

# NHG-Standaard Anemie

Van Wijk MAM, Mel M, Muller PA, Silverentand WGJ, Pijnenborg L, Kolnaar BGM. *Huisarts Wet* 2003;46(1):21-9.

## Inleiding

De NHG-Standaard Anemie geeft richtlijnen voor diagnostiek en beleid bij patiënten bij wie een te laag hemoglobine (Hb) is vastgesteld. De indicatiestelling voor de bepaling van het Hb valt buiten het bestek van deze standaard. De standaard adviseert om bij de beoordeling of het Hb te laag is uit te gaan van de referentiewaarden die het regionale huisartsenlaboratorium hanteert.<sup>1-3</sup> Voor diagnostiek en beleid bij anemie tijdens een zwangerschap wordt verwezen naar de NHG-Standaard Zwangerschap en kraambed,<sup>4</sup> tenzij een oorzaak wordt vermoed die geen verband houdt met de zwangerschap. Anemie kan het gevolg zijn van een grote verscheidenheid aan aandoeningen. Met het oog op het diagnostisch beleid is in deze standaard voor de indeling van anemieën uitgegaan van het gemiddelde celvolume van de erytrocyt (MCV: *mean corpuscular volume*). Op grond hiervan worden micro-, macro- en normocytaire anemieën onderscheiden.<sup>5</sup> De op grond van hun inci-

## 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.

dentie belangrijkste microcytaire anemieën zijn de ijzerebreksanemie en de 'anemie door een chronische ziekte'.<sup>6</sup> Steeds vaker zal een microcytaire anemie – vooral de milde vorm<sup>7</sup> – het gevolg zijn van dragerschap van een thalassemie doordat het deel van de bevolking dat een allochtone achtergrond heeft, toeneemt.<sup>8</sup> Naar schatting is 2 tot 10% van de allochtone bevolking drager van deze en andere hemoglobinopathieën, afhankelijk van de herkomst en het type defect. De belangrijkste macrocytaire anemieën zijn die ten gevolge van vitamine-B<sub>12</sub>-gebrek (met name de pernicieuze anemie) en foliumzuurgebrek. Een normocytaire anemie is meestal een ijzerebreksanemie in het beginstadium of een 'anemie door een chronische ziekte'.

In ongeveer negen van de tien nieuwe gevallen van anemie in de huisartsenpraktijk stelt de huisarts de diagnose ijzerebreksanemie; in de overige gevallen is er meestal sprake van een andere gebreksanemie, met name een anemie door vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie. De incidentie van ijzerebreksanemie in de huisartsenpraktijk is 6 per 1000 patiënten per jaar. De aandoening wordt ongeveer viermaal vaker bij vrouwen vastgesteld dan bij mannen. Dit verschil doet zich vooral voor in de leeftijdsperiode van 15 tot 50 jaar; in die periode wordt bij mannen zelden een ijzerebreksanemie vastgesteld. De incidentie van de overige gebreksanemieën in de huisartsenpraktijk is ongeveer 0,5 per 1000 patiënten per jaar. Deze anemieën worden vrijwel uitsluitend bij ouderen aangetroffen.<sup>9</sup>

Bij zuigelingen en jonge kinderen zal een anemie meestal te herleiden zijn tot een verminderde ijzerinname en -resorptie of tot een gestoord ijzermetabolisme; voornaamste oorzaak hiervan is de op die leeftijd vaak optredende luchtweg- en gastro-intestinale infecties. Bij premenopauzale vrouwen wordt een anemie meestal veroorzaakt door overvloedig vaginaal bloedverlies of door een verhoogde behoefte aan ijzer tijdens de zwangerschap. Op oudere leeftijd is naast ijzerebrek ook vaak een chronische ziekte de oorzaak van een anemie. In geval van een ijzerebreksanemie is bij deze leeftijdsgroep in de regel nader onderzoek nodig ter uitsluiting van een gastro-intestinale maligniteit.

## Achtergronden

### Microcytaire anemie

Een ijzerebreksanemie wordt verreweg het

vaakst aangetroffen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Bij vrouwen na de menopauze en bij mannen is deze anemie vaak het gevolg van chronisch bloedverlies in het maagdarmlkanaal.<sup>10-11</sup> Bij de diagnostiek speelt het ferritine een belangrijke rol; het is het voornaamste opslageiwit voor ijzer en kan in het serum bepaald worden. Onder normale omstandigheden heeft het gehalte van het ferritine in het serum een goede correlatie met de ijzervoorraad in het lichaam. Een verlaging van dit eiwit kan alleen veroorzaakt worden door ijzerebrek.

Verondersteld wordt dat de '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. Maar het precieze mechanisme is onbekend. De belangrijkste aandoeningen die dit type anemie kunnen veroorzaken, zijn chronische inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis (met meestal een microcytaire anemie tot gevolg), chronische infectieziekten (zowel micro- als normocytair) en maligniteiten (meestal normocytair, tenzij de maligniteit gepaard gaat met chronisch bloedverlies waardoor een microcytaire ijzerebreksanemie ontstaat). Maar ook na een acute infectie kan het ijzermetabolisme gedurende enkele weken gestoord zijn met een daling van het Hb als gevolg. Bij een 'anemie door een chronische ziekte' gaat het meestal om een milde anemie. Omdat ferritine een 'acute-fase-eiwit' is – een eiwit waarvan het gehalte in het serum toeneemt bij ontstekingsprocessen – kan bij dit type anemie het ferritinegehalte toch normaal en zelfs verhoogd zijn, ook al is er tevens sprake van ijzerebrek. Bepaling van het transferrine kan er dan toe bijdragen te achterhalen of er ook ijzerebrek bestaat. Transferrine is het eiwit dat in bloed het ijzer transporteert. Bij dragerschap van hemoglobinopathie (vooral bij thalassemie minor, zelden bij sikkelceldragschap) kan een – meestal milde – microcytaire anemie ontstaan.

### Macrocytaire anemie

Bij een macrocytaire anemie gaat het meestal om een megaloblastaire anemie, in het merendeel van de gevallen door een vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie, soms door een foliumzuurtekort.<sup>12</sup> De belangrijkste oorzaak van de megaloblastaire anemie ten gevolge van vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie is een auto-immuunmediëerde atrofische gastritis. Hierbij zijn antistoffen aanwezig tegen de

door de pariëtale cellen van de maagwand geproduceerde *intrinsic factor* (noodzakelijk voor opname van vitamine B<sub>12</sub>, de *extrinsic factor*) en/of tegen de pariëtale cellen zelf van de maag. Deze anemie wordt van oudsher pernicioze anemie genoemd. Minder vaak voorkomende oorzaken van vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie zijn een (sub)totale maagresectie en malabsorptie van vitamine B<sub>12</sub> door aandoeningen van de dunne darm (coeliakie, ziekte van Crohn). Een vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie door dieetfactoren kan alleen ontstaan bij een dieet waarin voedsel van dierlijke oorsprong volledig ontbreekt (veganisme). De voorraad vitamine B<sub>12</sub> van het lichaam is voldoende om enkele jaren op te teren.

Een megaloblastaire anemie door een foliumzuurtekort is meestal het gevolg van een deficiënte voeding bij alcoholmisbruik.

#### Normocytaire anemie

De eerdergenoemde anemieën zijn in eerste instantie vrijwel allemaal normocytair; bij enkele blijft de anemie vaak normocytair, met name de anemie door een chronische ziekte ten gevolge van maligniteiten en sommige chronische infectieziekten. Daarnaast kan dit type anemie onder meer het gevolg zijn van chronische nierinsufficiëntie, chronische leverziekten (beide vooral door een verminderde aanmaak van erythropoëtin), beenmergaandoeningen en recent acuut bloedverlies.

### Richtlijnen diagnostiek

#### Anamnese

De huisarts gaat na of vraagt het volgende:

- Is er sprake van recent bloedverlies (plaats, ernst), met inbegrip van bloeddonaties? Bij premenopauzale vrouwen wordt bovendien gevraagd naar overvloedig vaginaal bloedverlies (zie NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies<sup>13</sup>).
- Is er sprake van een afwijkend voedingspatroon (veganisme; deficiënte voeding bij bijvoorbeeld overmatig alcoholgebruik)?
- Behoort de patiënt tot een risicogroep voor thalassemie? Is de patiënt op de hoogte van erfelijke vormen van anemie bij eerste- en tweedegraads familieleden?<sup>8</sup>
- Bij kinderen: is er sprake van in de voorafgaande maand doorgemaakte infectieziekten?

Bij de oudere patiënt vraagt de huisarts ter opsporing van gastro-intestinale maligniteiten het volgende:

- Zijn er maagklachten? Is er sprake van algehele malaise; (bloedig) braken;

gevoel dat het eten niet wil zakken; melaena?

- Heeft de patiënt buikpijn; bloedverlies bij defecatie; onbedoeld gewichtsverlies (5% gewichtsverlies binnen 1 maand of 10% binnen 6 maanden)? Komen colorectale maligniteiten voor bij eerstegraads familieleden, en zo ja, op welke leeftijd zijn deze ontstaan?

Zie bij een bevestigend antwoord op een of meer van deze vragen de NHG-Standaarden Maagklachten of Prikkelbare Darm Syndroom voor het verdere beleid bij het vermoeden van een gastro-intestinale maligniteit.<sup>14</sup>

De huisarts gaat na of de patiënt een aandoening heeft – of de afgelopen maand heeft gehad – die een ‘anemie door een chronische ziekte’ tot gevolg kan hebben.<sup>6</sup>

#### Lichamelijk onderzoek

Bij een matig ernstige of ernstige anemie (Hb < 6,0 mmol/l bij vrouwen en kinderen, < 6,5 mmol/l bij mannen)<sup>7</sup> of bij algehele malaise gaat de huisarts na of er sprake is van: icterus, vergrote lymfeklieren (hals, oksels, liezen), een vergrote lever of milt.<sup>15</sup> Bij de oudere patiënt (ongeveer vanaf 50 jaar)<sup>16</sup> onderzoekt de huisarts de buik om gastro-intestinale maligniteiten op te sporen door middel van inspectie, auscultatie en palpatie; ook verricht hij een rectaal toucher.

#### Aanvullend onderzoek<sup>17</sup>

Bij een premenopauzale vrouw met overvloedig vaginaal bloedverlies gaat de huisarts er in eerste instantie van uit dat dit bloedverlies en het ijzeregebrek als gevolg daarvan de oorzaken zijn van de anemie.<sup>18</sup>

Bij een kind met een milde anemie dat in de voorafgaande maand een infectieziekte heeft doorgemaakt, beschouwt de huisarts in eerste instantie de anemie als een gevolg van die infectie. Indien een maand later het Hb niet genormaliseerd is, het kind niet behoort tot een risicogroep voor thalassemie en geen aandoening heeft die een ‘anemie door een chronische ziekte’ tot gevolg kan hebben, gaat de huisarts er vervolgens van uit dat ijzeregebrek de oorzaak van de anemie is.

In alle andere gevallen, en indien ijzersuppletie bij bovengenoemde patiënten ondanks adequate inname (en bij normaal vaginaal bloedverlies) niet het gewenste resultaat heeft (zie later), laat de huisarts in het laboratorium het Hb en MCV bepalen. Tevens laat hij in de volgende gevallen extra bepalingen doen (*algoritme*):<sup>19</sup>

- bij een normocytaire of microcytaire anemie (MCV < 100 fl) wordt het serumferritine bepaald;

- bij een normocytaire anemie (80 < MCV < 100 fl) én serumferritine > 15 µg/l worden reticulocyten, leukocyten, trombocyten en LDH bepaald;
- bij een microcytaire anemie én bij serumferritine > 15 µg/l én als de patiënt behoort tot een risicogroep voor (dragerschap van) thalassemie wordt Hb-elektroforese of chromatografie uitgevoerd;<sup>20</sup>
- bij een normocytaire of microcytaire anemie én bij serumferritine > 15 µg/l én als de patiënt een aandoening heeft – of de afgelopen maand gehad heeft – die een ‘anemie door een chronische ziekte’ tot gevolg kan hebben, worden serumijzer en transferrine bepaald;<sup>21</sup>
- bij een macrocytaire anemie (MCV > 100 fl) worden reticulocyten,<sup>22</sup> leukocyten, trombocyten, vitamine B<sub>12</sub>, foliumzuur en LDH bepaald.

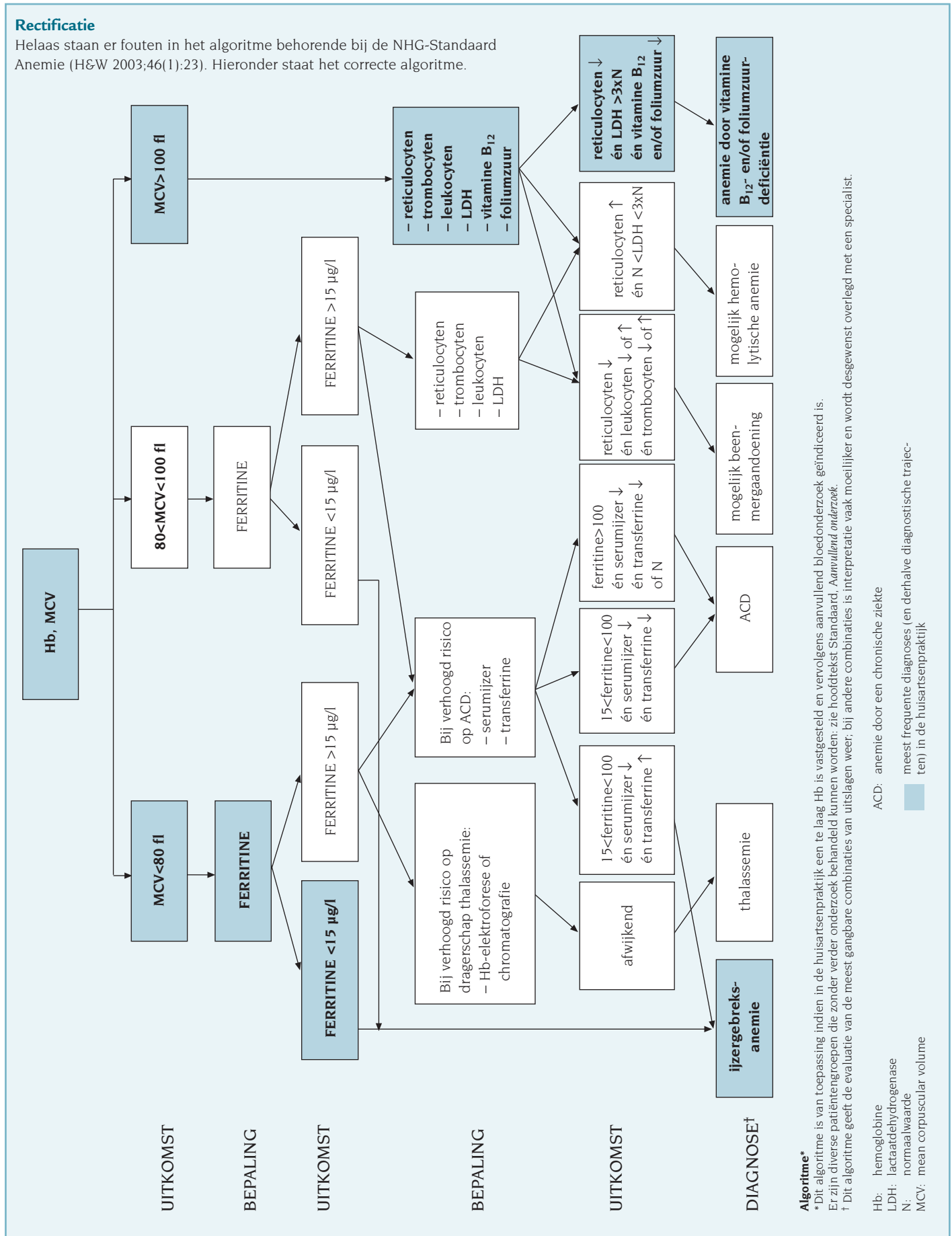
#### Evaluatie

De uitslagen van het bloedonderzoek worden als volgt geïnterpreteerd.

- Een normocytaire of microcytaire anemie en serumferritine < 15 µg/l wijst op een ijzeregebreksanemie. Als het serumferritine > 100 µg/l bedraagt, is een ijzeregebreksanemie zeer onwaarschijnlijk.<sup>23</sup>
- Bij een normocytaire of microcytaire anemie bij patiënten die een aandoening hebben of de afgelopen maand hebben gehad die een ‘anemie door een chronische ziekte’ tot gevolg kan hebben, én een serumferritine > 15 µg/l maar < 100 µg/l, een verlaagd serumijzer en een verhoogd transferrine, is sprake van een ijzeregebreksanemie. Wanneer deze patiënten een serumferritine > 15 µg/l hebben, maar < 100 µg/l, een verlaagd serumijzer en een verlaagd transferrine, is een ‘anemie door een chronische ziekte’ zeer waarschijnlijk. Ook bij een serumferritine > 100 µg/l, een verlaagd serumijzer en een normaal of verlaagd transferrine is dit het geval.
- Bij een normocytaire of macrocytaire anemie, een verlaagd aantal reticulocyten en een afwijkend aantal leukocyten en trombocyten is mogelijk sprake van een beenmergaandoening (myelodysplasie, leukemie).
- In het geval van een macrocytaire anemie, een verlaagd aantal reticulocyten, een verhoogd LDH (vanaf 3x de referentiewaarde) en een verlaagd vitamine B<sub>12</sub> of foliumzuur is er sprake van een megaloblastaire anemie ten gevolge van een deficiëntie van vitamine B<sub>12</sub> of foliumzuur.
- Een normocytaire of macrocytaire anemie, een verhoogd aantal reticulocyten

## Rectificatie

Helaas staan er fouten in het algoritme behorende bij de NHG-Standaard Anemie (H&W 2003;46(1):23). Hieronder staat het correcte algoritme.

**Algoritme\***

\*Dit algoritme is van toepassing indien in de huisartsenpraktijk een te laag Hb is vastgesteld en vervolgens aanvullend bloedonderzoek geïndiceerd is.

Er zijn diverse patiëntengroepen die zonder verder onderzoek behandeld kunnen worden: zie hoofdtekst Standaard, *Aanvullend onderzoek*.

† Dit algoritme geeft de evaluatie van de meest gangbare combinaties van uitslagen weer; bij andere combinaties is interpretatie vaak moeilijker en wordt desgewenst overlegd met een specialist.

Hb: hemoglobine

LDH: lactaatehydrogenase

N: normaalwaarde

MCV: mean corpuscular volume

ACD: anemie door een chronische ziekte

meest frequente diagnoses (en derhalve diagnostische trajecten) in de huisartsenpraktijk

en een verhoogd LDH (tot 3x de referentiewaarde) wijst mogelijk op een hemolytische anemie.

Bij een normocytair of microcytair anemie bij een patiënt die een aandoening heeft of de afgelopen maand heeft gehad die een 'anemie door een chronische ziekte' tot gevolg kan hebben, en serumferritine >15 µg/l, maar <100 µg/l, een verlaagd serumijzer en een normaal transferrine blijft het onduidelijk of de anemie mede wordt veroorzaakt door ijzerebrek. Bij het verdere beleid wordt dan in eerste instantie uitgegaan van een ijzerebreksanemie; bij een oudere patiënt overlegt de huisarts met of verwijst naar een internist.

Bij de oudere patiënt met ijzerebreksanemie waarvoor overvloedig vaginaal bloedverlies geen verklaring (meer) kan zijn, moet de huisarts verder onderzoek doen naar de oorzaak van het ijzerebrek. Dit onderzoek is in eerste instantie gericht op het uitsluiten van een maligniteit van het maagdarmkanaal. De huisarts laat hiervoor eerst een sigmoidoscopie verrichten, bij een normale uitslag gevolgd door een X-colon en indien hierop evenmin afwijkingen worden gezien, een gastroscopie (bij maagklachten eerst gastroscopie, dan sigmoidoscopie); de huisarts kan ook direct doorverwijzen naar de internist of gastro-enteroloog. Het testen van feces op occult bloed wordt niet aanbevolen omdat dit geen toegevoegde waarde heeft bij het bovenstaande beleid.<sup>24</sup> Indien de Hb-elektroforese of chromatografie op dragerschap van een thalassemie wijst, of indien de patiënt drager blijkt te zijn van het sikkelcelgen, en er bestaat een kinderwens, adviseert de huisarts dat ook de partner van de patiënt zich laat screenen op dragerschap van een hemoglobinoopathie. Wanneer het om een kind met anemie gaat en dit kind drager blijkt te zijn van thalassemie of sikkelcelziekte, en de ouders nog meer kinderen willen, adviseert de huisarts de ouders zich te laten screenen.

Als de Hb-elektroforese of chromatografie geen uitsluitel geeft over aan- of afwezigheid van thalassemie of als er sprake blijkt te zijn van een andere hemoglobinoopathie (anders dan dragerschap van thalassemie of sikkelcelanemie), overlegt de huisarts met de internist of hematoloog of aanvullend onderzoek aangewezen is, en zo ja, welk onderzoek.

In geval van een (ernstige) anemie en icterus (zie ook de NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen<sup>25</sup>), vergrote lever of vergrote lymfeklieren, is het vermoeden van een hemolytische anemie of een maligniteit gerechtvaardigd. De huisarts verwijst de patiënt naar kinder-

arts, internist, gastro-enteroloog of hematoloog.

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 een specialist.

### Richtlijnen beleid

#### Voorlichting en adviezen

Indien een huisarts bij een patiënt een te laag Hb vaststelt, legt hij uit dat het bij bloedarmoede (anemie) gaat om een tekort aan zuurstoftransporterende rode bloedkleurstof in het bloed. Hieraan kunnen velerlei oorzaken ten grondslag liggen; meestal betreft het ijzertekort door bloedverlies. Het verdere beleid is erop gericht de meest aannemelijke oorzaak te behandelen of zo nodig eerst precies de oorzaak te achterhalen en dan te behandelen.

Gebrekkige voeding is in Nederland in de regel niet de oorzaak van bloedarmoede. Indien de huisarts bij een anemie door ijzer-, vitamine-B<sub>12</sub>- of foliumzuurgebrek toch vermoedt dat deze door een gebrekkige voeding veroorzaakt wordt, bijvoorbeeld bij veganisme, geeft hij voorlichting over goede voeding. Als de tekorten ontstaan zijn door een toegenomen behoefte, bijvoorbeeld bij sterke groei, geeft hij het advies in de voeding de nadruk te leggen op ijzer-, vitamine-B<sub>12</sub>- of foliumzuurrijke voedingsproducten.<sup>10,12</sup> Voor deze voorlichting en adviezen over voeding kan de huisarts verwijzen naar een diëtist(e). Bij een milde anemie kan geprobeerd worden te volstaan met deze aanpassingen van de voeding.

Wanneer de patiënt drager is van erfelijke bloedarmoede (meestal thalassemie of sikkelcelanemie), legt de huisarts uit dat de lichte anemie die hierbij soms optreedt in de regel weinig of geen klachten geeft. Deze anemie kan niet overgaan in de anemie die voorkomt bij de ernstige vormen van deze aandoeningen. Behandeling met ijzer heeft geen zin. Indien er sprake is van een kinderwens (bij de patiënt zelf of, indien het een kind betreft, bij de ouders) is het van groot belang om te weten of de partner ook drager is (respectievelijk beide ouders ook drager zijn) van erfelijke bloedarmoede. Is dat het geval, dan is er een kans van 1 op 4 dat er een kind met een ernstige vorm van erfelijke bloedarmoede wordt geboren, met weinig of geen vooruitzichten op genezing. Zo nodig maakt de huisarts gebruik van voorlichtingsmateriaal.<sup>26</sup>

*Medicamenteuze behandeling bij ijzerebreksanemie*  
Naast behandeling – indien mogelijk – van

de achterliggende oorzaak vindt ijzersuppletie plaats.

Bij *volwassenen* is de eerste keus ferrofumaraatabletten 200 mg (= 65 mg ferro), 3 maal daags halve tablet; bij inname tijdens of na de maaltijd 3 maal daags 1 tablet. De tweede keus bij volwassenen is ferrogluconaatdrank 69,4 mg/ml (= 8 mg ferro/ml): 6 ml 3 maal daags.<sup>27</sup>

Eerste keus bij *kinderen* is ferrofumaraatabletten 65 mg (= 22 mg ferro) of suspensie 20 mg/ml (= 6,4 mg ferro/ml) in een dosering van 2 tot 4 mg ferro per kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 doses. Dit komt overeen met:

3 – 12 maanden:	0,5 – 2 ml	3 dd
1 – 3 jaar:	1 – 3 ml	3 dd
3 – 10 jaar:	2 – 5 ml	3 dd
10 – 15 jaar:	4 – 8 ml	3 dd of 1 tablet (65 mg) 3 dd

Tweede keus bij kinderen is ferrogluconaatdrank 69,4 mg/ml (= 8 mg ferro/ml):

3 – 12 maanden:	0,5 – 2 ml	3 dd
1 – 3 jaar:	1 – 2 ml	3 dd
3 – 10 jaar:	1 – 4 ml	3 dd
10 – 15 jaar:	3 – 6 ml	3 dd

Laat de ijzerpreparaten bij voorkeur op een lege maag innemen en, bij suspensie of drank, bij voorkeur met een rietje ter voorkoming van tandverkleuring.

Bij het ontstaan van maagklachten adviseert de huisarts inname na de maaltijd of met een lagere frequentie of lagere dosis per (frequentere) inname. Daarna wordt geleidelijk de dosis verhoogd naar de normale dosis en de frequentie teruggebracht tot de normale frequentie van driemaal per dag. Melk en thee verminderen de resorptie van ijzer, vitamine C bevordert deze.<sup>27</sup>

Inname van ijzer in de vorm van tabletten met gereguleerde afgifte wordt niet aanbevolen.<sup>27</sup>

Parenterale toediening dient slechts overwogen te worden als orale toediening niet mogelijk is, niet verdragen wordt of niet effectief is gebleken en er geen twijfel bestaat over ijzerebrek als oorzaak van de anemie. Ijzerpreparaten voor intramusculaire toediening zijn niet meer in de handel. Voor de intraveneuze toediening van ijzer verwijst de huisarts de patiënt naar de internist.<sup>28</sup>

#### Controles

Controleer bij orale ijzertoeediening het Hb 4 weken na de start van de therapie en vervolgens als 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 uitblijven of te traag herstel van het Hb-

gehalte dienen de volgende oorzaken te worden overwogen:

- niet-adequate inname van de medicijnen;
- interactie met andere medicijnen (tetracyclines, antacida, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, protonpompremmers);
- niet-opgeheven zijn van de achterliggende oorzaak, zoals blijvend bloedverlies of malabsorptie;
- (deels) foutieve diagnose: het betreft toch geen of niet alleen een ijzergebreksanemie.

Nadat een normaal Hb-gehalte is bereikt, dient de orale therapie 8 tot 12 weken voortgezet te worden ter aanvulling van de ijzerreserves.

#### Medicamenteuze behandeling bij macrocytaire anemie door vitamine-B<sub>12</sub>- of foliumzuurdeficiëntie

Bij vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie geeft de huisarts 10 intramusculaire injecties hydroxocobalamine van 1 mg met een interval van ten minste 3 dagen; daarna 1 mg eenmaal per 2 maanden.

Indien de oorzaak van de deficiëntie niet te herstellen is, zoals bij pernicioze anemie, dient de therapie levenslang voortgezet te worden.<sup>29</sup>

Bij foliumzuurdeficiëntie schrijft de huisarts foliumzuurtabletten voor, 0,5 mg 1 maal daags. De toediening kan 6 tot 12 weken nadat het Hb-gehalte is genormaliseerd, worden gestaakt, mits de oorzaak van de deficiëntie is weggenomen.<sup>30</sup>

#### Controles

Controleer het Hb na 4 weken en vervolgens nog eenmaal na 4 tot 6 weken.<sup>31</sup> Na 4 weken mag een stijging van het Hb verwacht worden van ten minste 10%.

#### Verwijzing

De huisarts verwijst de patiënt naar een kinderarts, internist of hematoloog in de volgende gevallen.

- Bij een ernstige anemie (Hb <5 mmol/l) wordt verwezen met het oog op een bloedtransfusie; huisarts en internist dienen – ook bij een matig ernstige anemie – de leeftijd, comorbiditeit, aanwezigheid van klachten en de (vermoedelijke) oorzaak van de anemie mee te wegen bij het nemen van een besluit hierover.
- Een oudere patiënt met een chronische aandoening die een ‘anemie door een chronische ziekte’ kan veroorzaken, wordt doorverwezen, als het ondanks het geadviseerde laboratoriumonderzoek onduidelijk blijft of de anemie (mede) wordt veroorzaakt door ijzergebrek.

- Als de huisarts een hemolytische anemie (anders dan dragerschap voor thalassemie of sikkelcelanemie) of maligne aandoening vermoedt, wordt de patiënt doorverwezen.
- Een patiënt die drager is van thalassemie of sikkelcelanemie én een partner heeft die drager is, én een kinderswangerschap heeft, wordt doorverwezen naar één van de klinisch genetische centra voor verder onderzoek en begeleiding. Dit geldt ook voor de ouders van een kind dat drager blijkt te zijn, indien beide ouders ook drager blijken te zijn.
- Als herstel van de anemie uitblijft, ondanks adequate suppletie therapie bij ijzergebreksanemie of anemie ten gevolge van vitamine -B<sub>12</sub>- of foliumzuurdeficiëntie, verwijst de huisarts de patiënt door.

Indien bij een oudere patiënt met ijzergebreksanemie nader onderzoek geïndiceerd is ter uitsluiting van een maligniteit van het maagdarmlkanaal, verwijst de huisarts deze door naar een internist of gastro-enteroloog, indien hij dit onderzoek niet in eigen beheer kan of wil laten doen.

In geval van een ‘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. Indien de ‘anemie door een chronische ziekte’ mogelijk het gevolg is van een onlangs – in de voorafgaande maand – doorgemaakte aandoening waarvan de patiënt inmiddels hersteld is, controleert de huisarts na één maand het Hb. Indien dat dan nog verlaagd is, overlegt de huisarts alsnog met een specialist.

#### Totstandkoming

In december 1999 startte een werkgroep van vier huisartsen met het opstellen van een ontwerpstandaard Anemie. Medio 2002 werd dit ontwerp voor commentaar naar vijftig aselect gekozen huisartsen uit het NHG-ledenbestand gestuurd. Er werden 31 commentaarformulieren retour ontvangen. Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten dr. R.E. Brouwer, hematoloog, dr. J.J. Uil, gastro-enteroloog, dr. I.M. Appel, kinderarts, dr. P.C. Giordano, klinisch geneticus, dr. H.J. Adriaansen, arts klinische chemie, dr. L.O.M.J. Smithuis, klinisch chemicus, dr. M. Eskes namens de redactie van het Diagnostisch Kompas, en M.J. Swart-Zuijderduijn namens het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Naamsvermelding als referent betekent niet dat iedere referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft. In september 2002 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie. De begeleiding van de werkgroep en de eindredactie was in handen van dr. B.G.M. Kolnaar, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschapsbeleid.

© 2003 Nederlands Huisartsen Genootschap

#### Noot 1

In de huisartsenpraktijk wordt het Hb vrijwel zonder uitzondering bepaald in capillair bloed verkregen met een vingerprik. De zodanig gemeten waarden liggen gemiddeld 0,14 mmol/l lager dan bij bepaling van het Hb in veneus bloed.<sup>1</sup> In de huisartsenpraktijk gebruikt men meestal een Sicca-, Spencer- of Compurmeter. De meetfouten van deze Hb-meters verschillen nauwelijks en liggen bij correcte uitvoering rond de 0,2 mmol/l.<sup>2</sup> Desalniettemin adviseert de werkgroep om indien bij een te lage Hb-waarde verder bloedonderzoek in een laboratorium geïndiceerd is (zie *Aanvullend onderzoek*) het Hb daarbij opnieuw te laten bepalen. Zie voor richtlijnen voor de uitvoering en voor het bewaken van de betrouwbaarheid van de Hb-meting in de eigen praktijk de NHG-Standaard Bloedonderzoek.<sup>1</sup>

1 Dinant GJ, Van Wijk MAM, Janssens HJEM, Somford RG, De Jager CJ, Beusmans GHM, et al. NHG-Standaard Bloedonderzoek: algemene principes en uitvoering in eigen beheer. In: Thomas S, Geijer RMM, Van der Laan JR, Wiersma TJ, redactie. NHG-Standaarden voor de huisarts deel II. Utrecht: Bunge, 1996:84-93.

2 Van der Ros N, Nauta JJP. De nauwkeurigheid van kleine Hb-meters. Huisarts Wet 1988;31:285-7.

#### Noot 2

Er is sprake van anemie wanneer de hemoglobineconcentratie lager is dan de ondergrens van de referentiewaarden. De WHO geeft de volgende referentiewaarden voor de aanwezigheid van anemie:<sup>1</sup>

Kinderen <1/2 jaar <6,2 mmol/l	Kinderen 1/2 – 6 jaar <6,8 mmol/l	Kinderen 6 – 14 jaar <7,5 mmol/l
Mannen <8,1 mmol/l	Vrouwen <7,5 mmol/l	Zwangeren <6,8 mmol/l

Naast deze WHO-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 men op grond van bevolkingsonderzoek inzicht heeft in de verdeling van het Hb onder de eigen bevolking en aan die gegevens de referentiewaarden aanpast. De werkgroep adviseert de referentiewaarden te gebruiken die het regionale huisartsenlaboratorium hanteert.

1 World Health Organization: Nutritional anaemias. Technical report series no. 503. Geneva: WHO Publications, 1972.

#### Noot 3

Uitkomsten van Hb-bepalingen volgen een natuurlijke spreiding. Een licht verlaagd Hb-gehalte (in combinatie met een normocytair bloedbeeld) hoeft derhalve niet in alle gevallen pathologisch te zijn. Bij situaties met een volumetoename van het plasma (graviditeit, decompensatio cordis, levercirrose en dergelijke) kan bij een lichte verlaging van het Hb-gehalte (verduunningseffect) de diagnose anemie ten onrechte gesteld worden; het tegenovergestelde gebeurt wanneer indikking van het plasmavolume heeft plaatsgevonden (gebruik van diuretica, uitdroging e.d.), waarbij ondanks een normaal Hb-gehalte toch sprake kan zijn van een anemie.

#### Noot 4

Oldenzil JH, Flikweert S, Giesen PHJ, Lo Fo Wong SH, Vissers GWM, Morshuis RHL, et al. NHG-standaard Zwangerschap en kraambed. In: Thomas S, Geijer RMM, Van der Laan JR, Wiersma TJ, redactie. NHG-Standaarden voor de huisarts deel II. Utrecht: Bunge, 1996:305-22.

#### Noot 5

Deze morfologische indeling naar gemiddelde grootte van de erythrocyt kent zijn beperkingen: sommige oorzaken kunnen in meer hoofdgroe-

pen worden ingedeeld. In feite begint vrijwel ieder type anemie (door welke oorzaak dan ook) normocytair.

In de literatuur wordt ook veelvuldig een indeling naar pathofysiologische oorzaak gehanteerd met een indeling in drie hoofdcategorieën: verminderde aanmaak, verhoogde afbraak en acuut bloedverlies.

Onderstaand overzicht combineert beide indelingswijzen.

### Microcytaire anemie

#### Verminderde aanmaak:

- tekort bouwstoffen: ijzergebreksanemie
    - bloedverlies
      - menstruaties
      - gastro-intestinaal
        - maligniteit
        - gastritis door NSAID-gebruik
        - ulcus pepticum
        - oesofagitis
        - ziekte van Crohn
        - colitis ulcerosa
      - donorschap
      - operatie
      - trauma
    - verminderde opname: atrofische gastritis, coeliakie
    - tekort in voeding: ouderen; veganisme
    - toegenomen behoefte: groei (1-2- en 11-15-jarigen); zwangerschap
  - gestoorde inbouw van ijzer in hemoglobine: 'anemie door een chronische ziekte', vooral door inflammatoire aandoeningen, maar ook door chronische infecties en acute (recidiverende) infecties; sideroblastische anemie
  - afwijkende Hb-aanmaak: thalassemie minor
- Verhoogde afbraak:**
- afwijkende Hb-aanmaak: thalassemie major

### Macrocytaire anemie

#### Verminderde aanmaak:

- tekort bouwstoffen
  - vitamine B<sub>12</sub>-tekort
    - verminderde opname: pernecieuze anemie; dunne-darmaandoening
    - tekort in voeding: veganisme
  - foliumzuurtekort
    - verminderde opname: coeliakie, dunne-darmaandoening
    - toegenomen behoefte: zwangerschap
    - tekort in voeding (geen groene bladgroenten)
    - geneesmiddelen (o.a. anticonvulsiva), overmatig alcoholgebruik
- overmatig alcoholgebruik (directe werking op beenmerg)
- leveraandoeningen, hypothyreoïdie (mechanisme deels onbekend)
- beenmergaandoeningen (myelodysplasie, leukemie)

#### Verhoogde afbraak:

- hemolytische anemieën (andere dan hemoglobopathie)

### Normocytair anemie

Stadium voorafgaand aan micro- of macrocytaire anemie door bovengenoemde aandoeningen. Tegelijkertijd bestaan van een aandoening die een microcytaire anemie en een aandoening die een macrocytaire anemie veroorzaakt.

#### Verminderde aanmaak:

- gestoorde inbouw van ijzer in hemoglobine: 'anemie door een chronische ziekte' vooral door maligniteiten, maar ook door chronische infecties en acute (recidiverende) infecties
- chronische nierinsufficiëntie
- chronische leveraandoeningen
- beenmergaandoeningen

#### Verhoogde afbraak:

- afwijkende Hb-aanmaak: sikkelcelziekte
- hemolytische anemieën (andere dan hemoglobopathie)

#### Acuut bloedverlies

### Noot 6

Men treft in de literatuur verschillende benamingen aan voor de 'anemie door een chronische ziekte': onder andere 'ontstekingsanemie' en 'anemie der chronische ziekten' in de Nederlandstalige literatuur, 'anaemia of chronic disease' (ACD), 'anaemia of acute and chronic inflammation or infection' en 'anaemia of inflammation' in de Engelstalige literatuur. Talrijke aandoeningen kunnen dit type anemie veroorzaken, met een chronisch ontstekingsproces (in welke mate van ernst dan ook) als gemeenschappelijk kenmerk. De belangrijkste (op grond van de frequentie waarmee zij voorkomen) zijn reumatoïde artritis, chronische infectieziekten (onder andere osteomyelitis, endocarditis) en maligne aandoeningen. Anders dan de naam van dit type anemie doet vermoeden kunnen echter ook acute ontstekingen (zoals virale en bacteriële luchtweg-, urineweg- en maagdarminfecties) tijdelijk een anemie veroorzaken met dezelfde fysiologische kenmerken als die van de 'anemie door een chronische ziekte'.

Bij dit type anemie gaat het meestal om een lichte normocytair anemie, maar in 25 tot 30% van de gevallen is de anemie microcytair, bijvoorbeeld bij een actieve reumatoïde artritis.<sup>1-3</sup>

- 1 Sears DA. *Anemia of chronic disease*. *Med Clin North Am* 1992;76:567-79.
- 2 Abshire TC. *The anemia of inflammation. A common cause of childhood anemia*. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:623-37.
- 3 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.

### Noot 7

In de literatuur wordt met *milde anemie* meestal een anemie aangeduid waarbij het Hb niet lager is dan 6,0 mmol/l bij vrouwen en kinderen ouder dan een half jaar en niet lager dan 6,5 mmol/l bij mannen. Met een ernstige anemie wordt meestal een anemie met Hb-waarden lager dan 5,0 mmol/l bedoeld; bij tussenliggende waarden is er sprake van een matig ernstige anemie.

### Noot 8

De hemoglobinoopathieën behoren tot de erfelijke hemolytische anemieën; hiertoe behoren ook de zeer zeldzame anemieën ten gevolge van defecten in de erythrocytmembraan (sferocytose, elliptocytose) en de anemieën door defecten in de erythrocytenzymen (onder andere G6PD- en pyruvaatkinasedeficiëntie). De hemoglobinoopathieën, die autosomaal recessief overerven, berusten op afwijkingen in de hemoglobinesynthese. Men onderscheidt structuurdefecten en expressiedefecten. Bij structuurdefecten is er sprake van afwijkende globineketens; bij expressiedefecten zijn de globineketens normaal, maar worden deze in mindere mate aangemaakt.

Hemoglobinoopathieën door expressiedefecten worden thalassemieën genoemd, met onderscheid naar alfa- en bèthalassemieën, afhankelijk van het onvoldoende aanmaken van alfa- of bètaglobineketens. Van deze aandoeningen is op grond van prevalentie en ernst in Nederland de bèthalassemie het belangrijkste, van de hemoglobinoopathieën door structuurdefecten de sikkelcelanemie. De homozygote vormen van deze aandoeningen (bèthalassaemia major respectievelijk sikkelcelziekte) komen in Nederland zelden voor en vrijwel uitsluitend bij allochtonen, maar wel in toenemende mate omdat ons land steeds meer mensen telt met een allochtone achtergrond (momenteel ongeveer 15% van de totale bevolking). Eind 1992 waren er in Nederland 128 kinderen met sikkelcelziekte en 31 met thalassaemia major bekend bij de kinderartsen. Alle kinderen waren van allochtone afkomst.<sup>1</sup> Geschat wordt dat in ons land jaarlijks inmiddels ten minste 40 kinderen met deze aandoeningen worden geboren.<sup>2</sup> Beide aandoeningen gaan meestal al vanaf het eerste levensjaar gepaard met ernstige

morbiditeit en betekenen een sterke beperking van de levensverwachting.

Sikkelcelziekte en de heterozygote vorm (sikkelcel-trait) komen in Nederland vooral voor bij Antillianen en Surinaamse Creolen, maar ook bij Turkse en Marokkaanse immigranten.

Thalassaemia major en de heterozygote vorm thalassaemia minor komen vooral voor bij personen uit het Middellandse-Zeegebied en Midden- en Zuidoost-Azië en bij Surinaamse Hindoestanen en Javanen.<sup>2,3</sup>

Bij een drager van het sikkelcelgen is slechts de helft of minder van de globineketens afwijkend. Dit veroorzaakt in het algemeen geen klachten of anemie en beschermt tegen ernstige gevolgen van malaria tropica. Hemolyse treedt uitsluitend op bij zeer zware lichamelijke inspanning, ernstige uitdroging of ernstige hypoxie (bijvoorbeeld op grote hoogte of tijdens anesthesie). Ook thalassaemia minor geeft in het algemeen geen klachten, maar soms wel een milde microcytaire anemie. Dit is vooral het geval als de verlagings van de intracellulaire Hb-concentratie (MCH) – die het gevolg is van de verminderde aanmaak van alfa- en bètaglobineketens – en de soms bestaande lichte hemolyse onvoldoende gecompenseerd worden door de verhoogde aanmaak van erythrocyten (vooral bij foliumzuurtekort). Naar schatting is 4 tot 10% van de recente allochtone bevolking (eerste tot en met derde generatie; geïmmigreerd vanaf ongeveer 1960) en 2 tot 4% van de niet-recente allochtone bevolking drager van de betreffende genen (globaal 1 op 15; naast 0,05 – 0,1% van de autochtone bevolking).

Bij een screeningsonderzoek bij zwangeren die op een Amsterdamse polikliniek gecontroleerd werden, bleek 5,4% draagster te zijn van sikkelcelziekte. De dragerschappercentages voor de Surinaamse en Afrikaanse vrouwen waren 12 respectievelijk 15,7. Van 85% van deze draagsters werden de pasgeborenen gescreend op sikkelcelziekte. Van hen had 9% sikkelcelziekte en 40% was drager van deze aandoening.<sup>8</sup>

Ander onderzoek naar het voorkomen van deze aandoeningen bij de verschillende etnische groepen in Nederland in het algemeen en bij patiënten met anemie in het bijzonder werd niet gevonden. Bovengenoemde schattingen berusten op onderzoeken in de landen van herkomst, maar worden bemoeilijkt door regionale verschillen binnen die landen. Een duidelijke uitspraak over de voorafkans op een dergelijke aandoening bij een patiënt uit een bepaalde etnische groep met of zonder anemie is niet mogelijk.

In Nederland is al geruime tijd een discussie gaande over voor- en nadelen van een landelijke invoering van screening – in ieder geval bij risicogroepen – op dragerschap van hemoglobinoopathieën (bijvoorbeeld op adolescentenleeftijd of preconceptioneel bij paren met kinderwens, dan wel in de vorm van prenatale diagnostiek) om het aantal kinderen dat met deze aandoeningen wordt geboren terug te brengen.<sup>2-6</sup> Ook is neonatale screening voorgesteld op sikkelcelziekte bij de risicopopulatie<sup>7</sup> alsook nader onderzoek naar dragerschap bij patiënten met een microcytair bloedbeeld (met of zonder anemie) zonder ijzerdeficiëntie, en bij partner en familieleden van de patiënt, indien dragerschap is gebleken. Ten behoeve van laatstgenoemde aanpak wordt de huisarts een belangrijke rol toebedacht.<sup>2,3</sup> Momenteel is in Nederland – in tegenstelling tot Engeland en de meeste Zuid-Europese landen – geen van deze preventiestrategieën ingevoerd. De werkgroep is van mening dat het niet op de weg van het NHG ligt om hier een beslissing over te nemen, maar op die van de overheid in overleg met betrokken beroepsgroepen. Vooralsnog adviseert zij de huisarts om alleen bij een microcytaire anemie aanvullend onderzoek naar thalassemie te laten verrichten – althans indien de patiënt behoort tot een risicogroep voor deze aandoening, en het niet vrijwel zeker is, dat er sprake is van ijzergebrek (serumferritine > 15 µg/l; (zie *Aanvullend onderzoek*)).

- 1 Rengelink-van der Lee JH, Schulpen TWJ, Beemer FA. Incidentie en prevalentie van hemoglobinopathieën bij kinderen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1498-1501.
- 2 Giordano PC, Breuning MH. Van gen naar ziekte, van hemoglobinegenen naar thalassemie en sikkelcelanemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1910-3.
- 3 Giordano PC, Harteveld CL. Hemoglobinopathieën in Nederland. De rol van de huisarts bij dragerschapsgenotiek en preventie. *Huisarts Wet* 1998;41:290-5.
- 4 Spit AWM, Schulpen TWJ, Bernini LF. Hemoglobinopathieën in Nederland; is screening bij buitenlandse vrouwen wenselijk? *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:869-71.
- 5 Van Rhee MA, Holm JP, Niermeyer MF. Dragerschapsonderzoek naar hemoglobinopathieën: de Nederlandse situatie vergeleken met de Engelse. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:996-7.
- 6 Schulpen TWJ, Van der Lee JH, Van der Most van Spijk MW, Beemer FA. Screening op dragerschap van hemoglobinopathieën in Nederland niet opportuun. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1019-22.
- 7 Wierenga KJ. Neonatale screening op sikkelcelziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:184-7.
- 8 Heijboer H, Van den Tweel XW, Peters M, Knuist M, Prins J, Heymans HSA. Een jaar neonatale screening op sikkelcelziekte in het Emma Kinderziekenhuis/Academisch Medisch Centrum te Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;45:1795-9.

### Noot 9

De incidentie- en prevalentiecijfers zijn afkomstig uit registratieprojecten in Nederlandse huisartsenpraktijken.<sup>1-3</sup> Kirkeby et al. bepaalden het Hb bij alle patiënten van 70 jaar en ouder die in hun huisartsenpraktijk gedurende 8 maanden op het spreekuur kwamen of bij wie een visite werd afgelegd (n=530). Bij 14% bleek sprake te zijn van anemie; deze groep werd nader geanalyseerd: bij ruim 6% ging het om 'anemie door een chronische ziekte', bij 3% om ijzergebreksanemie, bij 3% om nierinsufficiëntie, bij één patiënt betrof het pernecieuze anemie en bij 2% werd geen oorzaak gevonden.<sup>4</sup> Screeningsonderzoek in de open populatie geeft een beter beeld van het voorkomen van anemie. Bij screening van bijna 25.000 inwoners van de VS in de periode 1988 tot 1994 bleek de prevalentie het hoogst bij peuters (3%) en (niet-zwangere) vrouwen in de vruchtbare leeftijd (5%).<sup>5</sup> Een ander bevolkingsonderzoek in de VS bij kinderen van 1 tot 6 jaar die merendeels uit lagere sociale klassen kwamen, liet hogere cijfers zien (4 tot 7%).<sup>6</sup> Deze cijfers waren de helft tot driekwart lager dan die van bevolkingsonderzoeken 15 jaar eerder in dezelfde regio's bij dezelfde leeftijdsgroep en van andere bevolkingsonderzoeken in de jaren zeventig. De daling wordt toegeschreven aan de indertijd gestarte verstrekking van met ijzer verrijkte voeding aan kinderen uit de lagere klassen (melkpoeder voor kinderen die geen borstvoeding kregen, en meelproducten). Prevalentiecijfers van Britse steden zijn aanmerkelijk hoger: bij screening op anemie bij kinderen in Birmingham in 1995 bleek 19% van de blanke en 28% van de kinderen van Aziatische of Afro-Caribische afkomst een te laag Hb te hebben.<sup>7</sup> Hetzelfde was het geval bij 8% van de Europese en 20% van de Aziatische vrouwen van 25 tot 75 jaar in Newcastle upon Tyne.<sup>8</sup> Resultaten van onderzoek naar voorkomen van anemie in de open populatie in Nederland werden niet gevonden; derhalve is niet duidelijk of anemie ook in zo hoge mate voorkomt bij lagere sociale klassen of immigranten in Nederlandse steden.

- 1 Van der Velden J, De Bakker DH, Claessens AAMC, Schellevis FG. Een nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Basisrapport: Morbiditeit in de huisartspraktijk. Utrecht: NIVEL, 1991.
- 2 Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-lanssen ALM, redactie. Ziekten in de huisartspraktijk. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999.
- 3 Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar

diagnose. *Bussum: Coutinho*, 1998.

- 4 Kirkeby OJ, Fossum S, Rise C. Anemia in elderly patients. Incidence and causes of low hemoglobin concentration in a city general practice. *Scand J Prim Health Care* 1991;9:167-71.
- 5 Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973-6.
- 6 Sherry B, Mei Z, Yip R. Continuation of the decline in prevalence of anemia in low-income infants and children in five states. *Pediatrics* 2001;107:677-82.
- 7 Childs F, Aukett MA, Darbyshire P, Ilett S, Livera LN. Dietary education work and iron deficiency anemia in the inner city. *Arch Dis Child* 1997;76:144-7.
- 8 Fischbacher C, Bhopal R, Patel S, White M, Unwin N, Alberti KGM. Anemia in Chinese, South Asian, and European populations in Newcastle upon Tyne: cross sectional study. *BMJ* 2001;322:958-9.

### Noot 10

Het lichaam van een volwassen man bevat ongeveer 3 tot 5 gram ijzer.<sup>1</sup> Ongeveer 70% bevindt zich in het hemoglobine in de erythrocyten; een zeer geringe hoeveelheid ijzer 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. In het spierweefsel bevindt zich 5 tot 10% als myoglobine-ijzer.<sup>2</sup> Als de levensduur van een erythrocyt op ongeveer 100 dagen wordt gesteld is de dagelijkse behoefte aan ijzer voor de aanmaak van nieuwe erythrocyten bij een hoeveelheid van 2 tot 2,5 gram ijzer in alle erythrocyten tezamen, 20 tot 25 mg. Het grootste gedeelte hiervan wordt geleverd door hergebruik.

Een volwassen man verliest dagelijks ongeveer 0,5 tot 1 mg ijzer via urine en zweet en door celverlies via huid en darmen. Bij een menstruerende vrouw is dit gemiddeld 1,5 tot 3 mg; dit komt neer op een gemiddeld maandelijks bloedverlies van 30 ml (=15 mg ijzer).<sup>3</sup>

Normaal wordt 5 tot 10% van het in de voeding aanwezige ijzer (dagelijks gemiddeld 15 mg) opgenomen (duodenum, proximale jejunum); dit percentage stijgt tot maximaal circa 30% bij een ijzerdeficiëntie. Een dagelijks verlies van minstens 10 ml bloed (5 mg ijzer) leidt dus tot een negatieve ijzerbalans en (verdere) afname van de ijzervoorraad.<sup>3</sup>

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 tot 15 mg in het derde trimester.<sup>4</sup>

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

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

- 1 Massey AC. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 1992;76:549-66.
- 2 Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-94.
- 3 Provan D, Weatherall D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet* 2000;355:1260-8.
- 4 McGrath K. Treatment of anaemia caused by iron, vitamin B<sub>12</sub> or folate deficiency. *Med J Aust* 1989;151:693-7.

### Noot 11

De veronderstelling dat ijzergebreksanemie bij vrouwen na de menopauze en bij mannen geregeld het gevolg is van chronisch bloedverlies uit een laesie in het maagdarmkanaal, berust merendeels op onderzoeken bij (poli)klinische patiënten van meestal 50 jaar en ouder. Globaal

werden daarbij bij 5 tot 10% van de patiënten gastro-intestinale maligniteiten gevonden, bij 40 tot 50% andere gastro-intestinale laesies en bij 40 tot 50% werd geen oorzaak gevonden. In enkele onderzoeken werd de laatste groep verder gevolgd en werd de endoscopie enkele jaren later herhaald; zelden werd alsook een maligniteit aangetroffen.

Er werd één onderzoek bij een populatie in een huisartsenpraktijk gevonden. Bij 12 van 26 patiënten (50 jaar en ouder) met ijzergebreksanemie (Hb<7,5 mmol/L; MCV<80 fl; ferritine <16 microg/L) werd bij colonoscopisch en gastroscopisch onderzoek een laesie gevonden als mogelijke oorzaak van de ijzergebreksanemie. In één geval betrof het een carcinoom.<sup>1</sup>

Ook uit gegevens van het Transitieproject blijkt dat bij oudere patiënten vaak een gastro-intestinale aandoening als oorzaak wordt gevonden. Bij patiënten in de leeftijdscategorie 45-65 jaar bij wie ijzergebreksanemie de ingangsklacht was, bleek in 11% van de gevallen een gastro-intestinale aandoening de einddiagnose. Dit cijfer nam toe tot ongeveer 20% voor de leeftijdscategorie 65-74 en tot 30% voor 75 jaar en ouder.<sup>2</sup>

Op grond van deze resultaten acht de werkgroep het gerechtvaardigd om bij vrouwen na de menopauze en bij oudere mannen met ijzergebreksanemie ook zonder klachten of verschijnselen van het maagdarmkanaal aanvullend onderzoek te laten verrichten ter uitsluiting van een gastro-intestinale maligniteit.

- 1 Stellan AJ, Kenwright SE. Iron deficiency anaemia in general practice: presentations and investigations. *Br J Clin Pract* 1997;51:78-80.
- 2 Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. *Bussum: Coutinho*, 1998.

### Noot 12

De macrocytaire anemieën veroorzaakt door vitamine-B<sub>12</sub>- of foliumzuurdeficiëntie zijn megaloblastaire anemieën, genoemd naar de typische megaloblasten die in groten getale in het beenmerg en soms in het bloed voorkomen. De andere macrocytaire anemieën zijn normoblastair.<sup>1</sup> Foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> zijn noodzakelijk voor de synthese van onder andere nucleïnezuuren (DNA). Een tekort aan één van deze stoffen heeft het eerst gevolgen voor het beenmerg waar een snelle celdeling plaatsvindt. Vitamine B<sub>12</sub> speelt tevens een rol bij het instandhouden van de myelinescheden van zenuwvezels. Bij een deficiëntie kunnen op den duur algehele (spier)zwakte, een gladde tong en neurologische stoornissen optreden (prikkelingen in en gevoelloosheid van voeten en handen; verschijnselen van een gecombineerde strengziekte). Deze kunnen aan het ontstaan van een anemie voorafgaan. De ernst van de anemie correspondeert niet met de ernst van deze stoornissen.

Vitamine B<sub>12</sub> komt uitsluitend voor in voeding van dierlijke herkomst. De resorptie vindt vooral plaats in het distale ileum. Een voorwaarde hiervoor is dat er in de maag binding van vitamine B<sub>12</sub> aan *intrinsic factor* plaatsvindt. In de lever bevindt zich een grote voorraad, waardoor een deficiëntie niet snel optreedt.

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 tot 4 maanden) een tekort kan ontstaan.

- 1 Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ* 1997;314:430-3.
- 2 Little DR. Ambulatory management of common forms of anemia. *Am Fam Physician* 1999;59:1598-604.

### Noot 13

Meijer LJ, Zwart S, Wemekamp H, Boukes FS, Burgers JS. NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies. In: Geijer RMM, Burgers JS, Van der Laan JR, Wiersma TJ, Rosmalen CFH, Thomas S, redactie. NHG-Standaarden voor de huisarts deel 1. Utrecht: Bunge, 1999:340-8.

**Noot 14**

Numans ME, De Wit NJ, Geerdes RHM, Muris JWM, Starms R, Postema Pñ, et al. NHG-Standaard Maagklachten. In: Thomas S, Geijer RMM, Van der Laan JR, Wiersma Tj, redactie. NHG-Standaarden voor de huisarts deel II. Utrecht: Bunge, 1996:211-23. Van der Horst HE, Meijer JS, Muris JWM, Sprij B, Visser FMPB, Romeijnders ACM, et al. NHG-Standaard Prikkelbare Darm Syndroom. Huisarts Wet 2001;44:58-65.

**Noot 15**

Vergrote lymfeklieren, icterus en een vergrote lever of milt kunnen wijzen op de aanwezigheid van een hematologische aandoening. Karakteristieke kenmerken van ernstig en langer bestaand weefselijzertekort zijn: glossitis, cheilitis, papillaire atrofie van de tong, lepelnagels en broze brokkelige nagels.<sup>1</sup> Karakteristieke kenmerken van een ernstige en langer bestaande pernecieuze anemie zijn: een gladde bleke tong met verlies van papillen, verminderde peesreflexen, afgenomen vibratiezin, geheugenstoornissen en een positieve Romberg. Het heeft geen zin onderzoek naar deze kenmerken te doen bij een patiënt met anemie om de oorzaak te achterhalen. Enerzijds sluit afwezigheid van deze kenmerken – wat meestal het geval zal zijn bij een anemie in de huisartsenpraktijk – een ijzerebrek of vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie zeker niet uit, en anderzijds is twijfel gerechtvaardigd over de betrouwbaarheid van het onderzoek naar deze kenmerken.

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

**Noot 16**

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 aanwezig is waarboven de incidentie significant sterker toeneemt. Op grond van consensus en mede omdat de meeste onderzoeken uitgevoerd zijn bij de leeftijdsgroep vanaf 50 jaar, stelt de werkgroep voor om in ieder geval bij patiënten vanaf 50 jaar met ijzerebrek (zonder andere klachten of verschijnselen die een gastro-intestinale maligniteit doen vermoeden) aanvullend onderzoek te doen om deze maligniteiten uit te sluiten.

**Noot 17**

De gouden standaard om het type anemie vast te stellen is de cytologische beoordeling van beenmergmateriaal. Dit onderzoek is uiteraard te belastend voor de patiënt om routinematig te laten uitvoeren. Verschillende voorstellen, soms in de vorm van algoritmes, zijn gedaan om met behulp van eenvoudiger bloedonderzoek deze diagnostiek uit te voeren. Als daarbij al sprake is van onderbouwing, berust deze meestal op onderzoek uitgevoerd bij ziekenhuispopulaties, waarvan de resultaten niet zonder meer te vertalen zijn naar de huisartsenpraktijk. Goed onderzoek naar de waarde van laboratoriumbepalingen voor de diagnostiek van anemie in de huisartsenpraktijk werd niet gevonden. De gemaakte keuzes berusten op empirie en consensus.

**Noot 18**

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 als gevolg van het gebruik van een diagnostische test. Zo lijkt het gerechtvaardigd om bij premenopauzale vrouwen met overvloedig vaginaal bloedverlies bij wie anemie is vastgesteld, te volstaan met een proefbehandeling met ferrofumarate, zonder aanvullende diagnostiek naar de oorzaak van de anemie. De voorafkans op een ijzerebrek is bij deze vrouwen dusdanig groot dat aanvullende diagnostiek zelden diagnostische winst zal opleveren.

**Noot 19**

Verschillende laboratoria bieden de huisarts de mogelijkheid om zich bij het aanvragen van laboratoriumonderzoek – voor het opsporen of uitsluiten van verschillende aandoeningen of voor controles – te laten leiden door een zogeheten Probleemgeoriënteerd Aanvraagformulier. Bij de meeste laboratoria komt de inhoud van dit formulier overeen met die van het landelijk Probleemgeoriënteerd Aanvraagformulier dat met medewerking van het NHG is ontwikkeld.<sup>1</sup> Deze formulieren hebben een probleemgeoriënteerde opzet waarmee de bepalingen trapsgewijs worden uitgevoerd. De werkgroep adviseert de huisarts om indien deze mogelijkheid bestaat, hiervan gebruik te maken. De richtlijnen van deze standaard volgen die van het landelijk Probleemgeoriënteerd Aanvraagformulier bij anemie. De verschillen komen voort uit een verdere nuancering.

De belangrijkste zijn de volgende. Zo staat in het Probleemgeoriënteerd Aanvraagformulier het advies om indien er bij een normo- of microcytaire anemie kans is op een 'anemie door een chronische ziekte', tegelijk met – dus onafhankelijk van de waarde van – het serumferritine, meteen ook serumijzer en transferrine te bepalen. In de standaard wordt geadviseerd om deze bepalingen niet te doen bij serumferritine <15 µg/l, dus wanneer de anemie zeker (ook) het gevolg is van ijzerebrek. Daarnaast staat in de standaard het advies om bij een microcytaire anemie én bij serumferritine > 15 µg/l én als de patiënt behoort tot een risicogroep voor (dragerschap van) thalassemie, een Hb-elektroforese of chromatografie te laten verrichten. In het Probleemgeoriënteerd Aanvraagformulier wordt dit advies niet gegeven. De huisarts kan om praktische redenen overwegen bepalingen niet achtereenvolgens, maar gelijktijdig te laten uitvoeren; het kan bijvoorbeeld niet mogelijk zijn om bepalingen alsnog, afhankelijk van de uitslagen van eerdere bepalingen, te laten uitvoeren met bloed dat daarvoor al bij de eerste afname wordt bewaard ('spijtsersum'). Aangezien ijzerebrek anemie het meest voorkomt, is in een dergelijk geval gelijktijdige bepaling van Hb, MCV en serumferritine het meest aangewezen.

Smithuis LOMJ, Haan GJH, Van der Laan JR, Pekelharing JM, Rikken SAJJ, Rutten WPF. Wetenschappelijke verantwoording van het landelijk model van een probleemgeoriënteerd aanvraagformulier voor laboratoriumonderzoek door huisartsen. Ned Tijdschr Klin Chemie 2000;25(special).

**Noot 20**

Afhankelijk van de methode die het laboratorium gebruikt (Hb-elektroforese of chromatografie) worden separaat het HbF en het HbA<sub>2</sub> bepaald. Met deze bepalingen kunnen met grote mate van zekerheid de meeste hemoglobinoopathiën worden aangetoond dan wel uitgesloten. Op deze wijze kan echter geen duidelijkheid verkregen worden over de aanwezigheid van (dragerschap van) een alfathalassemie. Dit type hemoglobinoopathie dient overwogen te worden bij een HbA<sub>2</sub> lager dan 2,5% (en een microcytaire bloedbeeld dat niet door ijzerebrek kan worden verklaard). Giordano PC, Harteveld CL. Basisprotocol voor laboratoriumdiagnostiek van hemoglobinoopathiedragerschap ten behoeve van preventie. Ned Tijdschr Klin Chem 2000;25:84.

**Noot 21**

In sommige laboratoria wordt naast of in plaats van het transferrine de totale ijzerbindingscapaciteit (TIBC) bepaald. Dit is de volledige ijzerbindingscapaciteit van het transferrine met een kleine bijdrage van albumine. De betekenis van de gemeten waarden van de TIBC – in termen van verlaagd, normaal of verhoogd – zijn voor de diagnostiek van anemie dezelfde als die van transferrine. Het transferrine en dus ook de TIBC zijn verhoogd bij een toegenomen behoefte aan ijzer of bij een ijzertekort, en normaal of verlaagd bij aandoeningen die een 'anemie door een

chronische ziekte' kunnen veroorzaken. Vaak wordt ook het ijzerverzadigingspercentage opgegeven: de verhouding tussen serumijzer en transferrine of TIBC. Dit is verlaagd bij ijzerebrek anemie omdat het serumijzer verlaagd en de TIBC verhoogd is en minder verlaagd of normaal bij 'anemie door een chronische ziekte'.

**Noot 22**

Reticulocyten zijn onrijpe erythrocyten. De rijping duurt ongeveer drie dagen: twee dagen in het beenmerg en één 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 toename daarvan, een verlaagd aantal op een afname. Een verhoogd aantal reticulocyten is dan ook meestal het gevolg van hemolyse of van bloedverlies (stijging binnen één tot twee dagen na acuut bloedverlies), maar treedt ook op bij verblijf op grote hoogte en bij suppletie bij gebrekanemieën. Een verlaagd aantal reticulocyten is meestal het gevolg van een tekort aan bouwstoffen (ijzer, vitamine B<sub>12</sub>, foliumzuur) of het gevolg van een beenmergaandoening. Een substantiële verhoging van het aantal reticulocyten kan op zichzelf aanleiding geven tot een milde macrocytose (MCV 100-115 fl) omdat reticulocyten gemiddeld 7-10% groter zijn dan rijpe erythrocyten.

Bridgen ML. A systemic approach to macrocytosis. Postgraduate Medicine 1995;5:171-86.

**Noot 23**

Guyatt et al. concluderen op grond van een systematisch overzicht van onderzoeken naar de waarde van de bepaling van MCV, serumferritine, ijzerverzadigingspercentage, red cell distribution width en protoporphyrine in erythrocyten bij de diagnostiek van ijzerebrek anemie dat serumferritine veruit de meest waardevolle bepaling is in dit kader. Zij adviseren de serumferritinewaarden als volgt te hanteren: waarden lager dan 15 µg/l bevestigen de diagnose ijzerebrek anemie, hoger dan 100 µg/l sluiten deze uit; bij waarden tussen 15 en 100 µg/l zijn andere gegevens nodig om tot een uitspraak te komen. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McLroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med 1992;7:145-53.

**Noot 24**

De literatuur is er eensluidend over dat bij de oudere patiënt met ijzerebrek anemie endoscopisch onderzoek naar een gastro-intestinale maligniteit gedaan moet worden. Dit standpunt berust echter vrijwel geheel op onderzoeken bij (poli)klinische patiëntengroepen (zie noot 11). Goed onderzoek naar de waarde en voor- en nadelen van endoscopie bij patiënten met ijzerebrek anemie in de huisartsenpraktijk werd niet gevonden.

De literatuur is niet eensluidend over de wijze waarop colorectale maligniteiten moeten worden opgespoord en daarbij gaat het vooral om de vraag of colonoscopie dan wel sigmoidoscopie gevolgd door röntgenonderzoek van het colon de voorkeur heeft. In de standaard Prikkelbare Darm Syndroom wordt voor het laatste gekozen: weliswaar is de specificiteit van de colonoscopie hoger, maar de sensitiviteit van beide methodes komt overeen, de colonoscopie heeft meer complicaties, is meer belastend voor de patiënt en kan meestal niet in eigen beheer worden aangevraagd.<sup>1</sup> De uitspraken over de diagnostische waarde van beide methodes baseert de genoemde standaard op onderzoeken over screening bij mensen zonder klachten en op onderzoeken bij mensen met een positieve Hemoculttest en bij mensen bij wie om andere reden een coloncarcinoom vermoed werd. De werkgroep acht – na kennisname van de literatuur over dit onderwerp die na het verschijnen van die standaard is gepubliceerd – geen gronden aanwezig om een andere keuze te maken.

Evenmin werd goed onderzoek gevonden naar de



waarde van de fecestest op occult bloedverlies bij patiënten met ijzerebreksanemie in de huisartsenpraktijk om de indicatie voor endoscopie te stellen. Op grond van een literatuuroverzicht werd geconcludeerd, dat bij naar de polikliniek verwezen patiënten met klachten en bij patiënten met de diagnose coloncarcinoom de diagnostische waarde van de Hemoculttest voor de opsporing van coloncarcinoom betrekkelijk hoog is (sensitiviteit 57-75%, specificiteit 81-90%).<sup>2</sup> Dit geeft echter onvoldoende inzicht in de waarde van deze test bij patiënten met ijzerebreksanemie in de huisartsenpraktijk. In een onderzoek bij 70 patiënten met ijzerebreksanemie die verwezen waren voor endoscopie, werden de sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde van een fecestest op occult bloed bepaald in het kader van de opsporing van colorectale nieuwvormingen (carcinomen en poliepen).<sup>3</sup> Deze waren respectievelijk 62, 61 en 55%. Verwacht mag worden dat de positief voorspellende waarde van deze test lager zal zijn bij patiënten met ijzerebreksanemie in de huisartsenpraktijk, maar dat ook de negatief voorspellende waarde onvoldoende zal zijn. Op grond van het voorafgaande adviseert de werkgroep deze test niet toe te passen.

- 1 Van der Horst HE, Meijer JS, Muris JWM, Sprij B, Visser FMPB, Romeijnders ACM, et al. NHG-Standaard Prikkelbare Darm Syndroom. Huisarts Wet 2001;44:58-65.
- 2 Starmans R, Muris JWW, Fijten GH, Pop P, Crebolder HFJM, Knottnerus JA. Testen op bloed in de feces. De diagnostische waarde van de tests op occult bloed in de feces bij screening en naar aanleiding van klachten. Huisarts Wet 1994;37:57-65.
- 3 Kepczyk MT, Kadakia CSC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. Dig Dis Sci 1995;40:1283-9.

#### Noot 25

Bakker JJ, Bindels PJE, Brouwer J, Dalhuijsen J, Van Geldrop WJ, Kolnaar BGM, et al. NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen. In: Geijer RMM, Burgers JS, Van der Laan JR, Wiersma TJ, Rosmalen CFH, Thomas S, red. NHG-Standaard voor de huisarts deel I. Utrecht: Bunge, 1999:362-71.

#### Noot 26

Informatiemateriaal over erfelijke hemoglobopathieën is verkrijgbaar bij het Hemoglobopathieën Laboratorium van het Klinisch Genetisch Centrum van het Leids Universitair Medisch Centrum, tel. 071-5276092 of [www.hbpinfo.com](http://www.hbpinfo.com).

#### Noot 27

Deze volgorde in keuze berust op prijsverschillen, evenals de keuze voor deze twee middelen boven andere ijzerpreparaten.<sup>1</sup> De bijwerkingen van orale ijzertherapie zijn te verwachten bij doseringen hoger dan 100 mg ferro-ijzer per dag, ongeveer 20% van de gebruikers klaagt hierover.<sup>2</sup> Het betreft vooral maagdarmlachten (misselijkheid, maagpijn, diarree, obstipatie). De maagklachten verminderen of verdwijnen meestal door de dosis te verlagen tot 100 mg of minder 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.<sup>3</sup> Het optreden van diarree of obstipatie hangt niet af van de dosis.

De feces krijgt bij gebruik van orale ijzerpreparaten een zwarte kleur. Vloeibare preparaten kunnen een verkleuring van het gebit veroorzaken. Inname van een rietje (waardoor de oplossing achter in de keel komt en dan meteen kan worden doorgeslikt) kan dat voorkomen.<sup>4</sup> Bruistabletten zouden minder maagdarmlachten veroorzaken; dat is echter (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.

Opname van ietzer wordt verbeterd door gelijktijdige inname van vitamine C en verminderd door tetracyclines waarbij complexe verbindingen van beide medicamenten ontstaan.

- 1 Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2002.
- 2 Massey AC. Microcytic anaemia. Med Clin North Am 1992;76:549-67.
- 3 Callender ST. Treatment of iron deficiency. Clin Haematologica 1982;11:327-38.
- 4 Bushnell FK. A guide to primary care of iron-deficiency anemia. Nurse Pract 1992;17:68-74.

#### Noot 28

Preparaten voor intramusculaire toediening zijn niet meer beschikbaar. Intraveneuze toediening dient bij voorkeur via een druppelinflus te gebeuren en 'onder bewaking', gezien het risico op anafylactische reacties, vooral bij nieuwe patiënten.

#### Noot 29

Er bestaan orale vormen van vitamine B<sub>12</sub>. Omdat een resorptiestoornis meestal de oorzaak van de vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie is (door het ontbreken van intrinsic factor [pernicieuze anemie]), ligt parenterale toediening toch het meest voor de hand. Gelijktijdige orale toediening van vitamine B<sub>12</sub> en intrinsic factor is niet mogelijk door antistofvorming tegen intrinsic factor. Van de parenterale vormen is hydroxocobalamine de meest natuurlijke. Bovendien komt het tamelijk langzaam vrij uit de injectieplaats, hetgeen het verlies door uitscheiding via de urine vermindert.<sup>1,2</sup>

- 1 Hathcock JN, Troendle GJ. Oral cobalamin for treatment of pernicious anemia? JAMA 1991;265:96-7.
- 2 Pruthi RK, Teffery A. Pernicious anemia revisited. Mayo Clinic Proc 1994;69:144-50.

#### Noot 30

Van oudsher wordt aangenomen dat een vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie dient te worden uitgesloten voordat men bij een foliumzuurdeficiëntie met foliumzuursuppletie start. Bij een gelijktijdig bestaan van een vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie zou foliumzuursuppletie namelijk neurologische afwijkingen kunnen veroorzaken als gevolg van de vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie of deze – indien zij al aanwezig zijn – verergeren. De literatuur is daar echter niet eensluidend over. Bij foliumzuursuppletie in het kader van de behandeling van een megaloblastaire anemie ten gevolge van een foliumzuurtekort zal in de regel het vitamine B<sub>12</sub> al bepaald zijn. Indien er tevens een vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie bestaat, kan men naast de foliumzuursuppletie tegelijkertijd met de vitamine-B<sub>12</sub>-toediening starten.

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

#### Noot 31

Zowel bij een megaloblastaire anemie ten gevolge van vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie als van foliumzuurdeficiëntie zal het Hb-gehalte 10 tot 20 dagen na de start van de hydroxocobalamine-respectievelijk foliumzuursuppletie stijgen. Na vier tot vijf dagen treedt bovendien een stijging van het aantal reticulocyten op. Deze stijging bereikt op ongeveer de zevende dag de hoogste waarde (de zogenaamde reticulocytencrisis).

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

## Rectificatie 1

In de NHG-Standaard Reumatoïde Artritis (H&W 2002;45:534-43) staat in het kader over voorzieningen op pagina 539 abusievelijk verouderde regelgeving vermeld.

Werkvoorzieningen en aanpassingen op de arbeidsplaats worden tegenwoordig verstrekt vanuit de WAZ (Wet arbeidsongeschiktheidsverzekering zelfstandigen), de WAJONG (Wet arbeidsongeschiktheidsverzekering jonggehandicapten) en de Wet REA (Wet op de (re)ïntegratie van arbeidsgehandicapten). De uitvoering is in handen van de Uitvoering Werknemersverzekeringen UWV. Gedetailleerde informatie over deze uitvoeringsregelingen is te vinden op de website van de UWV: <http://www.uwv.nl>. De Wet voorzieningen gehandicapten voorziet in de verstrekking van vervoersvoorzieningen, woonvoorzieningen en zorgvoorzieningen; de uitvoering hiervan is in handen van de gemeenten. Alleen de regelgeving ten aanzien van inkomensondersteunende voorzieningen is ongewijzigd: die vindt nog steeds plaats in de vorm van bijzondere bijstand.

Tj. Wiersma, S. Flikweert namens de Werkgroep Reumatoïde Artritis

## Rectificatie 2

In de NHG-Standaard Duizeligheid (H&W 2002(11)) staat op pagina 605 onder het kopje *Totstandkoming* de naam van een referent verkeerd gespeld. Het moet zijn: J. van Engeldorp Gastelaars.