

## Richtlijn NVKC Reflexdiagnostiek bij anemie

W.P.H.G. VERBOEKET-van de VENNE<sup>1</sup>, W.P. OOSTERHUIS<sup>1,2,3</sup>, J.F.W. KEUREN<sup>4,5</sup>,  
H.J.L.M. ULENKATE<sup>2,6</sup> en M.P.G. LEERS<sup>1</sup>

In 1994 zijn het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) en de Samenwerkende Artsenlaboratoria Nederland (SAN) in een intentieverklaring overeengekomen “de rationaliteit van het laboratoriumonderzoek door huisartsen te willen bevorderen door het opstellen en implementeren van een landelijk model van een probleemgeoriënteerd aanvraagformulier”. In 1996 werd een akkoord bereikt tussen NHG, NVKC en SAN over de inhoud en verantwoording van dit model (1). Na publicatie van de wetenschappelijke verantwoording (2), is het model verder geactualiseerd en vormgegeven in de Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak (LESA) ‘Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek’ (3). In januari 2012 is de eerste herziening van de LESA verschenen (4).

---

*Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen<sup>1</sup>; Werkgroep Klinische Besliskunde, NVKC<sup>2</sup>; Commissie Kwaliteit, NVKC<sup>3</sup>; Groene Hart Ziekenhuis, Gouda<sup>4</sup>; Zuwe Hofpoort Ziekenhuis, Woerden<sup>5</sup>; ZorgSaam Ziekenhuis, Terneuzen<sup>6</sup>*

Correspondentie: Dr. W. Verboeket-van de Venne, Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Postbus 4446, 6401 CX Heerlen  
E-mail: wvenne@atriumm.nl  
SKMS projectnr. 4123514

Een LESA geeft richtlijnen voor de samenwerking tussen huisartsen en andere beroepsgroepen die in de eerste lijn werkzaam zijn, rekening houdend met de verschillen in taken en verantwoordelijkheden van de verschillende beroepsgroepen. De LESA ‘Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek’ is gebaseerd op 31 aandoeningen en heeft als doelstelling “het optimaal gebruik maken van laboratoriumdiagnostiek door de juiste diagnostiek bij de juiste indicatie te bevorderen en onnodige diagnostiek of het aanvragen van diagnostiek op onjuiste indicatie te voorkómen”. Een van de 31 aandoeningen betreft ‘anemie’.

Bij de vraagstelling ‘anemie’ kunnen aan de hand van een stroomschema automatisch aanvullende testen worden uitgevoerd waardoor de diagnostiek wordt verbeterd (reflexdiagnostiek). Als basis kan hierbij gebruik gemaakt worden van de NHG-Standaard Anemie (5), of een werkwijze die hiervan afgeleid is, zoals beschreven in de LESA ‘Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek’ (4). In de KNOV-standaard ‘Anemie in de verloskundige praktijk’ (6), wordt bij een te laag hemoglobine tijdens de zwangerschap (< 5e percentiel) aanbevolen om ook het MCV te bepalen. Afhankelijk van de MCV-waarde worden al dan niet vervolgcacties ondernomen.

Volgens het standpunt van de interne geneeskunde is het algoritme zoals beschreven in de NHG-Standaard Anemie echter onvolledig en zeer complex (7). Ook vanuit de huisartsgeneeskunde heeft men vraagtekens over de bruikbaarheid van deze standaard (8). Ten slotte is de standaard moeilijk in te passen in de dagelijkse praktijk van een laboratorium. Oosterhuis et al. (9) introduceerden een inhoudelijk en logistiek alternatief stroomschema, waarbij reflexdiagnostiek met betrekking tot anemie eenvoudiger implementeerbaar en uitvoerbaar was voor het laboratorium. Bovendien was het mogelijk om met het voorgestelde stroomschema meervoudige diagnoses te stellen bij een patiënt, dit in tegenstelling tot het algoritme van de NHG-Standaard Anemie. Het beoogde effect van reflexdiagnostiek bij anemie is een snellere diagnostiek en minder belasting voor de patiënt, aangezien met één bloedafname de mogelijke oorzaak van de anemie duidelijk kan worden. Soms is het laboratorium intensiever betrokken bij de interpretatie door de testresultaten te voorzien van commentaar (10).

Tijdens het NVKC-voorjaarscongres van 2010 is een interactieve sessie gewijd aan het thema 'Richtlijnen' (11). Er werd prioriteit gegeven aan het opstellen van een richtlijn voor anemiediagnostiek. Bovendien werd

---

#### 1: minimumnorm

*Bij elk klinisch chemisch (ziekenhuis)laboratorium – dat diagnostiek uitvoert voor de eerste lijn – kan een protocol anemiediagnostiek (cascadeonderzoek) aangevraagd worden.*

---

#### 2: minimumnorm

*Anemiediagnostiek begint met het vaststellen of bevestigen van een verlaagd Hb (d.w.z. het Hb is lager dan de ondergrens van de referentiewaarden, zoals die in het betreffende laboratorium gehanteerd worden).*

---

#### 3: minimumnorm

*Vervolgonderzoek omvat ten minste onderzoek naar de volgende oorzaken van anemie: ijzerebrek, ontsteking/chronische ziekte, nierfalen, en vitamine B12/foliumzuurebrek. De in te zetten testen voor het vervolgonderzoek kunnen per laboratorium verschillen.*

---

#### 4: streefnorm

*Behalve vervolgonderzoek zoals vermeld in norm 3, wordt ook onderzoek ingezet naar de mogelijke aanwezigheid van hemolytische anemie (LDH, haptoglobine), beenmergaandoeningen (differentiatie, reticulocyten) en/of hemoglobinopathie/thalassemie (Hb-elektroforese).*

---

#### 5: streefnorm

*De onderzoeksresultaten van het anemieprotocol worden door een specialist laboratoriumgeneeskunde (klinische chemie) voorzien van interpretatief commentaar en – indien gewenst – van adviezen voor aanvullend onderzoek.*

---

een principebesluit genomen met betrekking tot de wenselijkheid van minimale eisen (normen) in de richtlijn. De belangrijkste reden voor deze richtlijn is de noodzaak voor harmonisatie van anemiediagnostiek met gemiddeld een kwalitatieve verbetering van het onderzoek naar de mogelijke oorzaak van anemie. Een beknopt protocol zal van de meeste laboratoria geen –of slechts een beperkte– aanpassing vragen, zodat er een maximaal draagvlak zal zijn. Dit protocol kan daarmee dienen als norm, en vervolgens worden opgenomen als voorwaarde voor accreditatie.

#### Evaluatie anemieprotocollen eerste lijn

Inventarisatie van anemieprotocollen voor de eerste lijn in Nederland wees uit dat 64% van de laboratoria de mogelijkheid heeft tot het aanvragen van een anemieprotocol (12). In 26% van de laboratoria was geen protocol voorhanden en in 10% van de laboratoria werd geen diagnostiek voor de eerste lijn uitgevoerd.

De protocollen lieten een grote diversiteit aan diagnostische flowschema's zien, variërend van een paar bepalingen tot een uitgebreide analyse van alle mogelijke oorzaken van anemie. Bij 27% van de laboratoria met een anemieprotocol voor de eerste lijn werden de resultaten voorzien van interpretatief commentaar. Deze studie benadrukte de noodzaak voor harmonisatie, en daarmee de wenselijkheid van een NVKC-richtlijn anemiediagnostiek.

#### Normen voor anemiediagnostiek

##### Toelichting bij norm 1-4

Aan de hand van de verschillende diagnostische stroomschema's die in Nederlandse laboratoria gebruikt worden bij de vraagstelling 'anemie', werd een beknopt anemieprotocol samengesteld (13). Bij 90% van de patiënten bij wie een oorzaak van de anemie kon worden aangewezen met het meest uitgebreide protocol, werd met het beknopte anemieprotocol dezelfde conclusie getrokken.

Het beknopte anemieprotocol omvat de volgende testen: Hb, MCV, ferritine, transferrine, transferrineverzadiging, CRP, BSE, vitamine B12, foliumzuur en kreatinine/MDRD (13). De ferritine waarde is beslissend in het algoritme, in plaats van het MCV (zie stroomschema in referentie 13). Wanneer dit algoritme gevolgd wordt, voldoet men aan norm 3 (minimumnorm). Het beknopte anemieprotocol wijkt op twee punten wezenlijk af van het anemieprotocol zoals beschreven in de LESA 'Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek' (4) dat feitelijk gebaseerd is op de NHG-Standaard Anemie (5).

1. Het algoritme van de NHG-Standaard maakt een verdeling op basis van het MCV (microcytair: < 80 fl, normocytair:  $80 \leq \text{MCV} \leq 100$  fl, macrocytair: > 100 fl), terwijl bij het beknopte protocol de ferritineconcentratie centraal staat. Aangezien het overgrote deel van de anemieën normocytair is (86%, bepaald in een patiëntenpopulatie van 423 patiënten

van het Atrium Medisch Centrum Parkstad in Heerlen) worden diagnoses zoals normocytair vitamine B12-deficiëntie gemist, wanneer men een indeling op basis van het MCV aanhoudt (14). Bovendien is het met het algoritme van de NHG-Standaard niet mogelijk om meervoudige oorzaken van anemie op te sporen, iets wat bij maar liefst 14% van de patiënten met anemie wordt gevonden (9).

2. Bepaling van de kreatinine(klaring) is niet opgenomen in de NHG-Standaard. Anemieën veroorzaakt door een verminderde nierfunctie worden hierdoor gemist. Volgens de 'Richtlijn Anemie bij chronische nierinsufficiëntie, voor volwassen patiënten' van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie, dient de diagnose 'renale anemie' overwogen te worden bij een aanzienlijke vermindering van de nierfunctie, én wanneer geen andere oorzaak voor de anemie gevonden kan worden (15). Ook internationale richtlijnen (NKF/KDOQI, NICE/NHS) bevelen anemiediagnostiek aan bij een verminderde nierfunctie c.q. nierfalen (16,17). Onderzoek bij Nederlandse patiënten (9,13) toont aan dat een verminderde nierfunctie, na ijzeregebrek, de meest voorkomende oorzaak voor anemie is (9-13% van alle anemieën).

#### Toelichting bij norm 5

De mogelijkheden om te voldoen aan deze streefnorm zijn met name afhankelijk van het Huisarts Informatie Systeem (HIS), en van de ICT ondersteuning van het laboratorium. Sommige laboratoria hebben aparte testcodes aangemaakt voor interpretatief commentaar. Bij adviezen voor aanvullend onderzoek kan men denken aan herhaling van het onderzoek ter controle, flowcytometrie, Hb-elektroforese, onderzoek naar coeliakie, stollingsstoornissen of beenmergonderzoek.

#### Beoogd effect en maatschappelijke relevantie

Anemie is een veel voorkomende bevinding in de huisartspraktijk. Het aanbieden van een protocol anemiediagnostiek bevordert een snellere diagnostiek en minder belasting voor de patiënt. Dientengevolge zullen patiënten bij wie anemie is geconstateerd adequater behandeld kunnen worden als de oorzaak van de anemie bekend is. Daarnaast is het van belang om cardiale complicaties te voorkómen en eventuele aanwezigheid van gastro-intestinale tumoren sneller op te sporen. Met deze richtlijn wordt beoogd de variatie tussen laboratoria met betrekking tot het aanbieden van anemiediagnostiek te verkleinen.

#### Referenties

1. Smithuis LOMJ, Pekelharing JM, Haan GJH, Rutten WPF, Dijkstra RH. Een landelijk model voor een probleemgeoriënteerd aanvraagformulier voor laboratoriumonderzoek door huisartsen. *Ned Tijdschr Klin Chem.* 1996; 21: 313-314.
2. Smithuis LOMJ, Haan GJH, Laan IR van der, Pekelharing JM, Rikken SAJJ, Rutten WPF. Wetenschappelijke verantwoording van het landelijk model van een probleemgeoriënteerd aanvraagformulier voor laboratoriumonderzoek door huisartsen. *Ned Tijdschr Klin Chem.* 2000; special.
3. NHG/NVVC/SAN. Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek – Actualisering van het landelijk model van

- het probleemgeoriënteerd aanvraagformulier. LESA (Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak) 2006.
4. NHG/NVVC/SAN/NVMM. Rationeel aanvragen van laboratoriumdiagnostiek – Eerste herziening. LESA (Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak) 2012.
5. Wijk MAM van, Mel M, Muller PA, Silverentand WGJ, Pijnenborg L, Kolnaar BGM. NHG-Standaard Anemie (M76). *Huisarts Wet* 2003; 46: 21-29. Rectificatie algoritme *Huisarts Wet.* 2003; 46: 147.
6. Anemie in de verloskundige praktijk – Aanbevelingen voor preventie, diagnostiek en behandeling. *KNOV-standaard* 2010.
7. Gans ROB. De standaard 'Anemie' van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de interne geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003; 147: 1945-1947.
8. Bosch WJHM van den. De standaard 'Anemie' van het Nederlands Huisartsen Genootschap; reactie vanuit de huisartsgeneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003; 47: 1943-1944.
9. Oosterhuis WP, Horst M van der, Dongen K van, Ulenkate HJLM, Volmer M, Wulkan RW. Prospectieve vergelijking van het stroomschema voor laboratoriumonderzoek van anemie uit de NHG-standaard 'Anemie' met een eigen, inhoudelijk en logistiek alternatief stroomschema. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007; 151: 2326-2332.
10. Muusze RG, Versluys CM, Ulenkate HJLM. Successful implementation of an anaemia algorithm using ret-He at ZorgSaam Hospital Zeeuws-Vlaanderen. *Sysmex J Int.* 2008; 18: 44-49.
11. Thelen MHM, Wielders JPM, Oosterhuis WP, Ulenkate HJLM, Ruiters C, Burgers J, Jansen RTP. Symposiumverslag – Vrijdagmiddagsessie 'Richtlijnen' NVKC-congres 2010. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2010; 35: 244-249.
12. Verboeket-van de Venne WPHG, Oosterhuis WP, Kleinveld HA, Leers MPG. Anemieprotocollen voor de eerste lijn in Nederland. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2010; 35: 111.
13. Verboeket-van de Venne WPHG, Keuren JFW, Oosterhuis WP, Leers MPG. Diagnostische waarde van een beknopt anemieprotocol gebaseerd op tien laboratoriumparameters. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2011; 36: 275-276.
14. Oosterhuis WP, Niessen RW, Bossuyt PM, Sanders GT, Sturk A. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000; 60: 9-18.
15. Richtlijn Anemie bij chronische nierinsufficiëntie, voor volwassen patiënten. Nederlandse Federatie voor Nefrologie 2009 (update 2010).
16. National Kidney Foundation (NKF)/KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47 (Suppl. 3): S1-S146.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)/NHS. Anaemia management in people with chronic kidney disease. London: February 2011.
18. Bouma M, Burgers J, Drost B, den Elzen WPI, Luchtman T, Oosterhuis WP, Woutersen-Koch H, van Wijk M. NHG-werkgroep Anemie. NHG-standaard Anemie (eerste herziening). *Huisarts Wet.* 2014; 57: 528-536.

#### Nawoord

De werkgroep Klinische Chemometrie (nu Klinische Besliskunde) heeft in eerste instantie aanleiding gezien voor het ontwikkelen van de NVKC Richtlijn Reflexdiagnostiek bij anemie, vanwege de NHG-Standaard Anemie (5) en het daarin beschreven beslisschema. Eerder was geprobeerd om dit schema te automatiseren, zodat de huisarts alleen de aanvraag 'anemie-protocol' zou hoeven te doen en het laboratorium de verdere afwikkeling van het schema kon uitvoeren. Dit bleek echter niet eenvoudig te realiseren. Ten eerste

was het schema erg complex, en ten tweede dekten het schema niet alle mogelijkheden. Dit is met een onderzoek onderbouwd (9), waarbij het NHG-schema werd vergeleken met een alternatief schema. Kernpunten van het alternatieve schema waren het vereenvoudigen van het schema – rekening houdend met de organisatie van het laboratorium – en het verlaten van de MCV-bepaling als sturend element in het schema. Dit laatste was mede ingegeven door eerder systematisch literatuuronderzoek, waarmee de beperkte waarde van de MCV-bepaling in de diagnostiek van vitamine B12 deficiëntie werd aangetoond (14). Later werd onderzoek gedaan naar het gebruik van anemieprotocollen in Nederlandse laboratoria, zoals deze werden aangeboden aan de eerste lijn. Hieruit bleek een grote diversiteit, waarmee de wenselijkheid van een richtlijn om de praktijkvariatie terug te dringen, voldoende werd aangetoond (12). Op basis van deze inventarisatie werd een aangepast schema voorgesteld, dat gevalideerd werd op basis van een historische database (13).

Inmiddels was in 2008 subsidie aangevraagd bij de SKMS om een richtlijn te ontwikkelen. De opvattingen zoals in voorgaand onderzoek ontwikkeld, hebben in deze richtlijn een weerslag gevonden. Er is voor

gekozen om geen sluitend protocol op te leggen, maar ruimte te laten voor invulling volgens lokale inzichten, waarbij alleen randvoorwaarden zijn aangegeven. De richtlijn Reflexdiagnostiek bij anemie is in 2012 tijdens de algemene ledenvergadering van de NVKC aangenomen. Deze NVKC richtlijn is in 2012 mede aanleiding geweest voor de NHG om de Standaard Anemie te herzien. Op verzoek van de NHG was de NVKC in de werkgroep vertegenwoordigd in de persoon van Wytze Oosterhuis. De herziene NHG-Standaard is in juli 2014 geaccordeerd en gepubliceerd (18). In deze standaard is duidelijk afstemming gezocht met de NVKC richtlijn. De huisarts wordt de keuze gelaten zelf de diagnostische stappen te doorlopen, of volgens protocol het laboratorium het schema af te laten werken, waarbij de NHG de NVKC richtlijn onderschrijft. Er zijn belangrijke overeenkomsten tussen de richtlijnen: de diagnostiek is gericht op dezelfde diagnoses en de MCV-bepaling wordt niet meer als sturend element beschouwd. Bovendien heeft de bepaling van MMA (methylmalonzuur) een belangrijke positie gekregen in de diagnostiek van vitamine B12 deficiëntie. Hiermee zijn belangrijke stappen gezet in de harmonisatie en afstemming van de anemiediagnostiek voor de eerste lijn.