Het beleid bij ferriprivie in de huisartsenpraktijk

Masterproef ter behalen van de graad master in de huisartsgeneeskunde 2014 - 2016

Pieter Stiers

Promotor: prof. dr. Bert Aertgeerts

Copromotor: dr. Nicolas Delvaux

Praktijkopleider: dr. Miet Reyskens

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN
ACADEMISCH CENTRUM HUISARTSGENEESKUNDE

Inhoudstafel

1. Voorwoord en motivatie 2
2. Literatuurstudie 3
    a. Inleiding 3
    b. Methode 4
    c. Resultaten 4
    d. Discussie 9
    e. Conclusie 11
    f. Literatuur 12
3. Praktijkproject 13
    a. Inleiding 13
    b. Methode 13
    c. Resultaten 16
    d. Discussie 17
    e. Conclusie 19
    f. Literatuur 20
4. Abstract thesis 21
5. Dankwoord 22
6. Bijlagen 23

1. Voorwoord en motivatie

Ijzertekort is een van de belangrijkste oorzaken van anemie en wereldwijd verantwoordelijk voor ongeveer 50% van de gevallen van bloedarmoede (1). De incidentie van anemie in de huisartsenpraktijk is 8,6 per 1000 patiënten per jaar. De incidentie van ijzergebreksanemie is 4,3 per 1000 patiënten per jaar (2). Men schat dat ongeveer 4% van de mannelijke bevolking en 11% van de vrouwen een belangrijk ijzertekort heeft en globaal 1 à 2% van de volwassenen aan ferriprieve anemie lijdt (1).

Ijzergebreksanemie kan belangrijke morbiditeit tot gevolg hebben, zoals vermoeidheid, algemene zwakte en hoofdpijn (1). Het is heel wat minder duidelijk wat de gevolgen zijn van ijzerdeficiëntie of een laag ferritinegehalte zònder anemie.

Tijdens mijn opleiding als HAIO viel het me op dat er in de groepspraktijk waar ik werkzaam ben zeer vaak serumferritine wordt bepaald om de meest uiteenlopende redenen. Bij lage waardes worden frequent ijzersupplementen voorgeschreven, bijvoorbeeld bij haarverlies of vermoeidheid. Volgens de richtlijn “Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen” van Domus Medica zijn er echter maar een beperkt aantal redenen om ferritine te bepalen (3). Ik stelde me dus de vraag of we niet te vaak serumferritine bepalen en ijzersupplementen voorschrijven.

Een verkennend literatuurnazicht leerde me dat er zeer weinig literatuur bestaat over het nut van ijzersubstitutie bij ferriprivie (of een laag ferritinegehalte) zònder anemie. In het eerste deel van deze masterproef bestudeer ik bijgevolg de recente literatuur over de diagnostische relevantie van ferriprivie (of een laag serumferritine) zònder anemie. Deel twee omvat het praktijkproject. Er werd nagegaan wat in de praktijk de indicaties waren voor het bepalen van serumferritine over een periode van drie maanden. De indicaties werden afgetoetst aan de huidige richtlijnen en literatuur en er werd een praktijkconsensus gevormd. Vervolgens werd aan de artsen uit de praktijk gevraagd zo veel mogelijk te handelen volgens deze consensus.

2. Literatuurstudie

a. Inleiding

Om de diagnose van anemie te stellen, volstaat het om hemoglobine (Hb) te bepalen. Er is sprake van anemie indien Hb <13 g/dL (mannen), <12 g/dL (niet-zwangere vrouwen) en <11 g/dL (zwangere vrouwen) (3,4). Bij een micro-of normocytaire anemie (MCV < 80 fL en MCV > 80 fL maar < 100 fL resp.) dient vervolgens ferritine bepaald te worden om een ferriprieve anemie aan te tonen (ferritine <15 µg/L) (3–5). Bij patiënten met een chronische ziekte is het echter mogelijk dat ferritine >15 µg/L bij ferriprieve anemie. In deze situatie is het aanbevolen serumijzer, transferrine (= total iron binding capacity, TIBC) en transferrine-ijzersaturatiepercentage (TSAT) te bepalen. Een TSAT <15% (met gestegen TIBC) wijst op ferriprieve anemie, een normaal TSAT (met gedaalde TIBC) wijst op een chronische ziekte (3,5).

Behalve voor de oppuntstelling van micro- of normocytaire anemie zijn er nog twee indicaties om ferritine te bepalen: hemochromatose en onverklaarde moeheid bij vrouwen op vruchtbare leeftijd (3). Verder valt het te overwegen om ferritine te bepalen bij de eerste bloedafname bij zwangere vrouwen (6). Opgemerkt dient te worden dat er vanaf het derde zwangerschapstrimester pas sprake is van anemie indien Hb <10,5 g/dL (6).

Het is in de richtlijnen en literatuur vrij duidelijk hoe ferriprieve anemie moet worden gediagnosticeerd, verder onderzocht en behandeld. Er bestaan echter geen aanbevelingen over het beleid bij ferriprivie (of een laag ferritinegehalte) zònder anemie. Een studie gepubliceerd in het Tijdschrift voor Geneeskunde stelt dat de aspecifieke klachten die kunnen voorkomen bij ferriprieve anemie (zoals vermoeidheid, algemene zwakte en hoofdpijn) zich ook kunnen voordoen bij ernstige ferriprivie zonder anemie (1). Er is ook sprake van een verbetering van de levenskwaliteit en functionele capaciteit bij patiënten met chronisch hartfalen die men behandelt voor een ijzergebrek zonder anemie (1). In de Folia Pharmacotherapautica van februari 2015 wordt aangehaald dat het zinvol is een behandeling met ijzer op te starten bij patiënten met “restless legs syndrome” bij wie een ijzertekort (hier gedefinieerd als een ferritine <40 µg/L) wordt vastgesteld, ook als ze niet anemisch zijn (7).

Het ontbreken van aanbevelingen voor diagnostiek en beleid bij ferriprivie zònder anemie vormt het opzet van de literatuurstudie van deze masterproef. Onze onderzoeksvraag is de volgende:
Wat is de diagnostische relevantie van ferriprivie (of een laag serumferritine) zònder anemie?

b. Methode

Onze onderzoeksvraag werd omgezet in een PICO. Vervolgens werd de bestaande literatuur systematisch benaderd volgens het watervalprincipe. In eerste instantie werden quaternaire bronnen (richtlijnen) opgespoord via de zoekmotoren Cebam en Trip Database. Nadien werden ook tertiaire bronnen (Minerva en Clinical Evidence) en secundaire bronnen (via Medline, Embase en de Cochrane Library) geraadpleegd. De volgende zoekstrategie werd gebruikt: "Iron/deficiency" [Mesh] OR "Iron deficiency" [Text Word] OR “Iron-deficient” [Text Word] OR "Ferritins" [Mesh] OR "Ferritin" [Text Word] OR "Ferritins" [Text Word]. MeSH-termen werden gebruikt waar mogelijk. Van de gevonden publicaties werden titel en abstract gelezen en afgetoetst aan de in- en exclusiecriteria.

Er werd gekozen om enkel systematische reviews en systematische reviews met meta-analyse te gebruiken. Voor het beoordelen van de kwaliteit van de reviews werd gebruik gemaakt van het formulier “Systematic reviews, critical appraisal sheet” van het Centre for Evidence-Based Medicine.

PICO

Populatie	Algemene volwassen populatie.
Interventie	Ferriprivie of laag serumferritine (zònder anemie).
Controle	Geen ferriprivie of laag serumferritine (zònder anemie).
Uitkomst	Morbiditeit en mortaliteit.

Inclusiecriteria

- **Onderwerp**: het verband tussen ijzergebrek (zònder anemie) en morbiditeit/mortaliteit
- **Soort studie**: richtlijn of systematische review of systematische review met meta-analyse
- **Periode**: literatuur gepubliceerd in de laatste 5 jaar
- **Geslacht**: man of vrouw
- **Leeftijd**: mannen ≥ 18 jaar en vrouwen vanaf de menarche

Exclusiecriteria

- **Niet-beschikbare tekst**
- Studies over het **verkeerde onderwerp** (bijvoorbeeld over het effect van ijzersubstitutie bij ferriprivie zonder anemie op morbiditeit/mortaliteit)

c. Resultaten

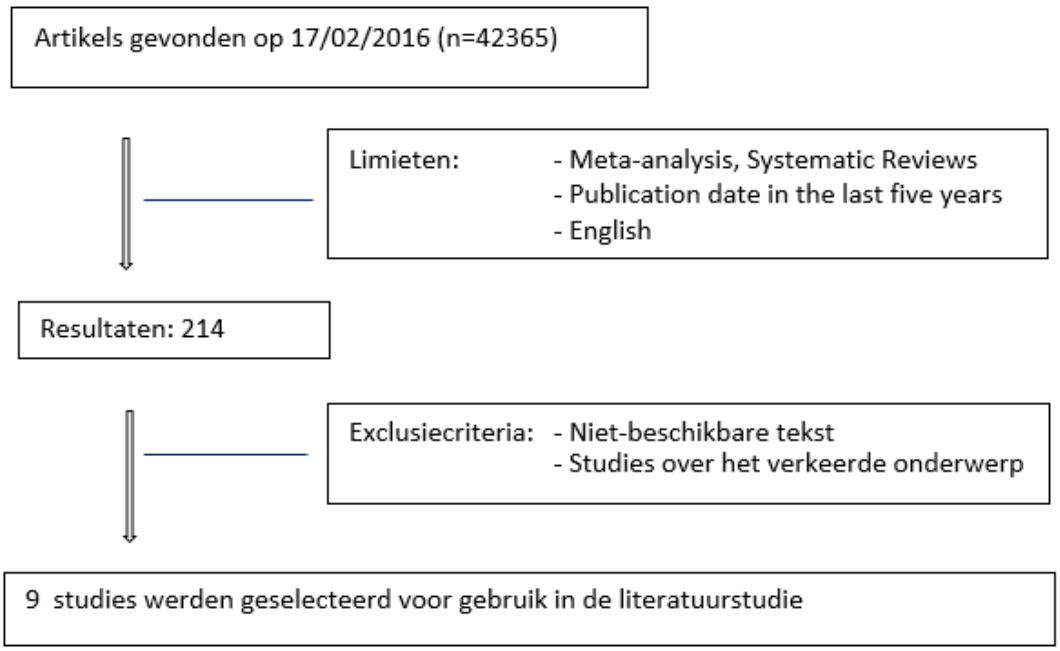
De zoekactie werd uitgevoerd op 08/12/2014 en werd geüpdatet op 17/02/2016.

Er werden geen richtlijnen gevonden over het beleid bij ferriprivie of een laag serumferritine zonder anemie.

De zoekactie in Minerva leverde één resultaat op: een bespreking van een kleine RCT uit 2003 over het nut van ijzersuppletie voor onverklaarde moeheid bij niet-anemische vrouwen met ijzerdeficiëntie op vruchtbare leeftijd (8). Ondanks het feit dat deze studie op basis van een verkeerd onderwerp zou moeten worden geëxcludeerd, wordt ze toch besproken, omdat ze van belang is voor de discussie. Er was een significante afname van vermoeidheid bij vrouwen die ijzersupplementen kregen vergeleken met vrouwen die er geen kregen indien het ferritinegehalte bij aanvang <50 µg/L. De auteurs besloten dat niet-anemische vrouwen met onverklaarde vermoeidheid een voordeel kunnen hebben bij ijzersuppletie. Minerva voegt hieraan toe dat de onderzoekspopulatie klein is (n=144) en niet goed afgelijnd. Verder is moeheid iets dat zeer moeilijk meetbaar is. Minerva besluit dat het te vroeg is om ijzersuppletie systematisch aan te bevelen in deze situatie. Grootschaliger en langduriger onderzoek is nodig (8).

Via Pubmed werd in Medline gezocht naar systematische reviews, al dan niet met meta-analyse. De gehanteerde zoekstrategie wordt schematisch weergegeven in figuur 1. Er werden negen systematische reviews geïncludeerd, waarvan vijf met een bruikbare meta-analyse. Er werden geen nieuwe resultaten gevonden in Embase of de Cochrane Library. Tabel 1 geeft een overzicht van de resultaten van de meta-analyses die hier besproken worden, met achter de uitkomstmaat tussen haakjes telkens het 95% betrouwbaarheidsinterval.

Figuur 1: Gevonden resultaten in Medline via Pubmed



i. Ijzergebrek en recidiverende afteuze ulceraties

Een meta-analyse van acht case-controlstudies uitgevoerd in 2015 (9) onderzocht het verband tussen hematologische deficiënties en recidiverende afteuze ulceraties (RAU). De odds ratio voor het optreden van RAU bij een laag ferritine ten opzichte van een normaal ferritine bedraagt 2,62. Wat precies bedoeld wordt met een laag ferritine is niet duidelijk. De meta-analyse verwijst hiervoor naar de oorspronkelijke studies, maar in slechts twee van de acht oorspronkelijke studies is sprake van een concrete cut-off, namelijk ferritine <12 of <18 µg/L. De berekende odds ratio is "unadjusted": er werd niet gecorrigeerd voor confounders. Er wordt geen achtergrondrisico voor het optreden van RAU gegeven, er is enkel sprake van een gemiddelde incidentie die varieert van 5% tot 60% in de algemene populatie. Bijgevolg is het onmogelijk een "number needed to harm" te berekenen. Er wordt gewaarschuwd voor selectiebias: zes van de acht studies selecteerden controlesubjecten uit een ziekenhuispopulatie, die mogelijk niet representatief is voor de algemene populatie. Er zou geen publicatiebias zijn, maar een funnel plot ontbreekt. Drie van de acht geïncludeerde studies zijn ouder dan twintig jaar. Er werd een cumulatieve meta-analyse uitgevoerd in chronologische volgorde, die een trend naar niet-significante associaties toont met het beschikbaar worden van meer data over de tijd. Er wordt geconcludeerd dat hematologische deficiënties een significante risicofactor voor RAU kunnen zijn, maar dat verder onderzoek noodzakelijk is ter verduidelijking.

ii. Ijzergebrek en cognitie, vermoeidheid en mentale gezondheid

Deze systematische review van zeven RCT's, twee non-RCT's en een pre-post-interventiestudie onderzocht het verband tussen ferriprivie zonder anemie en mentale gezondheid, vermoeidheid en cognitie bij niet-anemische ferriprieve vrouwen van 13 tot 45 jaar (14).

Niet-anemische ijzerdeficiëntie werd gedefinieerd als een serumferritine <20 µg/L en Hb >12 g/dL samen met nog twee merkers indicatief voor ijzerdeficiëntie (serumijzer <10 µmol/L, TIBC >68 µmol/L, TSAT <15%). Mentale gezondheid werd gemeten met schalen die peilen naar slapeloosheid, depressie, sociaal disfunctioneren en angstklachten. Cognitief functioneren omvat concentratie, aandacht en geheugen.

Er kon door het beperkte en heterogene literatuuraanbod over *mentale gezondheid en vermoeidheid* geen meta-analyse gebeuren voor deze twee parameters. In sommige studies was ferriprivie gerelateerd aan een lagere mentale gezondheid en meer vermoeidheid.

Vier van de tien studies over *cognitief functioneren* tonen lagere scores bij ferriprieve personen en zes studies tonen geen verschil. Ook hier kon geen meta-analyse uitgevoerd worden.

De auteurs concluderen dat de resultaten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Ze stellen dat vermoeidheid en mentale gezondheid mogelijk helemaal niet gerelateerd zijn aan de ijzerstatus. De grote variabiliteit wat betreft het meten van vermoeidheid, mentale gezondheid en cognitief functioneren maakt het moeilijk om resultaten te vergelijken. De meeste studies zijn van lage kwaliteit. In de geïncludeerde studies wordt niet gesproken over mogelijke confounders. Studies van hoge kwaliteit met een onderling vergelijkbaar design zijn nodig.

Tabel 1: Weergave resultaten meta-analyses

1. Impact of haematologic deficiencies on recurrent aphthous ulceration: a meta-analysis (9)

Studies	**Case control (n=8)**
Cases	Patiënten met RAU (n=687)
Controles	Patiënten zonder RAU (n=583)
Determinant	Ijzerdeficiëntie
Uitkomst	OR RAU: 2,62 [1,69 – 4,06] Achtergrondrisico: / NNH: /

2. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies (10)

Studies	**Prospectieve studies (n=10): cohort (n=8), nested case control (n=2)**
Cases	Patiënten met CHD/MI (n=1786)
Controles	Patiënten zonder CHD/MI (n=10.248)
Determinant	Serumferritine
Uitkomst	Combined risk rate: 1,03 [0,87 – 1,23]

3. Non-anaemic iron deficiency – a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review (11)

Studies	**Cross-sectioneel (n=2)**
Cases	NAID (n=23)
Controles	Normale ijzerstatus (n=23)
Determinant	VO2max en RERmax resp.
Uitkomst	SMD 0,41 [-0,35-1,17] en SMD 0,39 [-0,20-0,97] resp.

4. Low serum levels of zinc, copper and iron as risk factors for osteoporosis: a meta-analysis (12)

Studies	**Observationeel (n=9): case control (n=9)**
Cases	Personen met osteoporose (n=1111)
Controles	Personen zonder osteoporose (n=2043)
Determinant	Serumijzer
Uitkomst	SMD = -0,22 [-0,30; -0,13]

5. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis (13)

Studies	**Observationeel (n=26): case control (n=5), cross-sectioneel (n=21)**
Cases	Personen met obesitas (n=13393)
Controles	Personen zonder obesitas (n=26621)
Determinant	Serumferritine Serumijzer TSAT
Uitkomst	Serumferritine: WMD 9,65 ng/mL [-0,80; 20,1] Serumijzer: WMD 8,37 µg/dL [-11,38; -5,36] TSAT: WMD -2,34% [-3,29; -1,40]

iii. Ijzergebrek en coronairlijden

Een meta-analyse van tien prospectieve studies met follow-up van drie tot zeventien jaar uitgevoerd in 2015 kon geen significante associatie aantonen tusen serumferritine en coronairlijden (10). Er werd gecorrigeerd voor een aantal confounders (roken, geslacht, leeftijd en cardiovasculaire risicofactoren), maar niet voor inflammatie. Ferritine werd in elke studie enkel “at baseline” bepaald, seriële metingen zouden betrouwbaarder zijn.

iv. Ijzergebrek en inspanningstolerantie

Een andere systematische review onderzocht het verband tussen ferriprivie (gedefinieerd als serumferritine <12 µg/L) en inspanningstolerantie (11). Hiervoor werden acht observationele onderzoeken geselecteerd. Het was door heterogeniteit slechts mogelijk een meta-analyse uit te voeren met twee van deze studies. Deze toonde geen significante associatie tussen ijzergebrek en inspanningstolerantie (die hier werd beoordeeld aan de hand van VO2max en RERmax). Er wordt geen kwalitatieve analyse gemaakt van de zes studies die niet gebruikt werden voor meta-analyse. De auteurs merken op dat er zeer weinig data beschikbaar waren voor meta-analyse en dat deze bijgevolg met voorzichtigheid dient te worden geïnterpreteerd.

v. Ijzergebrek en gevoeligheid voor infecties

Een systematische review van vijf cohortonderzoeken en een case-controlstudie onderzocht het verband tussen ijzergebrek (al dan niet met anemie) en gevoeligheid voor infecties (15). Vier van de geïncludeerde studies keken naar niet-anemische patiënten met ijzergebrek. De definitie van ijzergebrek varieerde naargelang de studie. Twee van die vier studies tonen een verhoogde gevoeligheid voor infecties bij ijzergebrek in twee zeer specifieke patiëntenpopulaties: vergeleken met personen zonder ijzergebrek zijn er meer infecties bij ijzerdeficiënte patiënten op de “intensive care unit” en meer infecties bij ijzerdeficiënte patiënten na abdominale chirurgie. Een derde studie kon geen verband aantonen tussen ijzerdeficiëntie en gevoeligheid voor infecties bij patiënten op de “intensive care unit”. De vierde studie toont dat bij ijzerdeficiënte zwangere vrouwen vaker een vaginale flora voorkomt die risico geeft op het ontwikkelen van bacteriële vaginose. Over de klinische relevantie van deze laatste bevinding wordt niets gezegd. Er werd in de geïncludeerde studies niet gecorrigeerd voor confounders. Er is verder geen duidelijkheid over de kwaliteit van de geïncludeerde studies. De auteurs concluderen dat er beperkt bewijs is dat er mogelijk een verhoogde gevoeligheid voor infecties is bij personen met ijzerdeficiëntie.

vi. Ijzergebrek als risicofactor voor osteoporose

De meta-analyse die hier wordt samengevat, bekeek in 2014 het verband tussen serumzink, -ijzer en –koper en het risico op osteoporose (12). Patiënten met osteoporose hadden een lager serumijzergehalte dan de controlegroep (SMD = -0,22; 95% CI = [-0.30, -0.13]). Hier dient te worden opgemerkt dat het enkel gaat

over een associatie tussen osteoporose en serumijzer, niet over een causaal verband. De auteurs concluderen dat een laag serumijzergehalte een belangrijke risicofactor lijkt te zijn voor osteoporose, maar dat er in de toekomst studies nodig zijn die corrigeren voor confounders. Door de termen "ijzerdeficiëntie" en "een laag serumijzergehalte" door mekaar te gebruiken, wekken de auteurs de indruk dat het serumijzergehalte fungeert als parameter voor de ijzervoorraad in het lichaam. Er is nergens sprake over serumferritine.

vii. Ijzergebrek en obesitas

Een meta-analyse van 26 case-controlstudies en cross-sectionele onderzoeken onderzocht de associatie tussen obesitas en ijzerdeficiëntie (13). Men vergeleek parameters van de ijzerstatus bij obese participanten met die bij non-obese participanten. Bij obese personen was zowel het serumijzer als TSAT lager dan bij non-obesen. Het serumferritinegehalte was niet significant verschillend tussen beide groepen. De auteurs stellen dat ferritine niet gevoelig genoeg is voor de diagnose van ijzerdeficiëntie bij obese personen. Ze merken op dat er enkel sprake is van een associatie tussen ijzerdeficiëntie en obesitas en niet over een causaal verband. Er was veel heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies. Er werd in elke studie voor enkele confounders gecorrigeerd, maar niet consequent voor dezelfde.

Een systematische review van 8 cross-sectionele studies onderzocht het verband tussen ijzerdeficiëntie en obesitas bij vrouwen in ontwikkelingslanden (16). Ferriprivie werd gedefinieerd als een serumferritine < 12 µg/L. Een aantal studies toonden een positieve, andere een negatieve en nog andere geen significante associatie. De auteurs concluderen dat er een inconsistent verband bestaat tussen de ijzerstatus en obesitas. Ze bespreken nergens de zwaktes van de review. Het is niet duidelijk welke studies geëxcludeerd werden en om welke reden. Er wordt niet beschreven hoe de kwaliteit van de geïncludeerde studies beoordeeld werd.

viii. Ijzergebrek en mortaliteit

Een systematische review over de associatie tussen biomerkers in het bloed en mortaliteitsrisico kon geen siginificante associatie aantonen tussen serumferritine en mortaliteitsrisico (17). Voor het verband tussen serumferritine en mortaliteit werd echter slechts één studie geïncludeerd en kon bijgevolg geen meta-analyse worden uitgevoerd. De auteurs waarschuwen voor de interpretatie en besluiten dat meer onderzoek nodig is in de toekomst.

d. Discussie

Er werd geen literatuur gevonden die een verband tussen ijzergebrek zonder anemie en cognitie, vermoeidheid of mentale gezondheid kon aantonen. De enige systematische review die hierover gevonden

werd, is van zwakke kwaliteit. Men kan zich bijgevolg de vraag stellen of het überhaupt zinvol is om ferritine te bepalen bij onverklaarde moeheid bij vrouwen op vruchtbare leeftijd zoals wordt voorgesteld in de richtlijn "Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen" (Grade 2B). Deze aanbeveling is overigens gebaseerd op slechts één RCT die ook besproken werd in Minerva en waarvan de bevindingen in de resultatensectie besproken werden (3,8). De rationale achter het bepalen van serumferritine voor deze indicatie is het voorschrijven van ijzersupplementen bij lage waardes. Dit laatste is iets dat in de praktijk vaak gebeurt en als het al leidt tot een afname van vermoeidheidsklachten is dit vermoedelijk een placebo-effect.

Verder werd ook geen associatie gevonden tussen niet-anemische ferriprivie en coronairlijden, inspanningstolerantie, obesitas of mortaliteit. Ijzergebrek zonder anemie zou wel een risicofactor kunnen zijn voor aften, infectiegevoeligheid en osteoporose. De kwaliteit van de besproken studies is echter eerder zwak.

Er werd geen systematische review of meta-analyse gevonden over het verband tussen ijzergebrek zonder anemie en haarverlies ("telogeen effluvium") of over het verband tussen ijzergebrek en rusteloze benen. Haarverlies en rusteloze benen zijn in de praktijk wel twee problemen die vaak leiden tot een bepaling van serumferritine en tot ijzersuppletie bij verlaagde waardes. Dit lijkt dus onterecht te zijn.

Samenvattend kunnen we stellen dat er in de literatuur geen goede argumenten gevonden werden voor een verband tussen niet-anemische ferriprivie en morbiditeit of mortaliteit. Dit ligt in de lijn van de verwachtingen en strookt met de richtlijnen. Ijzergebrek zonder anemie lijkt diagnostisch niet relevant, dus we houden ons voor het bepalen van serumferritine best aan de indicaties uit de huidige richtlijnen (beschreven in de inleiding). Een kleine kanttekening hierbij is dat het weinig zinvol lijkt om serumferritine te bepalen bij onverklaarde vermoeidheid (zonder anemie).

Wat betreft ijzersubstitutie wordt in de richtlijnen enkel ferriprieve anemie als indicatie aangehaald, andere indicaties voor ijzersupplementatie zijn er niet. Vermits ijzergebrek zonder anemie diagnostisch niet relevant lijkt te zijn, is er geen reden om de correctheid van de indicatie voor ijzersupplementatie in twijfel te trekken.

Bij interpretatie van de resultaten van dit literatuurnazicht moet rekening gehouden worden met een aantal zwaktes. Ten eerste zijn er de zwaktes die verbonden zijn aan de gehanteerde zoekstrategie in Medline: er werd enkel gezocht naar Engelstalige studies met volwassenen die gepubliceerd werden in de afgelopen vijf jaar. Hierdoor werden mogelijk een aantal studies gemist. Ten tweede waren er voor de meeste meta-analyses maar weinig studies ter beschikking. Een kleine "sample size" heeft tot gevolg dat de "power" van

een meta-analyse afneemt. Ten derde is er bij al de gebruikte meta-analyses variabiliteit tussen de geïncludeerde studies, niet alleen met betrekking tot de gebruikte definitie van ijzerdeficiëntie, maar ook op gebied van karakteristieken van de deelnemers, omstandigheden, definiëring van de eindpunten en methodologische kwaliteit. Dit leidt tot bias, waardoor de bewijskracht van de meta-analyse verzwakt. Men kan zich verder afvragen in welke mate de gevonden resultaten toepasbaar zijn in de eerste lijn. Met andere woorden: zijn de resultaten extrapoleerbaar naar mijn patiënt van wie leeftijd, geslacht, co-morbiditeit en andere kenmerken niet altijd overeenkomen met de onderzochte populatie? Veel van de gevonden studies gebruiken specifieke patiëntenpopulaties en de resultaten zijn bijgevolg moeilijk generaliseerbaar naar andere patiënten (i.e. ze hebben een te lage externe validiteit).

Het is wenselijk dat er in de toekomst methodologisch goed opgezette studies uitgevoerd worden met een onderzoekspopulatie die vergelijkbaar is met de algemene bevolking en met een eenduidige definitie voor ijzergebrek zonder anemie.

e. Conclusie

Wat is nu het antwoord op de onderzoeksvraag die werd gesteld aan het begin van deze literatuurstudie?
Wat is de diagnostische relevantie van ferriprivie (of een laag serumferritine) zònder anemie?
De literatuur die hierover is gevonden, is globaal zwak van kwaliteit. Een aantal studies suggereren dat er een verband zou kunnen zijn tussen ijzergebrek zonder anemie en morbiditeit, maar de meeste studies kunnen geen verband aantonen. Bijgevolg lijkt ijzergebrek zonder anemie diagnostisch niet relevant te zijn. Het bepalen van serumferritine bij patiënten die niet anemisch zijn is dus niet zinvol. Men moet zich voor het bepalen van serumferritine houden aan de huidige richtlijnen, met enige reserve voor de indicatie “vermoeidheid bij vruchtbare vrouwen”, vermits deze slecht onderbouwd is.

f. Literatuur

1. Holvoet T, De Vos M, Baert F. Ferriprieve anemie: nieuwe ontwikkelingen in diagnose en behandeling. Tijdschr voor Geneeskd. 2014;70(22):1336–47.
2. NHG Werkgroep Anemie. NHG-Standaard Anemie. Huisarts Wet. 2014;57(10):528–36.
3. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, Delvaux N, Dekker N, Demulder A, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Huisarts Nu. 2012;41(4).
4. Razborsek R. Adaptatie Finse richtlijn "Beoordeling van anemie bij volwassenen" [masterproef]. Antwerpen: U. Antwerpen. 2014.
5. Odeurs P. Adaptatie Duodecim richtlijn " Iron deficiency anaemia " [masterproef]. Antwerpen: U. Antwerpen. 2014.
6. Dekker N, Goemaes R, Neirinckx J, Seuntjens L, Smets K. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding. Antwerpen: Domus Medica. 2015.
7. BCFI. Medicamenteuze behandeling van restless legs syndrome. Folia Pharmacother. 2015;6(2):2013–5.
8. Poelman T. Ijzersuppletie zinvol bij onverklaarde moeheid? Minerva. 2004;3(6):94–5.
9. Chen H, Sui Q, Chen Y, Ge L, Lin M. Impact of haematologic deficiencies on recurrent aphthous ulceration: a meta-analysis. Br Dent J. 2015;218(4):8–13.
10. De S Das, Krishna S, Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. Atherosclerosis. 2015;238(2):296–303.
11. Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency – a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. Eur J Haematol. 2015;(35):1–11.
12. Zheng J, Mao X, Ling J, He Q. Low Serum Levels of Zinc, Copper, and Iron as Risk Factors for Osteoporosis: a Meta-analysis. Biol Trace Elem Res. 2014;160:15–23.
13. Zhao L, Zhang X, Shen Y, Fang X, Wang Y, Wang F. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. Obes Rev. 2015;16(12):1081–93.
14. Greig AJ, Patterson AJ, Collins CE, Chalmers KA. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. J Nutr Sci. 2013;2(9).
15. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Gkegkes I, Falagas ME. Iron deficiency and susceptibility to infections: evaluation of the clinical evidence. 2013;32:1253–8.
16. Aderibigbe OR, Pisa PT, Vorster HH, Kruger SH, Ruth O, Pisa PT, et al. The Relationship Between Iron Status and Adiposity in Women from Developing Countries: A Review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2014;54(5):553–60.
17. Barron E, Lara J, White M, Mathers JC. Blood-Borne Biomarkers of Mortality Risk : Systematic Review of Cohort Studies. PLos ONE 10. 2015;6.

3. Praktijkproject

a. Inleiding

Gemiddeld 30% van de laboratoriumtests die aangevraagd worden door huisartsen, zijn niet noodzakelijk (1). Ferritine is een test die frequent wordt aangevraagd door de huisarts: op bijna een derde van de bloedstalen die geanalyseerd worden, gebeurt een bepaling van serumferritine (2). In meer dan 40% van de gevallen is dit om "klinische redenen" (die vaak niet stroken met de richtlijnen) en in minder dan 1% van de gevallen gebeurt de analyse op vraag van de patiënt (2).
Het viel me op in de praktijk waar ik als HAIO werk dat serumferritine of andere parameters van de ijzerstatus vaak bepaald worden om de meest uiteenlopende redenen. Bij lage waardes worden ijzersupplementen voorgeschreven. Dit beleid is niet in overeenstemming met de literatuur.
In deze masterproef wordt geopteerd voor een praktijkverbeterend project. De bedoeling van dit project is om het beleid bij ferriprivie in de praktijk te optimaliseren door de artsen te doen stilstaan bij hun huidige aanpak en deze bij te sturen op basis van de huidige richtlijnen en de uitgevoerde literatuurstudie.

b. Methode

De huisartsenpraktijk waar het project liep is groepspraktijk "De Woutersstraat" te Hasselt. Het is een praktijk waar vijf huisartsen en twee HAIO's werkzaam zijn. Er werd geopteerd om een van de vijf huisartsen niet te betrekken bij het project, omdat hij maar vier voormiddagen per maand werkzaam is in de praktijk en over een paar maanden zal stoppen met het uitoefenen van zijn beroepsactiviteit.

In eerste instantie werd nagegaan op welke manier en hoe vaak de artsen in de praktijk de ijzerstatus controleren. Dit gebeurde op retrospectieve wijze. Vermits het medisch softwareprogramma dat gebruikt wordt in de praktijk (Windoc) zich niet leent tot het uitvoeren van zoekacties, werden hiervoor lijsten opgevraagd bij de verschillende laboratoria waarmee samengewerkt wordt. Voor twee artsen is dit het CMA (Centraal Laboratorium Hasselt) en voor de vier andere artsen is dit LKO-LMC (Medisch Laboratorium Sint-Truiden). Concreet werd gevraagd naar een lijst met per arts alle patiënten (met naam en geboortedatum) die een bepaling ondergingen van serumferritine over een periode van drie maanden (01/12/2015 – 01/03/2016). Er werd gevraagd de waarde van het ferritine op de lijst weer te geven en hieraan volgende gegevens toe te voegen (indien beschikbaar): de waarde van hemoglobine, transferrine, transferrine-ijzersaturatiepercentage en ijzer. Het totale aantal orders per arts over de betreffende periode van drie maanden werd ook opgevraagd.

De resultaten van deze voormeting worden weergegeven in tabel 2. Er werden over een periode van drie maanden 1341 bloedstalen naar het laboratorium gestuurd voor analyse. Op bijna 40% van deze stalen werd een bepaling van serumferritine uitgevoerd. Op 21 van de 525 stalen (i.e. 4%) waarop de ijzerstatus werd nagegaan, werden naast ferritine ook transferrine, transferrine-ijzersaturatiepercentage en ijzer aangevraagd. Deze extra bepalingen gebeurden steeds als bijaanvraag bij anemische patiënten met een chronische ziekte en een ferritine >15µg/L.

Tabel 2: Bloedanalyses 01/12/15 – 01/03/16

Aanvrager	Orders (n)	Ferr (n)	Ferr (%)
Arts 1	349	126	36
Arts 2	203	117	58
Arts 3	199	90	45
Arts 4	163	87	53
Arts 5	269	88	33
Arts 6	158	17	11
Samen	**1341**	**525**	**39**

Vervolgens werd nagegaan wat in de praktijk de indicaties zijn om de ijzerstatus te controleren. Hiervoor werd per arts voor tien procent van de door hem aangevraagde ferritinebepalingen in het medisch dossier gekeken wat hiervoor de reden was. Voor arts 1 werden op die manier 13 patiëntendossiers nagekeken (10% van de 126 door hem aangevraagde ferritinebepalingen), voor arts 2 werden 12 patiëntendossiers nagekeken (10% van de 117 door hem aangevraagde ferritinebepalingen) etc. De meest frequente reden om serumferritine te bepalen is algemene check-up, gevolgd door vermoeidheid en anemie. De 9 aanvragen waarbij de reden niet vermeld werd in het dossier, bleken bij navraag ook uitgevoerd te zijn omwille van hetzij vermoeidheid hetzij check-up.

Tabel 3: Indicaties voor het bepalen van de ijzerstatus

Arts / Indicatie	Arts 1	Arts 2	Arts 3	Arts 4	Arts 5	Arts 6	Totaal
Check-up	9	/	5	4	4	/	**22**
Vermoeidheid	1	5	2	1	/	/	**9**
Anemie	/	3	/	2	1	1	**7**
Niet vermeld	2	4	1	/	1	1	**9**
Andere	1	/	1	2	3	/	**7**
Totaal	**13**	**12**	**9**	**9**	**9**	**2**	**54**

Andere: 1x hemochromatose, 3x zwangerschap, 1x gestoorde levertesten, 2x acute infectie

Daarna werd tijdens een praktijkvergadering op 18/03/2016 de wetenschappelijke achtergrond voor het bepalen van de ijzerstatus en het starten en opvolgen van ijzersubstitutie aan de hand van een powerpointpresentatie uitgelegd. De resultaten van de uitgevoerde voormeting werden besproken. Met een visgraatanalyse werden problemen in kaart gebracht en oplossingen gezocht. Er werd een praktijkconsensus (tabel 4) opgesteld rond het beleid bij ferriprivie in de huisartsenpraktijk.

Een mogelijke barrière om ferritine als bijaanvraag te bepalen bij anemie was voor de artsen de extra tijd die erin kruipt om dit telefonisch te doen. Elke arts was ervan op de hoogte dat dit ook sneller kan via de website van het labo, maar niemand herinnerde zich zijn eigen inloggegevens. Deze werden opnieuw opgevraagd en vervolgens via e-mail naar de artsen doorgestuurd èn op ieders persoonlijk bureaublad geplaatst. Het bepalen van serumferritine bij algemene check-up, vermoeidheid, haarverlies, rusteloze benen en aften gebeurt vaak op vraag van de patiënt. Om patiënten duidelijk te maken dat dit eigenlijk niet zinvol is, werd besloten gebruik te maken van patiëntenfolders. Patiëntenfolders van thuisarts.nl (ontwikkeld door NHG) en van gezondheidenwetenschap.be (ontwikkeld door Cebam) werden vergeleken. Voor aften, rusteloze benen en vermoeidheid werd beslist de folders van thuisarts.nl te gebruiken. Voor haaruitval werd besloten de folder van gezondheidenwetenschap.be te gebruiken. De PDF-versie van deze folders werd in een map op het bureaublad van elke arts geplaatst om op die manier tijdens de consultatie aan de patiënt te kunnen tonen en indien gewenst af te drukken en mee te geven.

Er werd aan de artsen gevraagd om tijdens de periode van het praktijkproject zoveel mogelijk te handelen volgens de opgestelde consensus.

Tabel 4: Praktijkconsensus

Serumferritine bepalen bij:	Micro- of normocytaire anemie (als bijaanvraag) Hemochromatose (denk eraan bij ALT > 1,5 x referentiewaarde) 1e bloedonderzoek zwangerschap
Geen serumferritine bepalen bij:	Algemene check-up Vermoeidheid zonder anemie Haarverlies WEL: patiëntenfolders Rusteloze benen Aften
Serumijzer, transferrine en TSAT bepalen bij:	Anemische patiënten met een chronische ziekte met een ferritine > 15µg/L

Ijzersubstitutie	Enkel bij ferriprieve anemie 100 mg elementair ijzer/dag (1e keuze: Losferron) gedurende 6 maanden Opvolging hemoglobine na 2 à 3 maanden en na 4 à 6 maanden Stop intramusculaire toediening van Fercayl B-ijzer peroraal is te laag gedoseerd

Het praktijkproject zelf liep vanaf 21/03/2016 gedurende vier weken. Bij afloop van het project werd bij de laboratoria opnieuw een lijst opgevraagd met per arts de volgende gegevens: aantal ferritinebepalingen en totaal aantal orders aangevraagd tijdens de vier weken gedurende dewelke het praktijkproject liep. De gegevens werden vergeleken met het aantal ferritinebepalingen en totaal aantal orders per arts van 30/03/2015 – 24/04/2015. Deze periode werd zo gekozen om een betrouwbare vergelijking te kunnen maken: net als bij het praktijkproject gaat het over een periode van vier weken die start één week vóór de paasvakantie en eindigt één week nà de paasvakantie. Op deze manier werd rekening gehouden met eventuele periodieke verschillen in praktijkdrukte die de resultaten konden beïnvloeden. Ook had elke arts op deze manier evenveel verlofdagen, zowel vergeleken met elkaar als bij vergelijking van de periodes waarvan gegevens werden opgevraagd.

Ter afsluiting werden de resultaten van het praktijkproject tijdens een praktijkvergadering besproken met de artsen.

c. Resultaten

In tabel 5 wordt de vergelijking weergegeven tussen de gekozen periode van vier weken in 2015 en de periode van vier weken tijdens dewelke het praktijkproject liep. In 2015 werden er op een maand 338 bloedstalen geanalyseerd. Op 42% van de stalen werd een bepaling van serumferritine uitgevoerd. Tijdens de periode van het praktijkproject werden er op een maand 339 bloedstalen geanalyseerd. Op 15% van de stalen werd een bepaling van serumferritine uitgevoerd.

Tabel 5: Vergelijking bloedanalyses vóór en nà het praktijkproject

	30/03/15 – 24/04/15			21/03/16 – 15/04/16		
Aanvrager	Orders (n)	Ferr (n)	Ferr (%)	Orders (n)	Ferr (n)	Ferr (%)
Arts 1	87	35	40	93	12	13
Arts 2	49	25	51	43	9	21
Arts 3	58	31	53	68	16	24
Arts 4	45	19	35	52	5	10
Arts 5	60	22	37	54	8	15
Arts 6	39	10	26	29	1	3
Samen	338	142	**42**	339	51	**15**

d. Discussie

Uit de gegevens die via de laboratoria bekomen werden, bleek dat de artsen de ijzerstatus consequent controleren via een bepaling van het serumferritine zonder hierbij in eerste instantie andere parameters van de ijzerstatus te bepalen. Dit is correct en komt overeen met de aanbevelingen (3-5). Het bijaanvragen van serumijzer, transferrine en TSAT gebeurde steeds bij anemische patiënten met een chronische ziekte en een ferritine >15 µg/L. Een mogelijke verklaring hiervoor is het feit dat ik de artsen reeds in 2014 bij de aanvang van het schrijven van deze masterproef op de hoogte bracht van de correcte indicatie voor het aanvragen van deze laboanalyses en hen hier meermaals aan herinnerde.

Algemene check-up en vermoeidheid waren de meest frequente redenen voor controle van de ijzerstatus, gevolgd door anemie. Andere indicaties waren hemochromatose, gestoorde levertesten en zwangerschap. Een van de artsen bepaalde ferritine bij acute infecties als inflammatoire parameter. De uitgevoerde literatuurstudie en huidige richtlijnen tonen echter aan dat er maar weinig indicaties zijn voor een controle van serumferritine, met name micro- of normocytaire anemie, hemochromatose en het eerste bloedonderzoek bij een zwangere vrouw. Het gevolg van het te vaak controleren van de ijzerstatus in de praktijk is dat bij verlaagde waardes van ferritine frequent ijzersupplementen worden voorgeschreven. Dit kan worden vermeden wanneer de ijzerstatus enkel wordt gecontroleerd wanneer het nodig is.

Er werd een praktijkconsensus gevormd op basis van de uitgevoerde literatuurstudie en huidige richtlijnen. De artsen van de groepspraktijk werd gevraagd om tijdens het praktijkproject zoveel mogelijk te handelen volgens deze consensus.

Uit de resultaten van het project blijkt dat er een daling is opgetreden van het percentage bloedstalen waarop een bepaling van serumferritine wordt uitgevoerd: van 42% naar 15%.

De literatuur toont aan dat er verschillende interventies mogelijk zijn om het aanvragen van laboratoriumtests door huisartsen te verbeteren en dat een combinatie van interventies effectiever is dan één enkele interventie (6).

Praktijkopleiding (educatie) zoals gebruikt in dit praktijkproject is een strategie waarvan is aangetoond dat ze kan leiden tot een afname van het aantal aangevraagde labotests (6). Dit effect dooft uit op lange termijn, tenzij artsen regelmatig herinnerd worden aan de gevolgde opleiding (7). Het grote voordeel van educatie is dat het goedkoop is en gebruikt kan worden op grote schaal. Verder heeft ook het geven van feedback (zoals gebeurde tijdens de nabespreking) een gunstige invloed op het aanvraaggedrag van huisartsen, zeker als dit geregeld gebeurt en als hier af en toe korte “reminders” aan gekoppeld worden (6)

Bij het ontwikkelen van een strategie voor gedragsverandering is het belangrijk om attitudes en denkpatronen die het huidige gedrag verklaren te exploreren. Vervolgens kunnen eventuele barrières voor verandering in kaart gebracht worden en kunnen er oplossingen gezocht worden (8). Zo kwam in de praktijk aan het licht dat serumferritine vaak bepaald wordt omdat de patiënt ernaar vraagt, ook als dit niet strookt met de richtlijnen. Met behulp van patiëntenfolders werd getracht hier iets aan te doen. Wanneer dergelijke “patient decision aids” gebruikt worden, hebben patiënten meer accurate verwachtingen over mogelijke voor- en nadelen van hun opties en zijn ze meer betrokken bij de uiteindelijke beslissing (9). Een tweede barrière was het telefonisch bijaanvragen van ferritine. Hiervoor werd een eenvoudige oplossing gevonden: de wachtwoorden van de websites van de laboratoria werden opgefrist en vervolgens konden bijaanvragen gebeuren via het internet.

Het is op basis van het uitgevoerde praktijkproject niet mogelijk na te gaan in welke mate elke interventie heeft bijgedragen aan het eindresultaat.

Tijdens de samenkomst met nabespreking van de resultaten gaven de artsen aan geen ferritinebepalingen meer te doen bij bloedonderzoeken voor algemene check-up. De meeste patiënten reageerden positief op de patiëntenfolders en drongen nadat de folder overlopen werd niet meer aan op een bepaling van hun ijzervoorraad bij vermoeidheid (zonder anemie), haarverlies, aften of rusteloze benen. Het bijaanvragen van ferritine gebeurt nu meestal door de artsen via de website van het laboratorium.

De artsen zijn gestopt met het toedienen van Fercayl intramusculair. Alle ampullen die nog in de praktijk lagen, werden weggegooid. Niemand schrijft nog B-ijzer voor en iedereen beweert enkel nog ijzersupplementen voor te schrijven voor de correcte indicatie. Dit werd niet gecontroleerd, vermits het huidige softwarepakket (Windoc) niet toelaat om lijsten te trekken.

Over drie maanden zal opnieuw een lijst worden opgevraagd bij de laboratoria om op die manier na te gaan of het effect van dit praktijkproject aanwezig blijft. Wanneer we overschakelen op een nieuw EMD-pakket zullen er audits worden uitgevoerd om het voorschrijfgedrag wat betreft ijzersupplementen in kaart te brengen.

e. Conclusie

We kunnen stellen dat het praktijkproject geslaagd is, vermits het gelukt is de artsen te doen stilstaan bij de juiste indicaties voor het controleren van de ijzerstatus en het voorschrijven van ijzersupplementen. Het voornaamste dat we geleerd hebben uit dit project, is dat we te vaak een bepaling van serumferritine uitvoeren. De eenvoudige bewustwording hiervan en het gebruik maken van patiëntenfolders lijkt te volstaan voor een gevoelige daling van het aantal ferritinebepalingen.

f. Literatuur

1. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The Landscape of Inappropriate Laboratory Testing: A 15-Year Meta-Analysis. 2013. PloS ONE 8(11): e78962. doi:10.1371/journal.pone.0078962.
2. De Sutter A., Van den Bruel A., Devriese S., Mambourg F., Van Gaever V., Verstraete A., Huybrechts M. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2007. KCE reports 59A (D/2006/10.273/24).
3. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, Delvaux N, Dekker N, Demulder A, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Huisarts Nu. 2012;41(4).
4. Razborsek R. Adaptatie Finse richtlijn “Beoordeling van anemie bij volwassenen” [masterproef]. Antwerpen: U. Antwerpen. 2014.
5. Odeurs P. Adaptatie Duodecim richtlijn “ Iron deficiency anaemia ” [masterproef]. Antwerpen: U. Antwerpen. 2014.
6. Cadogan LS, Browne JP, Bradley CP, Cahill MR. The effectiveness of interventions to improve laboratory requesting patterns among primary care physicians: a systematic review. Implement Sci. 2015;10(167).
7. Mindemark M, Larsson A. Long-term effects of an education programme on the optimal use of clinical chemistry testing in primary health care. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2009;69(4):481-486. DOI: 10.1080/00365510902749123.
8. Colquhoun HL, Brehaut JC, Sales A, Ivers N, Grimshaw J, Michie S, et al. A systematic review of the use of theory in randomized controlled trials of audit and feedback. Implement Sci. 2013;8(66):1–8.
9. Stacey D, Légaré F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L, Wu JHC. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub4.

4. Abstract thesis

Context: Tijdens mijn opleiding als HAIO viel het me op dat er in de groepspraktijk waar ik werkzaam ben zeer vaak serumferritine wordt bepaald om de meest uiteenlopende redenen. In afwezigheid van anemie worden bij lage waardes toch frequent ijzersupplementen voorgeschreven. Dit is niet in overeenstemming met de richtlijnen. Daarom werd geopteerd voor een praktijkverbeterend project.

Onderzoeksvraag: Wat is de diagnostische relevantie van ferriprivie (of een laag serumferritine) zónder anemie?

Methode: In de literatuurstudie werd gezocht naar richtlijnen en systematische reviews (al dan niet met meta-analyse) via Cebam, Trip Database, Minerva, Clincal Evidence, Medline, Embase en de Cochrane Library. Aan de hand van patiëntenlijsten die via de laboratoria CMA en LKO-LMC werden bekomen, werd nagegaan wat in de praktijk de indicaties zijn voor het controleren van de ijzerstatus. Er werd een praktijkconsensus gevormd op basis van de literatuurstudie. De artsen werd gevraagd te handelen volgens de consensus tijdens het praktijkproject dat liep over een periode van vier weken. Na afloop werden opnieuw patiëntenlijsten opgevraagd om na te gaan of het percentage bloedstalen waarop serumferritine bepaald werd, gedaald was. De resultaten werden besproken tijdens een praktijkvergadering.

Resultaten: De gevonden literatuur was globaal zwak van kwaliteit. Ijzergebrek zonder anemie lijkt diagnostisch niet relevant te zijn. Het bepalen van serumferritine bij patiënten die niet anemisch zijn, is dus niet zinvol. Men moet zich voor het bepalen van serumferritine houden aan de huidige richtlijnen, met enige reserve voor de indicatie “vermoeidheid bij vruchtbare vrouwen”, vermits deze slecht onderbouwd is. In de praktijk bleek dat serumferritine vooral bepaald werd bij bloedanalyses voor algemene check-up, vermoeidheid en anemie. Na afloop van het praktijkproject was er een daling van het percentage bloedstalen waarop serumferritine bepaald werd: van 42% naar 15%.

Conclusie: Ijzergebrek zonder anemie lijkt diagnostisch niet relevant te zijn. Het praktijkproject heeft geleid tot een daling van het percentage bloedstalen waarop serumferritine bepaald wordt.

Contact: stierspieter@gmail.com

ICPC-code: /

5. Dankwoord

Met dit dankwoord wil ik me richten tot iedereen die geholpen heeft bij het tot stand komen van deze masterproef.

Eerst en vooral wens ik mijn promotor professor Aertgeerts en mijn co-promotor dr. Nicolas Delvaux te bedanken voor hun raadgevingen en het kritisch evalueren van mijn schrijfwerk.

Verder zou ik via deze weg graag mijn praktijkopleider dr. Miet Reyskens bedanken voor de flexibiliteit en adviezen en bij uitbreiding al mijn collega's van huisartsenpraktijk "de Woutersstraat" voor hun medewerking.

Bijzondere dank gaat uit naar mijn partner Stefanie Geens voor haar geduld, haar morele steun en het lezen en herlezen van deze scriptie.

6. Bijlagen

Bijlage 1: goedgekeurd protocol ethisch comité

Achtergrond
De huidige literatuur is duidelijk over het nut van ijzersupplementen voor patiënten met ferriprieve anemie. Er is heel wat minder duidelijkheid over ijzersubstitutie bij patiënten met een laag serumferritine zònder anemie. Zo is er beperkte evidentie voor ijzersuppletie bij niet-anemische personen met onder andere vermoeidheid of restless legs syndrome. Verder zijn ook de indicaties voor het bepalen van serumferritine beperkt, terwijl de labotest in de praktijk zeer frequent wordt aangevraagd. .

Vraagstelling
Gezien de beperkte wetenschappelijke onderbouwdheid voor ijzersubstitutie bij ferriprivie zonder anemie, werd niet geopteerd voor een klinische vraag, maar voor een diagnostische. Met deze masterproef wil ik in kaart brengen wat de diagnostische relevantie is van ferriprivie of een laag serumferritine zònder anemie.

Methode
Deze masterproef bestaat uit twee delen.
Deel 1 omvat een literatuurstudie, waarbij de recente literatuur aan de hand van een stapsgewijze zoekstrategie werd nagegaan ter beantwoording van bovenstaande diagnostische vraag. Hiervoor werd ze omgezet in een PICO en werd gebruik gemaakt van het watervalprincipe. Van de gevonden literatuur werden titel en abstract gelezen en vergeleken met de in- en exclusiecriteria.
Deel 2 is een praktijkverbeterend project, waarbij aan de artsen uit de praktijk gevraagd werd zich te laten leiden door wetenschappelijk bewijs bij het bepalen van serumferritine en het voorschrijven van ijzersupplementen. Meer concreet werden er retrospectief lijsten opgevraagd bij het labo met bepalingen van serumferritine over een periode van een aantal maanden. Nadien werd bekeken in het GMD voor welke indicatie de test werd aangevraagd en of er ijzersubstitutie werd voorgeschreven (en onder welke vorm). Vervolgens werd aan de artsen voorgelegd wat er wetenschappelijk onderbouwd is en werd een praktijkconsensus gevormd. Dan werd gedurende een aantal weken gehandeld volgens deze consensus. Na afloop van het project werden weer lijsten opgevraagd en werd bekeken in de GMD's of er gehandeld werd volgens de bereikte consensus. Ter afsluiting werden tijdens een samenkomst met alle artsen de resultaten en bevindingen besproken.

Referenties

1. NHG-werkgroep Anemie. NHG-Standaard Anemie (Eerste herziening). Huisarts Wet 2014; 57(10): 528-36.
2. Odeurs P, Razborsek R, Vanderhoydonck N. Adaptatie Duodecim Richtlijn: 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' en 'Ferriprieve anemie' [masterproef]. Leuven: K.U. Leuven; 2013.
3. Holvoet T, De Vos M, Baert F. Ferriprieve anemie: nieuwe ontwikkelingen in diagnose en behandeling. Tijdschr voor Geneeskd 2014; 70(22): 1336-47.
4. Medicamenteuze behandeling van restless legs syndrome. Folia pharmacotherapeutica 2015; 42(2): 13-15.
5. McKennitt D, Allan GM. Iron supplementation in non-anemic women with unexplainable fatigue: another tired theory? Tools for Practice 2012. Beschikbaar via: https://www.acfp.ca/wp-content/uploads/tools-for-practice/1397839186_20121210_092027.pdf. Geraadpleegd 2015 maart 18.
6. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, Delvaux N, Dekker N, Demulder A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - deel 1. HANU 2011; 40(6): S1-S55.
7. Leysen P, Avonts M, Cloetens H, Delvaux N, Koeck P, Saegeman V, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - deel 2. HANU 2012; 41: S1-S18.

Bijlage 2: gunstig advies ethisch comité

Van: An Stockmans [an.stockmans@icho.be]
Verzonden: vrijdag 3 april 2015 9:04
Aan: Mieke Vermandere
CC: Pieter Stiers
Onderwerp: Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven

Beste student
Dear student

Uw aanvraag werd aanvaard door de ethische commissie van het UZ Leuven. Dit wil zeggen dat de ethische commissie van oordeel is dat uw studie volgens de gangbare ethische normen wordt uitgevoerd.
Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan u deze mail als bewijs van goedkeuring door een ethische commissie aan het betreffende tijdschrift doorgeven.

Your application was accepted by the Ethics Committee of the University Hospitals Leuven. This means that the Ethics Committee acknowledges that your study is carried out according to the prevailing ethical standards.
If you plan to publish your masterthesis you can use this mail as approval by the ethics committee.

Met vriendelijke groeten

An Stockmans