

7.12.2. Anemie

Dit is een daling van het totale volume van rode bloedcellen in de circulatie. Deze red cell mass bedraagt gemiddeld 28-35 ml/kg bij mannen en 23-30 ml/kg bij vrouwen. Aangezien het totaal bloedvolume meestal normaal blijft, is de concentratiedaling van rode bloedcellen een goede maat voor de daling van de totale hoeveelheid rode bloedcellen.

1. Initiële diagnostische benadering

1.1. Volgende onderzoeken zijn essentieel

- Compleet, formule, trombocytenaantal, reticulocyten (cfr. gecorrigeerde reticulocytose) en morfologie van de rode bloedcellen op een uitstrijkje (fragmentocyten, sferocyten, enz.), Coombs.
- Volledig urine-onderzoek met telling van witte en rode bloedcellen, opsporen van proteïnurie (eventueel Bence-Jones) en bepaling bilirubine en urobiline in urine.
- Nierfunctietest, glucose, leverfunctie, elektroforese, bilirubine (tot + dir), haptoglobine, CRP.
- LDH, Fe en IBC, ferritine, Vitamine B12, foliumzuur in serum en rode bloedcellen, Coombs + haptoglobine.
- Faeces: bloed en parasieten opsporen, kleurevaluatie.
- Tenzij duidelijk ijzergebrek of vitamine B12- of foliumzuurdeficiëntie, steeds crista punctie, eventueel botboorbiopsie.

1.2. Differentieel diagnostiek

Met de rode bloedcel indices (MCV, MCH, MCHC) kan men de anemie catalogeren als:

- Macrocytair (MCV > 96 fl = femtoliter) en hyperchroom (MCH > 32 pg = picogram)
- Normocytair en normochroom.
- Microcytair (MCV < 76 fl) en hypochroom (MCH < 27 pg)

Nota:

Maat voor absolute reticulocytose:

- gecorrigeerde reticulocytose = reticulocytose patiënt x $\frac{\text{Htc patiënt}}{0,45}$
- absolute reticulocytose (nl. : $\pm 90 \times 10^9/L$).

2. Verschillende vormen

2.1. Macrocytaire anemieën

2.1.1. Hoge reticulocytose

- Behandelde megaloblastische anemie.
- Hemolytische anemie (cfr. infra).
- Post-hemorragisch (cfr. infra).

2.1.2. Normale of lage reticulocytose

- Beenmerg vertoont megaloblastische kenmerken:
 - Foliumzuurdeficiëntie.
 - Vitamine B12 deficiëntie.
 - Stoornissen DNA synthese: aangeboren (zeldzaam).
 - Medicamenteus: vooral cytostatica.
 - Myelodysplasie.
- Beenmerg zonder megaloblastische kenmerken:
 - Leverlijden: cirrhose uitsluiten.
 - Myxoedeem: schildklier testen.
 - Hypoplastische anemie: botbiopsie.
 - Verworven sideroblastische anemie: botbiopsie + chromosomen.
 - Alcohol consumptie (frequentste oorzaak) (triglyceriden, gamma GT).

2.2. Normochrome en normocyttaire anemieën

2.2.1. Hoge reticulocytose

- Hemolyse (cfr. infra).
- Bloedverlies.

2.2.2. Normale of lage reticulocytose

- Beenmergpunctie zonder bijzondere afwijkingen
 - Chronische inflammatie (endocarditis, reumatoïde artritis, enz.).
 - Leverziekte (o.a. cirrhose).
 - Nierziekte.
 - Endocrinologische pathologie (schildklierlijden, panhypopituitarisme, hypocorticisme, e.a.).
 - Beginnende ferriprive anemie.
- Beenmergpunctie wijzend op
 - Dyserythropoïese, myelodysplasie.
 - Hypoplastische anemie.
 - Merginvasie: metastasen, leukemie, myelofibrose en sclerose.

2.3. Hypochrome microcytaire anemieën

2.3.1. Lage ijzerreserves

- Ferriprive anemie.

2.3.2. Normale tot verzadigde ijzerreserves

- Thalassemie, hemoglobinopathieën.
- Loodintoxicatie.
- Chronische inflammatie.
- Sideroblastische anemieën:
 - Verworven: idiopathische, medicamenteus.
 - Congenitaal.

3. Megaloblastische anemie

3.1. Verdere differentiëring van megaloblastische anemie

- Dieet-anamnese.
- Gastroscopie en biopsie.
- (Maagzuursecretiebepaling en gastrine-dosage.)
- Weefselantistoffen bepalen: anti-parietaalcellen, anti-intrinsieke factor.
- Gemodificeerde Schillingtest. (momenteel niet meer beschikbaar)
- Methylmalonzuur (MMA), homocysteïne (HC) in twijfelachtige gevallen: MMA en HC verhoogd in Vit B12 tekort, alleen HC verhoogd in foliumzuurdeficiëntie

3.2. Indeling

3.2.1. Vitamine B12 deficiëntie

- Pernicieuze anemie, maagresectie, inerte intrinsiek factor, maagcorrosie.
- Bacteriële overgroei, ileale pathologie, parasieten, malabsorptie door medicatie: geen correctie van de Schillingtest na intrinsiek factor.

3.2.2. Foliumzuurdeficiëntie

- Zwangerschap, groeiperiode.
- Verhoogde "red cell turnover": bv. hemolyse.
- Malabsorptie in jejunum:
 - tropische spruw
 - glutenenteropathie
- Dieetfouten (vooral ouderlingen).
- Medicamenteus bv. anti-epileptica, cotrimoxazole, diuretica, pil, cytostatica.
- Alcohol.

3.3. Behandeling

3.3.1. Vitamine B12 deficiëntie

Vitamine B12 1000 µg/d I.M. of subcutaan (trombopenie) gedurende 5 dagen, dan 1x per week gedurende 4 weken; nadien vitamine B12 1000 µg/maand, levenslang, indien perniciososa. Cyanocobalamine kan bij ouderen ook magistraal per os worden voorgeschreven aan 1000 – 2000 µg/dag.

Vóór starten van de behandeling:

- Eerst:
 - s Fe, transferrine-saturatie en ferritine, vitamine B12 en foliumzuur bepalen.
 - Reticulocytose.
 - Kaliëmie.
 - LDH.
- Geen bloedtransfusie tenzij belangrijke cardiovasculaire symptomen. Na het starten dagelijks: complet, reticulocyten, LDH en kaliëmie (cave: ritmestoornissen) bepalen, en associëren ijzerpreparaat tenzij verhoogde ijzerreserve.

3.3.2. Foliumzuurdeficiëntie

- Foliumzuur 5 mg/d tot correctie van anemie en onderliggende oorzaak. Ijzersubstitutie tenzij verhoogde ijzerreserve.
- Voorzorgen: cave hypokaliëmie.

4. Hemolytische anemie

4.1. Verdere differentiëring van hemolytische anemie

- Stollingsset met fibrinogeen, fragmentocyten.
- Directe Coombsreactie (breed spectrum, anti-Ig, anti-complement), koude agglutinines en eventueel titer
- Haptoglobine.
- Immunologische status:
 - immuunglobulines + agarelectroforese.
 - Complement fracties +immuuncomplexen.
 - Weefselantistoffen: DNA, ANF.
 - LE-fenomeen.
- Hemoglobininurie, hemosiderinurie.
- Looddosage in bloed en urine.
- Dikdruppel bij verblijf in tropen.
- Virusantistoffen..
- Mycoplasma-antistoffen.
- Osmotische fragiliteit en autohemolyse bepaling.
- CD55/59/Sucrolyse en Ham-test.
- Botboorbiopsie.
- Intracellulaire enzyme bepaling en Hb-electroforese.
- Uitsluiten van maligniteiten.
- Opsporen Von Willebrand multimeren
- ADAMTS 13 en auto-inhibitoren bij vermoeden TTP/HUS

4.2. Indeling

4.2.1. Aangeboren hemolytische aandoeningen

- Membraandefecten: sferocytose.
- Enzymedefecten: bv.G-6-PDH deficiëntie, PK-deficiëntie.
- Hemoglobine-afwijkingen : thalassemie, sikkelcelanemie.
- Porfyrieën.

4.2.2. Verworven hemolytische aandoeningen

- Intrinsieke afwijkingen: paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie.
- Extrinsieke afwijkingen:
- Mechanische hemolyse:
 - march hemoglobinurie
 - traumatische cardiale hemolyse
 - microangiopathische hemolyse (o.a. TTP, HUS).
- Chemische of fysische factoren:
 - medicatie (paracetamol, cisplatinum)
 - toxische agentia (nitrieten, chloraten)
 - brandwonden
 - hyperbare zuurstof
- Infectieuze factoren: hemolyse door micro-organismen.
- Immuun gemedieerde hemolyse:
 - warme antilichamen
 - koude antilichamen
 - medicatie geïnduceerde hemolyse
- Hypersplenisme.

4.3. Behandeling

4.3.1. Microangiopathische hemolyse door TTP of HUS

- Steeds onmiddellijk starten met therapeutische plasma-exchange met fresh frozen plasma als substitutievloeistof
- Zo niet onmiddellijk plasmaferese beschikbaar: plasma-infusen.
- Eventueel associëren van corticosteroiden.
- Rituximab 375 mg/m²/week gedurende 4 opeenvolgende weken
- Immunosuppressiva (o.a. Cyclofosfamide).
- Vincristine
- Splenectomie

4.3.2. Immune hemolytische anemieën

- Warme auto-immune hemolytische anemie (AIHA):
Acuut
 - Indien zware symptomatologie: Solumedrol 1 g i.v./d gedurende 3 dagen, gevolgd door transfusie (eventueel 0 negatief),
 - Medrol 2 x 32 mg/d, remissie bij: 80 % idiopathische AIHA, 50 % secundaire AIHA.
 - Indien hiermee geen remissie is, is splenectomie aangewezen
 - Mogelijk alternatief voor splenectomie: rituximab 375 mg/m²/week gedurende 4 opeenvolgende weken
 - Eventueel immunosuppressiva indien nog geen remissie bv. Imuran (100 mg/d) eventueel te verhogen na 6 weken tot verbetering of tot er tekens van mergonderdrukking zijn.
 - Immunglobulinen, danatrol, Cyclosporine A.
- **Chronisch**
 - Indien remissie bereikt wordt kunnen de steroïden progressief afgetemperd worden. Soms is er een onderhoudsbehandeling aangewezen. Indien de onderhoudsdosis Medrol meer dan 16 mg/d bedraagt, is splenectomie te overwegen.
 - Meestal is foliumzuur supplement noodzakelijk (5mg/d).

N.B.: Indien bloedtransfusie noodzakelijk is, mogen enkel packed cells gegeven worden en dient de kruisproef met indirecte Coombs en enzymtechnieken te gebeuren. Eventueel laten voorafgaan door Solumedrol 1 g I.V./30'.

- Koude AIHA:
 - Cold hemagglutinin disease (CHAD):
 - Bescherming tegen koude.
 - Steroïden en splenectomie zijn meestal weinig efficiënt - immuno-suppressiva en plasmaferese verlagen de IgM-titer.
 - Rituximab 375 mg/m²/week gedurende 4 opeenvolgende weken
 - De cross-match dient op 37°C te gebeuren en bloed en -derivaten dienen op lichaamstemperatuur gebracht te worden (on-line bloedverwarmer).
 - Paroxysmale koude hemoglobinurie:
 - Eventueel syfilis behandelen.
 - Koude vermijden.
 - Steroïden zijn meestal inefficiënt.
 - Medicamenteuze immuun-hemolytische anemie (IHA):
 - Stoppen van de medicatie volstaat meestal.
 - Soms is bloedtransfusie noodzakelijk. Bij penicilline-type IHA zullen de getransfundeerde rode bloedcellen een normale levensduur hebben, terwijl bij innocent bystandertype ze meestal snel afgebroken worden. Bij deze laatste en het methyldopatype zijn er vaak moeilijkheden met de kruisproef en is het vinden van compatibel bloed moeilijk.

5. FERRIPRIEVE ANEMIE

5.1. Verdere differentiëring

- Serum Fe; Transferrinesaturatie; Ferritine; FEP; IJzerkleuring op beenmerg.
- Onderliggende maligniteiten uitsluiten! (gastro-enterologisch, gynecologisch).
- Faeces occult blood, parasieten.
- Gyneco consult.
- Gastro-coloscopie (angiodysplasie) - Enteroscopie.
- 51Cr- RBC lekkage.
- Meckelscan.
- Dieetfouten (thee?) corrigeren. Medicatie corrigeren (bv. acetylsalicylzuur).

5.2. Behandeling

- Best behandelen met voldoende peroraal ijzer. bv. Losferon of Ferrogradumet 2 à 3 co/d gedurende minstens 3 maanden.
- Intraveneus ijzer: Venofer 100 mg Fe-hydroxyde sucrose complex. Startdosis: 200 mg Venofer per week gedurende 5 weken. Daarna eventueel verder met 200 of 300 mg/week zo onvoldoende respons. Te berekenen ijzertekort in mg: (tekort aan Hgb in g/dl gedeeld door 4) x 1000
- Eventueel intra-musculaire toediening, bv. Ferrum Hausman (100 mg per ampoule). IJzernood: 250 mg/g Hb beneden normale of benodigde mg Fe I.M. = (Normaal Hb- Patiënt Hb) x lichaamsgewicht x 4,5.

6. LOODINTOXICATIE

6.1. Klinisch

- Remming hematopoïese.
- Motorische polyneuritis.
- Loodkolieken.
- Loodzoom.

6.2. Laboratorium

- Verhoging lood in bloed (ref. waarden: 0-35 µg/dl en 0-30 µg/dl).
- Verhoging urinaire ALA:(delta-aminolevulinezuur)-excretie (ref. waarden: 1,3-7,0 mg/24 u).
- Verhoging urinaire coproporfyrine-excretie (ref. waarden: 0-130 µg/24 u).
- Verhoging RBC-protoporfyrine-concentratie (ref. waarden: 150 - 1000 µg/L). FED-test

6.3. Behandeling

- Onderbreking contact met lood
- DMSA (dimercapto succinic acid): 10 mg/kg, 3x/d gedurende 5 dagen (magistraal), daarna 10 mg/kg 2x/dg gedurende 2 weken. In minder uitgesproken gevallen 2x500 mg/d gedurende 2 weken. Vitamine C (1000 mg/d) kan nuttig zijn.

7. APLASTISCHE ANEMIE

7.1. Patiënt criteria voor "Severe Aplastic Anemia" en "Very Severe Aplastic Anemia"

7.1.1. Severe Aplastic Anemia (SAA)

- BM biopsie < 25% van normale cellulariteit
- OF
- BM biopsie < 50% van normale cellulariteit waarin < 30% van de cellen hematopoïetisch zijn en tenminste 2 van de volgende aanwezig zijn in perifeer bloed:
 - Absoluut reticulocytenaantal < 40000/µL
 - ANC < 500/µl
 - Bloedplaatjes < 20000/µL

7.1.2. Very Severe Aplastic Anemia (vSAA)

- Idem als SAA maar ANC < 200/µL

7.2. Voorbereiding Behandeling

- HLA-typering van familieleden (én patiënt), ook met het oog op eventuele plaatjestransfusies.
- HLA-cross-match en HLA-antistoffen.
- Patiënten dienen opgenomen in isolatiekamers.
- Decontaminatieprotocols opstarten.
- Diepe veneuze catheter of Hickman-catheter.
- Steeds bestraalde bloedprodukten.

7.3. Transplantatie

Steeds beenmerg- of stamceltransplantatie overwegen bij jonge patiënten. Indien beslissing tot transplantatie: zo snel mogelijk.

7.4. Medicamenteuze behandeling

7.4.1. Cyclosporine + ATG combinatie

- Cyclosporine
 - Start dosis 3 mg/kg/2x per dag.
 - Cyclosporinespiegel houden tussen 250 - 350 µg/L.
- Rabbit ATG - Fresenius, 100 mg. (amp.)
 - Klaarleggen op kamer: Solumedrol 1 g, Phenergan 1 amp., Dolantine 1 amp., Adrenaline 1 amp., SOPP 400 ml, 1 Mayo Canule in de buurt.
 - Bloedplaatjes > 50 x 10⁹/l, zoniet bloedplaatjestransfusie net voor starten van rATG, controle opbrengst na 1 uur.
 - Cave anafylactische reactie. :testdosis ATG ID 0,1 ml konijnenserum verdund 1-/1000 in NaCl 0,9 % binnenzijde voorarm (cave papelvorming en/of erytheemvorming), min. 2 u voor starten van rATG. Reactie aflezen na 15'. Positieve reactie = erytheem + papel (min. 1 cm doormeter). Bij reactie corticosteroïden associëren en/of antihistaminica.
 - Te bespreken met supervisie: 30' - 60' voor starten van rATG infuus: ½ amp. Phenergan I.V. (of antihistaminicum, bv. 1 co Zyrtec p.o.).
 - Dosis rabbit ATG (Fresenius): 5 mg/kg lichaamsgewicht in 500 ml NaCl 0,9 % over 8 uur (pomp). Beschikbare vorm: 100 mg/amp.
 - Gedurende 15' na begin van de therapie controle van de bloeddruk, pols om de 5', nadien om het uur BD, pols, t^o.
 - Dagelijkse toediening gedurende 5 dagen te plannen, zonodig te verlengen (advies supervisie). Bij goede tolerantie parametercontrole eerste uur om de 30', later om het uur.
 - Controle van glycemie, zonodig urinesediment, complement, circulerende immuuncomplexen, nierfunctie.
 - Cave serum sickness, optredend na 7 à 10 dagen.
- Rabbit ATG -Thymoglobuline, Merieux, 25 mg. (amp.)
 - Toediening cfr. supra.
 - Dosis: 1,25 - 2,5 mg/kg/d.
- Paarden ATG behandeling:
 - Lymphoglobuline, Merieux ,100 mg. (amp.)
 - Cfr. rabbit ATG.
 - Dosis: 1 amp/5 kg lichaamsgewicht.
 - Toedienen indien reeds vroeger behandeling met rabbit ATG.

7.4.2. Steroïden

- Solumedrol: 5 mg/kg/d I.V. D1 - D4 (over 4 giften).
4 mg/kg/d I.V. D5 - D8 (over 4 giften).
- Medrol p.o: 2 mg/kg/d D9 - D14.
1 mg/kg/d D15 - D21.
0,5 mg/kg/d D22 - D28.
0,2 mg/kg/d D29 - D60 (daarna stop).

7.4.3. Oxymetholone (Synasteron)

1x per dag 2,5 mg/kg (cave leverfunctie/levertumoren).

8. Behandeling van vaso-occlusieve crisissen van sikkelcelanemie

- Supportief: pijnbestrijding (dipidolor, morfine, pethidine), adequate oxygenatie, infectiebestrijding.
- Verdunning: gluc. 5 % infusen, eventueel DDAVP nasaal.
- Pentoxifylline (Torental): 3 x 400 mg/d P.O., zeldzaam I.V.
- Bij priapisme, neurologische verwikkelingen of andere zware vaso-occlusie moet wisseltransfusie overwogen worden.
- Overweeg beenmergtransplantatie.
- Hb F verhogende behandelingen: Hydrea (minimaal 1 g/dag).
- Hypertransfusieprogramma's.
- Nootropil 20 gram/dag (niet bewezen)

9. HET GEBRUIK VAN ERYTROPOÏETINE BIJ CHRONISCHE AANDOENINGEN (zie ook Hoofdstuk: Supportieve zorgen voor terugbetalingscriteria)

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat het gebruik van EPO, bij vele chronische aandoeningen die gepaard gaan met anemie, kan leiden tot verbetering van de bloedarmoede en de levenskwaliteit. Tot recent werd echter alleen bij graad 3 tot 4 anemie (Hb < 8 g/dl) behandeling met transfusie ingesteld. Momenteel zijn er echter aanwijzingen dat de hemoglobine-stijging waarbij een optimale toename in levenskwaliteit waargenomen wordt, tussen de 11 en 12 g/dl ligt.

Bij **laagrisico-MDS** is EPO één van de therapeutische opties bij patiënten (voornamelijk refractaire anemie met of zonder ringsideroblasten). Bij 15 tot 20 % van de patiënten is er een respons op EPO, doch meestal bij niet-transfusieafhankelijke patiënten en bij dosissen van meer dan 450 IU/kg per week. Bijkomende gunstige factoren voor respons zijn serum Epo dosage van minder dan 200mE/ml en een vrouwelijk geslacht. In combinatie met granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) wordt ook een betere respons gezien. Gezien de tekortkomingen van de huidige behandelingsopties voor MDS moeten patiënten bij voorkeur in klinische studies behandeld worden.

Platinum-geïnduceerde anemie is een gekende nevenwerking die bij 9 – 40 % van patiënten tijdens behandeling met chemotherapie voorkomt. Cisplatin oefent niet alleen een onderdrukkend effect uit op de hemopoïese, maar tevens op de endogene erythropoïetineproductie. Daardoor ontstaat een absolute EPO-deficiëntie met anemie tot gevolg die antwoordt op EPO toediening. EPO is inmiddels algemeen aanvaard voor de behandeling van bestaande Cisplatin-geïnduceerde anemie.

Anemie geassocieerd met lymfomen en andere hematologische maligniteiten:

De effectiviteit van EPO bij patiënten die chemotherapie krijgen voor myelomen en lymfomen werd reeds in verschillende gerandomiseerde studies bewezen.

Kanker patiënten met een ontoereikende EPO respons ten opzichte van de anemie hebben dus de grootste kans op respons tijdens EPO-therapie. Voldoende beenmergreserve speelt uiteraard ook een rol.

Aanbevolen richtlijnen voor kankerpatiënten met anemie die chemotherapie krijgen:

Identificeer patiënten met een hoog risico voor transfusie:

- Hb < 11 g/dl
- Performance status < 2
- Lymfocytenaantal < 700/ μ l
OF
- Patiënten met 1 – 2 g/dl daling in hemoglobine na eerste chemotherapeutische kuur.

Bepaal endogene erythropoïetine dosage en indien serum-EPO < 100 mE/ml, vang de therapie aan met de toediening van rHuEpo 30.000 IE subcutaan een keer per week (450 IE per kg lichaamsgewicht per dosis).

Na twee weken, monitoring van voorspellende factoren voor non-responders:

- Geen stijging van HB waarden (< 0,5/dl van basislijn)
- Geen reticulocytstijging (<40.000/ml)
- Serum ferritin > 400 μ g/L
- Geen stijging van serum transferrine receptor waarde

Indien meer dan twee van bovengenoemde factoren aanwezig zijn, stop therapie.

Indien slechts een factor aanwezig is: Voortzetten gedurende 2-4 weken aan dubbele dosis

- Monitor respons om de 2 weken
- Indien hemoglobine >13g/dl stop
- Herstart aan 75% van dosis als hemoglobine <12g/dl

Indien er een respons aanwezig is, wordt rHuEpo aan de standaarddosis doorgegeven. Indien de hemoglobine met meer dan 1,3g/dl stijgt binnen de twee weken, is een dosisreductie aangewezen.

Een aanvalsbehandeling wordt gedurende maximum 8 weken gegeven. Indien dan de hemoglobine met >1 g/dl gestegen is ten opzichte van de beginsituatie *zonder transfusie* wordt de behandeling gedurende maximaal 8 weken verder gezet.

Criteria voor ijzertherapie in de aanvangsfase van therapie met rHuEPO:

- a. Overweeg ijzertherapie bij alle patiënten behalve diegene met parenchymateuze ijzerstapeling (hoog serum ijzer en transferrine saturatie). Een hoog serum-ferritinegehalte kan ook veroorzaakt worden door ontsteking of leverschade en duidt niet noodzakelijk op ijzerstapeling.
- b. Anemische patiënten zonder evidentie voor ijzerstapeling moeten dagelijks 200 mg elementair ijzer innemen (900 mg ijzersulfaat) gedurende de eerste 4-6 weken van de therapie met Epo.
- c. Patiënten met een functionele ijzerdeficiëntie (serumijzer < 50 μ g/dl en transferrine-saturatie < 20 %) zijn potentiële kandidaten voor intraveneuze ijzertoediening. Let op criteria voor terugbetaling