Adaptatie Finse richtlijn: Beoordeling van anemie bij volwassenen

Roy Razborsek, Universiteit Antwerpen

In samenwerking met Philippe Odeurs en Nicolaas Vanderhoydonck

Promotor: professor dokter Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

EBMPracticeNet heeft een elektronisch platform, waarop onder andere Finse Duodecim richtlijnen staan. Deze zijn internationaal geaccrediteerd, maar zijn nog niet aangepast aan de Belgische context. Vanaf 2012 is EBMPracticeNet deze richtlijnen stapsgewijs aan het adapteren aan de Belgische situatie. In september 2012 heeft men gevraagd aan de nieuwe lichting huisartsen in opleiding (HAIO's) of zij mee zouden willen werken aan dit project. Deze thesis gaat over het proces van adaptatie en de adaptatie zelf van de Duodecim richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen'.

Eerst zijn er klinische vragen gedefinieerd, zijnde 'Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?' en 'Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?'. Daarna is op basis van deze vragen een zoektocht gedaan naar relevante richtlijnen en vervolgens zijn deze gescreend. De gescreende richtlijnen zijn daarna door minstens twee HAIO's geëvalueerd via het AGREE II instrument. Na deze evaluatie is er nog één richtlijn ongeschikt bevonden voor verdere uitwerking. Daarna is er gekeken naar de inhoud van de geselecteerde richtlijnen, zijnde de Domus Medica richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen', de NICE richtlijnen 'Anaemia - B12 and folate deficiency' en ' Anaemia - Iron deficiency' en de Duodecim richtlijn. Vervolgens is men gaan kijken naar de courantheid, samenhang en toepasbaarheid van de aanbevelingen in deze richtlijnen. Op basis van deze stappen is dan besloten dat er een mineure adaptatie van de Duodecim aanbevelingen moest gebeuren met behulp van de Domus Medica richtlijn. De leescommissie van EBMPracticNet heeft daarna het proces nog eens kritisch nagezien en besloot eveneens tot mineure adaptatie met behulp van de Domus Medica aanbevelingen en daarnaast de hematologieklapper te raadplegen. Vervolgens is er een eerste versie van aanbevelingen gemaakt. Deze versie is getest door in twee Lokale kwaliteitsgroepen (LOKs), één seminarie en op één praktijk een presentatie te geven, waarin de HAIO's aan de hand van plenair 12 multiple choice vragen te bespreken een discussie uitlokte. De kritische opmerkingen uit deze discussie zijn meegenomen en men heeft daarna de eerste versie aangepast tot de finaal geadapteerde richtlijn, die nog nagezien dient te worden door de leescommissie van EBMPracticeNet.

Dit zijn de kernaanbevelingen van de finaal geadapteerde richtlijn:

Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?

De WHO (World Health Organisation) criteria voor anemie zijn:

- Vrouwen: hemoglobinegehalte in het bloed <12 g/dl, tijdens de zwangerschap <11 g/dl
- Mannen: hemoglobinegehalte in het bloed <13 g/dl

De vernoemde afkappunten van de WHO kunnen verschillen met regionaal gehanteerde referentiewaarden. (Grade 1C)

Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?

Bepaal eerst het gemiddelde, corpusculaire volume van de erytrocyten (MCV).
Bepaal op basis van MCV welke tests er dienen te gebeuren.

MCV <80 fl (microcytaire anemie)

- Bepaal ferritine
- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten, sedimentatie,TSH en GFR.
- Bepaal hemoglobine elektroforese (Grade 1C)

MCV 80 tot 100 fl (normocytaire anemie)

- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, sedimentatie, TSH en GFR.
- Bepaal reticulocyten en LDH
- Bepaal ferritine (Grade 1C)

MCV> 100 fl (macrocytaire anemie)

- Bepaal Vitamine B12 en foliumzuur
- Bepaal GGT
- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten,TSH. (Grade 1C)

Het hele proces van een goede richtlijn schrijven is allesbehalve een makkelijk proces, waar nog veel bij komt kijken als men een goed onderbouwde en evidence-based richtlijn wil schrijven.

Afkortingen: g/dl: gram/ deciliter; fl: femtoliter; RBC: Rode bloedcellen; WBC: Witte bloedcellen; TSH: thyroid stimulerend hormoon; GFR: glomerulaire filtratie ratio; LDH: lactaat dehydrogenase; GGT: gamma glutamyl transferase.

Inhoudstafel

Inleiding 3

Onderzoeksmethodiek 5

Beschrijving en resultaten van het adaptatieproces 7

A. Screeningsfase 7

1. Definiëren van klinische vragen 7

2. Zoeken naar relevante richtlijnen 8

3. Screenen van gevonden richtlijnen 10

4. Waarderen van geselecteerde richtlijnen 10

4.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II 10

4.2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen 15

4.3 Waardering van de aanbevelingen op courantheid 20

4.4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang 21

4.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid 22

5. Selecteren van aanbevelingen voor verdere adaptatie 22

6. Nazicht door leescommissie 23

B. Adaptatiefase 24

7. Opmaken van de eerste versie 24

C. Implementatiefase 25

8. Peer review 25

D. Finaal geadapteerde richtlijn 28

9. Finaal nazicht door de leescommissie 31

Discussie 32

Besluit 38

Referenties 39

Bijlagen 40

Inleiding

Op initiatief van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) is door verschillende Belgische organisaties EBMPracticeNet opgericht in 2010.
Deze organisatie, EBMPracticeNet, heeft een elektronisch platform gecreëerd, waarop de deelnemende organisaties hun evidence based medicine (EBM) materiaal beschikbaar kunnen stellen voor de Belgische (huis)arts, verpleegkundige of kinesitherapeut, zijnde www.ebmpracticenet.be.
Via dit platform is er tevens een gratis toegang tot 'EBM guidelines'; deze richtlijnen zijn ontwikkeld door de Finse artsenvereniging Duodecim. Deze Duodecim richtlijnen zijn internationaal geaccrediteerd, maar zijn nog niet aangepast aan de Belgische context.

Vanaf 2012 is EBMPracticeNet deze richtlijnen stapsgewijs aan het aanpassen aan de Belgische situatie, wat ook wel adapteren wordt genoemd. In september 2012 heeft men gevraagd aan de nieuwe lichting huisartsen in opleiding (HAIO's) of zij mee zouden willen werken aan het stapsgewijs adapteren van deze richtlijnen in het kader van hun master-na-masterthesis. Er kon toen gekozen worden uit verscheidene Duodecim richtlijnen om te adapteren naar de Belgische context. Deze onderwerpen moesten volgens EBMPracticeNet herzien worden of men vond dat er op dat moment nog geen goede Belgische richtlijnen voor deze onderwerpen waren. Het adaptatieproces zou goed begeleid worden door professionals die bekwaam zijn in het opstellen of beoordelen van praktijkrichtlijnen en ook nog door supervisie van een leescommissie.[1]

Deze goede begeleiding sprak mij zeer aan, gezien ik het van belang vind om duidelijk gestuurd te worden in wat ik moet doen om tot een goed resultaat te komen. Tevens waren de meeste aangeboden onderwerpen relevant en daarbij komend was men vrij om een onderwerp te kiezen, dus kon ik zeker een interessant en relevant onderwerp kiezen. Daarnaast leek het mij interessant om te zien hoe een richtlijn tot stand komt en waar men allemaal rekening mee moet houden. Wij hebben namelijk in onze opleiding meegekregen dat het toepassen en juist interpreteren van richtlijnen van belang is. Tevens heb ik ondertussen ondervonden dat een richtlijn zeker niet toepasbaar is voor alle patiënten. Vandaar de keuze om mee te werken aan dit project in kader van mijn thesis.

Ik heb toen besloten om te kiezen voor het onderwerp anemie, samen met Philippe Odeurs en Nicolaas Vanderhoydonck, waarbij we hebben gekozen om de volgende Duodecim richtlijnen te adapteren 'Ferriprieve anemie' en 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1), waarbij ik mezelf vooral heb gericht op de laatst genoemde richtlijn. Anemie is een frequent voorkomend probleem in de huisartsenpraktijk en dus zeker interessant en relevant om meer over te weten te komen. Tevens is de beoordeling van anemie de basis van een eventuele richtlijn over anemie, gezien men eerst moet weten, wat men moet doen bij een anemie, voordat men een therapie kan instellen.

Er zijn al richtlijnen over anemie, alleen nog niet aangepast naar de Belgische context. Zo zijn er goede Britse richtlijnen van Clinical Knowledge Summaries en nog andere Engelstalige richtlijnen.[2-4] Er is tevens een richtlijn van het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) over anemie, echter deze dateert wel van 2003 en is toch meer gericht op de Nederlandse huisartsgeneeskunde, die nog wel wat verschilt van de Belgische huisartsgeneeskunde en deze richtlijn is vrij algemeen.[5] Domus Medica heeft daarnaast nog een richtlijn over aanvragen van laboratoriumtests, waar men tevens licht het onderwerp anemie behandelt.[6] In de Duodecim richtlijn beschrijven ze aan wat voor soort diagnoses je moet denken, bij de andere richtlijnen raden ze bepaalde onderzoeken aan, met daarna een korte uitleg waarom. Een richtlijn dient om duidelijke aanbevelingen te geven, die aanleiding moeten geven tot een actie, dus lijkt aan welke diagnoses je moet denken bij een anemie niet een goede manier om aanbevelingen hieromtrent te schrijven. Men zou eerder pleiten voor aan te bevelen welke bijkomende onderzoeken er gedaan moeten worden bij de vaststelling van een anemie in de huisartsenpraktijk.

De doelstelling van mijn thesis is om de basis voor een richtlijn over anemie bij volwassenen te schrijven voor huisartsen in België. De bedoeling is duidelijke toepasbare aanbevelingen te formuleren voor de beoordeling van anemie bij volwassenen. Dit houdt in dat er dus op zoek is gegaan naar een duidelijke beschrijving van wanneer men spreekt van een anemie, welke bijkomende laboratoriumtests of onderzoeken aangeraden zijn als men een anemie vermoedt en een korte toelichting daarbij waarom deze laboratoriumtests of onderzoeken dan aangeraden zijn. Bijkomend wordt in deze thesis beschreven hoe een richtlijn gedeeltelijk tot stand komt.

Onderzoeksmethodiek

EBMPracticeNet voorziet in een lijst aan geselecteerde richtlijnen of onderwerpen waar voor een herziening noodzakelijk is. Elke huisarts in opleiding kiest een onderwerp uit deze lijst. Daarnaast voorziet EBMPracticeNet een uitgebreide handleiding, waarin beschreven staat welke stappen de HAIO allemaal dient te ondernemen gedurende het project.[1] Hieronder volgt een korte samenvatting van deze handleiding.

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 vijf 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 Duodecim aanbeveling dient te worden geadapteerd.

Elke HAIO kiest een onderwerp uit de lijst, selecteert daarbij een Duodecim richtlijn en definieert twee klinische vragen die deze richtlijn zo volledig mogelijk dekken. Deze klinische vragen worden geformuleerd als een PICO.
PICO is een acroniem en staat voor:

'**P**atiënt': definitie van de patiënten populatie
'**I**ntervention': over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
'**C**omparison': waarmee wordt vergeleken
'**O**utcome': omvat patiënt outcomes (bijvoorbeeld genezing) zowel als system outcomes (bijvoorbeeld praktijkverschillen) en gezondheidszorg outcomes (bijvoorbeeld daling in ziekte incidentie)

Door een klinische vraag te vertalen naar een PICO kunnen er vlot relevante zoektermen gedefinieerd worden.

Vervolgens wordt een systematische zoektocht uitgevoerd naar bestaande richtlijnen voor deze klinische vragen binnen het Guidelines International Network, National Guideline Clearinghouse, Evidence Search, Clinical Knowledge Summaries, Nederlands Huisartsen Genootschap, World Health Organization, Domus Medica, RIZIV Richtlijnen, Richtlijnen Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, Hoge Gezondheidsraad, Trip Database en Clinical Evidence: BMJ version. Tevens wordt gezocht op relevante Belgische/ Nederlandstalige sites naar EBM publicaties betreffende het onderwerp en de klinische vragen, met name binnen het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, Farmaka: WZC Formularium en MINERVA.

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

De uiteindelijk geselecteerde richtlijnen worden gewaardeerd op basis van AGREE II. Het AGREE II ('Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation') instrument is een hulpmiddel om de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen. Het bestaat uit 23 items verdeeld over zes domeinen, zijnde onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing, en onafhankelijkheid van de opstellers. Daarnaast zijn er nog twee items met een algemeen oordeel over de richtlijn. De gebruiker geeft een oordeel over de kwaliteit van de richtlijn, waarbij de relevante items worden meegenomen en er wordt ook gevraagd of de richtlijn wordt aanbevolen voor gebruik (Bijlage 2).[7,8]

Vervolgens worden de specifieke praktijkaanbevelingen en onderliggende evidentie van de gevonden richtlijnen geselecteerd, en worden deze samengevat voor elk van de geformuleerde klinische vragen in een matrix. Daarbij wordt zo mogelijk gebruikt gemaakt van het GRADE systeem (Bijlage 3). Dit is een veel gebruikt internationaal systeem om de sterkte van aanbevelingen en de kwaliteit van evidentie te beoordelen op een heldere wijze.[9]

De aanbevelingen worden daarna gewaardeerd qua courantheid, met name of er nog recentere informatie beschikbaar is. Vervolgens op samenhang; is er een correcte zoekstrategie toegepast bij de klinische vraag, is er samenhang tussen de samenvatting, interpretatie en geformuleerde aanbevelingen van de auteurs en de gevonden evidentie. En daarnaast tevens nog op toepasbaarheid; zijn de aanbevelingen goed toepasbaar in de Belgische situatie.

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

Dit gehele proces wordt doorlopen in een matrix en wordt daarna beoordeeld door een leescommissie van EBMPracticeNet. Na goedkeuring van deze matrix wordt de adaptatie van de praktijkaanbevelingen verder gezet.

In de adaptatiefase wordt een eerste versie van de aanbeveling geschreven, waarbij vertrokken wordt vanuit de oorspronkelijke richtlijn ontwikkeld door Duodecim. Indien de praktijkaanbevelingen van de geselecteerde richtlijnen goed overeenkomen met de Duodecim aanbevelingen, dan wordt deze tekst ongewijzigd behouden. Indien er belangrijke afwijkingen zijn, dan wordt de tekst van Duodecim herschreven.

Het adaptatieproces omvat tevens een luik implementatie. Dit houdt in dat de formulering van de aangepaste praktijkaanbevelingen wordt getoetst in minstens twee vergaderingen van een lokale kwaliteitsgroep (LOK) en daarnaast nog eventueel in seminariegroepen en in huisartsenpraktijken. Deze toetsing levert informatie op over onder andere de haalbaarheid, barrières en eventuele handvaten die de implementatie kunnen vergemakkelijken. Op basis van deze peer review kunnen er aanpassingen gebeuren aan de geformuleerde aanbevelingen. De geadapteerde praktijkaanbevelingen worden finaal voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet ter goedkeuring.

Het gehele project wordt begeleid door professionals die bekwaam zijn in het opstellen of beoordelen van praktijkrichtlijnen, alsook wordt er supervisie voorzien door een leescommissie van EBMPracticeNet. Door de aanvullende implementatiefase wordt er teruggekoppeld 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 in België.

Beschrijving en resultaten van het adaptatieproces

A. Screeningsfase

1. Definiëren van klinische vragen

Uit de lijst van Duodecim richtlijnen omtrent anemie (Bijlage 4) werden door de HAIO's Philippe Odeurs, Nicolaas Vanderhoydonck en mezelf, Roy Razborsek, twee richtlijnen gekozen, zijnde 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1) en 'Ferriprieve anemie'.
Het onderzoek startte met het lezen van de Engelstalige Duodecim richtlijnen 'Assessment of anaemia in adults' en 'Iron deficiency anaemia'. De Nederlandstalige richtlijnen dienen als uitgangspunt voor het adaptatieproces. Vervolgens werden voor beide richtlijnen telkens drie klinische vragen opgesteld met behulp van de PICO-methode.
De klinische vragen werden zo geformuleerd dat ze de inhoud van beide Duodecim richtlijnen volledig dekken. Er werd afgesproken dat elke HAIO twee klinische vragen verder zou uitwerken. Philippe Odeurs identificeert twee klinische vragen over de richtlijn 'Ferriprieve anemie', ikzelf identificeer twee klinische vragen over de richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1), 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 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1), zijnde:

1. Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?
2. Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?		
PICO criteria	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Population	algemene patiëntenpopulatie	kinderen
Intervention	labowaarden	
Comparison		
Outcome	vaststellen van anemie	

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?		
PICO criteria	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Population	patiënten met anemie	patiënten zonder anemie
Intervention	labotests	
Comparison		
Outcome	vaststellen van ernst en etiologie van anemie	

Tabel 1. PICO's van de Duodecim richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1)

De drie klinische vragen uit de Duodecim richtlijn 'Ferriprieve anemie' en de derde klinische vraag uit de Duodecim richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' werden uitgewerkt door Philippe Odeurs en Nicolaas Vanderhoydonck. Deze klinische vragen vallen buiten het bestek van deze thesis. Bij een mogelijke publicatie zullen de resultaten gebundeld worden.

2. Zoeken naar relevante richtlijnen

Na het formuleren van de klinische vragen werd systematisch gezocht naar relevante nationale en internationale richtlijnen en Belgische EBM publicaties. Volgende databanken werden daarbij geconsulteerd:

1. Internationale klinische praktijkrichtlijnen
   - Guidelines International Network (Schotland – www.g-i-n.net)
   - Nationale Guideline Clearinghouse (Verenigde staten van Amerika (VSA) www.guideline.gov)
   - Evidence Search (Verenigd Koninkrijk (VK) – www.evidence.nhs.uk)
   - Clinical Knowledge summaries (VK – 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 (VK–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 waren 'anemie', 'anemia', 'anaemia', 'anemia assessment haemoglobin hematocrite', 'diagnosis of anaemia' en 'anemia guidelines'.

Volgende relevante nationale en internationale richtlijnen en Belgische EBM publicaties werden daarbij gevonden:

1. Internationale richtlijnen
   - Guidelines for the management of iron deficiency anaemia
     British Society of Gastroenterology, VK, 2011
   - Anemia in the long-care setting
     American Medical Directors Association (AMDA), Colombia, 2007
   - Anemie (M76)
     Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederland, 2003
   - Informatie voor de huisarts over aplastische anemie
     Stichting AA & PNH Contactgroep (Stichting Zeldzame Bloedziekten), de VSOP (Vereniging Samenwerkende Ouder- en patiëntenorganisaties) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederland, 2009
   - Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations
     World Health Organization (WHO), 2011

- Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers
  World Health Organization (WHO), 2001
- Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity
  World Health Organization (WHO), 2011
- Fundamental diagnostic hematology : anemia
  World Health Organization (WHO), 1992
- KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease
  Kidney disease improving global outcomes (KDIGO), 2012
- Anaemia Management in Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Management in Adults and Children.
  National Collaborating Centre for Chronic Conditions, VK, 2006
- Full Blood Count
  Egton Medical Information Systems Limited (EMIS), VK 2012
- Full Blood Count and Blood Smear
  Egton Medical Information Systems Limited (EMIS), VK 2012
- Anaemia management in people with chronic kidney disease.
  The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), VK, 2011
- Anaemia - iron deficiency
  The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), VK, 2013
- Anaemia - B12 and folate deficiency
  The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), VK, 2013
- Sickle cell disease
  The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), VK, 2010
- Chronic anaemia. In: Blood transfusion guideline
  Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO, Nederland, 2011
- Richtlijn Anemie bij Chronische Nierinsufficiëntie, voor volwassen patiënten
  Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN), Nederland, 2010
- hematologieklapper.nl
  Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Nederland, 2013
- Assessment of anaemia, British Medical Journal (BMJ), VK, 2012
- Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia
  British Committee for Standards in Haematology (BCSH), VK, 2009

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

In totaal werden er 21 internationale en 2 nationale richtlijnen opgenomen om de screeningsprocedure te doorlopen.

3. Screenen van gevonden richtlijnen

De weerhouden richtlijnen werden 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 onderzoekspopulatie (18-plussers, geen pediatrische populatie of enkel ouderen), publieke toegankelijkheid van het wetenschappelijk materiaal (online beschikbaar) en publicatiedatum (in overleg met de promotor werd besloten om maximum 5 jaar oude richtlijnen mee te nemen op het moment van deze literatuurstudie). Als bijkomend criterium gold dat de geselecteerde richtlijn antwoord moest bieden op minstens één van de twee geïdentificeerde klinische vragen. Op basis van deze selectiecriteria werden uiteindelijk vier richtlijnen geselecteerd om via de AGREE-procedure te beoordelen:

- Anaemia - iron deficiency
  The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), VK, 2013[2]
- Anaemia - B12 and folate deficiency
  The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), VK, 2013[3]
- Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia
  British Committee for Standards in Haematology (BSCH) , VK, 2009[4]
- Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen
  Domus Medica, België, 2012[6]

Hoewel we mogelijk nog meer richtlijnen hadden kunnen selecteren, werd door EBMPracticeNet aangeraden dat als men goede richtlijnen had op basis van bovengenoemde AGREE II-procedure, dat men dan niet nog meer richtlijnen moest gaan selecteren.

4. Waarderen van geselecteerde richtlijnen

4.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

Met behulp van het AGREE II instrument werden de gescreende richtlijnen gewaardeerd.[7,8] De werking van dit instrument, alsook het gebruik ervan zal kort worden toegelicht, in bijlage is een uitgebreidere beschrijving (Bijlage 2).

Zoals reeds gezegd is, het AGREE II ('Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation') instrument een hulpmiddel om de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen. Het bestaat uit 23 items verdeeld over zes domeinen, zijnde onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing, en onafhankelijkheid van de opstellers. Elk item wordt gescoord op een zevenpuntsschaal (van 1 – Zeer Oneens tot 7 – Zeer Eens). 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 (Bijlage 2).[7,8]

Elke richtlijn werd door minstens HAIO's onafhankelijk van elkaar gewaardeerd. De beoordelingen werden gearchiveerd in onderstaande sjablonen.

RICHTLIJN TITEL: Anaemia - iron deficiency
(NICE 2013)

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	Evaluator 3	Opmerkingen
Onderwerp en doel	1	6	6	6	Enige wat ik niet echt vind, is het voordeel/ gezondheidswinst voor de maatschappij
	2	6	7	7	is goed omschreven
	3	6	5	6	idem
TOTAAL /21		18	18	19	90,5% gemiddelde score
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	2	1	1	Waarschijnlijk echter niet vermeld
	5	3	2	2	Via allerlei soorten reviews, ook worden er verschillende therapieën aangeboden
	6	6	5	5	zie faqs
TOTAAL /21		11	8	8	42,9% gemiddelde score
Methodologie	7	6	6	7	Goed omschreven
	8	3	3	2	Zoektermen zijn gegeven
	9	3	3	2	Staat geen grading, wel duidelijke bronvermelding
	10	2	2	2	Zoekstrategie alleen
	11	6	5	6	Vergelijkingen zijn gemaakt via literatuur
	12	5	6	5	Niet hoe beoordeeld
	13	2	3	2	Wordt bekeken door mensen die niet de richtlijn hebben gemaakt, maar geen idee wie dit zijn en bij welke organisatie zij horen…
	14	4	4	4	Je ziet dat het regelmatig wordt herzien, alleen staat er niet echt een duidelijke beschrijving hiervan, staat in faqs
TOTAAL /56		31	32	30	55,4% gemiddelde score
Helderheid en presentatie	15	6	6	6	Duidelijk
	16	6	5	6	Duidelijk
	17	6	5	5	Duidelijk
TOTAAL /21		18	16	17	81,0% gemiddelde score
Toepassing	18	4	3	4	Staat wel beschreven hoe en wat te geven en hoe op te volgen en welke literatuur hierbij gebruikt
	19	2	2	2	Te onduidelijk
	20	2	3	2	et gedaan, maar verschilt van land tot land, wordt soms ook goedkoper of duurder en men heeft het sowieso nodig als men het moet neme
	21	6	6	6	Duidelijk
TOTAAL /28		14	14	14	50% gemiddelde score
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	5	4	4	Gefinancieerd door Britse overheid
	23	2	3	2	Staat niet in richtlijn, maar wel op site declaration of interest
TOTAAL /14		7	7	6	47,6% gemiddelde score
Algemeen oordeel		6	6	6	
Sterk aangeraden		x	x	x	
Aangeraden (met veranderingen)					
Niet aangeraden					
Onzeker					

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

RICHTLIJN TITEL: Anaemia - vitamin B12 and folate deficiency
(NICE 2013)

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	Opmerkingen
Onderwerp en doel	1	6	6	Enige wat ik niet echt vind, is het voordeel/ gezondheidswinst voor de maatschappij
	2	6	6	Worden niet echt vergelijkende interventies gegeven, is ook niet echt mogelijk
	3	6	5	Is mijn inziens goed beschreven
TOTAAL /21		18	17	83,3% gemiddelde score
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	2	1	Geen beschrijving te vinden, wel zeer waarschijnlijk...
	5	4	4	Er wordt vermeld dat men heeft gekeken naar allerlei soorten reviews
	6	5	5	zie faqs
TOTAAL /21		12	11	54,8% gemiddelde score
Methodologie	7	6	6	Er ontbreken wel wat details maar meeste staat er toch in
	8	4	4	Zoektermen zijn duidelijk beschreven, echte inclusie en exclusiecriteria zijn er ook niet....
	9	3	2	Staat geen grading, wel duidelijke bronvermelding
	10	2	2	Er staat welke zoekmachines en termen, maar voor de rest eigenlijk niks
	11	5	4	Staat niet duidelijk beschreven, maar kan je concluderen uit de bronnen die ze hebben gebruikt
	12	4	4	Er staat niet hoe ze het hebben beoordeeld...
	13	2	2	Wordt bekeken door mensen die niet de richtlijn hebben gemaakt, maar geen idee wie dit zijn en bij welke organisatie zij horen...
	14	4	4	Je ziet dat het regelmatig wordt herzien, alleen staat er niet echt een duidelijke beschrijving hiervan
TOTAAL /56		30	28	51,8% gemiddelde score
Helderheid en presentatie	15	6	6	Duidelijk vermeld
	16	6	6	Duidelijk vermeld
	17	6	6	Duidelijk vermeld
TOTAAL /21		18	18	85,7% gemiddelde score
Toepassing	18	4	4	Staat wel beschreven hoe en wat te geven en hoe op te volgen en welke literatuur hierbij gebruikt
	19	5	5	Staan redelijk duidelijk beschreven
	20	3	3	et gedaan, maar verschilt van land tot land, wordt soms ook goedkoper of duurder en men heeft het sowieso nodig als men het moet neme
	21	6	6	Duidelijk vermeld
TOTAAL /28		18	18	64,3% gemiddelde score
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	5	5	Zijn door de Britse overheid gefinancieerd...
	23	2	3	Staat niet in richtlijn, maar wel op site declaration of interest
TOTAAL /14		7	8	53,6% gemiddelde score
Algemeen oordeel		6	6	
Sterk aangeraden		x	x	
Aangeraden (met veranderingen)				
Niet aangeraden				
Onzeker				

Tabel 3. Beoordeling richtlijn 'Anaemia – B12 and folate deficiency (2013)[3]' met behulp van AGREE II

RICHTLIJN TITEL: Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia van BSCH (BCSH 2009)

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	Opmerkingen
Onderwerp en doel	1	6	6	
	2	6	6	
	3	6	6	
TOTAAL /21		18	18	85,7% gemiddelde score
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	5	4	Niet beschrijving van hun rol in de werkgroep
	5	5	5	Niet duidelijk beschreven, echter ze hebben aardig wat referenties die ook verwijzen naar patiëntenstudies
	6	6	5	
TOTAAL /21		16	14	71,4% gemiddelde score
Methodologie	7	5	5	Alleen de echt complete zoekstrategie ontbreekt
	8	5	5	had nog wel wat uitgebreider gekend
	9	6	5	
	10	3	3	hele korte beschrijving hiervan, waar niet veel in gezegd wortd hierover
	11	6	5	
	12	6	5	
	13	4	4	kort beschreven
	14	1	1	niet beschreven
TOTAAL /56		36	33	61,6% gemiddelde score
Helderheid en presentatie	15	6	5	
	16	6	5	
	17	6	5	
TOTAAL /21		18	15	78,6% gemiddelde score
Toepassing	18	4	4	niet heel sterk beschreven
	19	5	4	
	20	1	1	Als het noodzakelijk is dan moet het, dan ga je niet kijken naar kosten….
	21	5	4	
TOTAAL /28		15	13	50% gemiddelde score
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	3	3	vermoedelijk heeft het geen invloed gehad, niet expliciet vermeldt…
	23	1	1	nergens terug te vinden
TOTAAL /14		4	4	28,6% gemiddelde score

Algemeen oordeel	5	4	
Sterk aangeraden			
Aangeraden (met veranderingen)			
Niet aangeraden	x	x	**Aplastische komt niet veel voor…**
Onzeker			

Tabel 4. Beoordeling richtlijn 'Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia (2009) [4]' met behulp van AGREE II

RICHTLIJN TITEL: Aanvraag van laboratoriumtesten door huisartsen
(Domus Medica 2012)

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	Opmerkingen
Onderwerp en doel	1	7	7	
	2	7	7	
	3	7	7	
TOTAAL /21		21	21	100% gemiddelde score
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	6	6	beschrijving van de rol van elke auteur?
	5	3	2	één voordeel voor de pt wordt aangehaald
	6	7	6	
TOTAAL /21		16	14	71,4% gemiddelde score
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? antwoorden op te vragen
	14	7	6	
TOTAAL /56		48	46	83,9% gemiddelde score
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	85,7% gemiddelde score
Toepassing	18	4	4	enkele belemmerende factoren (voor andere onderwerpen dan anemie beschreven)
	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	85,7% gemiddelde score
Onafhankelijkheid van de opstellers	22	7	6	onafhankelijke financieringsbron: FOD Volksgezondheid
	23	6	6	geen conflicterende belangen bekend
TOTAAL /14		13	12	89,3% gemiddelde score
Algemeen oordeel		7	7	
Sterk aangeraden		x	x	**Duidelijk aangeraden, gebaseerd gedeeltelijk op CKS/ prodigy richtlijn en NHG anemie**
Aangeraden (met veranderingen)				
Niet aangeraden				
Onzeker				

Tabel 5. Beoordeling richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen (2012)[6'] met behulp van AGREE II

4,2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

Voor elke klinische vraag werden de aanbevelingen uit de verschillende geselecteerde richtlijnen genoteerd in een matrix. Vervolgens werd voor elke aanbeveling de onderliggende evidentie, (of de kwaliteit van bewijs) en de gegeven graad van aanbeveling nagekeken, zo mogelijk volgens het GRADE systeem.[9]
Zo kunnen eventuele verschillen of gelijkenissen sneller geïdentificeerd worden tussen aanbevelingen, 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 of gebruiken überhaupt een waardering van de bewijskracht.
In onderstaande tabellen zijn de resultaten hiervan gepresenteerd.

	Klinische vraag 1: ***Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?***
Geselecteerde richtlijn	**Aanbeveling**
Beoordeling van anemie bij volwassen *Duodecim, Finland 2009 (Bijlage 1)*	De WHO-criteria voor anemie zijn: - vrouwen; hemoglobinegehalte in het bloed <120 g/l, tijdens de zwangerschap <110 g/l - mannen; hemoglobinegehalte in het bloed <130 g/l Echter, zelfs de lagere hemoglobinegehaltes kunnen normaal zijn. Zo werd een 2,5-97,5 referentie-interval van 117 tot 155 g/l voor vrouwen onlangs bevestigd in Finland. Anemie is geen definitieve diagnose, maar een symptoom. De reden voor dit probleem, namelijk de onderliggende oorzaak, moet worden bepaald. De verlaging hemoglobinegehalte met meer dan 20 g/l van het normale niveau kan eveneens worden gezien als een symptoom, zelfs als het hemoglobinegehalte nog binnen de referentiewaarden valt.
Anaemia - iron deficiency *NICE, VK, 2013*[2]	The World Health Organization defines anaemia as : - In men over 15 years of age: haemoglobin (Hb) concentration less than 13 g/100mL. - In non-pregnant women over 15 years of age: Hb concentration less than 12 g/100mL. - In pregnant women: Hb concentration less than 11 g/dL. However, there is variability between the criteria for iron deficiency anaemia between different studies and the normal range for Hb differs between different populations in the UK, so it seems reasonable to use the lower limit of the local laboratory normal range to define anaemia.
Anaemia - B12 and folate deficiency *NICE, VK, 2013*[3]	The World Health Organization defines anaemia as : - In men over 15 years of age: haemoglobin (Hb) concentration less than 13 g/100mL. - In non-pregnant women over 15 years of age: Hb concentration less than 12 g/100mL. - In pregnant women: Hb concentration less than 11 g/dL. However, there is variability between the criteria for iron deficiency anaemia between different studies and the normal range for Hb differs between different populations in the UK, so it seems reasonable to use the lower limit of the local laboratory normal range to define anaemia.

	Klinische vraag 1: ***Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?***
Geselecteerde richtlijn	**Aanbeveling**
Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen *Domus Medica, België, 2012*[6]	Bij het stellen van de diagnose anemie wordt gewoonlijk het 2,5e percentiel van de Hb-waarde als grenswaarde genomen. Sensitiviteit en specificiteit van de Hb-bepaling voor een anemie zijn dan 100%. 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). Anemie wordt per definitie vastgesteld door de bepaling van de hemoglobine. De vernoemde afkappunten zijn door de WHO bepaald en kunnen verschillen met regionaal gehanteerde referentiewaarden.

Tabel 6. Aanbevelingen van geselecteerde richtlijnen bij klinische vraag 1: Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?.

	Klinische vraag 2: ***Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?***
Geselecteerde richtlijn	**Aanbeveling**
Beoordeling van anemie bij volwassen *Duodecim, Finland 2009 (Bijlage 1)*	Morfologische classificatie van anemie op basis van het gemiddelde, corpusculaire volume van de erytrocyten (MCV) is een eenvoudige en praktische benadering van de beoordeling van de bloedarmoede. **Classificatie volgens de MCV-telling** Microcytaire anemieën (MCV <80 fl) - ijzertekort - secundaire anemieën (in een minderheid van de gevallen) - thalassemie. Normocytaire anemieën (MCV 80 tot 100 fl) - secundaire anemie (meeste gevallen) - hemolytische anemie (meeste gevallen) - acute bloedingen - aplastische anemie of beenmerginfiltratie. Macrocytaire anemieën (MCV> 100 fl) - vitamine B 12 -deficiëntie - foliumzuurdeficiëntie - bloedverlies (> 2 dagen eerder door hemolyse of bloedingen; merkbare reticulocytose) - leverziekte - zwaar alcoholgebruik. - anderen (myelodysplasie, hematologische maligniteit, hypothyreoïdie) - macrocytose zonder bloedarmoede. **Diagnose** Als de anemie microcytair is, geen onderliggende ziekte kan worden gevonden en de sedimentatie niet verhoogd is, is bloedarmoede door ijzertekort het meest waarschijnlijk. Met de prevalentie van thalassemie syndromen moet echter rekening worden gehouden. Macrocytose, geassocieerd met anemie, wordt meestal veroorzaakt door megaloblastische anemie. Normocytaire anemie is meestal geassocieerd met een chronische ziekte, dat wil zeggen secundair door de aard ervan. Bij normocytaire bloedarmoede, wijst reticulocytose sterk op bloedingen of hemolyse terwijl reticulocytopenie verminderde erytrocyten productie suggereert (bijv. secundaire anemie).

	Klinische vraag 2: ***Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?***
Geselecteerde richtlijn	**Aanbeveling**
Beoordeling van anemie bij volwassen *Duodecim, Finland 2009 (Bijlage 1)* *(Vervolg)*	Beenmergonderzoek is zelden nodig bij de beoordeling van bloedarmoede. Als de etiologie van de anemie niet verklaard is door volledig bloedbeeld, door serum ijzer, vitamine B 12- en foliumzuurconcentraties of door tests voor hemolyse, en de patiënt geen algemene ziekten heeft die chronische bloedarmoede kunnen verklaren, is beenmergonderzoek aangewezen.
Anaemia - iron deficiency *NICE, VK, 2013*[2]	**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 - For a pregnant woman, consider checking ferritin levels but be aware that results may be less reliable in pregnancy. It is less clear in which groups of people vitamin B12 and folate levels should also be checked, and when this should be done. Consider particularly if the person is anaemic and: - The anaemia is normocytic with a low or normal ferritin level. - There is an inadequate response to iron supplements in proven iron deficiency anaemia and no reason for this (for example poor compliance) is apparent. - Vitamin B12 or folate deficiency is suspected (for example due to dietary deficiency, malabsorption, or lack of folate supplementation in pregnancy). - The person is in an older age group (more at risk of pernicious anaemia). However, there is variability between the criteria for iron deficiency anaemia between different studies and the normal range for Hb differs between different populations in the UK, so it seems reasonable to use the lower limit of the local laboratory normal range to define anaemia. - A low Hb level by itself is poorly specific for iron deficiency, as anaemia can be due to other causes. In addition, mild iron deficiency states may not affect Hb levels. **Mean cell volume:** Decreased mean cell volume (microcytosis) — the probability of iron deficiency in anaemic people increases with decreasing mean cell volume, but no specific cut-off point can be used. Microcytic anaemia is often assumed to be due to iron deficiency, but up to a third of people will have a different diagnosis (for example chronic inflammation). Note that reference ranges may vary between laboratories. Other parameters of the full blood count: - Other red blood cell changes associated with iron deficiency include: ▪ Reduced mean cell Hb (hypochromia). ▪ Increased percentage of hypochromic red cells. ▪ Anisocytosis (variation in the size of red blood cells). ▪ Poikilocytosis (presence of irregular shaped red blood cells). - A mild thrombocytosis (increase in the number of platelets) may also be suggestive of iron deficiency.

	Klinische vraag 2: ***Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?***
Geselecteerde richtlijn	**Aanbeveling**
Anaemia - iron deficiency *NICE, VK, 2013*[2] *(Vervolg)*	**Pregnant women:** A full blood count is routinely done in pregnancy and may show low levels of Hb, mean cell volume, mean cell Hb, and mean cell Hb concentration; a blood film may confirm the presence of microcytic hypochromic red cells and characteristic 'pencil cells'; however: - Hypochromic indices may also occur in haemoglobinopathies and thalassaemia **People who are not pregnant:** Serum ferritin level is the biochemical test which most reliably correlates with relative total body iron stores. Low levels indicate low iron stores. However, the test is difficult to interpret if infection or inflammation is present, as levels can be high even in the presence of iron deficiency. A serum ferritin level of less than 15 microgram/L confirms the diagnosis of iron deficiency. A serum ferritin concentration of greater than 100 microgram/L usually rules out iron deficiency. However, expert feedback suggests that this may not be the case if a person has certain inflammatory diseases (for example malaria or tuberculosis) as the ferritin can be raised above 100 microgram/L even in the presence of iron deficiency anaemia. Ferritin levels of more than 15 micrograms/L are more difficult to interpret as they can be influenced by the presence of co-existing conditions. Co-existing conditions in which ferritin levels may be misleading include rheumatoid disease, liver disease, malignancy, hyperthyroidism, kidney disease, or heavy alcohol intake. Feedback from expert reviewers of this PRODIGY topic suggests that this may also be the case with any condition in which C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate or globulins are increased. Expert opinion varies as to the level of ferritin which is diagnostic of iron deficiency anaemia in people with chronic inflammation. The British Society of Gastroenterology suggest a diagnostic cut-off of serum ferritin of 50 micrograms/L in people who have coexisting disease; other reviews concerning the laboratory diagnosis of iron deficiency anaemia concluded that the likelihood of iron deficiency does not start to decrease until ferritin levels are higher than 70 micrograms/L in people with inflammatory or liver disease. 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.
Anaemia - B12 and folate deficiency, *NICE, VK, 2013*[3]	**Check the full blood count.** If the haemoglobin level is low and the mean cell volume (MCV) is high, check serum vitamin B12 and serum folate concentrations. Red cell folate can also be used to screen for folate deficiency. If the haemoglobin level is low and the MCV is normal or low, check ferritin, vitamin B12, and folate levels. Conditions such as iron deficiency anaemia or thalassaemia trait can mask the development or presence of macrocytosis. Generally, the diagnosis should rely on the clinical situation and the vitamin B12 and folate levels. A blood film may be useful in certain cases if there is diagnostic uncertainty.

	Klinische vraag 2: ***Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?***
Geselecteerde richtlijn	**Aanbeveling**
Anaemia - B12 and folate deficiency, *NICE, VK, 2013*[3] *(Vervolg)*	**Blood film** If the person has a vitamin B12 or folate deficiency anaemia (or megaloblastic anaemia of other cause): - The blood film will typically show oval macrocytes and hypersegmented nuclei in neutrophils (six or more lobes). - There may be a low reticulocyte count in relation to the degree of anaemia. - The white cell count and platelet count may be reduced if the anaemia is severe. **Vitamin B12** Serum vitamin B12 levels are usually very low in megaloblastic anaemia or neuropathy due to vitamin B12 deficiency. - The levels are not easily correlated with clinical symptoms, although people with vitamin B12 levels of less than 75 picomol/L (approximately 100 nanograms/L) usually have clinical or metabolic evidence of vitamin B12 deficiency. In most people with vitamin B12 deficiency, the serum vitamin B12 level is below 150 picomol/L (approximately 200 nanograms/L). - There is a large 'grey zone' between normal and abnormal levels and reference values (and units) may vary between laboratories. - Clinically significant vitamin B12 deficiency may be present even with vitamin B12 levels in the normal range, especially in elderly people. - Rare cases of false normal vitamin B12 results have been reported in the presence of high titres of anti-intrinsic factor antibody in people with megaloblastic anaemia or subacute combined degeneration of the cord. Therefore, the diagnosis of vitamin B12 deficiency should also include evaluation of the person's clinical state and other laboratory findings. **Folate** Serum and red cell folate levels are both low if the megaloblastic anaemia is due to folate deficiency. If there is no concurrent deficiency of vitamin B12, the red cell folate level may be helpful (the red cell folate concentration can also be low in vitamin B12 deficiency, so it is more difficult to interpret the significance of a low red cell count than serum folate concentration).
Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen *Domus Medica, België, 2012*[6]	Bepaal Hb, RBC en Hct in begin ZWS (Grade 1C); Bepaal bij Hb <9.5 g/100 ml de soort anemie via ferritinebepaling (>30 µg/l); Bepaal pas na 4 weken ijzersubstitutie een Hb-elektroferese indien MCV <80 of bij uitblijven respons; 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: - RBC, WBC met formule en bloedplaatjes om een anemie als gevolg van een beenmergaandoening op te sporen (Grade 1C); - Vitamine B12 en foliumzuur om een anemie ten gevolge van deficiëntie van vitamine B12 of foliumzuur op te sporen (Grade 2C).

	Klinische vraag 2: ***Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?***
Geselecteerde richtlijn	**Aanbeveling**
Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen *Domus Medica, België, 2012*[6] *(Vervolg)*	Bepaal bij een micro- of normocytaire anemie ferritine om een ferriprieve anemie aan te tonen. Bepaal bij een macrocytaire anemie: - reticulocyten (RC) en LDH om een onderliggende hemolyse of beenmergaandoening op te sporen (Grade 1C); - GGT bij klinisch vermoeden van een leverfunctiestoornis als oorzaak van de macrocytose (bijvoorbeeld bij alcoholproblematiek) (Grade 1C); - TSH bij klinisch vermoeden van hypothyroïdie als oorzaak van de macrocytose (Grade 1C). 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). - bij patiënten met normocytaire anemie met ferritine >15 mcg/l: bepaal LDH en RC om een onderscheid te maken tussen een beenmergaandoening en een hemolytische anemie (Grade 1C). Verwijs allochtonen met een microcytaire anemie en een ferritine >15 mcg/l naar een hematoloog, omdat dit kan wijzen op een hemoglobinopathie (Grade 2C).

Tabel 7. Aanbevelingen van geselecteerde richtlijnen bij klinische vraag 2: Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?.

Er werd alleen een waardering van de sterkte van de aanbevelingen gegeven bij de Domus Medica richtlijn met het GRADE systeem.[9]

4,3 Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Richtlijnen van goede kwaliteit kunnen snel gedateerd zijn. Indien er sprake is van gedateerde informatie in een aanbeveling dient recentere informatie gezocht te worden. Er kan van een gevonden richtlijn mogelijks een update rapport verschenen zijn op de website van de publicerende organisatie. Indien er geen update rapporten beschikbaar zijn, is het aangewezen om te zoeken naar informatie verschenen na de publicatiedatum of de uiterste datum vermeld bij de zoekstrategie van de richtlijn. Hiervoor gebruikt men een watervalprocedure. Men start in de database van Cochrane (www.cochrane.org). Indien er geen systematic reviews betreffende de klinische vragen bestaat, kijkt men verder via MEDLINE (www.pubmed.com). Hierbij gebruikt men best MESH termen en kan men de selectie verder verfijnen door beperkingen in te stellen op gebied van publicatiedatum of publicatietype (zoals RCT, systematic reviews, enzovoort). 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.

Klinische vraag 1: Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?

Er werd bij deze vraag geen nieuwe evidentie gevonden die aanleiding zou kunnen geven om de aanbevelingen uit 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Duodecim, 2009) (Bijlage 1), 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen' (Domus Medica, 2012)[6], 'Anaemia - iron deficiency' (NICE, 2013)[2], 'Anaemia- B12 and folate deficiency' (NICE, 2013)[3] te excluderen of wat de aanbevelingen zou kunnen beïnvloeden.

Klinische vraag 2: Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?

Bij deze vraag werd in 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen' (Domus Medica, 2012)[6] nieuwe evidentie gevonden die aanleiding geeft om de aanbevelingen uit 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Duodecim, 2009) (Bijlage 1) aan te passen. De Domus Medica richtlijn is gedeeltelijk gebaseerd op de vorige, nog niet upgedatede richtlijnen van 'Anaemia - iron deficiency' (NICE, 2013)[2] en 'Anaemia- B12 and folate deficiency' (NICE, 2013).[3] Er is geen nieuwe evidentie in de update rapporten voor deze klinische vraag gevonden sinds dat Domus Medica de vorige versies van deze richtlijnen heeft gebruikt.

4,4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang

De beoordeling van de samenhang van een aanbeveling omvat drie stappen.
Eerst kijkt men naar de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag, daarna evalueert men de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de samenvatting/ interpretatie van de auteurs en als laatste stap evalueert men de samenhang tussen de geformuleerde aanbeveling en de geselecteerde evidentie. Voor een uitgebreidere uitleg zie de handleiding 'Adaptatie Duodecim Richtlijnen Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. Versie 2.'[1]

Klinische vraag 1: Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?

Bij 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' van het Duodecim (Bijlage 1) was duidelijk terug te vinden hoe ze aan de WHO waarden zijn gekomen,[10] voor de andere zaken die zij aanbevelen is niet terug te vinden uit welke literatuur ze dit halen.
De richtlijnen van Domus Medica 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen'[6] , NICE, 'Anaemia - iron deficiency'[2] en NICE 'Anaemia- B12 and folate deficiency'[3] vermelden duidelijk op basis van welke literatuur zij hun aanbevelingen hebben gebaseerd en dit strookte ook met de literatuur waar ze naar verwijzen.

Klinische vraag 2: Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?

Bij 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' van het Duodecim (Bijlage 1) was duidelijk te vinden op basis van welke literatuur zij hun aanbevelingen maken voor aan welke diagnoses (bijkomende labotests) te denken bij anemie.[11]
De richtlijnen van Domus Medica 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen'[6] , NICE, 'Anaemia - iron deficiency'[2] en NICE 'Anaemia- B12 and folate deficiency'[3] vermelden eveneens voor deze vraag duidelijk op basis van welke literatuur zij hun aanbevelingen hebben gebaseerd en dit strookte ook met de literatuur waar ze naar verwezen.

4,5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Naast een waardering van de inhoud is het ook belangrijk om elke aanbeveling te beoordelen op hun toepasbaarheid in de Belgische context. Dit omvat een nazicht van de doelgroep en patiëntengroep besproken in de geselecteerde richtlijnen, beoordeling van de wijze waarop de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van patiënten, 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 1: Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?

De gegeven aanbevelingen uit de richtlijnen (Duodecim, 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1) Domus Medica 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen',[6] NICE, 'Anaemia - iron deficiency'[2] en NICE 'Anaemia- B12 and folate deficiency'[3]) zijn allemaal goed toepasbaar in de Belgische praktijk.

Klinische vraag 2: Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?

De gegeven aanbevelingen uit de richtlijnen (Duodecim, 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1) Domus Medica 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen',[6] NICE, 'Anaemia - iron deficiency'[2] en NICE 'Anaemia- B12 and folate deficiency'[3]) zijn eveneens voor deze klinische vraag allemaal goed toepasbaar in de Belgische praktijk.

5. Selecteren van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap overloopt men alle evaluaties en beslist men of de aanbevelingen in de Duodecim richtlijn al dan niet moet geadapteerd te worden. Indien adaptatie nodig is, dan wordt tijdens deze stap ook bepaald welke richtlijnen en/of aanbeveling verder zullen worden gebruikt in het adaptatieproces. Indien tijdens deze stap nieuwe evidentie wordt aangebracht dient afgewogen te worden of deze invloed heeft op de al geselecteerde richtlijnen of aanbevelingen. Deze stap is een van de meest cruciale bij de verdere ontwikkeling van de richtlijn.

Klinische vraag 1: Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?

Voor deze vraag is er besloten dat een zeer mineure adaptatie moest gebeuren van de aanbevelingen in de Duodecim richtlijn en dit met behulp van de aanbevelingen in de richtlijn van Domus Medica 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen'[6]. Deze beslissing is gebaseerd op dat al de gewaardeerde geselecteerde richtlijnen min of meer hetzelfde aanbevelen bij deze vraag.

Klinische vraag 2: Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?

Hier is besloten dat er een mineure adaptatie moest gebeuren tevens op basis van de Domus Medica richtlijn. De Duodecim richtlijn gaat uit van diagnoses en niet laboratoriumtests. De andere richtlijnen bevelen aan welke laboratoriumtests te doen en lichten daarna toe waarom ze dit aanbevelen.

6. Nazicht door leescommissie

Alle gegevens die verzameld werden bij de uitvoering van vijf voorgaande stappen werden voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet.
De leescommissie had de volgende opmerkingen:

- De zoekterm anemia en anaemia consequent te gebruiken omdat het een verschillend resultaat geeft
- De inclusie en exclusiecriteria in stap 2 waren niet duidelijk.

Deze opmerkingen zullen besproken worden in de discussie.
De leescommissie oordeelde tot een mineure adaptatie van de Duodecim richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1), alsook dat de Duodecim richtlijn maar erg mager was. Er werd gesuggereerd om ook de Nederlandse EBM site www.hematologieklapper.nl[12] te consulteren en relevante informatie aldaar mee op te nemen in de adaptatie van de richtlijn, tevens suggereerde de leescommissie dat de klinische vraag 2: Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie? het best gebaseerd zou worden op de Domus Medica richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen'.[6]

B. Adaptatiefase

7. Opmaken van de eerste versie

Voor het ontwikkelen van de eerste versie wordt vertrokken van uit de oorspronkelijke richtlijn ontwikkeld door Duodecim. De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim worden elk vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit de matrix. Indien de aanbevelingen uit de matrix met hun toelichting en basis overeenkomen met de aanbevelingen van Duodecim met hun 'evidence summaries' dan mag deze tekst ongewijzigd blijven. Indien er belangrijke afwijkingen zijn dan wordt de tekst van Duodecim herschreven. Het is belangrijk om de stijl die gehanteerd wordt in de Duodecim richtlijn te hanteren. Daarnaast moest men de aanbevelingen graden, via het GRADE systeem.[9]

Klinische vraag 1: Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?

De WHO-criteria voor anemie zijn:

- Vrouwen; hemoglobinegehalte in het bloed <12 g/dl, tijdens de zwangerschap <11 g /dl
- Mannen; hemoglobinegehalte in het bloed <13 g /dl (Grade 1C)

Echter, zelfs de lagere hemoglobinegehaltes kunnen normaal zijn.
Anemie is geen definitieve diagnose, maar een symptoom. De reden voor dit probleem, namelijk de onderliggende oorzaak, moet worden bepaald.
De verlaging van het hemoglobinegehalte met meer dan 20 g/l van het normale niveau kan eveneens worden gezien als een symptoom, zelfs als het hemoglobinegehalte nog binnen de referentiewaarden valt.

Klinische vraag 2: Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?

Bepaal eerst het gemiddelde, corpusculaire volume van de erytrocyten (MCV). Bepaal op basis van MCV welke tests er dienen te gebeuren:

MCV <80 fl (microcytaire anemie)

- Bepaal ferritine
- Bepaal hemoglobine elektroforese
- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten, sedimentatie en GFR (Grade 1C)

MCV 80 tot 100 fl (normocytaire anemie)

- Bepaal ferritine
- Bepaal reticulocyten en LDH
- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, sedimentatie en GFR. (Grade 1C)

MCV> 100 fl (macrocytaire anemie)

- Bepaal Vitamine B12
- Bepaal Foliumzuur
- Bepaal GGT
- Bepaal TSH
- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten, sedimentatie en GFR. (Grade 1C)

Afkortingen: g/dl: gram/ deciliter; fl: femtoliter; RBC: Rode bloedcellen; WBC: Witte bloedcellen; TSH: thyroid stimulerend hormoon; GFR: glomerulaire filtratie ratio; LDH: lactaat dehydrogenase; GGT: gamma glutamyl transferase.

C. *Implementatiefase*

8. Peer review

De richtlijn wordt ter beoordeling voorgelegd aan een groep van de gebruikers (zoals voorzien in de doelgroep). Deze groep kan een Lokale kwaliteitsgroep (LOK), een HAIO seminariegroep zijn of eventueel een huisartsenpraktijk zijn. De opmerkingen van deze groep worden elk afzonderlijk behandeld en indien van toepassing worden er aanpassingen aan de tekst aangebracht.

Wij, Philippe Odeurs, Nicolaas Vanderhoydonck en Roy Razborsek, mezelf, hebben ervoor gekozen om onze richtlijnen, zijnde de 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1) en 'Ferriprieve anemie' voor twee verschillende LOK groepen, één praktijkgroep en één seminarie te brengen. Op de twee LOK groepen waren we met zijn drieën; Nicolaas Vanderhoydonck heeft het voor zijn praktijk alleen gepresenteerd en ik heb het alleen voor een seminarie gepresenteerd. De presentaties hebben we gedaan aan de hand van 12 vooropgestelde vragen om een discussie rond onze richtlijnen te creëren. Aan de hand van de opmerkingen uit de verschillende groepen werden er nog eventueel aanpassingen aan de richtlijn gemaakt, zie hiervoor de discussie.

Via de LOKs, praktijk en seminarie hebben we in de periode maart 2014 totaal 26 artsen en 13 HAIO’s betrokken in de implementatiefase. De gemiddelde leeftijd van de betrokken artsen is 40 jaar en 3 maanden. Hun werkervaring is gemiddeld 14 jaar en 4 maanden. De meeste artsen zijn vrouwelijk, zijnde 87,5%. Alle artsen werken rond of in Antwerpen op één arts na. De gemiddelde leeftijd van de HAIO's is 27 jaar en 8 maanden. Hun werkervaring is gemiddeld 16 maanden. 77% van de HAIO's zijn vrouwen en alle HAIO's werken in of rond de omgeving Antwerpen.

Tijdens het seminarie heb ik er voor gekozen om te beginnen met een zeer korte inleiding waarom we de vragen gingen behandelen. Men wist namelijk al van het Duodecim project af, doordat er bij mij in de seminariegroep meerdere zijn die hun thesis in kader van adaptatie van een Duodecim richtlijn doen. Daarna hebben we de 12 mulitple choiche vragen plenair behandeld. Achteraf heb ik de kernaanbevelingen getoond van onze richtlijnen (zie bijlage 5 voor de gebruikte powerpoint presentatie). Uiteraard heb ik notities gemaakt van de opmerkingen die men had tijdens het seminarie.

Zaken die daarbij opvielen over 'Beoordeling van anemie bij volwassenen':

- Bij de stelling over welke bijkomende laboratoriumtests aanvragen bij een macrocytaire anemie waren de meningen wat verdeeld; één iemand ging voor TSH, rest was verdeeld.
- Meesten wisten niet dat schildklierlijden ook anemie kan veroorzaken.
- Vraag naar of GFR geen macrocytaire anemie kan veroorzaken?
- Wordt er vermeld welke tests 's morgens of nuchter moeten?

Op de presentatie van de eerste LOK werd ons een half uur tijd aangeboden.
We hebben toen gekozen om een korte inleiding te geven, met een voorstelling van wie wij zijn, wat het adaptatieproject inhoudt en wat het doel was van de avond. Daarna hebben we kort een casus uit de praktijk voorgesteld, hoe een arts het nu deed. Vervolgens hebben wij alle aanwezigen een vragenlijst laten invullen van 12 multiple choice vragen. Daarna hebben we de vragen en antwoorden plenair besproken en bediscussieerd. Als laatste is de praktijkcasus terug bekeken, hoe het volgens de nieuwe richtlijn zou moeten (zie bijlage 6 voor de gebruikte powerpoint presentatie). Uiteraard hebben we notities gemaakt van de avond. Op het einde kregen alle deelnemers een kopie van de kernboodschappen (Bijlage 7).

Belangrijkste zaken uit de eerste LOK, met betrekking tot 'Beoordeling van anemie bij volwassen':

- Meesten vonden het toch erg lastig.
- Opmerking dat ferritine ook gestegen kan zijn, als je leverlijden hebt en dus op die manier ook van belang zou zijn bij macrocytaire anemie, een ander persoon maakte toen de opmerking dat gamma GT dan ook gestegen is.
- TSH vraagt haast niemand aan bij een anemie, daarentegen wordt het wel vaak routinematig aangevraagd.
- Ferritine en reticulocyten worden vaak niet aangevraagd in een routine.
- Gamma GT is vooral voor alcoholisch leverlijden
- Over reticulocyten is bekend bij één arts dat het iets met de aanmaak van rode bloedcellen te maken heeft, voor de rest weet men er niet echt meer over en waarvoor het van belang is.
- WHO waarden of regionale referentiewaarden pakken als maatstaf voor anemie?
- Nierfunctie nakijken bij een verhoogd MCV?

De presentatie op de tweede LOK verliep als volgt. Er werd gestart met een korte inleiding wat het adaptatieproject inhoudt en een voorstelling van wie wij zijn. Daarna werden er casussen uit de praktijk kort overlopen. Vervolgens kwam er een individueel gedeelte, waarbij iedereen de vragenlijst van 12 multiple choice vragen invulde. Daarna een plenair gedeelte, waarin aan de hand van de vragen, de verschillende onderwerpen van onze richtlijnen besproken werden, hier werd vooral gepeild naar de haalbaarheid van de aanbevelingen die geformuleerd staan in de richtlijnen. Verder werd er gekeken naar hoe het gesteld is met de kennis van het thema 'anemie'. Daarnaast werd er door ons hier en daar wat toelichting gegeven en was er tevens een hematoloog (dokter Dimitri Breems, ZNA Stuivenberg, Antwerpen) aanwezig om een aantal meer specialistische zaken toe te lichten. Hierna werd er nog kort teruggekomen op de eerste casussen vanuit de praktijk (zie bijlage 8 voor de gebruikte powerpoint presentatie). Op het einde kregen alle deelnemers een kopie van de kernboodschappen (Bijlage 7).

Besluiten uit de tweede LOK, betreffende 'Beoordeling van anemie bij volwassen':

- Meeste artsen baseren zich op de referentiewaarden van het laboratorium
- TSH aanvraag werd niet gelinkt met anemie
- Ferritine stijging ook bij alcohol
- Gevoeligheid van gamma GT om alcoholisch leverlijden en anemie daardoor op te sporen?
- Vrijwel niemand kent reticulocyten echt en ook niemand vraagt dat aan.
- GFR nog aanvragen bij een macrocytaire anemie?

Nicolaas Vanderhoydonck heeft de vragen tevens in zijn praktijk nog gepresenteerd. Hij volgde een gelijkaardig draaiboek als op de tweede LOK zijnde een start met een korte inleiding wat het adaptatieproject inhoudt en een voorstelling van met wie hij het project samen heeft doorlopen. Daarna werden er casussen uit de praktijk kort overlopen. Vervolgens kwam er een individueel gedeelte, waarbij iedereen de vragenlijst van 12 multiple choice vragen invulde. Daarna een plenair gedeelte, waarin aan de hand van de vragen, de verschillende onderwerpen van onze richtlijnen besproken werden, hier werd vooral gepeild naar de haalbaarheid van de aanbevelingen die geformuleerd staan in de richtlijnen. Verder werd er gekeken naar hoe het gesteld is met de kennis van het thema 'anemie'. Daarnaast gaf hij hier en daar wat toelichting. Hierna kwam hij nog kort terug op de eerste casussen vanuit de praktijk (zie bijlage 9 voor de gebruikte powerpoint presentatie).

Opmerkingen bij de praktijkpresentatie over 'Beoordeling van anemie bij volwassenen':

- Zij gaan uit van laboratoriumwaarden voor bepaling anemie
- Gamma GT kan ook als inflammatieparameter fungeren?
- Gaat ferritine ook stijgen bij leverlijden?
- Gamma GT en leverlijden/alcohol: waarom is deze beter dan transaminasen?
- Elektroforese, hoe gebeurt dit? Wat is het verschil met eiwit-elektroforese?
- Normaal is ijzer niet gedaald bij thalassemie maar stel dat ijzergebreksanemie ook aanwezig is, bijvoorbeeld Marokkaanse meisjes die maar niet opgevuld raken met ijzer; zouden beide zaken aanwezig kunnen zijn? (hemoglobulinopathie en ijzergebreksanemie op basis van menses?)

In de discussie staan de belangrijkste zaken nog eens vermeld met toelichting waarom de opmerkingen al dan niet werden opgenomen in de finale versie van de richtlijn.

D. Finaal geadapteerde richtlijn

Beoordeling van anemie bij volwassenen

DOELGROEP RICHTLIJN

Deze richtlijn is geschreven voor huisartsen in België. Anemie is een frequent voorkomend probleem in de huisartsenpraktijk. De auteurs zouden graag duidelijke toepasbare aanbevelingen willen formuleren voor de beoordeling van anemie bij volwassenen.

PATIENTENPOPULATIE

Deze richtlijn geldt voor volwassen patiënten die door de huisarts worden verzorgd.

KLINISCHE VRAGEN

- *Hoe stelt men een anemie vast op basis van bloedwaarden?*
- *Welke bijkomende labotests dient men aan te vragen bij een anemie?*
- *Wanneer dient men de patiënt door te sturen voor beenmergpunctie?*

KERNBOODSCHAPPEN

Hoe stelt men een anemie vast op basis van bloedwaarden?
De WHO (World Health Organisation) criteria voor anemie zijn:

- *Vrouwen; hemoglobinegehalte in het bloed <12 g/dl, tijdens de zwangerschap <11 g/dl*
- *Mannen; hemoglobinegehalte in het bloed <13 g/dl*

De vernoemde afkappunten van de WHO kunnen verschillen met regionaal gehanteerde referentiewaarden. (Grade 1C)

Als het hemoglobinegehalte meer dan 2 g/dl daalt bij een patiënt kan men dit eveneens zien als een anemie, zelfs indien het hemoglobinegehalte nog binnen de referentiewaarden valt. Anemie is de meest voorkomende bloedziekte in de ambulante zorg. De prevalentie varieert sterk naar gelang de praktijkinstelling. Men ziet het vaker bij vrouwen en het is vaak een bijkomende bevinding. Hemoglobinebepaling is in veel praktijken een routineonderzoek. Daarnaast moet er op gewezen worden dat anemie geen diagnose is, maar een symptoom. De onderliggende oorzaak van een anemie moet dan ook worden bepaald. Anemie kan veroorzaakt worden door een verhoogde afbraak van rode bloedcellen (bloeding of hemolyse), een verminderde productie in het beenmerg of een combinatie. Over het algemeen is een anemie meestal ten gevolge van een ijzertekort. Een secundaire anemie is de volgende meest voorkomende vorm.

Welke bijkomende labotest(s) dient men aan te vragen bij een anemie?
Bepaal eerst het gemiddelde, corpusculaire volume van de erytrocyten (MCV). Bepaal op basis van MCV en kliniek welke verdere tests er eventueel dienen te gebeuren.

MCV <80 fl (microcytaire anemie)

- *Bepaal ferritine*
- *Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten, sedimentatie, TSH en GFR.*
- *Bepaal hemoglobine elektroforese[1] (Grade 1C)*

MCV 80 tot 100 fl (normocytaire anemie)

- *Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, sedimentatie, TSH en GFR. (Grade 1C)*
- *Bepaal reticulocyten en LDH*
- *Bepaal ferritine*

MCV> 100 fl (macrocytaire anemie)

- *Bepaal Vitamine B12 en foliumzuur*
- *Bepaal GGT*
- *Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten en TSH. (Grade 1C)*

Afkortingen: g/dl: gram/ deciliter; fl: femtoliter; RBC: Rode bloedcellen; WBC: Witte bloedcellen; TSH: thyroid stimulerend hormoon; GFR: glomerulaire filtratie ratio; LDH: lactaat dehydrogenase; GGT: gamma glutamyl transferase.

Deze indeling naar het gemiddelde corpusculaire volume van de erytrocyten kent beperkingen, sommige oorzaken kunnen in verschillende hoofdgroepen worden ingedeeld.[2] Er zijn daarom ook een aantal diagnoses die in de verschillende hoofdgroepen voorkomen, zoals hematologische aandoeningen, secundaire anemie en hypothyroïdie (minder frequent de oorzaak van anemie).[3]
Bij een microcytaire anemie moet men vooral denken aan een ijzertekort (zie richtlijn ferriprieve anemie). Daarnaast kan een secundaire anemie, hypothyroïdie of een hematologische aandoening de oorzaak zijn van een microcytaire anemie. Met de prevalentie van thalassemie syndromen moet eveneens rekening worden gehouden. Hiervoor kan men het best een hemoglobine elektroforese test aanvragen.[1]
Een normocytaire anemie is vaak ten gevolge van een chronische ziekte, zoals bijvoorbeeld chronische nierinsufficiëntie. Een anemie ten gevolge van een chronische ziekte noemt men een secundaire anemie. Een normocytaire anemie kan echter ook veroorzaakt worden door een ijzertekort, acute bloeding, aplastische anemie, hemolytische anemie, hypothyroïdie of een hematologische aandoening. Als de reticulocyten zijn gestegen dan moet men denken aan een bloeding of hemolyse (tevens gestegen LDH hierbij); bij een daling van de reticulocyten eerder aan een secundaire anemie.
Een vitamine B12-, foliumzuurdeficiëntie is de voornaamste oorzaak van een macrocytaire anemie. Bloedverlies, leverziekte/ zwaar alcoholgebruik, hypothyroïdie of een hematologische aandoening kunnen tevens een macrocytaire anemie veroorzaken. Naast voorgenoemde diagnoses als verklaring voor een anemie, moet men rekening houden dat bepaalde medicatie en zware metalen ook een anemie kunnen veroorzaken.[4,5] Tevens moet men rekening houden dat er voor zwangere vrouwen met anemie aparte aanbevelingen gelden, die buiten het bestek van deze richtlijn vallen.

BASIS VOOR DE AANBEVELING

De fundering van deze richtlijn is de Finnish Medical Society Duodecim richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen'. Deze richtlijn hebben de auteurs geadapteerd via voornamelijk de Domus Medica richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen' en daarnaast nog de Nederlands Huisartsen Genootschap richtlijn 'Anemie' en de Clinical Knowledge Summaries 'Anaemia- iron deficiency' en 'Anaemia- B12 and folate deficiency'.[2,6-8] Daarnaast hebben de auteurs de nodige aanvullingen gedaan via een literatuurstudie en consensus.[1,3-5,9]

PEER REVIEW PROCES

Peer review vond plaats door middel van een presentatie op twee lokale kwaliteitsgroepen, één seminarie en in één praktijk. Voor de meeste leden was het onbekend dat schildklierlijden ook anemie kan veroorzaken. Tevens waren de meesten niet bekend met reticulocyten. Er was nog de vraag of chronische nierinsufficiëntie (CNI) geen macrocytaire anemie kan veroorzaken? Dit kan wel, echter meestal zal CNI een microcytaire of normocytaire anemie veroorzaken. Zoals eerder vermeldt, is indeling op basis van MCV niet absoluut. Daarnaast vroeg men zich af of men de WHO waarden of regionale referentiewaarden moet nemen als maatstaf voor anemie? In de richtlijn worden beiden vermeld en de voorkeur gaat uit naar de regionale referentiewaarden, de meeste artsen baseren zich tevens op de referentiewaarden van het laboratorium. Waarom gamma GT aan te bevelen in plaats van transaminasen leverde nog een korte literatuurstudie op, waar uit kwam dat gamma GT op dit moment nog de best te gebruiken laboratoriumtest in de praktijk is.[10]

REFERENTIES

1. Gersten T, Vorvick LJ, Zieve D. Hemoglobin electrophoresis. Animated Dissection of Anatomy for Medicin (A.D.A.M.); geupdated 2/8/2012.
2. Van Wijk MAM, Mel M, Muller PA, Silverentand WGJ, Pijnenborg L, Kolnaar BGM. NHG standaard anemie. Nederland: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG);2003. Huisarts Wet 2003,46(1):21-9. Rectificatie algoritme Huisarts Wet 2003,46(3):147.
3. Erdogan M, Kösenli A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients; Endocr J. 2012, 59(3):213-20. Epub 2011 Dec 27.
4. Dugdale DC, Chen YB, Zieve D. Drug-induced immune hemolytic anemia. Animated Dissection of Anatomy for Medicin (A.D.A.M); geupdated 28/2/2011.
5. Ringenberg QS, Doll DC, Patterson WP, Perry MC, Yarbro JW. Hematologic effects of heavy metal poisoning. South Med J. 1988 Sep, 81(9):1132-9.
6. Leysen P, Avonts M, Cloetens H, Delvaux N, Koeck P, Saegeman V, et al. Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. België: Domus Medica; 2012.
7. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Anaemia - B12 and folate deficiency. Verenigd Koninkrijk: NICE; 2013.
8. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Anaemia - iron deficiency. Verenigd Koninkrijk; NICE 2013.
9. www.hematologieklapper.nl. Nederland: Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC); 2006, geupdated in 2013.
10. Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. Ann Clin Biochem. 2001 Nov, 38(Pt 6):652-64.

LIJST VAN AUTEURS EN BELANGENVERMENGINGEN

Professor dokter Paul Van Royen, huisarts te Antwerpen, decaan faculteit Geneeskunde Universiteit Antwerpen, hoofd afdeling huisartsgeneeskunde Universiteit Antwerpen.
Philippe Odeurs, huisarts in opleiding te Antwerpen.
Nicolaas Vanderhoydonck, huisarts in opleiding te Antwerpen.
Roy Razborsek, huisarts in opleiding te Hoboken.

9. Finaal nazicht door leescommissie

Aan de hand van de resultaten van de peer review en van een eventuele consensusoefening in de eigen praktijk kan het zijn dat de oorspronkelijke aanbeveling (of toelichting tot de aanbeveling) best gewijzigd wordt. De voorstellen tot wijziging worden een laatste maal voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet ter goedkeuring. Dit houdt dus in dat de oorspronkelijke richtlijn (Bijlage 1) vergeleken wordt met de finaal geadapteerde richtlijn (zie D. Finaal geadapteerde richtlijn op pagina 28). De finaal geadapteerde richtlijn zal hierbij opgestuurd worden als voorstel tot wijziging.

Discussie

Het beoordelen, adapteren en maken van een richtlijn is allesbehalve een simpel proces. Hieronder staat een uiteenzetting van welke problemen er zijn tegen gekomen gedurende het adaptatieproces, hoe dit is opgelost, waarom dat zo is gedaan en hoe het achteraf bekeken, gedaan had moeten zijn.

Bij de lijst van geselecteerde richtlijnen is er gekozen voor het onderwerp anemie, zoals eerder genoemd had EBMPracticeNet een lijst van geselecteerde onderwerpen gemaakt waar volgens hun herziening voor noodzakelijk was. Ik heb toen persoonlijk gekozen voor de richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' van het Duodecim (Bijlage 1). Gedurende het proces zag ik dat de richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen' van Domus Medica[6] eigenlijk al een goede basis is voor een finale richtlijn over anemie. Hier is onze geadapteerde richtlijn dan ook vooral op gebaseerd. Zeker gezien men de Domus Medica richtlijn weer gedeeltelijk heeft gebaseerd op wat er in de NICE richtlijnen 'Anaemia - iron deficiency'[2] en 'Anaemia - B12 and folate deficiency'[3] staat. Tevens zijn al deze richtlijnen positief geëvalueerd op basis van het AGREE-II instrument.

Er zijn bij de Duodecim richtlijnen nog heel veel onderwerpen over anemie (Bijlage 4). Er is daarom voor gekozen om bepaalde onderwerpen zeer summier te behandelen. Zo had er ook nog een heel gedeelte in de richtlijn kunnen staan over welke laboratoriumtests aan te bevelen bij een ferriprieve anemie, echter Philippe Odeurs en Nicolaas Vanderhoydonck behandelen dit in hun gedeelte over ferriprieve anemie en als het goed is, zullen er nog anderen volgen die één van de onderwerpen over anemie zullen adapteren.

Is het nuttig geweest om een hele richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassen' te adapteren die eigenlijk al min of meer beschreven staat in de Domus Medica richtlijn? De volgende uiteenzetting zal deze vraag beantwoorden. De Domus Medica aanbeveling focust op welke laboratoriumtests er moeten aangevraagd worden bij een anemie. Er wordt in besproken van wanneer men van een anemie spreekt en welke laboratoriumtests men het best het zou doen als men een anemie vaststelt. Dit vormt uiteindelijk de basis van een richtlijn over anemie. De referentiewaarden die gegeven worden voor bepaalde laboratoriumtests in de Domus Medica aanbeveling, moeten echter zeker ook grondig bekeken worden en zo nodig in vraag worden gesteld, zijn dit nog betrouwbare waarden? Zijn er daarnaast geen betere laboratoriumtests om de oorzaak van een anemie te verklaren dan de beschreven laboratoriumtests? Zijn ze geen laboratoriumtests vergeten aan te bevelen in hun richtlijn? Kortom er moest nog wel kritisch gekeken worden naar de Domus Medica richtlijn. De WHO afkappunten moesten daarnaast eens kritisch bekeken worden. Overal worden deze waarden aangenomen, terwijl het algemeen bekend is dat er duidelijk regionale verschillen kunnen zijn. Daarom raden alle aanbevelingen, ook de nieuwe geadapteerde aanbeveling, aan om naar de referentiewaarden van het laboratorium voor anemie, naast de WHO waarden, te kijken. Als men kijkt naar de door de WHO bepaalde waarden voor anemie dan dateren deze van ongeveer 50 jaar geleden en op basis van drie verschillende gebieden in de Westerse wereld.[13-15] Men zou dus kunnen stellen dat het tijd wordt om deze waarden eens aan te passen en zeker nog rekening te houden met de etniciteit van de patiënt. Daarnaast staat in de WHO richtlijn 'Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control A guide for programme managers' uit 2001 dat het bekend is dat hemoglobinewaarden variëren met leeftijd, geslacht, zwangerschaptrimesters, hoogte en roken en dat er daarnaast ook nog evidentie is, dat er een genetische invloed is.[10] Kortom er zijn eigenlijk verscheidene zaken waar men rekening mee zou moeten houden. Het is dus vrijwel niet te doen om duidelijke afkappunten van hemoglobinewaarden te geven waarbij men spreekt van anemie.

Omdat er besloten is om toch afkappunten te geven, is er voor gekozen om de WHO waarden aan te houden met de opmerking eronder dat men zeker rekening houdt met de regionaal gehanteerde referentiewaarden, omdat deze nog het meest representatief zijn. Als men exacte afkappunten op basis van nieuwe referentiewaarden zou willen hebben voor anemie voor België, dan zou bij elke inwoner van België hemoglobine bepaald moeten worden en men zou dan daar het referentie-interval van moeten gebruiken. Echter gezien België multicultureel is, zou men tevens de referentie-intervallen van de andere landen moeten weten en zou het dus alsnog niet echt toepasbaar zijn, naast de al eerder genoemde redenen, kortom dit is niet haalbaar. Er valt over te discussiëren om de referentiewaarden dan alleen eigenlijk te nemen als kernaanbeveling. Hier is niet voor gekozen omdat alle bekeken richtlijnen beginnen met de WHO waarden en daarna spreken over de regionaal gehanteerde referentiewaarden te gebruiken. Nog een ander en belangrijker punt waarom er voor gekozen is om tevens de WHO waarden te nemen, is omdat de Duodecim richtlijn tevens zo begint en men de stijl van deze richtlijn zoveel mogelijk moest proberen te behouden.

De klinische vragen zijn geformuleerd zoals eerder vermeld op basis van de Duodecim richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1). De eerste klinische vraag 'Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?' is letterlijk terug te vinden in de Duodecim richtlijn. Echter de tweede klinische vraag zijnde 'Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?' is terug te vinden als diagnoses waar men aan moet denken bij anemie. Er is toen gekozen om laboratoriumtests aan te bevelen, gezien men mag verwachten van een aanbeveling dat die duidelijk iets aanraadt te doen in plaats van aan wat men zou moeten denken. De geselecteerde richtlijnen van Domus Medica en NICE werken tevens op die manier. Hierdoor is natuurlijk de uiteindelijke stijl van de Duodecim richtlijn niet meer behouden gebleven bij deze klinische vraag. De indeling op basis van MCV is wel gebleven.

Tijdens de zoektocht naar bestaande richtlijnen is er niet in elke databank gezocht op de twee verschillende zoektermen 'anemia' en 'anaemia'. Dit is gebeurd omdat bij de eerste databanken waarin gezocht werd, men automatisch ook de resultaten van de ander erbij kreeg. Hierdoor zijn er mogelijk wat richtlijnen niet bekeken, die wel interessant hadden kunnen zijn. Als men kijkt naar de richtlijnen die uiteindelijk zijn geselecteerd om te gebruiken, mag men stellen dat deze goed zijn. EBMPracticeNet had tevens aangeraden dat als men één á twee goede richtlijnen had, dat men dan niet moest blijven zoeken naar goede richtlijnen. Het zou kunnen dat daardoor stap 2 en stap 3, waarom men alleen die richtlijnen heeft gekozen, van het adaptatieproces misschien wat onduidelijk overkomen, wat tevens ook een opmerking was van de leescommissie van EBMPracticeNet. Domus Medica en NICE zijn bekend als goede richtlijnontwikkelaars, tevens volgens EBMPracticeNet, en daarom hebben we die richtlijnen geselecteerd en daarnaast nog één ander.[2-4,6] De andere richtlijn is daarna niet meer aan bod gekomen omdat de 'Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia' van BCSH[4] te specialistisch is en aplastische anemie niet veel voorkomt in de huisartsenpraktijk, wel werd deze richtlijn nog beoordeeld (zie Tabel 4. Beoordeling richtlijn 'Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia (2009)'[4] met behulp van AGREE II op pagina 13).

Bij het beoordelen van de richtlijnen met behulp van AGREE II was het uiteraard zo dat er soms verschillende punten werden gegeven door de evaluators. Als deze teveel van elkaar afweken, zijnde meer dan 2 punten, vroeg de ene evaluator aan de andere waarom die dat punt gaf. Hier zijn geen problemen noch discussies uit ontstaan. De ene evaluator kon via een gefundeerde sterke argumentatie de andere laten inzien dat het punt aangepast diende te worden. Dit kwam doordat bij sommige richtlijnen sommige onderwerpen en domeinen niet altijd makkelijk terug te vinden waren. De werkwijze van AGREE II is internationaal aanvaard voor richtlijnen en is de objectiefste manier op dit moment om een richtlijn te beoordelen.[7,8] Dit merkt men zeker als men een richtlijn van mindere kwaliteit pakt. (Bijlage 10: Tabel 1. Beoordeling richtlijn 'Bone marrow and bone marrow failure' 2009 met behulp van AGREE II).

Bij het selecteren van de specifieke praktijkaanbevelingen was de evidentie vrijwel overal goed terug te vinden. Soms moest men dan wel goed zoeken, waar ze hun aanbeveling precies uit concludeerde en men kon het dan nog niet altijd terugvinden. Dit was eigenlijk alleen zo voor de Duodecim richtlijn. De NICE richtlijnen[2,3] en de Domus Medica richtlijn[6] waren wel duidelijk in waar ze hun aanbevelingen op baseren. Opvallend daarbij is dat alleen de Domus Medica richtlijn gebruik maakt van een waardering van de sterkte van bewijskracht, zijnde het GRADE systeem.[9] Dit is een goed systeem om te beoordelen wat de sterkte van de bewijskracht is van de gegeven aanbeveling en dankzij dit project ben ik er dan ook bewuster van geworden wat de verschillende waarderingen van het GRADE systeem inhouden en zo tevens de waarde van de aanbevelingen, die ik dagdagelijks toepas in de huisartsenpraktijk. Het is spijtig dat de NICE richtlijnen nog geen gebruik maken van het GRADE systeem, wel vermelden ze duidelijk hun bronnen, waardoor je zelf wel een waardering via het GRADE systeem eventueel zou kunnen toepassen. Voor de eerste klinische vraag 'Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?' werd er voor alle richtlijnen zo goed als hetzelfde gevonden. Vandaar dat er uiteindelijk besloten is om bij deze vraag een zeer mineure adaptatie te doen van de Duodecim richtlijn en dat op basis dan van de Domus Medica richtlijn,[6] deze is overigens gedeeltelijk gebaseerd op de NICE richtlijnen.[2,3] Voor de tweede klinische vraag 'Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?' werd er in de Duodecim richtlijn antwoord gegeven aan welke diagnoses men moet denken, echter zoals eerder vermeldt, is er besloten om de aanbevelingen te baseren op welke laboratoriumtests men moet doen. Vandaar dat hier een mineure adaptatie van de Duodecim richtlijn gedaan is op basis van de Domus Medica richtlijn.[6] Dit was al oorspronkelijk het plan, zoals eerder vermeldt en het werd daarna tevens nog aangeraden door de leescommissie van EBMPracticeNet om het op deze manier aan te pakken.

De leescommissie had daarnaast nog de volgende opmerkingen ter discussie:

- De zoekterm 'anemia' en 'anaemia' consequent te gebruiken omdat het een verschillend resultaat geeft; Er is niet voor gekozen om stap twee opnieuw te gaan doen om de eerder genoemde reden dat men vanuit EBMPracticeNet had verteld dat twee goede richtlijnen al voldoende waren.
- De inclusie en exclusiecriteria waren niet duidelijk; idem als de reden hier boven vermeldt.
- De hematologieklapper (hematologieklapper.nl)[12] te gebruiken voor de mineure adaptatie van de Duodecim richtlijn naast de Domus Medica richtlijn.

Daarna is de eerste versie van de richtlijn geschreven (zie B. Adaptatiefase 7. Opmaken van de eerste versie op pagina 24). Voordat een richtlijn gebruikt werd bij de presentaties in de LOK groepen, seminaries en in de praktijk, is er nog eens kritisch naar deze eerste versie. Uiteindelijk werd er naast de aanbevelingen tevens nog de overige tekst van de Duodecim richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1) aan toe gevoegd op aan raden van de promotor. Wel werd het iets anders geformuleerd en neergeschreven, omdat we een andere indeling hebben gemaakt. Tevens moet hierbij de opmerking gemaakt worden dat men de bijkomende informatie die niet ontkracht kan worden en op zich wel plausibel klinkt en waarvoor op dit moment nog geen evidentie wordt gevonden mee heeft opgenomen in de richtlijn. Daarnaast zijn de volgende aanpassingen nog gedaan:
- Voor de eerste klinische vraag 'Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden' is besloten om de 'echter, zelfs de lagere hemoglobinegehaltes kunnen normaal zijn' te vervangen door ' De vernoemde afkappunten van de WHO kunnen verschillen met regionaal gehanteerde referentiewaarden.' Dit is een duidelijkere aanbeveling ons inziens.
- In de toenmalige aanbevelingen stond dat men TSH alleen zou bepalen bij een macrocytaire anemie. Veroorzaakt een schildklier probleem dan alleen maar macrocytaire anemie? In de literatuur is er gevonden dat schildklierproblematiek zowel micro-, normo- als macrocytaire anemie kan veroorzaken.[16] Met deze reden is dit dan ook aangepast in de richtlijn.
- In de hematologieklapper.nl,[12] staat daarnaast nog dat men nog eventueel moet denken bij een anemie aan een zware metalen vergiftiging en medicatie. Dit is dan tevens meegenomen in de richtlijn met vermelding van bronnen waarin duidelijk beschreven is, dat men daar tevens nog aan moet denken.[17,18]

De overige tests werden, voor de LOK groepen, seminarie en praktijkvoorstelling, niet in vraag gesteld of ze niet in een andere MCV-classificatie hoorden, wel werd er in de NHG standaard Anemie uit 2003 een voetnoot gevonden die de spijker op de kop sloeg zijnde 'Deze morfologische indeling naar gemiddelde grootte van de erytrocyt kent zijn beperkingen: sommige oorzaken kunnen in meer hoofdgroepen worden ingedeeld. In feite begint vrijwel ieder type anemie (door welke oorzaak dan ook) normocytair'[5] Dit is dan ook meegenomen in de richtlijn en meegegeven op de verschillende richtlijnpresentaties.

De peer review waren de LOKs, het seminarie en de praktijkvoorstelling. Hieruit kwamen volgende punten:

- *Onbekend dat schildklierlijden ook anemie kan veroorzaken;* vandaar het belang van deze test duidelijk te vermelden in onze richtlijn.
- *Vraag naar of chronische nierinsufficiëntie (GFR) geen macrocytaire anemie kan veroorzaken?;* dit kan wel, echter meestal zal het een microcytaire of normocytaire anemie zijn, zoals alle secundaire anemie vormen. In de richtlijn KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease van het KDIGO uit 2012 stellen ze zelfs dat alle secundaire vormen vooral normocytair zijn.[19] Zoals eerder vermeldt staat in de richtlijn dat de indeling op basis van MCV niet absoluut is.
- *Wordt er vermeld welke test(s) 's morgens moeten of nuchter?*; dit valt buiten het bestek van de richtlijn.
- *Opmerking dat ferritine ook gestegen kan zijn als je leverlijden hebt en dus op die manier ook van belang zou zijn bij macrocytaire anemie, een ander persoon maakte toen de opmerking dat gamma GT dan ook gestegen is.;* Ferritine stijging kan inderdaad bij leverlijden, echter deze test is aanbevolen om ferriprieve anemie aan te tonen en niet een anemie door alcoholisch leverlijden aan te tonen. Voor alcoholisch leverlijden beveelt men gamma GT aan.

- *Over reticulocyten is weinig bekend*.; Het is om die reden van belang om voor deze test een duidelijke aanbeveling te maken voor wanneer men bij een anemie deze test zou moeten aanvragen.
- *WHO waarden of regionale referentiewaarden pakken als maatstaf voor anemie?;* Dit is al eerder verklaard.
- *Meeste artsen baseren zich op de referentiewaarden van het laboratorium.;* Wat terecht is, zoals al eerder verklaard.
- *Gevoeligheid van gamma GT om alcoholisch leverlijden en anemie daardoor op te sporen?;* Gamma GT is redelijk sensitief voor alcoholisch leverlijden, een betere test daarvoor zou misschien carbohydraat- deficiënt transferrine (CDT) zijn.[20] CDT is echter duur en wordt nog niet in elk laboratorium gedaan en daarom is er gekozen voor gamma GT. Men vertrekt in onze richtlijn vanuit een anemie en gaat dan kijken of er alcoholisch leverlijden als oorzaak is. Dus de vraag die men eigenlijk hier stelde van moet men denken bij alcoholisch leverlijden aan een anemie valt buiten het bestek van onze richtlijn, echter het antwoord is dat men wel aan een anemie moet denken als gevolg van alcoholisch leverlijden.
- *Gamma GT kan ook als inflammatieparameter fungeren?;* echter daarvoor test men de sedimentatie. Men gaat niet gamma GT bepalen om te zoeken of iemand een ontsteking ergens heeft, die de anemie kan verklaren.
- *Gamma GT en leverlijden/alcohol: waarom is deze beter dan transaminasen?;* Goede opmerking, er is gekozen voor gamma GT omdat de Domus Medica richtlijn dit aanraadt. [6] Tevens is uit 'Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence.' van Sharpe te concluderen dat dit de beste laboratoriumtest is voor alcohol misbruik in de praktijk op dit moment.[20]
- *Elektroforese, hoe gebeurt dit? Wat is het verschil met eiwit-electroforese?* Deze opmerking valt buiten het bestek van de richtlijn.
- *Normaal is ijzer niet gedaald bij thalassemie maar stel dat ijzergebreksanemie ook aanwezig is, bijvoorbeeld Marokkaanse meisjes die maar niet opgevuld raken met ijzer; zouden beide zaken aanwezig kunnen zijn? (hemoglobulinopathie en ijzergebreksanemie op basis van menses?);* Uiteraard kunnen beiden naast elkaar voorkomen.

We hebben er uiteindelijk voor gekozen om niet meer de gekozen MCV classificatie verder aan te passen, omdat er geen sterke gefundeerde argumenten kwamen uit de LOKs, seminarie en praktijkvoorstelling en ook niet nadat deze opmerkingen kritisch bekeken waren. Tevens staat vermeld in onze richtlijn dat deze indeling op basis van MCV niet absoluut is, zoals de meeste aanbevelingen nooit absoluut zijn.

In de implementatiefase werd er omwille van de tijdsbeperking alleen een peer review gedaan. Uiteraard zou het beter zijn om ook nog te werken aan een praktijkconsensus. Voor het opbouwen van een praktijkconsensus zouden we eerst de richtlijn moeten voorstellen in de praktijk en daarna een tweetal maanden later kijken of men in de praktijk hun laboratoriumtests aanvragen veranderd hebben ten opzichte van voor de richtlijnpresentatie. Uiteindelijk is dat het doel van onze toekomstige richtlijn; zorgen dat men bewuster laboratoriumtests aanvraagt bij anemie en toch zeker geen diagnoses over het hoofd ziet.

De laatste fase is alleen nog de geadapteerde praktijkaanbevelingen finaal voorleggen aan de leescommissie van EBMPracticeNet ter goedkeuring. Als er dan nog aanpassingen moeten gebeuren of men zou verdere informatie willen, zullen ze ons altijd nog kunnen contacteren. Er is gekozen om de finaal geadapteerde richtlijn voor te leggen en niet alleen de voorstellen tot wijzigingen van de Duodecim richtlijn 'Beoordeling van anemie bij Volwassen' (Bijlage 1), omdat er een mineure adaptatie van de gehele richtlijn heeft plaatsgevonden en er dus overal lichte wijzigingen zijn gemaakt. Dit heeft tot gevolg dat het heel omslachtig zou zijn om alleen de voorstellen tot wijziging voor te leggen in plaats van de finaal geadapteerde richtlijn.

Besluit

Het doel van deze master-na-masterthesis is om een goede basis voor een richtlijn over anemie bij volwassenen te schrijven voor huisartsen in België door de Finse Duodecim richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1) te adapteren naar de Belgische context. Dit houdt in dat er getracht is duidelijk toepasbare aanbevelingen te formuleren voor de beoordeling van anemie bij volwassenen met als basis de Duodecim richtlijn.
De aanbevelingen zouden moeten beschrijven van wanneer men van een anemie spreekt, welke bijkomende laboratoriumtests of onderzoeken men aanraadt en waarom.
Dit is gedaan door een heel proces te doorlopen met behulp van EBMPracticeNet, dat beschreven staat in de handleiding 'Adaptatie Duodecim Richtlijnen Handboek voor HAIO's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. Versie 2.'[1]

Men heeft eerst klinische vragen gedefinieerd die de gehele Duodecim richtlijn 'Beoordeling van anemie bij volwassenen' (Bijlage 1) dekken om aan de hand daarvan goed in de literatuur te kunnen gaan zoeken naar relevante richtlijnen. Dit zijn de volgende klinische vragen:

- Hoe de diagnose stellen van anemie op basis van bloedwaarden?
- Welke bijkomende labotest(s) aanvragen bij anemie?

Daarna is dus op basis van deze vragen een zoektocht gedaan naar relevante richtlijnen. Vervolgens zijn deze gescreend, totdat er uiteindelijk nog maar vier richtlijnen overbleven. Deze richtlijnen zijn daarna door minstens twee HAIO's geëvalueerd door middel van het AGREE II instrument.[7,8] Na deze stap waren er nog maar drie richtlijnen geschikt om mee te nemen voor verdere uitwerking, zijnde Domus Medica: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen,[6] NICE: Anaemia - iron deficiency[2] en Anaemia - B12 and folate deficiency.[3] Er is toen gekeken naar de inhoud van de aanbevelingen van deze geselecteerde richtlijnen en de Duodecim richtlijn. Vervolgens is men gaan kijken naar de courantheid, samenhang en toepasbaarheid van deze aanbevelingen. Op basis van deze stappen is dan besloten dat er een mineure adaptatie van de Duodecim aanbevelingen moest gebeuren met behulp van de Domus Medica richtlijn. De leescommissie van EBMPracticenet heeft daarna het proces nog eens kritisch nagezien en besloot tot eveneens mineure adaptatie met behulp van de Domus Medica aanbevelingen en daarnaast tevens de hematologieklapper[12] te raadplegen voor wat extra informatie. Vervolgens is er een eerste versie van aanbevelingen gemaakt (zie B. Adaptatiefase 7. opmaken van de eerste versie op pagina 24). Deze versie is daarna kritisch getest door in twee LOKs, één seminarie en op één praktijk een presentatie te geven, waarin de HAIO's aan de hand van plenair 12 multiple choice vragen te bespreken een discussie uitlokte. De kritische opmerkingen uit deze discussie zijn meegenomen en men heeft daarna de eerste versie aangepast tot de finaal geadapteerde richtlijn (zie D. Finaal geadapteerde richtlijn op pagina 28), die nog nagezien dient te worden door de leescommissie van EBMPracticeNet.

Conclusie is dat het heel leerzaam proces was en dat een goede richtlijn schrijven allesbehalve een makkelijk proces is, waar nog veel bij komt kijken als men een goed onderbouwde en evidence-based richtlijn wil schrijven.

Dit gehele proces werd goed begeleid door EBMPracticeNet, waarvoor dank.
De auteur, Roy Razborsek, zou daarnaast nog graag de volgende mensen willen bedanken voor hun bijdrage:
Professor dokter Paul Van Royen, huisarts te Antwerpen, decaan faculteit Geneeskunde Universiteit Antwerpen, hoofd afdeling huisartsgeneeskunde Universiteit Antwerpen.
Philippe Odeurs, huisarts in opleiding te Antwerpen.
Nicolaas Vanderhoydonck, huisarts in opleiding te Antwerpen.
Dimitri Breems, hematoloog te Antwerpen.

Referenties

1. 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. België: EBMPracticeNet; 2013.
2. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Anaemia - iron deficiency. Verenigd Koninkrijk: NICE; 2013.
3. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Anaemia - B12 and folate deficiency. Verenigd Koninkrijk: NICE; 2013.
4. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Verenigd Koninkrijk: British Committee for Standards in Haematology (BCSH); 2009. British Journal of Haematology 2009, 147(1). Epub 2009 Aug 10.
5. Van Wijk MAM, Mel M, Muller PA, Silverentand WGJ, Pijnenborg L, Kolnaar BGM. NHG standaard anemie. Nederland: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG);2003. Huisarts Wet 2003,46(1):21-9. Rectificatie algoritme Huisarts Wet 2003,46(3):147.
6. Leysen P, Avonts M, Cloetens H, Delvaux N, Koeck P, Saegeman V, et al. Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. België: Domus Medica; 2012.
7. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II Instrument. www.agreetrust.org.
8. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.
9. Van Royen P. GRADE, Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. Huisarts Nu november 2008; 37(9).
10. World Health Organisation (WHO). Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control A guide for programme managers. WHO; 2001.
11. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc. 2003 Oct, 78(10):1274-80.
12. www.hematologieklapper.nl. Nederland: Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC); 2006, geupdated in 2013.
13. Natvig K. Studies on hemoglobin values in Norway. V. Hemoglobin concentration and hematocrit in men aged 15–21 years. Acta Medica Scandinavica 1966, 180:613–620.
14. Kilpatrick GS, Hardisty RM. The prevalence of anaemia in the community. A survey of a random sample of the population. British Medical Journal 1961, 5228:778–782.
15. de Leeuw NK, Lowenstein L, Hsieh YS. Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy. Medicine (Baltimore) 1966, 45:291–315.
16. Erdogan M, Kösenli A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients; Endocr J. 2012, 59(3):213-20. Epub 2011 Dec 27.
17. Ringenberg QS, Doll DC, Patterson WP, Perry MC, Yarbro JW. Hematologic effects of heavy metal poisoning. South Med J. 1988 Sep, 81(9):1132-9.
18. Dugdale DC, Chen YB, Zieve D. Drug-induced immune hemolytic anemia. Animated Dissection of Anatomy for Medicin (A.D.A.M); geupdated 28/2/2011.
19. Kidney disease improving global outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. (KDIGO);2012. Kidney International Supplements 2012 aug, 2(4):279-335.
20. Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. Ann Clin Biochem. 2001 Nov, 38(Pt 6):652-64.

BIJLAGE 1

Beoordeling van anemie bij volwassenen

Duodecim Medical Publications Ltd

9/14/2009

- basisinformatie
- Basisregels
- Mechanismen van anemie
- Diagnostiek

basisinformatie

- Bloedarmoede is de meest voorkomende bloedziekte aangetroffen in de ambulante zorg; bloedarmoede door ijzertekort is de meest voorkomende vorm van bloedarmoede en anemie ten gevolge van een chronische ziekte (secundair anemie) is de volgende meest voorkomende vorm.
- De essentiële vragen bij de beoordeling van bloedarmoede zijn:
  1. Wat is het type van anemie (volgens geautomatiseerde MCV bepaling)?
     - microcytair (MCV <80 fl)
     - normocytair (MCV 80 tot 100 fl)
     - macrocytair (MCV> 100 fl)
  2. Welk mechanisme (verminderde productie of verhoogde afbraak van rode bloedcellen)?
  3. Wat is de diagnose: de pathofysiologie en onderliggende oorzaak van de bloedarmoede?

Basisregels

- De WHO-criteria voor anemie zijn:
  - kinderen; bloedhemoglobine <110 g / l
  - vrouwen; hemoglobinegehalte in het bloed <120 g / l, tijdens de zwangerschap <110 g / l
  - mannen; hemoglobinegehalte in het bloed <130 g / l
- Echter, zelfs de lagere hemoglobinegehaltes kunnen normaal zijn. Zo werd een 2,5-97,5 referentie-interval van 117 tot 155 g / l voor vrouwen onlangs bevestigd in Finland.
- De prevalentie van anemie varieert sterk naar gelang de praktijkinstelling. Het komt vaker voor bij vrouwen en vaak een "bijkomende diagnose". Hemoglobinebepaling is vaak een routineonderzoek.
- Bij veel patiënten series is ijzertekort het meest voorkomende mechanisme van anemie (ongeveer 50% van de patiënten in de ambulante zorg).
- Anemie is geen definitieve diagnose, maar een symptoom. De reden voor dit probleem, namelijk de onderliggende oorzaak, moet worden bepaald.
- De verlaging hemoglobinegehalte met meer dan 20 g / l van het normale niveau kan eveneens worden gezien als een symptoom, zelfs als het hemoglobinegehalte nog binnen de referentiewaarden valt.

Mechanismen van anemie

- Anemie kan een gevolg zijn van verhoogde afbraak van rode cellen (bloeding of hemolyse), slechte productie van rode bloedcellen in het beenmerg of beide.

Diagnostiek

- Morfologische classificatie van anemie op basis van het gemiddelde, corpusculaire volume van de erytrocyten (MCV) is een eenvoudige en praktische benadering van de beoordeling van de bloedarmoede.

Classificatie volgens de MCV-telling

- **Microcytaire anemieën** (MCV <80 fl)
  - ijzertekort
  - secundaire anemieën (in een minderheid van de gevallen)
  - thalassemie.
- **Normocytaire anemieën** (MCV 80 tot 100 fl)
  - secundaire anemie (meeste gevallen)
  - hemolytische anemie (meeste gevallen)
  - acute bloedingen
  - aplastische anemie of beenmerginfiltratie.
- **Macrocytaire anemieën** (MCV> 100 fl)
  - vitamine B_{12} -deficiëntie
  - foliumzuurdeficiëntie
  - bloedverlies (> 2 dagen eerder door hemolyse of bloedingen; merkbare reticulocytose)
  - leverziekte
  - zwaar alcoholgebruik.
  - anderen (myelodysplasie, hematologische maligniteit, hypothyreoïdie)
  - macrocytose zonder bloedarmoede.

Diagnose

- Als de anemie microcytair is, geen onderliggende ziekte kan worden gevonden en de sedimentatie niet verhoogd is, is bloedarmoede door ijzertekort het meest waarschijnlijk. Met de prevalentie van thalassemie syndromen moet echter rekening worden gehouden.
- **Macrocytose** , geassocieerd met anemie, wordt meestal veroorzaakt door megaloblastische anemie.
- **Normocytaire anemie** is meestal geassocieerd met een chronische ziekte, dat wil zeggen secundair door de aard ervan. Bij normocytaire bloedarmoede, wijst reticulocytose sterk op bloedingen of hemolyse terwijl reticulocytopenie verminderde erytrocyten productie suggereert (bijv. secundaire anemie).
- **Beenmergonderzoek** is zelden nodig bij de beoordeling van bloedarmoede. Als de etiologie van de anemie niet verklaard is door volledig bloedbeeld, door serum ijzer, vitamine B_{12-} en foliumzuurconcentraties of door tests voor hemolyse, en de patiënt geen algemene ziekten heeft die chronische bloedarmoede kunen verklaren, is beenmergonderzoek aangewezen.

BIJLAGE 2

AGREE II

Het AGREE II ('Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation') Instrument is een hulpmiddel 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, The AGREE Collaboration, met als doel om een hulpmiddel te ontwikkelen voor het beoordelen van de kwaliteit van richtlijnen. De samenwerking binnen de AGREE Collaboration leidde tot het oorspronkelijke AGREE Instrument, met 23 items verdeeld over zes domeinen. Het instrument is in vele talen vertaald, geciteerd in meer dan 100 gepubliceerde artikelen, en formeel bekrachtigd door diverse organisaties in de gezondheidszorg. Nadien werd het belang ingezien van verdere ontwikkeling om de testeigenschappen en de bruikbaarheid in de praktijk te verbeteren. Op initiatief van een aantal leden van de AGREE Collaboration werd het AGREE Next Steps Consortium (Consortium) gevormd. De doelstellingen van het Consortium waren het verbeteren van de testeigenschappen van het instrument, waaronder de betrouwbaarheid en validiteit, het aanpassen van de formulering van de items met het oog op de behoeften van de doelgroepen, en het verbeteren van de handleiding, zodat het instrument met vertrouwen in de praktijk kan worden toegepast. Het resultaat van deze samenwerking is AGREE II.
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:

- Domein 1: Onderwerp en doel; betreft het doel van de richtlijn, de specifieke vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is (items 1-3).
- Domein 2: Betrokkenheid van belanghebbenden; richt zich op de mate waarin de richtlijn werd ontwikkeld door de relevante belanghebbenden en de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt (items 4-6).
- Domein 3: Methodologie; hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien (items 7-14).
- Domein 4: Helderheid en presentatie; gaat over het taalgebruik, de structuur en vorm van de richtlijn (items 15-17).
- Domein 5: Toepassing; houdt verband met de mogelijke belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie, strategieën om de invoering te bevorderen en de financiële consequenties van het toepassen van de richtlijnen (items 18-21).
- Domein 6: Onafhankelijkheid van de opstellers; houdt verband met het formuleren van aanbevelingen zonder de ongewenste invloed van conflicterende belangen (items 22-23).
- Het algemeen oordeel bestaat uit de beoordeling van de totale kwaliteit van de richtlijn en of de richtlijn wordt aanbevolen voor gebruik in de praktijk.

Elk item wordt gescoord op een zevenpuntsschaal (van 1 – Zeer Oneens tot 7 – Zeer Eens). De handleiding licht toe hoe elk item kan worden gescoord en bevat daarnaast 3 secties die helpen bij de beoordeling.

- Scoreschaal: Elk item wordt gescoord op een zevenpuntsschaal waarbij Score 1 (Zeer Oneens) wordt gegeven als er geen informatie beschikbaar is die relevant is voor dit item of als er zeer slecht is gerapporteerd. Score 7 (Zeer Eens) wordt gegeven als de kwaliteit van de verslaglegging exceptioneel is en als aan alle criteria en overwegingen wordt voldaan die zijn beschreven in de toelichting bij het item. Een score tussen 2 en 6 wordt gegeven als de verslaglegging niet geheel voldoet aan de criteria en overwegingen. De score hangt af van de volledigheid en kwaliteit van de verslaglegging. Naarmate aan meer criteria en overwegingen wordt voldaan, krijgt het item een hogere score. De sectie 'Hoe te scoren?' geeft details over de beoordelingscriteria en specifieke overwegingen bij elk item.
- Sectie 'Beschrijving item': Deze sectie omschrijft het concept achter het item en geeft voorbeelden.
- Sectie 'Waar te vinden': Deze sectie leidt de beoordelaar naar de plaats in de richtlijn waar gewoonlijk informatie over het item kan worden gevonden. Dit bevat de meest gebruikelijke termen om onderdelen of hoofdstukken van richtlijnen aan te geven, doch het zijn slechts suggesties. Het is de verantwoordelijkheid van de beoordelaar om de gehele richtlijn en begeleidende documenten na te lopen voor een juiste beoordeling.
- Sectie 'Hoe te scoren': Deze sectie geeft details over de beoordelingscriteria en specifieke overwegingen bij elk item.
    - De criteria omschrijven de elementen die de operationalisering van het item weerspiegelen. Naarmate aan meer criteria wordt voldaan, des te hoger de score op het betreffende item.
    - De overwegingen zijn bedoeld om te helpen bij de beoordeling. Zoals bij elke evaluatie, moet er een oordeel gevormd worden door de beoordelaars. Naarmate er meer overwegingen zijn opgenomen in de richtlijn, des te hoger de score op het betreffende item. Het is belangrijk op te merken dat de criteria en overwegingen richting geven aan de oordelen maar deze niet vervangen. Daarom wordt bij geen van de items expliciet aangegeven wat de verwachtingen zijn bij elk van de 7 punten op de schaal.

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.

- Berekening van domeinscores: Domeinscores worden berekend door alle scores van de individuele items in een domein op te tellen en het totaal vast te stellen door het percentage te nemen van de maximaal mogelijke score voor dat domein. Als er items zijn uitgesloten, dan moet de berekening van de minimum- en maximumscore worden aangepast.
- Interpretatie van domeinscores: Hoewel de domeinscores nuttig zijn om richtlijnen te vergelijken en om te bepalen of een richtlijn wordt aanbevolen voor gebruik, heeft het Consortium geen minimale domeinscore of patroon van scores vastgesteld om onderscheid te maken tussen richtlijnen van 'hoge kwaliteit' en 'slechte kwaliteit'. Dit bepaalt de gebruiker met kennis van de context waarin AGREE II wordt gebruikt.

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.

BIJLAGE 3

Graden van aanbeveling		Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	*Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie*	*Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.*	*RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.*	*Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.*
1B	*Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie*	*Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.*	*RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.*	*Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.*
1C	*Sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie*	*Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.*	*Observationele studies of casestudies.*	*Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt.*
2A	*Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie*	*Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.*	*RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.*	*Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.*
2B	*Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie*	*Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.*	*RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.*	*Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.*
2C	*Zwakke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie*	*Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk.*	*Observationele studies of casestudies of RCT's met majeure beperkingen.*	*Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn.*

Tabel Graden van aanbeveling uit 'G R A D E, Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven' door Paul Van Royen in Huisarts Nu, november 2008; 37(9)

BIJLAGE 4

Duodecim richtlijnen omtrent anemie

Verschillende richtlijnen op EBMPracticeNET met betrekking tot anemie:

- Anemie bij kinderen
- Beoordeling van anemie bij volwassenen
- Bloedtransfusie: indicaties, toediening en bijwerkingen
- Ferriprieve anemie
- Hemochromatose
- Hemolytische anemie
- Macrocytose (verhoogde MCV)
- Megaloblastische anemie
- Secundaire bloedarmoede

BIJLAGE 5

Powerpoint presentatie gebruikt tijdens het seminarie

Masterproef: adaptatie duodecim richtlijn anemie

Vanderhoydonck Nicolaas, Odeurs Philippe en Razborsek Roy.
Promotor: Prof. P. Van Royen

DOEL van de middag

- Discussie uitlokken
- Haalbaarheid van onze voorgestelde richtlijn bekijken
- Er zijn geen slechte antwoorden/vragen
- Opfrissing thema anemie
  - Richtlijn

Beoordeling anemie: Welke stelling is **niet** correct:

1. Ik gebruik de hemoglobine referentiewaarden van mijn laboratorium om een anemie vast te stellen.
2. **Ik gebruik geen verschillende afkapwaarden voor hemoglobine bij een man, vrouw of zwangere vrouw om de diagnose van anemie te stellen.**
3. Ik beschouw anemie niet als een diagnose maar als een symptoom.
4. Ik bepaal het MCV (Mean Corpuscular Volume) om een onderscheid te maken tussen de verschillende anemieën.

Beoordeling anemie

Ik heb een patiënt met een verlaagd Hb en een verhoogd MCV.
Ik bepaal eveneens RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, foliumzuur en vitamine B12.
Welke testen vervolledigen dit rijtje?

1. **Reticulocyten, TSH en y-GT**
2. Reticulocyten, ferritine en y-GT
3. Reticulocyten, GFR en y-GT
4. Reticulocyten, ferritine, TSH , GFR en y-GT

Beoordeling anemie 3

Wat is je beleid bij een patiënt met een verlaagd Hb en een verder normaal bloedbeeld, reticulocyten, ferritine, vitamine B12- en foliumzuurconcentratie?

1. Ik kan gerust zijn en controleer Hb binnen een maand
2. **Ik ga opzoek naar een eventuele algemene ziekte die chronische anemie kan verklaren**
3. Ik start een proeftherapie met ijzertabletten
4. Ik verwijs door voor het uitvoeren van een beenmergpunctie

Ik heb mannelijke patiënt met microcytaire anemie. Welke gedachtegang is **niet** correct:

1. **Ik ga er vanuit dat het over een ijzergebreksanemie gaat**
2. Anemie is een symptoom en geen diagnose dus ik ga verder opzoek naar een verklaring
3. Ik overweeg volgende testen uit te voeren adhv mijn kliniek: RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten, sedimentatie, TSH en GFR
4. Ik overweeg een elektroforese test uit voeren

Labotesten ferriprieve anemie

Wanneer kan ik spreken over een ferriprieve anemie bij een verder gezonde patiënt?

1. Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 30 mcg/L.
2. **Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 15 mcg/L.**
3. Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 10 mcg/L.
4. Bij een verlaagd Hb, MCV en ferritine. Ik baseer mij hiervoor op de referentiewaarden van het labo.

Ik weet dat bij een patiënt met een chronische ziekte het ferritine verhoogd kan zijn. Daarom ik doe ik volgende bijkomende tests om een ferriprieve anemie vast te stellen:

1. Ik doe een oplosbare transferrinereceptortest (TfR). Als deze verhoogd is, is dat een sterke indicator voor ijzertekort.
2. Ik doe een oplosbare transferrinereceptortest (TfR). Als deze verlaagd is, is dat een sterke indicator voor ijzertekort.
3. **Ik bepaal transferrine en serumijzer ter bepaling van het transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT). Als TSAT verlaagd is, is dit een sterke indicator voor ijzertekort.**
4. Ik bepaal transferrine en serumijzer ter bepaling van het transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT). Als TSAT normaal blijft, is dit een sterke indicator voor ijzertekort.

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een normaal menstruerende vrouw onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënte terugkomen en test haar urine op bloed.
3. **Ik behandel deze patiënte met een ijzerpreparaat.**
4. Ik verwijs deze patiënte voor een gastro-intestinale endoscopie.

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een postmenopauzale vrouw onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënte terugkomen en test haar urine op bloed.
3. Ik behandel deze patiënte met een ijzerpreparaat.
4. **Ik verwijs deze patiënte voor een gastro-intestinale endoscopie.**
5. Ik laat de patiënte terugkomen en laat ze een iFOB test doen

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een man onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënt terugkomen en test zijn urine op bloed.
3. Ik behandel deze patiënt met een ijzerpreparaat.
4. **Ik verwijs deze patiënt voor een gastro-intestinale endoscopie.**
5. Ik laat de patiënte terugkomen en laat ze een iFOB test doen.

Behandeling van ferriprieve anemie

1. Welke toedieningswijze geniet de voorkeur?
2. **Oraal**
3. Intramusculair
4. Intraveneus

Behandeling van ferriprieve anemie

Welk ijzerpreparaat geniet de voorkeur?

1. Losferron (ijzergluconaat met 80 mg elementair ijzer)
2. Ferricure (ijzerpolysaccharaat met 100 mg elementair ijzer)
3. Fero-Grad 500 (ijzersulfaat met 105 mg elementair ijzer, en ascorbinezuur)
4. **Fero-Gradumet (ijzersulfaat met 105 mg elementair ijzer, zonder ascorbinezuur)**

Behandeling van ferriprieve anemie

Hoe lang behandel ik de patiënt?

1. Zo lang de patiënt klachten heeft.
2. Ongeveer 6 weken
3. Ongeveer 3 maanden
4. **Ongeveer 6 maanden**

Kernboodschappen beoordeling anemie

Hoe stelt men een anemie vast op basis van bloedwaarden?

•De WHO criteria voor anemie zijn:

- Vrouwen: hemoglobinegehalte in het bloed <12g/dl, tijdens de zwangerschap <11g/dl
- Mannen: hemoglobinegehalte in het bloed <13 g/dl

Kernboodschappen beoordeling anemie

Welke bijkomende labotest(s) dient men aan te vragen bij een anemie?

•Bepaal eerst het gemiddelde, corpusculaire volume van de erytrocyten (MCV).

•Bepaal op basis van MCV en kliniek welke verdere tests er eventueel dienen te gebeuren.

Kernboodschappen beoordeling anemie

•MCV <80 fl (microcytaire anemie)

- Bepaal ferritine
- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten, sedimentatie, TSH en GFR.
- Bepaal hemoglobine elektroforese

Kernboodschappen beoordeling anemie

•MCV 80 tot 100 fl (normocytaire anemie)

- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, sedimentatie, TSH en GFR
- Bepaal reticulocyten en LDH
- Bepaal ferritine

•MCV> 100 fl (macrocytaire anemie

- Bepaal Vitamine B12 en foliumzuur
- Bepaal GGT
- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten en TSH

Kernboodschappen beoordeling anemie

Wanneer dient men een patiënt door te sturen voor beenmergpunctie?

•Doorverwijzing voor beenmergpunctie is aangewezen als de etiologie van de anemie niet verklaard is door volledig bloedbeeld, ferritine, vitamine B 12- en foliumzuurconcentraties of door testen voor hemolyse, en de patiënt geen algemene ziekten heeft die chronische bloedarmoede kunnen verklaren.

Kernboodschappen ferriprieve anemie

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

•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.

Kernboodschappen ferriprieve anemie

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

•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.

Kernboodschappen ferriprieve anemie

Welke onderzoeken uitvoeren bij patiënten met ferriprieve anemie?

•Bij alle mannen en bij vrouwen van wie bloedarmoede niet wordt verklaard door menstruele bloeding, dient naar de oorzaak van ijzertekort te worden gezocht door endoscopische onderzoeken van het maag-darmkanaal.

Kernboodschappen ferriprieve anemie

Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

•Voorkom overmatige ijzer (bloed) verliezen.

•Adviseer om voldoende ijzerrijke voeding in te nemen.

•Behandel medicamenteus gedurende 4-7 maanden met dagelijks 100 milligram elementair ijzer, onder vorm van ijzersulfaat. Overweeg ijzergluconaat indien er intolerantie is voor ijzersulfaat.



BIJLAGE 6

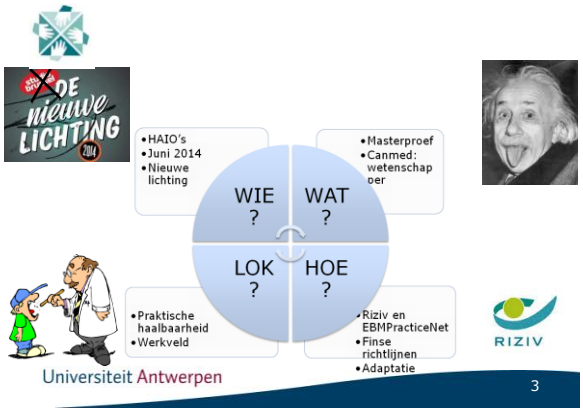
Powerpoint presentatie gebruikt tijdens de eerste LOK

Masterproef: adaptatie duodecim richtlijn anemie

LOK vergadering
5/3/2014
Vanderhoydonck Nicolaas, Odeurs Philippe en Razborsek Roy.
Promotor: Prof. P. Van Royen

Indeling van de avond

- Inleiding en voorstelling
- 2 casussen gegrepen uit de praktijk
- Invullen vragenlijsten (12 vragen)
  - individueel
- Overlopen van vragen en discussie
  - Plenair met toelichting Dr. Breems
- Terugkoppelen casussen uit de praktijk
- Einde en uitdelen kernboodschap



DOEL van de avond

- Discussie uitlokken
- Haalbaarheid van onze voorgestelde richtlijn bekijken
- Er zijn geen slechte antwoorden/vragen
- Opfrissing thema anemie
  - Richtlijn
  - Toelichting Dr. Breems

Vanop het werkveld

- **33** jarige jonge **dame** met vermoeidheid en hoofdpijn
- Aanvraag algemene bloedname met o.a. **Hb, Hct, MCV, ferritine en serumijzer**.
- Het resultaat geeft een Hb van 11,6 met een verlaagd MCV en ferritine
  - **Ferriprieve microcytaire anemie**
- **Geen** verder onderzoek of bijaanvragen
- Behandeling: **Losferron** wordt gestart en na **zonder** duidelijke **follow up**, duur van **3** maanden behandeling

Vragen gegrepen uit de richtlijn

Uitdelen vragenlijsten en individueel invullen van 12 vooropgestelde vragen/casussen

Beoordeling anemie: Welke stelling is **niet** correct:

1. Ik gebruik de hemoglobine referentiewaarden van mijn laboratorium om een anemie vast te stellen.
2. **Ik gebruik geen verschillende afkapwaarden voor hemoglobine bij een man, vrouw of zwangere vrouw om de diagnose van anemie te stellen.**
3. Ik beschouw anemie niet als een diagnose maar als een symptoom.
4. Ik bepaal het MCV (Mean Corpuscular Volume) om een onderscheid te maken tussen de verschillende anemieën.

Beoordeling anemie

Ik heb een patiënt met een verlaagd Hb en een verhoogd MCV. Ik bepaal eveneens RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, foliumzuur en vitamine B12. Welke testen vervolledigen dit rijtje?

1. **Reticulocyten, TSH en y-GT**
2. Reticulocyten, ferritine en y-GT
3. Reticulocyten, GFR en y-GT
4. Reticulocyten, ferritine, TSH , GFR en y-GT

Beoordeling anemie 3

Wat is je beleid bij een patiënt met een verlaagd Hb en een verder normaal bloedbeeld, reticulocyten, ferritine, vitamine B12- en foliumzuurconcentratie?

1. Ik kan gerust zijn en controleer Hb binnen een maand
2. **Ik ga opzoek naar een eventuele algemene ziekte die chronische anemie kan verklaren**
3. Ik start een proeftherapie met ijzertabletten
4. Ik verwijs door voor het uitvoeren van een beenmergpunctie

Ik heb mannelijke patiënt met microcytaire anemie. Welke gedachtegang is **niet** correct:

1. **Ik ga er vanuit dat het over een ijzergebreksanemie gaat**
2. Anemie is een symptoom en geen diagnose dus ik ga verder opzoek naar een verklaring
3. Ik overweeg volgende testen uit te voeren adhv mijn kliniek: RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten, sedimentatie, TSH en GFR
4. Ik overweeg een elektroforese test uit voeren

Labotesten ferriprieve anemie

Wanneer kan ik spreken over een ferriprieve anemie bij een verder gezonde patiënt?

1. Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 30 mcg/L.
2. **Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 15 mcg/L.**
3. Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 10 mcg/L.
4. Bij een verlaagd Hb, MCV en ferritine. Ik baseer mij hiervoor op de referentiewaarden van het labo.

Ik weet dat bij een patiënt met een chronische ziekte het ferritine verhoogd kan zijn. Daarom ik doe ik volgende bijkomende tests om een ferriprieve anemie vast te stellen:

1. Ik doe een oplosbare transferrinereceptortest (TfR). Als deze verhoogd is, is dat een sterke indicator voor ijzertekort.
2. Ik doe een oplosbare transferrinereceptortest (TfR). Als deze verlaagd is, is dat een sterke indicator voor ijzertekort.
3. **Ik bepaal transferrine en serumijzer ter bepaling van het transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT). Als TSAT verlaagd is, is dit een sterke indicator voor ijzertekort.**
4. Ik bepaal transferrine en serumijzer ter bepaling van het transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT). Als TSAT normaal blijft, is dit een sterke indicator voor ijzertekort.

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een normaal menstruerende vrouw onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënte terugkomen en test haar urine op bloed.
3. **Ik behandel deze patiënte met een ijzerpreparaat.**
4. Ik verwijs deze patiënte voor een gastro-intestinale endoscopie.

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een postmenopauzale vrouw onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënte terugkomen en test haar urine op bloed.
3. Ik behandel deze patiënte met een ijzerpreparaat.
4. **Ik verwijs deze patiënte voor een gastro-intestinale endoscopie.**
5. Ik laat de patiënte terugkomen en laat ze een iFOB test doen

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een man onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënt terugkomen en test zijn urine op bloed.
3. Ik behandel deze patiënt met een ijzerpreparaat.
4. **Ik verwijs deze patiënt voor een gastro-intestinale endoscopie.**
5. Ik laat de patiënte terugkomen en laat ze een iFOB test doen.

Behandeling van ferriprieve anemie

1. Welke toedieningswijze geniet de voorkeur?
2. **Oraal**
3. Intramusculair
4. Intraveneus

Behandeling van ferriprieve anemie

Welk ijzerpreparaat geniet de voorkeur?

1. Losferron (ijzergluconaat met 80 mg elementair ijzer)
2. Ferricure (ijzerpolysaccharaat met 100 mg elementair ijzer)
3. Fero-Grad 500 (ijzersulfaat met 105 mg elementair ijzer, en ascorbinezuur)
4. **Fero-Gradumet (ijzersulfaat met 105 mg elementair ijzer, zonder ascorbinezuur)**

Behandeling van ferriprieve anemie

Hoe lang behandel ik de patiënt?

1. Zo lang de patiënt klachten heeft.
2. Ongeveer 6 weken
3. Ongeveer 3 maanden
4. **Ongeveer 6 maanden**

Vanop het werkveld

- **33** jarige jonge **dame** met vermoeidheid en hoofdpijn
- Aanvraag algemene bloedname met o.a. **Hb, Hct, MCV, ferritine en serumijzer**.
- Het resultaat geeft een Hb van 11,6 met een verlaagd MCV en ferritine
  - **Ferriprieve microcytaire anemie**
- **Geen** verder onderzoek of bijaanvragen
- Behandeling: **Losferron** wordt gestart en na **zonder** duidelijke **follow up**, duur van **3** maanden behandeling

Vanop het werkveld

- 33 jarige jonge dame met vermoeidheid en hoofdpijn
- Aanvr bloedname met o Hct, M serumijzer.
- Het re en Hb van 11,6 met een verlaagd MCV erritine
  - riprieve mic ytaire aner
- verder onde zoek of bijaanvragen
- deling: Losferron wor gestart en na zonder duidelijke follow up, duur van 3 maanden behandeling

Minder goed verdragen preparaat, voorkeur naar ijzersulfaat (Ferogradumet)

Serumijzer moet niet routinematig aangevraagd worden

Ideale duur is 6 maanden behandelen

Follow up aangeraden na ongeveer 6 weken



BIJLAGE 7

Kernaanbevelingen

Master-na-masterthesis inzake adaptatie van twee Duodecimrichtlijnen omtrent anemie

Kandidaten: Odeurs Philippe, Razborsek Roy en Vanderhoydonck Nicolaas
Promotor: prof. dr. P. Van Royen

Geschreven ter verwerving van de academische graad van
'Master na Master in de Huisartsgeneeskunde'
Universiteit Antwerpen

KERNBOODSCHAPPEN bij de richtlijn 'assessment of anaemia'

AANBEVELING 1: Hoe stelt men een anemie vast op basis van bloedwaarden?

De WHO criteria voor anemie zijn:

- Vrouwen; hemoglobinegehalte in het bloed <12 g/dl, tijdens de zwangerschap <11 g/dl
- Mannen; hemoglobinegehalte in het bloed <13 g/dl

AANBEVELING 2: Welke bijkomende labotest(s) dient men aan te vragen bij een anemie?

Bepaal eerst het gemiddelde, corpusculaire volume van de erytrocyten (MCV).
Bepaal op basis van MCV en kliniek welke verdere tests er eventueel dienen te gebeuren.

MCV <80 fl (microcytaire anemie)

- Bepaal ferritine
- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten, sedimentatie, TSH en GFR.
- Bepaal hemoglobine elektroforese

MCV 80 tot 100 fl (normocytaire anemie)

- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, sedimentatie, TSH en GFR
- Bepaal reticulocyten en LDH
- Bepaal ferritine

MCV> 100 fl (macrocytaire anemie)

- Bepaal Vitamine B12 en foliumzuur
- Bepaal GGT
- Bepaal RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten en TSH

AANBEVELING 3: Wanneer dient men een patiënt door te sturen voor beenmergpunctie?

Doorverwijzing voor beenmergpunctie is aangewezen als de etiologie van de anemie niet verklaard is door volledig bloedbeeld, ferritine, vitamine B 12- en foliumzuurconcentraties of door testen voor hemolyse, en de patiënt geen algemene ziekten heeft die chronische bloedarmoede kunnen verklaren.

KERNBOODSCHAPPEN bij de richtlijn 'iron deficiency anaemie'

AANBEVELING 1: Welke labotest(s) aanvragen bij vermoeden van ferriprieve anemie?

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.
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.

AANBEVELING 2: Welke onderzoeken uitvoeren bij patiënten met ferriprieve anemie?

Bij alle mannen en bij vrouwen van wie bloedarmoede niet wordt verklaard door menstruele bloeding, dient naar de oorzaak van ijzertekort te worden gezocht door endoscopische onderzoeken van het maag-darmkanaal.

AANBEVELING 3: Welke behandeling instellen bij ferriprieve anemie?

Voorkom overmatige ijzer(bloed)verliezen.
Adviseer om voldoende ijzerrijke voeding in te nemen.
Behandel medicamenteus gedurende 4-7 maanden met dagelijks 100 milligram elementair ijzer, onder vorm van ijzersulfaat. Overweeg ijzergluconaat indien er intolerantie is voor ijzersulfaat.

BIJLAGE 8

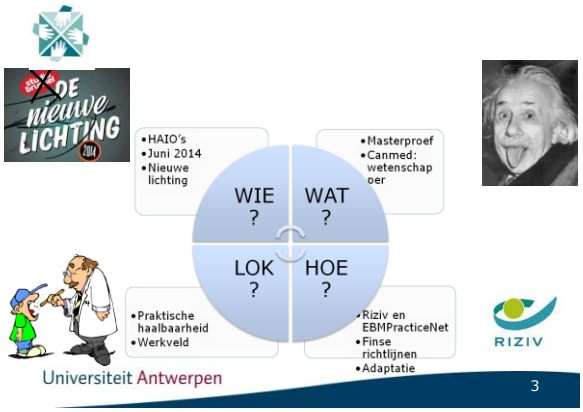
Powerpoint presentatie gebruikt tijdens de tweede LOK

Masterproef: adaptatie duodecim richtlijn anemie

LOK vergadering
11/3/2014
Vanderhoydonck Nicolaas, Odeurs Philippe en Razborsek Roy.
Gastspreker: Hematoloog Dr. D. Breems (ZNA Ziekenhuis)
Promotor: Prof. P. Van Royen

Indeling van de avond

- Inleiding en voorstelling
- 2 casussen gegrepen uit de praktijk
- Invullen vragenlijsten (12 vragen)
  - individueel
- Overlopen van vragen en discussie
  - Plenair met toelichting Dr. Breems
- Terugkoppelen casussen uit de praktijk
- Einde en uitdelen kernboodschap



DOEL van de avond

- Discussie uitlokken
- Haalbaarheid van onze voorgestelde richtlijn bekijken
- Er zijn geen slechte antwoorden/vragen
- Opfrissing thema anemie
  - Richtlijn
  - Toelichting Dr. Breems

Vanop het werkveld casus 1

- **72** jarig **man**, jaarlijkse preventieve bloedname
- Hb **10** g/dl MCV van 96 fL, ferritine:**13** microg/L en serumijzer van 40 microg/dL
  - Normocytaire ferriprieve anemie
- **iFOB**: negatief en **bloedname** binnen een maand gepland voor opvolging gezien pte moeilijk te been

Vanop het werkveld casus 2

- **33** jarige jonge **dame** met vermoeidheid en hoofdpijn
- Aanvraag algemene bloedname met o.a. **Hb, Hct, MCV, ferritine en serumijzer**.
- Het resultaat geeft een Hb van 11,6 met een verlaagd MCV, ferritine en serumijzer nl
  - **Ferriprieve microcytaire anemie**
- **Geen** verder onderzoek of bijaanvragen
- Behandeling: **Losferron** wordt gestart, **zonder** duidelijke **follow up**, met een duur van **3** maanden behandeling.

Vragen gegrepen uit de richtlijn

Uitdelen vragenlijsten en individueel invullen van 12 vooropgestelde vragen/casussen

Beoordeling anemie

Ik heb een patiënt met een verlaagd Hb en een verhoogd MCV.
Ik bepaal eveneens RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, foliumzuur en vitamine B12.
Welke testen vervolledigen dit rijtje?

1. **Reticulocyten, TSH en y-GT**
2. Reticulocyten, ferritine en y-GT
3. Reticulocyten, GFR en y-GT
4. Reticulocyten, ferritine, TSH , GFR en y-GT

Ik heb mannelijke patiënt met microcytaire anemie. Welke gedachtegang is **niet** correct:

1. **Ik ga er vanuit dat het over een ijzergebreksanemie gaat**
2. Anemie is een symptoom en geen diagnose dus ik ga verder opzoek naar een verklaring
3. Ik overweeg volgende testen uit te voeren adhv mijn kliniek: RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten, sedimentatie, TSH en GFR
4. Ik overweeg een elektroforese test uit voeren

Beoordeling anemie: Welke stelling is **niet** correct:

1. Ik gebruik de hemoglobine referentiewaarden van mijn laboratorium om een anemie vast te stellen.
2. **Ik gebruik geen verschillende afkapwaarden voor hemoglobine bij een man, vrouw of zwangere vrouw om de diagnose van anemie te stellen.**
3. Ik beschouw anemie niet als een diagnose maar als een symptoom.
4. Ik bepaal het MCV (Mean Corpuscular Volume) om een onderscheid te maken tussen de verschillende anemieën.

Beoordeling anemie 3

Wat is je beleid bij een patiënt met een verlaagd Hb en een verder normaal bloedbeeld, reticulocyten, ferritine, vitamine B12- en foliumzuurconcentratie?

1. Ik kan gerust zijn en controleer Hb binnen een maand
2. **Ik ga opzoek naar een eventuele algemene ziekte die chronische anemie kan verklaren**
3. Ik start een proeftherapie met ijzertabletten
4. Ik verwijs door voor het uitvoeren van een beenmergpunctie

- Intermezzo Dr. Breems rond Hemoglobinopathieën

Labotesten ferriprieve anemie

Wanneer kan ik spreken over een ferriprieve anemie bij een verder gezonde patiënt?

1. Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 30 mcg/L.
2. **Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 15 mcg/L.**
3. Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 10 mcg/L.
4. Bij een verlaagd Hb, MCV en ferritine. Ik baseer mij hiervoor op de referentiewaarden van het labo.

Ik weet dat bij een patiënt met een chronische ziekte het ferritine verhoogd kan zijn. Daarom ik doe ik volgende bijkomende tests om een ferriprieve anemie vast te stellen:

1. Ik doe een oplosbare transferrinereceptortest (TfR). Als deze verhoogd is, is dat een sterke indicator voor ijzertekort.
2. Ik doe een oplosbare transferrinereceptortest (TfR). Als deze verlaagd is, is dat een sterke indicator voor ijzertekort.
3. **Ik bepaal transferrine en serumijzer ter bepaling van het transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT). Als TSAT verlaagd is, is dit een sterke indicator voor ijzertekort.**
4. Ik bepaal transferrine en serumijzer ter bepaling van het transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT). Als TSAT normaal blijft, is dit een sterke indicator voor ijzertekort.

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een normaal menstruerende vrouw onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënte terugkomen en test haar urine op bloed.
3. **Ik behandel deze patiënte met een ijzerpreparaat.**
4. Ik verwijs deze patiënte voor een gastro-intestinale endoscopie.

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een postmenopauzale vrouw onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënte terugkomen en test haar urine op bloed.
3. Ik behandel deze patiënte met een ijzerpreparaat.
4. **Ik verwijs deze patiënte voor een gastro-intestinale endoscopie.**
5. Ik laat de patiënte terugkomen en laat ze een iFOB test doen

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een man onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënt terugkomen en test zijn urine op bloed.
3. Ik behandel deze patiënt met een ijzerpreparaat.
4. **Ik verwijs deze patiënt voor een gastro-intestinale endoscopie.**
5. Ik laat de patiënte terugkomen en laat ze een iFOB test doen.

Behandeling van ferriprieve anemie

1. Welke toedieningswijze geniet de voorkeur?
2. **Oraal**
3. Intramusculair
4. Intraveneus

Behandeling van ferriprieve anemie

Welk ijzerpreparaat geniet de voorkeur?

1. Losferron (ijzergluconaat met 80 mg elementair ijzer)
2. Ferricure (ijzerpolysaccharaat met 100 mg elementair ijzer)
3. Fero-Grad 500 (ijzersulfaat met 105 mg elementair ijzer, en ascorbinezuur)
4. **Fero-Gradumet (ijzersulfaat met 105 mg elementair ijzer, zonder ascorbinezuur)**

Behandeling van ferriprieve anemie

Hoe lang behandel ik de patiënt?

1. Zo lang de patiënt klachten heeft.
2. Ongeveer 6 weken
3. Ongeveer 3 maanden
4. **Ongeveer 6 maanden**

- Intermezzo Dr. Breems rond ferriprieve anemie en behandeling

Vanop het werkveld casus 1

- **72** jarig **man**, jaarlijkse preventieve bloedname
- Hb **10** g/dl MCV van 96 fL, ferritine:**13** microg/L en serumijzer van 40 microg/dL
- **iFOB**: negatief en **bloedname** binnen een maand gepland voor opvolging gezien pte moeilijk te been

Vanop het werkveld casus 1

- **72** jarig **man**, jaarlijkse preventieve bloedname
- Hb **10** g/dl MCV van 96 fL, ferritine:**13** microg/L en serumijzer van 40 microg/dL
  - Normocytaire ferriprieve anemie
- **iFOB**: negatief en **bloedname** binnen een maand gepland voor opvolging gezien pte moeilijk te been

serumijzer moet hier niet aangevraagd worden

Screeningstool

Gezien leeftijd en geslacht niet zinvol af te wachten: direct doorsturen gaarn GE-specialist

Vanop het werkveld cacus 2

- **33** jarige jonge **dame** met vermoeidheid en hoofdpijn
- Aanvraag algemene bloedname met o.a. **Hb, Hct, MCV, ferritine en serumijzer**.
- Het resultaat geeft een Hb van 11,6 met een verlaagd MCV en ferritine
  - **Ferriprieve microcytaire anemie**
- **Geen** verder onderzoek of bijaanvragen
- Behandeling: **Losferron** wordt gestart en na **zonder** duidelijke **follow up**, duur van **3** maanden behandeling

Vanop het werkveld

- 33 jarige jonge dame met vermoeidheid en hoofdpijn
- Aanvr… bloedname met o… Hct, M… serumijzer.
- Het re… en Hb van 11,6 met een verlaagd MCV … ritine
- … priprieve mic… ytaire aner… verder onde… zoek of bij… vragen
- …deling: Losferron wor… gestart en na zonder duidelijke follow up, duur van 3 maanden behandeling

Minder goed verdragen preparaat, voorkeur naar ijzersulfaat (Ferogradumet)

Serumijzer moet niet routinematig aangevraagd worden

Follow up aangeraden na ongeveer 6 weken

Ideale duur is 6 maanden behandelen



BIJLAGE 9

Powerpoint presentatie gebruikt in de praktijk

Masterproef: adaptatie duodecim richtlijn anemie

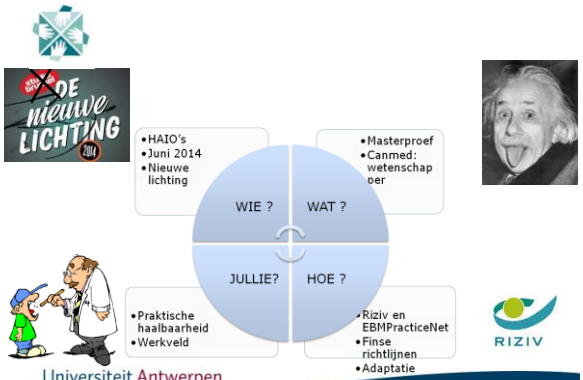
Medische vergadering
27/3/2014
Vanderhoydonck Nicolaas, Odeurs Philippe en Razborsek Roy.
Promotor: Prof. P. Van Royen

Universiteit Antwerpen

Indeling van de avond

- Inleiding en voorstelling
- 2 casussen gegrepen uit de praktijk
- Invullen vragenlijsten (12 vragen)
  - individueel
- Overlopen van vragen en discussie
  - Plenair
- Terugkoppelen casussen uit de praktijk
- Einde en uitdelen kernboodschap

Universiteit Antwerpen 2



Universiteit Antwerpen 3

DOEL van de avond

- Discussie uitlokken
- Haalbaarheid van onze voorgestelde richtlijn bekijken
- Er zijn geen slechte antwoorden/vragen
- Opfrissing thema anemie
  - Richtlijn

Universiteit Antwerpen 4

Vanop het werkveld casus 1

- **72** jarig **man**, jaarlijkse preventieve bloedname
- Hb **10** g/dl MCV van 96 fL, ferritine:**13** microg/L en serumijzer van 40 microg/dL
  - Normocytaire ferriprieve anemie
- **iFOB**: negatief en **bloedname** binnen een maand gepland voor opvolging gezien pte moeilijk te been

Universiteit Antwerpen 5

Vanop het werkveld casus 2

- **33** jarige jonge **dame** met vermoeidheid en hoofdpijn
- Aanvraag algemene bloedname met o.a. **Hb, Hct, MCV, ferritine en serumijzer**.
- Het resultaat geeft een Hb van 11,6 met een verlaagd MCV, ferritine en serumijzer nl
  - **Ferriprieve microcytaire anemie**
- **Geen** verder onderzoek of bijaanvragen
- Behandeling: **Losferron** wordt gestart, **zonder** duidelijke **follow up**, duur van **3** maanden behandeling

Universiteit Antwerpen 6

Vragen gegrepen uit de richtlijn

Uitdelen vragenlijsten en individueel invullen van 12 vooropgestelde vragen/casussen

Beoordeling anemie: Welke stelling is **niet** correct:

1. Ik gebruik de hemoglobine referentiewaarden van mijn laboratorium om een anemie vast te stellen.
2. **Ik gebruik geen verschillende afkapwaarden voor hemoglobine bij een man, vrouw of zwangere vrouw om de diagnose van anemie te stellen.**
3. Ik beschouw anemie niet als een diagnose maar als een symptoom.
4. Ik bepaal het MCV (Mean Corpuscular Volume) om een onderscheid te maken tussen de verschillende anemieën.

Beoordeling anemie

Ik heb een patiënt met een verlaagd Hb en een verhoogd MCV.

Ik bepaal eveneens RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, foliumzuur en vitamine B12. Welke testen vervolledigen dit rijtje?

1. **Reticulocyten, TSH en y-GT**
2. Reticulocyten, ferritine en y-GT
3. Reticulocyten, GFR en y-GT
4. Reticulocyten, ferritine, TSH , GFR en y-GT

Beoordeling anemie 3

Wat is je beleid bij een patiënt met een verlaagd Hb en een verder normaal bloedbeeld, reticulocyten, ferritine, vitamine B12- en foliumzuurconcentratie?

1. Ik kan gerust zijn en controleer Hb binnen een maand
2. **Ik ga opzoek naar een eventuele algemene ziekte die chronische anemie kan verklaren**
3. Ik start een proeftherapie met ijzertabletten
4. Ik verwijs door voor het uitvoeren van een beenmergpunctie

Ik heb mannelijke patiënt met microcytaire anemie. Welke gedachtegang is **niet** correct:

1. **Ik ga er vanuit dat het over een ijzergebreksanemie gaat**
2. Anemie is een symptoom en geen diagnose dus ik ga verder opzoek naar een verklaring
3. Ik overweeg volgende testen uit te voeren adhv mijn kliniek: RBC, WBC met formule, bloedplaatjes, reticulocyten, sedimentatie, TSH en GFR
4. Ik overweeg een elektroforese test uit voeren

Labotesten ferriprieve anemie

Wanneer kan ik spreken over een ferriprieve anemie bij een verder gezonde patiënt?

1. Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 30 mcg/L.
2. **Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 15 mcg/L.**
3. Bij een verlaagd Hb en MCV, en als het ferritine lager is dan 10 mcg/L.
4. Bij een verlaagd Hb, MCV en ferritine. Ik baseer mij hiervoor op de referentiewaarden van het labo.

Ik weet dat bij een patiënt met een chronische ziekte het ferritine verhoogd kan zijn. Daarom ik doe ik volgende bijkomende tests om een ferriprieve anemie vast te stellen:

1. Ik doe een oplosbare transferrinereceptortest (TfR). Als deze verhoogd is, is dat een sterke indicator voor ijzertekort.
2. Ik doe een oplosbare transferrinereceptortest (TfR). Als deze verlaagd is, is dat een sterke indicator voor ijzertekort.
3. **Ik bepaal transferrine en serumijzer ter bepaling van het transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT). Als TSAT verlaagd is, is dit een sterke indicator voor ijzertekort.**
4. Ik bepaal transferrine en serumijzer ter bepaling van het transferrine-ijzersaturatie percentage (TSAT). Als TSAT normaal blijft, is dit een sterke indicator voor ijzertekort.

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een postmenopauzale vrouw onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënte terugkomen en test haar urine op bloed.
3. Ik behandel deze patiënte met een ijzerpreparaat.
4. **Ik verwijs deze patiënte voor een gastro-intestinale endoscopie.**
5. Ik laat de patiënte terugkomen en laat ze een iFOB test doen

Behandeling van ferriprieve anemie

1. Welke toedieningswijze geniet de voorkeur?
2. **Oraal**
3. Intramusculair
4. Intraveneus

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een normaal menstruerende vrouw onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënte terugkomen en test haar urine op bloed.
3. **Ik behandel deze patiënte met een ijzerpreparaat.**
4. Ik verwijs deze patiënte voor een gastro-intestinale endoscopie.

Bijkomend onderzoek ferriprieve anemie

Nadat ik ferriprieve anemie heb vastgesteld bij een man onderneem ik eerst volgende actie:

1. Ik doe een bijbepaling in het labo voor coeliakie.
2. Ik laat de patiënt terugkomen en test zijn urine op bloed.
3. Ik behandel deze patiënt met een ijzerpreparaat.
4. **Ik verwijs deze patiënt voor een gastro-intestinale endoscopie.**
5. Ik laat de patiënte terugkomen en laat ze een iFOB test doen.

Behandeling van ferriprieve anemie

Welk ijzerpreparaat geniet de voorkeur?

1. Losferron (ijzergluconaat met 80 mg elementair ijzer)
2. Ferricure (ijzerpolysaccharaat met 100 mg elementair ijzer)
3. Fero-Grad 500 (ijzersulfaat met 105 mg elementair ijzer, en ascorbinezuur)
4. **Fero-Gradumet (ijzersulfaat met 105 mg elementair ijzer, zonder ascorbinezuur)**

Behandeling van ferriprieve anemie

Hoe lang behandel ik de patiënt?

1. Zo lang de patiënt klachten heeft.
2. Ongeveer 6 weken
3. Ongeveer 3 maanden
4. **Ongeveer 6 maanden**

Vanop het werkveld casus 1

- **72** jarig **man**, jaarlijkse preventieve bloedname
- Hb **10** g/dl MCV van 96 fL, ferritine:**13** microg/L en serumijzer van 40 microg/dL
- **iFOB**: negatief en **bloedname** binnen een maand gepland voor opvolging gezien pte moeilijk te been

Vanop het werkveld casus 1

- **72** jarig **man**, jaarlijkse preventieve bloedname
- Hb **10** g/dl MCV van 96 fL, ferritine:**13** microg/L en serumijzer van 40 microg/dL
  - Normocytaire ferriprieve anemie
- **iFOB**: negatief en **bloedname** binnen een maand gepland voor opvolging gezien pte moeilijk te been

serumijzer moet hier niet aangevraagd worden

Screeningstool

Gezien leeftijd en geslacht niet zinvol af te wachten: direct doorsturen gaarn GE-specialist

Vanop het werkveld cacus 2

- **33** jarige jonge **dame** met vermoeidheid en hoofdpijn
- Aanvraag algemene bloedname met o.a. **Hb, Hct, MCV, ferritine en serumijzer**.
- Het resultaat geeft een Hb van 11,6 met een verlaagd MCV en ferritine
  - **Ferriprieve microcytaire anemie**
- **Geen** verder onderzoek of bijaanvragen
- Behandeling: **Losferron** wordt gestart, **zonder** duidelijke **follow up**, duur van **3** maanden behandeling

Vanop het werkveld

- 33 jarige jonge dame met vermoeidheid en hoofdpijn
- Aanvr bloedname met o Hct, M serumijzer.
- Het re en Hb van 11,6 met een verlaagd MCV ritine
- eve mic ytaire anemie
- der onde zoek of bijaanvra
- Behan eling: Losferron wordt gestart, zonder duidelijke follow up, duur van 3 maanden behandeling

Serumijzer moet niet routinematig aangevraagd worden

Minder goed verdragen preparaat, voorkeur naar ijzersulfaat (Ferogradumet)

Follow up aangeraden na ongeveer 6 weken

Ideale duur is 6 maanden behandelen



BIJLAGE 10

RICHTLIJN TITEL:	Bone Marrow and Bone Marrow Failure			
	(EMIS 2009)			
	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	Opmerkingen
Onderwerp en doel	1	3	2	te weinig
	2	3	2	te weinig
	3	3	2	te weinig
TOTAAL /21		9	6	35,7% gemiddelde score
Betrokkenheid van belanghebbenden	4	1	1	alleen auteur en oude auteur wordt vernoemd
	5			niet beoordeelbaar
	6	6	5	staat duidelijk vermeld onder en bovenaan
TOTAAL /21		7	6	46,4% gemiddelde score
Methodolgie	7			niet beoordeelbaar
	8			niet beoordeelbaar
	9			niet beoordeelbaar
	10			niet beoordeelbaar
	11			niet beoordeelbaar
	12	3	3	Er werd verwezen naar referenties...
	13	3	3	is geschreven door 1 auteur, zal waarschijnlijk wel gecontroleerd zijn/ worden
	14	1	1	niet vernoemd
TOTAAL /56		7	7	33,3% gemiddelde score
Helderheid en presentatie	15	3	2	niet heel sterk beschreven
	16	3	2	niet heel sterk beschreven
	17	6	6	
TOTAAL /21		12	10	52,4% gemiddelde score
Toepassing	18			niet beoordeelbaar
	19	3	3	niet sterk beschreven
	20			niet beoordeelbaar
	21	4	4	Is ook niet echt op te volgen, wel zou vermeld kunnen worden wat als iemand anemie heeft gehad
TOTAAL /28		7	7	50% gemiddelde score
Onafhankelijkheid van de opstellers	22			niet beoordeelbaar
	23			niet beoordeelbaar
TOTAAL /14				niet beoordeelbaar
Algemeen oordeel		1	1	
Sterk aangeraden				
Aangeraden (met veranderingen)				
Niet aangeraden		x	x	**Is geen echte richtlijn, genomen omwille van wel beschrijving wanneer te denken aan een beenmergaandoening**
Onzeker				

Tabel 1. Beoordeling richtlijn 'Bone marrow and bone marrow failure' 2009 met behulp van AGREE II