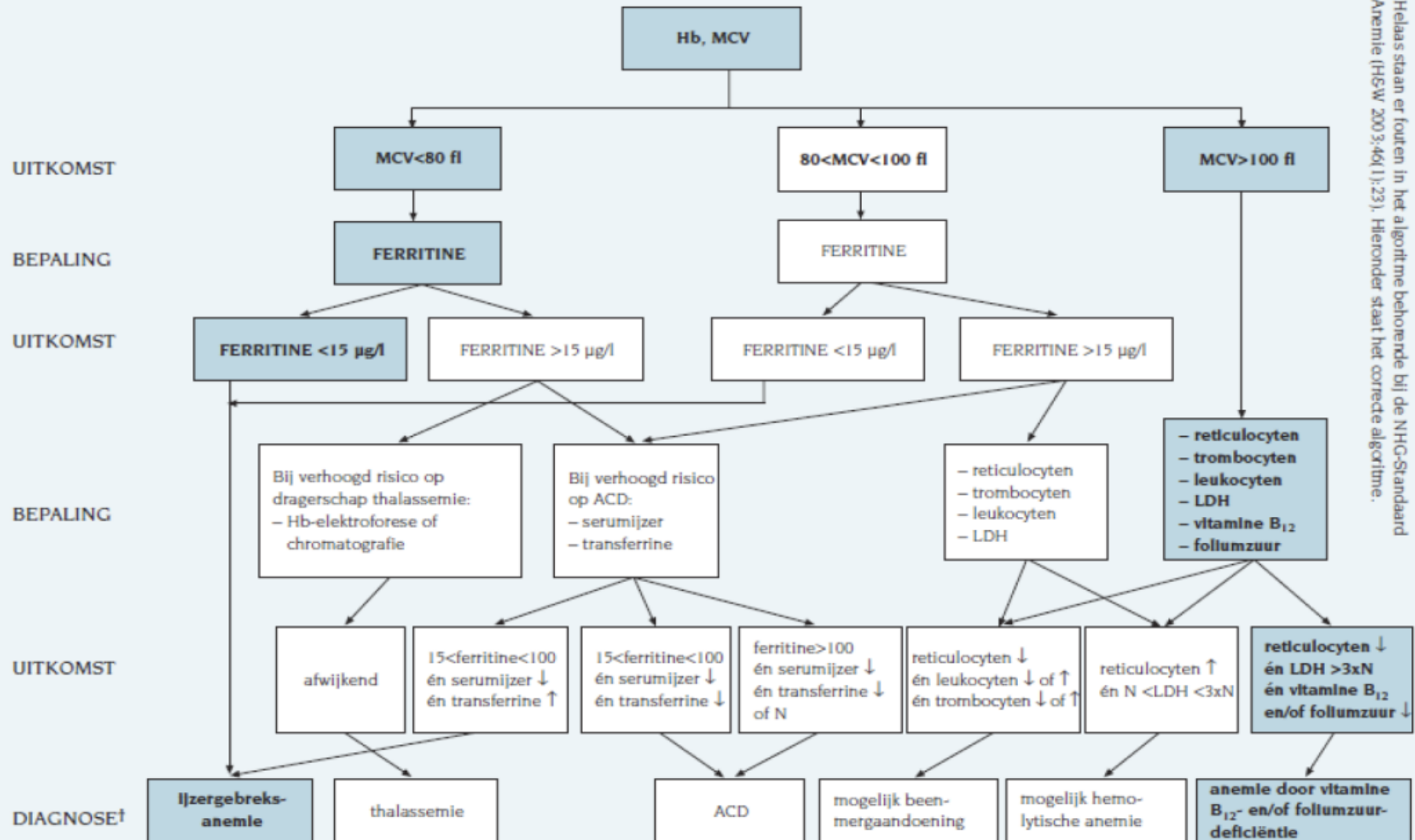
* Dit schema is van toepassing bij patiënten bij wie in de praktijk of in het laboratorium een anemie is vastgesteld, met uitzondering van kinderen met een Hb > 6,0 mmol/l die in de afgelopen maand een infectieziekte hebben doorgemaakt.

† Afwijkend voedingspatroon (veganisme, deficiënte voeding bij overmatig alcoholgebruik), bekend potentieel opnameprobleem (inflammatoire darmziekte, maag- of darmresectie), gebruik van metformine en/of protonpompremmers.

‡ Aandoening die een anemie door (chronische) ziekte tot gevolg kan hebben (infectie, maligniteit, chronische ziekte, nierfunctiestoornis, hematologische aandoening).

§ Zie [kader Risicogroepen] in de hoofdstekst.

MCV = mean corpuscular volume; BSE = bezinkingssnelheid erythrocyten; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbP = hemoglobino-pathie; LDH = lactaatdehydrogenase; N = normale bereik.



ESMO-richtlijnen bij patiënten met chemotherapie-geïnduceerde anemie



De oorzaak van anemie onderzoeken



Waar mogelijk andere oorzaak anemie verhelpen

IJzertekort

Voedings-
status

Bloedingen

Nierfunctie-
stoornis

Ontsteking

Hemolyse

Anemie door tekorten



- IJzer
- Foliumzuur
- Vitamine B₁₂

Keuze baseren op onderliggende oorzaak van anemie

Toedieningswijze afhankelijk van:

- Ernst van het tekort
- Toestand van de patiënt

- ESMO-richtlijnen raden regelmatige monitoring ijzerstatus aan
- IV-ijzer kan grotere Hb-stijgingen opleveren dan oraal ijzer

naam afwijking	hoe ontstaat de afwijking?	bij welke ziekte?	
geldrolvorming (rouleaux-vorming)	verlies van negatieve lading op de celmembraan van erythrocyten door een paraproteïne (pseudo-agglutinatie), of binding van erythrocyten door fibrinogeen	multipel myeloom macroglobulinemie van Waldenström inflammatoire aandoening	
basofiele puntering	neerslag ribosomaal en mitochondriaal RNA	myelodysplastisch syndroom	
hypochromasie	verminderde synthese van hemoglobine, leidend tot centrale bleekheid van de erythrocyt (> 1/3 van de diameter)	ijzergebreksanemie	
sikkelcel	polymerisatie van HbS door een lage pO ₂	sikkelcelziekte	
targetcel (schietschijfcel)	toegenomen celmembraanoppervlakte ten opzichte van de inhoud	thalassemie	
fragmentocyt (schizocyt)	mechanische beschadiging door fibrinedraden of afwijkend endotheeloppervlak	trombotische microangiopathie	
bite-cel	instabiel hemoglobine (Heinz-body) uit de erythrocyt verwijderd na milt passage	G6PD-deficiëntie	
traandruppelcel (dacrocyt)	plaatselijk verminderde vervormbaarheid van de erythrocyt door insluitsels	myelofibrose	
erytroblast	voorstadium van de erythrocyt	hemolytische anemie beenmergmetastasen	
hypersegmentatie (≥ 5 lobben per granulocyt)	toegenomen kernsegmentatie van de neutrofiële granulocyt door trage aanmaak van DNA	vitamine B ₁₂ -tekort foliumzuurtekort	

[RICHTLIJNEN](#)[🔍 ZOEK](#)[NIEUWS](#)[INSTRUCTIES](#)[WERKWIJZE](#)[OVER](#)[CONTACT](#)[APP](#)

← [Terug naar zoekresultaten](#)

Bloedtransfusiebeleid

Initiatief: NIV / NVA / NVKC

Aantal modules: 91

Indicaties voor een RBC-transfusie



Kanker-
gerelateerde
anemie

Asymptotisch / >6.0 mmol/L
zonder significante comorbiditeiten

Observeren

Periodiek
re-evalueren

Hoog risico (Hb <6.0 mmol/L)
Of

**Asymptotisch met
comorbiditeiten** (bijv.
hartaandoeningen, chronische
longaandoeningen,
hersenaandoeningen)

RBC-transfusie overwegen

Symptomatisch OF Hb <5.0 mmol/L
(bijv. langdurige tachycardie, tachypneu,
dyspneu bij inspanningen, pijn op de
borst, ernstige vermoeidheid,
duizeligheid, syncope)

RBC-transfusie

Problemen die in verband worden gebracht met RBC-transfusies



- **Immunologische complicaties**
 - Allo-antilichamen tegen rode cellen, transfusiereacties
 - HLA-antilichamen
- **IJzeroverschot**
- **Toevoer en beschikbaarheid**
- **Transfusiefouten**
- **Via transfusie overgedragen ziekten**
 - Viraal
 - Bacterieel
 - Mogelijk prionen
 - Nog onbekende / niet geïdentificeerde pathogenen

De RBC-transfusie monitoren



Informatie en vitale parameters registreren voor, tijdens en na de bloedtransfusie

	Voor de transfusie	5-15 min. na begin transfusie	Bij transfusiere acties	Bij loskoppelen transfusie	Na de transfusie
Patiëntidentificatie	x		x		
Temperatuur meten	x	x	x	x	x
Hartslag meten	x	x	x	x	x
Bloeddruk meten	x	x	x	x	x
Klinische toestand beoordelen	x	x	x	x	x
Documenteren in patiëntdossier					x
Transfusiereactie rapporteren (indien van toepassing)					x

Daarnaast kan het nodig zijn om na de transfusie het effect van de transfusie te meten om te bepalen of er nog een transfusie nodig is

→ per eenheid RBC's is er bij volwassenen een Hb-stijging van **0,5 – 0,6 mmol/l** te verwachten

Management van RBC-transfusiereacties



- Ernstige hemolytische transfusiereacties (HTR) komen bij circa 1:70.000 eenheden voor en zijn verantwoordelijk voor het merendeel van de transfusiegerelateerde sterfgevallen
- Mogelijke klinische consequenties van incompatibele transfusies zijn onder meer:
 - Immunisatie van de patiënt met allo-antilichamen, wat een potentieel risico vormt voor latere transfusies of zwangerschappen (kan zonder symptomen optreden)
 - Geen of kortstondig therapeutisch effect van de transfusie (dus geen of kortstondige Hb-toename)

	Tijdstip of voorkomen	Meest voorkomende oorzaak
Acute HTR	Tijdens de transfusie of binnen 24 uur na de transfusie	Transfusie van incompatibele RBC's
Vertraagde HTR	Meer dan 24 uur na de transfusie	Secundaire immuunrespons op een antigeen of op de donor-RBC's

Symptomen van transfusiereacties



- **Acute transfusiereacties monitoren:**
 - Transfusie langzaam beginnen -> bij geen reactie snelheid verhogen
 - Meteen stoppen bij elk teken van een transfusiereactie
 - Infuus open houden en werken volgens lokaal protocol
- **Hemolyse** moet meteen worden uitgesloten (of aangetoond) bij elke acute transfusiereactie
- Symptomen van **vertraagde transfusiereacties** zijn vergelijkbaar met die van acute, maar minder ernstig

Symptomen van acute HTR:

- **Koorts**
- **Rillingen**
- **Brandend gevoel op infuuslocatie**
- **Pijn in borst/buik/rug**
- **Hoofdpijn**
- **Misselijkheid**
- **Braken**
- **Tachycardie**
- **Onrust**
- **Hypotensie**
- **Verandering urinekleur**

- Anemiemanagement begint met een goede beoordeling
- Oorzaak nagaan en zo mogelijk verhelpen
 - Bloeding, deficiënties etc.
- Gerichte behandeling oorzaken
- Vaak ijzersuppletie en RBC-transfusie
- Alle opties hebben veiligheidsaspecten

Annemarie Overbeek
Verpleegkundig Specialist
Hematologie
Spaarne Gasthuis Hoofddorp

Trombocytopenie van A tot Z
Oorzaken, incidentie, symptomen,
impact en management bij
patiënten met kanker

Trombocytopenie



Definitie: een situatie waarbij het aantal circulerende bloedplaatjes $< 150 \times 10^9/l$ is

Verminderde
bloedstolling en
hemostase

Verhoogt het
risico op
bloedingen, zeker
bij $< 30 \times 10^9/l$
bloedplaatjes



Tekenen en symptomen van trombocytopenie



- Bloedingen
- Petechiën/Purpura of hematomen
- Hoofdpijn
- Langere menstruatie of meer bloed tijdens de menstruatie



© <Roberto Boisier, MD¹>

Algemene oorzaken van trombocytopenie bij patiënten met kanker



Geïnduceerd door ziekte

- Beenmerginfiltratie
- Diffuse intravasale stolling (DIS)
- Stoornissen in de werking van bloedplaatjes
- Immuntrombocytopenie (ITP)
- Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)
- Comorbiditeiten
- CMV-infectie

Geïnduceerd door behandeling

- Myelosuppressieve chemotherapie
- Radiotherapie
- Niet-cytotoxische medicijnen (bijv. NSAID's)
- Heparinegeïnduceerde trombocytopenie (HIT)
- Post-transfusiepurpura (PTP)

Ongevoeligheid voor bloedplaatjestransfusie therapie



Ongevoeligheid voor bloedplaatjestransfusie

Geen stijging van het aantal bloedplaatjes met $11 \times 10^9/l$ binnen 1 uur na transfusie

Niet-immuungemedieerd
(bijv. koorts, actieve bloedingen)

Oorzaak verhelpen en
meer bloedplaatjes
toedienen

Immuungemedieerd
(bijv. HLA-alloantilichamen)

HLA-compatibele of
kruislings compatibele
bloedplaatjes toedienen

Chemotherapie-/gerichte therapiemiddelen die vaak in verband worden gebracht met trombocytopenie



Dosisbeperkende toxiciteit (potentieel of daadwerkelijk)

- Ibritumomab-tiuxetan
- Bortezomib
- Carboplatine
- Gemcitabine
- Temozolomide
- Cisplatine
- Dacarbazine
- Lenalidomide
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Oxaliplatine
- Fluorouracil
- Cytarabine

Cumulatieve of vertraagd optredende toxiciteit

- Carmustine
- Fludarabine
- Lomustine
- Mitomycine-C
- Streptozocine
- Thiotepa



Risicofactoren voor trombocytopenie

- Kanker waar het beenmerg bij betrokken is
- Ernstige of febriële neutropenie
- Type kanker
- Type chemotherapie
- Leeftijd
- Diabetes
- Lage hematocrietwaarde
- Toegenomen alkalinefosfatase

Risicofactoren voor bloedingen

- Soorten kanker waarvoor een 'agressieve' multimodale behandeling nodig is
- Initiële bloedplaatjeswaarde $<150 \times 10^9/l$
- Eerdere radiotherapie
- Hoge bloeddruk
- Verhoogde temperatuur
- Constipatie
- Comorbiditeiten
- Chirurgie

Voorbeelden van strategieën voor trombocytopeniemanagement



Bloedplaatjestelling en algehele managementstrategie

< 100 x 10 ⁹ /l	< 50 x 10 ⁹ /l	< 20 x 10 ⁹ /l	< 10 x 10 ⁹ /l
• Dosisvermindering of vertraging chemo-/radiotherapie overwegen • Bij invasieve behandelingen bloedplaatjes-transfusie overwegen	• Preventieve zorg opzetten en aantal bloedplaatjes monitoren • Bij kleine invasieve behandelingen bloedplaatjes-transfusie overwegen	• Ziekenhuis-opname of ondersteunde thuiszorg overwegen • Bloedplaatjes-transfusie is de standaard-werkwijze bij febrile patiënten	• Patiënt moet nauwkeurig worden gemonitord en er kan een bloedplaatjes-transfusie worden overwogen • Patiënten die intensieve chemotherapie krijgen, moeten een bloedplaatjes-transfusie krijgen

Het aantal bloedplaatjes is een onnauwkeurige risico-indicator; beoordeel de patiënt altijd in een klinische context

Aanvullende behandelingen voor trombocytopenie



- Tranexaminezuur
- Cytokine-groefactoren
- Trombopoëtinereceptor-agonisten

Bloedplaatjestransfusies zijn de meest voorkomende behandeling van trombocytopenie



Het risico op complicaties minimaliseren

– een coöperatieve aanpak



- Zelfzorg



- Sport, activiteiten



- Waakzaamheid bij patiënt en familie stimuleren



- Voorlichting over de omgang met potentiële bloedingen

Het risico op complicaties minimaliseren – zelfzorg



- Scherpe voorwerpen vermijden (niet nat scheren, scharen, nagelknippers)
- Neus voorzichtig of helemaal niet snuiten
- Geen zetpillen, klysma's of tampons gebruiken
- Bij moeilijke stoelgang: ontlastingsverzachters of laxeermiddelen
- Temperatuur niet rectaal meten
- Behandelingen zoals harsen, tatoeages, manicure of pedicure uitstellen
- Een zachte tandenborstel gebruiken
- Vragen of ingrepen aan gebit is toegestaan



Het risico op complicaties minimaliseren – activiteiten aanpassen



- Draag handschoenen tijdens het tuinieren of grof kluswerk
- Voorkom activiteiten die kunnen leiden tot letsel:
 - Contactsporten
 - Ladders beklimmen
 - Zware lichamelijke inspanningen
 - Fietsen (wielrennen, mountainbiken)
 - Gewichtheffen
- Seksuele activiteiten:
 - Beperk activiteiten die wondjes/bloedingen kunnen veroorzaken



Het risico op complicaties minimaliseren – waakzaamheid bij patiënt/familie stimuleren



- Buitensporige blauwe plekken
- Vage rode uitslag op bovenlichaam, armen of benen
- Vaginale bloedingen of hevige menstruatiebloedingen
- Gesprongen bloedvaten in het oogwit (sclera)
- Zwarte ontlasting, bloed in ontlasting, rectale bloedingen
- Bloed in de urine
- Hoofdpijn die niet minder wordt
- Wazig zicht, duizeligheid
- Aanhoudende bloedingen (bijv. bloed ophoesten of braken, bloedneuzen)
- Voorlichting over de omgang met bloedingen



- Trombocytopenie vergroot het risico op bloedingen of hemorragieën en leidt tot beperkingen of vertragingen in de chemotherapiebehandeling
- Coöperatief management is cruciaal
 - Patiëntrisico vroegtijdig bepalen en bloedplaatjes monitoren
 - Voorlichting over dagelijkse controle en monitoring
 - Interventies aanleren om bloedingen te voorkomen/behandelen
- De risico's en voordelen van een transfusie tegen elkaar afwegen

Neutropenie & Preventieve maatregelen

Stichting Oncowijs Studiedag
2025, Amersfoort

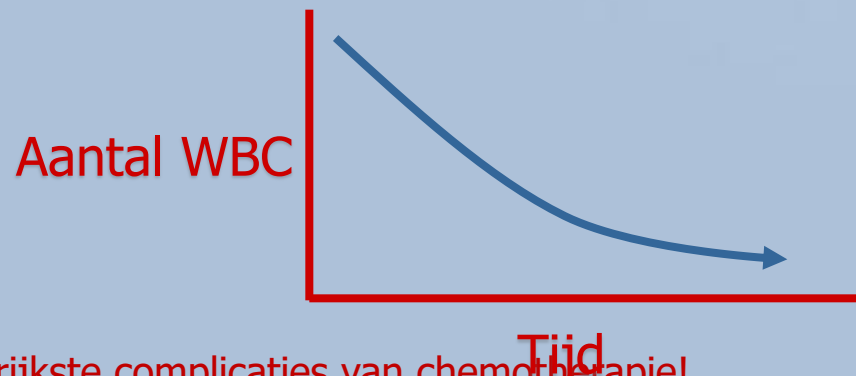
Jan Ouwerkerk
v.h. Research Coördinator Oncologie
Leids Universitair Medisch Centrum

Neutropenie & preventieve maatregelen



WBC bij volwassenen normaal tussen $4 \times 10^9/l$ en $10 \times 10^9/l$.

Neutropenie is een vermindering van het aantal witte bloedcellen (WBC)



→ = een van de belangrijkste complicaties van chemotherapie!



Neutropenie & preventieve maatregelen



National Cancer Institute

→ neutropenie als **absoluut aantal neutrofielen (ANC)** onder de $2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$).

Toxiciteit	Graad			
	1	2	3	4
ANC:	<LLN–1.500/mm ³	<1.500–1.000/mm ³	<1.000–500/mm ³	<500/mm ³
neutropenie	<LLN–1,5 x 10 ⁹ /l	<1,5–1,0 x 10 ⁹ /l	<1,0–0,5 x 10 ⁹ /l	<0,5 x 10 ⁹ /l



Neutropenie



Neutropenie is een van de meest levensbedreigende consequenties van myelosuppressie bij oncologische patiënten



Op zichzelf is een dalende neutrofieltelling asymptomatisch



De symptomen hangen samen met een neutropene complicatie (bijv. infectie)



Neutropenie en febriele neutropenie zijn de belangrijkste oorzaken van dosisverlaging of dosisuitstel bij chemotherapie



Kanker-gerelateerde neutropenie



Geïnduceerd door de ziekte

- Primaire hematologische maligniteiten –
apl. Anemie, myelodysplasie en leukemie)
- Andere myeloproliferatieve aandoeningen
- Metastase in beenmerg
- Reeds bestaande chronische neutropenie

Geïnduceerd door de behandeling

- chemotherapie
- Gelijktijdig gebruik van twee of meer geneesmiddelen, bijv.:
 - corticosteroïden
 - antibiotica
- Radiotherapie, met name bij botvormend weefsel of totale lichaamsbestraling



Chemotherapy regimens with moderate to high risk of febrile neutropenia



Regime	Risico op febrile neutropenie
Borstkanker	
Docetaxel	Gemiddeld
Docetaxel, doxorubicine, cyclofosfamide 	70-90% Hoog
Anthracycline, paclitaxel	Gemiddeld
Niet-kleincellig longcarcinoom	
Gemcitabine, ifosfamide, vinorelbine 	50-70% Hoog
Platins (carbo, cis-platinum), paclitaxel	Gemiddeld
Eierstokkanker	
Paclitaxel, carboplatin 	25-35% Gemiddeld
Topotecan	Hoog*
Non-Hodgkin Lymfoom	
R-CHOP	Gemiddeld/ Hoog**

* for heavily pre-treated patients

** driven by risk factors



Neutropenie & preventieve maatregelen



Het risico op infectie bij patiënten met neutropenie neemt toe door:

1. de **ernst (diepte)** van neutropenie
2. de **duur** van neutropenie



Neutropenie & preventieve maatregelen



Wanneer verwacht?

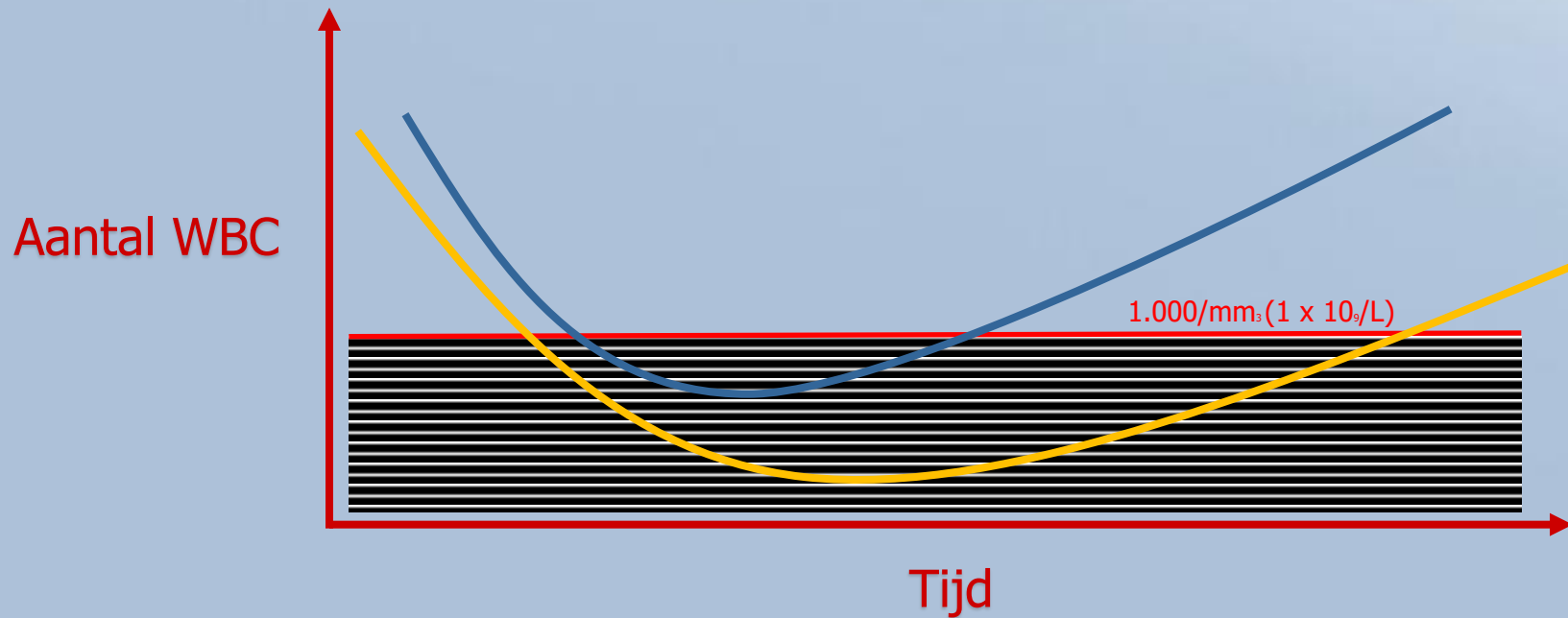
- Nadir (Dip) periode (7 – 14 dagen na therapie).
- Bloedcontrole D10

Maar:

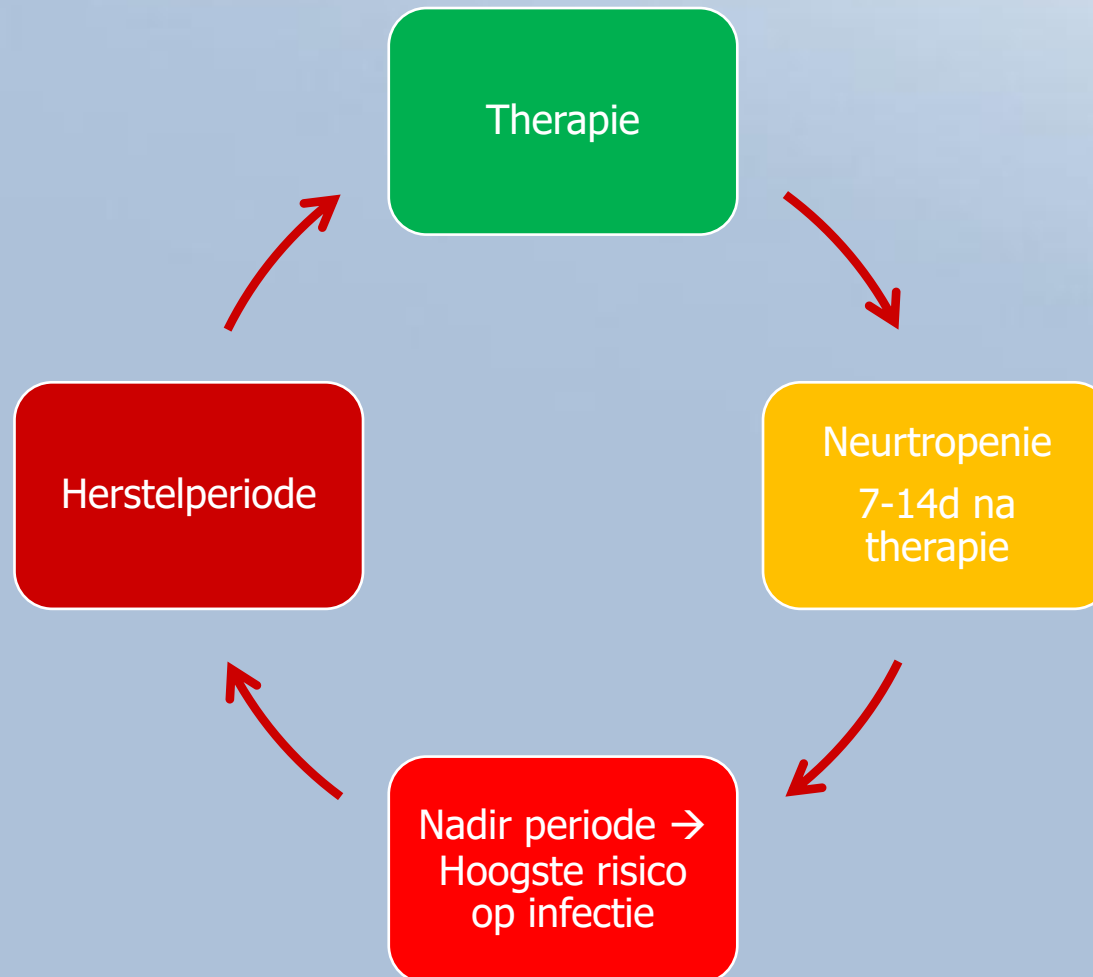
- Exacte **timing & duur** is afh van **type & combinatie** van therapie.



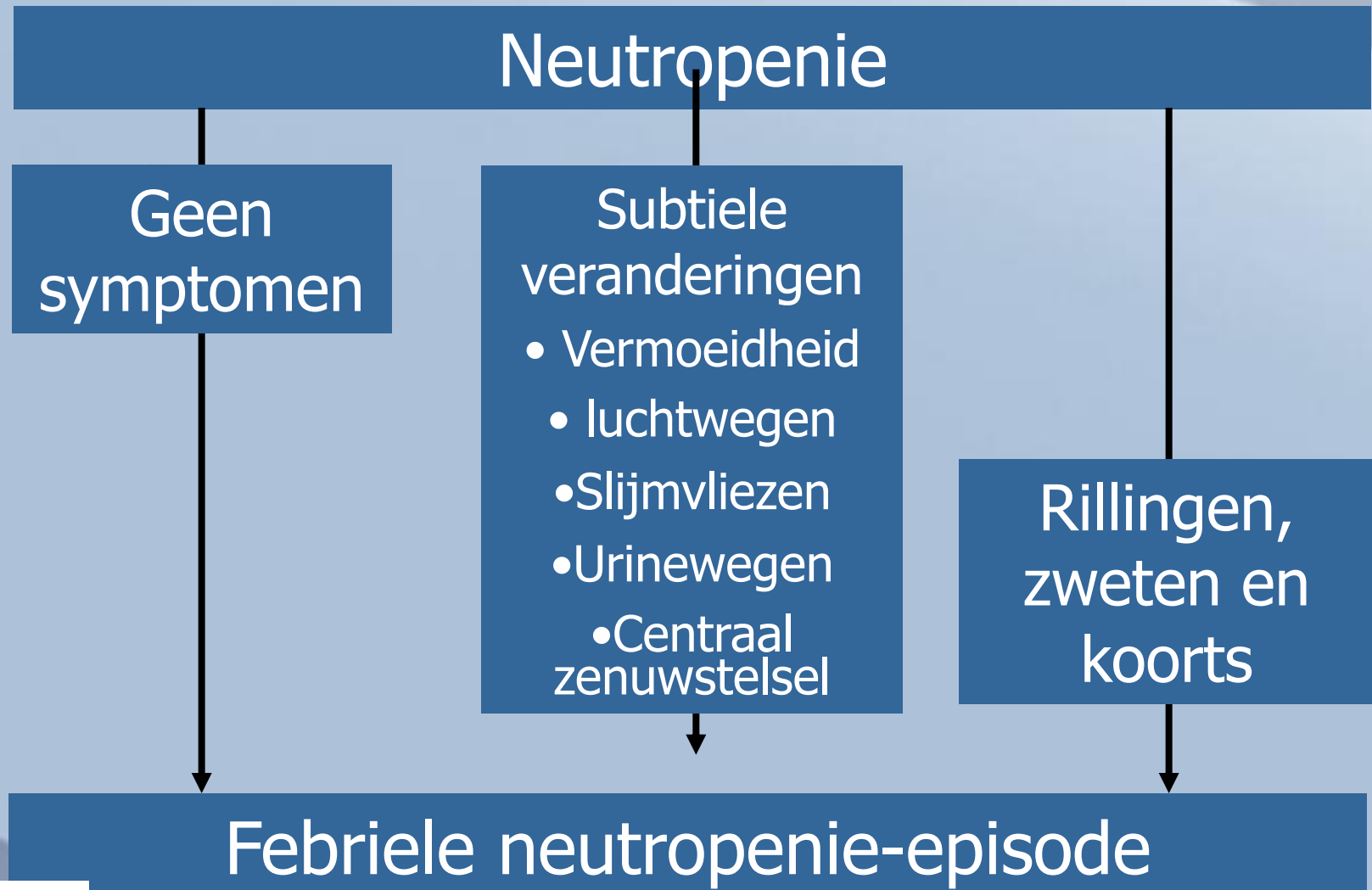
Neutropenie & preventieve maatregelen



Neutropenie & preventieve maatregelen



Klinische presentatie van infectie bij patiënten met neutropenie



De invloed van kankergerelateerde neutropenie/ infectie



Let op! Dosisreductie < 85% van de chemotherapie schema's heeft vaak effect op de uitkomsten!

Klinisch beloop

- ↑ dosisuitstel en dosisreductie
- ↑ noodzaak voor intraveneuze antibiotica
- ↑ infectie
- ↑ behandelings-gerelateerd overlijden

QoL

- ↑ hospitalisatie
- ↑ isolatie
 - familie
 - vrienden
- ↑ stress
- ↑ zich niet lekker voelen

Economisch

- ↑ kosten ziekenhuisopname
- ↑ kosten van aanvullende zorg

- Neutropenie is een veel voorkomende en ernstige complicatie bij oncologische behandelingen
 - Het ontbreken van symptomen betekent dat infecties snel levensbedreigend kunnen worden
 - Het hoogste risico van een infectie bestaat tijdens de nadirperiode
 - De duur en ernst van neutropenie zijn belangrijke factoren bij het risico van een febriele episode
 - Invloed op de QoL van de patiënt en het resultaat van de behandeling
 - Invloed op directe en indirecte kosten

Neutropenie & preventieve maatregelen



Het beste management van infecties bij neutropenie =

Preventie

Infectiepreventie is geïdentificeerd als een verpleegkundig gevoelige patiënten outcome door de Oncology Nursing Society (ONS).



Preventieve strategieën gebruiken



Voorlichting



Voortdurende beoordeling



Profylaxe met G-CSF's



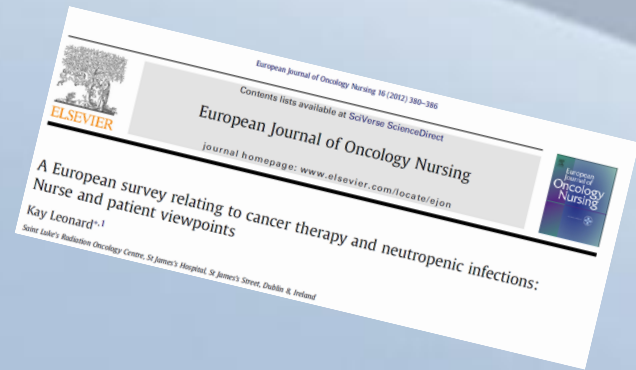
Neutropenie & preventieve maatregelen



Informatie & educatie

Verpleegkundigen:

- > 90% gaf aan dat preventie van infecties en FN zeer belangrijk zijn bij chemotherapie
- > 90% gaf aan dat zij of ander zorgverlener patiënt informeert rond deze problematiek



Neutropenie & preventieve maatregelen



Informatie & educatie

Patiënten:

- 44% gaf aan dat infectierisico was besproken met hen voor start van chemotherapie
- 21% geen informatie over medicatie ter preventie van infecties
- 13% kan zich dit topic niet herinneren

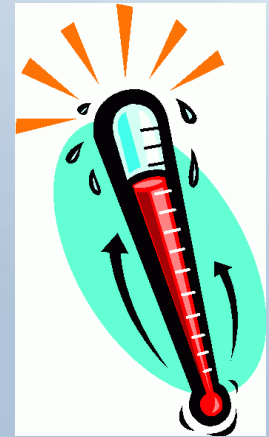
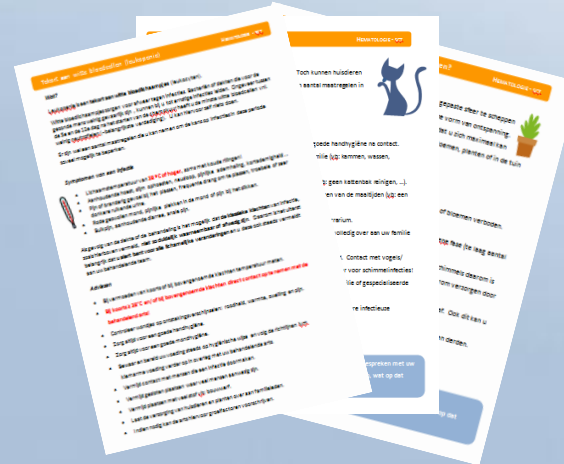


Neutropenie & preventieve maatregelen



Informatie & educatie

1. Wat is neutropenie;
2. het voorkomen van neutropenie;
3. de gevolgen van neutropenie;
4. preventieve maatregelen om het risico van infectie te verminderen;
5. tekenen en symptomen van infectie;
6. wat te doen als tekenen en symptomen optreden.



Wat vertellen over het meten van de lichaamstemperatuur aan de patient & naasten?



Neutropenie & preventieve maatregelen



Informatie & educatie

Wanneer de behandelende arts contacteren?

Geachte Mevr/Mr.

Uw behandeling kan mogelijks verschillende bijwerkingen veroorzaken, elke patiënt kan anders reageren op een behandeling.



Melden van symptomen **is** steeds **de belangrijkste stap** om tijdig in te grijpen!

In de meeste gevallen zijn de klachten van tijdelijke aard en kan er met een gepaste behandeling een oplossing worden aangeboden.

Wij vragen u dan ook bij het optreden van de besproken symptomen zo snel als mogelijk contact op te nemen met uw behandelend team.

Aandachtspunten waarvoor u zeker contact opneemt met uw behandelende arts

- ☐ **Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$** (koorts is mogelijk op dag van de toediening van de chemotherapie, maar de koorts moet weg zijn na 24 uur)
- ☐ Plotse nielingen over het gehele lichaam
- ☐ Branderig gevoel en/of pijn bij het plassen
- ☐ Plotse pijn
- ☐ Bloedingen uit neus, mond of andere
- ☐ Plots optreden van blauwe plekken of rood-blauwe, speldenknopgrote plekkjes op de huid



Neutropenie & preventieve maatregelen



Timing Informatie & educatie

- Starten gedurende de (pre) hospitalisatie maar moet ook wel verder gezet worden in een poliklinische setting.
- Best herhaaldelijk gebeuren → onmogelijk om alles aan te leren gedurende slechts 1 educatiemoment.
- Toestand kan veranderen na verloop van tijd (evaluatie) waardoor aanvullende educatie noodzakelijk kan zijn (Strömberg, 2002).



Neutropenie & preventieve maatregelen



Handhygiëne



Handen wassen is de allerbelangrijkste voorzorgsmaatregel om infecties bij neutropeniepatiënten te voorkomen

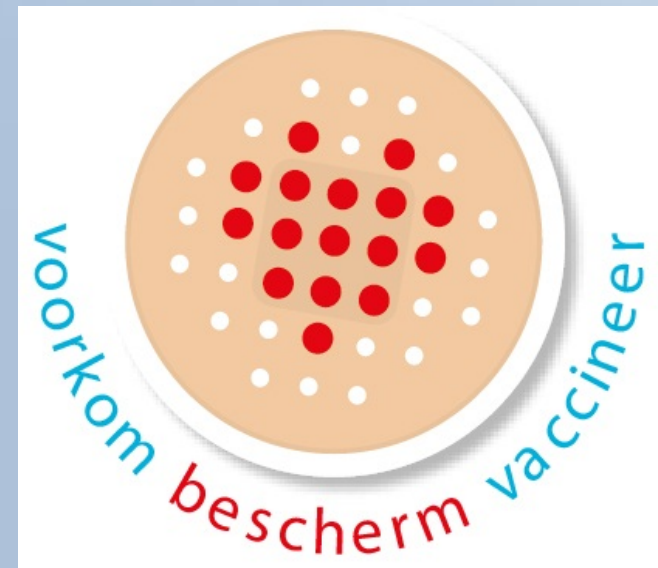
Neutropenie & preventieve maatregelen



Vaccinatie (griep prik) !

- Patiënt
- Naasten
- Hulpverleners!

All Staff caring for or in contact with neutropenic patients must be free from infections!



Coughlan M, Healy C, Nursing care, education and support for patients with neutropenia. *Nursing Standard*



Oudere patiënten – neutropene complicaties vroeg in de behandeling



- Patiënten boven de 65 hebben tweemaal zo veel kans op febriele neutropenie
- 62% van de gevallen van febriele neutropenie werden gezien bij patiënten boven de 65
- 65% van alle gevallen van febriele neutropenie bij ouderen trad op tijdens de eerste twee cycli

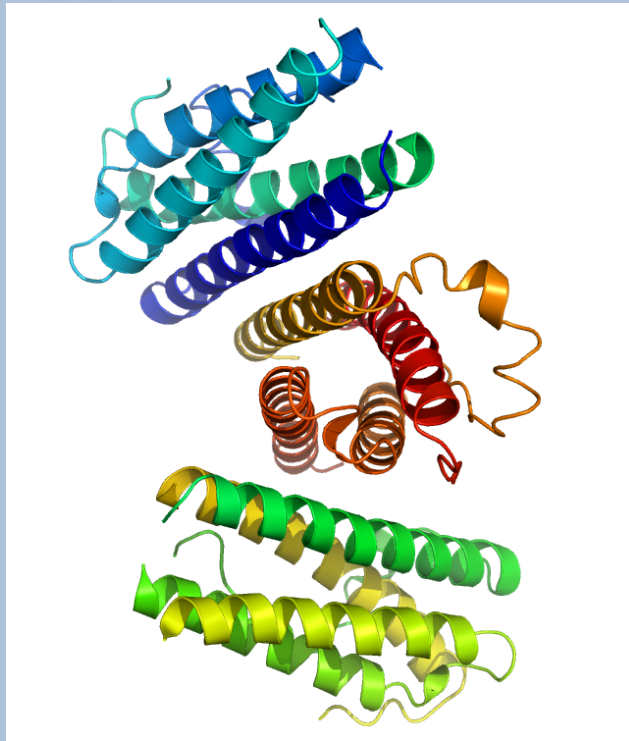
Wanneer G-CSF bij oudere patiënten profylactisch wordt gebruikt, wordt leeftijd als risicofactor geëlimineerd



Neutropenie & preventieve maatregelen



Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)



The three most prominent organisations (ASCO, EORTC and NCCN) are aligned in their recommendation for G-CSF support in all patients receiving chemotherapy who have a risk of febrile neutropenia (FN) exceeding 20%, or in those chemotherapy regimens with an intermediate (10–20%) risk of FN plus additional risk factors that may contribute to overall risk of neutropenia.

Neutropenie & preventieve maatregelen



Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)

Biologicals en biosimilars:

G-CSF is een biological

Biologicals

- Worden geproduceerd via recombinant-DNA-technologie
- Zijn groter en complexer dan traditionele medicijnen
- Kunnen niet exact worden gerepliceerd en kleine verschillen in het productieproces kunnen al gevolgen hebben op de effectiviteit en veiligheid
- Strikt geregleerde productieprocessen nodig

Biosimilars

- Zijn replica's van complexe biologicals, ook via recombinant-DNA-technologie
- Het zijn echter geen exacte replica's; de naam biosimilars geeft aan dat ze vergelijkbaar (similar) zijn met gepatenteerde biologicals, maar niet hetzelfde

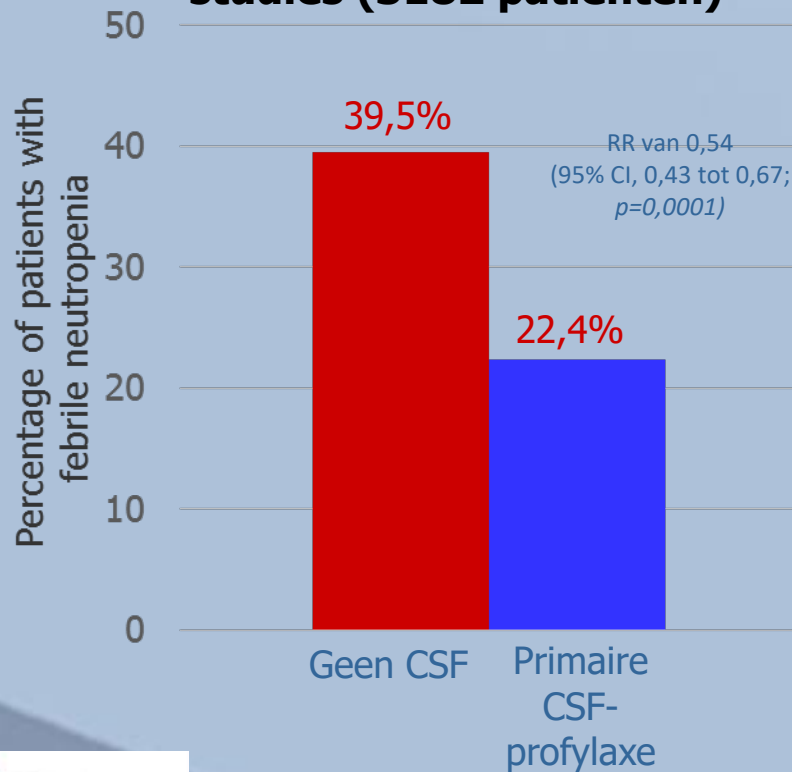


Granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) vermindert de FN-incidentie

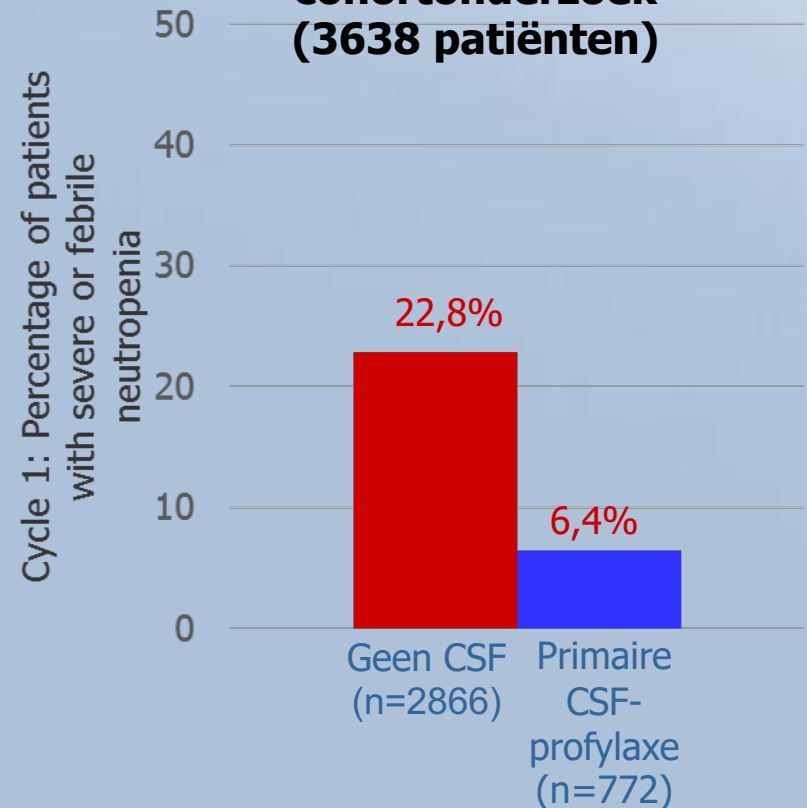


G-CSF-profylaxe vermindert het aantal patiënten met FN

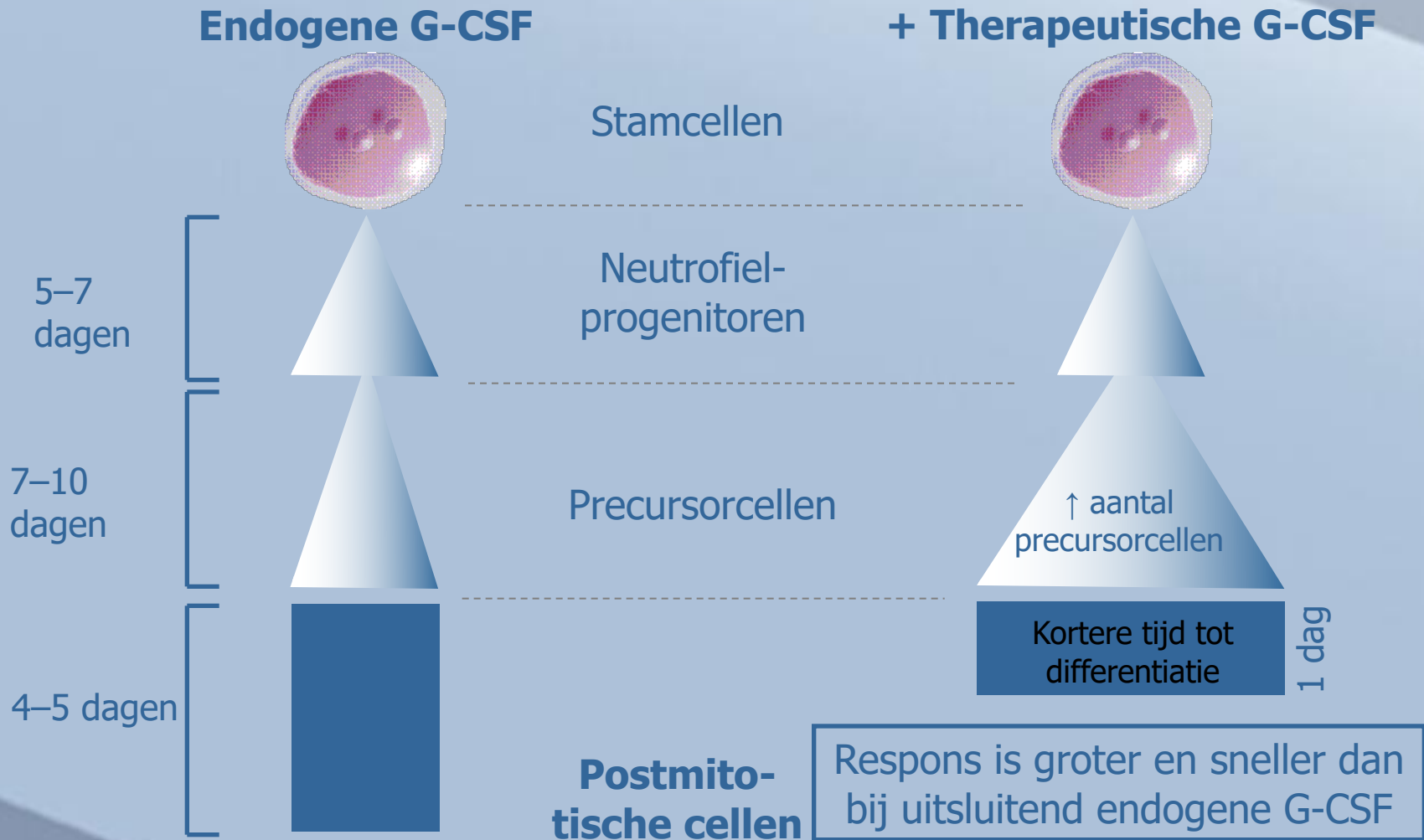
Meta-analyse van 15 studies (3182 patiënten)



Prospectief cohortonderzoek (3638 patiënten)



G-CSF en de neutrofielproductie



Profylaxe met G-CSFs



Primaire profylaxe

Het gebruik van G-CSF's bij eerder onbehandelde patiënten die een eerste chemotherapiekuur ontvangen

Beïnvloed door het risico en de chemotherapiebehandeling

Secundaire profylaxe

Gebruik van G-CSF's bij patiënten na een gedocumenteerd optreden van neutropenie tijdens een eerdere chemotherapiekuur

Beïnvloed door het risico, het chemotherapieregime EN eerdere episoden



Type G-CSF

Kortwerkende G-CSF

- Halfwaardetijd 3-4 uur

G-CSF

Filgrastim
Lenograstim

Dagelijkse injecties*

Langwerkende G-CSF

- Hetzelfde therapeutische eiwit als kortwerkende G-CSF, maar bevat een extra modificatie genaamd 'pegylatie' of 'glycopegylatie' die resulteert in een groter therapeutisch eiwit
- Halfwaardetijd 15 tot 80 uur vanwege een minder snelle afbouw in de nieren door het grotere formaat
- Eenvoudigere neutropeniebehandeling en minder verpleegtijd nodig

Gepegyleerde G-CSF

Pegfilgrastim

Geglycopegyleerde G-CSF

Lipegfilgrastim

Eén injectie per
chemotherapiecycle*

Bijwerkingen van G-CSF's



- De meest voorkomende bijwerking die wordt toegeschreven aan G-CSF's is lichte/matige medullaire botpijn 10 – 30% (**Nb. Paracetamol vooraf injectie**)
 - (raadpleeg de bij het product behorende bijsluiter voor de prevalentie)
 - Bij de meeste patiënten werd de botpijn met lichte pijnstillers met succes behandeld
- Er zijn ook andere bijwerkingen op uiteenlopende niveaus gemeld en het lijkt erop dat deze:
 - In placebo- en behandelingsgroepen evenveel voorkomen
 - Met de chemotherapie zelf kunnen samenhangen

hieronder vallen:

- Misselijkheid, vermoeidheid, alopecia, overgeven, hoofdpijn', allergische reactie



Minimaliseren van het risico van complicaties – een op samenwerking gerichte benadering (patient/verpleging/familie)



- Aanleren van beschermende maatregelen, bijv.:
 - Frequent wassen van de handen (volgens protocol)
 - Goede mondverzorging
 - Mensen met een infectie op die recentelijk zijn gevaccineerd vermijden
 - Gepaste voorzorgmaatregelen bij invasieve ingrepen en intraveneuze catheters
 - Het zelf verzorgen van huisdieren vermijden
 - De huidintegriteit beschermen
 - Maagdarm bescherming
- Stimuleer patiënt en familie om waakzaam te zijn
- G-CSF's gebruiken
 - patiënten leren deze waar nodig zelf toe te dienen

Antimicrobiële profylaxe moet gebaseerd zijn op een risico-identificatie



Laag risico

Verwachte neutropenie ≤ 7 dagen

Antimicrobiële profylaxe niet aanbevolen als standaard

Hoog risico

Verwachte duur neutropenie > 7 dagen en diepe neutropenie ($ANC < 100$ cellen/ mm^3)

en/of

andere risicofactoren zoals HCT, gevorderde leeftijd, slechte resultaten, comorbiditeit, risicovolle chemotherapieschema's en maligniteiten met hoog risico

Antimicrobiële profylaxe overwegen

Antimicrobiële profylaxe wordt vaak gebruikt bij hematologische patiënten die chemotherapie krijgen

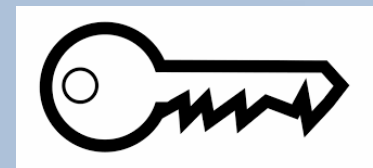


Neutropenie & preventieve maatregelen



Take

- De behandeling van neutropenie vraagt om een proactieve en op samenwerking gerichte benadering
- Kennis van risicofactoren
- Correcte protocollen voor handen wassen (meest effectief voorkomen infectie)
- Evidence based voorzorgsmaatregelen
- Patiënten en verzorgers → informatie & educatie =
- Belang van gebruik en toediening van G-CSF
 - Primaire profylaxe
 - Secondaire profylaxe



Febriële neutropenie: effecten en interventies

Stichting Oncowijs Studiedag
2025, Amersfoort

Jan Ouwerkerk
v.h. Research Coördinator Oncologie
Leids Universitair Medisch Centrum

Febriële neutropenie: effecten en interventies



Oncologische urgentie!

Cardio-vasculaire complicaties

- Cardiale complicaties
- Veneuze trombo-embolie (VTE)
- Vena Cava Superior syndroom
- (Centraal) veneuze toegang complicaties

Neurologische complicaties

- Ruggenmergcompressie

Nier en urineweg complicaties

- Nierfalen

Kankerpijn

Metabole complicaties

- Hypercalciëmie
- Tumorlysis syndroom

Respiratoire- en abdominale complicaties

Hematologische complicaties

- Anemie
- Trombopenie & bloeding
- Febriële neutropenie

Psychologische complicaties



Febriele neutropenie



Is een **levensbedreigende urgentie**.

- Tot 70%-75% overlijdens bij pt met acute leukemie.
- Tot 50% overlijdens bij pt met solide tumoren door infectie als gevolg van neutropenie

Het sterftecijfer (mortaliteit) kan oplopen tot 70% binnen 48 uur als er geen antibiotica wordt gestart!



Febriële neutropenie: effecten en interventies



Wat bij febriële neutropenie?

Verschillende praktische **richtlijnen** zijn ontwikkeld voor FN.

(Infectious Diseases Society of America, The American Society of Clinical Oncology, NCCN, MASCC and The American Cancer Society)

Gemeenschappelijk standpunt:

**DE NOODZAAK VAN SNEL OP TE STARTEN MET ANTI-
INFECTIEUZE THERAPIE !**



Febriële neutropenie: effecten en interventies



Risico febriële neutropenie?

**RISK
ASSESSMENT**

Treatment related

- Previous history of severe neutropenia with similar chemotherapy
- Type of chemotherapy (anthracyclines and platinum-based regimens)
- Planned relative dose intensity greater than 80%
- Preexisting neutropenia or lymphocytopenia
- Extensive prior chemotherapy
- Concurrent or prior radiation therapy to marrow-containing bone

Patient related

- Older age
- Female gender
- Poor performance status
- Poor nutritional status (e.g., low albumin)
- Decreased immune function
- Open wounds or active tissue infection
- Comorbidities
 - Chronic obstructive pulmonary disease
 - Cardiovascular disease
 - Liver disease (elevated bilirubin, alkaline phosphatase)
 - Diabetes mellitus
 - Low baseline hemoglobin

Cancer related

- Bone marrow involvement with tumor
- Advanced cancer
- Elevated lactate dehydrogenase (lymphoma)

Risk Factors for Febrile Neutropenia

Note. Based on information from Dale, 2006; Djulbrgovic, 2006; Rolston, 2006; Schwartzberg, 2006.

FN-risico-index MASCC: risico op besmettelijke complicaties bij FN-patiënten



Eigenschap patiënt	Score	
Belasting door aandoening: geen/milde symptomen	5	→
Belasting door aandoening: gemiddelde symptomen	3	
Belasting door aandoening: ernstige symptomen	0	→
Geen hypotensie (systolische druk >90 mmHg)	5	
Geen COPD	4	→
Solide tumor/lymfoom en zonder eerdere schimmelinfectie	4	
Geen uitdroging	3	→
Poliklinische patiënt	3	
Leeftijd <60 jaar	2	→

Totale score: ≥ 21

- **Laag risico** op complicaties
- Patiënten kunnen vaak met orale antibiotica worden behandeld en mogelijk ook poliklinisch indien er adequate follow-up beschikbaar is

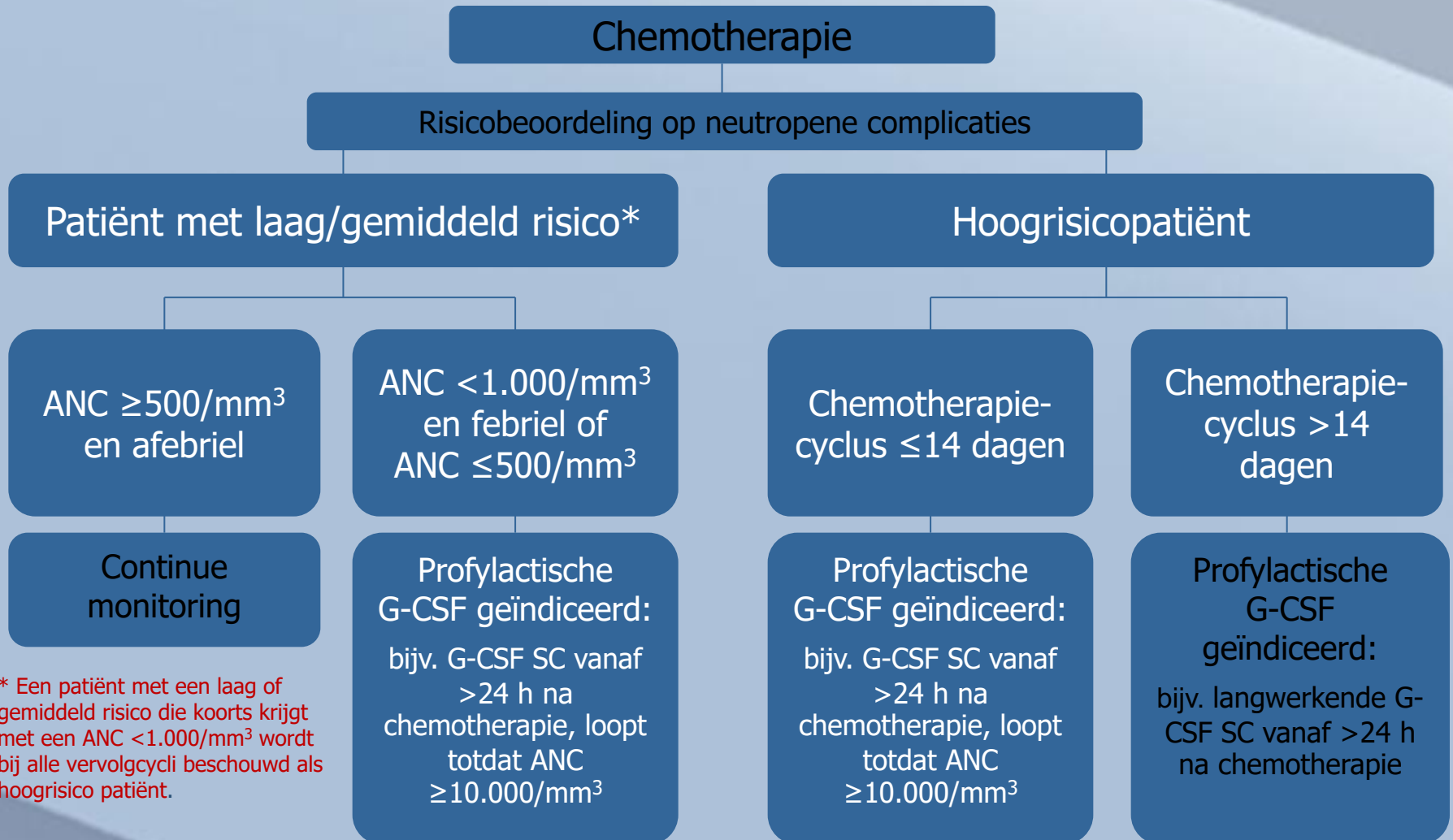
Totale score: < 20

- **Hoog risico** op complicaties
- Patiënten moeten worden opgenomen en intraveneuze breedspectrumantibiotica toegediend krijgen vanwege het hoge risico op bacteriële sepsis

Bij FN-patiënten moet het risico op besmettelijke complicaties onmiddellijk worden beoordeeld en overeenkomstig worden gemanaged

* MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Voorbeeldalgoritme voor het patiëntmanagement na de risicobeoordeling



* Een patiënt met een laag of gemiddeld risico die koorts krijgt met een $ANC < 1.000/mm^3$ wordt bij alle vervolgcycli beschouwd als hoogrisico patiënt.

Febriële neutropenie: effecten en interventies



Waarom Risk Assessment bij neutropenie?

Complicaties van FN kunnen resulteren:

- in therapie reductie
- in therapie vertraging of uitstel

→ Heeft invloed op het resultaat van de behandeling & overleving van patiënt na therapie.

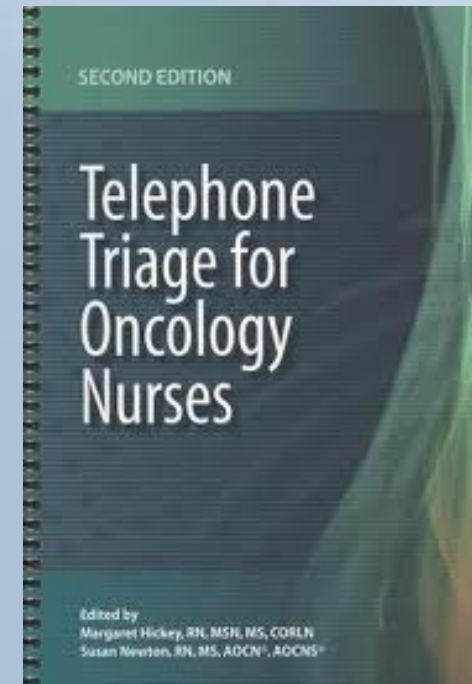


Febriële neutropenie: effecten en interventies



Assessment bij vermoeden FN?

1. Navragen type **behandeling** en **datum** laatste behandeling
2. **Co-morbiditeiten** navragen
3. Huidige **medicatie** en recente wijzigingen
4. Karakter en verloop van de **symptomen** volgens de patiënt
5. Reeds genomen **acties!**



Het "GOUDEN UUR"



- Een vroege herkenning van sepsis en het opstarten van gepaste interventies in het "gouden uur" na aankomst van de patiënt in het ziekenhuis wordt in verband gebracht met betere resultaten.
- Hoekstenen van succesvol management zijn onder meer:
 - Vroege hemodynamische optimalisatie
 - Toediening van geschikte antimicrobiële therapie
 - Effectieve infectiebeheersing bij de bron
- Specifieke schriftelijke sepsisprotocollen, vroege stabilisatie en krachtige resuscitatie op de spoedafdeling met een vroege overplaatsing naar de ICU kunnen het resultaat helpen verbeteren.



Bloedkweken



- Neem voor de toediening van antimicrobiële geneesmiddelen **kweken af van alle relevante plekken (zoals infusen, wonden, urine, neus en keel)**
- **Neem twee bloedkweken af:^{1,2}**
 - Voorkeursoptie: **één van het perifere bloed en één uit een centraal veneuze katheter**
- Met herhaaldelijke bloedkweken moet worden gedocumenteerd of een infectie wegtrekt¹
 - Een bloedkweek kan doorgaans na 72 h worden herhaald

¹NCCN, (preventie en behandeling van kankergerelateerde infecties), 2016; ²Klastersky, 2016 (ESMO-richtlijn)



Klinisch zorgpad voor neutropenie patiënten



H_{istory}

- Krijgt de patiënt antikankertherapie? Wanneer heeft de patiënt voor het laatst chemotherapie gehad?
- Hoe voelt de patiënt zich?
- Zijn er specifieke symptomen van infecties?

E_{xamine}

- Temperatuur, hartslag, quick SOFA-criteria?

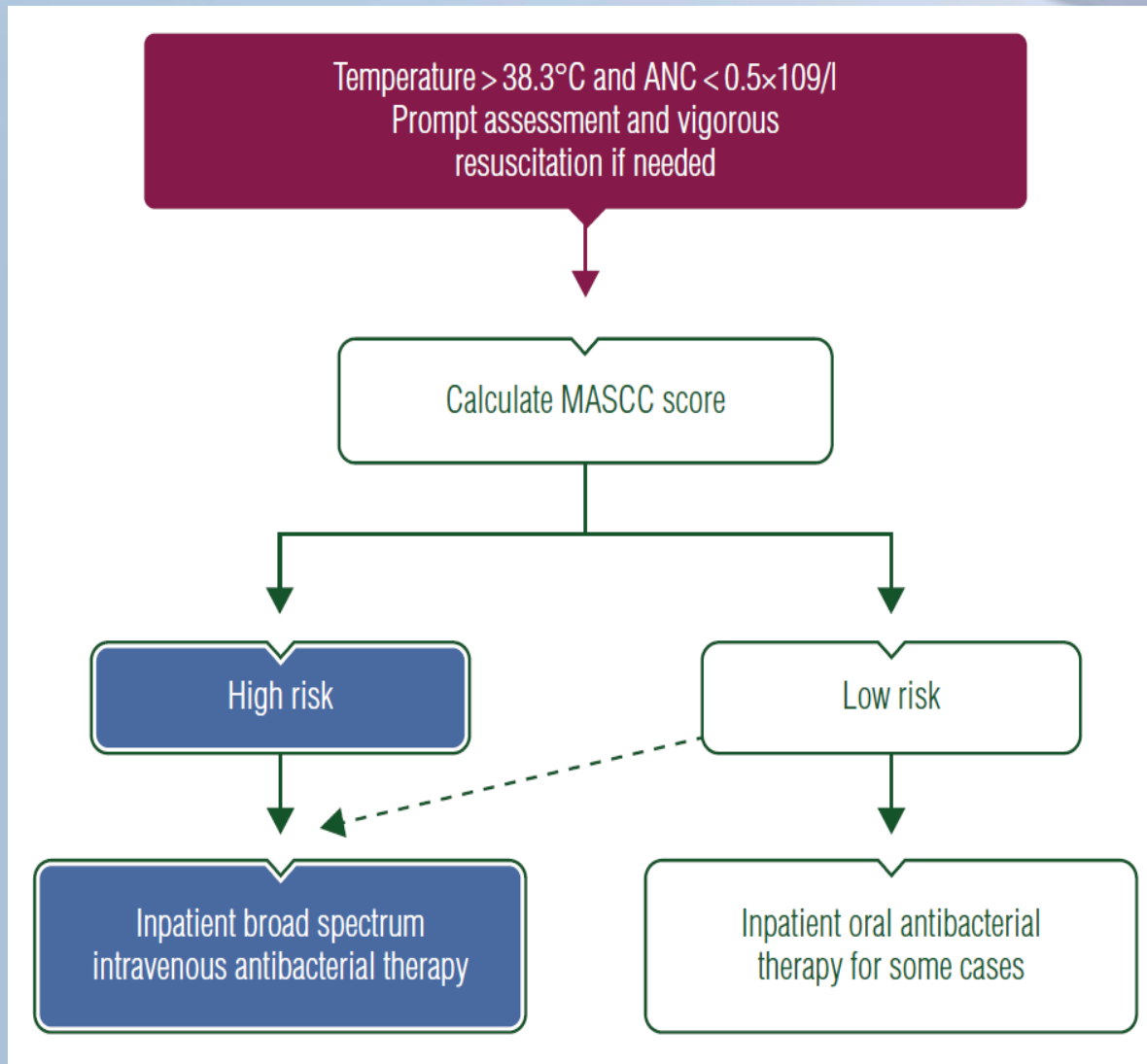
A_{ction}

- Urgent bloedbeeld, functietests op nieren en lever, CRP, lactaattest en bloedkweek.
- Met spoed doorverwijzen naar lokale acute-zorgverlener.

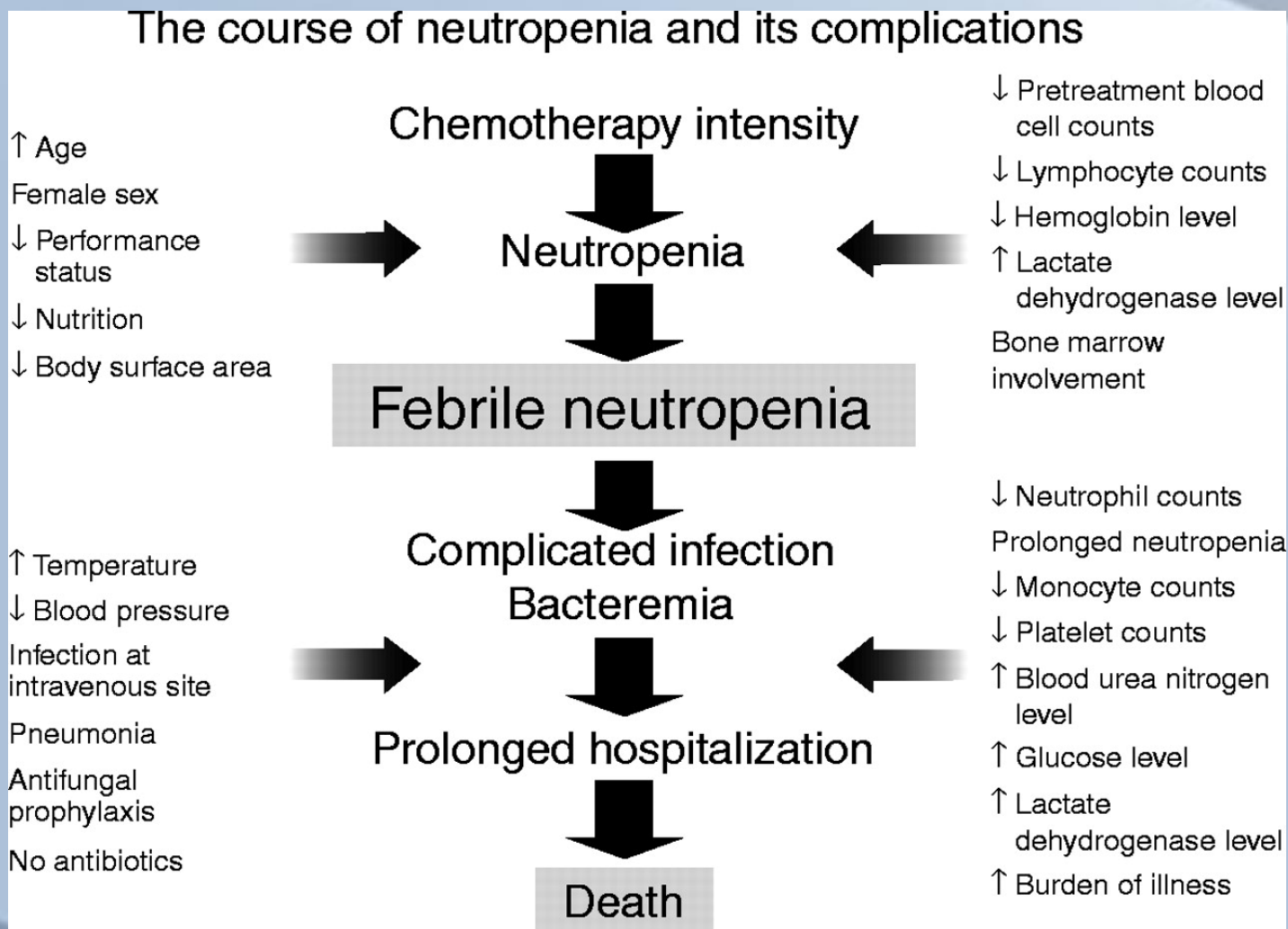
T_{reat}

- Vermoede neutropene sepsis behandelen als acuut medisch noodgeval en onmiddellijk empirische antibioticatherapie aanbieden (doel: binnen één uur na opname, het "**GOUDEN UUR**").

Voorbeeld eerste management van FN



Febriële neutropenie: effecten en interventies



Febriële neutropenie: effecten en interventies



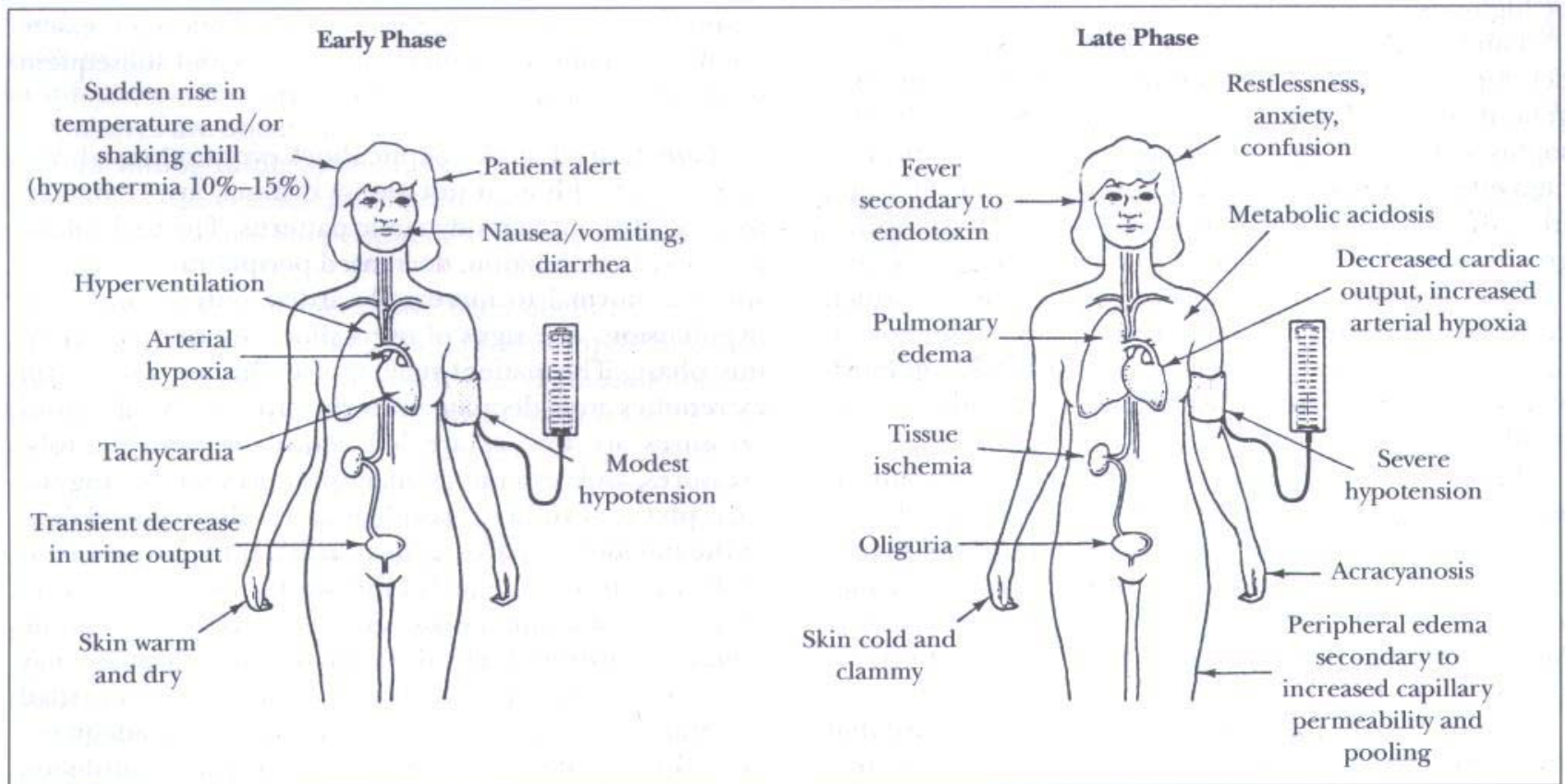
Verpleegkundige observatie tijdens opname

1. Vitale parameters: bloeddruk, hartritme, ademhaling en freq., t° , O_2 saturatie
2. Algemene infectietekenen (pijn, warmte, zwelling en roodheid)
3. Huid en slijmvliezen controleren
4. Vochtbalans (nierfunctie)
5. Gewicht
6. Luchtwegen (hoest, kortademigheid, Wheezing, ...)
7. Centraal zenuwstelsel (gedragsverandering)
8. Vermoeidheid
9. Rillingen, koorts, zweterig, ...
10. Wondzorg
11. Katheters!



Febriële neutropenie: effecten en interventies

Vroege en late symptomen van sepsis



Take message



- Een **proactieve** verpleegkundige strategie bestaat uit:
 - risicobeoordeling
 - implementatie van beschermende maatregelen
 - voorlichting van patiënten en familie om het risico op infecties te minimaliseren (b.v. handhygiëne)
 - waakzaamheid voor tekenen en symptomen van complicaties van neutropenie
- **Primaire profylaxe** met G-CSF bij **hoogrisicopatiënten**
 - **Secundaire profylaxe** moet plaatsvinden in vervolgcycli na een neutropenie documentatie
- Wees voorzichtig met profylactische antibiotica
 - Profylactische antimicrobiële geneesmiddelen alleen gebruiken wanneer een risicobeoordeling daar aanleiding toe geeft



Take message



- Febriële neutropenie heeft een significante impact op de morbiditeit & mortaliteit
- De eerste antibiotica moeten binnen 1 GOUDEN uur na de triage worden toegediend
- Het management van febriële neutropenie vereist:
 - Continue monitoring
 - Onmiddellijke verwijdering van de infectiebron