

Van “Cure” naar “Care”

Bloed in de eerste lijn

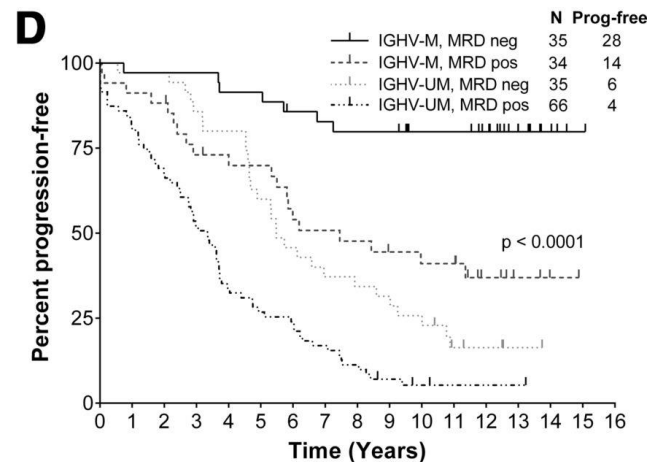
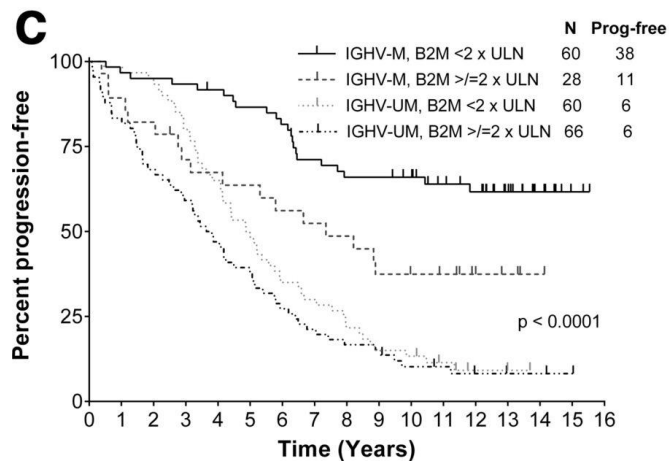
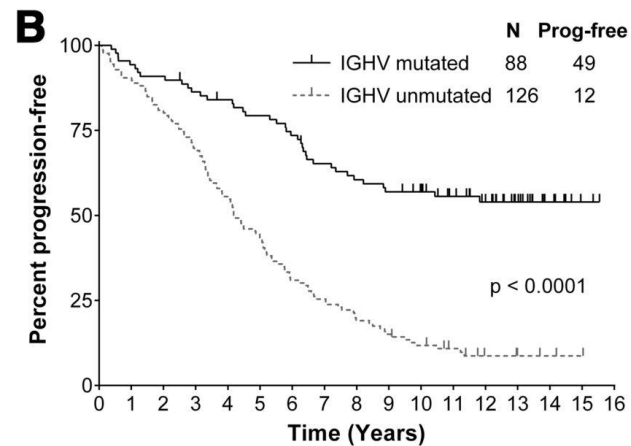
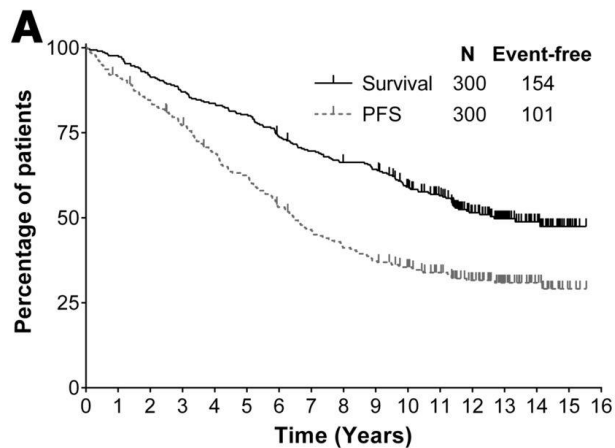
26^{ste} Inwooncursus Domus Medica

Houthalen, 7/4/2016

Dr Jan Lemmens

Van Care naar Cure...

- CLL:



Van Care naar Cure...

- CML:

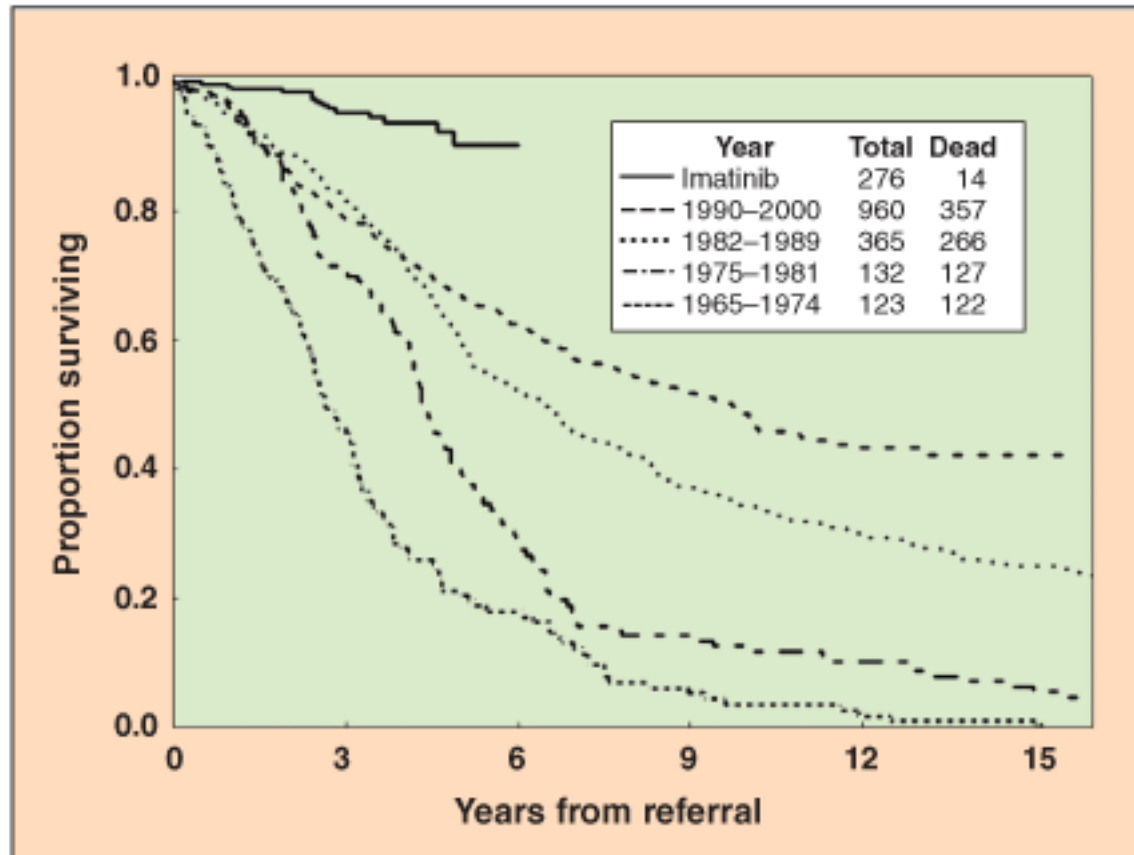
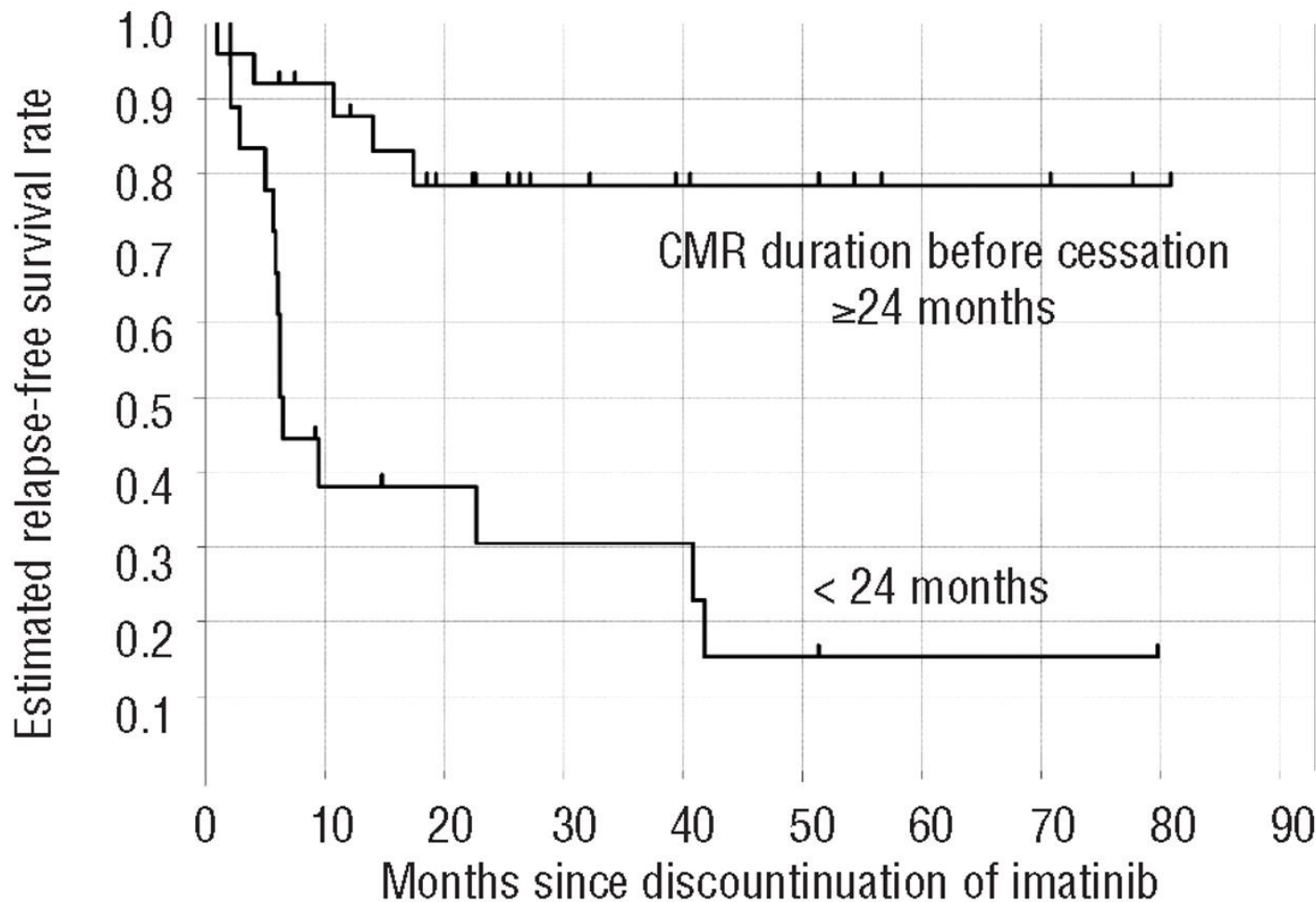


Figure 2: Survival of Chronic Myeloid Leukemia—Survival of patients treated at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center since 1965, by year of therapy and with the advent of imatinib.

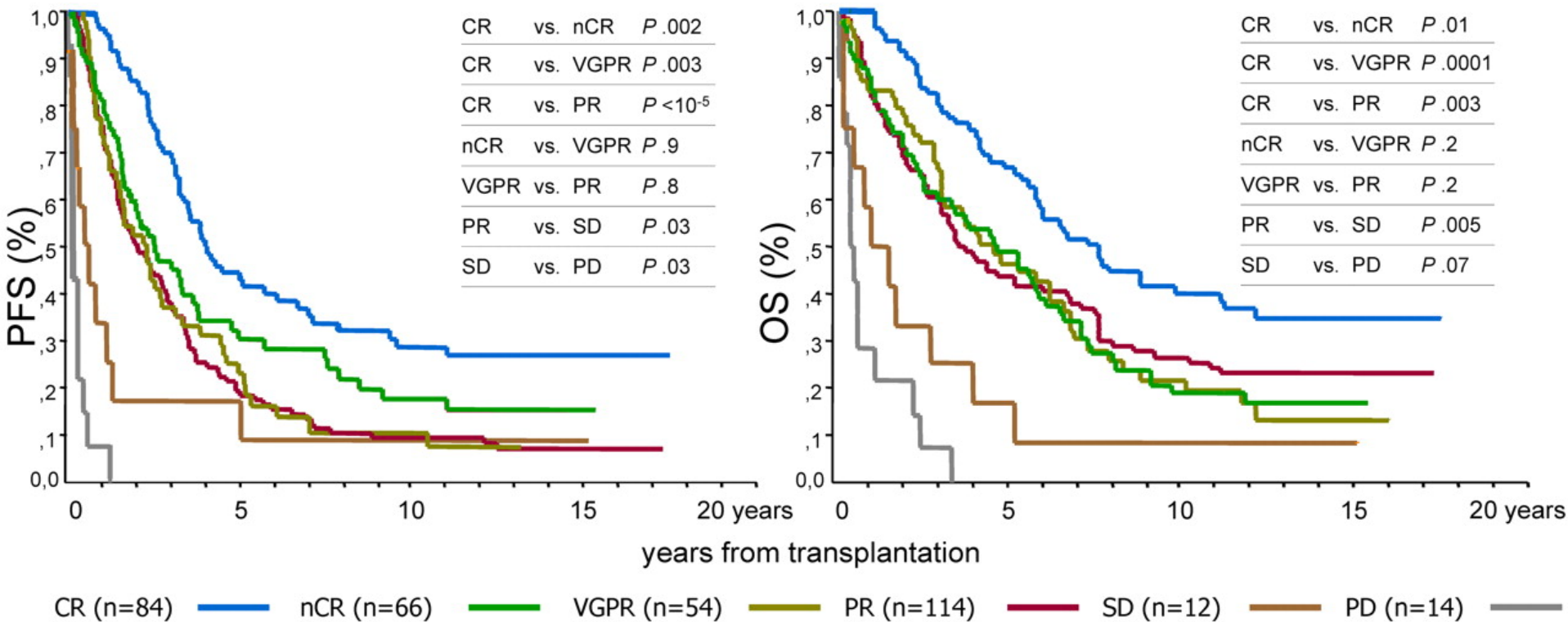
CML onder R/ met imatinib: Relapse-free survival (RFS) plotted against CMR duration.



Naoto Takahashi et al. Haematologica 2012;97:903-906

Van Care naar Cure...

- Myeloom:



Meestal langdurige “Care”

- Ondanks een aantal successen zijn vele hematologische aandoeningen niet geneesbaar vb:
 - Myelodysplasie
 - Meeste chronische leukemieën
 - Myelomen
- Toenemende geriatrische patiëntenpopulatie
- Co-morbiditeit
- Sociale context (kleinere fam, minder solidair)

Care...(1)

- Jan B. 69j bij diagnose, myeloompatiënt
 - Diagnose solitair plasmocytoom D10 in 2007
 - Eerste R/ in 2007, bestraling van de WZ
 - Herval in 2010, waarvoor 1^e chemotherapie (velcade, melphalan, prednisone) x9: PR
 - *Sociale toestand: gehuwd, 3 kinderen maar koppel leeft zeer geïsoleerd. Echtgenote heeft ook een hematologische aandoening indolent NHL, geen R/. Zij wordt zowat privé-VPK voor echtgenoot...*

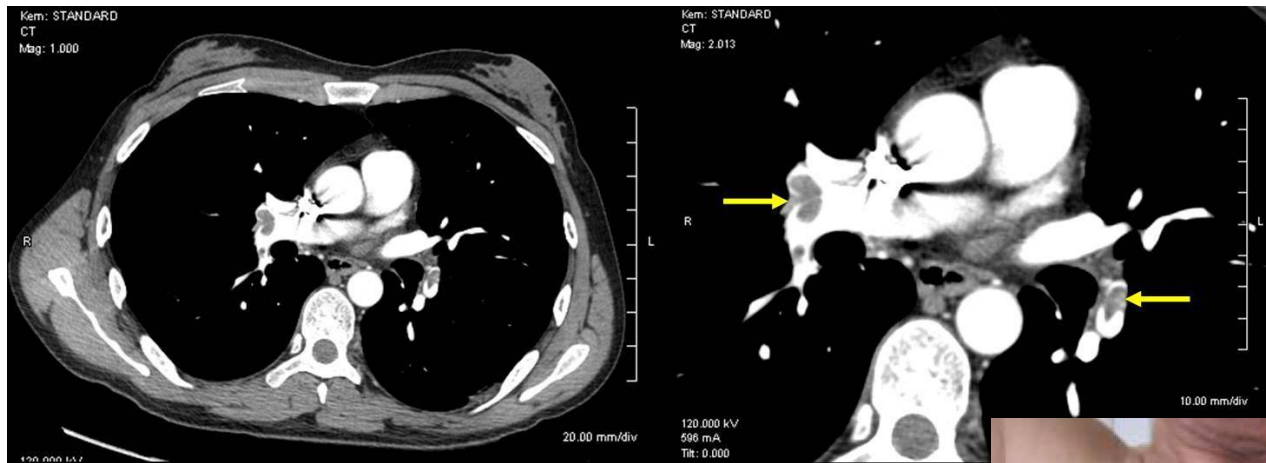
Care...(1)



- Jan B.
 - 2012: massieve longembolen en PD: LMWH en nieuwe therapie (revlimid)
 - 9/2013: recidief longembolen: LMWH
 - 2014: verdere progressie, dreigende dwarslesie:
 - RT D5 en uitgebreide chemotherapie (endoxan, adriamycine, dexamethason), later pomalidomide MNP
 - *4/2014: schriftelijke vraag tot euthanasie, bij herhaling bevestigd, ondersteund door HA en specialisten*
 - *8/2014: euthanasie thuis verricht door HA*

Care...(1)

- Jan B.



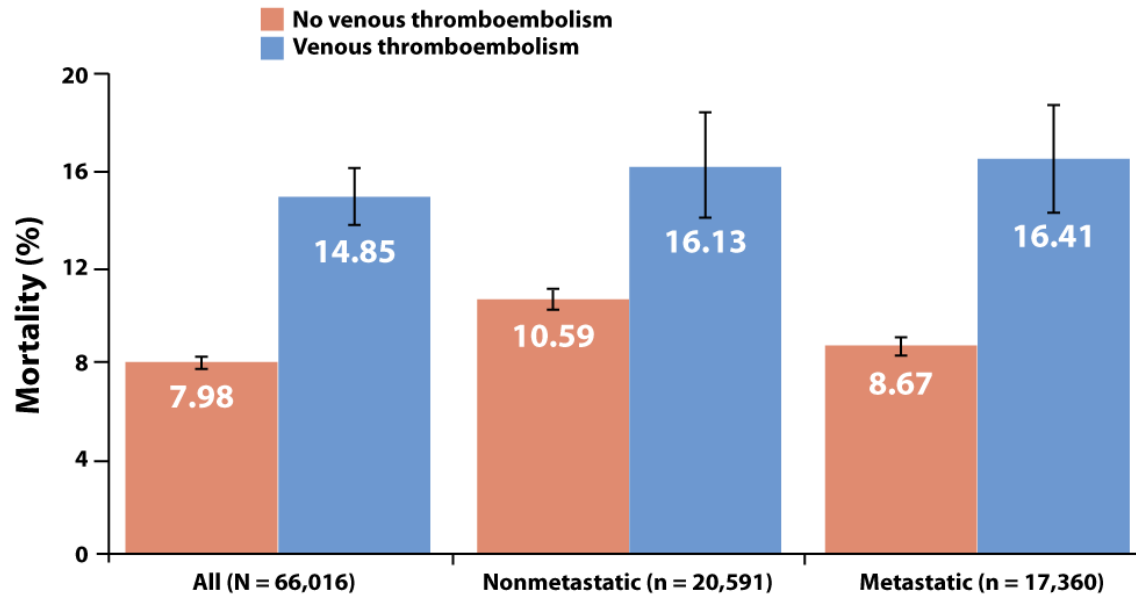
Kanker en VTE

Table 1. The impact of cancer and its treatment on each element of Virchow's triad²

Venous Stasis	Endothelial Injury/ Alteration in Blood Vessels	Hypercoagulable State
• Increased blood viscosity • Mechanical blockage (tumor extrinsic compression or invasion) • Patient immobility (due to cancer complications or treatment)	• Mechanical endothelial trauma (due to cancer invasion or treatment) • Endothelial dysfunction/loss of antithrombotic properties • Angiogenic stimuli	• Increase in procoagulant activities • Decrease in anticoagulant activities • Increase in overall platelet activity • Decrease in fibrinolytic activity

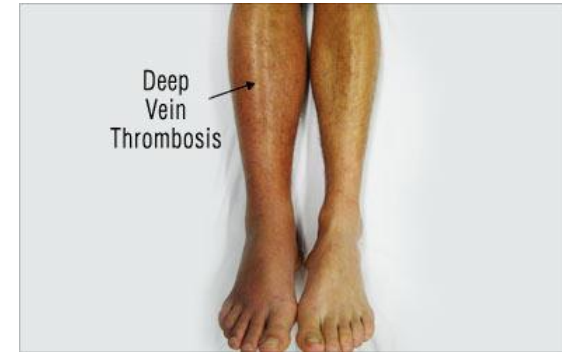
Kanker en VTE

Figure 3. VTE mortality in a population of >66 000 adult, hospitalized neutropenic patients⁷



Kanker en VTE

- Verband tussen Ca en VTE reeds door Trousseau beschreven in 1865
- **20%** van alle VTE gebeuren bij Ca-ptn
 - **1/5 Ca-ptn heeft symptomatische VTE**
 - 4/5 Ca-ptn hebben occult VTE
 - Bij autopsie 50%
- Ca-ptn hebben **4x hoger risico op recurrent VTE**
- 2x hoger risico op bloedingen
- Belangrijke gevolgen QoL, therapie, hospitalisatieduur en – kost (x2)
- Onverklaarde VTE: risico Ca **10%** (in vgl met risico Ca 2% in nle hospitaal populatie)



Kanker en VTE

- Incidentie VTE **2%** bij Ca-ptn, of **risico x 6**
- Incidentie VTE **tot 6%** in periode tot 2 jaar na diagnose Ca (MEGA-trial JAMA 2005)
- Ca en VTE: inferieure overleving (**mortaliteit 1j x 3**)
- Risico VTE ifv uitgebreidheid van tumoraal proces (Chem, Arch Int Med 2006)

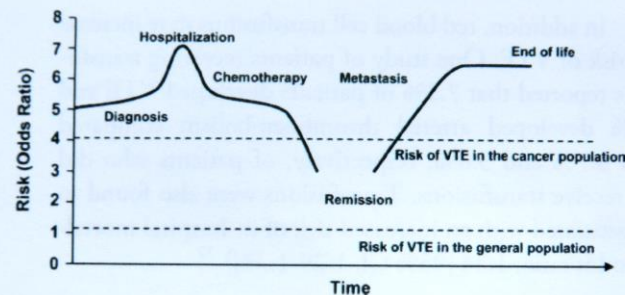


Figure 1. The risk of venous thromboembolism (VTE) varies over the natural history of cancer. Reproduced with permission from Rao MV, Francis CW, Khorana AA. Who's at risk for thrombosis? Approaches to risk stratifying cancer patients. In: Khorana AA, Francis CW, eds. Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment. New York, New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007:169-192. ©2007 Informa Healthcare.¹⁷

Kanker en VTE

- Bij elke kanker pt steeds denken aan (recurrent) VTE!
- Bijkomende risico-factoren steeds melden aan oncoloog/hematoloog (vb fam VTE, miskramen, ...)
- Inschatting probabiliteit VTE: + zo ≥ 4

–	Item	Punten
•	1. Mannelijk geslacht	1
•	2. Gebruik orale anticonceptie	1
•	3. Aanwezigheid maligniteit	1
•	4. Operatie ondergaan in de laatste maand	1
•	5. Afwezigheid van trauma dat zwelling in kuit verklaart	1
•	6. Uitgezette venen van het been	1
•	7. Verschil maximale kuitomvang > 3 cm	2

- Bij elke pt met VTE denken aan occult Ca, alleen bij risico factoren (vb fam, roken, specif. symptomen) is kleine screening redelijk (goed LO, RX thorax, PPA/PSA, FOB, mammo)
- Zeker bij heelkundige ingrepen en bij hospitalisaties voor Ca-behandeling is voor iedereen profylaxie nodig (EBM).
- Zolang de maligniteit actief is moet de behandeling voor VTE worden doorgezet. Pt moet gemotiveerd worden.

Care...(1)

- *10/2014: opname weduwe na suicidepoging, ze vraagt om euthanasie*
 - *Criteria van de wet zijn niet voldaan*
 - *Reflectie binnen de EC van ZH: pte niet uitbehandeld qua depressie*
 - *Transfer naar psychiatrische afdeling elders*
 - *2/11/2014: ontsnapping uit psych afd en suicide*

Care...(1)

- Enkele bedenkingen:
 - Psychische ondersteuning van pt en echtgenote waardoor minder sociaal isolement
 - Vroegere en meer adekwate R/ van depressie echtgenote
 - Inschakeling kinderen in zorgplan ouders
 - Kansen en limitaties van euthanasiewet

Care...(2)

- Jacques P. 78j bij diagnose: myeloom pt
- **2003 : multipel myeloom IgG stadium IA. Bestraling dorsale wervelzuil, bisfosfonaten, Alkeran-Medrol.**
- **03/2007 : progressieve ziekte, waarvoor start Thalidomide**, eerst 150 mg, sinds mei 2007 100 mg/dag (neurotoxiciteit), ondertussen 9j in remissie!
- 11/2007: osteonecrose van de kaak, conservatief beleid met langdurig AB, stop definitief bisfosfonaten.



- 8/2015: val met ribfracturen rib 9,10,11. Indrukingsfractuur D11,D12, L1. Bilaterale sacrumfractuur. Beperkte fractuur trochanter minor.

Care...(2)

- Enkele bedenkingen:
 - Momenteel doen pt en echtgenote het redelijk goed, wat bij progressieve ziekte?
 - Practische ondersteuning van pt en echtgenote gezien hoge leeftijd pt
 - Actieve zoektocht naar WZC
 - Inschakeling kinderen in zorgplan ouders

Care...(3)

- Gaston D. 88 j bij diagnose myeloom pt

bilaterale hernia inguinalis

Juli '98: drop attacks door atriumfibrillatie, R/ Antiarrhythmica

Bilaterale lensinplant wegens cataract

Totale prostatectomie wegens carcinoom

2004: claudicatioklachten OL obv lumbale kanaalstenose met radiculopathie S1 links, minder rechts

2012 : implantatie PM VVI in kader van brady-tachy syndroom met pauzes

30/04/2014: electieve totale heupprothese links

3/5/2014: postoperatieve acute **nierinsufficiëntie** op onderliggend chronische nierinsufficiëntie (tubulusnecrose, DD cholesterolembolisatie), tijdelijk dialyse 6/5/2014

03/12/2014: Morbus Kahler met kleine populatie monoclonale plasmacellen centraal (3,8%), zeer hoge kappa piek in serum (6000) en lytisch botletsel D5. R/ start velcade - dexamethasone (elderly schema : D1-8-15 van een 28 dagen cyclus). Melfalan wordt achterwege gelaten gezien de slechte nierfunctie met risico op belangrijke hematologische toxiciteit. 5 cycli velcade:dexa gegeven.

5/2015: terug een lichte toename Myeloomziekte (kappa ketens rond 500, bij diagnose 6000).

6/2015: symptomatische progressie: start endoxan (cyclofosfamide) in monotherapie 50mg/d.

1/2016: revlimid 5mg/dag en dexamethasone 10mg

Huidige geschiedenis:

Hoge koorts door pneumonie, vaststelling van een pancytopenie en toegenomen nierinsufficiëntie

Verminderde immuniteit door myeloma zelf:

Kans op infectie ifv ziektefase:

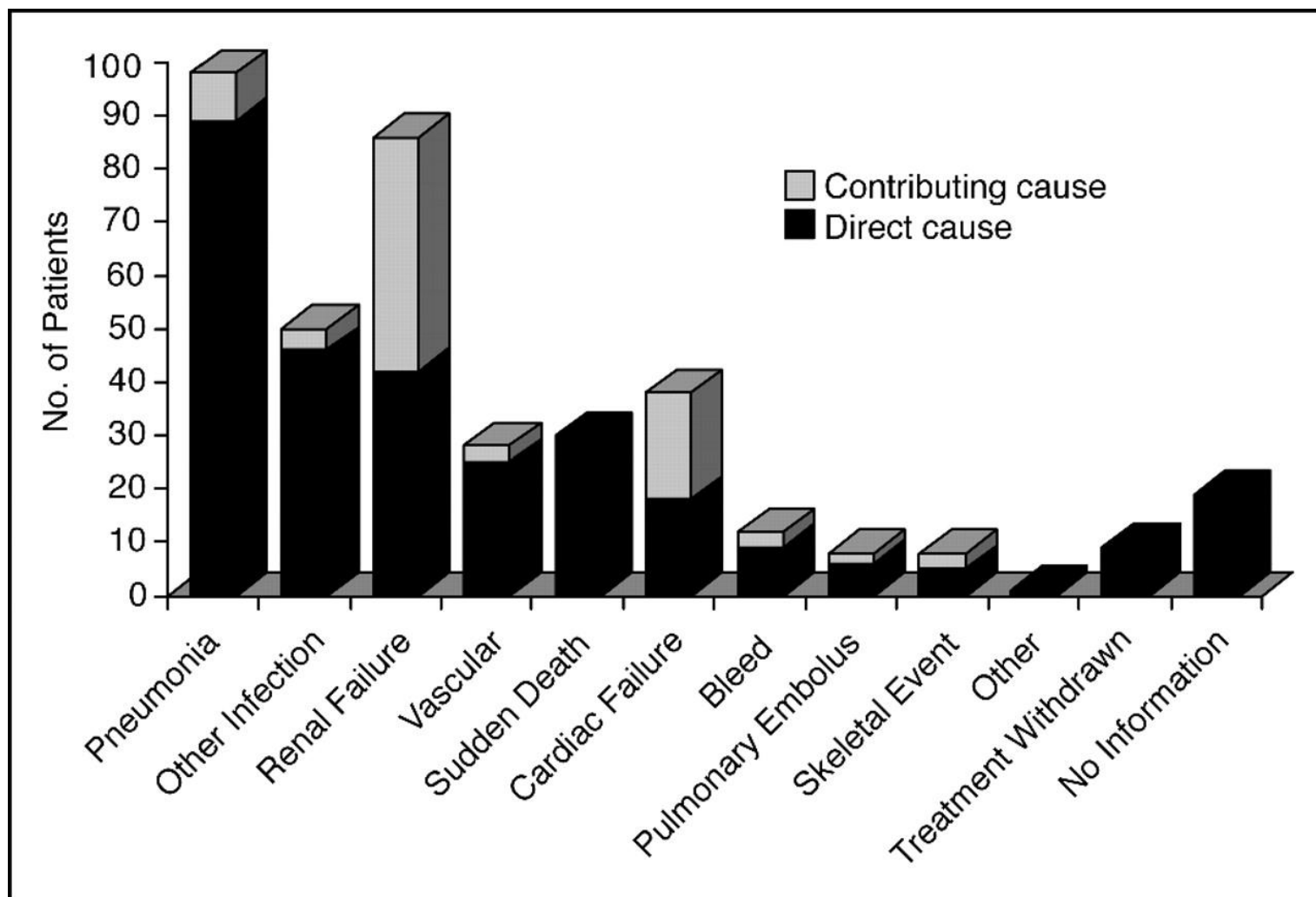
STATUS	% CHANCE OF INFECTION
• MGUS	+/-no increased risk
• Active myeloma at diagnosis	5-15%
• During first three months of treatment	30-40%
• Dropping to a remission level of:	5-10%
• Increasing progressively with recurrent disease to:	40-60% or higher over time*

**During induction and relapse therapy, the chance and severity of infection depend upon several factors including aggressiveness of myeloma, the type of treatment, the presence of an indwelling catheter, and patient age.*

Verminderde immuniteit door myeloma zelf:

- Zeer frekwente complicatie, bij uitgebreid MM > beginnend MM > MGUS
 - Risico x6 (bacterieel x6, viraal x9), x11 gedurende het eerste jaar!
 - Infectierisico 20-55% tijdens eerste 6m
- Verminderde immuunrespons, neutropenie en lymfopenie, vasculaire catheters, mucosal damage zijn risicofactoren
- Toenemende frekwentie vermoedelijk tgv intensiteit van de behandelingen
- **10% van de ptn met MM sterven binnen de 2 maanden na diagnose: meestal door infectie en/of nierfalen:**
 - Bacterial infection directly caused 135 early deaths (45%) and contributed to death in almost 50% of cases (Fig 1). Specifically pneumonia occurred in 89 (66%) of 135 bacterial infections, generalized sepsis occurred in 31 (23%) of 135 bacterial infections, and other infections occurred in 15 (11%) of 135 (eg, osteomyelitis, peritonitis).

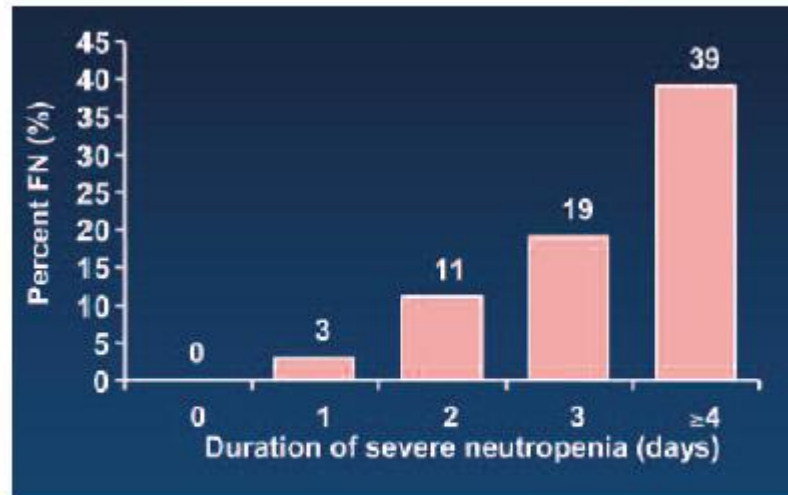
Causes of early deaths.



Augustson B M et al. JCO 2005;23:9219-9226

Verminderde immuniteit door therapie: FN

PROMPT TREATMENT IS KEY

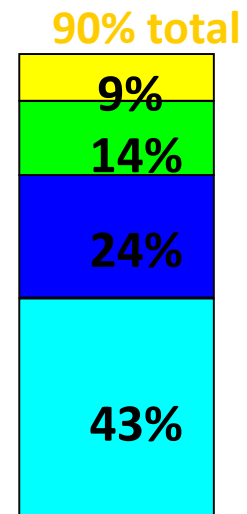


The risk of febrile neutropenia (FN) rises steeply in cancer patients the longer severe neutropenia persists unchecked

Source: Adapted from Luiz Meza et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: abstract 2640

FN: Definitie en klinisch belang

- IDSA 2002:
 - temp $>38,5$ C en ANC $< 500/\text{mm}^3$
 - of: temp >38 C gedurende $> 1\text{u}$ en ANC $< 500/\text{mm}^3$
 - of: temp $>38,5$ C (38 C gedurende $> 1\text{u}$) en ANC $< 1000/\text{mm}^3$ maar dalende
- “FN” meestal gereserveerd voor chemotherapie-geïnduceerde complicatie
- Niet alle chemo schema’s induceren belangrijke neutropenie
 - incidentie 10-50% bij chemo voor vaste tumor, 80-100% bij chemo voor hematologische pathologie
- Neutropenie incidentie:
 - Neutropenia: ANC nadir $< 10^9/\text{L}$: 43%
 - Severe neutropenia (SN): ANC nadir $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$: 24%
 - Febrile neutropenia (FN): fever or infection, ANC nadir $< 10^9/\text{L}$: 14%
 - Severe FN: fever or infection, ANC nadir of $0.5 \times 10^9/\text{L}$: 9%
- Meestal 10-14d na chemo (tot 6w na)
- 2/3 episoden van FN na cyclus 1
- Hospitalisatieduur mediaan 5,5d
- Directe kost van hospit. 3300 euro/pt

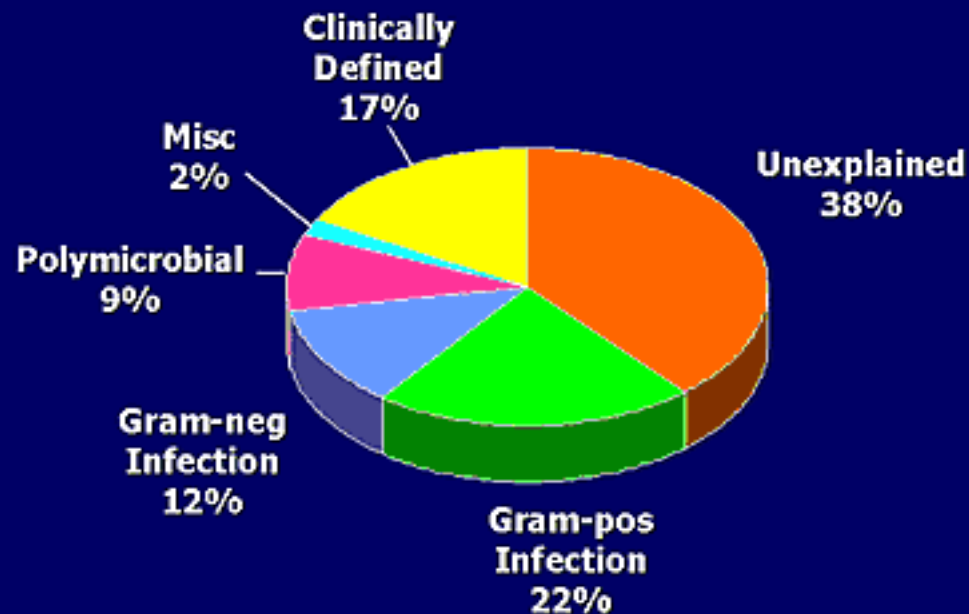


FN: Klinisch belang

- Koorts en infectierisico afhankelijk van ernst en duur van neutropenie
- Hoge mortaliteit (>70%) indien gewacht wordt met AB
- Incidentie stijgt indien co-morbiditeit, mucositis, obstructie
- Microbiologische identificatie slechts bij 1:4-1:2
 - Vroeger vooral gram-negatieven (*Pseudom. aeruginosa*, *E.Coli*, *Klebsiella*)
 - Nu >2/3 gram-positieven (*Staph. Epidermidis*, *Staph. aureus*, *Strept. viridans*, *Strept. pneumoniae*,...)

FN: oorzaken

Causes of Fever During Neutropenia



Data derived from: De Pauw et al. *Ann Intern Med.* 1994;120:834-844;
De Pauw and Donnelly. In: Mandell, Bennett, Dolin, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th ed. 2000;3079-3090.

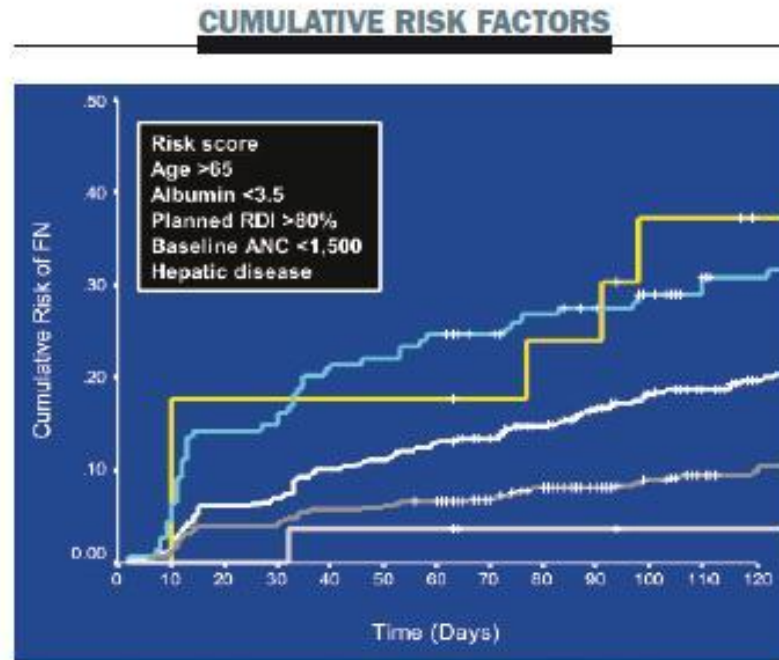
FN: Klinisch belang

- Meeste ptn hebben geen zichtbare bacteriële infectie, bij 55% is koorts enige teken
- Soms symptomen van verwardheid, hypotensie
- Bij 30-50% wordt wel infectie gevonden:
 - Huid, GI, Bovenste luchtwegen (HK + 20%)
- Dikwijls fulminant verloop:
 - Pseudom., E. Coli, Klebsiella
 - Zelden bij Staph. epiderm., Staph. Aureus
- Toenemende resistentie: MRSA, ESBL...
- Empirische R/ !

FN: Bepalende factoren

- 1. chemo-afhankelijke:
 - type cytostaticum
 - dosis
 - toediening (CI of bolus)
- 2. patiënt-afhankelijke:
 - nier-en leverfunctie
 - algemene conditie
 - leeftijd
 - co-morbiditeit
- 3. beenmergafhankelijke:
 - beenmergreserve
 - beenmerginvasie
 - (simultane) RT

FN: Risico factoren



Five significant risk factors for febrile neutropenia have been identified – the more risk factors a patient has, the higher their risk of febrile neutropenia

RDI relative dose intensity, ANC absolute neutrophil count

Source: Personal communication, Lyman et al, ANC study group, Duke University, USA

FN: Complicatie risico score (MASCC)

<u>kenmerk</u>	<u>score</u>
– geen/minimale symptomen	5
– matige symptomen	3
– geen hypotensie	5
– geen COPD	4
– solide tumor of geen schimmelinf.	4
– geen deshydratatie	3
– ambulante patiënt	3
– leeftijd < 60j	2

FN: Complicatie risico score (MASCC)

- Laag risico (+/- 5% van alle ptn doen ernstige complicatie):
 - MASCC score ≥ 21
- Intermediair risico:
 - MASCC score < 21
- Hoog risico:
 - MASCC score < 21 en cardiovasculaire weerslag en/of complexe infectie

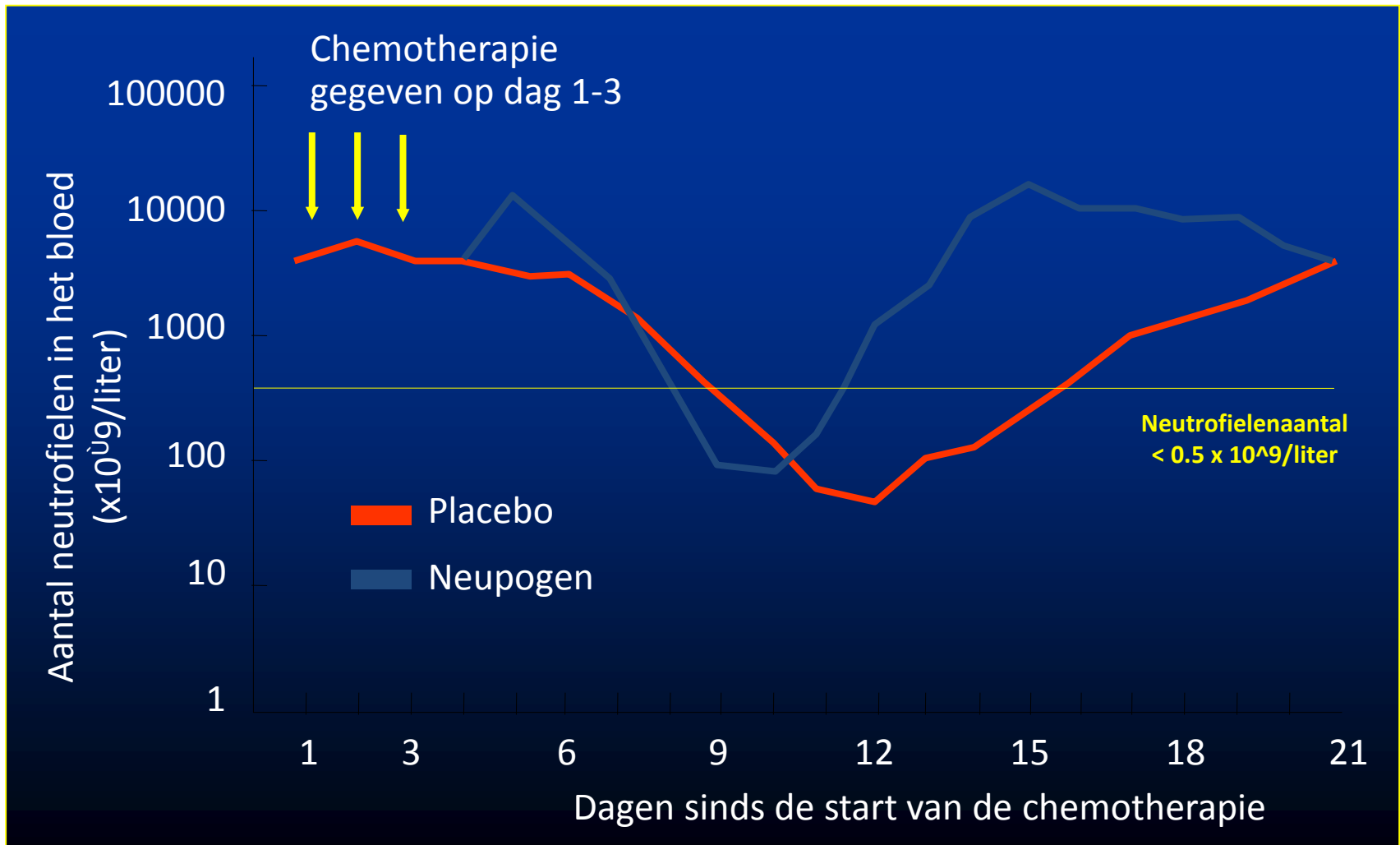
FN: Therapie met antibiotica

- *Low risk patiënten:*
 - Korte opname voor IV antibiotica gedurende 24-48u
 - Monotherapie vb amoxy-clav (augmentin)
 - Combinatie van AB waarschijnlijk overshooting
 - Orale AB (amoxyclav + ciprofloxacin) equivalent aan IV R/
 - 2 gerandomizeerde studies beschikbaar
 - Snel ontslag te overwegen met verder orale AB
 - Volledig ambul. R/ niet aanbevolen (21% toch gehospit. en 4% mortaliteit!)
- *Intermediate risk ptn:*
 - IV Breedspectrum AB monotherapie vb ceftazidime (glazidime)
- *High risk patiënten:*
 - IV combinatie vb ceftazidime-vancomycine-amikacine
 - G-CSF te overwegen

FN: Therapie met antibiotica

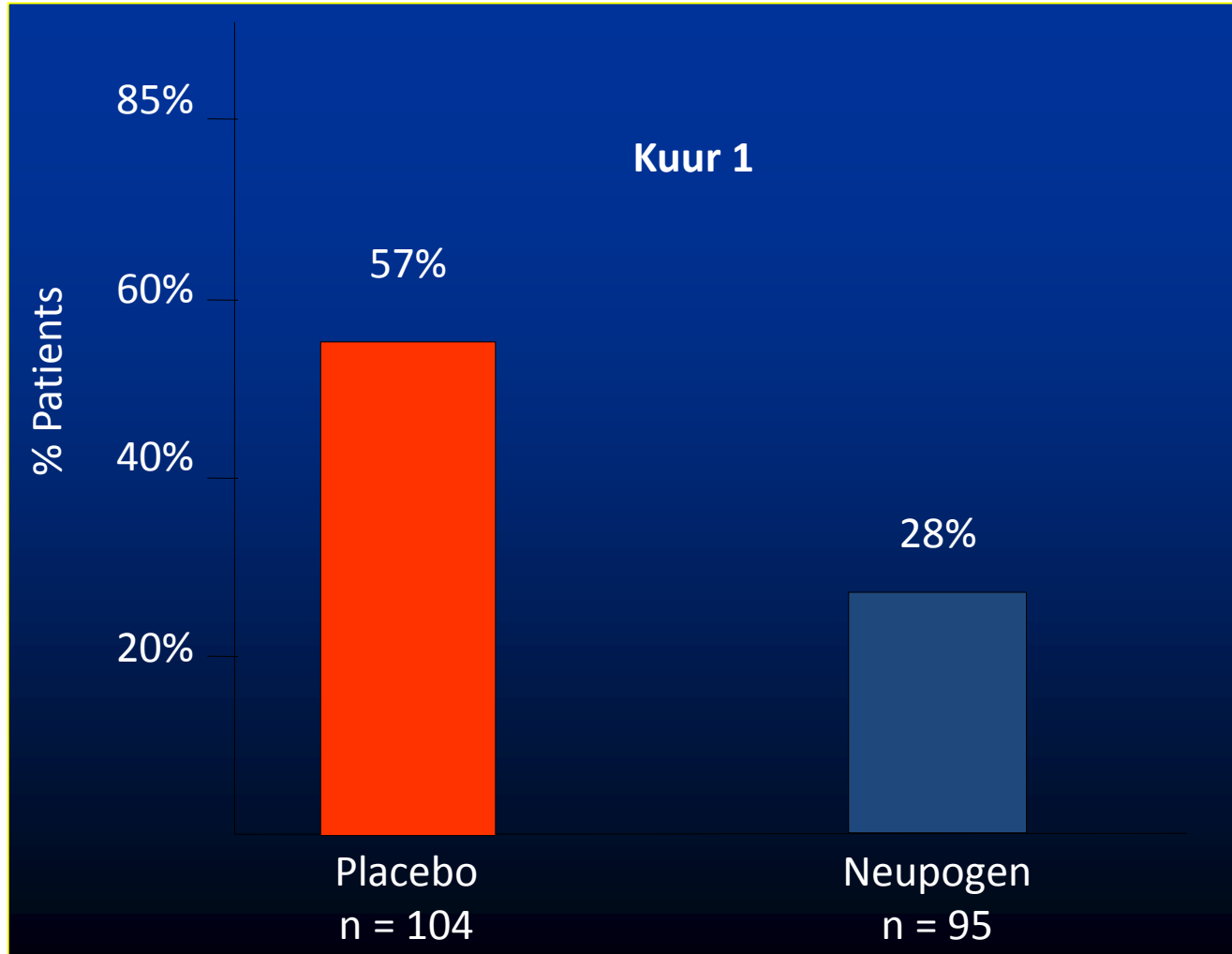
- Duur van AB therapie?
 - ANC>500 (48u) en afebriel 48u en ontbreken van infectietekens: stop AB
 - Zo ANC<500 na 7d AB:
 - Low risk en koortsvrij: stop AB
 - High risk : AB verder
- Wanneer centrale lijn verwijderen?
 - Bij tunnel- of periport infectie, bij septische embolen, koorts na 72u, Candida HK, Pseudomonas HK
- Bij persisterende koorts en neutropenie:
 - Uitbreiding met vanco/amika ifv culturen
 - Uitbreiding met anti-schimmel therapie
 - Uitbreiding met anti-virale middelen bij bewijs virus

G-CSF: Efficiëntie



G-CSF : Efficiëntie

Vermindering van de incidentie van febriële neutropenie



G-CSF: ASCO Guidelines

- Geen standaard behandeling
 - Enkel profylaxie te overwegen wanneer risico op FN >20%
 - Profylaxie ook te overwegen bij risico < 20% en
 - Verwachte lange en ernstige FN
 - Leeftijd >65j
 - Slechte algemene conditie
 - Uitgebreide voorbehandelingen
 - Cytopenie door tumorinvasie
 - Bij behandeling van sepsis in high risk ptn (cfr mortaliteitsrisico)
 - Als secund. preventie om DI te behouden in curatieve indicaties
 - Na high dose chemo + PSCT
 - Ter mobilisering van stamcellen

Thrombopenie: wanneer medische urgentie?

HOW LOW IS TOO LOW?

- 150,000 - 50,000: no symptoms
- 50,000 - 20,000: first symptoms
- 20,000-10,000: potentially life-threatening
- <10,000: risk for spontaneous intracranial hemorrhage



Anemie: wanneer medische urgentie?

acuut en symptomatisch!

Hb <6g/dl: hoge mortaliteit

chronisch?

**laatste richtlijnen ASH: TRF threshold op Hb 7g/dl
(evt tussen 7-8g/dl bij symptomen en/of
cardiovasculaire belasting)**

nog restrictiever bij AIHA

1EPC per keer

2nd hemochromatose! R/ijzerchelatie

EPO in sommige gevallen goed alternatief

Care...(4)

- **Dorothea VP dialysepte en 68j bij diagnose myeloom**

Persoonlijke antecedenten:

1 zwangerschap zonder problemen.

1990: hysterectomie

2008: arteriele hypertensie. Intolerantie beta-blokker?? + oedemen op Ca-antagonist.

10/2009: toevallig terminale nierinsufficiëntie vastgesteld. Biopsie: nefro-angiosclerose en interstitiele nefritis. Geen amyloidose.

11/2009: paraproteïnemie **IgG kappa**. 2% aberrante plasmacellen die CD 38/56 co-expressie vertonen. **MGUS** (diagnose KUL).

23/2/2010: start chronische hemodialyse.

1/3/11: leverfunctiestoornissen

20/6/2011: **niertransplantatie.**

14/5/2012: nierfunctieachteruitgang

toename licht ketens kappa??

8/5/2013: resectie 2 colonpoliepen: tubulair adenoom met laaggradige dysplasie.

10/5/2013: recidief diarree, afbouw cellcept naar 2x 250 mg /d

22/05/2013: longletsel rechter bovenkwab. Tevens pathologische darmlis met klieren in klein bekken: tbc versus PTLD ==> **D/ MULTIRESISTENTE TBC !**

Care...(4)

- Dorothea VP dialyse-pte en 68j bij diagnose myeloom

Persoonlijke antecedenten:

30/5/2013: **centrale plasmocytose 16%**. Bij controle in 08/2013: 8,6% plasmacellen in beenmerg, geen plasmacelcyscrasie. Dus : plasmocytose te kaderen in Tbc. Geen Kahler.

03/06/2013: leverfunctiestoornissen voorafbestaand (tbc ?), deterioratie: medicamenteuze hepatitis op tuberculostatica?

29/05/2013 tot 29/04/2014: Opname te Leuven:

10/07/2013: transplantectomie en herstart dialyse. Segmentaire dundarmresectie (70 cm gerececeerd ,APD: suppuurerende granulomateuze necroserende lymfadenitis door tbc). Postop GI bloeding en Candida Glabrata infectie intra-abdominaal.

multifesistente multifocale (abdominaal, long) **mycobacterium tuberculosis** infectie.

therapie met amukin, zyvoxid, tebrazid, myambutol en PAS. (laatste positieve cultuur 04/09/2013)

- pancytopenies en polyneuropathie op zyvoxid

- leverfunctiestoornissen op tuberculostatica

> verderzetten tuberculostatica tot 9 maand na laatste pos cultuur > **tot 4/6/2014**

Catheter infectie met Candida Glabrata R/ Ecalta ged 3w, nieuwe catheter (24/12/2013)

2/2015: evolutie naar M Kahler met lytisch letsel L4 > biopsie

(09/04/2015: Biopsie retrocorporieel van L4 via een L4-L5 interlaminaire benadering met laminotomie L4 rechts) : bevestigt plasmocytoma R/ revlimid, dexamethasone

15/06/2015: thrombose AV fistel linker arm R/ 17/6: aanleggen van Vasco AV greffe om gethromboseerd stuk AV fistel te vervangen.

26/10/2015: thrombose AV loop. Succesvolle thrombectomie.

12/2015: progressie plasmacytoma onder revlimid en dexamethasone, start imnovid

17/2/2016: lytische letsels humerus R/profylactische osteosynthese op 25/2/2016, gevolgd door radiotherapie op humerus (en SIG)

3/2016: start carfilzomib MNP

Care...(4)

- Enkele bedenkingen:
 - Hoofdprobleem wordt hier de zelfredzaamheid
 - Care door de eerste lijn uitermate belangrijk:
 - Practische organisatie dialyse en antitumorale behandeling
 - Practische organisatie van de thuissituatie (1 dochter)
 - Onderkenning van complicaties
 - Pijntherapie
 - Opvolging polyfarmacie
 - Psychische ondersteuning
 - End-of life decisions

Vragen?

