Adaptatie Duodecim richtlijn 'Iron deficiency anaemia'

Philippe Odeurs, Universiteit Antwerpen

Promotor: **prof. dr. P. Van Royen, Universiteit Antwerpen**

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

Inleiding
In 2010 wordt op initiatief van het Rijksinstituut voor ziekte-en invaliditeitsverzekering EBMPracticeNet opgericht. Dit elektronisch platform stelt EBM materiaal beschikbaar voor de Belgische zorgverlener. Naast het reeds bestaande en eigen ontwikkelde wetenschappelijk materiaal, wordt deze databank uitgebreid met buitenlandse richtlijnen, aangereikt vanuit de Finse huisartsenorganisatie Duodecim. Deze richtlijnen dienen nog aangepast te worden aan de Belgische zorgcontext. In deze masterproef wordt dit adaptatieproces uitgevoerd en beschreven voor de Nederlandse vertaling van de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia'[1]. De focus ligt hierbij op de diagnostiek en de behandeling van ijzergebreksanemie.

Methodologie
Er wordt gewerkt met een draaiboek[2] van EBMPracticeNet, specifiek opgesteld ter adaptatie van Duodecim richtlijnen. Eerst worden twee klinische vragen gedistilleerd uit de gekozen Duodecim richtlijn. Deze worden geformuleerd als PICO[3]. Vervolgens wordt een systematische zoektocht uitgevoerd naar bestaande richtlijnen en Belgische EBM informatie. De geselecteerde richtlijnen worden gewaardeerd met behulp van AGREE II[4]. Daarna worden de aanbevelingen gewaardeerd op inhoud en courantheid, alsook op samenhang en toepasbaarheid. Alle gegevens worden verzameld in een matrix die voorgelegd wordt aan een leescommissie van EBMPracticeNet. Vervolgens wordt een eerste versie van de aanbeveling geschreven. Nadien worden de geadapteerde praktijkaanbevelingen voorgelegd aan verschillende artsen. Op basis van deze peer review worden de aanbevelingen verder verfijnd. Tot slot wordt de geadapteerde richtlijn voorgelegd aan de leescommissie ter goedkeuring.

Resultaten
Bepaal bij een microcytaire anemie ferritine om een ferriprieve anemie aan te tonen. Een ferritine lager of gelijk aan 15 microgram/L bevestigt de diagnose ferriprieve anemie. *(Grade 1C)* Bepaal bij vermoeden van een ijzergebrek in associatie met een chronische ziekte serumijzer, transferrine (TIBC) en transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT) bij. Een laag TSAT < 15% (met gestegen transferrine) wijst op een ferriprieve anemie, een normaal TSAT (met gedaald transferrine) wijst op een chronische ziekte. *(Grade 2C)* Voorkom overmatige ijzer(bloed)verliezen. Adviseer om voldoende ijzerrijke voeding in te nemen. *(Grade 1C)* Behandel medicamenteus gedurende ongeveer 6 maanden met dagelijks 100 milligram elementair ijzer. *(Grade 1C)* Als eerste keuzepreparaat in België wordt ijzergluconaat gesuggereerd. *(Grade 2C)*

Discussie
Het adapteren van de Duodecim richtlijn over ijzergebreksanemie bleek niet alleen een haalbaar proces maar was bovendien ook nuttig en noodzakelijk. Zowel de vergelijking met andere richtlijnen, zoals die van Domus Medica en NICE, en andere Belgische EBM bronnen, zoals het BCFI en het WZC formularium, als de review door zowel de LOKs, een HAIO-seminariegroep én een specialist-hematoloog, leidde tot heel wat verduidelijking, verfijning, en aanpassing aan de Belgische situatie.

Inhoudstafel

Inleiding

Onderzoeksmethodiek

Beschrijving en resultaten van het adaptatieproces

A. Screeningsfase

1. Definiëren van klinische vragen
2. Zoeken naar relevante richtlijnen
3. Screenen van gevonden richtlijnen
4. Waarderen van geselecteerde richtlijnen

4.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

4.2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen en van Belgische EBM informatie

4.3 Waardering van de aanbevelingen op courantheid

4.4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang

4.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

5. Selecteren van aanbevelingen voor verdere adaptatie
6. Nazicht door leescommissie

B. Adaptatiefase

7. Opmaken van eerste versie

C. Implementatiefase

8. Peer review
9. Formuleren van praktijkconsensus
10. Finaal nazicht door leescommissie

De geadapteerde aanbevelingen

Discussie

Besluit

Referenties

Inleiding

Anno 2010. Het Rijksinstituut voor ziekte-en invaliditeitsverzekering (RIZIV) neemt het initiatief om een uniforme databank van evidence-based praktijkrichtlijnen voor zorgverleners op te richten. Het project krijgt de naam 'EBMPracticeNet'. Men neemt zich voor om een elektronisch platform uit te bouwen in de vorm van een online kennisdatabank (www.ebmpracticenet.be), waar praktijkrichtlijnen en algemene evidence-based medicine (EBM) informatie gebundeld zullen worden. Bedoeling is om het verzamelde wetenschappelijk materiaal op een vlotte manier beschikbaar te stellen voor de Belgische (huis)arts, verpleegkundige of kinesitherapeut. Enerzijds zullen de reeds in België ontwikkelde richtlijnen herwerkt worden naar eenzelfde herkenbaar formaat. Anderzijds zal deze verzameling aangevuld worden met buitenlandse, internationaal geaccrediteerde richtlijnen. Deze buitenlandse richtlijnen worden aangereikt vanuit de Finse huisartsenorganisatie 'Duodecim'. Hun databank omvat een verzameling van 1000 betrouwbare, probleemgeoriënteerde richtlijnen en 4000 bondige samenvattingen van wetenschappelijke bevindingen. De Duodecim richtlijnen werden weliswaar internationaal geaccrediteerd, doch zijn op heden niet aangepast aan de Belgische context. Duodecim richtlijnen die door de redactie van EBMPracticeNet als ontoereikend werden beoordeeld qua inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische context, worden verder doorverwezen voor een herziening.

September 2012. Startvergadering inzake de master-na-masterthesis ter verwerving van de beroepstitel van huisarts. Er wordt aan de nieuwe huisartsen-in-opleiding (HAIO) aangeboden om mee te helpen aan de adaptaties van deze Duodecim richtlijnen. Het proces dat wij zullen doorlopen, zal begeleid worden door professionals met ervaring in het beoordelen en adapteren van bestaande richtlijnen, alsook zal de voortgang van elke adaptatie gesuperviseerd worden door een leescommissie.

Ik werd aangetrokken door dit type proefschrift omwille van de uitgesproken wetenschappelijke relevantie voor mijn eigen huisartsgeneeskundig denken en handelen. Het concept 'richtlijn' leerde ik pas kennen op het einde van mijn (basis)opleiding. Ik ontdekte al gauw dat het opzoeken en toepassen van richtlijnen een houvast biedt om op een professionele en wetenschappelijk wijze consultatie te voeren. Bijna even snel merkte ik dat richtlijnen niet toepasbaar zijn in alle situaties, en dat de ter beschikking gestelde informatie soms ontoereikend is om een specifieke casus op te lossen. Daardoor was het aanvankelijk moeilijk voor mij om de waarde van richtlijnen in te schatten. Net daarom leek het mij erg interessant om eens van dichtbij te kijken hoe men precies tot zo'n richtlijn komt.
Ik koos specifiek voor het onderwerp anemie wegens een persoonlijke interesse voor hematologische casuïstiek. Ook mijn collega-HAIO's Roy Razborsek en Nicolaas Vanderhoydonck waren geïnteresseerd om een richtlijn rond anemie aan te passen aan de Belgische zorgcontext. Wij besloten om samen te werken en kozen om de Duodecim richtlijnen 'assessment of anaemia in adults'[5] en 'iron deficiency anaemia'[1] te adapteren. Mijn inbreng richt zich voornamelijk op de adaptatie van deze laatste richtlijn.

Mijn doelstelling is om duidelijke handvaten mee te geven aan de Belgische huisarts wanneer hij een ferriprieve anemie vermoedt. Het aanvragen en interpreteren van de juiste labotesten, alsook het beleid bij ferriprieve anemie zijn daarbij speerpunten.
Het adapteren van de Duodecim richtlijn over ijzergebreksanemie is om verschillende redenen erg zinvol en relevant:

- een ijzergebreksanemie is vaak voorkomend in België: het jaarlijks incidentiecijfer voor ferriprieve anemie wat betreft de mannelijke populatie

bedraagt 142 per 1000 patiëntjaren (0,90 uitgedrukt in YCG[a] en 0,63 uitgedrukt in PP[b]). Voor vrouwen is dit 477 per 1000 patiëntjaren (2,80 uitgedrukt in YCG en 2,22 uitgedrukt in PP)[6].

- met uitzondering van de Domus Medica richtlijn omtrent 'aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen', die een hoofdstuk bevat over opsporing van anemie, bestaat er geen enkele andere Belgische richtlijn over dit onderwerp
- de tests die worden aangehaald in de Belgische Domus Medica richtlijn 'aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen' ter opsporing van een ijzergebreksanemie, worden aangevuld met andere labotests in de Finse Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia'. Is de Belgische richtlijn dan onvolledig? Of worden deze testen bij ons[c] niet uitgevoerd?
- Er bestaan verschillende buitenlandse richtlijnen omtrent (ferriprieve) anemie, doch deze werden nooit eerder geadapteerd aan de Belgische zorgcontext. Zeker wat betreft het medicamenteuze beleid geeft dit vaak problemen. Zo zijn er slechts een beperkt aantal ijzerpreparaten in België beschikbaar, en stroken de doseringen uit internationale richtlijnen vaak niet met wat hier in België voorradig is.

Om deze redenen is een adaptatie van de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia' zinvol.

---

[a] Yearly Contact Group

[b] Practice Population

De frequentie van diagnosen wordt berekend op basis van het aantal patiënten dat een huisarts contacteert in het betrokken jaar, de zogenaamde jaarlijkse contactgroep (YCG). De cijfers kunnen ook omgerekend worden naar een geschatte praktijkpopulatie (PP).

Onderzoeksmethodiek

Er wordt gewerkt met een draaiboek[2] van EBMPracticeNet, specifiek opgesteld ter adaptatie van Duodecim richtlijnen. Daarin staan alle stappen van het adaptatieproces uitgebreid beschreven. Er wordt ook gebruik gemaakt van een matrix. Deze bestaat uit verschillende excell-sheets waarin de verschillende stappen genoteerd worden. Het document is uitsluitend bedoeld als werkdocument.

In een eerste zogenaamde *screeningsfase* worden praktische en wetenschappelijk correcte aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering opgesteld die toepasbaar zijn in de Belgische context. Deze fase wordt onderverdeeld in 5 stappen:

- definiëren van klinische vragen
- ondernemen van een systematische zoektocht naar relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM-informatie
- screenen van de gevonden informatie
- waardering van de gevonden richtlijnen
- beslissen of de aanbeveling dient te worden geadapteerd.

EBMPracticeNet voorziet in een lijst aan geselecteerde richtlijnen of onderwerpen waar een herziening noodzakelijk is. Uit deze lijst worden door onze onderzoeksgroep twee Duodecim richtlijnen gekozen, met name 'assessment of anaemia in adults'[5] en 'iron deficiency anaemia'[1]. Van deze richtlijnen is eveneens een Nederlandse transcriptie beschikbaar. Tijdens het adaptatieproces wordt uitgegaan van deze Nederlandse vertaling.

Er worden per richtlijn telkens drie klinische vragen opgemaakt. Deze klinische vragen worden geformuleerd als een PICO[3]. Dit is een acroniem en staat voor:

- Patient: definitie van de patiënten populatie
- Intervention: over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
- Comparison: waarmee wordt vergeleken
- Outcome: omvat patiënt outcomes (vb. genezing) zowel als system outcomes (vb. praktijkverschillen) en gezondheidszorg outcomes (daling in ziekte incidentie)

Vervolgens wordt voor deze klinische vragen een systematische zoektocht uitgevoerd naar bestaande richtlijnen binnen het Guidelines International Network en andere databases van richtlijnen. Tevens wordt gezocht op relevante Belgische sites naar EBM publicaties betreffende het onderwerp en de klinische vragen, met name binnen KCE, Minerva, Farmaka en het repertorium van BCFI.

Daarna wordt een screening uitgevoerd om te bekijken of de gevonden informatie of richtlijn een antwoord geeft op de klinische vragen die werden geformuleerd. Daardoor kan de uiteindelijke lijst van relevante informatie en richtlijnen beperkt worden.

Voor de uiteindelijk geselecteerde lijst van richtlijnen wordt een waardering uitgevoerd op basis van AGREE II[4] ('Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation'). Dit is een instrument om de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen. Het oorspronkelijke AGREE Instrument werd gepubliceerd in 2003 door een internationaal samenwerkingsverband van richtlijnontwikkelaars en onderzoekers, met als doel om een hulpmiddel te ontwikkelen voor het beoordelen van de kwaliteit van richtlijnen. Het AGREE Instrument, met 23 items verdeeld over zes domeinen, is in vele talen vertaald, geciteerd in meer dan 100 gepubliceerde artikelen, en verder formeel bekrachtigd werd door diverse organisaties in de gezondheidszorg. Enkele jaren geleden werden de testeigenschappen, waaronder de betrouwbaarheid en validiteit, verbeterd, alsook werd de formulering van de items aangepast met het oog op de behoeften van de

doelgroepen, en werd de handleiding verbeterd, zodat het instrument met vertrouwen in de praktijk kan worden toegepast. Het resultaat van deze samenwerking is AGREE II.

Nadien worden de specifieke praktijkaanbevelingen en onderliggende evidentie van de gevonden richtlijnen geïnventariseerd, en worden deze voor elk van de geformuleerde klinische vragen samengevat in een matrix. Daarbij wordt zo mogelijk gebruikt gemaakt van het GRADE[789] systeem, om de bewijskracht alsook de graad van aanbeveling te verduidelijken.

In een volgende stap worden de aanbevelingen gewaardeerd op courantheid. Er wordt met name nagekeken of er nog recentere informatie beschikbaar is. Indien blijkt dat er nieuwe evidentie bestaat die de aanbevelingen in de geselecteerde richtlijn zou kunnen beïnvloeden of dat er een nieuwe richtlijn in ontwikkeling is dan dient overwogen te worden om de richtlijn te excluderen.

Er wordt eveneens gekeken naar de samenhang van de voorgestelde aanbeveling. Een belangrijke stap in de evaluatie van de samenhang van een aanbeveling is de beoordeling van de samenvatting en interpretatie van de achterliggende evidentie.

Naast een waardering van de inhoud is het ook belangrijk om elke aanbeveling te beoordelen op zijn toepasbaarheid in de Belgische context. Dit omvat een nazicht van de doelgroep en de patiëntengroep besproken in de geselecteerde richtlijnen, een beoordeling of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische praktijk, en een beoordeling of er geen culturele conflicten zijn die implementatie van de aanbeveling bemoeilijken.

Op basis van alle evaluaties wordt daarna besloten of de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn al dan niet moeten geadapteerd te worden. Indien adaptatie nodig is, wordt ook bepaald welke richtlijnen en/of aanbevelingen verder zullen gebruikt worden in het adaptatieproces.

De matrices van beide richtlijnen worden daarna beoordeeld door een leescommissie van EBMPracticeNet. Na goedkeuring wordt de adaptatie van praktijkaanbevelingen verdergezet.

In de *adaptatiefase* wordt een eerste versie van de aanbeveling geschreven, waarbij vertrokken wordt vanuit de oorspronkelijke richtlijn ontwikkeld door Duodecim. Indien er binnen de matrix goede overeenkomst is met de Duodecim aanbevelingen, dan wordt deze tekst ongewijzigd behouden. Indien er belangrijke afwijkingen zijn, dan wordt de tekst van Duodecim herschreven.

Tot slot wordt het adaptatieproces oppuntgesteld in de *implementatiefase*. De formulering van de aangepaste praktijkaanbevelingen wordt getoetst in twee vergaderingen van een lokale kwaliteitsgroep (LOK), een praktijkvergadering en één seminariegroep, alsook door een specialist-hematoloog. Deze toetsing levert informatie over onder andere haalbaarheid, barrières en eventuele tools die de implementatie kunnen faciliteren. Op basis van deze peer review kunnen er aanpassingen gebeuren aan de geformuleerde praktijkaanbevelingen. De geadapteerde praktijkaanbevelingen worden finaal voorgelegd aan de leescommissie ter goedkeuring.

EBMPracticeNet voorziet in een aantal onderwerpen die relevant zijn voor de huisartspraktijk waarvoor op heden geen goede Belgische praktijkrichtlijnen voor handen zijn. Het project wordt begeleid door professionals die bekwaam zijn in het opstellen of beoordelen van praktijkrichtlijnen alsook wordt er supervisie voorzien door een leescommissie. Door de aanvullende implementatiefase wordt terug gekoppeld naar de dagelijkse praktijk. Het uiteindelijk doel bestaat erin om de ontwikkelde praktijkrichtlijnen te publiceren op de database van EBMPracticeNet waardoor ze beschikbaar worden voor alle huisartsen.

Beschrijving en resultaten van het adaptatieproces

A. Screeningsfase

1. Definiëren van klinische vragen

Uit de lijst van Duodecim richtlijnen worden door de huisartsen-in-opleiding Roy Razborsek, Nicolaas Vanderhoydonck en mezelf twee richtlijnen gekozen, met name 'assessment of anaemia in adults' en 'iron deficiency anaemia'. Het onderzoek start met het lezen van de Engelstalige Duodecim richtlijnen. De Nederlandstalige transcripties worden eveneens doorgenomen, en zullen dienen als uitgangspunt voor het adaptatieproces. Vervolgens worden voor beide richtlijnen telkens drie klinische vragen opgesteld met behulp van de PICO-methode.

De klinische vragen worden zo geformuleerd dat ze de inhoud van beide Duodecim richtlijnen volledig coveren. Er wordt in onze onderzoeksgroep afgesproken dat elke huisarts-in-opleiding twee klinische vragen verder zal uitwerken. Roy Razborsek identificeert twee klinische vragen over de richtlijn 'assessment of anaemia in adults', ikzelf identificeer twee klinische vragen over de richtlijn 'iron deficiency anaemia', en Nicolaas Vanderhoydonck identificeert telkens één klinisch vraag over beide richtlijnen.

Deze master-na-masterthesis legt zich toe op de uitwerking van twee klinische vragen uit de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia', met name:

- Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?
- Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?		
PICO criteria	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Population	patiënten met vermoeden van (ferriprieve) anemie	
Intervention	labotest(s)	
Comparison		
Outcome	vaststellen van ferriprieve anemie	
Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Welke onderzoeken uitvoeren bij patiënten met ferriprieve anemie?		
PICO criteria	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Population	patiënten met ferriprieve anemie	patiënten zonder ferriprieve anemie
Intervention	bijkomende onderzoeken	
Comparison		
Outcome	etiologie bepalen van ferriprieve anemie	
Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?		
PICO criteria	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Population	patiënten met ferriprieve anemie	patiënten zonder ferriprieve anemie
Intervention	medicamenteuze behandeling / niet-medicamenteuze behandeling (dieetadviezen,...)	
Comparison	geen behandeling / andere behandeling	
Outcome	ferriprieve anemie herstellen / genezing	

Tabel 1. PICO's over de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia'

De tweede klinische vraag uit de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia' wordt uitgewerkt door Nicolaas Vanderhoydonck. Deze klinische vraag valt buiten het bestek van deze master-na-masterthesis. Bij een mogelijke publicatie zullen de resultaten van onze proefschriften weliswaar gebundeld worden.

2. Zoeken naar relevante richtlijnen

Na het formuleren van de klinische vragen wordt systematisch gezocht naar relevante nationale en internationale richtlijnen en Belgische EBM publicaties. Deze zoektocht vindt plaats in februari 2013. Volgende databanken worden daarbij geconsulteerd:

1. Internationale klinische praktijkrichtlijnen
   - Guidelines International Network (Scotland – www.g-i-n.net)
   - Nationale Guideline Clearinghouse (USA – www.guideline.gov)
   - Evidence Search (UK – www.evidence.nhs.uk)
   - Clinical Knowledge Summaries (UK – http://cks.nice.org.uk)
   - Nederlands Huisartsen Genootschap (Nederland – www.nhg.org)
   - World Health Organization (http://search.who.int)

2. Nationale klinische praktijkrichtlijnen
   - Domus Medica (www.domusmedica.be)
   - RIZIV Richtlijnen (http://inami.fgov.be)
   - Richtlijnen Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (http://kce.fgov.be)
   - Hoge Gezondheidsraad (www.health.belgium.be)

3. EBM Zoekmotoren
   - Trip Database (www.tripdatabase.com)

4. Klinische therapeutische systematische reviews
   - Clinical Evidence: BMJ version (UK – http://search.clinicalevidence.bmj.com)

5. Geneesmiddelen informatie
   - Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie: repertorium / goed om weten (België – www.bcfi.be)
   - Farmaka: WZC Formularium (België – www.formularium.be)

6. Kritische artikelbesprekingen
   - Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie: folia pharmaco-therapeutica / transparantiefiches (België – www.bcfi.be)
   - MINERVA (België – www.minerva-ebm.be)

De zoektermen zijn 'anemie', 'ferriprieve anemie', 'anemia', 'anaemia', 'iron deficiency anemia', 'iron deficiency anaemia' en 'guideline iron deficiency anaemia'. Volgende relevante nationale en internationale richtlijnen en Belgische EBM publicaties worden daarbij gevonden:

1. Internationale richtlijnen
   - Anaemia - iron deficiency
     National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
   - Guidelines for the management of iron deficiency anaemia
     British Society of Gastroenterology, UK, 2011
   - Iron deficiency – Investigation and Management
     Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Colombia, Canada, 2010
   - Iron Deficiency Anemia
     American Family Physician, USA, 2007
   - Anemia in the long-care setting
     American Medical Directors Association (AMDA), Colombia, 2007
   - Clinical practice guideline on screening, prevention and treatment of iron-deficiency anemia
     Central Asian Network of EBM Centers (CAREBMCNet), Kazakhstan, 2004

- Anemie (M76)
  Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederland, 2003
- Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations
  World Health Organization (WHO), 2011
- Assessing the iron status of populations
  World Health Organization (WHO), US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2007
- Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers
  World Health Organization (WHO), United Nations Childrens Fund (UNICEF), United Nations University (UNU), 2001
- Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anaemia
  International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), World Health Organization (WHO), United Nations Childrens Fund (UNICEF), 1998

2. Nationale richtlijnen
   - Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen
     Domus Medica, België, 2012
   - Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde
     Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), België, 2007

3. Belgische EBM publicaties
   - Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI): repertorium – mineralen – ijzer

In totaal worden er 11 internationale en 2 nationale richtlijnen opgenomen om de screeningsprocedure te doorlopen.

3. Screenen van gevonden richtlijnen

De weerhouden richtlijnen worden gescreend op taal (Nederlands, Frans of Engelstalig), algemene conditie van de onderzoekspopulatie (geen zwangere vrouwen of patiënten met specifieke aandoeningen zoals hart- en nierziekten), leeftijd van de onderzoeks-populatie (18-plussers, geen pediatrische populatie of enkel ouderen), publieke toegankelijkheid van het wetenschappelijk materiaal (online beschikbaar) en publicatiedatum (in overleg met de promotor maximum 5 jaar oud op het moment van deze literatuurstudie). Als bijkomend criterium geldt dat de geselecteerde richtlijn antwoord moet bieden op minstens één van de drie geïdentificeerde klinische vragen. Op basis van deze selectiecriteria worden zo uiteindelijk vijf richtlijnen geselecteerd om de AGREE-procedure te doorlopen:

- Anaemia - iron deficiency[10]
  National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
- Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen[11]
  Domus Medica, België, 2012
- Guidelines for the management of iron deficiency anaemia[12]
  British Society of Gastroenterology, UK, 2011
- Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations[13]
  World Health Organization (WHO), 2011
- Iron deficiency – Investigation and Management[14]
  Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Colombia, Canada, 2010

Hoewel de richtlijn 'Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations, World Health Organization (WHO), 2011' aan de selectiecriteria lijkt te voldoen, blijkt tijdens het doornemen van de richtlijn dat zij een samenvatting is van twee voorgaande richtlijnen van de WHO, met name 'Assessing the iron status of populations, World Health Organization (WHO), US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2007' en 'Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers, World Health Organization (WHO), United Nations Childrens Fund (UNICEF), United Nations University (UNU), 2001'. Er werd door de WHO geen nieuwe literatuurstudie als dusdanig verricht. Daardoor wordt besloten dat deze richtlijn niet aan het selectiecriterium 'maximum 5 jaar oud op het moment van deze literatuurstudie' voldoet. Bijgevolg wordt deze richtlijn niet meegenomen voor AGREE.

Zodoende blijven er nog 4 richtlijnen over om kritisch te worden beoordeeld volgens de AGREE-procedure.

4. Waarderen van geselecteerde richtlijnen

4.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

Met behulp van het AGREE II[4] instrument worden de geselecteerde richtlijnen gewaardeerd. De werking van dit instrument, alsook het gebruik ervan wordt nu eerst kort toegelicht. Voor een uitgebreide uitleg wordt verwezen naar de handleiding.

Het AGREE II instrument bestaat uit 23 items verdeeld over zes domeinen gevolgd door twee globale scoringsitems. Elk domein beslaat een aparte dimensie van de kwaliteit van richtlijnen, met name het onderwerp en doel van de richtlijn, de betrokkenheid van belanghebbenden, de methodologie, de helderheid en presentatie, de toepassing, en de onafhankelijkheid van de opstellers. Elk item wordt gescoord op een zevenpuntsschaal (van 1 – Zeer Oneens tot 7 – Zeer Eens). Een kwaliteitsscore wordt berekend voor elk van de zes AGREE II domeinen. De zes domeinen zijn onafhankelijk en dienen niet te worden opgeteld tot één kwaliteitsscore. Naast de 23 items, bevat AGREE II twee items met een algemeen oordeel over de richtlijn. Het algemeen oordeel vereist dat de gebruiker een oordeel geeft over de kwaliteit van de richtlijn waarbij de relevante items worden meegenomen. De gebruiker wordt ook gevraagd of de richtlijn wordt aanbevolen voor gebruik.

Elke geselecteerde richtlijn uit stap 3 wordt door minstens twee leden van de onderzoeksgroep onafhankelijk van elkaar gewaardeerd. Zodoende blijven volgende richtlijnen in de running:

- Anaemia - iron deficiency
  National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
- Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen
  Domus Medica, België, 2012

De twee overige richtlijnen worden negatief beoordeeld, voornamelijk omwille van de slechte score op het domein ‘methodologie’. Zo is voor beide richtlijnen erg onduidelijk hoe het bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld, alsook is onduidelijk wat de gebruikte methoden zijn om de aanbevelingen op te stellen en te herzien.

De beoordelingen van de geselecteerde richtlijnen staan weergegeven in onderstaande sjablonen.

RICHTLIJN TITEL:	Anaemia - iron deficiency (CKS - 2013)				
	Item	Beoordeling door Philippe Odeurs	Beoordeling door Nicolaas Vanderhoydonck	Beoordeling door Roy Razborsek	opmerkingen
Onderwerp en doel	1	6	6	6	kort en krachtige doelomschrijving, doelpopulatie niet duidelijk (kinderen?)
	2	7	6	7	korte en krachtige vraagstellingen
	3	6	6	5	doelpopulatie niet duidelijk omschreven (kinderen?)
TOTAAL /21		19	18	18	
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	1	2	1	
	5	2	3	2	
	6	5	6	5	zie FAQs: 'Who is NHS Evidence for?' zeer duidelijke omschrijving doelpopulatie en gebruik richtlijn
TOTAAL /21		8	11	8	
Methodologie	7	7	6	6	zeer uitgebreide beschrijving zoekstrategie + bijlage
	8	2	3	3	zie FAQs: 'Who decides w hich sources of information are included?' geen beschrijving van inclusie- en exclusiecriteria
	9	2	3	3	vermelding van onderzoeksdesign, geen grading
	10	2	2	2	enkel vermelding van zoekstrategie
	11	6	6	5	gezondheidsw inst, bijw erkingen en risico's therapie duidelijk omschreven
	12	5	5	6	voor elke aanbeveling is er een 'basis for recommendation', geen directe koppeling tussen literatuur en aanbeveling
	13	2	2	3	
	14	4	4	4	FAQs: 'What is an Evidence Update' vemeldng van jaarlijkse update, richtlijn is net gereview ed
TOTAAL /56		30	31	32	
Helderheid en presentatie	15	6	6	6	concrete aanbeveling, met precisering
	16	6	6	5	duidelijke beschrijving van keuzemogelijkheden
	17	5	6	5	goeie poging tot overzichtelijkheid, doch niet altijd even duidelijk
TOTAAL /21		17	18	16	
Toepassing	18	4	4	3	enkel klinische moeilijkheden w orden besproken
	19	2	2	2	enkele praktische adviezen in de tekst, geen algoritmen, geen checklist
	20	2	2	3	ferrosulfaat is cost-effective', verder geen kosteninformatie
	21	6	6	6	duidelijke criteria, frequentie en interval van metingen
TOTAAL /28		14	14	14	
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	4	5	4	FAQs: 'Does NHS Evidence pay an organisation for information? Focus op onafhankelijkheid. Geen expliciete vermelding van financieringsbron. Overheid?
	23	2	2	3	vaag document 'declaration of interest'
TOTAAL /14		6	7	7	
ALGEMEEN OORDEEL		6	6	6	**OPMERKINGEN**
Sterk aanbevolen		**x**	**x**	**x**	
Aanbevolen					
Niet aanbevolen					
Onzeker					

Tabel 2. Beoordeling richtlijn 'Anaemia – iron deficiency (2013)' met behulp van AGREE II

RICHTLIJN TITEL:	Aanvraag van laboratoriumtesten door huisartsen (Domus Medica - 2012)			
	Item	**Beoordeling door Philippe Odeurs**	**Beoordeling door Nicolaas Vanderhoydocnk**	**opmerkingen**
Onderwerp en doel	1	7	7	
	2	7	7	
	3	7	7	
TOTAAL /21		21	21	
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	6	6	beschrijving van de rol van elke auteur?
	5	3	2	één voordeel voor de patiënt wordt aangehaald
	6	7	6	
TOTAAL /21		16	14	
Methodologie	7	7	7	uitgebreide zoekstrategie
	8	7	6	inclusie- en exclusiecriteria duidelijk omschreven
	9	7	7	per klinische vraag uitgebreide verantwoording GRADEs
	10	6	5	totstandkoming aanbevelingen obv. NHG matrix en informele consensus
	11	3	4	gezondheidswinst bescheven (voor andere onderwerpen dan anemie), bijwerkingen en risico's?
	12	7	6	per klinische vraag uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing
	13	4	5	methodologie en uitkomsten externe beoordeling?
	14	7	6	
TOTAAL /56		48	46	
Helderheid en presentatie	15	7	7	
	16	5	6	beperkte beleidsopties in specifieke sitaties (zwangeren?)
	17	6	7	overzichtelijk in kleur, geen kader, geen algoritme
TOTAAL /21		18	20	
Toepassing	18	4	4	enkele belemmerende factoren (echter niet voor onderdeel anemie)
	19	7	6	beknopte steekkaart en patiëntenfolder bijgevoegd
	20	5	5	korte paragraaf over implicatie richtlijn op kostprijs
	21	4	3	enkel kernachtige beschrijving van gezondheidsuitkomstmaten
TOTAAL /28		20	18	
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	7	6	onafhankelijke financieringsbron: FOD Volksgezondheid
	23	6	6	geen conflicterende belangen bekend
TOTAAL /14		13	12	
ALGEMEEN OORDEEL		7	6	**OPMERKINGEN**
Sterk aanbevolen		**x**	**x**	
Aanbevolen				
Niet aanbevolen				
Onzeker				

Tabel 3. Beoordeling richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtesten door huisartsen (2012)' met behulp van AGREE II

RICHTLIJN TITEL:	Guidelines for the management of iron deficiency anaemia (British Society of Gastroenterology - 2011)			
	Item	**Beoordeling door Philippe Odeurs**	**Beoordeling door Nicolaas Vanderhoydonck**	**opmerkingen**
Onderwerp en doel	1	4	4	eerder vage beschrijving
	2	4	3	eerder vage beschrijving
	3	5	4	goed omschreven populatie met exclusiecriteria, tamelijk beknopt
TOTAAL /21		13	11	
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	4	4	functie van elke auteur? methodologisch expert aanwezig?
	5	1	2	perspectief en voorkeur doelpopulatie?
	6	7	7	zeer duidelijk omschreven doelgroep
TOTAAL /21		12	13	
Methodologie	7	2	1	geen bijlage, geen zoekstrategie, literatuur 1984 - 2008
	8	1	1	
	9	7	6	GRADEs gebruikt en toegepast
	10	1	1	
	11	4	4	beknopte beschrijving van gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's
	12	3	4	referentietitels hebben betrekking tot de aanbevelingen
	13	2	2	enkele vermelding 'externally peer reviewed', methodologie?
	14	1	1	
TOTAAL /56		21	20	
Helderheid en presentatie	15	5	6	tamelijk strak omschreven, doch niet altijd even afgebakend
	16	6	6	duidelijke omschrijving van mogelijkheden per populatiecategorie
	17	6	6	alle aanbevelingen staan kort en bondig in het abstract
TOTAAL /21		17	18	
Toepassing	18	1	2	
	19	2	3	implementatie? Middelen: flow chart voor behandeling IDA
	20	2	3	enkele kleine opmerkingen over implicaties van de aanbeveling en kosten
	21	1	1	
TOTAAL /28		6	9	
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	1	1	geen informatie over financieringsbron
	23	5	6	korte beschrijving: 'competing interests: non'
TOTAAL /14		6	7	
ALGEMEEN OORDEEL		3	4	**OPMERKINGEN**
Sterk aanbevolen				
Aanbevolen				
Niet aanbevolen		**x**	**x**	**zeer zwakke methodologie**
Onzeker				

Tabel 4. Beoordeling richtlijn 'Guidelines for the management of iron deficiency anaemia (2011)' met behulp van AGREE II

RICHTLIJN TITEL:	Iron deficiency – Investigation and Management			
	(Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Colombia - 2010)			
	Item	**Beoordeling door Philippe Odeurs**	**Beoordeling door Nicolaas Vanderhoydonck**	**opmerkingen**
Onderwerp en doel	1	6	6	duidelijk en beknopt omschreven
	2	6	6	duidelijk beknopt omschreven
	3	6	6	duidelijk en beknopt omschreven
TOTAAL /21		18	18	
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	5	4	ontwikkeld door 'Guidelines and Protocols Advisory Committee', echter geen namen, wel te verkrijgen (zie FAQs 'Why doesn't BCGuidelines.ca list the members of each working group?')
	5	1	1	
	6	6	5	zie FAQs: 'Who develops the guidelines or protocols?' zeer duidelijke omschrijving
TOTAAL /21		12	10	
Methodologie	7	1	1	
	8	1	1	
	9	1	1	
	10	1	1	
	11	5	4	gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's worden meestal vermeld bij elke aanbeveling
	12	5	4	wetenschappelijke evidentie wordt niet altijd vermeld bij elke aanbeveling
	13	1	1	
	14	1	1	
TOTAAL /56		16	14	
Helderheid en presentatie	15	7	6	duidelijk en ondubbelzinnig vermeld
	16	6	5	keuzemogelijkheden voor zowel ijzerpreparaten als bloedtesten worden goed aangegeven
	17	6	7	overzichtelijk en beknopt, veel tabellen
TOTAAL /21		19	18	
Toepassing	18	3	4	vermelding van korte notes bij bloedaanvragen
	19	4	4	korte praktische en samenvattende richtlijn, erg visueel; geen concrete vermelding over hoe toe te passen in praktijk
	20	1	1	
	21	6	5	zeer duidelijke tabellen met concrete cijfers
TOTAAL /28		14	14	
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	7	6	
	23	7	6	zie FAQs 'How does BCGuidelines.ca combat bias in its guidelines?'
TOTAAL /14		14	12	
ALGEMEEN OORDEEL		4	3	**OPMERKINGEN**
Sterk aanbevolen				
Aanbevolen				
Niet aanbevolen		**x**	**x**	**zeer zwakke methodologie**
Onzeker				

Tabel 5. Beoordeling richtlijn 'Iron deficiency –Investigation and Management (2010)' met behulp van AGREE II

4.2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen en van Belgische EBM informatie

Voor elke klinische vraag worden de aanbevelingen uit de verschillende geselecteerde richtlijnen genoteerd in een matrix. Vervolgens wordt voor elke aanbeveling de onderliggende evidentie, (of de kwaliteit van bewijs) en de gegeven graad van aanbeveling nagekeken. Dit is nuttig om een overzicht te houden van de verschillende aanbevelingen. Zo kunnen eventuele verschillen of gelijkenissen sneller geïdentificeerd worden, kan men de sterke en zwakke aanbevelingen en niveaus van bewijskracht vlotter identificeren, en kan men de verschillende verwoordingen van de aanbevelingen vergelijken. Echter niet alle richtlijnontwikkelaars gebruiken dezelfde vorm van waardering van de bewijskracht. Idealiter wordt er een GRADE[789] gebruikt om de bewijskracht alsook de graad van aanbeveling toe te lichten maar vaak wordt een eigen methode gebruikt. Zowel de inhoud van de aanbevelingen van de gevonden richtlijnen als deze van de Duodecim richtlijn en de gevonden Belgische EBM informatie worden geïnventariseerd.

Klinische vraag: Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?

➔ Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
'Check the full blood count. If results show a low haemoglobin and low mean cell volume (microcytic anaemia):
- For a non-pregnant person, check the ferritin level. A serum ferritin level of less than 15 microgram/L confirms the diagnosis of iron deficiency. Expert opinion varies as to the level of ferritin which is diagnostic of iron deficiency anaemia in people with chronic inflammation. If inflammation is suspected to be spuriously affecting the ferritin result, practitioners need to consider other markers of inflammation (for example white blood cell count, platelets, C-reactive protein) or measures of iron status (for example iron, total iron binding capacity). Advice should be sought from haematology or clinical biochemistry if in doubt about selection of further tests and interpretation of results.
- For a pregnant woman, consider checking ferritin levels but be aware that results may be less reliable in pregnancy. Expert opinion suggests that a serum ferritin concentration less than 15 microgram/L indicates iron depletion in all stages of pregnancy.'

➔ Richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen', Domus Medica, België, 2012
'Bepaal Hb om de diagnose van anemie te stellen. Er is sprake van anemie indien Hb <13 g/dL (mannen), <12 g/dL (niet-zwangere vrouwen), <11 g/dL (zwangere vrouwen).
Bepaal het mean corpuscular volume (MCV) om een microcytaire van een normo- of macrocytaire anemie te onderscheiden: microcytair: MCV <80 fl normocytair: 80 fl <MCV <100 fl macrocytair: MCV >100 fl
Bepaal bij een micro- of normocytaire anemie ferritine om een ferriprieve anemie aan te tonen. Vraag bijkomende labotests aan in volgende specifieke situaties: bij patiënten met een infectie of inflammatoire aandoening met een micro- of normocytaire anemie en ferritine >15 mcg/l: bepaal serumijzer en transferrine (TF)/ total iron-binding capacity (TIBC). Bij verlaagde waarden is de anemie waarschijnlijk het gevolg van de infectie of inflammatoire aandoening en niet van een ijzertekort (Grade 2C).'

➔ Richtlijn 'Iron deficiency anaemia', Duodecim Medical Publications Ltd, Finland, 2011

'Ijzertekort zonder andere aanwijsbare oorzaak (groeispurt, zwangerschap, gynaecologische bloeding, intestinale bloeding) wordt gedetecteerd met serumferritine: S/P-ferritine < 30 ug / l is een teken van ijzertekort.
Ijzergebrek in associatie met een chronische ziekte wordt bepaald met een serum oplosbare transferrinereceptortest (TfR). TfR concentratie hoger dan de referentiewaarden is een sterke indicator van ijzertekort. De test is niet betrouwbaar in alle situaties, bijvoorbeeld zwangerschap, acute bloedingen, hemolyse, sikkelcelanemie, thalassemie en polycytemie. In deze gevallen bepalen serumferritine, transferrine-ijzersaturatie percentage (gebaseerd op ijzer- en transferrinewaarden; fP-TSAT% <15% geeft ijzerdeficiëntie aan) of beide.
Met de ontwikkeling van biochemische testen, heeft beenmergonderzoek haar rol verloren als centraal onderzoek. In onduidelijke gevallen en wanneer een werkelijke hematologische ziekte wordt vermoed, is beenmergonderzoek nog steeds aangewezen.'

Klinische vraag: Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

➔ Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
'Address underlying causes as necessary (for example treat menorrhagia or stop nonsteroidal anti- inflammatory drugs, if possible).
Treat with oral ferrous sulphate 200 mg tablets two or three times a day.
- If ferrous sulphate is not tolerated, consider oral ferrous fumarate tablets or ferrous gluconate tablets. Ferrous gluconate 300 mg tablets may be better tolerated than ferrous sulphate as there is less elemental iron content per tablet than ferrous sulphate. Ferrous fumarate tablets contain more elemental iron per tablet than ferrous sulphate and is therefore likely to be no better tolerated.
- Do not wait for investigations to be carried out before prescribing iron supplements.
- The following are not routinely recommended in primary care:
    - Modified-release iron preparations — these release most of their iron after passing the small bowel absorption site where iron can be effectively absorbed. Modified-release iron preparations are not available on the NHS.
    - Preparations that contain iron combined with folic acid, vitamin B12, and other nutrients, which should only be recommended for people with nutritional anaemias related to very poor diet or malnutrition.

If dietary deficiency of iron is thought to be a contributory cause of iron deficiency anaemia, advise the person to maintain an adequate balanced intake of iron-rich foods (for example dark green vegetables, iron-fortified bread, meat, apricots, prunes, and raisins) and consider referral to a dietitian.
Monitor the person to ensure that there is an adequate response to iron treatment.'

➔ Richtlijn 'Iron deficiency anaemia', Duodecim Medical Publications Ltd, Finland, 2011
'Het is het meest belangrijke om overmatige ijzer(bloed)verliezen te voorkomen en voldoende ijzergehalte in de voeding te garanderen.
Ijzersubstitutie wordt gewoonlijk oraal toegediend. Dagelijkse hoeveelheid van 100-200 mg, gegeven in 2-4 doses volstaan.
- Bij matige tot ernstige ijzergebreksanemie wordt meestal een reticulocytaire reactie gezien 5-10 dagen na aanvang van de behandeling.
- Normalisering van de hemoglobine en MCV-waarden wordt verwacht na 2-4 maanden.

Ijzersubstitutie moeten worden gehandhaafd gedurende 2-3 maanden na volledige respons om de ijzeropslag in het lichaam te vullen.
Patiënten die niet normaal reageren op ijzertherapie moeten worden doorverwezen naar een hematoloog.'

➔ Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI): repertorium – mineralen – ijzer
'Plaatsbepaling:
- Bij ferriprieve anemie volstaat meestal orale toediening van ijzer. Daarbij maakt men best gebruik van een ijzerpreparaat waaraan geen andere actieve bestanddelen zijn toegevoegd.
- Soms wordt, zonder veel argumenten, ascorbinezuur toegevoegd om de resorptie van het ijzer te verbeteren.
- Bij behandeling van ijzertekort moet men er rekening mee houden dat de ijzerreserves in het organisme moeten aangevuld worden, en dit kan 3 tot 6 maanden vragen.
- Parenterale toediening van ijzer is slechts in zeldzame gevallen aangewezen, bv. bij ernstige resorptiestoornissen.

Belangrijkste voorzorgen:
- Toedienen tijdens of na de maaltijd vermindert de gastro-intestinale last maar vermindert ook de resorptie.

Posologie:
- Volwassene: per dag kan het organisme ongeveer 100 mg elementair ijzer per os verwerken.'

Opvallend is dat er geen 'grading system' gebruikt wordt bij de geselecteerde internationale richtlijnen. Enkel Domus Medica past dergelijk systeem toe op zijn richtlijn. Zij maken gebruik van het GRADE systeem.

4.3 Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Omdat goede richtlijnen vaak snel gedateerd kunnen zijn, wordt voor elke richtlijn per aanbeveling gezocht naar de publicatiedatum van de geraadpleegde literatuur. Indien deze verouderd blijkt te zijn, zal eerst gezocht worden naar een update rapport van de richtlijn. Wanneer deze ontbreekt, zal gezocht worden naar informatie verschenen in de database van Cochrane (www.cochrane.org). Als er geen systematic reviews betreffende de klinische vragen bestaan, zal nog verder worden gekeken via MEDLINE (www.pubmed.com). Indien blijkt dat er nieuwe evidentie bestaat die de aanbevelingen in de geselecteerde richtlijn zou kunnen beïnvloeden of dat er een nieuwe richtlijn in ontwikkeling is, dan zal overwogen worden om de richtlijn te excluderen.

Klinische vraag: Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?

➔ Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
Laatste herziening – update: 2013
Alle belangrijke evidence wordt geciteerd in de richtlijn:
'Recommendations on investigating suspected iron deficiency anaemia, and interpreting results are based on expert opinion from a World Health Organization guideline [WHO et al, 2001], national guidelines [Goddard et al, 2011; Pavord et al, 2012], a US guideline [AHRQ, 2006], a Canadian guideline [British Columbia Medical Association, 2004], medical textbooks [Letsky, 2003; Longmore et al, 2007; Provan, 2007], and review articles [Guyatt et al, 1992; Baker, 2000; Mungen, 2003 Galloway and Smellie, 2006; Smellie et al, 2006; Killip et al, 2007; Zimmerman and Hurrell, 2007].'

➔ Richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen', Domus Medica, België, 2012
Nieuwe richtlijn uit 2012. Update wordt voorzien om de 2 jaar. Herziening wordt voorzien om de 5 jaar.
Alle belangrijke evidence wordt geciteerd in de richtlijn:
- Anaemia - iron deficiency (CKS, 2008)
- Anaemia - vitamin B12 and folate deficiency (CKS, 2008)
- Anemie (NHG, 2003)
- Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers (WHO, 2011)

Opmerking: Aangezien de richtlijn dateert uit 2012, werd geen rekening gehouden met de update van de CKS richtlijnen. De NHG richtlijn diende als basis voor de ontwikkeling van deze richtlijn.

➔ Richtlijn 'Iron deficiency anaemia', Duodecim Medical Publications Ltd, Finland, 2011
Richtlijn uit 2011. Er wordt niet vermeld of een herziening – update in de toekomst wordt voorzien.
Aangehaalde evidence:
- Cochrane reviews: Erythropoietin may provide some favourable outcomes in the treatment of postpartum anaemia as compared with iron therapy only. Further trials assessing iron supplementation and blood transfusions in postpartum anaemia are required. (2004)
- Internet resources: Conrad ME. Iron deficiency anemia. eMedicine (<2011)
- Literature:
    - Moglia A, Pietrabissa A, Cuschieri A. Capsule endoscopy. BMJ 2009 Sep 11;339():b3420. PMID:19748970
    - de Montalembert M. Management of sickle cell disease. BMJ 2008 Sep 8;337():a1397. PMID:18779222

- Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. Blood 1998 Oct 15;92(8):2934-9. PMID:9763580

Klinische vraag: Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

➔ Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
Laatste herziening – update: 2013
Alle belangrijke evidence wordt geciteerd in de richtlijn:
'The recommendation to use an iron supplement to treat iron deficiency anaemia and to replenish iron stores is based on well established clinical practice [Goddard et al, 2011; BNF 64, 2012; Pavord et al, 2012]. Ferrous sulphate is the first-line option as it is the most commonly used iron salt, is cost-effective, and has a high bioavailability [Zimmerman and Hurrell, 2007]. The British National Formulary states that the oral dose of elemental iron for iron deficiency anaemia should be 100 to 200 mg daily. This is usually given as dried ferrous sulphate, 200 mg (equivalent to 65 mg of elemental iron) three times daily [BNF 64, 2012]. The following are not routinely recommended in primary care:
- Modified-release iron preparations — these release most of their iron after passing the small bowel absorption site where iron can be effectively absorbed [Frewin et al, 1997; Killip et al, 2007]. Modified-release iron preparations are not available on the NHS.
- Preparations that contain iron combined with folic acid, vitamin B12, and other nutrients, which should only be recommended for people with nutritional anaemias related to very poor diet or malnutrition [Little, 1999; Cox, 2003].'

➔ Richtlijn 'Iron deficiency anaemia', Duodecim Medical Publications Ltd, Finland, 2011
Richtlijn uit 2011. Er wordt niet vermeld of een herziening – update in de toekomst wordt voorzien.
Aangehaalde evidence:
- Cochrane reviews: Erythropoietin may provide some favourable outcomes in the treatment of postpartum anaemia as compared with iron therapy only. Further trials assessing iron supplementation and blood transfusions in postpartum anaemia are required. (2004)
- Internet resources: Conrad ME. Iron deficiency anemia. eMedicine (<2011)
- Literature:
  - Moglia A, Pietrabissa A, Cuschieri A. Capsule endoscopy. BMJ 2009 Sep 11;339():b3420. PMID:19748970
  - de Montalembert M. Management of sickle cell disease. BMJ 2008 Sep 8;337():a1397. PMID:18779222
  - Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. Blood 1998 Oct 15;92(8):2934-9. PMID:9763580

Er moet gesteld worden dat de evidence die Duodecim aanhaalt wat betreft de richtlijn 'iron deficiency anaemia' toch eerder summier is. De aanbeveling is vooral gebaseerd op Medscape, een medische site (http://emedicine.medscape.com/article/202333-overview) die verschillende ziektebeelden beschrijft. Wat betreft de neerslag over 'iron deficiency anaemia' wordt op deze site geen enkele studie aangehaald. De laatste herziening – update op moment van deze literatuurstudie dateert van 2013.

Medscape beschrijft volgende items inzake diagnose en behandeling bij ferriprieve anemie:

'Useful tests include the following:

- *Complete blood count: low mean corpuscular volume (MCV), low mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), elevated platelet count (>450,000/µL) in many cases, normal or elevated white blood cell count*
- *Peripheral blood smear: RBCs are microcytic and hypochromic in chronic cases, platelets usually are increased, In contrast to thalassemia, target cells are usually not present, and anisocytosis and poikilocytosis are not marked, In contrast to hemoglobin C disorders, intraerythrocytic crystals are not seen*
- *Serum iron, total iron-binding capacity (TIBC), and serum ferritin: low serum iron and ferritin levels with an elevated TIBC are diagnostic of iron deficiency, a normal serum ferritin can be seen in patients who are deficient in iron and have coexistent diseases (eg, hepatitis or anemia of chronic disorders)*
- *Evaluation for hemosiderinuria, hemoglobinuria, and pulmonary hemosiderosis*
- *Hemoglobin electrophoresis and measurement of hemoglobin A2 and fetal hemoglobin*
- *Reticulocyte hemoglobin content*

Treatment of iron deficiency anemia consists of correcting the underlying etiology and replenishing iron stores. Iron therapy is as follows:

- *Oral ferrous iron salts are the most economical and effective form*
- *Ferrous sulfate is the most commonly used iron salt*
- *Better absorption and lower morbidity have been claimed for other iron salts*
- *Toxicity is generally proportional to the amount of iron available for absorption*
- *Reserve parenteral iron for patients who are either unable to absorb oral iron or who have increasing anemia despite adequate doses of oral iron*
- *Reserve transfusion of packed RBCs for patients who are experiencing significant acute bleeding or are in danger of hypoxia and/or coronary insufficiency'*

Verder steunt Duodecim op één oude studie (1998) uit het tijdschrift 'Blood' en twee recentere clinical reviews uit de BMJ. De ene gaat over het beleid bij sikkelcelanemie bij kinderen (2008) en de andere over endoscopie met videocapsules (2009). Tot slot wordt ook verwezen naar een Cochrane review over postpartum anemie (2004). Deze onderwerpen behoren niet tot de scope van de eigenlijke richtlijn. In de evidence summaries vinden we eveneens weinig terug over het onderwerp ferriprieve anemie. Er kan bijgevolg gesteld worden dat de onderliggende evidence voor de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia' minder recent en eerder zwak is. Er is eveneens geen update-rapport beschikbaar. Daarom dringt een bijkomende zoektocht in de database van Cochrane zich op.

➔ Cochrane review, 'Daily iron supplementation for improving iron status and health among menstruating women', 2012[15]
Inventarisatie en vermelding van de evidence:
'Oral iron supplementation, administered once a day or more frequently, is the standard clinical practice of many physicians in the treatment of iron deficiency in women (Goddard 2011).
Iron is generally administered as a salt compound in a tablet, capsule, liquid or dispersible formulation. The most commonly prescribed salts include ferrous sulphate, fumarate and gluconate (Pasricha 2010). Commonly reported side effects of iron supplements include gastrointestinal disturbances (especially constipation and nausea) and dark stools. In those using liquid formulations, tooth staining can occur. Slow or sustained release formulations, in which iron is surrounded by a coating, aim to alleviate gastrointestinal side effects by delaying delivery of iron to a more distal point in the gastrointestinal tract, but their efficacy has been questioned.
There is an inverse relationship between iron status and the ability to absorb iron. Iron deficiency induces changes in intestinal iron transport that can double absorption of iron from the diet (Thankachan 2008). Thus, as with dietary sources of iron, absorption from supplements depends on the baseline iron status of the individual and the co-consumption of iron absorption enhancers (such as vitamin C, other acidic foods and meat) and inhibitors (calcium, phytates and tannins) (Hurrell 2010).

Several intervention trials have evaluated improvements in haemoglobin and iron status, as well as non-haematologic outcomes such as physical, cognitive and psychological health, in menstruating women receiving iron supplementation. However, evaluation of this intervention has not been subject to systematic review and it is thus difficult to estimate the benefits and risks associated with the daily use of iron supplements in menstruating women.'

➔ Cochrane review, 'Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women', 2011[16]

Anaemia in women of reproductive age is diagnosed when the haemoglobin concentration in the blood is below 120 g/L, a cut-off that varies with the residential elevation and smoking (WHO 2011a). Iron deficiency anaemia is diagnosed by the combined presence of anaemia and iron deficiency, measured by ferritin (<15 µg/L) or any other indicator of iron status, such as serum transferrin receptors or zinc protoporphyrin (WHO 2011b).

Daily iron supplementation remains the standard approach for the prevention and treatment of anaemia among menstruating women because dietary changes alone usually cannot correct this condition as the iron content in diet is relatively constant and difficult to increase (DeMaeyer 1989). The recommended daily supplemental dosage for non-pregnant women of reproductive age living in countries where anaemia is highly prevalent (i.e., above 40%) is 60 mg of elemental iron. Despite its proven efficacy, the main problem of the daily regimen is the lack of compliance due to side effects (for example, diarrhoea, constipation, dark stools, metallic taste, teeth staining or nausea) (Yip 1994).

Intermittent oral iron supplementation (that is one, two or three times a week on non-consecutive days) has been suggested as an effective alternative to daily iron supplementation to prevent anaemia at population level. The efficacy of intermittent iron supplementation for the prevention of iron deficiency and anaemia has been studied over the last 15 years in children, adolescents and pregnant and non-pregnant women of reproductive age. A review of 22 trials performed in all these groups concluded that both daily and once weekly iron supplementation were efficacious under favourable conditions to reduce anaemia (Beaton 1999). Subsequent trials in menstruating women have confirmed these findings (Crape 2005; Khan 2005; Paulino 2005), although some authors have suggested that the weekly intake of supplemental iron may be insufficient to meet women's needs and have proposed the use of iron supplements twice a week (Kianfar 2000; Olsen 2000).

The international recommendation for weekly supplementation for non-pregnant women of reproductive age is that supplements should contain 60 mg of elemental iron in the form of ferrous sulphate and 2800 µg (WHO 2009). The provision of vitamins and minerals other than iron on an intermittent basis may also help to supplement women's diets and therefore improve health and development throughout the life cycle (Allen 2009; Allen 2009a; Dalmiya 2009).

Intermittent supplementation is proposed as a viable approach for improving iron status in populations, especially in areas where anaemia is highly prevalent and where mass fortification of staple foods with iron is not available and not likely to be available in the near future. Weekly iron supplementation has been implemented in many countries, but there is still a need for the literature to be systematically reviewed so there is updated evidence on the efficacy, effectiveness and safety of this intervention to inform a possible scale up as part of public health programmes.'

Grosso modo kan op basis van deze twee (aanvullende) Cochrane reviews gesteld worden dat de aanbeveling omtrent therapie bij ferriprieve anemie zoals beschreven in de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia' waarheid bevat. Wat betreft de cut-off van serumferritine is er wel een discrepantie tussen de Duodecim richtlijn en de Cochrane review uit 2011. Deze bevindingen zijn ook aanwezig bij het vergelijken van de Duodecim richtlijn met de andere geselecteerde richtlijnen.

4.4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang

De beoordeling van de samenhang van een aanbeveling omvat een nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag, een evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd, en een evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

Klinische vraag: Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?

- ➔ Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
  De zoekstrategie is consistent met de klinische vraag. In het rapport waarin de totstandkoming van deze richtlijn beschreven staat, lezen we dat de scope van de zoektocht betrekking heeft op 'primary care management of iron deficiency anaemia' met onder andere focus op 'diagnosis of iron deficiency anaemia'. De zoektermen, de zoekdata, de geraadpleegde databanken, alsook de gevonden richtlijnen worden uitgebreid beschreven.
  Er lijkt consistentie te zijn tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten. Er wordt gerefereerd aan recente richtlijnen en reviews.
  De evidence wordt bondig samengevat met een duidelijke verwijzing naar de bestudeerde literatuur. Uit deze samenvattingen worden geen aparte kernboodschappen geformuleerd.

- ➔ Richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen', Domus Medica, België, 2012
  De zoekstrategie is consistent met de klinische vraag. In het rapport waarin de totstandkoming van deze richtlijn beschreven staat, lezen we dat de richtlijn ontwikkeld is voor huisartsen. De klinische vraag 'Welke bijkomende labotests aanvragen om het type anemie te specifiëren?', tracht een antwoord te bieden op de juiste diagnostiek ter bepaling van een ijzergebreksanemie. De zoektermen, de zoekdata, de geraadpleegde databanken, de in- en exclusiecriteria alsook de gevonden richtlijnen worden uitgebreid beschreven.
  Er is consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten. Er zijn evidentietabellen opgemaakt, waarin het studieopzet van de geraadpleegde literatuur genoteerd staat.
  De evidence wordt bondig samengevat met een duidelijke verwijzing naar de bestudeerde literatuur. Uit deze samenvattingen worden aparte kernboodschappen geformuleerd, alsook wordt een waardering toegekend volgens het GRADE systeem.

- ➔ Richtlijn 'Iron deficiency anaemia', Duodecim Medical Publications Ltd, Finland, 2011
  De zoekstrategie van Duodecim is zoals eerder vermeld beperkt. Enkel de informatie uit Medscape is consistent met de klinische vraag. De studie omtrent het gebruik van de serum oplosbare transferrinereceptortest (1998) is weliswaar niet meer te raadplegen via PubMed, doch doet de titel 'serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits' vermoeden dat dit onderzoek niet helemaal tot de scope van de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia' behoort. Bovendien wordt de TfR test niet aangehaald in Medscape.
  Er is geen consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten. Zo wordt melding gemaakt van een resem nuttige labotests bij vermoeden van een ferriprieve anemie, doch is niet duidelijk waarom men slechts een deel van die testen meeneemt in de richtlijn. Ook is de cut-off

voor serumferritine van 30 microgram/L nergens terug te vinden in de geraadpleegde literatuur.
Er is een dubieuze samenvatting van de evidence, zonder vermelding van aparte kernboodschappen.

Klinische vraag: Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

- ➔ Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
  De zoekstrategie is consistent met de klinische vraag. In het rapport waarin de totstandkoming van deze richtlijn beschreven staat, lezen we dat de scope van de zoektocht betrekking heeft op 'primary care management of iron deficiency anaemia' met onder andere focus op 'treatment of iron deficiency anaemia'. De zoektermen, de zoekdata, de geraadpleegde databanken, alsook de gevonden richtlijnen worden uitgebreid beschreven.
  Er lijkt consistentie te zijn tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten. Er wordt gerefereerd aan recente richtlijnen en reviews.
  De evidence wordt bondig samengevat met een duidelijke verwijzing naar de bestudeerde literatuur. Uit deze samenvattingen worden geen aparte kernboodschappen geformuleerd.

- ➔ Richtlijn 'Iron deficiency anaemia', Duodecim Medical Publications Ltd, Finland, 2011
  De zoekstrategie van Duodecim is zoals eerder vermeld beperkt. Enkel de informatie uit Medscape is consistent met de klinische vraag. Zowel de Cochrane review omtrent het gebruik van erythropoietine ter behandeling van postpartum anemie (2004), als de clinical review van de BMJ over het beleid bij sikkelcelanemie bij kinderen (2008) behoren niet tot de scope van de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia'.
  Er lijkt consistentie te zijn tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten. Met name de informatie van Medscape wordt overgenomen in de aanbeveling. Deze informatie lijkt eveneens consistent te zijn met wat in andere richtlijnen en Cochrane reviews te lezen is.
  Er is een dubieuze samenvatting van alle geraadpleegde evidence (enkel de informatie van Medscape wordt overgenomen), zonder vermelding van aparte kernboodschappen.

4.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Elke aanbeveling wordt nu beoordeeld op zijn toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. Dit omvat een nazicht van de doelgroep en patiëntengroep besproken in de geselecteerde richtlijnen, een beoordeling of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische praktijk (organisatie van de praktijk, terugbetaling, ondersteuning) en beoordeling of er geen culturele conflicten zijn die implementatie van de aanbeveling bemoeilijken.

Klinische vraag: Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?

➔ Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
Doelgroep: 'The target audience for this CKS topic is healthcare professionals working within the NHS in the UK, and providing first contact or primary health care.'
Patiëntengroep: 'This CKS topic covers the management of iron deficiency anaemia in people over 12 years of age and in pregnant women.'
Toepasbaarheid in België: toepasbaar, wordt nu al toegepast in Belgische zorgcontext
Conflicten: geen

➔ Richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen', Domus Medica, België, 2012
Doelgroep: 'Met deze aanbeveling willen we de huisarts begeleiden bij het rationeel aanvragen van laboratoriumtests.'
Patiëntengroep: 'Deze aanbeveling is van toepassing op volwassen patiënten die door de huisarts worden verzorgd.'
Toepasbaarheid in België: toepasbaar, richtlijn expliciet opgesteld voor Belgische huisartsen
Conflicten: geen

➔ Richtlijn 'Iron deficiency anaemia', Duodecim Medical Publications Ltd, Finland, 2011
Doelgroep: huisartsen
Patiëntengroep: vermoedelijke volwassenen, doch niet expliciet vermeld
Toepasbaarheid in België: de toepasbaarheid van de serum oplosbare transferrinetest (TfR) in België is beperkt. De test staat niet vermeld op officiële aanvragen van het labo, doch is wel aan te vragen via de site van het labo. De kostprijs bedraagt ongeveer 42 euro. Na telefonisch overleg met het Algemeen Medisch Laboratorium (AML) blijkt de TfR test slechts een tiental keer per maand te zijn aangevraagd, en meestal via Nederlandse artsen. De test is niet altijd toepasbaar (cfr. 'inhoud van de aanbeveling').
Conflicten: De TfR test is bij vele huisartsen uit de Belgische cultuur geheel onbekend. De test wordt ook niet besproken in de geneeskunde opleiding aan de Universiteit Antwerpen. Dit zou een eventuele implementatie kunnen bemoeilijken.

Klinische vraag: Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

➔ Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
Doelgroep: 'The target audience for this CKS topic is healthcare professionals working within the NHS in the UK, and providing first contact or primary health

care.'
Patiëntengroep: 'This CKS topic covers the management of iron deficiency anaemia in people over 12 years of age and in pregnant women.'
Toepasbaarheid in België: Zowel ijzersulfaat als ijzergluconaat zijn als enkelvoudige vorm beschikbaar in België. Ijzerfumaraat bestaat enkel in combinatie met foliumzuur. De tabletten bestaan enkel in grote eenmalige dagdosissen, dat wil zeggen per 105 mg respectievelijk 80 mg elementair ijzer. Het aanbieden van meerdere (kleinere) hoeveelheden ijzer per dag is bijgevolg niet mogelijk in België.
Conflicten: geen

➔ Richtlijn 'Iron deficiency anaemia', Duodecim Medical Publications Ltd, Finland, 2011
Doelgroep: huisartsen
Patiëntengroep: vermoedelijke volwassenen, doch niet expliciet vermeld
Toepasbaarheid in België: Het aanbieden van meerdere (kleinere) dagdosissen ijzer is niet mogelijk in België.
Conflicten: geen

5. Selecteren van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Op basis van alle evaluaties wordt nu besloten of de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn al dan niet moeten geadapteerd te worden. Indien adaptatie nodig is, wordt ook bepaald welke richtlijnen en/of aanbevelingen verder zullen gebruikt worden in het adaptatieproces.

Klinische vraag: Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?

'Ijzertekort zonder andere aanwijsbare oorzaak (groeispurt, zwangerschap, gynaecologische bloeding, intestinale bloeding) wordt gedetecteerd met serumferritine: S/P-ferritine < 30 ug / l is een teken van ijzertekort.'

➔ Adaptatie:
'Ijzertekort zonder andere aanwijsbare oorzaak (groeispurt, zwangerschap, gynaecologische bloeding, intestinale bloeding) wordt gedetecteerd met serumferritine: S/P-ferritine < 15 ug / l is een teken van ijzertekort.'

➔ Basis:
- Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
- Richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen', Domus Medica, België, 2012
- Cochrane review, 'Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women', 2011

'Ijzergebrek in associatie met een chronische ziekte wordt bepaald met een serum oplosbare transferrinereceptortest (TfR). TfR concentratie hoger dan de referentiewaarden is een sterke indicator van ijzertekort. De test is niet betrouwbaar in alle situaties, bijvoorbeeld zwangerschap, acute bloedingen, hemolyse, sikkelcelanemie, thalassemie en polycytemie. In deze gevallen bepalen serumferritine, transferrine-ijzersaturatie percentage (gebaseerd op ijzer- en transferrinewaarden; fP-TSAT% <15% geeft ijzerdeficiëntie aan) of beide.'

➔ Adaptatie:
'Ijzergebrek in associatie met een chronische ziekte wordt bepaald met serumferritine en het transferrine-ijzersaturatie percentage (gebaseerd op ijzer- en transferrinewaarden; fP-TSAT% <15% geeft ijzerdeficiëntie aan).'

➔ Basis:
- Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
- Richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen', Domus Medica, België, 2012

'Met de ontwikkeling van biochemische testen, heeft beenmergonderzoek haar rol verloren als centraal onderzoek. In onduidelijke gevallen en wanneer een werkelijke hematologische ziekte wordt vermoed, is beenmergonderzoek nog steeds aangewezen.'

➔ Geen adaptatie

Klinische vraag: Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

'Het is het meest belangrijke om overmatige ijzer(bloed)verliezen te voorkomen en voldoende ijzergehalte in de voeding te garanderen.'

➔ Geen adaptatie

'Ijzersubstitutie wordt gewoonlijk oraal toegediend. Dagelijkse hoeveelheid van 100-200 mg, gegeven in 2-4 doses volstaan.

- Bij matige tot ernstige ijzergebreksanemie wordt meestal een reticulocytaire reactie gezien 5-10 dagen na aanvang van de behandeling.
- Normalisering van de hemoglobine en MCV-waarden wordt verwacht na 2-4 maanden.'

➔ Adaptatie:

'Ijzersubstitutie wordt gewoonlijk oraal toegediend. Dagelijkse hoeveelheid van 100-200 mg, gegeven in 2-4 doses volstaan. Om praktische redenen wordt in België één dagdosis van ongeveer 100 mg elementair ijzer aanbevolen. Ijzersulfaat is eerste keuze. Als dit niet verdragen wordt, kan geopteerd worden voor ijzergluconaat.

- Bij matige tot ernstige ijzergebreksanemie wordt meestal een reticulocytaire reactie gezien 5-10 dagen na aanvang van de behandeling.
- Normalisering van de hemoglobine en MCV-waarden wordt verwacht na 2-4 maanden.

➔ Basis:

- Richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI): repertorium – mineralen – ijzer

'Ijzersubstitutie moeten worden gehandhaafd gedurende 2-3 maanden na volledige respons om de ijzeropslag in het lichaam te vullen.'

➔ Geen adaptatie

'Patiënten die niet normaal reageren op ijzertherapie moeten worden doorverwezen naar een hematoloog.'

➔ Geen adaptatie

6. Nazicht door leescommissie

Alle gegevens die verzameld zijn bij de uitvoering van vijf voorgaande stappen worden nu voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet. De leescommissie oordeelt tot een majeure adaptatie van de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia', alsook dat de adaptatie van de richtlijn tot 'heel wat verduidelijking, verfijning, en aanpassing aan de Belgische situatie leidt'. Er wordt gesuggereerd om ook de Nederlandse EBM site www.hematologieklapper.nl te consulteren en relevante informatie aldaar mee op te nemen in de adaptatie van de richtlijn.

Klinische vraag: Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?

➔ Hematologieklapper: niet-oncologische hematologie – anemie – ijzergebreks-anemie
'Algemeen onderzoek bij anemie: in eerste instantie bloedbeeld met bloeduitstrijk, MCV, MCH, MCHC, reticulocyten.
Overig onderzoek afhankelijk van uitslagen: serum Fe, ferritine, TYBC, LYBC, Fe saturatie, eventueel soluble-transferrine receptor (sTfR), BSE, CRP, creat, TSH, LDH, bilirubine, directe Coombs, haptoglobine, vrij Hb, hemoglobinopathie onderzoek, PNH onderzoek, beenmergonderzoek (inclusief ijzerkleuring en eventueel cytogenetica).
Laboratoriumonderzoek bij ijzergebreksanemie: Hb ↓, MCV ↓, reticulocyten ↓, Fe ↓, ferritine ↓, LYBC ↑, Fe saturatie ↓, zpp ↑, soluble-transferrine receptor (sTfR) ↑
Als er alleen sprake is van een ijzergebreksanemie is de diagnose meestal goed te stellen. Problemen ontstaan als er tevens sprake is van een ontsteking of maligniteit die ervoor zorgt dat het ferritine verhoogd wordt. Het meebepalen van een sTfR en CRP kan helpen. Het ferritine is betrouwbaar bij een CRP onder de 30 mg/l, terwijl de concentratie van de sTfR niet beïnvloed wordt door ontstekingsprocessen. Bij anemische patiënten met een ferritine > 30 en een CRP > 30 wijst een verhoogd sTfR op een bijkomend ijzergebrek.'

	Normaal	*Latente ijzer-depletie*	*Ijzertekort in erytropoiese*	*Ferriprieve anemie*
BM ijzerkleuring	*+++*	*0/+*	*0*	*0*
Ferritine (µg/l)	*> 30/10**	*≥ 30/10*	*< 30/10*	*<<30/10*
Transferrine saturatie (%)	*35*	*30*	*< 30*	*< 20*
sTfR (mg/l)	*< 8*	*6/sep*	*> 9*	*> 9*
ZPP (mmol/mol Hb)	*< 0.40*	*< 0.40*	*> 0.40*	*>> 0.40*
Hb	*N*	*N*	*N*	*↓*
MCV	*N*	*N*	*N*	*< 80*

** man/vrouw*

Er valt op dat de hematologieklapper een tamelijk compleet overzicht wil bieden van alle mogelijke tests ter bepaling van een ijzergebreksanemie. Naast Hb, MCV, ferritine en transferrine (ijzer)saturatie (TSAT), worden ook de serum oplosbare transferrinetest (TfR), de bepaling van zinkprotoporfyrine (ZPP) en de beenmerg ijzerkleuring besproken. Deze uitgebreide uiteenzetting kan verklaren waarom het Algemeen Medisch Laboratorium (AML) voornamelijk Nederlandse aanvragen krijgt om de TfR test uit te voeren. Desalniettemin worden TfR, ZPP en beenmerg ijzerkleuring niet als eerste keuze onderzoeken naar voren geschoven in de internationale richtlijnen.

Klinische vraag: Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

➔ Hematologieklapper: niet-oncologische hematologie – anemie – ijzergebreks-anemie

‘Behandeling ijzertekort:

- Oraal: bij voorkeur ferrofumaraat 3 dd 200 mg, eventueel ferrogluconaat drank FNA 3 dd 6 ml. Tannine (thee) en granen verlagen de opname van ijzer, de beste opname is uit haem-gebonden Fe (vlees).
- Parenteraal: bij voorkeur intraveneus: Venofer (20 mg/ml, ampullen van 5 ml). Per keer 1 tot 3 ampullen, maximaal 2 tot 3 x per week. Iedere ampul (= 100 mg) wordt verdund in 100 ml NaCl 0.9%. Bij eerste keer een testdosis van 25 - 50 mg geven, bij uitblijven van allergische bijwerkingen na 15 minuten rest geven. Inloopsnelheid van het infuus: 200 ml in tenminste 30 min, 300 ml in tenminste 1.5 uur. Het aantal keren dat patiënt parenteraal een dosis moet krijgen wordt bepaald door de respons en het totale tekort.’

Deze aanbeveling is onbruikbaar voor de Belgische zorgcontext daar ferrofumaraat niet als enkelvoudig product beschikbaar is in België. Bovendien bestaan ijzertabletten in België niet in dergelijke doseringen. Het magistraal voorschrijven van ferrogluconaat dranken lijkt tamelijk omslachtig, en daardoor minder makkelijk te implementeren in de dagdagelijkse praktijk. Bovendien bestaan er in België ferrogluconaat bruistabletten.

B. Adaptatiefase

7. Opmaken van eerste versie

Voor het ontwikkelen van de eerste versie wordt vertrokken vanuit de oorspronkelijke richtlijn van Duodecim. De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim worden elk vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit bovenstaand literatuuronderzoek. Indien de aanbevelingen met hun toelichting en basis overeenkomen met de aanbevelingen van Duodecim en hun evidence summaries, dan blijft de tekst ongewijzigd. Indien er belangrijke afwijkingen zijn dan wordt de tekst van Duodecim herschreven. Een aanbeveling krijgt tevens een GRADE toegekend. GRADE is een methode om op een overzichtelijke wijze met een uniforme codering een inzicht te krijgen over de sterkte van de aanbeveling alsook de kwaliteit van de achterliggende evidentie.

Klinische vraag: Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?

Kernboodschap

Bepaal bij een microcytaire anemie ferritine om een ferriprieve anemie aan te tonen. Een ferritine lager of gelijk aan 15 microgram/L bevestigt de diagnose ferriprieve anemie. *(Grade 1C)*
Bepaal bij vermoeden van een ijzergebrek in associatie met een chronische ziekte serumijzer, transferrine (TIBC) en transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT) bij. Een laag TSAT < 15% (met gestegen transferrine) wijst op een ferriprieve anemie, een normaal TSAT (met gedaald transferrine) wijst op een chronische ziekte. *(Grade 2C)*

Toelichting

Ijzertekort zonder andere aanwijsbare oorzaak (groeispurt, zwangerschap, gynaecologische bloeding, intestinale bloeding) wordt gedetecteerd met serumferritine: S/P-ferritine < 15 ug / l is een teken van ijzertekort.
Ijzergebrek in associatie met een chronische ziekte wordt bepaald met serumferritine en het transferrine-ijzersaturatie percentage (gebaseerd op ijzer- en transferrinewaarden; fP-TSAT% <15% geeft ijzerdeficiëntie aan).
Met de ontwikkeling van biochemische testen, heeft beenmergonderzoek haar rol verloren als centraal onderzoek. In onduidelijke gevallen en wanneer een werkelijke hematologische ziekte wordt vermoed, is beenmergonderzoek nog steeds aangewezen.

Klinische vraag: Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

Kernboodschap

Voorkom overmatige ijzer(bloed)verliezen.
Adviseer om voldoende ijzerrijke voeding in te nemen. *(Grade 1C)*
Behandel medicamenteus gedurende ongeveer 6 maanden met dagelijks 100 milligram elementair ijzer. *(Grade 1C)*
Eerste keuze is ijzersulfaat. Overweeg ijzergluconaat indien er intolerantie is voor ijzersulfaat. *(Grade 2C)*

Toelichting

Het is het meest belangrijke om overmatige ijzer(bloed)verliezen te voorkomen en voldoende ijzergehalte in de voeding te garanderen (bv. donkergroene groenten, vlees, abrikozen, pruimen, rozijnen,…).

Ijzersubstitutie wordt gewoonlijk oraal toegediend. Een dagelijkse hoeveelheid van 100 – 200 mg elementair ijzer, gegeven in 2 – 4 doses, volstaat. Om praktische redenen wordt in België één dagdosis van ongeveer 100 mg elementair ijzer aanbevolen. Ijzersulfaat is eerste keuze. Als ijzersulfaat niet verdragen wordt, kan geopteerd worden voor ijzergluconaat.

- ➔ Bij matige tot ernstige ijzergebreksanemie wordt meestal een reticulocytaire reactie gezien 5-10 dagen na aanvang van de behandeling.
- ➔ Normalisering van de hemoglobine en MCV-waarden wordt verwacht na 2-4 maanden.

Ijzersubstitutie moeten worden gehandhaafd gedurende 2-3 maanden na volledige respons om de ijzeropslag in het lichaam te vullen.
Patiënten die niet normaal reageren op ijzertherapie moeten worden doorverwezen naar een hematoloog.

Er valt op dat de meeste kernboodschappen het label *Grade 1C* krijgen. Deze aanbevelingen steunen vaak enkel op expert-based opinies of grote mondiale prevalentiestudies van de WHO. Voor deze aanbevelingen werden geen randomized controlled trials (RCT) teruggevonden.

C. Implementatiefase

8. Peer review

De geadapteerde Duodecim richtlijnen 'assessment of anaemia in adults' en 'iron deficiency anaemia' worden ter beoordeling voorgelegd aan verschillende groepen van huisartsen (de doelgroep). Deze presentaties gaan door in de periode februari – maart 2014. De opmerkingen van deze groepen worden elk afzonderlijk behandeld. Op basis van de inbreng uit de verschillende groepen worden aanpassingen in de tekst van de aanbevelingen aangebracht.

Concreet worden beide richtlijnen voorgesteld op:
- ➔ twee verschillende lokale kwaliteitsgroepen (LOKs) van huisartsen
- ➔ één praktijkgroep van huisartsen
- ➔ één seminariegroep van huisartsen-in-opleiding
- ➔ één overleg met een specialist-hematoloog (expert-opinion)

Op deze manier worden in totaal 26 huisartsen betrokken in de implementatiefase. Hun gemiddelde leeftijd bedraagt 40 jaar en 3 maanden. Hun werkervaring bedraagt gemiddeld 14 jaar en 4 maanden. De meeste artsen zijn vrouwelijk (87,5%), en op één arts na werken alle artsen in of rond de omgeving van Antwerpen.
Er worden eveneens 13 huisartsen-in-opleiding betrokken. Hun gemiddelde leeftijd bedraagt gemiddeld 27 jaar en 8 maanden. Hun werkervaring bedraagt gemiddeld 16 maanden. De meeste huisartsen-in-opleiding zijn vrouwelijk (77%). Zij werken allen in of rond de omgeving van Antwerpen.

Aan de hand van twaalf vooropgestelde multiple choice vragen trachten we collega-artsen te stimuleren om kritisch na te denken over de door ons geadapteerde praktijkaanbevelingen. Tijdens het overleg op de LOK-groepen en de praktijkgroep wordt het volgende scenario gebruikt:
- ➔ Inleiding: voorstelling van de onderzoeksgroep, doel van de voorstelling, reden voor adaptatie
- ➔ Casussen uit de praktijk: voorstelling van twee casussen vanop de werkvloer. Deze dienen als 'teaser' voor het invullen van de multiple choice vragenlijst.
- ➔ Individueel gedeelte: invullen van de multiple choice vragenlijst
- ➔ Plenair gedeelte: op basis van de verschillende multiple choice vragen worden de verschillende aanbevelingen van beide richtlijnen besproken. Enerzijds wordt op deze manier de haalbaarheid van elke aanbeveling achterhaald en kunnen suggesties gegeven worden voor verdere verfijning van elke aanbeveling. Anderzijds wordt door de onderzoekers extra toelichting gegeven bij elk item van de vragenlijst. Tijdens één LOK vergadering wordt eveneens toelichting gegeven door een specialist-hematoloog.
- ➔ Afsluiten: er wordt kort teruggekomen op de twee casussen bij aanvang van het overleg. Er wordt interactief overlegd over de correcte evidence-based benadering van beide casussen. Tot slot krijgen alle deelnemers nog een beknopt overzicht met van de kernboodschappen van beide richtlijnen.

Voor het overleg op de seminariegroep wordt licht afgeweken van bovenstaande structuur. Daar het Duodecim project reeds gekend is bij de huisartsen-in-opleiding wordt de inleiding tot een minimum beperkt. De vragenlijst wordt voorgelegd aan alle aanwezigen. Nadien worden alle vragen overlopen en worden de correcte evidence-based antwoorden meegegeven. Er wordt eveneens rekening gehouden met eventuele suggesties uit de seminariegroep om de geadapteerde richtlijn bij te sturen.

Wat betreft de klinische vragen waarop deze master-na-masterthesis betrekking heeft, zijn er volgende opmerkingen:

Klinische vraag: Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?

Groep: huisartsen (LOK en praktijkoverleg)

- ➔ Nagenoeg alle huisartsen weten dat bij een microcytaire anemie serumferritine moet aangevraagd worden ter bepaling van een ijzergebrek.
- ➔ Wat betreft de cut-off waarde voor serumferritine om te spreken over een ferriprieve anemie zijn de meningen verdeeld. Voor vele huisartsen gelden de waarden van het lokale laboratorium als maatstaf.
- ➔ De oplosbare transferrinereceptortest (TfR) is bij geen enkele huisarts gekend.
- ➔ Serumijzer (SI) en transferrine / totaal ijzerbindende capaciteit (TIBC) zijn gekende testen bij de meeste huisartsen. Over het quotiënt van beide testen, met name het transferrine-ijzersaturatiepercentage (TSAT), is dan weer weinig geweten. Zo weet men amper in welke omstandigheden deze testen precies moeten aangevraagd worden, alsook blijkt de interpretatie van deze testen voor de meesten erg moeilijk. Het hoeft dan ook niet te verbazen dat bijna 1/3 van de huisartsen de MC vraag over het aanvragen van bijkomende ijzertesten bij chronische ziekte open lieten.

Groep huisartsen-in-opleiding (seminarie)

- ➔ Doorgaans worden dezelfde opmerkingen gemaakt als deze van de LOK en het praktijkoverleg.

Groep: specialist-hematoloog (overleg)

- ➔ Wat betreft de cut-off waarde voor serumferritine om te spreken over een ferriprieve anemie wordt gekeken naar grenzen van het laboratorium van het ziekenhuis. Deze cut-off waarde wordt aangepast aan het geslacht en de leeftijd van de patiënt.
- ➔ De oplosbare transferrinereceptortest (TfR) is een gekende test bij hematologen, doch wordt in praktijk niet meer gebruikt.
- ➔ In plaats daarvan wordt nu rekening gehouden met het transferrine-ijzersaturatiepercentage (TSAT).

Klinische vraag: Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

Groep: huisartsen (LOK en praktijkoverleg)

- ➔ Alle huisartsen behandelen een ijzergebreksanemie met een oraal ijzerpreparaat.
- ➔ Over het type ijzerpreparaat zijn de meningen verdeeld. Er wordt voornamelijk getwijfeld tussen ijzergluconaat en ijzersulfaat. Vanuit één van de LOKs wordt geopperd dat ijzergluconaat eerste keus is, en dat ijzersulfaat bijgevolg foutief als eerste keuze naar voor geschoven wordt. De evidence die hiervoor wordt aangehaald is terug te vinden in het WZC Formularium. Dit zal verder worden uitgediept.
- ➔ Er is ook veel hetze omtrent het toevoegen van vitamine C aan het ijzerpreparaat, omdat de meeste huisartsen geleerd hebben dat dit zorgt voor een betere opname van ijzer. Ook dit zal verder worden uitgediept.
- ➔ Nagenoeg alle huisartsen behandelen hun patiënten met ijzergebreksanemie te kort. Er wordt getwijfeld tussen 6 weken behandeling dan wel 3 maanden, niemand denkt eraan zijn patiënt 6 maanden te behandelen (en aldus de ijzerreserves aan te vullen).

Groep: huisartsen-in-opleiding (seminarie)

- ➔ Ook in deze groep is er verdeeldheid over het eerste keuze ijzerpreparaat.
- ➔ Over het al dan niet toevoegen van vitamine C aan het ijzerpreparaat is minder hetze dan in de LOK. Een toevoeging lijkt niet onlogisch, doch schrijven de meeste huisartsen-in-opleiding eerder enkelvoudige ijzerpreparaten voor.

Groep: specialist-hematoloog (overleg)

- ➔ Er wordt door de hematoloog vooral aangegeven dat tweewaardig ijzer (Fe2+) voorrang moet krijgen op driewaardag ijzer (Fe3+), daar enkel tweewaardig ijzer wordt opgenomen door het lichaam.
- ➔ Vitamine C zou de opname van ijzer begunstigen, doch is daar geen sluitend bewijs voor te vinden.
- ➔ Een ijzertekort in combinatie met een verlaagd hemoglobine moet lang behandeld worden. Zes maanden is daarbij eerder regel dan uitzondering.

Deze peer review leert dat er nood is aan een aantal verduidelijkingen wat betreft de medicamenteuze behandeling van ferriprieve anemie. Ten eerste rijst de vraag of ijzersulfaat dan wel ijzergluconaat als eerste keuze moet voorgeschreven worden. Ten tweede moet duidelijk aangegeven worden of een enkelvoudig ijzerpreparaat, dan wel een combinatiepreparaat van ijzer met vitamine C de voorkeur heeft. Daartoe wordt eerst het WZC Formularium geraadpleegd. Vervolgens wordt aan de hand van enkele opmerkingen de aanbeveling verder verfijnd. Tot slot wordt de aanbeveling herwerkt met vermelding van de GRADEs zoals vermeld in stap 7.

WZC Formularium: Vitaminen en mineralen – mineralen andere dan Calcium (update: juni 2013)[17]

'Bij ferriprieve anemie zijn de meest aangewezen vormen van ijzer tweewaardige ijzerverbindingen (Fe++) zoals ijzerfumaraat, ijzergluconaat en ijzersulfaat omdat ijzer in deze vorm wordt opgenomen. IJzer wordt vrijwel uitsluitend in het eerste deel van de darm opgenomen, en omdat bij preparaten met vertraagde vrijstelling de grootste afgifte plaatsvindt in het distale deel van de darm, is de ijzeropname bij die preparaten theoretisch geringer, waardoor ze niet aanbevolen worden. Vermits in België ijzerfumaraat en ijzersulfaat zonder vertraagde vrijstelling niet beschikbaar zijn, valt de keuze noodzakelijkerwijze op ijzergluconaat.
Klassiek wordt 100 tot 150 mg elementair ijzer per dag aanbevolen. Gelijktijdige inname met de maaltijd vermindert eveneens de gastro-intestinale ongewenste effecten, maar vermindert ook de resorptie met 40% waardoor de dosis moet verhoogd worden.
Het effect van de behandeling dient opgevolgd te worden. Eerst stijgt de hemoglobineconcentratie (tot 1 à 1,5 g/dl na 4 weken) waarna de ijzerreserve langzaam toeneemt. De totale behandelingsduur bedraagt minstens 3 tot 6 maanden tot de serumferritineconcentratie ten minste 100 µg/l bedraagt.'

Opmerkingen:

- ➔ De richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013 geeft aan dat ijzerpreparaten met modified release niet aanbevolen worden in de eerste lijn. Men steunt hiervoor op enkele reviews uit de British Medical Journey (BMJ) en American Family Physician (AFP) [Frewin et al, 1997; Killip et al, 2007]. De studies waarop deze reviews zich baseren zijn erg beperkt. Men steunt net zoals de bronnen van het WZC Formularium op het feit dat ijzer vrijwel uitsluitend in het eerste deel van de darm opgenomen wordt, waardoor bij preparaten met vertraagde vrijstelling de ijzeropname geringer is. Dit is echter theoretisch.
- ➔ De ijzersulfaattabletten Ferograd® en Ferogradumet® blijken volgens het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) inderdaad modified release te zijn. Bijgevolg worden deze producten niet als eerste keuze naar voor geschoven. Sinds kort is ijzersulfaat ook op de Belgische markt onder vorm van Tardyferon®. De naam doet vermoeden dat het eveneens om een modified relase vorm gaat. Er blijkt inderdaad dat het om een tablet gaat met 'progressieve afgifte'. In de Belgische zorg kunnen bijgevolg geen ijzersulfaattabletten gegeven worden zonder vertraagde afgifte. De eerste keuze in België is daarom ijzergluconaat. Dit zal gewijzigd worden in de

kernaanbeveling, alsook zal in de toelichting van de aanbeveling een extra opmerking komen omtrent het gebruik van modified release preparaten.

- ➔ De richtlijn 'Anaemia - iron deficiency', National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK, 2013 geeft aan dat het combineren van ascorbinezuur met orale ijzerpreparaten niet aanbevolen wordt in de eerste lijn. Men steunt hiervoor op een review uit de American Family Physician (AFP), een Oxford textbook en een technisch rapport van de WHO [Little, 1999; Cox, 2003; WHO et al, 2001]. De studies waarop deze bronnen zich baseren zijn erg beperkt. Een combinatie wordt afgeraden wegens het mogelijk uitlokken van epigastrische pijn.
  Little, 1999 refereert aan een oude studie uit 1986[18] waarin gesteld wordt dat de gastro-intestinale absorptie van elementair ijzer verbetert in de aanwezigheid van een zure omgeving, zoals ascorbinezuur. Ijzer wordt eveneens beter geabsorbeerd door een nuchtere maag, doch dit geeft vaak gastro-intestinale ongemakken. De meeste richtlijnen en andere EBM informatie raden daarom ook aan om het gelijktijdig gebruik van zowel ijzer als ascorbinezuur op een nuchtere maag te vermijden. Deze opmerking zal opgenomen worden in de toelichting van de aanbeveling omtrent de behandeling van ferriprieve anemie.
- ➔ Er valt ook op dat de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid elementair ijzer slechts 100 mg bedraagt volgens het BCFI en 100-150 mg volgens het WZC Formularium. De Duodecim richtlijn alsook de Britse richtlijn hanteren hoeveelheden van 100 – 200 mg elementair ijzer per dag.

De kernboodschap en toelichting van de aanbeveling omtrent behandeling van ferriprieve anemie wordt aangepast respectievelijk uitgebreid met volgende adviezen:

- ➔ 'Als eerste keuzepreparaat in België wordt ijzergluconaat gesuggereerd.' *(Grade 2C)*
- ➔ 'Ijzerpreparaten met vertraagde vrijstelling zijn te vermijden. IJzer wordt vrijwel uitsluitend in het eerste deel van de darm opgenomen, en omdat bij preparaten met vertraagde vrijstelling de grootste afgifte plaatsvindt in het distale deel van de darm, is de ijzeropname bij die preparaten theoretisch geringer, waardoor ze niet aanbevolen worden.' *(Grade 2C)*
- ➔ 'Ijzer wordt beter opgenomen in een zuur milieu en op een nuchtere maag. Wegens gastro-intestinale ongemakken dient het gelijktijdig gebruik van zowel ijzer als ascorbinezuur vermeden te worden.' *(Grade 2C)*
- ➔ 'Ijzersulfaat is eerste keuze, doch is in België enkel beschikbaar met vertraagde afgifte. Daarom wordt gesuggereerd om een enkelvoudig ijzerpreparaat op basis van ijzergluconaat voor te schrijven als eerste keuze.' *(Grade 2C)*

9. Formuleren van praktijkconsensus

Als laatste stap van de implementatiefase volgt normaal gezien een toetsing in de eigen praktijk. De implementatiefase voor de klinische vragen *'Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?'* en *'Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?'* beperkt zich echter tot een peer review. Dit omwille van de tijdsdruk tot het inleveren van deze master-na-masterthesis. Zo zou het voorschrijfgedrag van ijzertabletten bijvoorbeeld minstens zes maanden moeten gevolgd moeten worden om na te gaan of deze aanbeveling toegepast wordt in de eigen praktijk. Dit is niet meer realiseerbaar binnen deze master-na-masterthesis.

10. Finaal nazicht door leescommissie

Aan de hand van de resultaten van de peer review kan het zijn dat de oorspronkelijke aanbeveling (of toelichting tot de aanbeveling) gewijzigd wordt. De voorstellen tot wijziging zullen ter goedkeuring een laatste maal voorgelegd worden aan de leescommissie van EBMPracticeNet ter goedkeuring.

De geadapteerde aanbevelingen

DOELGROEP RICHTLIJN

Deze richtlijn is geschreven voor huisartsen in België. Ferriprieve anemie is een frequent voorkomend probleem in de huisartsenpraktijk. De auteurs trachten in deze richtlijn enkele duidelijke toepasbare aanbevelingen te formuleren inzake de diagnose en de behandeling van ferriprieve anemie.

PATIENTENPOPULATIE

Deze richtlijn richt zich op volwassen patiënten die door de huisarts op raadpleging gezien worden.

INBRENG VAN DE PATIENT EN AFWEGING DOOR DE HUISARTS

Richtlijnen voor goede medische praktijkvoering zijn richtinggevend als ondersteuning en een houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsengeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de elke aanbeveling aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

KLINISCHE VRAGEN

- Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?
- Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

AANBEVELINGEN

Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?

<u>Kernboodschap</u>

Bepaal bij een microcytaire anemie ferritine om een ferriprieve anemie aan te tonen. Een ferritine lager of gelijk aan 15 microgram/L bevestigt de diagnose ferriprieve anemie. *(Grade 1C)*
Bepaal bij vermoeden van een ijzergebrek in associatie met een chronische ziekte serumijzer, transferrine (TIBC) en transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT) bij. Een laag TSAT < 15% (met gestegen transferrine) wijst op een ferriprieve anemie, een normaal TSAT (met gedaald transferrine) wijst op een chronische ziekte. *(Grade 2C)*

<u>Toelichting</u>

Ijzertekort zonder andere aanwijsbare oorzaak (groeispurt, zwangerschap, gynaecologische bloeding, intestinale bloeding) wordt gedetecteerd met serumferritine: S/P-ferritine < 15 ug / l is een teken van ijzertekort.
Ijzergebrek in associatie met een chronische ziekte wordt bepaald met serumferritine en het transferrine-ijzersaturatie percentage (gebaseerd op ijzer- en transferrinewaarden; fP-TSAT% <15% geeft ijzerdeficiëntie aan).

Met de ontwikkeling van biochemische testen, heeft beenmergonderzoek haar rol verloren als centraal onderzoek. In onduidelijke gevallen en wanneer een werkelijke hematologische ziekte wordt vermoed, is beenmergonderzoek nog steeds aangewezen.

Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

Kernboodschap

Voorkom overmatige ijzer(bloed)verliezen.
Adviseer om voldoende ijzerrijke voeding in te nemen. *(Grade 1C)*
Behandel medicamenteus gedurende ongeveer 6 maanden met dagelijks 100 milligram elementair ijzer. *(Grade 1C)*
Als eerste keuzepreparaat in België wordt ijzergluconaat gesuggereerd. *(Grade 2C)*

Toelichting

Het is het meest belangrijke om overmatige ijzer(bloed)verliezen te voorkomen en voldoende ijzergehalte in de voeding te garanderen (bv. donkergroene groenten, vlees, abrikozen, pruimen, rozijnen,…).
Ijzersubstitutie wordt gewoonlijk oraal toegediend. Een dagelijkse hoeveelheid van 100 – 200 mg elementair ijzer, gegeven in 2 – 4 doses, volstaat. Om praktische redenen wordt in België één dagdosis van ongeveer 100 mg elementair ijzer aanbevolen.
Ijzerpreparaten met vertraagde vrijstelling zijn te vermijden. IJzer wordt vrijwel uitsluitend in het eerste deel van de darm opgenomen, en omdat bij preparaten met vertraagde vrijstelling de grootste afgifte plaatsvindt in het distale deel van de darm, is de ijzeropname bij die preparaten theoretisch geringer, waardoor ze niet aanbevolen worden. *(Grade 2C)*
Ijzer wordt beter opgenomen in een zuur milieu en op een nuchtere maag. Wegens gastro-intestinale ongemakken dient het gelijktijdig gebruik van zowel ijzer als ascorbinezuur vermeden te worden. *(Grade 2C)*
Ijzersulfaat is eerste keuze, doch is in België enkel beschikbaar met vertraagde afgifte. Daarom wordt gesuggereerd om een enkelvoudig ijzerpreparaat op basis van ijzergluconaat voor te schrijven als eerste keuze. *(Grade 2C)*

- ➔ Bij matige tot ernstige ijzergebreksanemie wordt meestal een reticulocytaire reactie gezien 5-10 dagen na aanvang van de behandeling.
- ➔ Normalisering van de hemoglobine en MCV-waarden wordt verwacht na 2-4 maanden.

Ijzersubstitutie moeten worden gehandhaafd gedurende 2-3 maanden na volledige respons om de ijzeropslag in het lichaam te vullen.
Patiënten die niet normaal reageren op ijzertherapie moeten worden doorverwezen naar een hematoloog.

BASIS VOOR DEZE AANBEVELINGEN

De fundering van deze richtlijn is de Finse Duodecim richtlijn 'Iron deficiency anaemia'. Deze richtlijn hebben de auteurs geadapteerd via de Domus Medica richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen', en de Clinical Knowledge Summaries 'Anaemia - iron deficiency'. Daarnaast hebben de auteurs de nodige aanvullingen aangebracht via een literatuurstudie en consensus.

PEER REVIEW PROCES

Opmerkingen na peer review werden mee opgenomen in deze richtlijn.

REFERENTIES

- Duodecim. Ferriprieve anemie. Duodecim Medical Publications Ltd; 2011.

- NHS Clinical Knowledge Summaries. Anaemia - iron deficiency. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013.
- Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - deel 2. Antwerpen: Domus Medica vzw; 2012
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI): repertorium – mineralen – ijzer
- WZC Formularium: vitaminen en mineralen – mineralen andere dan Calcium

LIJST VAN AUTEURS EN BELANGENVERMENGINGEN

Prof. dr. Paul Van Royen, huisarts te Antwerpen, decaan van de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Antwerpen, hoofd van de afdeling huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen,
Dr. Philippe Odeurs, huisarts in opleiding te Antwerpen
Dr. Nicolaas Vanderhoydonck, huisarts in opleiding te Antwerpen
Dr. Roy Razborsek, huisarts in opleiding te Hoboken

Discussie

Het adapteren van de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia' was voor mij een boeiende zoektocht om op zo zorgvuldig mogelijke wijze de laatste wetenschappelijke inzichten omtrent dit onderwerp te koppelen aan de reeds bestaande Duodecim richtlijn. Voor deze adaptatie baseerde ik mij op een stappenplan dat opgesteld werd door de richtlijnontwikkelaars van EBMPracticeNet. Bij veel van deze stappen werd ik gewaar dat de totstandkoming van een geadapteerde richtlijn en bijhorende aanbevelingen geen eentonig en rechtlijnig proces is. Hoewel het stappenplan mij een duidelijke en welomschreven structuur bood om het ganse adaptatieproces tot een goed einde te brengen, werd mij snel duidelijk dat deze stappen niet altijd eenduidig zijn. Tijdens het adaptatieproces moesten vaak keuzes gemaakt worden. Deze keuzes waren gesteund op consensus binnen onze onderzoeksgroep, en steeds in samenspraak met onze promotor en het begeleidingsteam van EBMPracticeNet. Deze keuzes hebben echter mogelijk tot bias geleid. Dit leidt noodzakelijkerwijze tot enkele kritische opmerkingen. In deze discussie tracht ik deze opmerkingen te bundelen en te kaderen.

Ten eerste rijst de vraag of alle bestaande nationale en internationale richtlijnen wel werden teruggevonden tijdens de literatuurstudie. Er werd weliswaar getracht om met alle gekende en bestaande databanken rekening te houden, doch was het een kunst om ook de juiste zoektermen te hanteren. Er werd geopteerd om alle databanken met dezelfde zoektermen te doorzoeken. Het aantal zoektermen was echter beperkt. Bovendien bleek dat er ook rekening moest gehouden worden met de spelling van de zoektermen. Opmerkelijk was dat de zoekterm 'anemia' andere resultaten weergaf dan de zoekterm 'anaemia', hoewel hun inhoud dezelfde lading dekt. Er werd slechts met een beperkt aantal zoektermen gewerkt. Op basis van de gevonden richtlijnen, en de multipele kruisverwijzingen tussen deze richtlijnen, kan aangenomen worden dat de voornaamste richtlijnen werden opgenomen in deze literatuurstudie.

Van de dertien geselecteerde richtlijnen werd op basis van de selectiecriteria besloten om slechts vier richtlijnen kritisch laten beoordelen volgens de AGREE procedure. Daarvan werden er uiteindelijk slechts twee weerhouden. Wanneer deze richtlijnen verder werden beoordeeld op courantheid, samenhang en toepasbaarheid, viel op dat hun bronmateriaal vaak overeenkomstig was, alsook dat men verwees naar richtlijnen die de AGREE procedure niet doorstonden. Zo werd door zowel de NICE richtlijn (2013) als de Domus Medica richtlijn (2012) verwezen naar de richtlijnen van Goddard et al. (2011) en van de WHO (2010). Na kritische beoordeling van de NICE richtlijn (2013), bleek dat er vaak verwezen werd naar oudere reviews, die op hun beurt verwezen naar nog oudere reviews. De oorspronkelijke studies waar men de aanbevelingen op baseerde, bleken vaak meer dan 20 jaar oud, en hadden bovendien een beperkt waarde. Er kan gesteld worden dat alle geselecteerde richtlijnen omtrent ijzergebreksanemie dezelfde bronnen hanteren.

Het was opmerkelijk dat het bronmateriaal van de Duodecim richtlijn totaal verschillend bleek te zijn van alle bronnen die ik teruggevonden had voor de andere richtlijnen. Nagenoeg alle informatie werd gebaseerd op Medscape, doch werd ook verwezen naar enkele dubieuze reviews. Het is op z'n minst vreemd dat de richtlijnontwikkelaars van Duodecim bronnen vermelden die geen betrekking hebben op de scope van hun richtlijn. Bovendien is er geen rapport beschikbaar waarin hun zoektocht wordt verklaard. Dit maakt dit adaptatieproces juist zo noodzakelijk. Het leert mij ook om steeds kritisch te zijn voor wat men in een richtlijn aanbeveelt.

De opmerking van de leescommissie om ook Nederlandse EBM informatie, met name de hematologieklapper, te incorporeren in deze adaptatie, was voor mij een verrassing. Zo werd door de richtlijnontwikkelaars van EBMPracticeNet meerdere malen duidelijk aangegeven om enkel Belgische EBM informatie te betrekken in het adaptatieproces. Nu

werd ineens gevraagd om ook EBM informatie uit de hematologieklapper te betrekken. Dit zou de rechtlijnigheid van de zoektocht naar de betrokken literatuur enigszins kunnen verstoren. Zo is er misschien nog andere relevante EBM informatie uit Nederland, dan wel uit andere (buur)landen, die eveneens interessant is om mee te betrekken, waarmee nu geen rekening werd gehouden. Op vraag van de leescommissie werd slechts één buitenlandse EBM bron extra meegenomen in het adaptatieproces. Uiteindelijk heeft dit geen verstoring gegeven aan het uiteindelijke resultaat, daar de informatie niet werd opgenomen in de geadapteerde richtlijn.

Het toekennen van een gradering volgens het GRADE-systeem aan de aanbevelingen moet eveneens kritisch bekeken worden. Vooral het toekennen van een graad van aanbeveling blijft immers een afweging van de voor- en nadelen die een aanbeveling biedt aan de gebruiker. Er werd reeds aangehaald dat de geselecteerde richtlijnen naar elkaar verwijzen, of naar oudere reviews. De oorspronkelijke studies waarop men zich baseert, zijn vaak gedateerd en hebben een beperkte waarde. Zo werden geen RCT's teruggevonden. Het bewijs is meestal gesteund op oudere observationele studies en expert opinies. Dit maakt dat alle aanbevelingen uit de geadapteerde richtlijn een *Grade C* meekregen. De wetenschappelijke evidentie is bijgevolg zwak. De bedoeling van de aanbevelingen is echter om de gebruiker meer houvast te geven tijdens de diagnostiek en behandeling –en bij uitbreiding ook van de aanvullende diagnostiek– bij ijzergebreksanemie. In de toelichtingen van de richtlijn wordt ook aangegeven waarom iets wordt aanbevolen. Door de aanbevelingen een *Grade* toe te kennen, wordt impliciet erkend dat meer onderzoek (liefst met een randomized controlled trial-design en/of met meerdere observationele studies van een hoge kwaliteit) noodzakelijk is om de aanbevelingen meer bewijskracht te geven.

De review door de toekomstige gebruikers van de richtlijn, alsook door de specialist-hematoloog, bleek erg verrijkend en verfrissend. Hoewel de literatuur uitgebreid nagekeken was, en dit gecontroleerd was door de leescommissie, werden na peer review nog meerdere aanpassingen en verfijningen toegevoegd. Opmerkelijk is dat het aanvankelijk aanbevolen ijzerpreparaat, met name ijzersulfaat, zodoende toch nog werd aangepast naar ijzergluconaat. Niet omwille van de molecule werd dit aangepast, wél omwille van de beschikbare vorm van het product. Ook de discussie over vitamine C was interessant. Voornamelijk meer ervaren artsen (40+) opteerden voor een combinatiepreparaat met ascorbinezuur. Het is inderdaad een feit dat ijzer beter wordt opgenomen in zuur milieu, doch werd er te weinig rekening gehouden met gastro-intestinale effecten van ijzer en ascorbinezuur, te meer omdat dit product nuchter moet worden opgenomen. Het zijn maar enkele voorbeelden die de noodzaak van een adaptatie aan onze zorgcontext staven.

Tot slot kan gesteld worden dat het adaptatieproces niet alleen een haalbaar proces was, het was bovendien ook nuttig en noodzakelijk. Zowel de vergelijking met andere richtlijnen, zoals die van Domus Medica en NICE, en andere Belgische EBM bronnen, zoals het BCFI en het WZC formularium, als de review door zowel de LOKs, een HAIO-seminariegroep én een specialist-hematoloog, leidde tot heel wat verduidelijking, verfijning, en aanpassing aan de Belgische situatie.

Besluit

Het bleek erg nuttig te zijn om de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn 'iron deficiency anaemia' te adapteren aan de Belgische zorgcontext. Zo bracht de uitgebreide literatuurstudie nieuwe en relevante informatie aan het licht, en bleek uit de implementatiefase dat de huidige wetenschappelijke informatie niet altijd in België toepasbaar is.

Samen met de proefschriften van mijn collega-HAIO's Roy Razborsek en Nicolaas Vanderhoydonck adapteert deze master-na-masterthesis de Duodecim richtlijnen 'assessment of anaemia in adults' en 'iron deficiency anaemia' aan de Belgische zorgcontext. Bij goedkeuring van de aanbevelingen door de finale leescommissie van EBMPracticeNet, zullen beide geadapteerde richtlijnen gepubliceerd worden op het elektronisch platform van EBMPracticeNet. Daardoor zullen ze vrij raadpleegbaar zijn voor alle Belgische huisartsen.

Idealiter zal door één of meerdere auteurs de recente literatuur tweejaarlijks nagekeken worden, en zal worden nagegaan in welke mate de kernboodschappen van beide richtlijnen geldig blijven. Hierbij zullen dezelfde zoektermen gebruikt worden als bij het adaptatieproces. Eveneens wordt voorgenomen om na vijf jaar elke richtlijn volledig te herwerken.

Tot slot wens ik het team van EBMPracticeNet en mijn promotor prof. dr. Paul Van Royen te bedanken voor hun begeleiding en ondersteuning tijdens dit project. Daarnaast wil ik ook alle deelnemers aan de implementatiefase bedanken voor hun deelname en input aan deze studie. Last but not least dank ik mijn collega-HAIO's Roy Razborsek en Nicolaas Vanderhoydonck voor de aangename samenwerking.

Referenties

[1] Duodecim. Ferriprieve anemie. Duodecim Medical Publications Ltd; 2011.
[2] EBMPracticeNet. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J. Adaptatie Duodecim Richtlijnen Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. Versie 2. Februari 2013.
[3] Armstrong E. The well-built clinical question: the key to finding the best evidence efficiently. Wisconsin Med J 1999;48:350-5
[4] AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.
[5] Duodecim. Beoordeling van anemie bij volwassenen. Duodecim Medical Publications Ltd; 2009.
[6] Department of general practice, K.U.Leuven. Intego-project. [Online]. 2011 [cited 2014 04 19]; Available from: URL:http://www.intego.be
[7] Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.
[8] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ. 2008 May 3;336(7651):995-8
[9] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group.
[10] NHS Clinical Knowledge Summaries. Anaemia - iron deficiency. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013.
[11] Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - deel 2. Antwerpen: Domus Medica vzw; 2012.
[12] Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2011; Vol. 60, issue 10:1309-16.
[13] WHO, UN Children's Fund and UN University. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. World Health Organization; 2001. WHO/NHD/01.3.
[14] Guidelines and Protocols Advisory Committee. Iron deficiency - Investigation and Management. British Columbia Medical Association; 2010.
[15] Pasricha SRS, De-Regil LM. Daily iron supplementation for improving iron status and health among menstruating women (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD009747. DOI: 10.1002/14651858.CD009747.
[16] Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD009218. DOI: 10.1002/14651858.CD009218.pub2.
[17] www.formularium.be
[18] Hallberg L, Brune M, Rossander L. Effect of ascorbic acid on iron absorption from different types of meals. Studies with ascorbic-acid-rich foods and synthetic ascorbic acid given in different amounts with different meals. Hum Nutr Appl Nutr. 1986;40:97–113.