

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Belangrijkste wijzigingen

Bij de aanvullende diagnostiek is de morfologische indeling in micro-, normo- en macrocytaire anemie vervallen en ver-

vangen door een pathofysiologische indeling op basis van een verminderde of gestoorde aanmaak of verhoogde afbraak.

Bij de eerste stap van de aanvullende diagnostiek is niet langer alléén het MCV van belang, maar het MCV in combinatie met ferritine.

Bij de keuze van de (frequentie van) dosering van ijzerpreparaten houdt de huisarts rekening met de klachten en de ernst van de anemie, en de mate waarin de patiënt de ijzertherapie verdraagt, in plaats van de ijzerpreparaten in een vaste dosering (sfrequentie) voor te schrijven.

Patiënten met een anemie op basis van een vitamine B₁₂-deficiëntie kunnen in het algemeen met vitamine B₁₂ per os behandeld worden, tenzij er sprake is van slikproblemen, problemen met de therapietrouw of ernstige (neurologische) symptomen.

Kernboodschappen

Aanvullend onderzoek is in eerste instantie niet nodig bij:

- een premenopauzale vrouw met anemie door hevig menstrueel bloedverlies;
- een kind met een lichte anemie en een infectieziekte in de voorafgaande maand.

Nader onderzoek (gastroscopie en/of colonoscopie) ter uitsluiting van een gastro-intestinale maligniteit is geïndiceerd bij:

- vrouwen ouder dan (arbitrair) 50 jaar met ijzergebreksanemie zonder hevig menstrueel bloedverlies en;
- mannen ouder dan (arbitrair) 50 jaar met ijzergebreksanemie.

INLEIDING

De NHG-Standaard Anemie geeft richtlijnen voor diagnostiek en beleid bij patiënten bij wie in de praktijk of in het laboratorium een te laag hemoglobine (Hb) is vastgesteld. De indicatiestelling voor de bepaling van het Hb valt buiten het bestek van deze standaard. In de regel zal het gaan om mensen met algemene klachten zoals moeheid, duizeligheid, algemene malaise, bleekheid of hevig menstrueel bloedverlies, die door de huisarts (of door henzelf) in verband gebracht worden met bloedarmoede, om aanvragen voor algemeen bloedonderzoek ter geruststelling of om een somatische

oorzaak van klachten uit te sluiten, en om patiënten bij wie het Hb in het kader van een (chronische) ziekte gecontroleerd wordt.

Voor diagnostiek en beleid bij anemie tijdens een zwangerschap verwijzen wij naar de NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode, tenzij de huisarts een oorzaak vermoedt die geen verband houdt met de toegenomen ijzerbehoefte tijdens de zwangerschap.

Het medicamenteuze beleid in deze standaard beperkt zich tot het beleid bij ijzergebreksanemie en bij anemie ten gevolge van vitamine B₁₂- of foliumzuurdeficiëntie. Het beleid bij hemoglobino-pathieën valt buiten het bestek van de standaard, behoudens de advisering omtrent dragerschapstests en de aanbeveling om geen ijzertherapie te starten.

ACHTERGRONDEN**Begrippen**

Hemoglobine (Hb): ijzerhoudend eiwit waarmee erythrocyten zuurstof kunnen binden en transporteren.

Anemie: voor leeftijd en geslacht te laag Hb.¹

Referentiewaarden voor volwassenen:

- mannen: 8,5-11 mmol/l;
- vrouwen: 7,5-10 mmol/l.

Referentiewaarden voor kinderen:

- 1 maand-6 jaar: 6,0-9,0 mmol/l;
- vanaf 6 jaar: 6,5-10,0 mmol/l.

MCV: het gemiddelde celvolume van de erythrocyt (*mean corpuscular volume*).

Ferritine: opslag-eiwit voor ijzer. Er bestaat een goede correlatie tussen de serumconcentratie ferritine en de ijzer-voorraad in het lichaam, behalve bij acute infecties.

Transferrine: transporteiwit voor ijzer. De waarden zijn verhoogd bij een toegenomen behoefte aan ijzer of bij een ijzer-tekort.

Ijzer: essentieel element voor de hemoglobinesynthese.

Zie voor meer achtergrondinformatie over de in de standaard genoemde bepalingen de bijbehorende eindnoten of de LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek.

Bouma M, Burgers J, Drost B, Den Elzen WPJ, Luchtman T, Oosterhuis WP, Woutersen-Koch H, Van Wijk M; NHG-werkgroep Anemie. NHG-Standaard Anemie (eerste herziening). Huisarts Wet 2014;57(10):528-36.

Deze standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie: Van Wijk MAM, Mel M, Muller PA, Zilverentand WJ, Pijnenborg L, Kolnaar BGM. NHG-Standaard Anemie. Huisarts Wet 2003;46:21-9.

Epidemiologie

De incidentie van anemie in de huisartsenpraktijk is 8,6 per 1000 patiënten per jaar. Bij de helft van deze patiënten stelt de huisarts de diagnose ijzergebreksanemie (incidentie 4,3 per 1000 patiënten per jaar). Deze diagnose wordt bij vrouwen ongeveer viermaal zo vaak gesteld als bij mannen. Het grootste verschil tussen vrouwen en mannen treedt op in de leeftijdsgroep 15-50 jaar, een levensfase waarin bij mannen zelden ijzergebreksanemie wordt vastgesteld. Ijzergebreksanemie bij vrouwen in de reproductieve levensfase wordt meestal veroorzaakt door hevig menstrueel bloedverlies of door een verhoogde ijzerbehoefte tijdens de zwangerschap. Op oudere leeftijd is naast ijzergebrek ook vaak een chronische ziekte de oorzaak van een anemie.

De incidentie van anemieën ten gevolge van vitamine B₁₂- of foliumzuurdeficiëntie is in de huisartsenpraktijk ongeveer 1,8 per 1000 patiënten per jaar. Deze gebreksanemieën worden vooral aangetroffen bij ouderen, bij patiënten die een auto-immuunreactie vertonen tegen pariëtale cellen van de maagwand of tegen intrinsic factor (atrofische gastritis), en bij mensen met een verhoogde kans op een onevenwichtig voedingspatroon (veganisten, alcoholisten).²

Naar schatting 1% van de Nederlandse bevolking is drager van een hemoglobiнопатhie. De meestvoorkomende hemoglobiнопатhieën zijn thalassaemia minor en sickle cell trait. De homozygote vormen van deze aandoeningen, thalassaemia major respectievelijk sikkelcelziekte, komen in Nederland zelden voor. Ieder jaar worden er in Nederland 35-40 kinderen met sikkelcelziekte en 5 kinderen met thalassaemia major geboren, en worden er ongeveer 60 nieuwe diagnoses van een dergelijke hemoglobiнопатhie gesteld bij niet-pasgeborenen.³

Pathofysiologie

De vorige versie van deze standaard ging voor het diagnostisch beleid inzake anemieën uit van een indeling op basis van het gemiddelde celvolume van de erytrocyt (het MCV), op grond waarvan micro-, macro- en normocytair anemieën werden onderscheiden. Deze morfologische

indeling had echter beperkingen, want sommige oorzaken kunnen in meer dan één morfologische groep worden ingedeeld en in feite begint vrijwel iedere anemie, door welke oorzaak ook, normocytair.

In de literatuur ziet men meestal een indeling naar pathofysiologische oorzaak die drie categorieën omvat: acuut bloedverlies, verminderde of gestoorde aanmaak en verhoogde afbraak. Bij de herziening van deze standaard is voor deze pathofysiologische indeling gekozen omdat zij beter aansluit bij het aanvullend onderzoek, de uiteindelijke diagnose en het beleid. Anemie door acuut bloed-

verlies (bijvoorbeeld door trauma, postoperatief of post partum) blijft in deze standaard buiten beschouwing.

ANEMIE OP BASIS VAN EEN VERMINDERDE OF GESTOORDE AANMAAK

Ijzergebreksanemie

Een ijzergebreksanemie wordt verreweg het vaakst aangetroffen bij vrouwen in de reproductieve levensfase als gevolg van menstrueel bloedverlies. Bij vrouwen na de menopauze en bij mannen is ijzergebreksanemie vaak het gevolg van chronisch bloedverlies in het maag-darmkanaal. Het bloedverlies veroor-

Abstract

NHG-werkgroep Anemie. NHG guideline on anaemia. *Huisarts Wet* 2014;57(10):528-36.

The Dutch College of General Practitioners (NHG) has revised the 2003 guideline Anaemia. The guideline covers the diagnosis and management of patients with a low haemoglobin level, either determined by point of care testing or in the laboratory setting. The indications for measuring haemoglobin levels are beyond the scope of the guideline, but testing is usually performed if patients exhibit symptoms of anaemia (e.g., fatigue, dizziness, malaise, pallor, heavy menstrual bleeding), to exclude a somatic cause of symptoms or to reassure patients, and to monitor patients with a chronic disease. Half of the new cases of anaemia seen in general practice are a result of iron deficiency (incidence 8.6 per 1000 per year). The guideline concentrates on iron deficiency anaemia (diagnosis and treatment), anaemia due to vitamin B₁₂ or folate deficiency (diagnosis and treatment), anaemia of (chronic) disease (diagnosis and referral/consultation), and haemoglobinopathies (diagnosis, indications for carrier tests in family members). Renal anaemia, haemolytic anaemia, and anaemia due to bone marrow disease are only described in terms of the differential diagnosis and referral.

Main messages and changes

- The morphological classification into microcytic, normocytic, or macrocytic anaemia has been abandoned and is replaced by a pathophysiological classification based on reduced or impaired synthesis of haemoglobin or increased haemoglobin degradation.
- In women with heavy menstrual blood loss and anaemia, additional blood tests are not necessary because iron deficiency is the most likely cause of anaemia and should be treated accordingly.
- In a child with mild anaemia (haemoglobin ≥ 6.0 mmol/l) that had an infectious episode in the previous month, additional blood testing is not considered necessary because the anaemia is most probably the result of the recent infection.
- In all other cases, additional blood tests should be ordered. In the first instance, MCV and ferritin (in order to diagnose or rule out iron deficiency anaemia) and, if indicated, tests to diagnose anaemia of chronic disease, anaemia because of vitamin B₁₂ or folate deficiency, and anaemia because of haemoglobinopathy (see diagnostic algorithm).
- Further investigation (gastroscopy and/or colonoscopy) to exclude gastrointestinal malignancy is indicated for women older than 50 years with iron deficiency anaemia and without heavy menstrual bleeding, and for men older than 50 years with iron deficiency anaemia. The age cut-off is arbitrary.
- Instead of prescribing fixed-dose iron therapy for iron deficiency anaemia, general practitioners should select a dose and dosing frequency on the basis of the symptoms and the severity of the anaemia, and the extent to which the patient tolerates iron therapy.
- Patients with anaemia because of vitamin B₁₂ deficiency can in general be treated with oral vitamin B₁₂ supplements, unless they have trouble swallowing, problems with adherence, or severe neurological symptoms.

zaakt ijzergebrek, waardoor minder Hb wordt aangemaakt. Bij de diagnostiek speelt het eiwit ferritine een belangrijke rol vanwege zijn relatie met de ijzervoorraad in het lichaam.⁴ Een verlaging van de ferritinespiegel kan alleen veroorzaakt worden door ijzergebrek.

Anemie door vitamine B₁₂- of foliumzuurdeficiëntie

Ook een vitamine B₁₂- of foliumzuurdeficiëntie kan leiden tot een gebreksanemie, omdat deze stoffen betrokken zijn bij de aanmaak van Hb. Anemie ten gevolge van een vitamine B₁₂-deficiëntie wordt meestal veroorzaakt door een auto-immuungemedieerde atrofische gastritis. Daarbij worden antistoffen gevormd tegen de pariëtale cellen van de maagwand, en/of tegen de door deze cellen geproduceerde intrinsic factor (noodzakelijk voor de opname van vitamine B₁₂, de extrinsic factor). Deze anemie wordt van oudsher pernicieuze anemie genoemd.

Minder vaak voorkomende oorzaken van vitamine B₁₂-deficiëntie zijn (sub)totale maagresectie en aandoeningen van de dunne darm, zoals de ziekte van Crohn, die tot malabsorptie leiden. Een vitamine B₁₂-deficiëntie door dieetfactoren kan alleen ontstaan bij een dieet waarin voedsel van dierlijke oorsprong (vrijwel) volledig ontbreekt, zoals bij veganisme. De voorraad vitamine B₁₂ in het lichaam is meestal voldoende om er enkele jaren op te teren.

Anemie door een foliumzuurdeficiëntie is meestal het gevolg van deficiente voeding, bijvoorbeeld als gevolg van alcoholmisbruik.⁵

Anemie door een chronische ziekte of infectieziekte

Verondersteld wordt dat anemie door een chronische ziekte het gevolg is van een gestoorde inbouw van ijzer in het hemoglobine en van een verkorte levensduur van de erythrocyten.⁶ De belangrijkste aandoeningen die dit type anemie kunnen veroorzaken, zijn chronische inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis (waarbij het MCV meestal verlaagd is), chronische infectieziekten (waarbij het MCV verlaagd of normaal is) en maligniteiten (waarbij het MCV

meestal normaal is, tenzij de maligniteit gepaard gaat met chronisch bloedverlies waardoor ijzergebreksanemie met een laag MCV ontstaat).

Ook na een acute infectie kan het ijzermetabolisme op dezelfde wijze als bij een chronische ziekte gedurende enkele weken gestoord zijn, met een Hb-daling tot gevolg. Bij zuigelingen en jonge kinderen komt dit relatief vaak voor, onder andere door het frequent optreden van luchtweg- en gastro-intestinale infecties. Omdat ferritine een acute fase-eiwit is – een eiwit waarvan het gehalte in het bloed toeneemt bij ontstekingsprocessen – kan het ferritinegehalte bij dit type anemie normaal en zelfs verhoogd zijn, ook al is er sprake van ijzergebrek. Bepaling van de transferrine- en de ijzerconcentratie kan ertoe bijdragen te achterhalen of er inderdaad ijzergebrek bestaat. Bij ijzergebrek is het ijzergehalte verlaagd en de transferrineconcentratie verhoogd.¹⁴ Bij chronische nierschade en chronische leverziekten wordt anemie veroorzaakt door een verminderde aanmaak van erythropoëtin.

Hemoglobinopathieën

Anemie kan ontstaan op basis van een hemoglobinopathie. Deze aandoeningen, die autosomaal recessief overerven, berusten op afwijkingen in de hemoglobinesynthese. De primaire oorzaak van dit soort anemieën is dus een stoornis in de aanmaak, die secundair afbraak (hemolyse) tot gevolg kan hebben. Binnen de hemoglobinopathieën onderscheidt men structuurdefecten en expressie-defecten. Bij structuurdefecten zijn de aangemaakte globineketens afwijkend, bij expressiedefecten worden er normale globineketens aangemaakt, maar in kleinere aantallen.

Sikkelcelziekte

Structuurdefecten treden op bij dragers van het sikkelcelgen. Bij louter dragerschap (sickle cell trait) is nooit meer dan de helft van de globineketens afwijkend. Deze genetische afwijking veroorzaakt in het algemeen geen klachten of anemie en beschermt tegen ernstige gevolgen van malaria tropica. Hemolyse treedt uitsluitend op bij zeer zware lichame-

lijke inspanning, ernstige uitdroging of ernstige hypoxie. Bij mensen met sikkelcelziekte is meer dan de helft van de globineketens afwijkend. Bij hen gaat de afwijking gepaard met grote morbiditeit en een beperkte levensverwachting.

Thalassemieën

Hemoglobinopathieën door expressiedefecten worden thalassemieën genoemd, met onderscheid naar alfa- en bètathalassemieën, afhankelijk van het onvoldoende aanmaken van alfa- of bètaglobineketens. Thalassaemia minor (*thalassaemia trait*) geeft in het algemeen geen klachten, maar soms wel een lichte anemie (Hb $\geq$ 6,0 mmol/l bij vrouwen en kinderen, $\geq$ 6,5 mmol/l bij mannen) met een verlaagd MCV. Dit is vooral het geval als de verminderde aanmaak van alfa- of bètaglobineketens en de soms bestaande lichte hemolyse onvoldoende gecompenseerd worden door de verhoogde aanmaak van erythrocyten, waardoor foliumzuurdeficiëntie kan ontstaan.

Thalassaemia major gaat wel gepaard met een grote morbiditeit ten gevolge van de ernstige hemolytische anemie en zonder adequate behandeling (transfusies, chelatie en stamceltransplantatie) is de levensverwachting beperkt.

Ijzersuppletie

Bij een anemie op basis van hemoglobinopathie is het geven van ijzer niet zinvol, tenzij is komen vast te staan dat er tevens sprake is van ijzergebrek. Ijzersuppletie kan zelfs schadelijk zijn door het risico op ijzerstapeling.

Hielprik

Sinds 2007 worden alle neonaten in Nederland via de hielprik gescreend op ernstige vormen van hemoglobinopathie. Aangedane neonaten worden direct verwezen naar de kinderarts-hematoloog. Als uit de hielprik blijkt dat de neonat drager is van sikkelcelziekte (sickle cell trait), wordt deze uitslag gerapporteerd aan ouders en huisarts, aangezien in dat geval minimaal één ouder eveneens drager is van het sikkelcelgen.

Blijken beide ouders drager te zijn, dan is de kans op een volgend kind met sikkelcelziekte 25%. Meer informatie over deze

erfelijke anemieën kan gevonden worden via het erfocentrum (www.erfocentrum.nl) of www.huisartsengenetica.nl.

Overige oorzaken

Andere oorzaken van anemie op basis van een aanmaakstoornis zijn beenmergaandoeningen, zoals beenmergstamcelziekten (myelodysplasie, acute leukemie) of beenmergverdringing (chronische lymfatische leukemie, lymfoom, tumormetastasen).

ANEMIE OP BASIS VAN VERHOOGDE AFBRAAK

Hemolytische anemie

Bij hemolytische anemie worden de erythrocyten vernietigd voordat hun normale levensduur verstreken is. Gezonde erythrocyten worden meestal na 120-140 dagen uit het lichaam verwijderd. Bij een hemolytische anemie breekt het lichaam de rode bloedcellen sneller af dan het beenmerg ze kan vervangen.

Voorbeelden zijn anemieën als gevolg van defecten in de erythrocytmembraan (sferocytose, elliptocytose), anemieën door enzymdefecten (G6PD- en pyruvaatkinasedeficiëntie) en auto-immuunhemolytische anemie (AIHA).

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Het gaat hier om de diagnostiek van patiënten bij wie een anemie, dus een te laag Hb, is vastgesteld in het laboratorium of in de praktijk. De indicatiestelling voor de bepaling van het Hb valt buiten het bestek van deze standaard.

Anamnese

Bij vrouwen in de reproductieve levensfase vraagt de huisarts naar hevig menstrueel bloedverlies. In dat geval overweegt de huisarts of deze verklaring volstaat of dat aanvullende anamnestiche vragen nodig zijn.

In alle andere gevallen stelt de huisarts de volgende vragen.

Met het oog op een mogelijke ijzergebreksanemie:

- is er recent bloedverlies (plaats, ernst), met inbegrip van bloeddonaties?
- bij patiënten ouder dan (arbitrair) 50 jaar, ter opsporing van gastro-intestinale maligniteiten:

- is er algehele malaise of onbedoeld/onverklaard gewichtsverlies (5% gewichtsverlies binnen 1 maand of 10% binnen 6 maanden)?
- zijn er maagklachten; is er haematemesis; aanhoudend braken; een stoornis of pijn bij voedselpassage; melaena?
- heeft de patiënt buikklachten; is er rectaal bloedverlies of bloed vermengd met de ontlasting; een veranderd defecatiepatroon; komen colorectale maligniteiten voor bij eerstegraads familieleden jonger dan 70 jaar?

Met het oog op een mogelijke anemie door vitamine B₁₂- of foliumzuurdeficiëntie:

- is er een afwijkend voedingspatroon (veganisme; deficiënte voeding bij overmatig alcoholgebruik)?
- is er een bekend potentieel opnameprobleem, bijvoorbeeld ten gevolge van inflammatoire darmziekte (IBD), maag- of darmresectie?
- gebruikt de patiënt metformine of protonpompremmers?

Met het oog op een mogelijke anemie door een chronische ziekte of infectieziekte:

- heeft de patiënt een aandoening die een anemie door een chronische ziekte tot gevolg kan hebben, of heeft hij de afgelopen maand een infectieziekte doorgemaakt?⁶

Met het oog op mogelijke hemoglobinoopathieën:

- behoort de patiënt tot een risicogroep voor hemoglobinopathieën (zie **[kader Risicogroepen]**)?⁸ Komen erfelijke vormen van anemie (hemoglobinopathieën) voor bij eerste- en tweede-graads familieleden?

Met het oog op een mogelijke hematologische aandoening:

- is er algehele malaise of onbedoeld/onverklaard gewichtsverlies (5% gewichtsverlies binnen 1 maand of 10% binnen 6 maanden)?

Lichamelijk onderzoek

Bij vrouwen ouder dan (arbitrair) 50 jaar zonder hevig menstrueel bloedverlies en

mannen ouder dan (arbitrair) 50 jaar met anemie en anamnestiche maag- en/of buikklachten onderzoekt de huisarts de buik door middel van inspectie, auscultatie en palpatie; in geval van buikklachten verricht hij een rectaal toucher.

Bij algehele malaise en/of gewichtsverlies gaat de huisarts, met het oog op een hematologische aandoening, na of er sprake is van icterus, vergrote lymfeklieren (hals, oksels, liezen), een vergrote lever of milt.⁹

Aanvullend onderzoek

Bij een vrouw met hevig menstrueel bloedverlies en een anemie wordt aanvullend onderzoek niet aanbevolen omdat de huisarts er in eerste instantie van uit kan gaan dat ijzergebrek de oorzaak is van de anemie.

Bij een kind met een lichte anemie (Hb $\geq$ 6,0 mmol/l) dat in de voorafgaande maand een infectieziekte heeft doorgemaakt, wordt het aanvragen van aanvullend onderzoek niet aanbevolen omdat de anemie in eerste instantie als het gevolg van die infectie wordt beschouwd.¹⁰

In alle andere gevallen wordt aanbevolen aanvullende laboratoriumbepalingen aan te vragen (zie **[figuur]**).¹¹ Als de anemie is vastgesteld door een Hb-bepaling in de praktijk, adviseert de werkgroep het Hb nogmaals in het laboratorium te laten bepalen vanwege de beperkte betrouwbaarheid van de test in de huisartsenpraktijk.¹²

Het aanvullend onderzoek bestaat altijd uit bepaling van MCV en ferritine.¹³ Op basis van gegevens uit de an-

Risicogroepen voor hemoglobinopathieën/indicaties voor dragerschapstests

- Mensen (met voorouders) afkomstig uit gebieden met een hoge dragerschapsfrequentie van een hemoglobinopathie (Middellandse Zeegebied, Afrika, Azië, Midden Oosten, Caraïbisch gebied).
- Mensen met familieleden die een hemoglobinopathie hadden of hebben.
- Ouders en familie van een kind bij wie met de hielprik (dragerschap van) een hemoglobinopathie is vastgesteld.

Meer informatie over de erfelijkheidsaspecten van de hemoglobinopathieën vindt de huisarts op www.huisartsengenetica.nl en www.erfocentrum.nl.

amnese en de voorgeschiedenis kan de huisarts besluiten direct ook de volgende gerichte bepalingen aan te vragen:

- bij vermoeden van anemie door een (chronische) ziekte of infectieziekte: bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE), ijzer, transferrine¹⁴ en geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR),¹⁵ trombocyten en leukocyten;
- bij vermoeden van een anemie door een vitamine B₁₂- en/of foliumzuurdeficiëntie: vitamine B₁₂, foliumzuur, reticulocyten¹⁶ en lactaatdehydrogenase (LDH);
- bij vermoeden van een hemoglobinoopathie: Hb-elektroforese of -chromatografie, eventueel in combinatie met DNA-onderzoek (afhankelijk van het regionale laboratorium) en erythrocyten.¹⁷

Als uit de laboratoriumuitslagen blijkt dat er geen sprake is van zowel een verlaagd ferritine als een verlaagd MCV (wijzend op ijzergebreksanemie, zie *Evaluatie*), en ook de uitslagen van de gerichte bepalingen geen of onvoldoende verklaring voor de anemie opleveren, overweegt de huisarts alsnog alle hierboven genoemde bepalingen aan te vragen om tot een verklaring van de anemie te komen (hemoglobinoopathiediagnostiek alléén op indicatie).

Meestal heeft de huisarts ook de mogelijkheid om bij het regionale laboratorium zogeheten 'reflexdiagnostiek bij anemie' aan te vragen via het probleemgeoriënteerde aanvraagformulier. Hierbij kruist de huisarts niet de gewenste specifieke bepalingen aan, maar bijvoorbeeld 'anemiediagnostiek'. Het laboratorium zal dan vervolgens reflexmatig meerdere bepalingen tegelijk uitvoeren of automatisch doortesten als de uitslagen van een eerste, beperkte, set tests daarom vragen. Als de huisarts kiest voor het aanvragen van reflexdiagnostiek betekent dat niet per definitie dat in elk laboratorium hetzelfde pakket tests zal worden uitgevoerd met dezelfde timing. Bovendien kunnen de bepalingen in het pakket afwijken van de in de standaard geadviseerde bepalingen en timing. Om die reden dient de huis-

arts zich bij het regionale laboratorium op de hoogte te stellen van de inhoud van de reflexdiagnostiek bij anemie ter plaatse. De huisarts zal eventuele verschillen met de in de standaard geadviseerde bepalingen voor zichzelf moeten wegen, met inachtneming van de relevantie en interpretatie van de tests en de kosten voor de patiënt.¹⁸ De invulling van de reflexdiagnostiek en het probleemgeoriënteerde aanvraagformulier kan het onderwerp worden van regionale samenwerkingsafspraken (zie ook de LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek).

Evaluatie

Bij een verlaagd Hb worden de uitslagen van het aanvullende bloedonderzoek en het lichamelijk onderzoek als volgt geïnterpreteerd.

Er is ijzergebreksanemie bij:

- een verlaagd MCV én een verlaagd ferritine;
- een normaal of verlaagd MCV bij patiënten die:
 - óf een aandoening hebben die een anemie door chronische ziekte tot gevolg kan hebben;
 - óf in de afgelopen maand een infectieziekte hebben doorgemaakt,
 - én (in beide gevallen) een ferritine binnen het normale bereik maar lager dan 100 microg/l, een verlaagde ijzer- en een verhoogde transferrineconcentratie hebben.

Er is anemie ten gevolge van een vitamine B₁₂- en/of foliumzuurdeficiëntie bij:

- een normaal of verhoogd MCV, een verlaagd aantal reticulocyten, een verhoogd LDH en een verlaagde vitamine B₁₂- en/of foliumzuurconcentratie.

Er is anemie door een chronische ziekte of infectieziekte bij:

- een normaal of verlaagd MCV bij patiënten die
 - óf een aandoening hebben die een anemie door een chronische ziekte tot gevolg kan hebben;
 - óf in de afgelopen maand een infectieziekte hebben doorgemaakt;
 - én (in beide gevallen) een ferritine

> 100 microg/l, een verlaagd ijzer en een normaal of verlaagd transferrine hebben. Een verhoogde BSE past hierbij. Differentiaaldiagnostisch behoort in dit laatste geval ook een ijzergebreksanemie tot de mogelijkheden, omdat op basis van de ferritine- en transferrinewaarden niet duidelijk wordt of de anemie mede wordt veroorzaakt door ijzergebrek. Bij het verdere beleid wordt dan in eerste instantie uitgegaan van een ijzergebreksanemie.

Er is anemie door een hemoglobinoopathie bij:

- afwijkende resultaten van de hemoglobinoopathiediagnostiek.

Er is mogelijk een anemie op basis van een beenmergaandoening bij:

- én een normaal of verhoogd MCV;
- én een verlaagd aantal reticulocyten;
- én een afwijkend aantal leukocyten en/of trombocyten.

Er is mogelijk een hemolytische anemie bij:

- een normaal of verhoogd MCV, een verhoogd aantal reticulocyten en een verhoogd LDH.

Er is mogelijk een hemolytische anemie of een hematologische maligniteit bij:

- icterus, een vergrote lever of milt of vergrote lymfeklieren.

Er is mogelijk een renaal bepaalde anemie bij:

- een eGFR van < 45 ml/min/1,73m² (door verminderde erytropoëtinproductie, zie ook de LTA Chronische nierschade).

Vervolgdiagnostiek

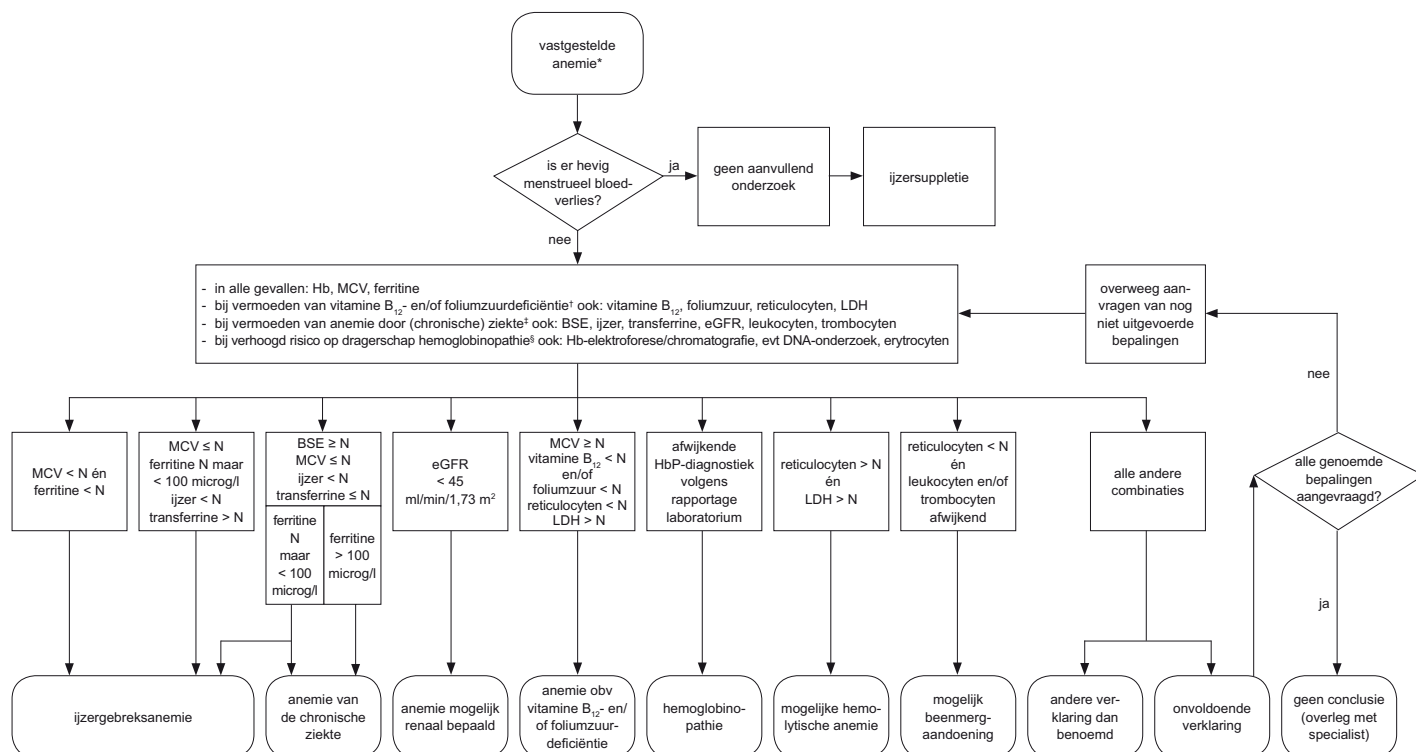
In sommige gevallen is na het vaststellen van de vorm van anemie vervolgdiagnostiek nodig, bijvoorbeeld om de achterliggende oorzaak op te sporen.

Ijzergebreksanemie

Nader onderzoek (gastroscoopie en/of colonoscopie) ter uitsluiting van een gastro-intestinale maligniteit¹⁹ is geïndiceerd bij:

- vrouwen ouder dan (arbitrair) 50 jaar

Figuur Stroomschema voor 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 hoofdtekst.

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

met ijzergebreksanemie zonder hevig menstrueel bloedverlies;

- mannen ouder dan (arbitrair) 50 jaar met ijzergebreksanemie.
- Bij anamnestiche aanwijzingen voor maagklachten: verwijs de patiënt voor een gastroscopie (zie *Consultatie/verwijzing*).
- Bij afwezigheid van anamnestiche aanwijzingen voor maagklachten: verwijs de patiënt eerst voor een coloscopie en als daarbij geen oorzakelijke afwijkingen worden gevonden, alsnog voor een gastroscopie (zie *Consultatie/verwijzing*).²⁰

De X-colon en de fecaaloccultbloed-test (FOBT) hebben geen toegevoegde waarde.²¹ Een FOBT heeft enkel waarde als screenend instrument bij een populatie zonder klachten (en dus niet bij een populatie met anemie) en wint aan betrouwbaarheid wanneer hij over een

langere periode herhaald wordt. In het bevolkingsonderzoek darmkanker, dat in 2014 is begonnen, volgt op een positieve FOBT een coloscopie. Ook wanneer een eerdere coloscopie in het kader van het bevolkingsonderzoek geen afwijkingen aan het licht heeft gebracht bij een patiënt met een nieuwe diagnose ijzergebreksanemie, is gericht onderzoek naar de bron van het bloedverlies desondanks noodzakelijk. Overleg in dit geval met een md-arts (zie *Consultatie/verwijzing*).

Bij mannen jonger dan 50 jaar met een ijzergebreksanemie en bij vrouwen jonger dan 50 jaar met een ijzergebreksanemie zonder hevig menstrueel bloedverlies is geen standaardbeleid omtrent vervolgdagnostiek te formuleren waarmee de huisarts tot een verklaring van het ijzergebrek kan komen. Consulteer zo nodig een internist.

Randnormaal of licht verlaagd vitamine B₁₂ bij blijvend vermoeden van vitamine B₁₂-deficiëntie
Bij een vitamine B₁₂-concentratie in het 'grijze gebied' (randnormaal of licht verlaagd) en een desondanks blijvend vermoeden van vitamine B₁₂-deficiëntie als oorzaak van de anemie vraagt de huisarts, afhankelijk van het aanbod van het regionale laboratorium, een methylmalonzuur- of homocysteïnebepaling aan. De voorkeur gaat uit naar methylmalonzuur, maar homocysteïne is een goede tweede keus. Een niet-verhoogde methylmalonzuurspiegel sluit een vitamine B₁₂-deficiëntie nagenoeg uit.²²

Verlaagd vitamine B₁₂ zonder bekende dieetfactoren of opnameproblemen (inflammatoire darmziekte, darmresectie) die kunnen wijzen op vitamine B₁₂-deficiëntie
Aanvullend onderzoek naar atrofische gastritis als oorzaak van perniciële anemie wordt niet aanbevolen, aange-

Tabel 1 IJzersuppletie bij kinderen

Lichaamsgewicht (leeftijd)	Adviesdosering ferrofumaraat
6-10 kg (3-12 maanden):	1-2 ml 3 dd
11-15 kg (1-3 jaar):	2-2,5 ml 3 dd
16-35 kg (3-10 jaar):	2,5-5 ml 3 dd of tablet 100 mg 3 dd
36-65 kg (10-18 jaar):	5-10 ml 3 dd of tablet 100-200 mg 3 dd

zien dit geen consequenties heeft voor het beleid.²³

Hemoglobinopathie of dragerschap vastgesteld

De huisarts gaat na of er indicaties zijn voor dragerschapstests bij familieleden van de patiënt (zie **kader Risicogroepen**). Als er een indicatie is, adviseert de huisarts de patiënt om diens familieleden op de hoogte te stellen, zodat zij naar hun huisarts kunnen gaan. Het verdere beleid inzake dragerschapstests bij familieleden valt buiten het bestek van deze standaard.

Niet-conclusieve uitslag van het onderzoek naar hemoglobinopathie

Als Hb-elektroforese, Hb-chromatografie en DNA-onderzoek geen uitsluitsel geven over de aan- of afwezigheid van thalassemie of sikkelcelziekte, of als de patiënt een andere hemoglobinopathie blijkt te hebben, overlegt de huisarts met een internist, hematoloog of kinderarts-hematoloog of aanvullend onderzoek aangewezen is, en zo ja welk (zie *Consultatie/verwijzing*).

Geen (waarschijnlijkheids)diagnose

Indien de resultaten van de laboratoriumbepalingen en andere onderzoeken met elkaar in tegenspraak zijn, of indien om andere redenen bovenbeschreven richtlijnen niet tot een (waarschijnlijkheids)diagnose leiden, overlegt de huisarts met de specialist (zie *Consultatie/verwijzing*).

RICHTLIJNEN BELEID

Voorlichting en adviezen

- Leg uit dat het bij bloedarmoede (anemie) gaat om een tekort aan zuurstoftransporterende rode bloedlichaampjes in het bloed en dat hieraan verschillende oorzaken ten grondslag kunnen liggen; meestal betreft het

ijzertekort door bloedverlies. Het verdere beleid is erop gericht de meest aannemelijke oorzaak te behandelen of eerst de oorzaak te achterhalen en dan te behandelen.

- Gebrekkige voeding is zelden de oorzaak van bloedarmoede. Geef eventueel, aan de hand van de *Richtlijnen goede voeding 2006* (update verwacht in 2014), informatie over goede voeding en over ijzer-, vitamine- B₁₂- of foliumzuurrijke voedingsproducten, of verwijst hiervoor naar een diëtist.^{4,5}
- Leg aan een patiënt die drager is van thalassaemia minor of sickle cell trait uit dat de anemie die hierbij soms optreedt in de regel weinig of geen klachten geeft. Deze anemie kan niet overgaan in de ernstige anemie die voorkomt bij homozygote vormen van deze aandoeningen (thalassaemia major en sikkelcelziekte). Behandeling met ijzer heeft geen zin, tenzij ijzergebrek daadwerkelijk is aangetoond.
- Indien er sprake is van een kindersyndroom bij een patiënt met een hemoglobinopathie (of, indien de patiënt een kind is, bij diens ouders) adviseert de huisarts de partner, c.q. de ouders, zich te laten testen op dragerschap van erfelijke bloedarmoede. Als twee partners drager zijn, is de kans 1 op 4 dat zij een kind krijgen met ernstige erfelijke bloedarmoede en weinig of geen vooruitzichten op genezing.

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over anemie op de NHG-publiekswaarsite www.thuisarts.nl, of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven via het HIS. Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

Medicamenteuze behandeling

Ijzergebreksanemie

Naast behandeling – indien mogelijk – van de achterliggende oorzaak vindt ijzersuppletie plaats.

- Geef volwassen patiënten ferrofumaraat in tabletvorm, 100-200 mg 1-3 dd, afhankelijk van de ernst van de anemie en de bijwerkingen die de patiënt ervaart. Begin bijvoorbeeld met 100

mg 3 dd. Ferrofumaraat kan ook voorgeschreven worden in suspensie van 20 mg/ml, in een dosering van 5-10 ml 1-3 dd.²⁴

- Geef kinderen ferrofumaraat in een suspensie van 20 mg/ml of in tabletvorm (100 mg). **[Tabel 1]** geeft een overzicht van de gebruikelijke doseringen bij kinderen.
- Laat de ijzerpreparaten bij voorkeur op een lege maag innemen. Suspensie of drank wordt bij voorkeur met een rietje tot achter de tanden ingenomen ter voorkoming van tandverkleuring door contact met tanden.
- Adviseer bij het ontstaan van maag-darmklachten inname na de maaltijd, of met een lagere frequentie of een lagere dosis per (frequentere) inname. Daarna wordt zo nodig geleidelijk de dosis en/of de frequentie opgehoogd.
- Melk en thee verminderen de resorptie van ijzer. Vitamine C (bijvoorbeeld in de vorm van sinaasappelsap of een kiwi) bevordert de resorptie.
- Ijzerinname in de vorm van tabletten met gereguleerde afgifte wordt niet aanbevolen.²⁴
- Parenterale toediening (intramusculair of intraveneus) van ijzer dient slechts overwogen te worden bij slikproblemen of problemen met de therapietrouw, als orale toediening niet effectief is gebleken of ook in lagere doseringen niet verdragen wordt. Daarbij mag er geen twijfel bestaan dat ijzergebrek de oorzaak van de anemie is.
- Voor de intraveneuze toediening van ijzer verwijst de huisarts de patiënt naar een internist of kinderarts (zie *Consultatie/verwijzing*). Intramusculaire toediening kan ook in de huisartsenpraktijk plaatsvinden.

Anemie door vitamine B₁₂- of foliumzuurdeficiëntie

In geval van een vitamine B₁₂-deficiëntie schrijft de huisarts bij volwassenen oraal vitamine B₁₂ voor in de vorm van cyanocobalamine 1000 microg 1 dd, ook in geval van bekende opnameproblemen, bijvoorbeeld ten gevolge van een inflammatoire darmziekte of darmresectie.²⁵ Dit beleid geldt ook bij patiënten die metformine dan wel protonpomp-

remmers gebruiken (zie ook de NHG-Standaarden Diabetes mellitus type 2 en Maagklachten).

Bij slikproblemen, problemen met de therapietrouw, ernstige (neurologische) symptomen of gastro-intestinale bijwerkingen bij orale toediening heeft parenterale toediening de voorkeur. In deze gevallen geeft de huisarts 10 intramusculaire injecties hydroxocobalamine²⁶ 1 mg met een interval van ten minste 3 dagen, gevolgd door 1 intramusculaire injectie van 1 mg eenmaal per 2 maanden.

Bij foliumzuurdeficiëntie schrijft de huisarts bij volwassenen foliumzuur voor in een dosering van 1 tablet 0,5 mg 1 dd.

Controle

Controle van het Hb dient altijd in het laboratorium te worden uitgevoerd.¹² Alleen de controles na ijzersuppletie bij vrouwen met ijzergebreksanemie door hevig menstrueel bloedverlies kunnen in de huisartsenpraktijk zelf gedaan worden.

Controles bij ijzergebreksanemie

Controleer bij orale ijzertoediening het Hb 4 weken na de start van de behandeling, en vervolgens op het moment dat verwacht mag worden dat het Hb weer op normaal niveau is. Hiervoor kan worden uitgegaan – bij adequate dosering, inname en resorptie – van een gemiddelde stijging van ten minste 0,5 mmol/l per week. Bij uitblijvend of te traag herstel van de Hb-concentratie moeten de volgende oorzaken worden overwogen:

- niet-adequate inname van de geneesmiddelen;
- interactie met andere geneesmiddelen (tetracyclines, antacida, H₂-receptor-antagonisten, protonpompremmers, calciumzouten);
- fout in de diagnose: het betreft toch geen of niet alleen een ijzergebreksanemie (zie Richtlijnen diagnostiek voor 'alle andere gevallen').
- onderliggende aandoening, zoals malabsorptie of blijvend bloedverlies uit een carcinoom. Voer in dat geval aanvullende diagnostiek uit, zoals beschreven onder *Vervolgdiagnostiek* bij ijzergebreksanemie;

Nadat een normaal Hb-gehalte is bereikt, moet de orale therapie 8-12 weken voortgezet worden om de ijzerreserves aan te vullen. De dosering kan de helft zijn van de dosis die tot dan toe goed werd verdragen.²⁷

Controles bij anemie door vitamine B₁₂- en/of foliumzuurdeficiëntie

Controleer het Hb na 4 weken en na 8-10 weken.²⁸ Na 4 weken suppletie van vitamine B₁₂ en/of foliumzuur mag ten minste 10% stijging van het Hb verwacht worden. Indien orale toediening van vitamine B₁₂ onvoldoende effect bereikt bij patiënten met bekende opnameproblemen, zoals inflammatoire darmziekte of darmresectie, kiest de huisarts in tweede instantie voor intramusculaire toediening.

De suppletie kan 6-12 weken nadat het Hb-gehalte is genormaliseerd worden gestaakt, mits de oorzaak van de deficiëntie is weggenomen.²⁹ Indien de oorzaak van de deficiëntie niet te herstellen is, zoals bij pernicieuze anemie, moet de suppletie levenslang voortgezet worden.

Controles bij anemie door een infectieziekte

Bij volwassenen: controleer het Hb 4 weken nadat de patiënt hersteld is van de infectieziekte.

Bij kinderen: controleer het Hb 4 weken nadat het kind hersteld is van de infectieziekte. Indien het Hb niet genormaliseerd is, het kind niet behoort tot een risicogroep voor hemoglobopathieën en geen chronische aandoening heeft die anemie tot gevolg kan hebben, gaat de huisarts er vervolgens van uit dat ijzergebrek de oorzaak van de anemie is en behandelt deze als zodanig (zie *Medicamenteuze behandeling*).

CONSULTATIE/VERWIJZING

Verwijzing bij uitblijvend herstel van een ijzergebreksanemie

Als bij ijzergebreksanemie of anemie ten gevolge van vitamine B₁₂- en/of foliumzuurdeficiëntie herstel uitblijft ondanks adequate suppletietherapie, verwijst de huisarts de patiënt naar een internist of kinderarts voor nadere diagnostiek.

Verwijzing bij ijzergebreksanemie

Indien bij patiënten ouder dan 50 jaar met ijzergebreksanemie nader onderzoek geïndiceerd is ter uitsluiting van een maligniteit van het maag-darmkanaal, verwijst de huisarts deze door naar een mdl-arts of internist indien hij dit onderzoek niet in eigen beheer kan of wil doen. Als deze onderzoeken (gastroscoopie, coloscopie) wel in eigen beheer worden uitgevoerd en geen afwijkingen laten zien die de ijzergebreksanemie verklaren, consulteert de huisarts de internist voor overleg. Een standaardbeleid valt in deze gevallen niet te formuleren.

Indien bij patiënten ouder dan 50 jaar met anemie door een chronische aandoening het laboratoriumonderzoek geen uitsluitel geeft of de anemie (mede) wordt veroorzaakt door ijzergebrek, overlegt de huisarts met een internist of hematoloog of met de specialist bij wie de patiënt eventueel onder behandeling is voor de betreffende aandoening.

Voor intraveneuze toediening van ijzer verwijst de huisarts de patiënt naar een internist of kinderarts.

Verwijzing bij transfusie-indicatie

Bij een Hb < 5 mmol/l (en bij een Hb < 6 mmol/l in combinatie met beperkte cardiopulmonale compensatiemogelijkheden dan wel risicofactoren) overweegt de huisarts verwijzing voor een bloedtransfusie. Bij de beslissing om al dan niet te transfunderen laten huisarts en internist de leeftijd, comorbiditeit, aanwezigheid van klachten, de (vermoedelijke) oorzaak van de anemie en de wensen van de patiënt meewegen.³⁰

Consultatie bij anemie door een chronische ziekte of infectieziekte

Bij anemie door een chronische ziekte overlegt de huisarts met een kinderarts, internist of hematoloog of met de specialist bij wie de patiënt eventueel onder behandeling is voor de betreffende aandoening.

Bij volwassenen met anemie door een infectieziekte overlegt de huisarts met de internist indien het Hb bij de controle een maand na herstel nog verlaagd is.

Consultatie/verwijzing bij hemoglobinopathie
Bij anemie door een hemoglobinopathie verwijst de huisarts de patiënt naar een internist-hematoloog of kinderarts-hematoloog.

Patiënten met kinderwens die drager zijn van thalassemie of sikkelcelanemie én die een partner hebben die eveneens drager is, verwijst de huisarts naar een klinisch-genetisch centrum voor verder onderzoek en begeleiding. Dit geldt ook voor de ouders van een kind dat drager is, indien zij kinderwens hebben en beide drager blijken te zijn.

Bij een niet-conclusieve uitslag van het onderzoek naar hemoglobinopathie overlegt de huisarts met een internist,

hematoloog of kinderarts-hematoloog of ander aanvullend onderzoek aangegeven is en zo ja, welk onderzoek.

Verwijzing bij hemolytische anemie of vermoeden van een hematologische maligniteit of beenmergaandoening

Bij vermoeden van hemolytische anemie of een maligne aandoening verwijst de huisarts de patiënt naar een internist-hematoloog.

Verwijzing bij mogelijk renaal bepaalde anemie

Bij een mogelijk renaal bepaalde anemie verwijst de huisarts de patiënt naar een internist-nefroloog.

Consultatie indien geen (waarschijnlijkheids) diagnose gesteld kan worden

Indien de resultaten van de laboratoriumbepalingen en andere onderzoeken met elkaar in tegenspraak zijn, of indien bovenbeschreven richtlijnen om andere redenen niet tot een (waarschijnlijkheids)diagnose leiden, overlegt de huisarts met de internist(-hematoloog) of kinderarts.

© 2014 Nederlands Huisartsen Genootschap

Totstandkoming

In oktober 2012 begon een werkgroep met de herziening van de NHG-Standaard Anemie. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt. De werkgroep bestond uit de volgende leden: I.M. Drost, waarnemend huisarts te Amsterdam; dr. W.P.J. den Elzen, senior-onderzoeker, afdeling Public Health en eerstelijns geneeskunde aan het LUMC; T. Luchtman, waarnemend huisarts; namens de NVKC dr. W.P. Oosterhuis, arts klinische chemie en werkzaam bij het Atrium Medisch Centrum; dr. M.A.M. van Wijk, huisarts te Delft. De begeleiding van de werkgroep was in handen van dr. H. Woutersen-Koch, wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG. Dr. M. Bouma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker, M.M. Verduijn als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie, beiden bij de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap; F. Jacobi was betrokken als medewerker van de afdeling Implementatie.

Mogelijke belangenverstrengeling: van de werkgroep gaf dr. W.P. Oosterhuis aan dat de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde en Vereniging Artsen Laboratoriumdiagnostiek (NVKC-VAL) geld heeft ontvangen van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) voor de ontwikkeling van een richtlijn voor anemiediagnostiek waaraan hij heeft meegewerkt. Door de overige werkgroepleden werd geen mogelijk relevante belangenverstrengeling gemeld.

Op 4 februari 2014 werd de ontwerpstandaard besproken in een focusgroep die bijgewoond werd door tien huisartsen onder leiding van M. Ballieux. In februari 2014 werd de ontwerpstandaard voor commentaar ook naar een aantal referenten ge-

stuurd, te weten: F. Broekhuijsen, apotheker en adviseur van het *Farmacotherapeutisch Kompas*, namens het College voor Zorgverzekeringen (CvZ); M. Kranenburg, apotheker, dr. T. Schalekamp, apotheker, K. de Leest, apotheker, K. Hagendoorn-Becker, apotheker en verantwoordelijk voor het hoofdstuk IJzerzouten in het *Informatorium medicamentorum*, W.O.F. Jama, MSc, apotheker en verantwoordelijk voor het hoofdstuk Vitamines in het *Informatorium medicamentorum*, allen namens de werkgroep voor Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie (WFG) van het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum; dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van *Huisarts & Wetenschap*; dr. D. Bijl, arts-epidemioloog en hoofdredacteur van het *Geneesmiddelenbulletin*; J.J. Oltvoort namens Nefarma; G. Salemink en S. Dalhuisen, medisch adviseurs en werkzaam bij Achmea, beiden namens Zorgverzekeraars Nederland; dr. H.J.M.G. Nelissen-Vrancken, apotheker, namens het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM); dr. E. van Leeuwen, huisarts, junior researcher en guideline developer, namens Domus Medica vzw, Antwerpen; dr. J.E. de Vries, klinisch chemicus Laurentius ziekenhuis Roermond, dr. J. Keuren, klinisch chemicus Groene Hart Ziekenhuis Gouda en Zuwe Hofpoort Ziekenhuis Woerden, dr. Y.C.M. Kluiters-De Hingh, klinisch chemicus St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, dr. J. Ruinemans-Koerts, klinisch chemicus Ziekenhuis Rijnstate Arnhem, dr. H.J.L.M. Ulenkate, klinisch chemicus ZorgSaam Ziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen, dr. B.S. van der Veen, klinisch chemicus Stichting Klinisch Chemisch Laboratorium Leeuwarden, dr. M. van Drunen, klinisch chemicus Viecuri Venlo, dr. C.A. van Kampen, klinisch chemicus Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede, dr. W.P.H.G. Verboeket-Van de Venne, klinisch chemicus Atrium Medisch Centrum Park-

stad Heerlen, allen namens de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en laboratoriumgeneeskunde (NVKC); dr. K. Meijer, internist-hematoloog Universitair Medisch Centrum Groningen, dr. R.A.P. Raijmakers, internist-hematoloog Universitair Medisch Centrum Utrecht, prof.dr. M.H.J. van Oers, internist-hematoloog Academisch Medisch Centrum Amsterdam, allen namens de Nederlandse Vereniging voor Hematologie; dr. M. Peters, kinderarts-hematoloog Academisch Medisch Centrum Amsterdam, namens de sectie Kinderhematologie NVK; dr. R. Dorland, manager medische content, G. Veraart, huisarts en medisch consultant, beiden namens ExpertDoc BV, Rotterdam; dr. J.J.H. Hens, klinisch chemicus Zuwe Hofpoort Ziekenhuis Woerden en Groene Hart Ziekenhuis Gouda, namens de NVKC-Commissie LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek; J.D. van Bergeijk, mdl-arts en voorzitter van de Richtlijncommissie NVMDL, namens de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen.

Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft.

G.M.H. Kramer en H. Eekhof hebben namens de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) tijdens de commentaarronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. In juli 2014 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie (AC). De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org).

NOTEN

1 Referentiewaarden Hb

Er is sprake van anemie wanneer de hemoglobineconcentratie lager is dan de ondergrens van de referentiewaarden. De in de hoofdtekst genoemde referentiewaarden zijn afkomstig uit het *Handboek medische laboratoriumdiagnostiek* [Hooijkaas 2013]. **Tabel 2** geeft de referentiewaarden zoals voorgesteld door de World Health Organisation [WHO 1972].

Naast deze referentiewaarden worden in de literatuur vele andere gehanteerd. In sommige gevallen heeft dit te maken met de mate van sensitiviteit en specificiteit waarmee men personen met anemie wil opsporen, in andere gevallen met het feit dat de referentiewaarden zijn aangepast aan de verdeling van het Hb in de eigen bevolking. De werkgroep adviseert de referentiewaarden te gebruiken die het regionale laboratorium hanteert.

De uitkomsten van Hb-bepalingen volgen een natuurlijke spreiding. Een licht verlaagd Hb-gehalte (in combinatie met een normaal MCV) hoeft derhalve niet in alle gevallen pathologisch te zijn. In situaties met een toegenomen plasmavolume (graviditeit, decompensatio cordis, levercirrose) kan de Hb-concentratie licht verlaagd zijn door verdunning, zodat de diagnose anemie niet terecht zou zijn. Het tegenovergestelde is het geval bij indikking van het plasmavolume, bijvoorbeeld door diureticagebruik of uitdroging; in die situatie kan ondanks een normaal Hb-gehalte toch sprake zijn van anemie.

2 Epidemiologie

De in de hoofdtekst vermelde incidentiecijfers zijn afkomstig uit een van de *Zorgregistraties eerste lijn* [NIVEL 2014].

In een huisartsenpraktijk waar gedurende 8 maanden het Hb bepaald werd bij alle patiënten van 70 jaar en ouder die op het spreekuur kwamen of bij wie een visite werd afgelegd ($n = 530$), bleek 14% anemie te hebben [Kirkeby 1991]. Bij nadere analyse bleek het bij ruim 6% te gaan om anemie door een chronische ziekte, bij 3% om ijzergebreksanemie en bij 3% om nierinsufficiëntie. Bij 1 patiënt betrof het pernicioze anemie en bij 2% werd geen oorzaak gevonden.

Screeningsonderzoek in de algemene bevolking geeft een beter beeld van de prevalentie van anemie. Bij screening van bijna 25.000 inwoners van de Verenigde Staten in de periode 1988-1994 bleek de prevalentie het hoogst bij niet-zwangere vrouwen in de reproductieve levensfase (5%) en bij peuters (3%) [Looker 1997]. In een ander bevolkingsonderzoek in vijf Amerikaanse staten onder kinderen van 1-6 jaar uit lagere inkomensgroepen werd een hogere prevalentie gevonden: 4-7% [Sherry 2001]. Deze cijfers waren de helft tot driekwart lager dan die van bevolkingsonderzoeken uit de vijftien jaar eerder in dezelfde regio's gedaan waren bij dezelfde leeftijdsgroep, en ook lager dan die van eerdere bevolkingsonderzoeken uit de jaren zeventig. De daling wordt toegeschreven aan de indertijd gestarte verstrekking van met ijzer verrijkte voeding aan kinderen uit lagere inkomensgroepen (melkpoeder voor kinderen die geen borstvoeding kregen en melkproducten). In screeningsonderzoeken in Britse steden zijn aanmerkelijk hogere prevalenties gevonden: in Birmingham bleek 19% van de blanke kinderen en 28% van de kinderen van Aziatische of Afro-Caribische afkomst een te laag Hb te hebben [Childs 1997], en in Newcastle upon Tyne gold dat voor 8% van de Europese en 20% van de Aziatische vrouwen van 25-75 jaar [Fischbacher 2001]. Resultaten van onderzoek naar de prevalentie van anemie in de Nederlandse bevolking heeft de werkgroep niet gevonden.

3 Epidemiologie van hemoglobinopathieën

In een overzichtsartikel over de geschatte dragerfrequenties van hemoglobinopathieën in verschillende Europese landen zijn demografische gegevens (populatiegrootte, geboortecijfer, leeftijdsdistributie, etnische afkomst) gekoppeld aan de dragerfrequenties in de herkomstlanden

van migranten [Modell 2007]. In de berekeningen werd rekening gehouden met het relatieve aantal consanguïene huwelijken in het herkomstland. In Nederland is naar schatting 1,1% van de bevolking drager van een hemoglobineafwijking. In 1,8% van de geboorten is de moeder draagster van een hemoglobinopathie. Jaarlijks worden naar schatting 74 kinderen geboren met sikkelcelziekte of thalassaemia major en zijn er 60 nieuwe patiënten met een ernstige hemoglobinopathie te verwachten [Giordano 2004, Giordano 2006]. Uit verschillende TNO-rapporten van na 2007, het jaar dat hemoglobinopathieën werden opgenomen in de helprikscreening, kan geconcludeerd worden dat in Nederland jaarlijks 35-40 kinderen met sikkelcelziekte en 5 kinderen met thalassaemia major geboren worden (mondelinge mededeling van dr. M. Peters, kinderarts-hematoloog en referent namens de NVK).

4 IJzer

IJzer is essentieel voor de hemoglobinesynthese. Het hemoglobinegehalte daalt wanneer bij een ijzertekort de ijzervoorraad van het lichaam uitgeput raakt.

Het lichaam van een volwassen man bevat ongeveer 3-5 gram ijzer [Massey 1992]. Ongeveer 70% daarvan bevindt zich in het hemoglobine in de erythrocyten, een zeer geringe hoeveelheid bevindt zich in het plasma, gebonden aan transferrine. De ijzervoorraad is ongeveer 1 gram en bestaat uit ferritine en hemosiderine in het macrofagensysteem van lever, milt en beenmerg, en in het spierweefsel bevindt zich 5-10% als myoglobine-ijzer [Andrews 1999]. Stelt men de levensduur van een erythrocyt op ongeveer 100 dagen en de hoeveelheid ijzer in alle erythrocyten tezamen op 2-2,5 gram, dan is de dagelijkse ijzerbehoefte voor de aanmaak van nieuwe erythrocyten 20-25 mg. Het grootste deel van deze behoefte wordt gedekt door hergebruik.

Een volwassen man verliest dagelijks ongeveer 0,5-1 mg ijzer via urine en zweet, en door celverlies via huid en darmen. Bij een menstruerende vrouw is dit gemiddeld 1,5-3 mg [Provan 2000].

Via de voeding komt dagelijks gemiddeld 15 mg ijzer het maag-darmstelsel binnen. Normaal wordt 5-10% daarvan opgenomen in het duodenum en het proximale jejunum. Dit percentage stijgt tot maximaal circa 30% bij een ijzerdeficiëntie. Een dagelijkse verlies van minstens 10 ml bloed (5 mg ijzer) leidt dus tot een negatieve ijzerbalans en (verdere) afname van de ijzervoorraad [Provan 2000].

Tijdens de zwangerschap neemt de behoefte aan ijzer toe van 1 mg per dag in het eerste trimester tot 4 mg per dag in het tweede en 12-15 mg in het derde trimester [McGrath 1989].

IJzer in de haem-vorm, oftewel tweewaardig (ferro-)ijzer, dat vooral in lever en (rund) vlees voorkomt, wordt beter opgenomen dan ijzer in de niet-haemvorm, oftewel driewaardig (ferri-)ijzer, dat vooral in groenten, granen, fruit en eieren zit en meestal deel uitmaakt van complexe verbindingen. Driewaardig ijzer (Fe^{3+}) moet eerst worden gereduceerd tot tweewaardig ijzer (Fe^{2+}) voordat het geresorbeerd kan worden. Maagzuur bevordert deze reductie.

5 Vitamine B₁₂- en foliumzuurdeficiëntie

De anemieën veroorzaakt door vitamine B₁₂- of foliumzuurdeficiëntie zijn megaloblastaire anemieën, genoemd naar de kenmerkende megaloblasten die in grote getale in het beenmerg en soms in het bloed voorkomen. De andere anemieën die (meestal) met een hoog MCV gepaard gaan, zijn normoblastair. Foliumzuur en vitamine B₁₂ zijn onder andere noodzakelijk voor de synthese van nucleïnezuren (DNA). Een tekort aan één van beide stoffen zal als eerste gevolgen hebben in het beenmerg, waar een snelle celdeling plaatsvindt. Vitamine B₁₂ speelt daarnaast ook een rol bij het instandhouden van de myelinelinede van zenuwvezels. Bij een deficiëntie kunnen op den duur algehele (spier)zwakte, een gladde tong en neurologische stoornissen optreden (prikkelingen in en gevoelloosheid van

Tabel 2 Referentiewaarden voor de aanwezigheid van anemie

	Hb-concentratie
Kinderen	
■ < 6 maanden	< 6,2 mmol/l
■ 6 maanden-6 jaar	< 6,8 mmol/l
■ 6-14 jaar	< 7,5 mmol/l
Mannen	< 8,1 mmol/l
Vrouwen	< 7,5 mmol/l
■ zwangeren	< 6,8 mmol/l

voeten en handen; verschijnselen van een gecombineerde strengziekte). Deze verschijnselen kunnen aan het ontstaan van een anemie voorafgaan. De ernst van de anemie correspondeert niet met de ernst van deze stoornissen.

Vitamine B₁₂ komt uitsluitend voor in voeding van dierlijke herkomst. De resorptie vindt vooral plaats in het distale ileum, onder voorwaarde dat vitamine B₁₂ zich in de maag bindt aan intrinsic factor. In de lever bevindt zich een grote voorraad vitamine B₁₂, waardoor een deficiëntie niet snel zal optreden.

Foliumzuur bevindt zich vooral in lever, asperges, spinazie, volkorenproducten en peulvruchten. Resorptie vindt plaats in de dunne darm. Het lichaam houdt slechts een geringe hoeveelheid foliumzuur in voorraad (in de lever), zodat door verminderde opname of toegenomen verbruik vrij snel (in 2-4 maanden) een tekort kan ontstaan [Hoffbrand 1997].

6 Anemie door een chronische ziekte

In de literatuur worden verschillende benamingen gehanteerd voor 'anemie door een chronische ziekte'. In Nederlandstalige literatuur vindt men 'ontstekingsanemie' en 'anemie der chronische ziekten', in de Engelstalige literatuur *anaemia of chronic disease (ACD)*, *anaemia of acute and chronic inflammation or infection* en *anaemia of inflammation*. Talrijke aandoeningen kunnen dit type anemie veroorzaken, het gemeenschappelijke kenmerk is een chronisch ontstekingsproces (in elke mate van ernst). Deze ontstekingsprocessen zorgen onder andere voor ijzerretentie in macrofagen, enterocyten en hepatocyten (door de verhoogde productie van hepcidine, een belangrijke regulator van het ijzermetabolisme, in de lever) en onderdrukken de productie van erythropoëtin. De belangrijkste oorzaken van anemie door een chronische ziekte zijn, in volgorde van frequentie, chronische infectieziekten, auto-immuunziekten (waaronder reumatoïde artritis) en maligne aandoeningen.

Anders dan de naam 'anemie door een chronische ziekte' doet vermoeden, kunnen ook acute ontstekingen zoals bij een virale of bacteriële luchtweg-, urineweg- of maag-darminfectie tijdelijk een anemie veroorzaken met dezelfde fysiologische kenmerken. Bij dit type anemie gaat het meestal om een lichte anemie met een normaal MCV, maar in 25-30% van de gevallen, bijvoorbeeld bij een actieve reumatoïde artritis, gaat de anemie gepaard met een laag MCV [Sears 1992, Abshire 1996, Adamson 2001, Weiss 2005, Zarychanski 2008].

7 Vitamine B₁₂, metformine en protonpompremmers

Metformine: behandeling met metformine is geassocieerd met een verhoogde kans op vitamine B₁₂-deficiëntie (zie de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2). Metformine verstoort de absorptie van vitamine B₁₂ in het ileum. De absorptie van het vitamine B₁₂-intrinsic factor-complex is afhankelijk van de lumenale calciumconcentratie. Metformine geeft een positieve lading aan de oppervlakte van de celmembranen, waardoor ionen zoals calcium verplaatst worden en minder beschikbaar zijn.

Daardoor neemt ook de calciumafhankelijke opname van vitamine B₁₂ af.

Protonpompremmers: vitamine B₁₂ heeft maagzuur nodig om ontkoppeld te worden van voedings-eiwitten, wat een mogelijke verklaring is voor een slechtere vitamine B₁₂-absorptie bij een hoge pH. Hoewel een associatie tussen vitamine B₁₂-deficiëntie en het gebruik van protonpompremmers is beschreven bij specifieke groepen patiënten, is in geen enkel onderzoek een klinisch relevant gevolg van deze vitamine B₁₂-deficiëntie beschreven (zie de NHG-Standaard Maagklachten).

8 Risicogroepen voor hemoglobinoopathieën

Sikkelcelziekte en de heterozygote vorm sickle cell trait komen in Nederland vooral voor bij Antillianen en Surinaamse creolen, maar ook bij mensen van Turkse en Marokkaanse komaf.

Thalassaemia major en de heterozygote vorm thalassaemia minor komen vooral voor bij mensen afkomstig uit het Middellandse-Zeegebied, uit Midden- en Zuidoost-Azië en bij Surinaamse Hindoestanen en Javanen [Giordano 1998, Giordano 2000].

9 Lichamelijk onderzoek

Kenmerken die op een hematologische aandoening kunnen wijzen, zijn vergrote lymfeklieren, icterus en een vergrote lever of milt.

Karakteristieke kenmerken van een ernstig en langer bestaand weefselijzertekort zijn glossitis, cheilitis, papillaire atrofie van de tong, lepelnagels en broze brokkelige nagels [Massey 1992].

Karakteristiek voor een ernstige en langer bestaande pernecieuze anemie zijn een gladde bleke tong met verlies van papillen, verminderde pees-reflexen, afgenomen vibratiezin, geheugenstoornissen en het rombergsymptoom.

Het heeft echter geen zin om bij een patiënt met anemie lichamelijk onderzoek te doen naar de kenmerken van ijzerebrek of vitamine B₁₂-deficiëntie teneinde de oorzaak te achterhalen. Afwezigheid van de genoemde kenmerken – wat meestal het geval zal zijn bij een anemie in de huisartsenpraktijk – sluit een ijzerebrek of vitamine B₁₂-deficiëntie niet uit, en bovendien staat de betrouwbaarheid van deze kenmerken niet onomstotelijk vast.

10 Aanvullende diagnostiek

Bij de overweging om aanvullende diagnostiek te verrichten is de te behalen diagnostische winst van belang: de achterafkans op ziekte moet substantieel hoger of juist lager zijn dan de voorafkans. Bij vrouwen in de reproductieve levensfase met hevige menstrueel bloedverlies bij wie een anemie is vastgesteld is de voorafkans op een ijzerebreksanemie zodanig groot dat aanvullende diagnostiek nauwelijks diagnostische winst oplevert. Hetzelfde geldt voor een kind met een lichte anemie dat in de afgelopen maand een infectieziekte heeft doorgemaakt: ook hier zal aanvullend onderzoek nauwelijks diagnostische winst opleveren, aangezien de voorafkans dat de anemie veroorzaakt is door de infectieziekte al erg hoog is.

11 Gouden standaard voor de diagnose

De gouden standaard om het type anemie vast te stellen is cytologische beoordeling van beenmergmateriaal. Dit onderzoek is uiteraard voor de patiënt te belastend om het routinematig te laten uitvoeren. Er zijn verschillende voorstellen gedaan, soms in de vorm van diagnostische stroom-schema's, om met behulp van eenvoudiger bloed-onderzoek tot een diagnose te komen. Voor zover daarbij al sprake is van enige onderbouwing, berust deze meestal op onderzoek in ziekenhuispopulaties, waarvan de resultaten niet zonder meer te vertalen zijn naar de huisartsenpraktijk. Onderzoek van voldoende kwaliteit naar de waarde van laboratoriumbepalingen voor de diagnostiek van anemie in de huisartsenpraktijk werd niet gevonden. De gemaakte keuzes berusten op empirie en consensus.

12 Hb-bepaling in de huisartsenpraktijk

Als in de huisartsenpraktijk naar aanleiding van een consult of verzoek alleen een Hb-bepaling nodig is, wordt het Hb nogal eens bepaald in capillair bloed verkregen met een vingerprik. In de meeste praktijken zal dit gebeuren met de HemoCue® (producent: HemoCue AB, Ängelholm, Zweden). In een prospectief Nederlands onderzoek werd nagegaan of de Hb-waarde die wordt gemeten met dit veelgebruikte apparaat een goede maat is voor de veneuze Hb-waarde. In twee gezondheidscentra werd bij een groep van 58 patiënten eerst met de HemoCue® B-Hemoglobin AB fotometer de Hb-waarde bepaald in bloed uit een vingerprik, en daarna in het huisartsenlaboratorium de Hb-waarde in veneus bloed. De overeenstemming tussen beide waarden werd berekend volgens de methode van Bland en Altman. Van 2 patiënten was de afwijking tussen de beide Hb-waarden groter dan 2 standaarddeviaties (SD), van 17 patiënten was de afwijking groter dan 1 SD. De sensitiviteit van de HemoCue® was 81% (95%-BI 62 tot 100%) en de specificiteit 95% (95%-BI 88 tot 100%). In de onderzochte populatie, waarin de prevalentie van anemie 28% bedroeg, was de voorspellende waarde van een positieve HemoCue® 87%, die van een negatieve HemoCue® 93%. Deze testkenmerken maken de HemoCue in principe goed bruikbaar om de Hb-concentratie te bepalen, maar bij sommige patiënten was het verschil tussen de HemoCue®-bepaling en de veneuze Hb-waarde erg groot. Daarom concluderen de auteurs dat wanneer een betrouwbare Hb-uitslag nodig is, men beter direct een veneuze Hb-bepaling kan laten uitvoeren [Eekhof 2008].

13 Ferritine

Een overzichtsartikel van onderzoeken naar de waarde van MCV, ferritine, ijzerverzadigingspercentage, *red cell distribution width* en zinkprotoporfyrine in erythrocyten bij de diagnostiek van ijzerebreksanemie concludeert dat ferritine van deze bepalingen veruit de meest waardevolle is. De auteurs adviseren de ferritinewaarden als volgt te hanteren: waarden < 15 microg/l bevestigen de diagnose ijzerebreksanemie, waarden > 100 microg/l sluiten ijzerebreksanemie uit; bij waarden van 15-100 microg/l zijn andere gegevens nodig om tot een uitspraak te komen [Guyatt 1992].

14 Transferrine, TIJBC of ijzerverzadigingspercentage

In sommige laboratoria wordt naast of in plaats van het transferrine de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC) bepaald, dit is de ijzerbindingscapaciteit bij volledige verzadiging van het transferrine inclusief een kleine bijdrage van albumine. De gemeten waarden van de TIJBC (in termen van verlaagd, normaal of verhoogd) hebben voor de diagnostiek van anemie dezelfde betekenis als die van transferrine. Het transferrine, en dus ook de TIJBC, is verhoogd bij een toegenomen behoefte aan ijzer of bij een ijzertekort, en normaal of verlaagd bij aandoeningen die anemie door een chronische ziekte kunnen veroorzaken.

Vaak wordt ook het ijzerverzadigingspercentage opgegeven: de verhouding tussen ijzer en transferrine of TIJBC. Het ijzerverzadigingspercentage is verlaagd bij ijzerebreksanemie omdat het ijzer verlaagd en de TIJBC verhoogd is, en minder verlaagd of normaal bij anemie door een chronische ziekte.

15 eGFR

De glomerulaire filtratiesnelheid of *glomerular filtration rate* (GFR) is een maat voor de nierfunctie en kan worden bepaald door de creatinineklaring in 24-uurs urine te meten. Omdat dit belastend is voor de patiënt, wordt doorgaans volstaan met een berekende of *estimated GFR* (eGFR). De meest gebruikte formule voor deze berekening is de *modification of diet in renal disease* (MDRD)-formule, die gebaseerd is op de hoeveelheid creatinine in het bloed, leeftijd, geslacht en ras. Een andere veelgebruikte formule is de *cockcroft-gault* formule, op basis van creatininewaarde, gewicht, geslacht en

leeftijd (zie de LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek).

16 Reticulocyten

Reticulocyten zijn onrijpe erythrocyten. De rijping duurt ongeveer 3 dagen: 2 dagen in het beenmerg en 1 dag in het perifere bloed. Het aantal reticulocyten in het perifere bloed geeft een goed beeld van de erythropoëse. Een verhoogd absoluut aantal reticulocyten wijst op een toegenomen erythropoëse, een verlaagd aantal op een afgenomen erythropoëse. Een toename van het aantal reticulocyten treedt dan ook meestal op na hemolyse of bloedverlies (stijging binnen 1-2 dagen na acuut bloedverlies), maar ook tijdens een verblijf op grote hoogte en tijdens suppletie bij gebreksanemieën. Een verlaagd aantal reticulocyten is meestal het gevolg van een tekort aan bouwstoffen (ijzer, vitamine B₁₂, foliumzuur) of van een beenmergaandoening.

Een substantiële verhoging van het aantal reticulocyten kan op zichzelf aanleiding geven tot een lichte macrocytose (MCV 100-115 fl) omdat reticulocyten gemiddeld 7-10% groter zijn dan rijpe erythrocyten [Brigden 1995].

17 Diagnostiek van hemoglobinoopathieën

Afhankelijk van de methode die het laboratorium gebruikt (Hb-elektroforese of Hb-chromatografie) worden separaat het HbF en het HbA₂ bepaald. Deze bepalingen kunnen met een grote mate van zekerheid de meeste hemoglobinoopathieën aantonen dan wel uitsluiten, maar geven geen duidelijkheid over de aanwezigheid van homo- of heterozygote alfa-thalassemie. In dat geval biedt alleen DNA-onderzoek uitsluit. Alfa-thalassemie (of dragerschap) moet overwogen worden bij een HbA₂ < 2,5% (en een bloedbeeld met een laag MCV dat niet door ijzerebrek kan worden verklaard) [Giordano 2000].

18 Reflexdiagnostiek

De invulling van reflexdiagnostiek door klinisch-chemische laboratoria is gebaseerd op de LESA Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek en op de Richtlijn NKVC *reflexdiagnostiek bij anemie*, die specifiek voor de beroepsgroep is opgesteld. Laatstgenoemde richtlijn bevat minimum- en streefnormen voor de laboratoria, en laat ruimte voor regionale afspraken tussen huisartsen en laboratoria [Verboeket-Van de Venne 2012].

19 Gastro-intestinale oorzaken van ijzerebreksanemie

De veronderstelling dat ijzerebreksanemie bij mannen en bij vrouwen na de menopauze geregeld het gevolg is van chronisch bloedverlies uit een laesie in het maag-darmkanaal berust op onderzoeken bij (poli)klinische patiënten die meestal 50 jaar of ouder zijn. In deze onderzoeken werden bij 5-10% van de patiënten gastro-intestinale maligniteiten gevonden, bij 40-50% andere gastro-intestinale laesies en bij 40-50% werd geen oorzaak gevonden. In enkele onderzoeken werd de laatste groep verder gevolgd en werd de endoscopie enkele jaren later herhaald; zelden werd alsnog een maligniteit aangetroffen.

De werkgroep vond 1 onderzoek bij een populatie in een huisartsenpraktijk, onder 26 patiënten van 50 jaar en ouder met ijzerebreksanemie (Hb < 7,5 mmol/l; MCV < 80 fl; ferritine < 16 microg/l). Bij 12 patiënten trof men bij colonoscopisch en gastroscopisch onderzoek een laesie aan als mogelijke oorzaak van de ijzerebreksanemie. In één geval betrof het een carcinoom [Stellon 1997].

Ook uit gegevens van het Transitieproject blijkt dat bij oudere patiënten vaak een gastro-intestinale aandoening als oorzaak wordt gevonden. Bij patiënten van 45-65 jaar bij wie ijzerebreksanemie de ingangsklacht was, bleek in 11% een gastro-intestinale aandoening de einddiagnose. Dit cijfer nam toe tot ongeveer 20% voor de leeftijdscategorie 65-74 jaar en tot 30% voor 75 jaar en ouder [Okkes 1998].

De incidentie van gastro-intestinale maligniteiten is laag en neemt slechts langzaam toe met

de leeftijd. Er is geen onderzoek gevonden waaruit blijkt dat er een leeftijdsgrens aanwijsbaar is waarboven de incidentie significant sterker toeneemt. Op grond van deze resultaten acht de werkgroep het gerechtvaardigd om bij vrouwen na de menopauze en bij mannen ouder dan 50 jaar met ijzergebreksanemie ook zonder klachten of verschijnselen van het maag-darmkanaal aanvullend onderzoek te laten verrichten ter uitsluiting van een gastro-intestinale maligniteit.

20 Endoscopisch onderzoek

De literatuur is eensluidend van mening dat bij oudere patiënten met ijzergebreksanemie endoscopisch onderzoek naar een gastro-intestinale maligniteit gedaan moet worden. Dit standpunt berust vrijwel geheel op onderzoeken bij (poli)klinische patiëntengroepen. Bij circa 50% van de betreffende patiënten wordt met endoscopie een verklaring gevonden voor de anemie en in 6-24% betreft het een maligniteit [Droegendijk 2011, Stephens 2006, Park 2006, Khadem 2012]. De spreiding berust op verschillen in onderzoeksopzet. In alle retrospectieve onderzoeken waarin gekeken is naar de lokalisatie van de maligniteit bij een onverklaarde ijzergebreksanemie bevond de maligniteit zich aanzienlijk vaker in het colon. Daarom wordt aanbevolen met dit onderzoek te beginnen als de anamnese geen andere aanknopingspunten biedt. Wordt bij de coloscopie niets aangetroffen, dan wordt alsnog een gastroscopie geadviseerd [Stephens 2006].

21 X-colon en FOBT

De werkgroep heeft geen onderzoek gevonden naar de diagnostische waarde van röntgenopnamen van het colon bij ijzergebreksanemie.

Evenmin vond de werkgroep onderzoek van voldoende kwaliteit naar de waarde van de fecaal occultbloedtest (FOBT) om de indicatie voor endoscopie te stellen bij patiënten met ijzergebreksanemie in de huisartsenpraktijk. In een literatuuroverzicht blijken bij naar de polikliniek verwezen patiënten met klachten en bij patiënten met de diagnose coloncarcinoom de sensitiviteit en specificiteit van de Hemocculttest* voor de opsporing van coloncarcinoom respectievelijk 57-75% en 81-90% [Starmans 1994]. Deze waarden geven echter geen inzicht in de waarde van deze test bij patiënten met ijzergebreksanemie in de huisartsenpraktijk. In een onderzoek bij 70 patiënten met ijzergebreksanemie die verwezen waren voor endoscopie werden de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde van een FOBT bepaald in het kader van de opsporing van colorectale nieuwvormingen (carcinomen en poliepen) [Kepczyk 1995]. Deze waren respectievelijk 62, 61 en 55%. Verwacht mag worden dat de positief voorspellende waarde van deze test in de huisartsenpraktijk lager zal zijn, maar dat ook de negatief voorspellende waarde onvoldoende zal zijn. Op grond van het voorgaande adviseert de werkgroep de FOBT niet toe te passen.

22 Vitamine B₁₂, methylmalonzuur en homocysteïne

Met name in het overgangsgebied tussen normale en evident verlaagde vitamine B₁₂-waarden is niet goed te differentiëren tussen personen met een echte deficiëntie op weefselniveau en personen zonder deficiëntie. Methylmalonzuur en homocysteïne zijn in dat geval sensitive tests om een echte vitamine B₁₂-deficiëntie op te sporen. In een cohort van 406 patiënten met een vitamine B₁₂-deficiëntie had 98% verhoogde methylmalonzuur- en 96% verhoogde homocysteïnewaarden; beide concentraties lagen 3 SD boven het gemiddelde in de gezonde controlegroep. In dit onderzoek was vitamine B₁₂-deficiëntie gedefinieerd als een lage vitamine B₁₂-spiegel (alle patiënten hadden een vitamine B₁₂-concentratie < 150 pmol/l), hematologische afwijkingen (in 74% werd een megaloblastair beeld van het beenmerg en/of gehypersegmenteerde neutrofielen waargenomen) en een duidelijke respons op therapie (97% van de patiënten). Bij

slechts 1 patiënt waren zowel de methylmalonzuur- als de homocysteïnewaarde niet-afwijkend, hetgeen de conclusie rechtvaardigt dat niet-afwijkende waarden van zowel methylmalonzuur als homocysteïne een vitamine B₁₂-deficiëntie nageenough uitsluiten [Wiersinga 2005, Savage 1994].

Bij patiënten met een randnormaal of licht verlaagd vitamine B₁₂ ('grijs gebied') maar bij wie de huisarts desondanks blijft vermoeden dat de anemie veroorzaakt wordt door een vitamine B₁₂-deficiëntie, heeft de methylmalonzuurbepaling (mits beschikbaar) de voorkeur boven de homocysteïne-test. De volgende overwegingen spelen een rol bij deze keuze: een verhoogd homocysteïne is betrekkelijk weinig specifiek voor het aantonen van een vitamine B₁₂-deficiëntie – een verhoogd homocysteïne kan ook veroorzaakt worden door foliumzuurtekort, vitamine B₆-tekort en nierfunctieverlies –; daarnaast moet het bloed voor de homocysteïnebepaling in het laboratorium worden afgenomen omdat het monster direct geanalyseerd moet worden (zie ook het NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine B₁₂-deficiëntie).

23 Bepalingen gericht op atrofische gastritis

In het bijzonder bij ouderen met een vitamine B₁₂-tekort dient atrofische gastritis als oorzaak te worden overwogen, omdat deze kan leiden tot pernicieuze anemie. De aandoening kan worden aangetoond door bepaling van antistoffen tegen intrinsic factor en tegen pariëtale cellen, die aanwezig zijn bij respectievelijk 50% en 85% van de patiënten met atrofische gastritis [Stabler 2013, Wiersinga 2005]. De aanwezigheid van antistoffen maakt atrofische gastritis waarschijnlijk (hoge specificiteit), maar de afwezigheid ervan sluit de diagnose niet uit (lage sensitiviteit). In het laatste geval kan bepaling van het serumgastrine uitkomst bieden. Door het wegvallen van de feedbackremming door maagzuur is het serumgastrine bij 85-90% van de patiënten met atrofische gastritis verhoogd [Wiersinga 2005], maar een verhoogde waarde geldt niet als erg specifiek [Hvas 2006]. In de literatuur wordt wisselend gedacht over de wenselijkheid van het verrichten van deze bepalingen. De betekenis van onderzoek naar atrofische gastritis c.q. pernicieuze anemie lijkt vooral gelegen in het verhelderen van de prognose en de duur van de behandeling. Het beleid, levenslange behandeling met vitamine B₁₂, wordt er niet door beïnvloed (zie ook het NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine B₁₂-deficiëntie).

24 Keuze van ijzerpreparaten

Effectiviteit: de effectiviteitsonderzoeken die ten grondslag liggen aan de in Nederland tot nu toe gangbare dosering van ijzerpreparaten zijn oud (het recentste dateert van 1960), lastig of niet te achterhalen en dus niet goed te beoordelen [Sonnenberg 2008].

Dosis: tot op heden wordt voor de dosering bij volwassenen uitgegaan van 150-200 mg elementair ijzer (Fe²⁺) per dag, waarvan een groot gedeelte via de feces wordt uitgescheiden. Het is echter zeer waarschijnlijk dat ook lagere doseringen voldoende effectief zijn, zeker bij een lichte ijzergebreksanemie en bij voortzetting van de therapie nadat een normaal Hb-gehalte is bereikt. De bijwerkingen van orale ijzertherapie, vooral maag-darmklachten (misselijkheid, maagpijn, diarree, obstipatie), zijn te verwachten bij doseringen hoger dan 100 mg ferro-ijzer per dag. Ongeveer 20% van de gebruikers klaagt bij deze doseringen over bijwerkingen [Massey 1992]. De maagklachten verminderen of verdwijnen meestal als men de dosis verlaagt tot ≤ 100 mg ferro-ijzer per dag of door het ijzer tijdens of na de maaltijd in te nemen; in het laatste geval wordt een kleiner deel van het ingenomen ijzer geresorbeerd [Callender 1982]. Het optreden van diarree of obstipatie hangt niet af van de dosis.

Orale ijzerpreparaten geven een zwarte kleur aan de feces. Vloeiende preparaten kunnen een verkleuring van het gebit veroorzaken. Dat is te voorkomen door de vloeistof in te nemen via een rietje, zodat de oplossing achterin de keel terecht komt en

meteen kan worden doorgeslikt [Bushnell 1992].

Bruistabletten zouden minder maag-darmklachten veroorzaken, maar dat is (nog) niet in vergelijkend onderzoek aangetoond. Deze tabletten kunnen eveneens tandverkleuring veroorzaken. Van tabletten met gereguleerde afgifte wordt een kleiner deel opgenomen dan van normale tabletten. Om voornoemde redenen en vanwege de hogere prijs hebben deze beide tabletvormen niet de voorkeur.

De opname van ijzer wordt verbeterd door gelijktijdige inname van vitamine C en vermindert door tetracyclines (waarbij complexe verbindingen van beide medicamenten ontstaan), antacida, melk en thee.

Kosten: de aangegeven volgorde van de twee ijzerpreparaten in de hoofdstekst berust op prijsverschillen. Dat geldt ook voor de keuze voor deze twee middelen boven andere ijzerpreparaten [CvZ 2012].

25 Orale versus parenterale toediening van vitamine B₁₂, effectiviteit, dosis en kosten

De voorraad vitamine B₁₂ in het menselijk lichaam is normaliter voldoende voor 2 jaar. De dagelijkse vitamine B₁₂-behoefte is 2-5 microg. Vitamine B₁₂ kan op twee manieren door de darm worden opgenomen, actief en passief. In de actieve opname speelt intrinsic factor een rol, een enzym dat wordt aangemaakt door de pariëtale cellen in de maag en dat een complex vormt met vitamine B₁₂. Dit complex kan vervolgens in het terminale ileum worden geabsorbeerd. Daarnaast diffundeert ongeveer 1% van het vitamine B₁₂ passief door de darmwand, ook zonder de aanwezigheid van intrinsic factor, maagzuur of een functionerend terminaal ileum [Duyvendak 2009, Nilsson-Ehle 1998].

In tegenstelling tot Nederland is orale vitamine B₁₂-suppletie al vele jaren gebruikelijk in landen als Zweden en Canada, waar ongeveer 70-80% van de mensen met een vitamine B₁₂-deficiëntie op deze manier wordt behandeld. In een niet-systeematische review zijn de resultaten van 6 gerandomiseerde klinische trials terzake samengevat [Duyvendak 2009].

Effectiviteit: 2 trials uit het overzicht van Duyvendak zijn gerandomiseerde open-labeltrials waarin orale en parenterale toediening rechtstreeks vergeleken werden. In het eerste onderzoek werden 33 patiënten met pernicieuze anemie, atrofische gastritis, ileumresectie en diëtair deficiëntie geïnccludeerd, allen met een vitamine B₁₂-spiegel < 119 pmol/l en een verhoogd methylmalonzuur en/of homocysteïne. Een groep patiënten kreeg gedurende 4 maanden vitamine B₁₂ in een dosering van 2000 microg 1 dd per os, de andere groep kreeg 1000 microg intramusculair op dag 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 en 90. Bij aanvang van het onderzoek hadden in iedere groep 4 patiënten neurologische verschijnselen. Na 2 en 4 maanden waren de vitamine B₁₂-spiegels in de orale groep significant hoger dan die in de intramusculaire groep. De neurologische complicaties verdwenen geheel of gedeeltelijk in beide groepen. In dit onderzoek werden zowel van de orale als intramusculaire toedieningsvorm geen bijwerkingen vastgesteld [Kuzminski 1998]. In het tweede onderzoek werden patiënten met een megaloblastaire anemie geïnccludeerd, van wie een deel tevens neuropathie, geheugenverlies of verlies van tastzin had. De patiënten kregen gedurende 10 dagen 1000 microg vitamine B₁₂ 1 dd per os (n = 26) of intramusculair (n = 34). Deze dosering werd vervolgens in beide groepen 1 keer per week herhaald gedurende 4 weken, gevolgd door een onderhoudsbehandeling van 1 keer per maand. Op dag 0, 10, 30 en 90 werden Hb, MCV, leukocyten en trombocyten bepaald. Op dag 0 en 90 werd tevens de vitamine B₁₂-spiegel gemeten. In beide groepen werd een vergelijkbare stijging van de vitamine B₁₂-spiegel waargenomen. Ook was er een significante verbetering van de waarden van het bloedbeeld en herstelden de neurologische afwijkingen bij het merendeel van de deelnemers. Op geen van de eindpunten werd verschil in uitkomsten tussen beide groepen gevonden [Bolaman 2003]. Het gaat hier om twee relatief kleine onderzoeken met een

beperkte follow-up, maar zij lijken erop te wijzen dat orale en parenterale suppletie even effectief zijn, zowel in het verhogen van vitamine B₁₂-spiegels als op klinische eindpunten [Duyvendak 2009]. Een Cochrane-review komt op basis van dezelfde twee onderzoeken tot dezelfde conclusie: hoge orale doses vitamine B₁₂ zijn even effectief als intramusculaire toediening in het verbeteren van hematologische parameters en neurologische klachten [Vidal-Alaball 2005].

Dosis: naast de 2 genoemde trials zijn er ook verschillende onderzoeken uitgevoerd naar de dosis-effectrelatie, waaronder 4 gerandomiseerde. In deze onderzoeken blijkt de minimale effectieve orale dosering vitamine B₁₂ tussen 647 en 1032 microg per dag te liggen; de optimale dosering bij orale vitamine B₁₂-suppletie is 1000 microg per dag [Duyvendak 2009].

Kosten: twee onderzoeken laten zien dat orale toediening van vitamine B₁₂ goedkoper is dan parenterale toediening, voornamelijk doordat er minder doktersbezoeken nodig zijn [Van Walraven 2001, Vidal-Alaball 2006]. In Nederland zijn verschillende orale toedieningsvormen en sterktes van vitamine B₁₂ verkrijgbaar, al dan niet gecombineerd met bijvoorbeeld foliumzuur of pyridoxine (vitamine B₆). Orale toediening van vitamine B₁₂ wordt vooralsnog niet vergoed.

Conclusie: er is voldoende bewijs dat orale suppletie even effectief is als parenterale suppletie voor de behandeling van vitamine B₁₂-deficiëntie. Bij patiënten met anemie op basis van een vitamine B₁₂-deficiëntie heeft orale suppletie vanwege het

gebruiksgemak dan ook de voorkeur, tenzij er sprake is van slikproblemen, problemen met de therapietrouw of ernstige (neurologische) symptomen.

26 Parenterale toediening van vitamine B₁₂

Voor parenterale behandeling met vitamine B₁₂ wordt hydroxocobalamine gebruikt [Hathcock 1991, Pruthi 1994]. De genoemde dosering en behandelduur zijn gebaseerd op empirie en consensus.

27 Monitoren van ferritine en voortzetten van de ijzertherapie na normalisering van het Hb

Er staat in de literatuur weinig beschreven over het nut van het monitoren van de ferritineconcentratie tijdens ijzertherapie. Monitoren van het ferritine tijdens de behandeling wordt dan ook niet aangeraden. Op basis van consensus (internationale richtlijnen en een *best practice review* door experts) wordt geadviseerd de ijzertherapie 2-4 maanden na normalisering van het Hb voort te zetten om de ijzerreserves aan te vullen [Goddard 2011, Smellie 2006].

28 Controle na suppletie van vitamine B₁₂ of foliumzuur

Zowel bij megaloblastaire anemie ten gevolge van vitamine B₁₂-deficiëntie als bij anemie ten gevolge van foliumzuurdeficiëntie zal het Hb-gehalte 10-20 dagen na de start van de hydroxocobalamine-respectievelijk foliumzuursuppletie stijgen. Na 4-5 dagen treedt bovendien een stijging van het aantal reticulocyten op. Het aantal reticulocyten bereikt

ongeveer op dag 7 zijn hoogste waarde (reticulocyten-crisis) [Babior 2001].

29 Gelijktijdig suppleren van foliumzuur en vitamine B₁₂

Van oudsher wordt aangenomen dat bij een foliumzuurdeficiëntie een vitamine B₁₂-deficiëntie moet worden uitgesloten voordat men met foliumzuursuppletie start. Bij een gelijktijdige foliumzuur- en vitamine B₁₂-deficiëntie zou foliumzuursuppletie namelijk neurologische afwijkingen kunnen veroorzaken als gevolg van de vitamine B₁₂-deficiëntie, of reeds aanwezige afwijkingen kunnen verergeren. De werkgroep raadt daarom aan altijd gelijktijdig foliumzuur en vitamine B₁₂ te bepalen. Als beide deficiënties aanwezig zijn, kan men naast de foliumzuursuppletie tegelijk de vitamine B₁₂-toediening starten [Dickinson 1995].

30 Transfusie-indicatie

Transfusie van erytrocyten kan ook bij niet-acuut bloedverlies eerder geïndiceerd zijn bij patiënten met beperkte cardiopulmonale compensatiemogelijkheden of bij wie risicofactoren aanwezig zijn (volgens de zogeheten 4-5-6-regel) [Haas 2011].

LITERATUUR

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org.

Abshire TC. The anemia of inflammation: A common cause of childhood anemia. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:623-37.

Adamson JW. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. London: Mc Graw-Hill, 2001.

Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.

Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. London: McGraw-Hill, 2001.

Bolaman Z, Kadikoylu G, Yuksele V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25:3124-34.

Brigden ML. A systematic approach to macrocytosis: Sorting out the causes. *Macrocytosis* 1995;97:171-86.

Bushnell FK. A guide to primary care of iron-deficiency anemia. *Nurse Pract* 1992;17:68, 71-68, 74.

Callender ST. Treatment of iron deficiency. *Clin Haematol* 1982;11:327-38.

Childs F, Aukett A, Darbyshire P, Ilett S, Livera LN. Dietary education and iron deficiency anaemia in the inner city. *Arch Dis Child* 1997;76:144-7.

CvZ. Farmacotherapeutisch Kompas 2012. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, 2012. <http://www.fk.cvz.nl/>.

Dickinson CJ. Does folic acid harm people with vitamin B12 deficiency? *QJM* 1995;88:357-64.

Droogendijk J, Beukers R, Berendes PB, Tax MG, Sonneveld P, Levin MD. Screening for gastrointestinal malignancy in patients with iron deficiency anemia by general practitioners: an observational study. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1105-10.

Duyvendak M, Veldhuis GJ. Vitamine B12-suppletie liever oraal dan parenteraal. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:B485.

Eekhof JA, Groeneveld Y. Bepaling van de hemoglobineconcentratie met de HemoCue in de huisartsenpraktijk: bruikbaar, maar niet volledig betrouwbaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2294-7.

Fischbacher C, Bhopal R, Patel S, White M, Unwin N, Alberti KG. Anaemia in Chinese, South Asian, and European populations in Newcastle upon Tyne: cross sectional study. *BMJ* 2001;322:958-9.

Giordano PC, Harteveld CL. Hemoglobinoopathieën in Nederland. *Huisarts Wet* 1998;41:290-4.

Giordano PC, Breuning MH. Van gen naar ziekte: van hemoglobinegenen naar thalassemie en sikkelcelanemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1910-3.

Giordano PC, Bouva MJ, Harteveld CL. A confidential inquiry estimating the number of patients affected with sickle cell disease and thalassemia major confirms the need for a prevention strategy in the Netherlands. *Hemoglobin* 2004;28:287-96.

Giordano PC, Harteveld CL. Preventie van erfelijke hemoglobinoopathieën in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:2137-41.

Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-16.

Guyatt GH, Oxman AD, Ali M. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992;7:145-53.

Haas FJLM, Van Rhenen DJ, De Vries RRP, Overbeeke MAM, Novotny VMJ, Henny CHP, et al. Richtlijn bloedtransfusie. Utrecht: CBO, 2011. <http://www.diliguide.nl/document/2903/bloedtransfusie-update.html>, geraadpleegd juli 2014.

Hathcock JN, Troendle GJ. Oral cobalamin for treatment of pernicious anemia? *JAMA* 1991;265:96.

Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology: Macrocytic anaemias. *BMJ* 1997;314:430-3.

Hooijkaas H, Mohrmann K, Smeets LC, Souverein JHM, Tax GHM. Handboek medische laboratoriumdiagnostiek. Houten: Pregel, 2013.

Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency: an update. *Haematologica* 2006;91:1506-12.

Kepczyk T, Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 1995;40:1283-9.

Khadem C, Scott IA, Klein K. Evaluation of iron deficiency anaemia in tertiary hospital settings: room for improvement? *Intern Med J* 2012;42:658-64.

Kirkeby OJ, Fossum S, Risoe C. Anaemia in elderly patients: Incidence and causes of low haemoglobin concentration in a city general practice. *Scand J Prim Health Care* 1991;9:167-71.

Kuzminski AM, Del Gaudio EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-8.

Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973-6.

Massey AC. Microcytic anemia: Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 1992;76:549-66.

McGrath K. Treatment of anaemia caused by iron, vitamin B12 or folate deficiency. *Med J Aust* 1989;151:693-7.

Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:39-69.

Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling: Implications for therapy. *Drugs Aging* 1998;12:277-92.

NIVEL. Wie heeft welke gezondheidsproblemen? Incidenties en prevalenties [internet]. Utrecht: Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, 2014. <http://www.nivel.nl/NZR/wie-heeft-welke-gezondheidsproblemen>, geraadpleegd juli 2014.

Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose: Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.

Park DI, Ryu SH, Oh SJ, Yoo TW, Kim HJ, Cho YK, et al. Significance of endoscopy in asymptomatic premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 2006;51:2372-6.

Provan D, Weatherall D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet* 2000;355:1260-8.

Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994;69:144-50.

- Savage DC, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96:239-46.
- Sears DA. Anemia of chronic disease. *Med Clin North Am* 1992;76:567-79.
- Sherry B, Mei Z, Md RY. Continuation of the decline in prevalence of anemia in low-income infants and children in five states. *Pediatrics* 2001;107:677-82.
- Smellie WS, Forth J, Bareford D, Twomey P, Galloway MJ, Logan EC, et al. Best practice in primary care pathology: review 3. *J Clin Pathol* 2006;59:781-9.
- Sonnenberg M. Te weinig ijzer en ijzersupplementen (2008). Utrecht: UPPER, 2008. <http://www.projects.science.uu.nl/wewipharm/geneesmiddelen/publicaties/PUG0801.pdf>, geraadpleegd juli 2014.
- Stabler SP. Clinical practice: Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
- Starmans R, Muris JWM, Fijten GH, Pop P, Crebolder HFJM, Knottnerus JA. Testen op bloed in de faeces: De diagnostische waarde van de tests op occult bloed in de faeces bij screening en naar aanleiding van klachten. *Huisarts Wet* 1994;37:57-65.
- Stellon AJ, Kenwright SE. Iron deficiency anaemia in general practice: presentations and investigations. *Br J Clin Pract* 1997;51:78-80.
- Stephens MR, Hopper AN, White SR, Jugool S, Stratford R, Lewis WC, et al. Colonoscopy first for iron-deficiency anaemia: a Numbers Needed to Investigate approach. *QJM* 2006;99:389-95.
- Van Walraven C, Austin P, Naylor CD. Vitamin B12 injections versus oral supplements: How much money could be saved by switching from injections to pills? *Can Fam Physician* 2001;47:79-86.
- Verboeket-Van de Venne WPHG, Oosterhuis WP, Keuren JFW, Ulenkate HJLM, Leers MPG. Richtlijn NVKC Reflexdiagnostiek bij anemie. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, 2012. http://www.nvkc.nl/kwaliteitsborging/documents/richtlijn_anemie_def.pdf, geraadpleegd juli 2014.
- Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004655.
- Vidal-Alaball J, Butler CC, Potter CC. Comparing costs of intramuscular and oral vitamin B12 administration in primary care: a cost-minimization analysis. *Eur J Gen Pract* 2006;12:169-73.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
- Wiersinga WJ, De Rooij SE, Huijmans JG, Fischer C, Hoekstra JB. De diagnostiek van vitamine B12-deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2789-94.
- WHO. Nutritional anaemias: Report of a WHO group of experts. Geneva: World Health Organisation, 1972. Technical report series no. 503. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_503.pdf, geraadpleegd juli 2014.
- Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ* 2008;179:333-7.