
PREOPERATIEF BLOEDMANAGEMENT & DE PARAMETERS VAN HET RETICULOCTENKANAAL

AUTEUR: **MARIE STOCKMAN**

SUPERVISIE: **DR. ANN HENDRICKX EN DR. VEERLE PEETERS**



INHOUD



- Inleiding
 - Anemie
 - Transfusie
 - Patient Blood Management
- Onderzoeksvragen
- Conclusie
- To do

INHOUD

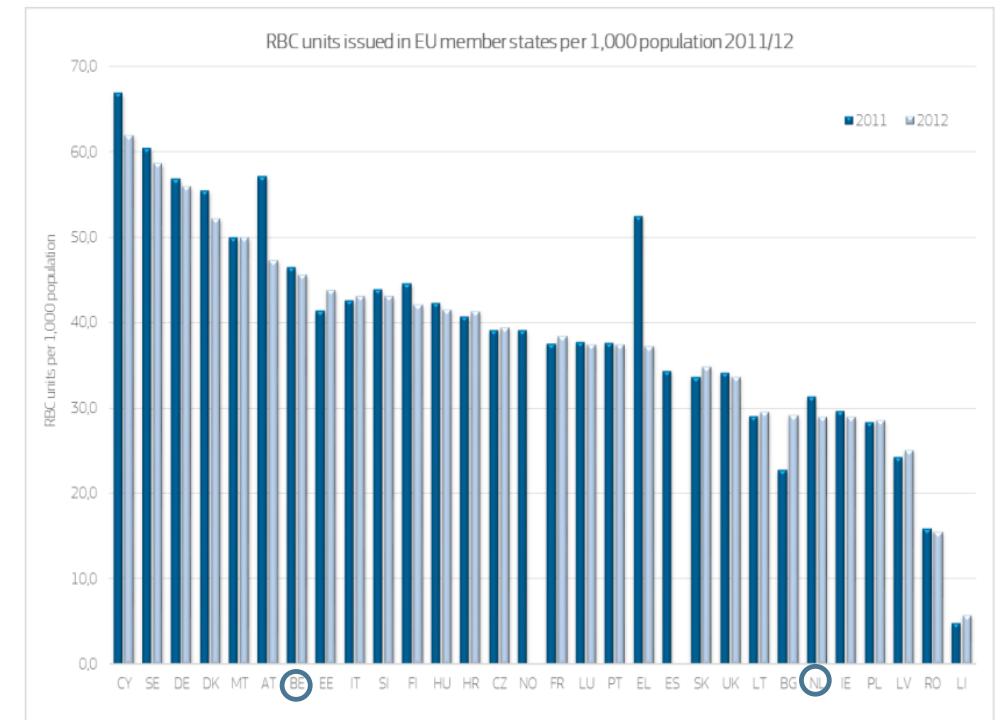


- **Inleiding**
 - Anemie
 - Transfusie
 - Patient Blood Management
- Onderzoeksvragen
- Conclusie
- To do

- WHO: Hb < 13 g/dl ♂ en < 12 g/dl ♀
- 36 % van patiënten voor majeure electieve chirurgie (Muñoz et al, 2017)
- Lethargie, bleekheid mucosa/huid, tachycardie, dyspneu, verwardheid...
- **Ga altijd op zoek naar oorzaak**

- Transfusie **redt levens** bij mensen met ernstige anemie of actieve bloeding
- Drempel: Hb < 8 g/dl tenzij de patiënt last ervaart en/of bij cardiale VG

- Internationale cijfers:
 - EU: > 5 miljoen patiënten samen > 24 miljoen RBC units in 2017
 - België: 40 à 50 RBC units per 1000 inwoners (2011/12)
 - Nederland: 30 RBC units per 1000 inwoners (2011/12)

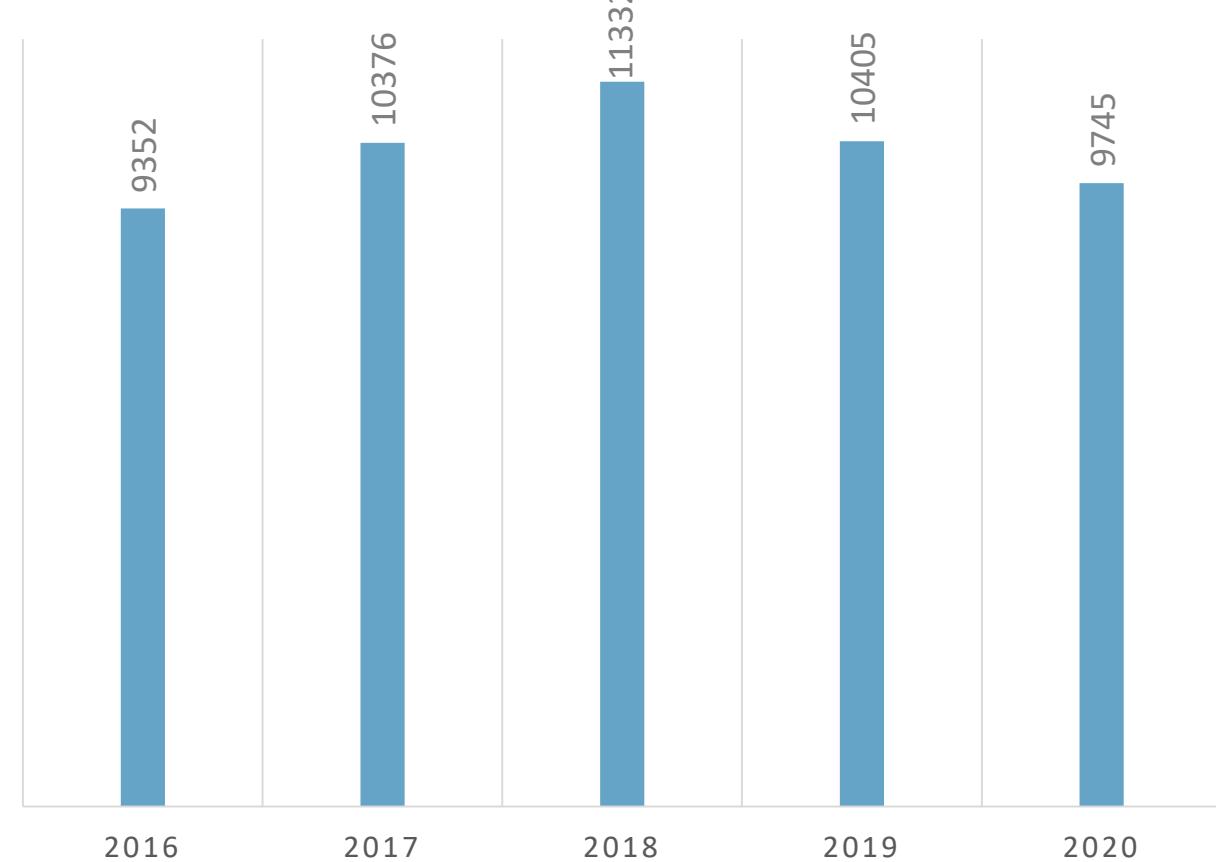


Gombotz H, Hoffman A, Nørgaard A, Kastner P. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU: a practical implementation guide for hospitals. European Commission (directorate general for health and food safety). 2017;1–67.

TRANSFUSIE

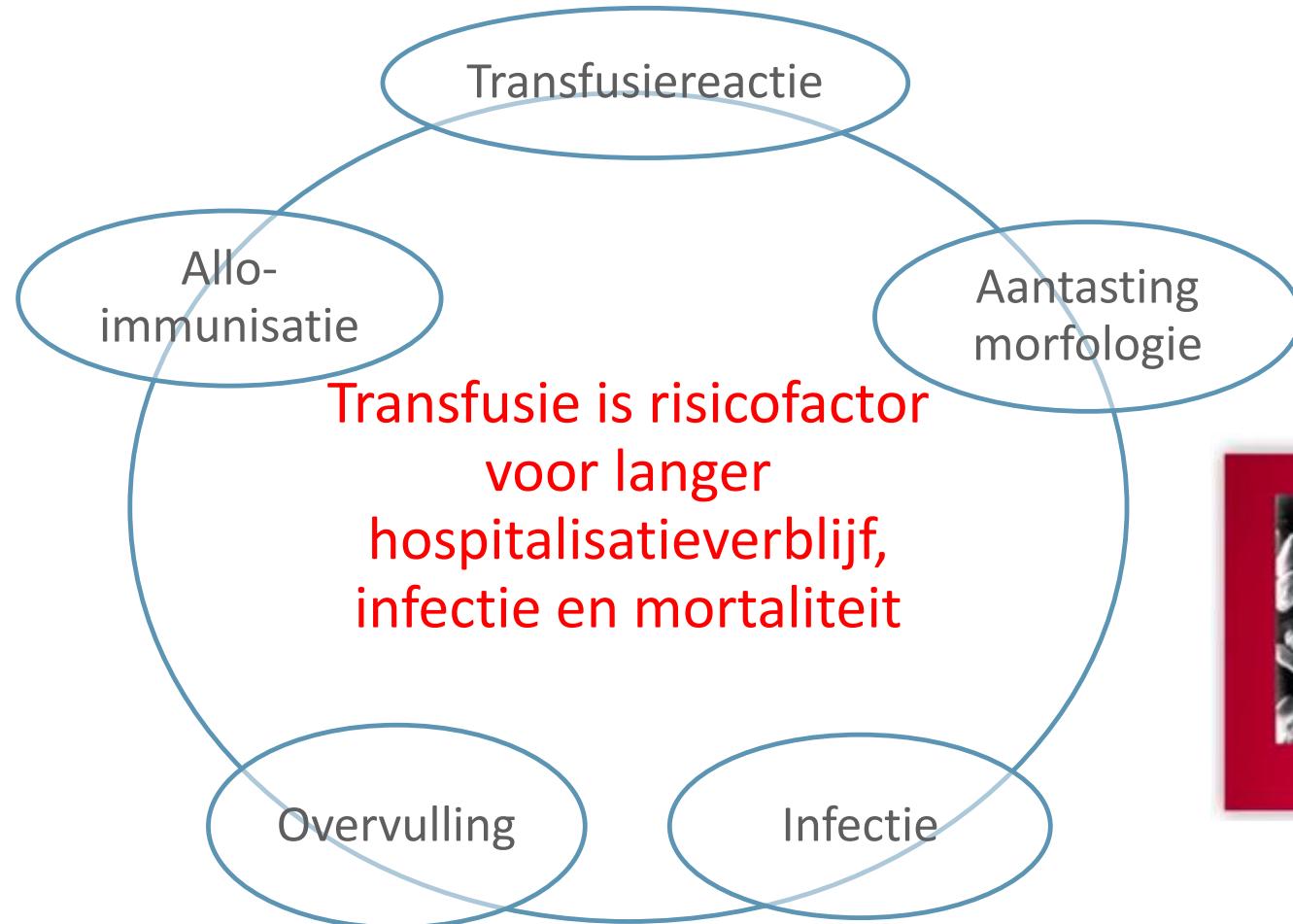
Inleiding

- Cijfers transfusie PC units
Jessa Ziekenhuis Hasselt



TRANSFUSIE

Inleiding



TRANSFUSIE

Inleiding

■ Kost

- 1 gedeleukocyteerd EC volwassene: 125,37 euro
- + transport, kosten laboratorium, toediening, nadelige gevolgen toediening...

■ Schaarste



PATIENT BLOOD MANAGEMENT



Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management

14–15 March 2011, Dubai, United Arab Emirates

Organized by WHO HQ/Geneva and Sharjah Blood Transfusion and Research Centre
and co-sponsored by the Government of the United Arab Emirates

Objectives of the Forum: Patient Blood Management

1. To explore and define the concept of PBM and highlight its importance in health-care systems for patient health and safety;
2. To assess and review the current challenges, barriers and lessons learned from countries' experiences in implementing PBM systems;
3. To define key strategies and approaches for the effective implementation of PBM systems;
4. To identify mechanisms for evaluating the impact of PBM and for quality improvement;
5. To provide an international, interdisciplinary forum among transfusion medicine specialists, clinicians, public health specialists, hospital administrators, scientists, technologists, nurses and midwives to bring synergy to PBM systems;
6. To develop structured observations and identify priorities for action at national and international levels, as well as strategies for effective implementation of PBM systems.



SAVE BLOOD, SAVE LIVES

Transfusions are one of the most overused treatments in modern medicine,
at a cost of billions of dollars. Researchers are working out how to cut back.

META-ANALYSIS

OPEN

Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy *A Systematic Review and Meta-analysis*

Friederike C. Althoff,* Holger Neb, MD,* Eva Herrmann, PhD,† Kevin M. Trentino,‡ Lee Vernich,§
Christoph Füllenbach, PhD,* John Freedman, MD,¶ Jonathan H. Waters, MD,|| Shannon Farmer, MD,**††
Michael F. Leahy, MD,‡‡ Kai Zacharowski, MD, PhD,* Patrick Meybohm, MD,* and Suma Choorapoiayil, PhD*

Conclusions: Overall, a comprehensive PBM program addressing all 3 PBM pillars is associated with reduced transfusion need of red blood cell units, lower complication and mortality rate, and thereby improving clinical outcome. Thus, this first meta-analysis investigating a multimodal approach should motivate all executives and health care providers to support further PBM activities.

PATIENT BLOOD MANAGEMENT

Patient Blood Management

1^e pilaar

Optimaliseren
van
erytropoëse

2^e pilaar

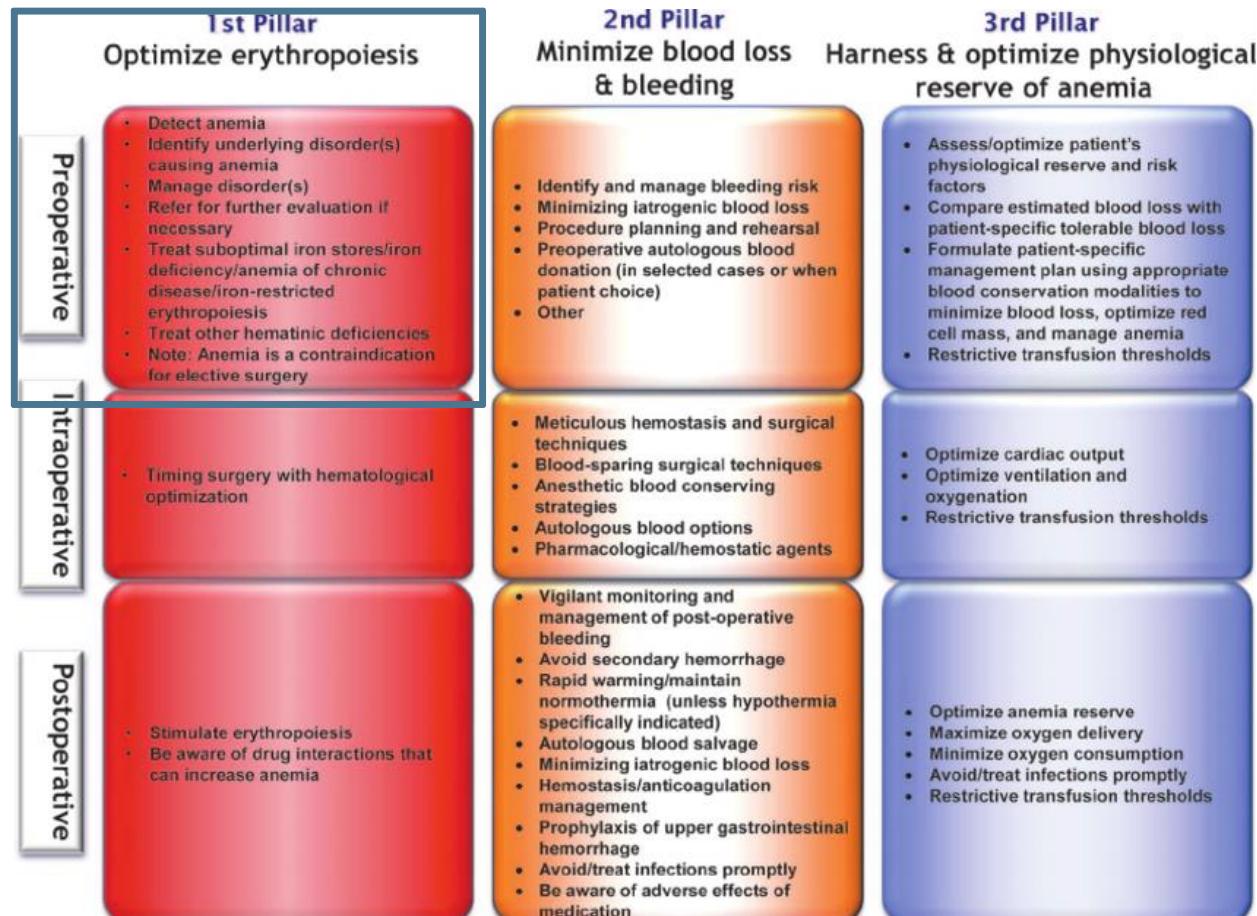
Minimaliseren
van
bloedverlies

3^e pilaar

Beoordelen &
optimaliseren
tolerantie voor
anemie

Multidisciplinaire samenwerking

PATIENT BLOOD MANAGEMENT



Hofmann A, Friedman D, Farmer S, for the Western Australia Department of Health. Western Australian Patient Blood Management Project 2008 –2012: Analysis, Strategy, Implementation and Financial Projections. Perth: Western Australia Department of Health, 2007:1–154.

CAT-ONDERWERP

added value

RET

**Preoperatief bloedmanagement &
de parameters van het RET kanaal**

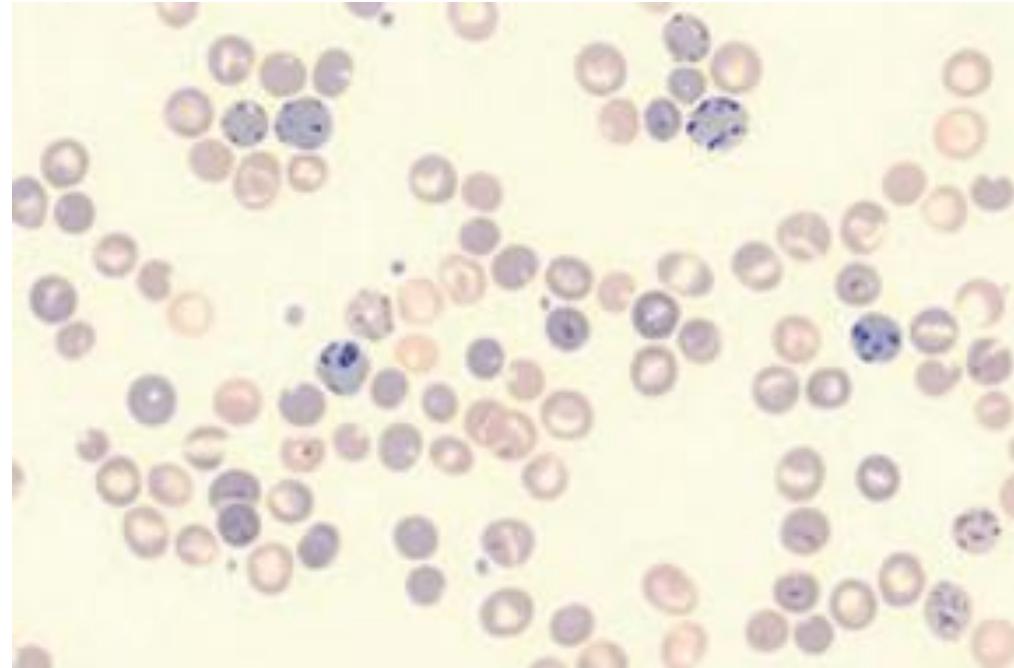
INHOUD



- Inleiding
- Onderzoeksvragen
 - Welke kwantitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn zinvol bij anemie?
 - Welke kwalitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn zinvol bij anemie?
 - Wat is een diagnostisch stappenplan bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?
 - Wat is een behandelingsstrategie bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?
- Conclusie
- To do

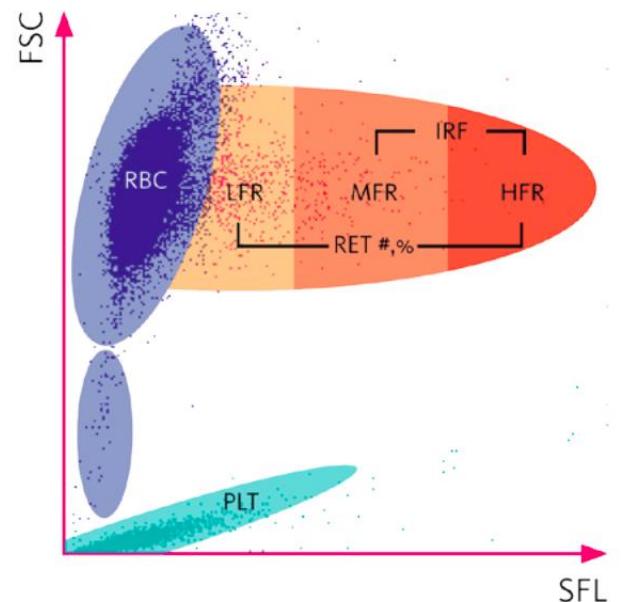
RETICULOCYTEN

- Grottere RBC zonder kern met RNA partikels
- Voorlaatste stadium erytropoëse
- Maturatie
 - 3 dagen in beenmerg
 - 1 dag in perifeer bloed



RETICULOCYTEN

- Meting in RET kanaal o.b.v. fluorescentie
 - Low-fluorescence reticulocytes (LFR) (matuur): 92 % in bloed
 - Medium-fluorescence reticulocytes (MFR) (semi-matuur)
 - High-fluorescence reticulocytes (HFR) (immature)



INHOUD

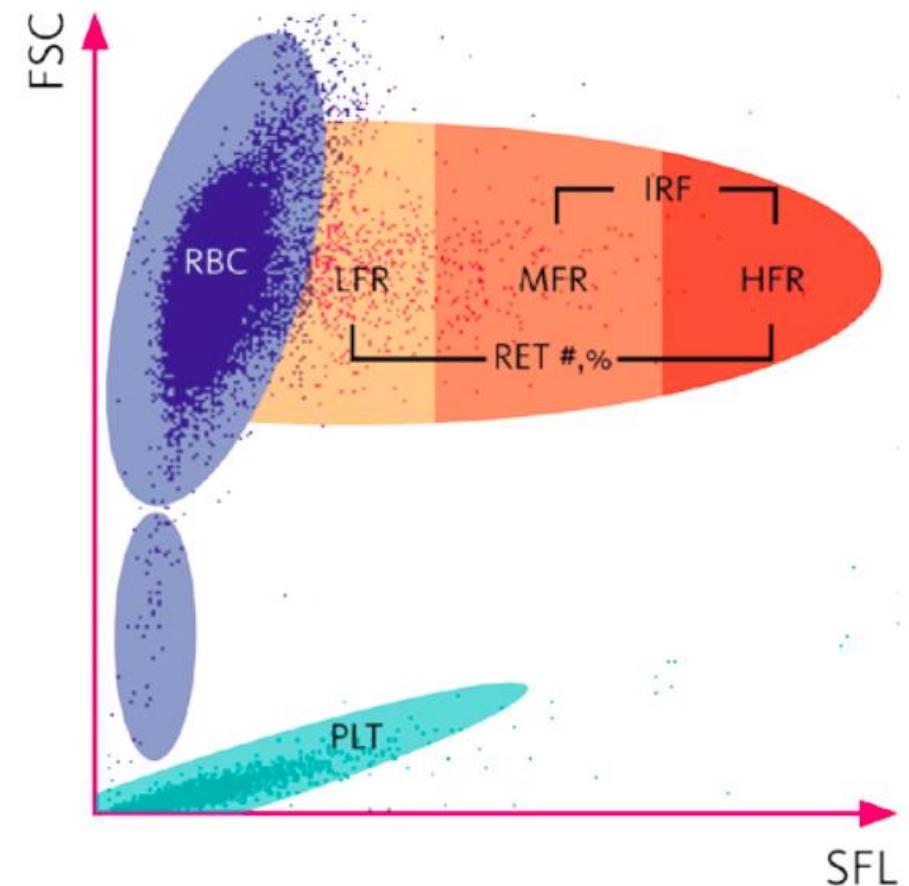


- Inleiding
- Onderzoeksvragen
 - **Welke kwantitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn zinvol bij anemie?**
 - Welke kwalitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn zinvol bij anemie?
 - Wat is een diagnostisch stappenplan bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?
 - Wat is een behandelingsstrategie bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?
- Conclusie
- To do

1) KWANTITATIEVE PARAMETERS VAN HET RET KANAAL BIJ ANEMIE

Immature reticulocyten fractie (IRF)

- Low-fluorescence reticulocytes (LFR)
 - Medium-fluorescence reticulocytes (MFR)
 - High-fluorescence reticulocytes (HFR)
- IRF



1) KWANTITATIEVE PARAMETERS VAN HET RET KANAAL BIJ ANEMIE

Immature reticulocyten fractie (IRF)

- ↑ Reticulocytose in bloed
 - Adequate stimulatie erytropoëse
 - Bij acute leukemie, dyserytropoëse, polycythemia vera...
 - Bij verkorte levensduur RBC bv. bloeding
- Absoluut # reticulocyten niet altijd weerspiegeling van adequate reactie beenmeng
- Bij *engraftment* bereikt IRF snel de kaap van 5 % (i.t.t. granulocyten)

1) KWANTITATIEVE PARAMETERS VAN HET RET KANAAL BIJ ANEMIE

Reticulocyten productie index (RPI)

met correctiefactor voor immature reticulocyten en standaardisatie hematocriet

- RPI < 2 %: inadequate reactie beenmeng
- RPI > 3 %: adequate reactie beenmeng

$$RPI = \frac{\text{RET} [\%]}{\text{RET maturation time in blood in days}} \times \frac{\text{HCT [L/L] (patient)}}{0.45 (\text{standard HCT})}$$

Example:

Patient values: HCT= 0.25 L/L, reticulocytes = 20

$$RPI = \frac{20 [\%]}{2} \times \frac{0.25}{0.45} = 5.5$$

INHOUD



- Inleiding
- Onderzoeksvragen
 - Welke kwantitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn zinvol bij anemie?
 - **Welke kwalitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn zinvol bij anemie?**
 - Wat is een diagnostisch stappenplan bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?
 - Wat is een behandelingsstrategie bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?
- Conclusie
- To do

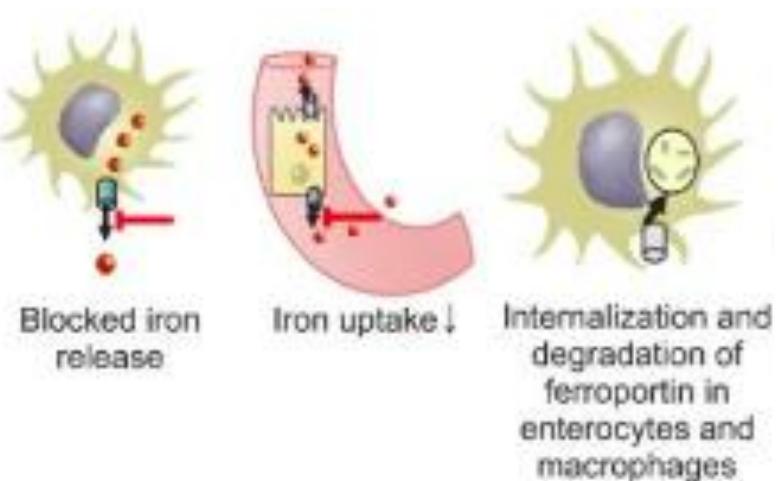
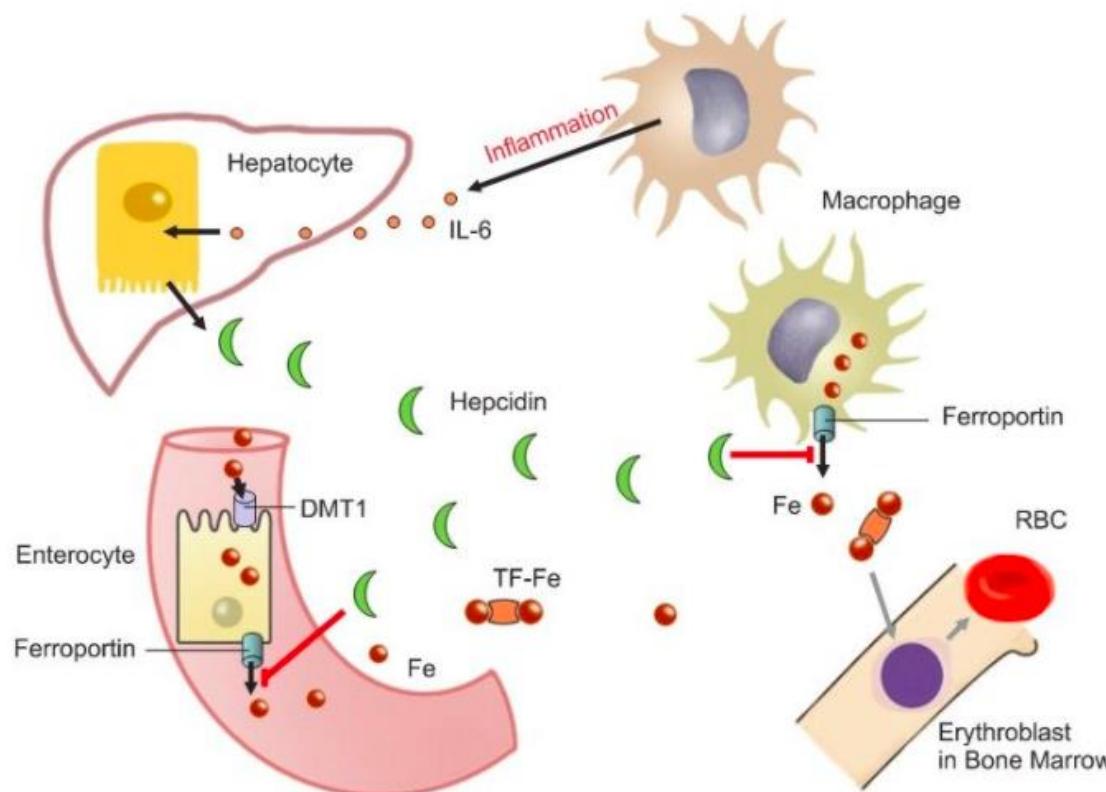
4) BEHANDELINGSSTRATEGIE PREOPERATIEVE ANEMIE

M.b.t. de ijzerstatus

- **Absoluut ijzertekort**
 - Door verminderde intake of bloeding
 - ↓ Ferritine < 30 ng/ml bij patiënt zonder comorbiditeiten en < 100 ng/ml bij patiënt met inflammatie
- Inflammatie: IL-6 → hepcidine →
 - ↓ EPO productie → **anemie door chronische ziekte**
 - ↓ ijzerabsorptie in dunne darm, ↓ ijzertransfer van macrofagen naar de erytroïde precursoren → **functioneel ijzertekort**
 - Ferritine normaal of ↑

2) KWALITATIEVE PARAMETERS VAN HET RET KANAAL BIJ ANEMIE

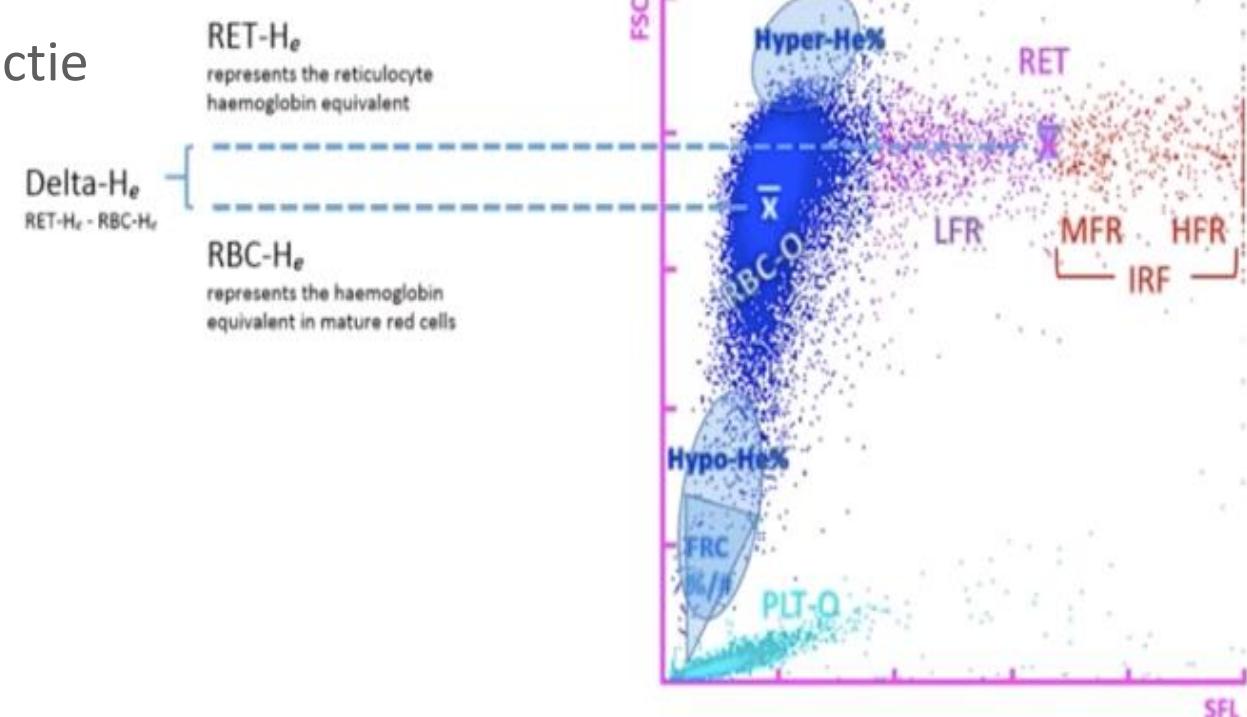
Functioneel ijzertekort



2) KWALITATIEVE PARAMETERS VAN HET RET KANAAL BIJ ANEMIE

Reticulocyten hemoglobine equivalent (RET-He)

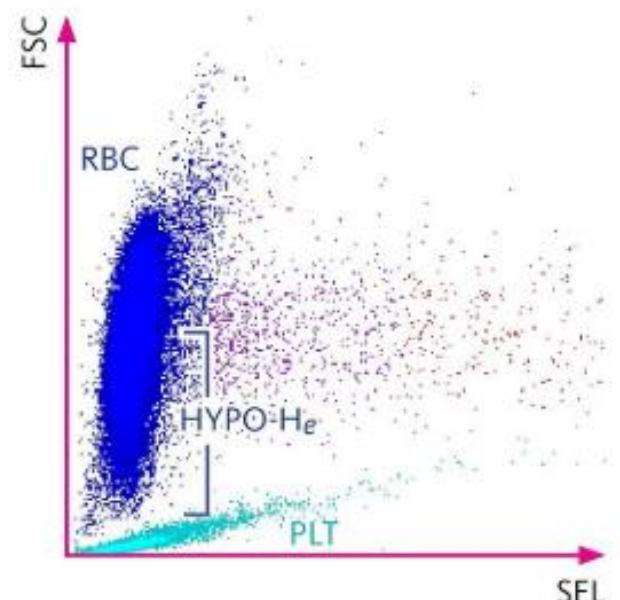
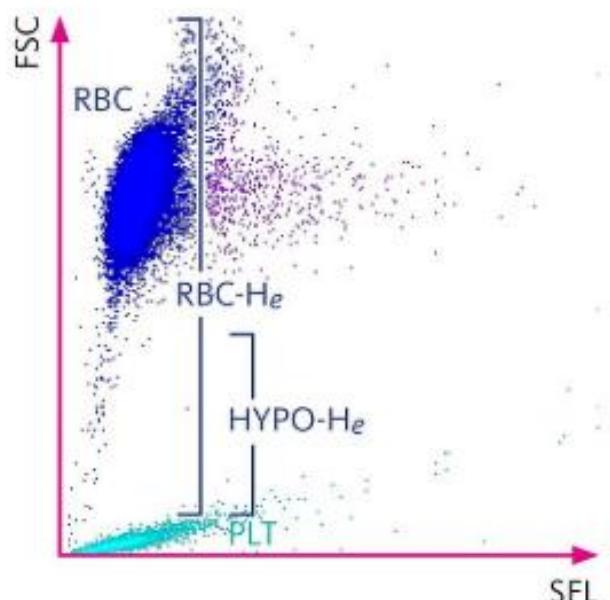
- Real-time parameter: inkijk in ijzerinbouw op niveau van BM
- ↓ bij absolute of functionele ijzerdeficiëntie
- Niet beïnvloed door acute fase reactie
- > of = 28-29 pg



2) KWALITATIEVE PARAMETERS VAN HET RET KANAAL BIJ ANEMIE

Hypo-He: percentage hypochrome rode bloedcellen

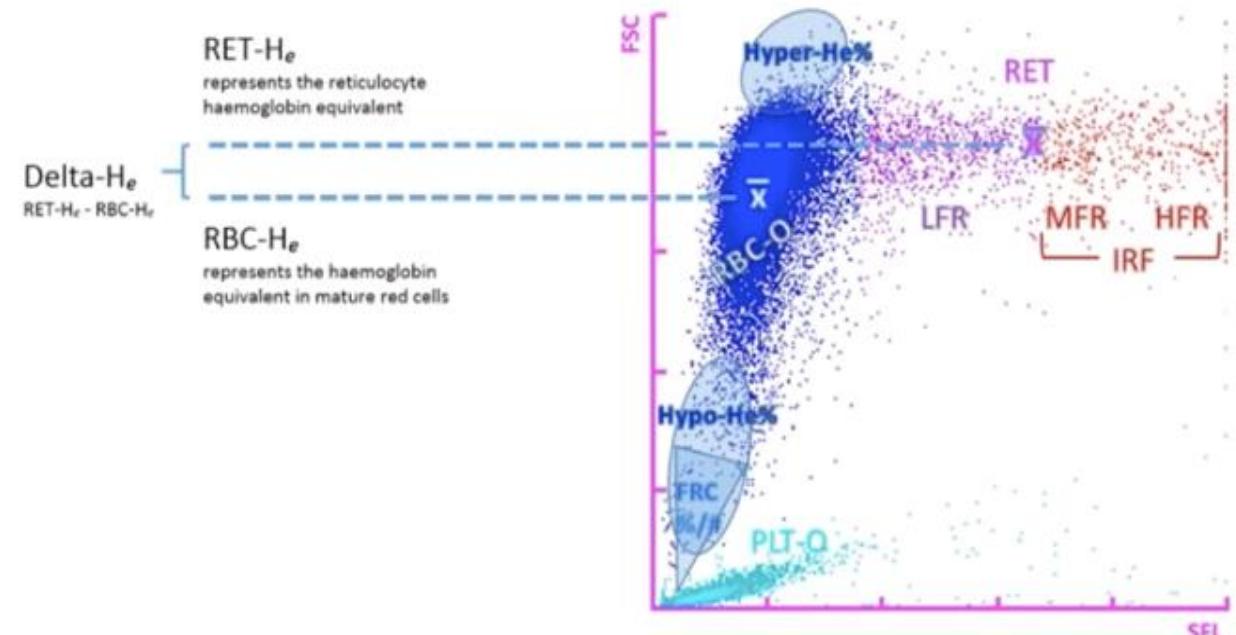
- Functionele ijzerstatus laatste drie maanden (CKD)
- Ratio microcytaire RBC % / Hypo-He %
voor screening thalassemie?
- < 5 % of < 17 pg



2) KWALITATIEVE PARAMETERS VAN HET RET KANAAL BIJ ANEMIE

Delta-He: RET-He - RBC-He

- Negatieve Delta-He: recente anemie
- Positieve Delta-He: gunstig effect ingestelde ijzertherapie



INHOUD

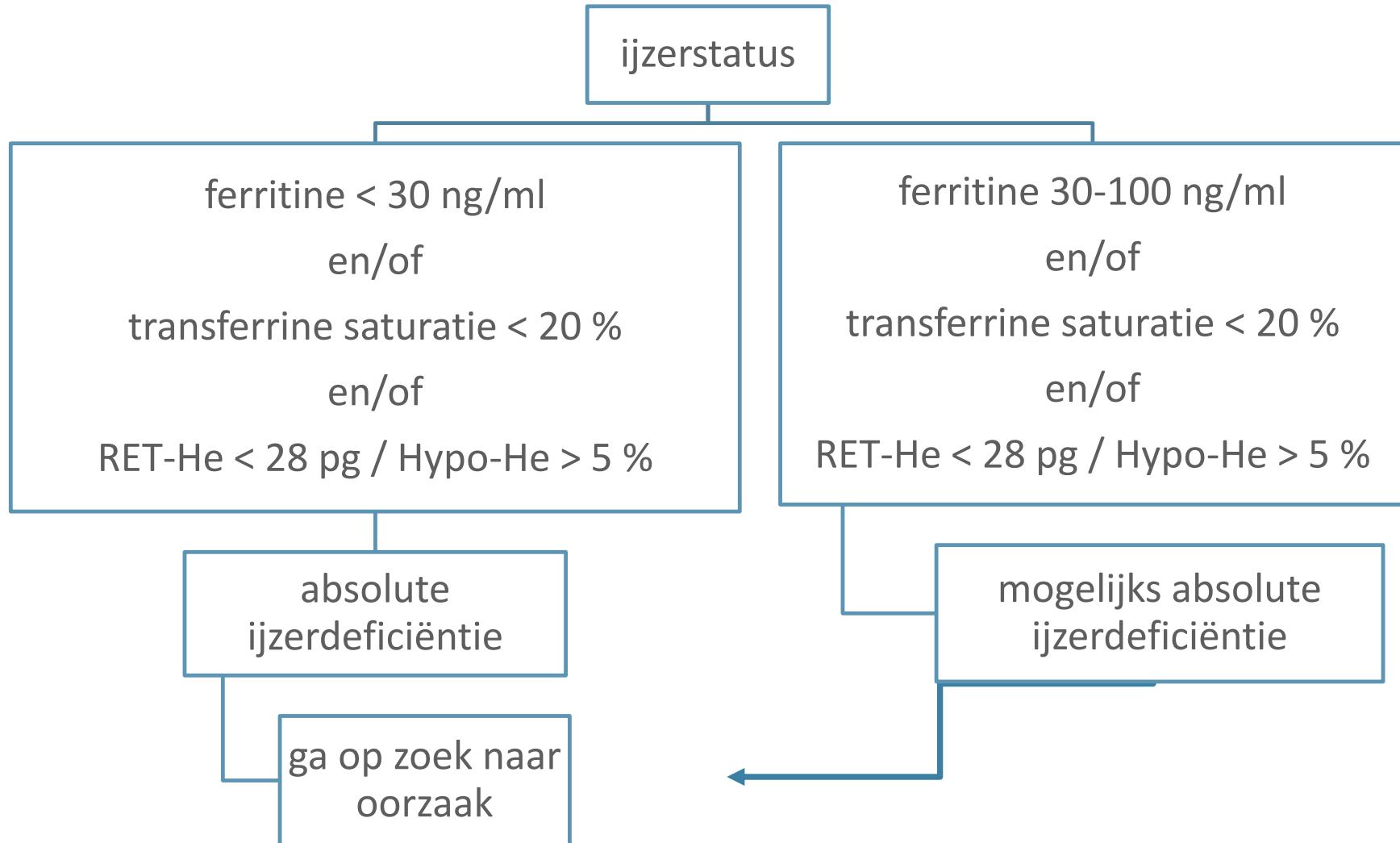


- Inleiding
- Onderzoeksvragen
 - Welke kwantitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn zinvol bij anemie?
 - Welke kwalitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn zinvol bij anemie?
 - **Wat is een diagnostisch stappenplan bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?**
 - Wat is een behandelingsstrategie bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?
- Conclusie
- To do

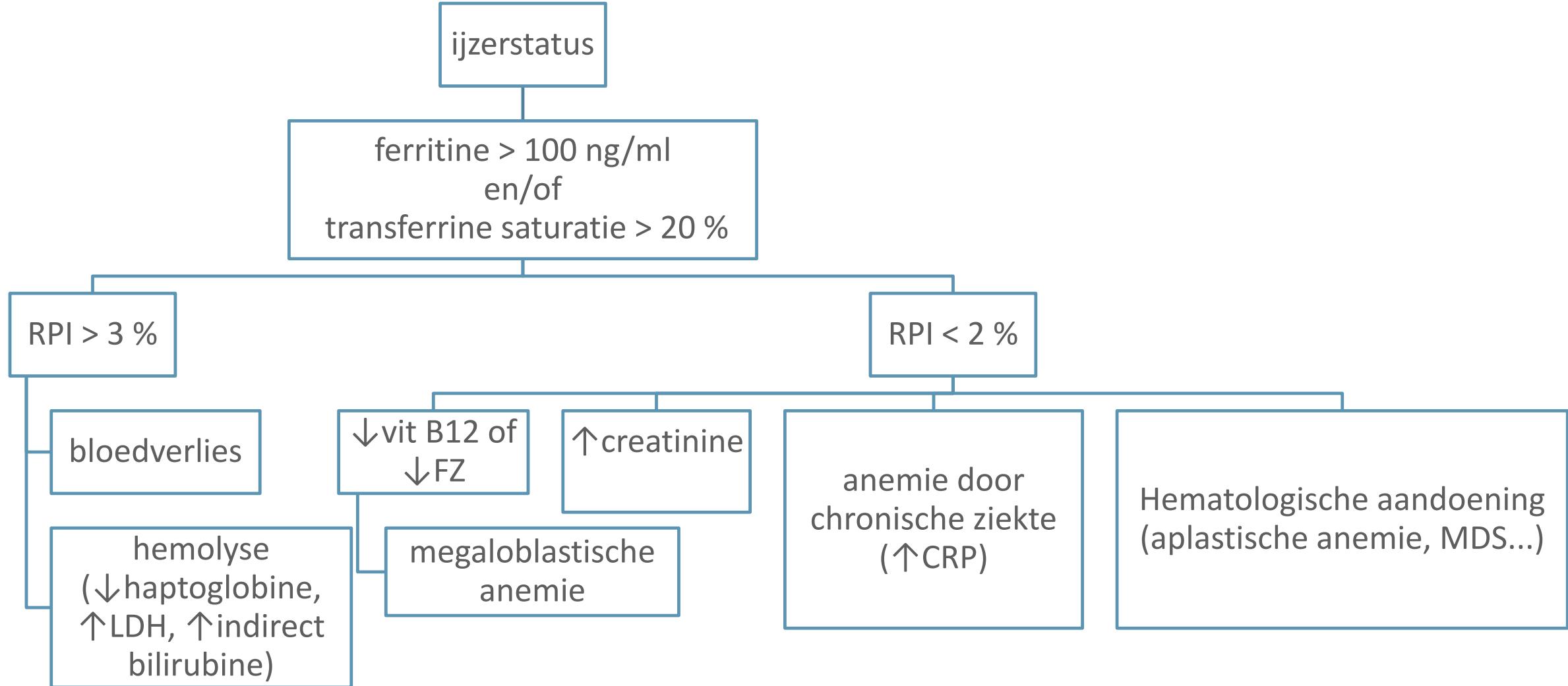
3) DIAGNOSTISCH STAPPENPLAN PREOPERATIEVE ANEMIE

- Preoperatieve raadpleging **minstens één maand** voordien
- Bloedname bij majeure ingrepen (verwacht bloedverlies > 500 mL):
 - compleet formule
 - reticulocytenparameters: reticulocyten, RPI, RET-He, Hypo-He
 - merker van inflammatie zoals CRP
 - creatinine/GFR
 - ijzerparameters: ferritine en transferrine saturatie
 - foliumzuur en vitamine B12
 - bloedgroep
- Anemie: hb < 13 g/dl ♂ of < 12 g/dl ♀
- Uitstel van niet-dringende ingrepen tot normalisatie hemoglobine

3) DIAGNOSTISCH STAPPENPLAN PREOPERATIEVE ANEMIE



3) DIAGNOSTISCH STAPPENPLAN BIJ PREOPERATIEVE ANEMIE



INHOUD



- Inleiding
- Onderzoeksvragen
 - Welke kwantitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn zinvol bij anemie?
 - Welke kwalitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn zinvol bij anemie?
 - Wat is een diagnostisch stappenplan bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?
 - **Wat is een behandelingsstrategie bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?**
- Conclusie
- To do

4) BEHANDELINGSSTRATEGIE PREOPERATIEVE ANEMIE

M.b.t. de ijzerstatus

■ Absoluut ijzertekort

- Door verminderde intake of bloeding
- ↓ Ferritine (< 100 ng/ml)

Therapie met ijzer PO of
IV bij malabsorptie
(indien geen respons na 15
dagen: associeer rHuEPO)

■ Inflammatie: IL-6 → hepcidine →

- ↓ EPO productie → **anemie door chronische ziekte**
- ↓ ijzerabsorptie in dunne darm, ↓ ijzertransfer van macrofagen naar de erytroïde precursoren → **functioneel ijzertekort**

■ Ferritine normaal of ↑

Therapie met rHuEPO en
indien RET-He ↓ en/of Hypo-
He ↑ ook IV ijzer

4) BEHANDELINGSSTRATEGIE PREOPERATIEVE ANEMIE

ferritine < 30 ng/ml
en/of
transferrine saturatie < 20 %
en/of
RET-He < 28 pg / Hypo-He > 5 %

ferritine 30-100 ng/ml
en/of
transferrine saturatie < 20 %
en/of
RET-He < 28 pg / Hypo-He > 5 %

absolute ijzerdeficiëntie

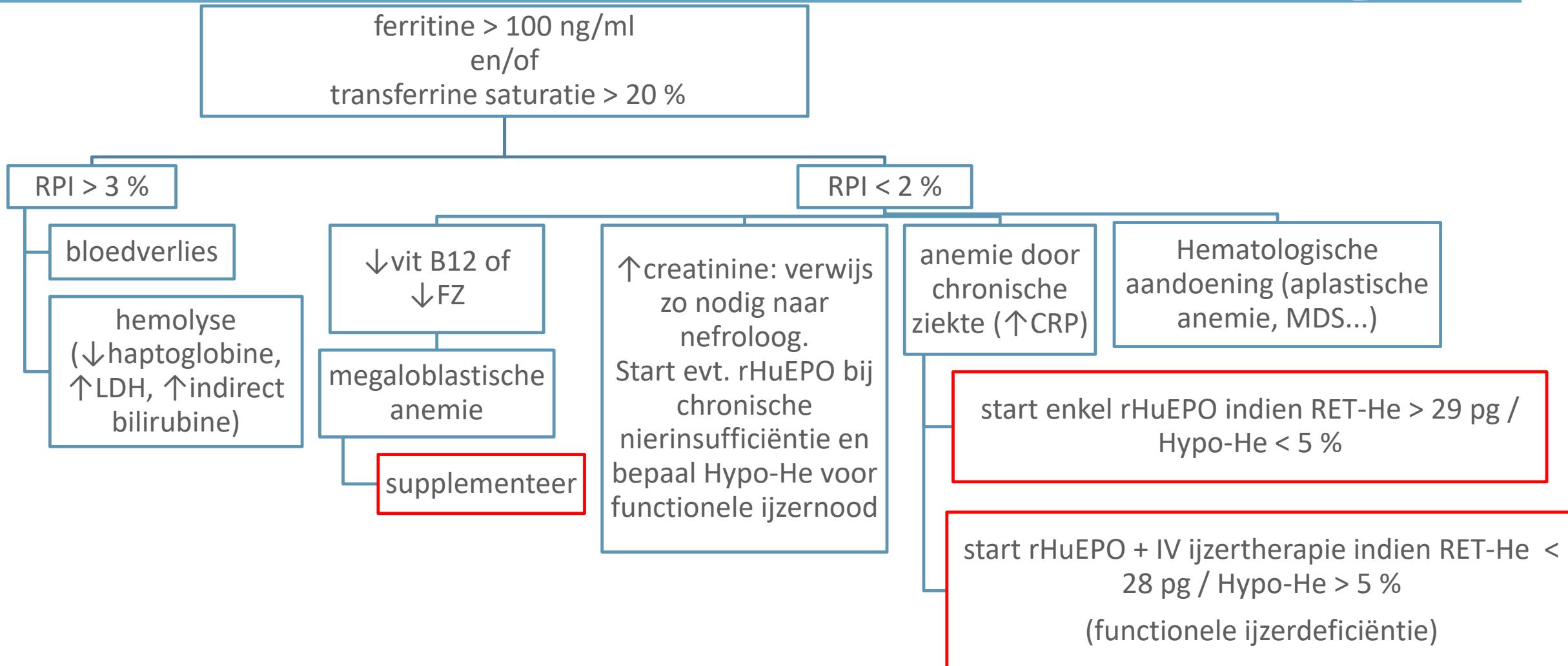
mogelijk absolute
ijzerdeficiëntie

- start ijzer PO
- start ijzer IV (bij intolerantie
ijzer PO of malabsorptie)

ga op zoek naar
oorzaak

Indien geen respons na
15 dagen: associeer
rHuEPO

4) BEHANDELINGSSTRATEGIE BIJ PREOPERATIEVE ANEMIE



INHOUD



- Inleiding
- Onderzoeksvragen
- Conclusie
- To do

CONCLUSIE

- RET kanaal parameters:
 - RET-He: *real-time* parameter (opvolging therapie), geen invloed inflammatie
 - Hypo-He: ijzerstatus *laatste drie maanden*, selectie patiënten CKD
 - Delta-He: opvolging therapie
 - RPI: regeneratief beenmerg
- PBM guidelines preoperatieve zorg



CONCLUSIE

- RET kanaal parameters
- PBM guidelines preoperatieve zorg:
 - Raadpleging 1 maand voor ingreep
 - Bloedname bij majeure electieve ingrepen of een verwacht bloedverlies > 500 ml
 - Diagnose a.d.h.v. RET-He, Hypo-He en RPI
 - Behandelingsstrategie a.d.h.v. ijzer PO en IV, vit B12, FZ en rHuEPO
 - Uitstel van niet-dringende chirurgische ingrepen tot normalisatie hemoglobine

INHOUD



- Inleiding
- Onderzoeksvragen
- Conclusie
- To do

TO DO

To Do's

- Opstellen van een multidisciplinair PBM-team
- Organiseren van opleidingen
- Installeren van computerprogramma's die clinicus begeleiden in PBM decision-making
- PBM guidelines uitwerken voor per- en postoperatieve zorg

TOT SLOT

To Do's

- Bedankt aan dr. Hendrickx, dr. Peeters, Sophie Steels en An Lambaerts voor de begeleiding
- Bedankt aan U voor de aandacht

REFERENTIES

1) Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)

5. Gombotz H, Hoffman A, Nørgaard A, Kastner P. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU: a practical implementation guide for hospitals. European Commission (directorate general for health and food safety). 2017;1–67.
16. Hofmann A, Nørgaard A, Kurz J, Choorapoikayil S, Meybohm P, Zacharowski K, et al. Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU: a guide for health authorities. European Commission (directorate general for health and food safety). 2017;1–87.
37. National Clinical Guideline Centre (UK). Guideline on anaemia management in chronic kidney disease [Internet]. Royal College of Physicians (UK). 2015 [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK328398/>
25. Kotzé A, Harris A, Baker C, Iqbal T, Lavies N, Richards T, et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. Br J Haematol. 2015 Nov 1;171(3):322–31.
35. Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen voor de preventie en aanpak van massaal bloedverlies [Internet]. 2015 [cited 2021 Jun 17]. Available from: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19102753/Aanbevelingen_voor_de_preventie_en_aanpak_van_massaal_bloedverlies_%28april_2015%29_%28HGR_8831%29.pdf
41. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. Br J Anaesth. 2011 Jan 1;106(1):13–22.

2) Systematic Reviews and Meta-analyses

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004 Apr 5;116(7 SUPPL. 1):11–26.
2. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and Outcomes of Anemia in Geriatrics: A Systematic Review of the Literature. Am J Med. 2004;116:3–10.
15. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2019 May 1;269(5):794–804.
20. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg. 2015;102(11):1314–24.

REFERENTIES

3) Reviews

7. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse Blood Transfusion Outcomes: Establishing Causation. *Transfus Med Rev.* 2011 Apr;25(2):89–101.
10. Hofmann A, Ozawa S, Farrugia A, Farmer SL, Shander A. Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013 Mar 1;27(1):59–68.
13. Ngo A, Masel D, Cahill C, Blumberg N, Refaai MA. Blood Banking and Transfusion Medicine Challenges During the COVID-19 Pandemic. *Clin Lab Med.* 2020 Dec 1;40(4):587.
14. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative patient blood management to improve outcomes. *Anesth Analg.* 2018;127(5):1211–20.
21. Munting KE, Klein AA. Optimisation of pre-operative anaemia in patients before elective major surgery - why, who, when and how? *Anaesthesia.* 2019;74(1):49–57.
22. Shander A, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes. *Transfus Med Rev.* 2011 Jul;25(3):232–46.
23. Sadana D, Pratzer A, Scher LJ, Saag HS, Adler N, Volpicelli FM, et al. Promoting high-value practice by reducing unnecessary transfusions with a patient blood management program. *JAMA Intern Med.* 2018 Jan 1;178(1):116–22.
24. Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2014;89(2):228–32.
29. Koepke JF, Koepke JA. Reticulocytes. *Clin Lab Haematol.* 1986;8(3):169–79.
33. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med.* 2015 Mar;35(1):133–63.
38. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol.* 2016 May 1;38:123–32.
39. Rosenthal C, von Heymann C, Kaufner L. Diagnostics and treatment of preoperative anemia. *Anaesthetist.* 2019 Aug 1;68(8):555–67.
42. Hare G, Freedman J, Mazer D. Review article: risk of anemia and related management strategies: can perioperative blood management improve patient safety? *Can J Anaesth.* 2013;60(2):168–75.
43. Bisbe E, Basora M, Colomina MJ. Peri-operative treatment of anaemia in major orthopaedic surgery: A practical approach from Spain. *Blood Transfus.* 2017;15(4):296–306.

4) Original Articles

3. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gomez-Ramirez S, Cadellas M, Nunez-Matas MJN, Garcia-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia.* 2017;72(7):826–34.
6. Morton J, Anastassopoulos KP, Patel ST, Lerner JH, Ryan KJ, Goss TF, et al. Frequency and Outcomes of Blood Products Transfusion Across Procedures and Clinical Conditions Warranting Inpatient Care: An Analysis of the 2004 Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample Database. *Artic Am J Med Qual.* 2010;25(4):289–96.
8. Anthes E. Evidence-based medicine: Save blood, save lives. *Nature.* 2015 Apr;520(7545):24–6.
11. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion.* 2010;50(4):753–65.
12. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five Drivers Shifting the Paradigm from Product-Focused Transfusion Practice to Patient Blood Management. *Oncologist.* 2011 Aug;16(S3):3–11.
18. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: The Austrian benchmark study. *Transfusion.* 2007;47(8):1468–80.
19. Musallam K, Tamim H, Richards T, Al. E. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378:1396–407.
26. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013 Jan;368(1):11–21.

REFERENTIES

4) Original Articles

27. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med.* 1999 Feb;340(6):409–17.
30. Sysmex Europe GmbH. The importance of reticulocyte detection. 2016; 1-8.
31. Heiligers-Duckers C, Werner PT, van Drunen MEP. Reticulocyten bij de differentiële diagnostiek van anemie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157:1–7.
40. Wee SY, Said SSM, Sabudin RZAR, Alauddin H, Ithnin A. Microcytic to hypochromic ratio as a discriminant index of thalassaemia trait in subjects with hypochromic anaemia. *Malays J Pathol.* 2020;42(2):195–201.
44. Lepor H, Lipkin M, Slova D. The Preoperative Use of Erythropoietin Stimulating Proteins Prior to Radical Prostatectomy Is Not Associated With Increased Cardiovascular or Thromboembolic Morbidity or Mortality. *Urology.* 2010 Jun 1;75(6):1424–8.
45. Stowell CP, Jones SC, Enny C, Langholff W, Leitz G. An open-label, randomized, parallel-group study of perioperative epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in major elective spinal surgery: Safety analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Nov;34(23):2479–85.

Reference Works, Handbooks and Databases

9. Boogaerts M, Verhoef G. *Klinische hematologie.* 2016; 207-32.
34. Bossuyt X. *Wegwijs in laboratoriumdiagnose.* 2020; 62–7.

Posters, "grey literature", presentations

4. Summary of the 2015 annual reporting of serious adverse events and reactions for blood and blood components. European Commission (directorate general for health and food safety). 2015;1–15.
17. WHO steps up action to improve access to safe blood [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/26-02-2020-who-steps-up-action-to-improve-access-to-safe-blood>
28. Vanden Broeck J, Schots R, Grégory H, Seghaye R. Rapport eerste "Patient Blood Management" enquête. BeQuinT. 2020;1–27.
32. MicroR/MacroR [Internet]. [cited 2021 Aug 4]. Available from: <https://www.sysmex.nl/n/academy/knowledge-centre/sysmex-parameters/micror/macror.html>
36. Discovering the RET Channel. Sysmex. 2021.
46. RIZIV vergoedbare farmaceutische specialiteiten [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/nl/Public/ProductSearch>