

# Uitgebreid labonderzoek bij anemie kan winst opleveren

Annemarie Schop, Jasper Hartman, Mark-David Levin

**Anemie is slechts een symptoom, een aanwijzing dat er meer aan de hand is. Bij het stapje voor stapje uitdokteren van de etiologie blijken huisartsen niet het beste resultaat te behalen. Het MCV-algoritme, dat berust op micro-, normo- en macrocytaire anemie, is niet altijd betrouwbaar. Bij het vaststellen van anemie kan direct starten met een uitgebreid laboratoriumpanel winst opleveren in het verdere traject.**

Huisartsen stellen geregeld een anemie vast. Dat is niet verrassend, want de incidentie bedraagt 8,6 per 1000 patiënten per jaar. Na de vaststelling dat een patiënt een te laag hemoglobine (Hb) heeft, begint het echte dokterswerk: het nadenken over welke aanvullende onderzoeken er nog gedaan moeten worden om meer zekerheid te krijgen over de oorzaak van de bloedarmoede. Anemie is immers slechts een symptoom, een aanwijzing dat er meer aan de hand is. Maar wat? Bij de keus voor aanvullend onderzoek houdt de arts rekening

met allerlei patiëntfactoren (leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis, medicatie, kwetsbaarheid, levensverwachting) en niet-patiëntfactoren (kosten en baten, behandelopties). Uit een aantal recente onderzoeken blijkt dat huisartsen, in het stapje voor stapje uitdokteren, niet het beste resultaat behalen: lang niet alle oorzaken van anemie komen aan het licht, dubbeldiagnoses worden vaak gemist en behandelmogelijkheden lopen weleens nodeloos vertraging op.<sup>1-4</sup> Ook blijkt de interpretatie van het MCV een bron van missers.<sup>5</sup>

In de NHG-Standaard Anemie is de klassieke indeling van bijvoorbeeld ijzergebreksanemie of anemie door een chronische ziekte in micro-, normo- en macrocytaire anemie vervangen door een breder stroomdiagram.<sup>6</sup> Dit stroomdiagram adviseert om als eerste stap in het diagnostische proces in elk geval Hb, MCV en ferritine te bepalen, en het bloedonderzoek uit te breiden op basis van de symptomen en kenmerken van de patiënt.



Uitgebreid bloedonderzoek helpt bij het achterhalen van de oorzaak van de anemie.

Foto: Shutterstock

## DE KERN

- De NHG-Standaard Anemie adviseert huisartsen bij elke patiënt met anemie het Hb, MCV en ferritine te bepalen.
- Starten met een uitgebreid laboratoriumpanel met 14 tests is iets duurder, maar geeft sneller uitsluitsel over de volledige etiologie en kan daardoor winst opleveren in het verdere traject.
- Diagnostiek op basis van micro-, normo- en macrocytaire anemie kan misleidend zijn en leiden tot vertraging in de diagnose en behandeling.

## UITGEBREID LABORATORIUMPANEL VAN 14 BLOEDTESTS

Het diagnostische traject van anemie kan verbeterd worden door, in plaats van te kiezen op basis van de klinische context, direct na het vinden van een anemie een uitgebreid laboratoriumpanel te laten bepalen. Dit uitgebreide onderzoek bestaat uit 14 laboratoriumtests voor de 8 meest voorkomende oorzaken van anemie: anemie door een chronische ziekte, ijzerebreksanemie, renale anemie, hemoglobinopathie, mogelijke hemolyse, mogelijke beenmergziekte, vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie en foliumzuurdeficiëntie [tabel].<sup>1</sup>

In een onderzoek in de huisartsenpraktijk (n = 4152) bleek dit laboratoriumpanel bij 80% van de patiënten te leiden tot het vinden van een etiologie, aanzienlijk meer dan de 56-74% bij minder breed laboratoriumonderzoek.<sup>2</sup> Bovendien leidde het uitgebreide laboratoriumpanel bij 22% van de patiënten tot het vaststellen van meer dan 1 oorzaak. In dit onderzoek

### Tabel

Laboratoriumpanel met 14 bloedtests voor 8 mogelijke oorzaken van anemie

Oorzaak	Criterium
Anemie door een chronische ziekte	ferritine > 100 µg/L, plus 1 van de volgende: transferrine ≤ 3,60 g/L of ijzer < 14 µmol/L (mannen) of < 10 µmol/L (vrouwen)
Renale anemie	eGFR < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Ijzerebreksanemie	ferritine < 25 µg/L (mannen) of < 20 µg/L (vrouwen)
Hemoglobinopathie	MCV < 80 fl erythrocyten > 6,2 (mannen) of > 5,4 (vrouwen) elektroforese
Mogelijke hemolyse	LDH > 241 U/l reticulocyten > 2,5%.
Mogelijke beenmergziekte	reticulocyten < 2,5% en leukocyten < 4,3 of > 10 × 10 <sup>9</sup> /L trombocyten < 150 of > 390 × 10 <sup>9</sup> /L
Vitamine-B <sub>12</sub> -deficiëntie	vitamine B <sub>12</sub> < 130 pmol/l
Foliumzuurdeficiëntie	foliumzuur < 5 nmol/l

werd geen rekening gehouden met de klinische context en het is niet bekend bij hoeveel patiënten de klinische context voldoende differentiërend kan zijn in het kiezen van bloedtests. Wel is het aannemelijk dat differentiatie op basis van de klinische context niet effectief is wanneer de anemie meer dan 1 oorzaak heeft, en dat lijkt bij een aanzienlijk deel van de patiënten het geval.

## KOSTENEFFECTIVITEIT VAN UITGEBREID BLOEDONDERZOEK

Het is bekend dat klachten passend bij anemie veel variëren en specifiek zijn.<sup>6</sup> Deze variatie in symptomen kan het vinden van een oorzaak bemoeilijken en bovendien kunnen de symptomen elkaar overschaduwen als er meer dan 1 oorzaak speelt. Het blijkt dan ook dat het minder effectief is wanneer de huisarts op basis van de klinische context bloedonderzoek aanvraagt bij een anemiepatiënt, dan wanneer standaard een uitgebreid bloedonderzoek wordt aangevraagd. Uit een online enquête, ingevuld door 139 huisartsen, bleek dat het vaststellen van de etiologie 9% effectiever werd na het uitgebreide bloedonderzoek.<sup>3</sup> De enquête hield geen rekening met de klachtenpresentatie van de patiënt.

Uiteraard kost een uitgebreid bloedonderzoek meer. Een uitgebreid laboratoriumpanel naar anemie kost ongeveer € 3 per patiënt méér dan het gemiddelde aangevraagde bloedonderzoek op basis van de klinische context.<sup>7</sup> Eventuele kostenbesparingen verderop in het traject van diagnostiek en behandeling zijn moeilijk in kaart te brengen door de grote diversiteit in ziektebeelden en behandelmogelijkheden bij anemie. Wel is zeker dat het uitgebreide laboratoriumpanel meer inzicht oplevert in de etiologie van de anemie en, daarop voortbordurend, kan zorgen voor gericht aanvullend onderzoek, snellere diagnosestelling en snellere behandeling. Dat kan op zijn beurt invloed hebben op de kwaliteit van leven en op de prognose. De geringe extra kosten aan het begin van het diagnostische traject lijken op te wegen tegen de mogelijke winst gedurende het verdere traject.<sup>7</sup>

## WAT IS DE ROL VAN HET MCV?

De NHG-Standaard Anemie adviseert huisartsen bij elke patiënt met anemie het Hb, MCV en ferritine te bepalen.<sup>6</sup> Het MCV kan als tussenstap worden gebruikt om de oorzaak te achterhalen: het algoritme van Wintrobe voorspelt de etiologie van anemie op basis van een micro-, normo- of macrocytair bloedbeeld.<sup>8</sup> In de praktijk blijkt dit algoritme minder relevant.<sup>5</sup> Ten eerste blijkt 85% van de anemiepatiënten (n = 4129) in de huisartsenpraktijk normocytair en bij een normocytair bloedbeeld is het algoritme niet differentiërend. Ten tweede voorspelt het algoritme de etiologie niet correct bij 16% van de microcytaire en 90% van de macrocytaire anemiegevallen in de huisartsenpraktijk. Ten derde beperkt het zich tot 1 onderliggende oorzaak, terwijl anemie bij 22% van de patiënten in de huisartsenpraktijk meer dan 1 oorzaak heeft.<sup>2</sup> Bij die patiënten kan het algoritme van Wintrobe ertoe leiden dat niet alle oorzaken herkend en behandeld worden. Kortom, het gebruik van het MCV als tussenstap in de diagnostiek van anemie is niet effectief.

## IJZEREBREKSANEMIE HET VAAKST GEZIEN

In een onderzoek waarbij we patiënten met een ijzerebreksanemie in de huisartsenpraktijk (n = 587) lange tijd volgden, bleken de huisartsen goed in staat om de juiste patiënten te selecteren voor endoscopisch onderzoek na het vaststellen van een ijzerebreksanemie.<sup>4</sup> De NHG-Standaard Anemie adviseert alle patiënten  $\geq 50$  jaar met ijzerebreksanemie zonder hevige menstrueel bloedverlies door te sturen voor endoscopisch onderzoek,<sup>6</sup> maar de huisartsen stuurden slechts 36% van deze patiëntengroep door voor endoscopisch onderzoek. In de groep die niet direct werd verwezen voor endoscopie werd bij 78% geen ijzerebrekgerelateerde onderliggende aandoening vastgesteld tijdens de follow-upduur van mediaan 4,6 jaar.<sup>4</sup> De huisartsen bleken dus, tegen de adviezen van de NHG-Standaard in, een vrij goede eerste selectie te maken van patiënten die in aanmerking komen voor endoscopie. Endoscopisch onderzoek bij een nieuwe ijzerebreksanemie is van belang om een darmmaligniteit aan te tonen of uit te sluiten. In de onderzochte groep bleek de ijzerebreksanemie bij 61 patiënten (10%) te berusten op een darmmaligniteit en 80% van deze patiënten kreeg die diagnose binnen 16 weken na het vinden van de ijzerebreksanemie in de huisartsenpraktijk. Bij 80% van de patiënten bij wie ijzerebreksanemie het eerste symptoom is van een darmmaligniteit, blijkt het te gaan om een rechtszijdige darmtumor die veelal geen klachten geeft.<sup>4</sup>

## ANEMIE DOOR EEN CHRONISCHE ZIEKTE

Ook anemie door een chronische ziekte wordt veelvuldig gezien in de huisartsenpraktijk. Bij deze patiënten is vaak meer onderzoek nodig om de onderliggende aandoening te achterhalen. In een onderzoek onder 267 patiënten met anemie door een chronische ziekte was bij 12% lichamelijk onderzoek voldoende om de onderliggende aandoening te vinden en was bij 77% aanvullend onderzoek noodzakelijk.<sup>9</sup> De onderliggende aandoeningen die het vaakst werden gezien, waren infectie (32%), auto-immuunaandoeningen (24%) en maligniteiten (23%). Orale ijzertabletten zijn in de eerste lijn vrijwel alleen geïndiceerd bij een ijzerebreksanemie en niet bij anemie door een chronische ziekte.<sup>6</sup> Desondanks bleek 13% van de patiënten in die laatste groep toch ijzertabletten te krijgen van de huisarts, terwijl ze niet helpen tegen de anemie en alleen risico op bijwerkingen geven.<sup>9</sup> In de onderzochte populatie bleken huisartsen vaker orale ijzersuppletie voor te schrijven bij diepere anemie en een mild verlaagd ferritinegehalte.

## CONCLUSIE

Na het vaststellen van anemie bij een patiënt is de huisarts niet klaar. Onder het motto: 'Een goed begin is het halve werk' moet er een diagnostisch traject worden opgestart. Een belangrijke eerste stap is het achterhalen van de oorzaak van de anemie en daarbij helpt het aanvragen van een uitgebreid

bloedonderzoek. Met zo'n laboratoriumpanel wordt niet alleen de oorzaak vaker gevonden, maar met regelmaat zal de huisarts ook meer dan 1 oorzaak vinden. Nadat de etiologie is vastgesteld kan gericht aanvullend onderzoek worden aangevraagd en een beleid worden ingezet.

Bij het bepalen van de oorzaak van anemie kan het MCV-algoritme dat berust op micro-, normo- en macrocytaire anemie beter worden losgelaten. MCV-gestuurde diagnostiek is namelijk te vaak misleidend en kan leiden tot tunnelvisie en vertraging in de diagnose en behandeling. Bij de 2 meest voorkomende vormen van anemie, ijzerebreksanemie en anemie door een chronische ziekte, kan direct starten met een uitgebreid laboratoriumpanel winst opleveren in het verdere traject. Bij ijzerebreksanemie is alertheid op een darmmaligniteit geboden; alle mannen met ijzerebreksanemie en alle vrouwen met ijzerebreksanemie zonder hevige menstrueel bloedverlies hebben een indicatie voor endoscopie. ■

## LITERATUUR

1. Schop A. Diagnostic work-up of anemia in general practice [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus University, 2021.
2. Schop A, Stouten K, Riedl JA, Van Houten RJ, Leening MJ, Van Rosmalen J, et al. A new diagnostic work-up for defining anemia etiologies: a cohort study in patients  $\geq 50$  years in general practice. *BMC Fam Pract* 2020;21:167.
3. Schop A, Kip MM, Stouten K, Dekker S, Riedl J, Van Houten RJ, et al. The effectiveness of a routine versus an extensive laboratory analysis in the diagnosis of anaemia in general practice. *Ann Clin Biochem* 2018;55:535-42.
4. Schop A, Stouten K, Riedl J, Van Houten RJ, Van Rosmalen J, Wolfhagen F, et al. Long-term outcomes in patients newly diagnosed with iron deficiency anaemia in general practice: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e032930.
5. Kip MM, Schop A, Stouten K, Dekker S, Dinant G-J, Koffijberg H, et al. Assessing the cost-effectiveness of a routine versus an extensive laboratory work-up in the diagnosis of anaemia in Dutch general practice. *Ann Clin Biochem* 2018;55:630-8.
6. NHG-werkgroep Anemie. NHG-Standaard Anemie. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap, 2021. Richtlijnen.nhg.org.
7. Schop A, Stouten K, Riedl JA, Van Houten RJ, Leening MJ, Bindels PJ, et al. The accuracy of mean corpuscular volume guided anemia classification in primary care. *Fam Pract* 2021;38:735-9.
8. Wintrobe MM. Classification of the anemias on the basis of differences in the size and hemoglobin content of the red corpuscles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930;27:1071-3.
9. Schop A, Stouten K, Van Houten RJ, Riedl J, Van Rosmalen J, Bindels PJ, et al. Diagnostics in anaemia of chronic disease in general practice: a real-world retrospective cohort study. *BJGP Open* 2018;2:bjgpopen18X101597.

Schop A, Hartman J, Levin MD. Uitgebreid labonderzoek bij anemie kan winst opleveren. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-023-2175-1.

Erasmus MC, Rotterdam: dr. A. Schop, huisarts in opleiding, annemarieschop@gmail.com. Huisartsenpraktijk de Jagerweg, Dordrecht: J. Hartman, huisarts. Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht: dr. M.-D. Levin, internist-hematoloog. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.