

H. L. HAAK EN N. A. HAGESTEIJN-PEZIE

Richtlijnen voor de analyse van chronische anemie bij oudere mensen

In het algemeen wordt bij een laag hemoglobinegehalte veel diagnostisch aanvullend onderzoek verricht. Een werkgroep van het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO) ontwikkelde richtlijnen voor het onderzoek van het Hb-gehalte en de daaropvolgende analyse van een eventuele anemie. Een rapport waarin hierover uitvoerig wordt bericht, is onlangs door het CBO uitgegeven. Daarin wordt een kritische beoordeling van de verschillende laboratoriumtechnieken en referentiewaarden gegeven, en wordt ingegaan op de bijdrage van de eerste- en tweedelijns geneeskunde en het verwijfsbeleid. Tevens wordt besproken hoe men de gegeven adviezen kan gebruiken bij het opstellen van criteria waarmee de kwaliteit van de verleende zorg kan worden gemeten. Het volgende overzicht is ontleend aan dit CBO-rapport.

Inleiding

Tijdens een discussie binnen de Wetenschappelijke Raad van het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO) over eenvoudige, weinig kostbare diagnostische verrichtingen die vaak 'routinematig' worden uitgevoerd, maar waarvan de opbrengst over het algemeen laag is, werd ook de waarde van de hemoglobinebepaling besproken. In het algemeen wordt bij een laag Hb veel diagnostisch aanvullend onderzoek verricht. Op grond hiervan werd door de Raad een werkgroep samengesteld die de opdracht kreeg richtlijnen te ontwikkelen voor het onderzoek van het Hb-gehalte en de daaropvolgende analyse van een eventuele anemie.

Bij de behandeling van dit onderwerp is de nadruk gelegd op de groep personen boven de 60 jaar. Dit accent komt voort uit de onderkenning van de speci-

fieke problematiek bij ouderen met betrekking tot referentiewaarden en differentiële diagnostiek; daarnaast speelden de therapeutische consequenties van een eventueel gevonden aandoening en de belasting van de diagnostiek een rol. Besloten werd het onderwerp te beperken tot de analyse van de anemie zelf, waarmee een bespreking van een al te groot gedeelte van de interne geneeskunde werd voorkomen.

Referentiewaarden en diagnostiek

Uit een uitvoerige literatuurstudie bleek dat er geen argumenten waren andere referentiewaarden voor gezonde oudere mensen aan te houden dan die voor jongere volwassenen. Dat wil zeggen dat gesproken wordt van een anemie indien het Hb-gehalte bij herhaling lager is dan 7,5 mmol/l bij vrouwen en 8,4 mmol/l bij mannen.¹⁻³ In de huisartspraktijk betekent dit dat men de diagnose anemie stelt, als zowel de in de eigen praktijk gemeten waarde als de hierna in het ziekenhuislaboratorium bepaalde waarde lager zijn dan de genoemde referentiewaarde.

Gebleken is dat in de huisartspraktijk vermoeidheidsklachten slechts een geringe voorspellende waarde hebben voor het vinden van een anemie.⁴ Wel kunnen klachten als snel verminderde inspanningstolerantie, progressieve angina pectoris, onverklaard verval van biologische en geestelijke vitaliteit, decompensatie cordis en anemie doen vermoeden.⁵ Bij lichamenlijk onderzoek blijkt dat alleen in extreme gevallen de kleur van huid en slijmvliezen, de toestand van nagels en haren de diagnose doen vermoeden. Wat betreft ijzerebreksanemie zouden ook blauwe sclerae diagnostische betekenis hebben.⁶

Een anemie wordt vastgesteld met behulp van een Hb-meting, bij voorkeur uit veneus afgenomen bloed; bepalingen uit capillair bloed, afgenomen met vingerprik, blijken zeer onnauwkeurig.⁷ Aanbevolen wordt een regelmatige kwaliteitscontrole van de methode uit te voeren, niet alleen van de meetappara-

tuur maar ook van het prikken en voorbereiden van het monster.

In de huisartspraktijk wordt bij de Hb-meting nog veel gebruik gemaakt van zogenaamde Spencer- en Sicca-meters. De variatiecoëfficiënt van deze instrumenten is groter dan in de laboratoria gebruikelijk is. Meetverschillen tot 1 mmol/l kunnen voorkomen.⁷ Afgezien van de grotere reproduceerbaarheid heeft het gebruik van technologisch geavanceerde meetapparatuur in laboratoria het voordeel dat 'celindices' en andere voor de interpretatie van de uitslag belangrijke variabelen worden meegeleverd.

De referentiewaarden voor zowel het Hb als de celindices (gemiddeld erythrocyten volume (MCV), gemiddelde hoeveelheid cellulair Hb (MCH) en de gemiddelde Hb-concentratie in de erythrocyt (MCHC) veranderen niet met de leeftijd. Heeft de huisarts eenmaal een anemie vastgesteld door herhaalde Hb-meting zoals eerder aangegeven, dan staat centraal in de verdere analyse daarvan de meting van het MCV.

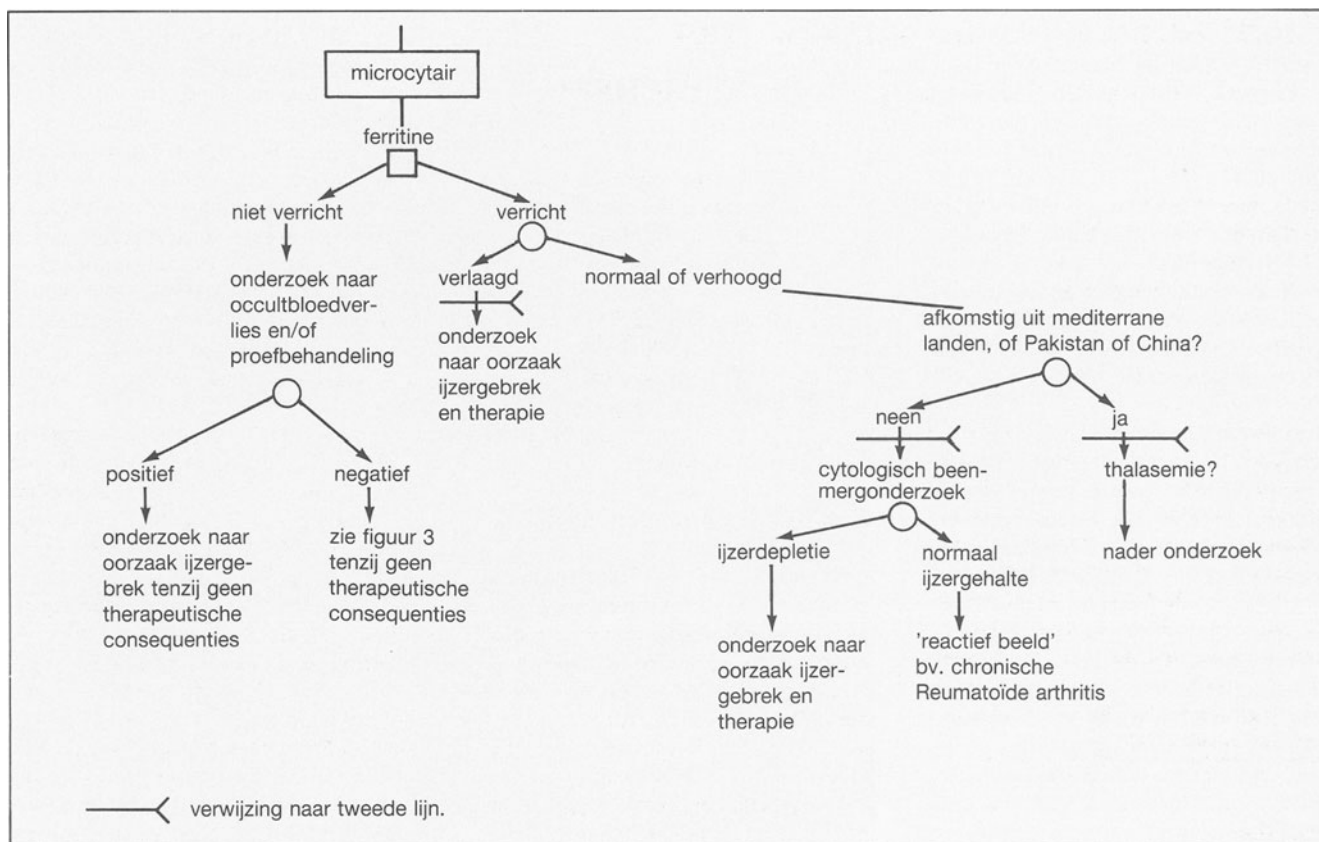
Het is van belang erop te wijzen dat in het algemeen bij gebruik van de huidige meetapparatuur de overige celindices (MCH en MCHC) geen extra informatie bieden. In het verleden werd het MCV doorgaans berekend uit de verhouding Ht/aantal erythrocyten. De moderne meetapparatuur meet het volume van de cellen 'direct' uit de mate van verstoring van de elektrische geleidbaarheid of lichtverstrooiing. De hematocriet wordt berekend door de som van volumina van de erythrocyten in één liter bloed te berekenen. Door de meeteigenschappen van de bestaande apparatuur is er een vaste relatie tussen de MCV en MCH. Deze relatie wordt uitgedrukt als $MCHC = MCH/MCV$.

Vroeger gaf de MCHC ook informatie over de aard van de anemie. Bij de huidige meetmethoden is dit niet langer het geval. Voor de analyse kan men dus kiezen tussen ofwel het MCV ofwel het MCH. De MCHC, die erg constant is, speelt nog wel een belangrijke rol bij de kwaliteitscontrole binnen het laboratorium.⁸ Om praktische redenen heeft de werkgroep besloten de anemie-analyse uitsluitend aan te geven aan de hand van Hb en MCV. Zo worden microcytaire, normocytaire en macrocytaire anemieën onderscheiden. De begrippen hypochrom of hyperchrom komen in deze beschouwing dus niet meer voor.

Dr. H.L. Haak, internist, Ziekenhuis Leijenburg, 's-Gravenhage; N.A. Hagestein-Pezie, huisarts te Rotterdam.

Correspondentie: J.J.E. van Everdingen, arts, stafmedewerker Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), Postbus 20064, 3502 LB Utrecht.

Figuur 1 Vereenvoudigd schema voor de analyse van microcytaire anemie in de eerste lijn.



Differentiële diagnostiek

Microcytaire anemieën

Bij microcytaire anemieën (figuur 1) is de voornaamste oorzaak ijzerdepletie. Dit kan in de meeste gevallen worden vastgesteld aan een verlaagd serumferritine. De interpretatie van serumijzer en ijzerbindingscapaciteit is vaak minder eenduidig dan van het serumferritine. Een verlaagd serumijzergehalte is zeker niet bewijzend voor ijzerdepletie. Daarom geeft de werkgroep de voorkeur aan de ferritinebepaling bij het beoordelen van de ijzerstatus.

In een onderzoek bij een klinische populatie werd een hogere frequentie van maligne en chronisch ulceratieve afwijkingen in de tractus digestivus vastgesteld bij deze vorm van anemie.⁹ De auteurs van dit onderzoek achten dan ook een uitvoerig gastro-enterologisch onderzoek geïndiceerd. In hoeverre deze bevinding zonder meer vertaald moet worden naar de huisartssituatie is nog te bezien. Wel lijkt het raadzaam bij een zogenaamde proefbehandeling met ijzer, ook indien deze goed aanslaat, ten

minste herhaald onderzoek naar occult bloedverlies in de faeces uit te voeren.

Bij het evalueren van een proeftherapie kan men de volgende criteria hantieren: een stijging van het Hb-gehalte met tenminste 1,5 mmol in de eerste drie weken, na zes weken dient het Hb-gehalte genormaliseerd te zijn evenals het MCV. Van belang is dat in deze fase de ijzervoorraad in het lichaam nog niet normaal is, zodat de therapie nog enige weken tot maanden dient te worden voortgezet.¹⁰

Microcytaire anemieën zonder ijzerdepletie worden onder andere gevonden bij chronische ontstekingsprocessen zoals reumatoïde arthritis. In deze gevallen zal het serumferritine vrijwel altijd verhoogd zijn. Wanneer naast het chronisch ontstekingsproces tevens sprake is van ijzerdepletie zal men in plaats van een verlaagde serumferritinespiegel vrijwel steeds een 'fout'-normale of verhoogde spiegel vinden. Sommige auteurs pleiten er voor in deze omstandigheden de laagste referentiewaarde van ferritine op te trekken. Bij twijfel kan een ijzerdepletie worden

vastgesteld met behulp van ijzerkleuring op cytologisch beenmergmateriaal.

Veel minder frequent zijn thalassemieën, die vooral bij mensen met genetische herkomst uit het Middellandse-zeegebied en het Midden en Verre Oosten worden aangetroffen. Toch is het belangrijk deze afwijking vast te stellen, aangezien dit veel onnodig onderzoek en langdurige overbodige ijzersuppletie kan voorkomen. Bovendien kan het aanleiding zijn tot genetische adviezen in de familie.

Microcytaire anemie uitsluitend ten gevolge van een inadequaat ijzeraanbod is in Nederland erg zeldzaam.

De betekenis van een verlaagd serumferritine zonder anemie is niet duidelijk. Uit een recent onderzoek van *Knottnerus e.a.* is naar voren gekomen dat een verlaagd ferritine bij circa 10 procent van de patiëntenpopulatie in de huisartspraktijk voorkomt, zonder klachten of tekenen van anemie.¹¹ Hier zou dus sprake kunnen zijn van een nog juist toereikende erythropoiese bij 'latent' ijzergebrek.

Normocytaire anemieën

Bij normocytaire anemieën (figuur 2) speelt het 'chronisch lijden' een belangrijke rol, vooral bij patiënten die door de specialist worden gezien. Daarnaast komt ook ijzerdepletie bij patiënten met een normocytaire anemie veel voor. Het is van belang een aantal bekende interne afwijkingen uit te sluiten zoals uremie, hypothyroïdie en ernstige leverfunctie-afwijkingen. Primaire beenmergaandoeningen zoals myelodysplastische en myeloproliferatieve syndromen, komen in deze groep in een belangrijk percentage voor.

Macrocytaire anemieën

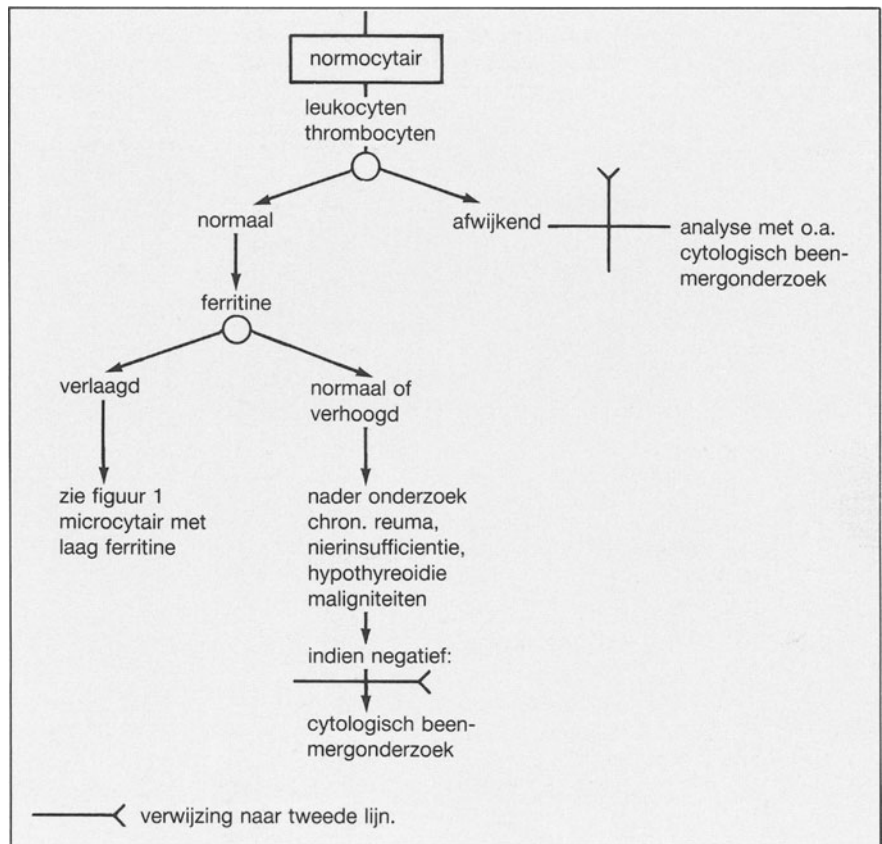
Macrocytaire anemieën (figuur 3) worden in volgorde van frequentie gevonden bij alcoholgebruik, leveraandoeningen en vitamine-B12- en foliumzuurdeficiëntie.¹² Foliumzuurdeficiëntie kan het meest betrouwbaar worden vastgesteld met behulp van een folaatbepaling in erythrocyten. In de praktijk gebeurt dit echter vrijwel altijd nog in het serum. Bij ouderen wordt vaak een verlaagde serumwaarde gevonden; manifeste foliumzuurdeficiëntie-anemieën zijn echter zeldzaam.¹³ Voor de diagnose pernicioze anemie is een nauwkeurige evaluatie van de respons op de behandeling vereist.¹⁴

Bij macrocytaire anemie dient men bedacht te zijn op een myelodysplastisch syndroom. Hemolytische anemieën komen weinig voor en vergen een uitvoerige analyse. Belangrijke hulpmiddelen bij het onderscheid met de niet-hemolytische anemie zijn het serum LDH en het reticulocytenaantal. Anemie zonder duidelijke afwijkingen in het aantal leukocyten en trombocyten wordt een enkele maal gevonden bij leukemische ziekten, lymfoom en myeloom. Tenslotte kunnen cytostatica en anti-epileptica oorzaak zijn van een macrocytaire anemie.

Belasting en rendement

De verhouding tussen de belasting van de diagnostiek en het rendement van een eventuele behandeling is voor een patiënt ouder dan 60 jaar niet eenvoudig aan te geven. Wel kan worden gesteld dat het cytologisch beenmergonderzoek inclusief ijzerkleuring slechts geïndiceerd is bij verdenking op een primair hematologische afwijking en eventueel het vermoeden van een ijzerdepletie bij

Figuur 2 Vereenvoudigd schema voor de analyse van normocytaire anemie in de eerste lijn.



patiënten met een 'normale' ferritinespiegel.¹⁵ Beenmergonderzoek speelt geen rol van betekenis bij de diagnostiek van hemolytische anemieën en pernicioze anemie, en het draagt maar weinig bij in de diagnostiek van de anemie bij chronisch lijden. Histologisch beenmergonderzoek is een vereiste bij de stadiëring van maligniteiten en de diagnostiek van myeloproliferatieve ziekten.

Endoscopisch gastro-enterologisch onderzoek is aangewezen bij normo- en microcytaire anemie op basis van een ijzertekort. De opbrengst aan potentieel behandelbare aandoeningen is groot.⁹ Uiteraard zal de klinische conditie van de patiënt vaak doorslag geven bij het bepalen van de strategie. Aangezien ook bij een 'geslaagde' proefbehandeling een hernia diafragmatica of coloncarcinoom kan bestaan, wordt het voorschrijven van een ijzer- of vitamine-B12-suppletie zonder analyse van de tractus digestivus over het algemeen afgekeurd, tenzij men het resultaat nauwlettend evalueert.

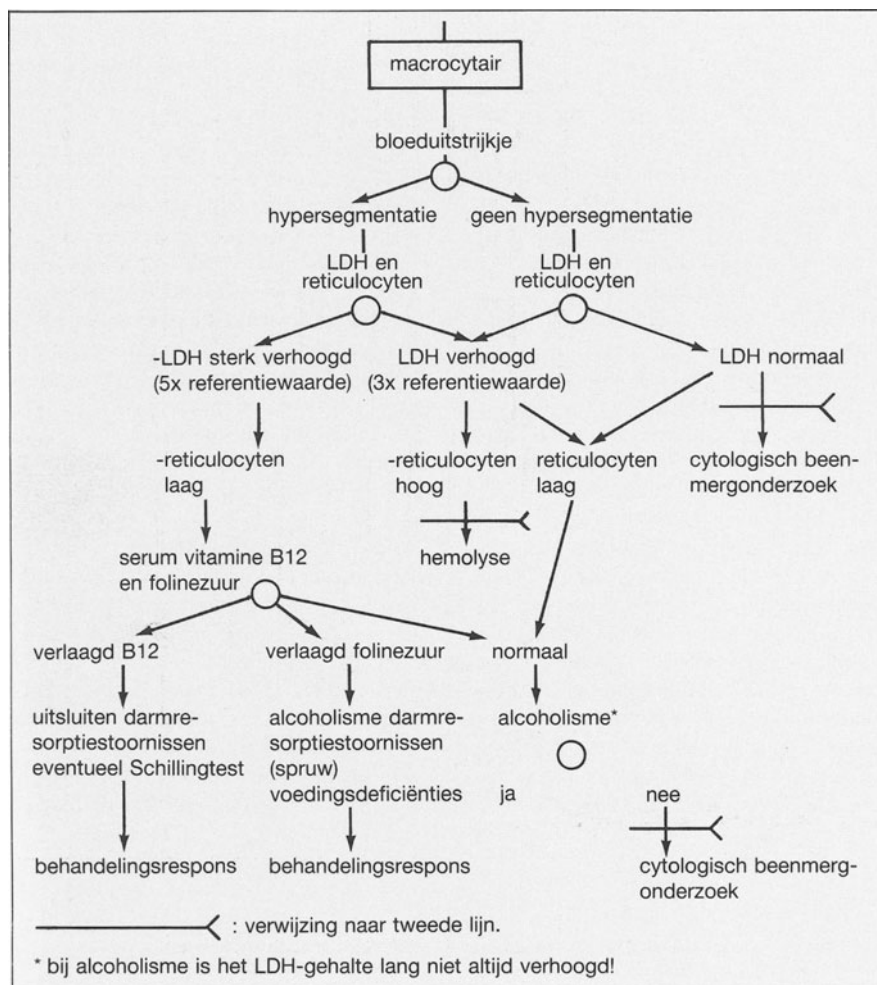
Eerste of tweede lijn?

Voor een correcte diagnostiek en therapie van deficiëntie-anemieën, zoals ijzergebrek en vitamine-B12- en foliumzuurdeficiëntie, is de aanpak in eerste en tweede lijn in principe gelijk. Vaak is endoscopisch onderzoek van de tractus digestivus noodzakelijk.

In de tweede lijn zullen meer patiënten met refractaire anemieën en patiënten met een anemie berustend op chronisch lijden voorkomen. Hiervoor zijn veelal uitvoerige analyses nodig.^{15 16} Een deel van de patiënten met refractaire anemie op basis van een myelodysplasie ontwikkelt een transfusiebehoefte; hiervoor is dan een zorgvuldig transfusiebeleid noodzakelijk met aandacht voor de problemen van sensibilisatie en ijzerstapeling.

De diagnose thalassemie kan in feite alleen met behulp van gespecialiseerd laboratoriumonderzoek gesteld worden. In sommige gevallen is klinisch-genetisch onderzoek nodig.

Figuur 3 Vereenvoudigd schema voor de analyse van macrocytaire anemie in de eerste lijn.



Werkgroep Anemie bij oudere mensen

- Dr. H.L. Haak, voorzitter, internist, Ziekenhuis Leyenburg, Den Haag;
- G.C.H.M. van der Aa, klinisch geriater, Ziekenhuis De Goddelijke Voorzienigheid, Sittard;
- Prof. dr. A.F. Casparie, voorzitter Wetenschappelijke Raad CBO, Utrecht;
- Dr. R.B. Dinkelaar, arts klinische chemie, Diaconessenhuis Refaja, Dordrecht;
- J.J.E. van Everdingen, stafmedewerker CBO, Utrecht;
- N.A. Hagesteyn-Pezie, huisarts, Rotterdam;
- Prof. dr. J.A. Knottnerus, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht;
- Dr. G. Slagboom, internist, Diaconessenhuis, Voorburg.

¹ Anonymous. Nutritional anaemias. Technical report series no. 405. Geneva: WHO.
² Waters WE, Elwood PC. Anaemia. In: Miller DL, Farmer RDT, eds. Epidemiology of diseases. Oxford: Blackwell, 1982.

³ Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC. Iron status and anemia in the elderly. New findings and a review of previous studies. J Am Ger Soc 1983; 31: 389-99.
⁴ Knottnerus JA, Knipschild PG, Wersch J van, Sijstermanns AHJ. Onverklaarde moeheid en hemoglobinegehalte: een onderzoek vanuit de huisartspraktijk. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 402-5.
⁵ Sapra R, Armentrout SA. Hematologic complications of the elderly. Geriatrics 1984; 39: 77-93.
⁶ Kalra L, Hamlyn AN, Jones BJM. Blue sclerae: a common sign of iron deficiency. Lancet 1986; ii: 1267-8.
⁷ Markus HJM, Van den Hoogen HJM, Huygen FJA. De betrouwbaarheid van hemoglobinebepalingen in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1981; 23: 47-51.
⁸ Lombarts AJPF. Study on quality assurance in haemocytometry [Dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1985.
⁹ Cook IJ, Pavil P, Riley JW, Goulston KJ, Dent OF. Gastrointestinal investigation of

iron deficiency anaemia. Br Med J 1986; 292: 1380-2.
¹⁰ Bothwell, Charlton, Cook and Finch. Iron metabolism in man. Oxford: Blackwell, 1979.
¹¹ Knottnerus JA, Knipschild PG, Van Wersch JWJ, Sijstermanns AHJ. Serum ferritine bij moeheidspatienten en gezonde controlepersonen in de huisartspraktijk. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 2085-8.
¹² Breedveld FC, Bieger R, Van Wermeskerken KA. The clinical significance of macrocytosis. Acta Med Scand 1981; 209: 319-22.
¹³ Webster SGP, Leeming JT. Erythrocytes folate levels in young and old. J Am Ger Soc 1979; 27: 451-4.
¹⁴ Lindenbaum. Status of laboratory testing in the diagnosis of megaloblastic anemia. Blood 1983; 4: 624-7.
¹⁵ Cook JD. Clinical Evolution of Iron Deficiency. Sem in Hemat 1982; 19: 6-18.
¹⁶ Kerkhof H. Myelodysplasia [Dissertatie]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1986.
¹⁷ Vogel JM. Hematologic problems of the aged. Mt Sinai J Med 1980; 47: 150-65.

Nota bene

Stoppen met roken is vergelijkbaar met het leveren van een topprestatie op sportgebied.
 Stelling bij: De Ruiter ARM. Een onderzoek naar de effecten van medische bijstand en de rol van de huisarts bij conflicten in de uitvoeringspraktijk van ziekwet, WAO/AOW [Dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1987.

De voorspellende waarde van het medisch oordeel, vanuit huisartsgeneeskundige achtergrond, over de afloop van conflicten in de uitvoeringspraktijk van Ziektewet, WAO/AAW, is hoog.
 Stelling bij: De Ruiter ARM. Een onderzoek naar de effecten van medische bijstand en de rol van de huisarts bij conflicten in de uitvoeringspraktijk van ziekwet, WAO/AOW [Dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1987.