

CAT
Critically Appraised Topic

Preoperatief bloedmanagement en de parameters van het reticulocytenkanaal

Auteur: Marie Stockman

Supervisors: dr. Ann Hendrickx en dr. Veerle Peeters

Datum: 07/09/2021

CLINICAL BOTTOM LINE

Hoewel bloedtransfusie een levensreddende therapie kan zijn bij patiënten met ernstige anemie of een actieve bloeding, stelt dit de patiënt evenzeer bloot aan meerdere veiligheidsrisico's en vormt dit bovendien een grote kost voor de maatschappij. Bijgevolg kennen restrictievere transfusierichtlijnen de laatste jaren een opmars in de medische wereld en werd het concept 'Patient Blood Management' (PBM) in het leven geroepen. PBM is een multidisciplinaire en patiëntgerichte strategie die de focus legt op het eigen bloed i.p.v. allogeen bloed met de ambitie het aantal bloedtransfusies wereldwijd terug te dringen.

Optimaliseren van de erythropoëse van de patiënt vormt de eerste van de drie pilaren van PBM. Diagnosticeren en behandelen van preoperatieve bloedarmoede maakt hier integraal deel van uit. Verschillende goed gekende laboratoriumparameters kunnen bijdragen tot de diagnose en het anemiemanagement zoals hemoglobine, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), rode bloedcellen, reticulocyten, ferritine, transferrine saturatie, vitamine B12 (vit B12) en foliumzuur. Echter ook minder gekende rode bloedcel indices van het reticulocytenkanaal (RET kanaal) van de automatische celteller Sysmex kunnen nuttig zijn. In dit werkstuk beschrijven we zowel kwantitatieve parameters zoals reticulocyten productie index (RPI) en immature reticulocyten fractie (IRF) als kwalitatieve parameters waaronder reticulocyten hemoglobine equivalent (RET-He) en het percentage hypochrome rode bloedcellen (Hypo-He).

De tweede pilaar van PBM behandelt het minimaliseren van bloedverlies o.a. door hemostatische technieken zoals bloeddrukcontrole en bloedstolling bevorderende middelen. De derde pilaar is gericht op het beoordelen en optimaliseren van de tolerantie van de patiënt voor anemie.

Laboratoriumgeneeskunde kan kennis en ervaring aanbrengen bij de aanpak van alle pilaren van PBM. In deze paper zullen wij ons voornamelijk toeleggen op het preoperatief onderdeel van de eerste pilaar. Een leidraad voor het diagnosticeren en behandelen van preoperatieve anemie wordt aangereikt.

TABLE OF CONTENTS

Clinical bottom line	1
Table of contents	2
Abbreviations.....	3
Clinical/Diagnostic scenario	4
Questions.....	7
Search terms	7
Relevant Evidence	7
Appraisal.....	10
1: Welke kwantitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn diagnostisch zinvol bij anemie?	
2: Welke kwalitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn diagnostisch zinvol bij anemie?	
3: Wat is een correct diagnostisch stappenplan bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?	
4: Wat is een correcte behandelingsstrategie bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?	
To Do/Actions	15
Attachments	16
1: Algoritme voor diagnose en therapie van preoperatieve anemie	
2: Terugbetalingscriteria RIZIV IV ijzertherapie en rHuEPO	

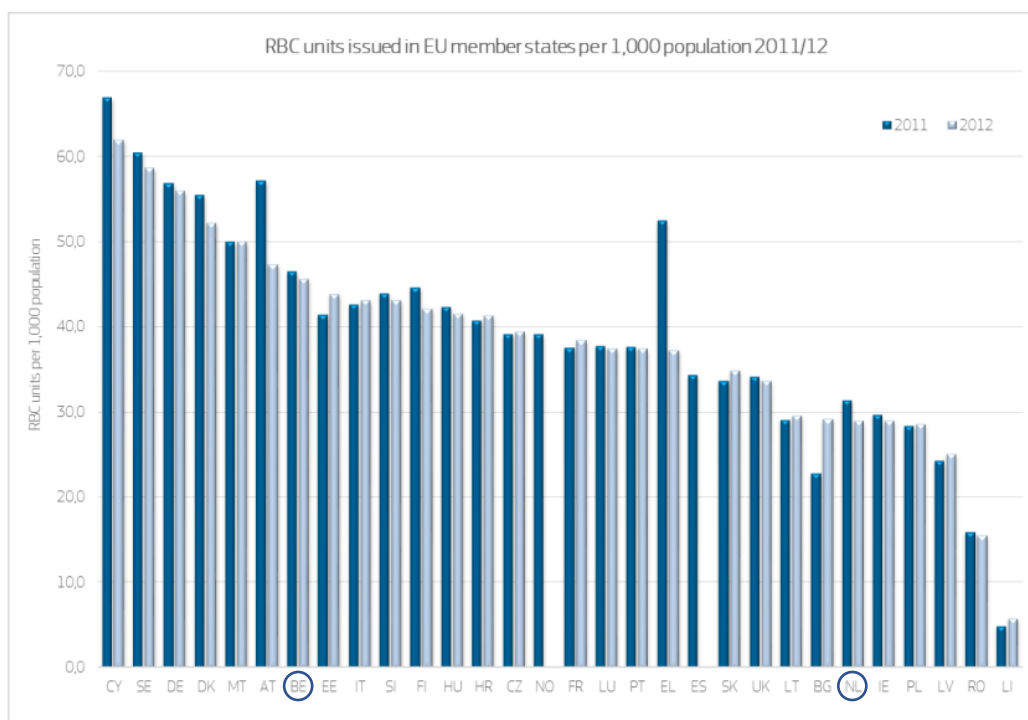
ABBREVIATIONS

BeQuinT: Belgian Quality in Transfusion
Cofo: complet formule
CRP: C-reactief proteïne
CVA: cerebrovasculair accident
Delta-He: delta hemoglobine
DNA: desoxyribonucleïnezuur
EPO: erytropoëtime
FSC: forward scatter
HFR: high-fluorescence reticulocytes
HYPER-He: percentage hyperchrome rode bloedcellen
HYPO-He: percentage hypochrome rode bloedcellen
IRF: immature reticulocyten fractie
IV: intraveneus
LDH: lactaatdehydrogenase
LFR: low-fluorescence reticulocytes
MCH: mean corpuscular hemoglobin
MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV: mean corpuscular volume
MDS: myelodysplastisch syndroom
MFR: medium-fluorescence reticulocytes
M/H ratio: microcytaire rode bloedcellen %/Hypo-He %
PBM: Patient Blood Management
PC: packed cells
PLT: platelets/bloedplaatjes
PO: per os
POCT: point-of-care testing
RBC: rode bloedcel
RBC-He: hemoglobineconcentratie in de rode bloedcel
RET-He: reticulocyten hemoglobine equivalent
RET kanaal: reticulocytenkanaal
rHuEPO: recombinant humaan erytropoëtime
RNA: ribonucleïnezuur
RPI: reticulocyten productie index
SFL: side fluorescence light
Vit B12: vitamine B12 (cobalamine)
WHO: world health organisation/wereldgezondheidsorganisatie

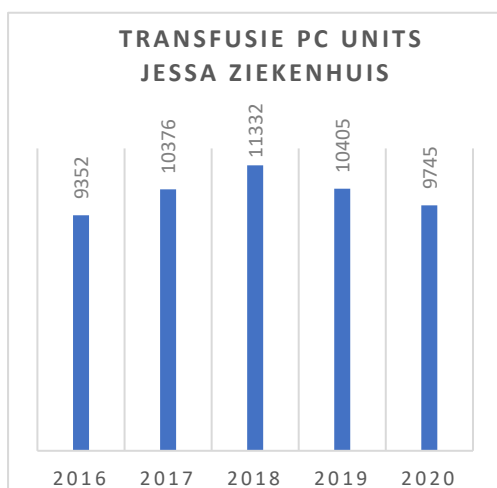
Anemie wordt gedefinieerd door de wereldgezondheidsorganisatie (WHO) als een hemoglobine lager dan 13 g/dl bij mannen en lager dan 12 g/dl bij vrouwen. Het is een frequente diagnose maar de gerapporteerde prevalentie is sterk afhankelijk van de populatie en het studydesign^(1,2). Muñoz et al. analyseerde data van 3342 patiënten voorafgaand aan majeure electieve chirurgie. De *overall* prevalentie was 36 % met variatie naargelang het geslacht en het type ingreep⁽³⁾.

Anemie kan een brede waaier van symptomen veroorzaken zoals lethargie, bleekheid van de mucosa en de huid, dyspneu, tachycardie en verwardheid. De ernst van de symptomen is afhankelijk van de cardiopulmonale reserve van de patiënt en de snelheid waarmee de bloedarmoede ontstaan is.

Bloedtransfusie is een veelvuldig toegepaste therapie bij patiënten met ernstige anemie. In de Europese Unie ontvangen meer dan 5 miljoen patiënten samen meer dan 24 miljoen eenheden erythrocytenconcentraten per jaar⁽⁴⁾. Nationale en internationale cijfers bewijzen dat er veel variabiliteit is in frequentie van transfusie tussen verschillende ziekenhuizen en verschillende landen, wat de nood aan standaardisatie en duidelijke richtlijnen onderstreept. In 2011 en 2012 werden in België 40 à 50 units packed cells (PC) per 1000 inwoners toegediend. Nederland scoort beter op vlak van restrictieve transfusie met ongeveer 30 units PC per 1000 inwoners per jaar gedurende dezelfde periode. PBM strategieën zijn aldaar reeds jaren geïmplementeerd⁽⁵⁾.



Figuur I Transfusie PC units per 1000 inwoners per jaar in Europese landen⁽⁵⁾



In het Jessa Ziekenhuis in Hasselt was er de laatste jaren een lichte toename van het aantal toegediende erythrocytenconcentraten met een piek van 11332 in 2018. In 2020 lag het aantal transfusies opnieuw lager, mogelijks omwille van de SARS-CoV-2 pandemie waardoor o.a. minder majeure operaties plaatsvonden. Van de 9745 toegediende PC units waren er 17 erythrocytenconcentraten type zuigeling.

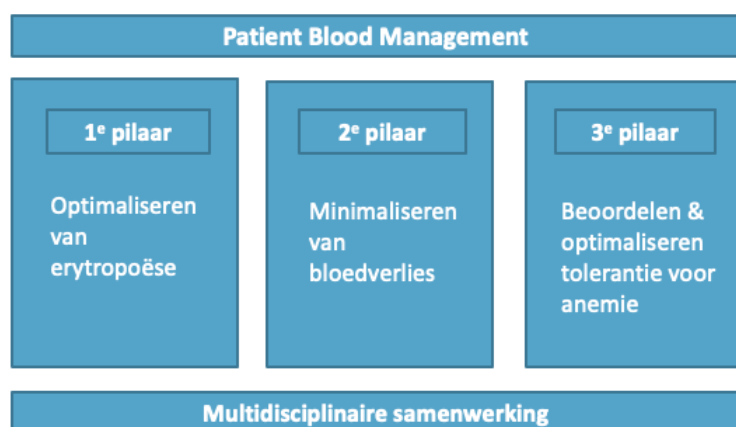
Figuur II Transfusiecijfers Jessa Ziekenhuis 2016-2020

Transfusie werd lange tijd aanzien als *the holy grail* voor de anemische patiënt, maar deze therapie blijkt een onafhankelijke risicofactor voor een langer hospitalisatieverblijf (2.5 dagen), infectie (OR 1.9) en mortaliteit (OR 1.7) ^(6,7).

De verklaringen zijn talrijk en divers. Het bewaren van bloed in de bloedbank gebeurt op 4 °C gedurende maximum 40 dagen, waardoor de morfologie van de rode bloedcel wordt aangetast en de fragiliteit stijgt. Dit heeft implicaties voor de microcirculatie bij de patiënt na transfusie ^(7,8). Verder kan transfusie nog steeds infectieziektes overdragen, hoewel dit dankzij doorgedreven screening zeldzaam is geworden. De patiënt zou echter vatbaarder zijn voor infectie na transfusie omdat dit mogelijks tijdelijk het immuunsysteem onderdrukt ⁽⁸⁾. Bij iedere patiënt kan een transfusiereactie optreden gezien het niet gaat om eigen bloed maar om een allogene *liquid* transplantatie. Meervoudig getransfuseerde patiënten lopen hierbij een hoger risico omwille van antistofvorming. Bij hen bestaat eveneens de zorg voor ijzerstapeling. Verder is er aandacht van de clinicus nodig voor overvulling bij de patiënt en indien nodig moeten diuretica geassocieerd worden ⁽⁹⁾.

Er zijn evenwel niet enkel risico's en neveneffecten voor de patiënt, ook op maatschappelijk vlak betaalt men een aanzienlijke prijs en de kosten blijven steeds stijgen ^(10,11). Bovendien wordt de kloof tussen vraag en aanbod van deze schaarse hulpbron steeds groter, niet op zijn minst ten gevolge van de SARS-CoV-2 pandemie ^(12,13).

Dit alles in acht nemend, legt PBM de focus bij de patiënt en het eigen bloed i.p.v. bij het allogene bloedproduct (*patient-focused* versus *product-focused*). PBM kent de laatste jaren een opmars op de internistische en chirurgische diensten en laboratoria in ziekenhuizen. Het is een systematische en patiëntgerichte aanpak die streeft naar een vermindering van het aantal bloedtransfusies. Volgens een studie van Gombotz et al. in 2007 kan 97.4 % van de transfusies postoperatief voorspeld worden door het level van anemie voor de operatie, door het peroperatief volume van bloedverlies en door adequate postoperatieve zorg ⁽¹⁴⁾. Het concept PBM bestaat uit drie zuilen en elke zuil omvat een pre-, per- en postoperatief gedeelte (zie *figuur III*) ^(15,16).



Figuur III De drie pilaren van PBM

Optimaliseren van de erythropoëse van de patiënt vormt de eerste pijler. Dit kan o.a. door het diagnosticeren en evidence-based behandelen van preoperatieve anemie. Studies tonen namelijk aan dat preoperatieve anemie een significant effect heeft op de postoperatieve *outcomes* en geassocieerd is met een verhoogd risico op postoperatieve anemie en transfusie, cerebrovasculair accident (CVA), acute nierinsufficiëntie, infectie en zelfs mortaliteit^(15,17-19). Behoudens het hemoglobinegehalte zijn er verscheidene parameters die kunnen bijdragen tot de identificatie en uitwerking van anemie, zodat dit etiologisch kan behandeld worden wat steeds de voorkeur verdient. Transfusie om de patiënt 'op te lappen' voor chirurgie – zeker wanneer het hemoglobinegehalte voldoende hoog is en er geen sprake is van cardiovasculaire problematiek is – heeft geen bewezen positief effect⁽²⁰⁾.

De tweede pijler betreft het beperken en stoppen van bloedverlies middels anesthesiologische en chirurgische technieken zoals monitoring van bloeddruk, het bewaken van een adequate hemostase en het correct gebruik van bloedstolling bevorderende middelen⁽²¹⁾. Vanuit laboratoriumgeneeskunde kan eveneens bijgedragen worden, bv. door het beschikbaar stellen van point-of-care testing (POCT) zoals ROTEM onderzoek tijdens een operatieve ingreep. A.d.h.v. deze test evalueert men de stollingsstatus van de patiënt via tromboelastometrie⁽²²⁾.

De derde pijler bestaat uit het bewaken van de algemene toestand van de patiënt gedurende het volledige chirurgische proces zodat hij/zij over een goede tolerantie beschikt voor eventuele anemie. Een restrictiever transfusiebeleid past tevens binnen dit kader. De laatste decennia werden immers meerdere studies gepubliceerd waar liberale transfusiegerichte behandelpaden vergeleken werden met restrictievere voorschriften. De *outcomes* voor patiënten waren even goed of zelfs superieur wanneer men pas bij een lager hemoglobinegehalte bloedproducten toediende⁽²³⁻²⁵⁾. De drempel voor transfusie dient dus voldoende hoog te liggen tenzij de patiënt last ervaart (meestal pas bij hemoglobine < 8 g/dl) en/of bij een medische voorgeschiedenis van hartinfarct, longproblemen of CVA⁽⁹⁾.

Er dient een single-unit transfusieprotocol aanwezig te zijn in het ziekenhuis voor hemodynamisch stabiele patiënten met een mineure vorm van anemie of bloeding. Dit betekent dat er initieel slechts één unit wordt voorgeschreven (en dus ook afgehaald op de bloedbank) en de toestand van de patiënt na elke toediening herbeoordeeld wordt. Zo kunnen onnodige transfusies of het verkwisten van bloedzakken vermeden worden^(15,26).

In 2011 werd in België vanuit de federale overheid de organisatie Belgian Quality in Transfusion (BeQuinT) opgericht met als opzet het begeleiden van het hemovigilantie- en transfusiebeleid in België. Dit leidde tot het ontstaan van het PBM-comité binnen BeQuinT in 2017. Er verschenen datzelfde jaar eveneens richtlijnen m.b.t. evidence-based bloedmanagement vanuit de Europese Commissie^(5,27).

Ook de WHO sprong op de kar en adviseerde reeds in 2011 een effectieve implementatie van PBM om de klinische transfusiepraktijk te verbeteren. Deze aanbeveling werd opnieuw geformuleerd als kritiek onderdeel van een vierjarig actieplan in 2020 met als doel de universele toegang tot bloedtransfusie te versnellen en veilige bloedproducten voor eenieder te verzekeren⁽²⁸⁾.

In deze paper wordt gefocust op preoperatief bloedmanagement van de eerste pijler met het opstellen van een diagnostisch stappenplan en behandelingsstrategie bij anemie. Er wordt ingezoomd op kwalitatieve en kwantitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex die hierbij nuttig kunnen zijn.

Uiteraard willen we benadrukken dat identificatie en management van preoperatieve anemie steeds een combinatie dient te zijn van anamnese, klinisch onderzoek, laboratoriumdiagnostiek en natuurlijk de voorkeur van de patiënt inclusief informed consent.

QUESTIONS

- 1) Welke kwantitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn diagnostisch zinvol bij anemie?
- 2) Welke kwalitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex zijn diagnostisch zinvol bij anemie?
- 3) Wat is een correct diagnostisch stappenplan bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?
- 4) Wat is een correcte behandelingsstrategie bij preoperatieve anemie in het licht van PBM?

SEARCH TERMS

Tijdens deze literatuurstudie werd systematisch de database van Cochrane Library en Medline (PubMed) doorzocht op in aanmerking komende artikels omtrent PBM gepubliceerd tussen 1 januari 2000 en 1 augustus 2021. Er werd voornamelijk gefocust op preoperatieve PBM richtlijnen van de eerste pilaar en de rol van reticulocyten bij de diagnose en therapie van anemie.

De volgende *key words* werden gebruikt: “reticulocytes”, “reticulocyte count”, “immature reticulocyte fraction”, “reticulocyte maturation”, “reticulocyte hemoglobin content”, “reticulocyte hemoglobin concentration”, “reticulocyte production index”, “reticulocyte volume”, “preoperative care”, “surgery”, “anemia”, “Patient Blood Management”, “restrictive transfusion strategy”, “red blood cell transfusion”. Daarnaast werden de referentielijsten van de geselecteerde artikels doorzocht.

RELEVANT EVIDENCE

1) Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)

5. Gombotz H, Hoffman A, Nørgaard A, Kastner P. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU: a practical implementation guide for hospitals. European Commission (directorate general for health and food safety). 2017;1–67.
27. Hofmann A, Nørgaard A, Kurz J, Choorapoikayil S, Meybohm P, Zacharowski K, et al. Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU: a guide for health authorities. European Commission (directorate general for health and food safety). 2017;1–87.
36. National Clinical Guideline Centre (UK). Guideline on anaemia management in chronic kidney disease [Internet]. Royal College of Physicians (UK). 2015 [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK328398/>
23. Kotzé A, Harris A, Baker C, Iqbal T, Lavies N, Richards T, et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. Br J Haematol. 2015 Nov 1;171(3):322–31.
34. Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen voor de preventie en aanpak van massaal bloedverlies [Internet]. 2015 [cited 2021 Jun 17]. Available from: [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19102753/Aanbevelingen voor de preventie en aanpak van massaal bloedverlies %28april 2015%29 %28HGR 8831%29.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19102753/Aanbevelingen%20voor%20de%20preventie%20en%20aanpak%20van%20massaal%20bloedverlies%2028april%202015%29%2028HGR%208831%29.pdf)
40. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. Br J Anaesth. 2011 Jan 1;106(1):13–22.

2) Systematic Reviews and Meta-analyses

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004 Apr 5;116(7 SUPPL. 1):11–26.
2. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and Outcomes of Anemia in Geriatrics: A Systematic Review of the Literature. Am J Med. 2004;116:3–10.
16. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2019 May 1;269(5):794–804.
18. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg. 2015;102(11):1314–24.

3) Reviews

7. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse Blood Transfusion Outcomes: Establishing Causation. *Transfus Med Rev.* 2011 Apr;25(2):89–101.
10. Hofmann A, Ozawa S, Farrugia A, Farmer SL, Shander A. Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013 Mar 1;27(1):59–68.
13. Ngo A, Masel D, Cahill C, Blumberg N, Refaai MA. Blood Banking and Transfusion Medicine Challenges During the COVID-19 Pandemic. *Clin Lab Med.* 2020 Dec 1;40(4):587.
15. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative patient blood management to improve outcomes. *Anesth Analg.* 2018;127(5):1211–20.
19. Munting KE, Klein AA. Optimisation of pre-operative anaemia in patients before elective major surgery - why, who, when and how? *Anaesthesia.* 2019;74(1):49–57.
20. Shander A, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes. *Transfus Med Rev.* 2011 Jul;25(3):232–46.
21. Sadana D, Pratz A, Scher LJ, Saag HS, Adler N, Volpicelli FM, et al. Promoting high-value practice by reducing unnecessary transfusions with a patient blood management program. *JAMA Intern Med.* 2018 Jan 1;178(1):116–22.
22. Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2014;89(2):228–32.
30. Koepke JF, Koepke JA. Reticulocytes. *Clin Lab Haematol.* 1986;8(3):169–79.
31. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med.* 2015 Mar;35(1):133–63.
37. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol.* 2016 May 1;38:123–32.
38. Rosenthal C, von Heymann C, Kaufner L. Diagnostics and treatment of preoperative anemia. *Anaesthesist.* 2019 Aug 1;68(8):555–67.
41. Hare G, Freedman J, Mazer D. Review article: risk of anemia and related management strategies: can perioperative blood management improve patient safety? *Can J Anaesth.* 2013;60(2):168–75.
42. Bisbe E, Basora M, Colomina MJ. Peri-operative treatment of anaemia in major orthopaedic surgery: A practical approach from Spain. *Blood Transfus.* 2017;15(4):296–306.

4) Original Articles

3. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gomez-Ramirez S, Cadellas M, Nunez-Matas MJN, Garcia-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia.* 2017;72(7):826–34.
6. Morton J, Anastassopoulos KP, Patel ST, Lerner JH, Ryan KJ, Goss TF, et al. Frequency and Outcomes of Blood Products Transfusion Across Procedures and Clinical Conditions Warranting Inpatient Care: An Analysis of the 2004 Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample Database. *Artic Am J Med Qual.* 2010;25(4):289–96.
8. Anthes E. Evidence-based medicine: Save blood, save lives. *Nature.* 2015 Apr;520(7545):24–6.
11. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion.* 2010;50(4):753–65.
12. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five Drivers Shifting the Paradigm from Product-Focused Transfusion Practice to Patient Blood Management. *Oncologist.* 2011 Aug;16(53):3–11.
14. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: The Austrian benchmark study. *Transfusion.* 2007;47(8):1468–80.
17. Musallam K, Tamim H, Richards T, Al. E. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378:1396–407.
24. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013 Jan;368(1):11–21.
25. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med.* 1999 Feb;340(6):409–17.
29. Sysmex Europe GmbH. The importance of reticulocyte detection. 2016; 1-8.
32. Heiligers-Duckers C, Werner PT, van Drunen MEP. Reticulocyten bij de differentiële diagnostiek van anemie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157:1–7.

39. Wee SY, Said SSM, Sabudin RZAR, Alauddin H, Ithnin A. Microcytic to hypochromic ratio as a discriminant index of thalassaemia trait in subjects with hypochromic anaemia. *Malays J Pathol*. 2020;42(2):195–201.

5) *Reference Works, Handbooks and Databases*

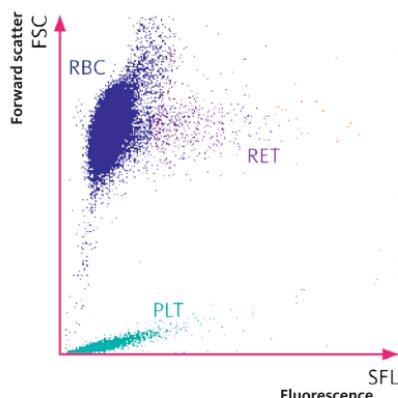
9. Boogaerts M, Verhoef G. *Klinische hematologie*. 2016; 207-32.
33. Bossuyt X. *Wegwijs in laboratoriumdiagnose*. 2020; 62–7.

6) *Posters, “grey literature”, presentations*

4. Summary of the 2015 annual reporting of serious adverse events and reactions for blood and blood components. European Commission (directorate general for health and food safety). 2015;1–15.
28. WHO steps up action to improve access to safe blood [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.who.int/news/item/26-02-2020-who-steps-up-action-to-improve-access-to-safe-blood>
26. Vanden Broeck J, Schots R, Grégory H, Seghaye R. Rapport eerste “Patient Blood Management” enquête. *BeQuinT*. 2020;1–27.
35. Discovering the RET Channel. Sysmex. 2021.
43. RIZIV vergoedbare farmaceutische specialiteiten [Internet]. [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/nl/Public/ProductSearch>

1 Kwantitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex in de diagnostiek van anemie

Een goed begrip van de reticulocyten kan de clinicus helpen bij zowel de etiologische uitwerking van anemie als bij de opvolging van therapie. Reticulocyten worden gedefinieerd als rode bloedcellen die hun kern reeds verloren hebben maar nog twee of meer partikels ribonucleïnezuur (RNA) bevatten. Het is het voorlaatste stadium van de erythropoëse. Reticulocyten zijn groter dan rode bloedcellen met een MCV van +/- 160 fL^(29,30).



De analyse van deze cellen gebeurt in het RET kanaal van Sysmex o.b.v. fluorescentie. Het monster wordt geïncubeerd met een RNA-bindende fluorescentiemerker zoals polymethine en geteld door middel van flowcytometrie. Zowel de grootte van de cel als de intracellulaire structuren worden onderzocht. Deze technologie maakt gebruik van een hogere temperatuur (41 °C) wat koude agglutinatie verhindert.

De meting wordt uitgezet op een grafiek met op de y-as forward scatter (FSC) wat informatie geeft over het volume van de cellen en op de x-as side fluorescence light (SFL) wat de RNA/desoxyribonucleïnezuur (DNA) inhoud van de cellen weerspiegelt (zie *figuur IV*)⁽²⁹⁾.

Figuur IV Scattergram RET kanaal Sysmex⁽²⁹⁾

De maturatie van reticulocyten gebeurt gedurende drie dagen in het beenmerg en nadien nog één dag in het perifere bloed. De normaalwaarden van reticulocyten in het bloed bevinden zich tussen 0.5 % en 1.5 % bij volwassenen en 2 % en 6 % bij zuigelingen. De absolute normaalwaarden bij volwassenen bedragen 24 - 84 x 10⁹/L⁽²⁹⁾.

Wanneer bloedarmoede optreedt zal een normaal functionerend beenmerg reageren met een stimulatie van de erythropoëse en dus een verhoogd aantal reticulocyten produceren in het perifere bloed. Bij verschillende pathologieën zoals acute leukemie of dyserythropoëse worden reticulocyten versneld vrijgezet uit het beenmerg en zal de maturatietijd in het perifere bloed toenemen zonder dat er sprake is van een toegenomen erythropoëse. Men spreekt van een 'shift', zoals die ook bij een stijging van de witte bloedcellen kan waargenomen worden bij bv. een infectie. De reticulocyten zullen groter zijn, meer RNA bevatten en blauwer aankleuren op het perifere bloeduitstrijkje (polychromasie). Men noemt deze groep cellen de immature reticulocyten fractie (IRF) (cfr. 1.1). Ook bij een bloeding met daling van het hematocriet kan een shift van reticulocyten vanuit het beenmerg voorkomen. Een stijging van het absoluut aantal reticulocyten is bijgevolg niet altijd een weerspiegeling van een adequate reactie van het beenmerg bij anemie. Correctie van de IRF en van de schommelingen van het hematocriet is mogelijk door het bepalen van de reticulocyten productie index (RPI) (cfr. 1.2)⁽²⁹⁾.

1.1 Immature reticulocyten fractie (IRF)

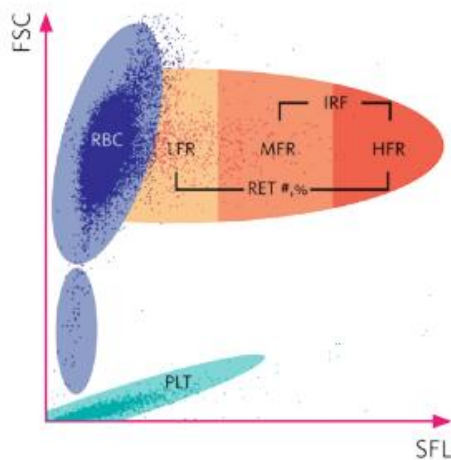
Reticulocyten worden op basis van hun RNA-inhoud ingedeeld in de volgende drie categorieën die correleren met hun stadium van maturatie (zie *figuur V*):

- low-fluorescence reticulocytes (LFR) of mature reticulocyten met zeer weinig RNA
- medium-fluorescence reticulocytes (MFR) of semi-mature reticulocyten met medium hoeveelheid RNA
- high-fluorescence reticulocytes (HFR) of immature reticulocyten met een grote hoeveelheid RNA

MFR en HFR vormen samen de parameter IRF. Normaliter vinden we in het perifere bloed voornamelijk LFR terug, tot 92-95%. Bij een gezonde patiënt is het absoluut aantal reticulocyten dus geschikt om de dagproductie van deze cellen op te volgen.

Zoals bovengenoemd zal bij heel wat pathologische situaties waaronder acute leukemie, hemolyse, polycythemia vera e.a. de IRF zeer snel stijgen (binnen enkele uren) door de shift vanuit het beenmerg. Dit maakt van IRF een real-time maar ook een aspecifieke parameter. Aangezien de immature reticulocyten stijgen in het perifere bloed zonder dat er sprake is van actieve erythropoëse, is het absoluut aantal reticulocyten of de IRF in deze gevallen niet geschikt om de productie in het beenmerg op te volgen.

Daarentegen lijkt het gebruik van IRF wel waardevol bij de evaluatie van stamceltransplantaties. Bij een geslaagde transplantatie (*engraftment*) bereikt IRF snel de kaap van 5 % i.t.t. de granulocyten die de klinisch significante ondergrens van $0.5 \times 10^9/L$ maar traag benaderen^(29,31).



Figuur V Scattergram RET kanaal Sysmex⁽²⁹⁾

1.2 Reticulocyten productie index (RPI)

$$RPI = \frac{RET [\%]}{RET \text{ maturation time in blood in days}} \times \frac{HCT [L/L] (\text{patient})}{0.45 (\text{standard HCT})}$$

Example:

Patient values: HCT= 0.25 L/L, reticulocytes = 20

$$RPI = \frac{20 [\%]}{2} \times \frac{0.25}{0.45} = 5.5$$

D.m.v. de parameter RPI kan men de dagproductie van de reticulocyten blijven opvolgen, ook in pathologische situaties zoals ziekte van het beenmerg of hemolyse met afbraak van de rode bloedcellen in het perifeer bloed. RPI wordt automatisch berekend door de celteller Sysmex a.d.h.v. een mathematische formule met correctiefactor voor de immature reticulocyten en een standaardisatie van het hematocriet (zie figuur VI).

Figuur VI formule RPI⁽²⁹⁾

Een normale waarde van RPI bevindt zich tussen 0.5 % en 2.5 %. Bij anemie wijst een RPI < 2 % op een inadequate productie van de reticulocyten, terwijl een RPI van > 3 % een verhoogde stimulatie van de erythropoëse in het beenmerg weergeeft.

Omdat het enkel gaat over de LRF gezien de IRF weggefilterd wordt, stijgt RPI pas enkele dagen na de start van de toegenomen erythropoëse in het beenmerg^(29,32).

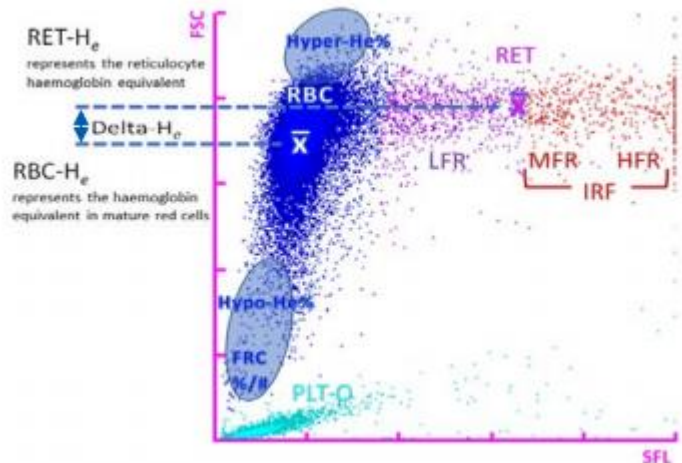
2 Kwalitatieve parameters van het RET kanaal van Sysmex in de diagnostiek van anemie

Niet enkel de kwantiteit maar ook de kwaliteit van de reticulocyten is van betekenis. Verschillende parameters van het RET kanaal geven inzicht in de ijzerreserves en de ijzerinbouw in de reticulocyt en de rode bloedcel. Gezien ferriprive anemie de meest voorkomende oorzaak is van bloedarmoede zijn deze indices zeer zinvol in de klinische praktijk.

Er bestaan verschillende vormen van ijzerdeficiëntie, waaronder een absoluut ijzertekort door bloedverlies of verminderde intake. Deze vorm, ook wel klassieke ferriprive anemie genoemd, wordt gedefinieerd als ferritine < 30 µg/L bij een individu zonder comorbiditeiten of < 100 µg/L bij een patiënt met onderliggende ontsteking of oncologische aandoening gezien ferritine een positief acute fase-eiwit is en dus kan stijgen bij inflammatie.

Bij een functioneel ijzertekort zijn er nog voldoende ijzerreserves aanwezig wat zich vertaalt in een normale of toegenomen waarde van ferritine. Deze voorraden kunnen echter niet meer op de juiste manier benut worden. De oorzaak ligt bij het cytokine IL-6 dat in een inflammatoire status het eiwit hepcidine kan stimuleren.

Hepcidine, geproduceerd door de lever, inhibeert de erythropoëtin (EPO) productie wat kan leiden tot anemie (door chronische ziekte). Bij chronische nierschade wordt eveneens minder EPO geproduceerd. Hepcidine kan naast het onderdrukken van de EPO productie ook de ijzerabsorptie in de dunne darm beperken en de ijzertransfer van de macrofagen naar de erythroïde precursoren blokkeren. Dit leidt tot minder ijzerinbouw in de rode bloedcel^(31,33,34).



Figuur VII IJzerparameters van het RET kanaal van Sysmex⁽³⁵⁾

2.1 Reticulocyten hemoglobine equivalent (RET-He)

Bij een verdenking van ijzertekort kunnen verschillende indices van het RET kanaal bepaald worden zoals de parameter *reticulocyten hemoglobine equivalent (RET-He)*. RET-He geeft informatie over de biologische beschikbaarheid van ijzer. Een lage waarde betekent dat er ijzertekort is (absoluut) of dat het ijzer niet beschikbaar is voor erythropoëse (functioneel). RET-He wordt niet beïnvloed door een acutefase-reactie i.t.t. tot de parameters transferrine of ferritine. Hierdoor kan een slechte ijzerinbouw bij anemie door chronische ziekte opgespoord worden (= functionele ijzerdeficiëntie) waarbij RET-He laag zal zijn en ferritine normaal tot hoog. De cut-off van RET-He ligt op 28-29 pg.

Aangezien deze waarde inzicht geeft in de inbouw van ijzer op niveau van de reticulocyten in het beenmerg, is het een real-time parameter. Verandering in de ijzerstatus kan hierdoor zeer vroeg opgemerkt kan worden. RET-He is bijgevolg een interessante parameter bij het monitoren van de behandeling met ijzer of recombinant humaan EPO (rHuEPO). Bij stijging van de waarde is er sprake van een therapie-effect^(29,31,32).

2.2 Delta hemoglobine (Delta-He)

Een andere parameter die betrekking heeft tot de ijzerstatus is *Delta-He*. Dit is het verschil tussen de gemeten gemiddelde hemoglobineconcentratie van de reticulocyten (RET-He) en van de mature rode bloedcel (RBC-He). Een negatieve Delta-He is een indicatie dat de hemoglobinisatie van de recent geproduceerde reticulocyten minder goed verloopt dan deze van de mature rode bloedcel. Een positieve Delta-He geeft dan weer aan dat de ingestelde ijzertherapie een gunstig effect heeft zoals te zien is op *figuur VII*⁽²⁷⁾.

2.3 Percentage hyperchrome en hypochrome rode bloedcellen (Hyper-He en Hypo-He)

Hyper-He en *Hypo-He* geeft het percentage van respectievelijk hyperchrome en hypochrome rode bloedcellen weer. Ook deze parameters vinden we terug op het scattergram van het RET kanaal (zie *figuur VII*). Gezien erythrocyten 120 dagen circuleren in het bloed, is het een marker voor de functionele ijzerstatus van de patiënt gedurende de laatste drie maanden. Een normale waarde van Hypo-He bedraagt minder dan 5 % of minder dan 17 pg⁽²⁷⁾. Het bloedstaal mag niet ouder zijn dan 6 uur want dit zou tot een vals verhoogd resultaat kunnen leiden. Hypo-He blijkt de beste test om patiënten met chronische nierinsufficiëntie te selecteren voor behandeling met ijzertherapie⁽³⁶⁾.

Hypo-He vindt daarnaast zijn toepassing in de differentiatie tussen ferriprive anemie en thalassemie bij microcytaire hypochrome anemie. Bij thalassemie is het aantal microcytaire rode bloedcellen groter dan het aantal hypochrome rode bloedcellen i.t.t. de verhouding bij ijzergebreksanemie. Een hogere ratio microcytaire rode bloedcellen % / Hypo-He % (M/H ratio) is dus indicatief voor thalassemie. Er is echter nog geen consensus over de cut-off van deze ratio. Meer studies zijn nodig om de waarde hiervan in te schatten in de screening naar thalassemie⁽³⁷⁻³⁹⁾.

3 Diagnostisch stappenplan bij preoperatieve anemie

Preoperatieve anemie is een frequente diagnose binnen de chirurgische populatie van patiënten. Het is geassocieerd met een stijging van perioperatieve morbiditeit en mortaliteit en verhoogt de kans op postoperatieve transfusienood^(40,41). Diagnostiseren, behandelen én herevalueren van preoperatieve anemie bij electieve chirurgie is daarom een cruciaal onderdeel van een betrouwbaar PBM beleid.

Gezien de aanpak van anemie bij voorkeur etiologisch is, moet er tijd voorzien worden voor een doorgedreven investigatie. Een preoperatieve raadpleging zou bijgevolg minstens 28 dagen voor de operatie moeten plaatsvinden⁽⁴⁰⁾. Tijdens deze consultatie gebeurt een anamnese (bevraging van voorgeschiedenis en symptomen) en een klinisch onderzoek (auscultatie van hart en longen, bleekheid mucosa, splenomegalie...). In de meeste ziekenhuizen vindt enkel een bloedname plaats bij patiënten met een verhoogde kans op anemie of op bloedverlies > 500 ml tijdens de operatie. Dit betreft hoofdzakelijk patiënten gepland voor abdominale chirurgie, arteriële vaatchirurgie, neurochirurgie, cardiale chirurgie, gynaecologische chirurgie (keizersnede) of majeure orthopedische of urologische chirurgie⁽²⁶⁾.

Wij oordeelden na uitgebreid literatuuronderzoek dat bepaling van volgende laboratoriumparameters aangewezen is bij een preoperatieve bloedname^(40,42):

- complet formule (cofo)
- reticulocytenparameters: reticulocyten, RPI, RET-He, Hypo-He
- merker van inflammatie zoals C-reactief proteïne (CRP)
- creatinine/GFR
- ijzerparameters: ferritine en transferrine saturatie
- foliumzuur en vit B12
- bloedgroep

De drempelwaarde om anemie verder te onderzoeken bedraagt een hemoglobineconcentratie < 13 g/dL voor mannen en < 12 g/dL voor vrouwen, conform de definitie voor anemie van de WHO.

Een belangrijke en gekende parameter bij anemie is MCV of het gemiddelde volume van de rode bloedcel (berekend door de hematocriet te delen door het erythrocytenaantal). Microcytaire anemie wijst doorgaans op een ijzertekort, wat de meest voorkomende oorzaak van bloedarmoede is. Echter ook normocytaire anemie kan ferriprive zijn (*early iron deficiency*). Het door ons opgestelde diagnostisch stappenplan start met een bepaling van de ijzerstatus. Ferritine, transferrine saturatie, RET-He en Hypo-He zijn de meest informatieve parameters. Serumijzer zelf is afhankelijk van het recent benutten van voedsel bij de patiënt. Ferritine is een maat voor de ijzervoorraad in het lichaam maar zal stijgen bij ontstekingen. Zoals bovengenoemd kunnen RET-He en Hypo-He helpen om de ijzerstatus van de patiënt te bepalen omdat deze parameters onafhankelijk zijn van de inflammatoire context.

Bij een ferritine < 30 ng/ml en/of transferrine saturatie < 20% is er sprake van absolute ijzerdeficiëntie. Ingeval de waarde van ferritine > 30 ng/ml bedraagt maar RET-He of Hypo-He gedaald is, kan dit desalniettemin wijzen op absoluut of functioneel ijzertekort, gemaskeerd door inflammatie^(29,30).

Bij een ferritine > 100 ng/ml en/of transferrine saturatie > 20 %, is de parameter RPI geschikt om het onderscheid te maken tussen een regeneratief en een aregeneratief beenmerg. Bij een RPI > 3 % is er een adequate erythropoëse in het beenmerg en ligt de oorzaak van de anemie perifeer. Indien het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes binnen de normale range valt, is falen van het beenmerg eveneens minder waarschijnlijk. In deze situatie moet gedacht worden aan een bloeding of aan hemolytische anemie. Bij hemolytische anemie zal de waarde van lactaatdehydrogenase (LDH) en indirect bilirubine gestegen zijn en het haptoglobinegehalte gedaald. De hemolyse kan verder onderzocht worden d.m.v. een directe coombstest en een perifeer

bloeduitstrijkje. Bij een RPI < 2 % is anemie mogelijks ontstaan door een nutritioneel tekort van vit B12 of foliumzuur, ook wel megaloblastische anemie genoemd. De bloedcellen zullen macrocytair zijn. Anemie met afwezige beenmergrespons kan ook het gevolg zijn van chronische ziekte door een daling van het hormoon EPO (inflammatie, oncologische aandoening of nierinsufficiëntie) of door een pathologie van het beenmerg zelf^(29,31,33). Wanneer bloedname geen oorzaak aantoont en/of er afwijkende cellen gezien worden op het perifeer bloeduitstrijkje is een doorverwijzing naar de hematoloog noodzakelijk en moet een beenmergpunctie met eventueel botboorbiopsie gepland worden. Aandoening van het beenmerg zoals myelodysplastisch syndroom (MDS) of aplastische anemie moet in zo'n gevallen uitgesloten worden^(29,32).

Bij microcytaire hypochrome anemie en een verdachte persoonlijke of familiale voorgeschiedenis dient men ook de erfelijke bloedziekte thalassemie in overweging te nemen. Verder onderzoek kan d.m.v. een perifeer bloeduitstrijkje en een hemoglobine elektroforese. De exacte waarde van de M/H ratio bij de differentiatie tussen ferriprive anemie en thalassemie staat voorlopig nog niet op punt⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Een diagnostisch stappenplan werd opgesteld voor preoperatieve anemie (cfr. bijlage 1).

4 Behandelingsstrategie bij preoperatieve anemie

Bij klassieke ferriprive anemie omvat de behandeling ijzertherapie peroraal (PO), tenzij bij intolerantie of indien de patiënt kampt met malabsorptie zoals bij gastrectomie, inflammatoire darmziekte of tijdens het derde trimester van de zwangerschap. In deze gevallen is ijzertherapie intraveneus (IV) aangewezen. Ook wanneer de correctie van dit nutritioneel tekort snel moet gebeuren, bv. bij een ingreep die niet lang kan uitgesteld worden, gaat de voorkeur uit naar IV ijzertherapie in plaats van ijzertherapie PO. Indien na 15 dagen geen verbetering van het hemoglobinegehalte of een normalisatie van RET-He optreedt kan rHuEPO geassocieerd worden^(40,42). Er moet steeds op zoek gegaan worden naar de oorzaak van de ferriprive anemie.

Bij een anemie door chronische ziekte, zonder vermoeden van te lage ijzerreserves of een slechte ijzerinbouw, is recombinant humaan EPO (rHuEPO) de aangewezen therapie. Wanneer de ijzerinbouw eveneens niet goed verloopt (= functionele ijzerdeficiëntie) bij een RET-He < 28 pg of Hypo-He > 5 % kan IV ijzertherapie bijgevoegd worden. Het is hoe dan ook belangrijk de ijzerstatus te monitoren tijdens therapie met rHuEPO gezien de erythropoëse en dus de ijzernood kan toenemen en onder deze therapie ijzerdepletie kan ontstaan⁽³⁴⁾.

Hoewel rHuEPO en IV ijzertherapie in de literatuur een belangrijke plaats kennen bij de behandeling van anemie, verloopt het aanbieden van deze therapieën moeizaam in de klinische praktijk. Uit een enquête van BeQuinT in 2020 bleek dat 50.6 % van de ondervraagde ziekenhuizen geen IV ijzer voor de behandeling van preoperatieve ferriprive anemie toepassen. De meest voorkomende oorzaken zijn de nauwe terugbetalingscriteria en de complexere logistieke setting. In 63.2 % van de ziekenhuizen wordt er eveneens geen rHuEPO gebruikt voor de correctie van preoperatieve anemie. Ook hier spelen terugbetalingscriteria en organisatie een rol⁽²⁶⁾. De terugbetalingscriteria voor rHuEPO en IV ijzertherapie zijn te vinden in bijlage 2.

Bij macrocytaire anemie met een lage waarde van vit B12 of foliumzuur dient supplementatie opgestart te worden.

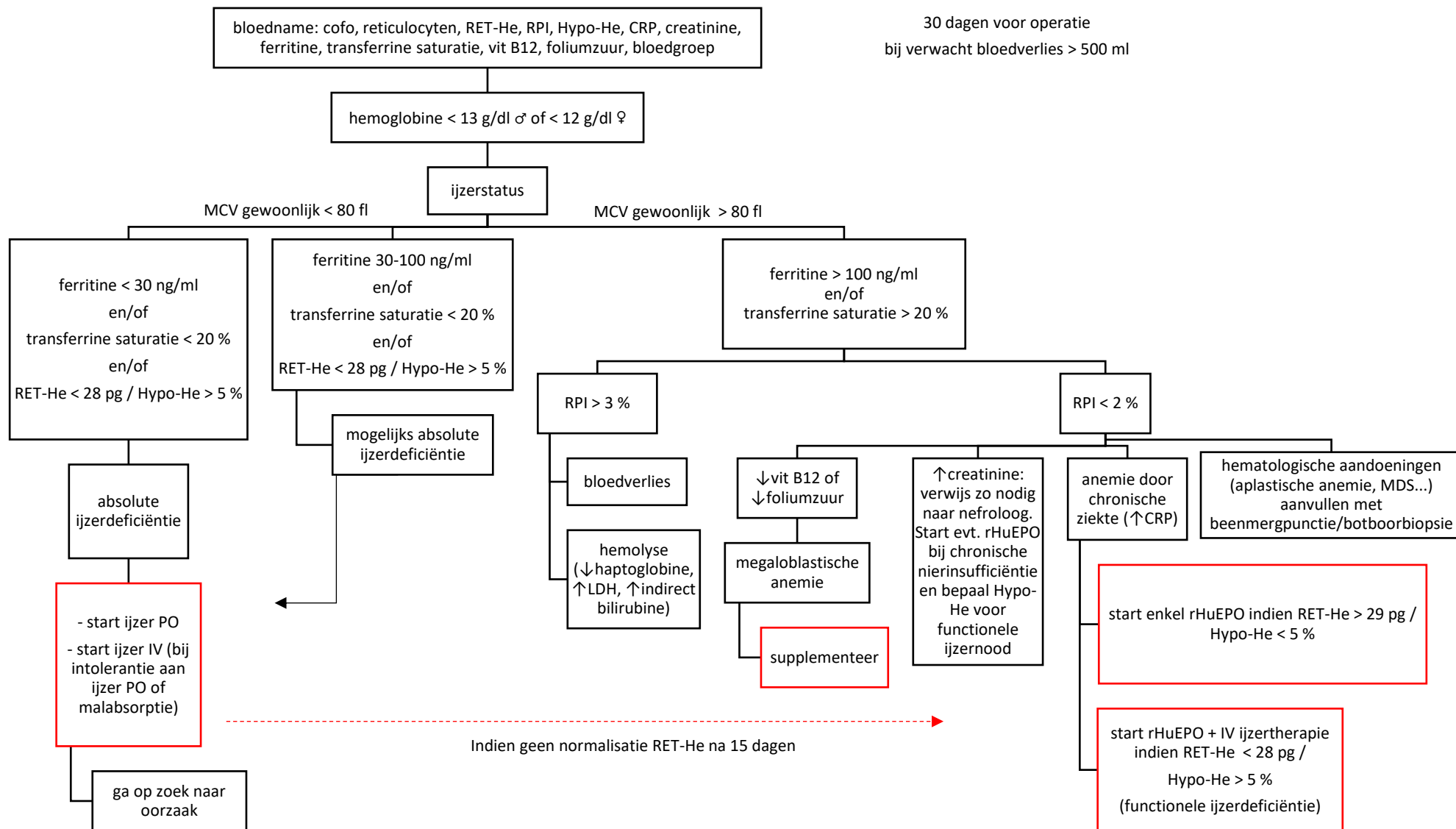
Het is belangrijk dat na de start van de therapie het hemoglobinegehalte geherevalueerd wordt alvorens de patiënt de ingreep ondergaat. Een electieve operatie moet uitgesteld worden bij patiënten waarvan de etiologische uitwerking en behandeling van anemie niet op punt staat⁽⁴⁰⁾.

We verwijzen opnieuw naar het algoritme in bijlage 1 waar aanvullend aan het diagnostisch stappenplan ook een behandelingsstrategie voor preoperatieve anemie opgesteld werd.

To do/ACTIONS^(21,26)

- Opstellen van een multidisciplinair PBM team in het ziekenhuis met beleidsmakers, artsen en verpleegkundigen en organiseren van regelmatige samenkomsten
- Opleiden van artsen en verpleegkundigen over de PBM programma's
- Integreren van richtlijnen over preoperatief anemiemanagement:
 - Screenen van patiëntengroepen bij majeure electieve ingrepen of een verwacht bloedverlies > 500 mL
 - Preoperatieve raadpleging 4 à 6 weken voorafgaand aan de ingreep
 - Opleiden van artsen over anemieparameters RET kanaal van Sysmex
 - Behandelingsstrategie in geval van preoperatieve anemie a.d.h.v. PO en IV ijzer, vit B12, foliumzuur en rHuEPO. Voorzien van een efficiënte logistieke setting.
 - Verplaatsen van niet-urgente chirurgische ingrepen bij patiënten met matige tot ernstige anemie tot de oorzaak van de anemie geïdentificeerd en gecorrigeerd is
 - Installeren van computerprogramma's die de clinicus begeleiden in het nemen van beslissingen omtrent transfusie
- Opstellen van PBM richtlijnen voor per- en postoperatieve zorg en deze integreren in het ziekenhuis

1 Algoritme voor diagnose en therapie van preoperatieve anemie^(19,40,42)



2 Terugbetalingscriteria RIZIV IV ijzertherapie en rHuEPO⁽⁴³⁾

2.1 Terugbetalingscriteria IV ijzertherapie bij anemie

In het Jessa Ziekenhuis in Hasselt staan Injectafer en Venofer op het formularium. Deze geneesmiddelen mogen niet afgeleverd worden door een officina apotheker (hospitaal gebruik). Ze behoren tot vergoedingscategorie Fb. Venofer kost € 11,49 per ampul, waarvan in hospitaal 25 % door het RIZIV betaald wordt indien aan de criteria voldaan is en 75 % binnen het ziekenhuisforfait (+/- € 90 per hospitalisatie) valt. De patiënt betaalt niet.

Gezien Injectafer duurder is (€ 14,92 per ampul), wordt dit enkel aan ambulante patiënten afgeleverd. Ambulant wordt 75 % van het bedrag gedekt door het RIZIV en 25 % door de patiënt zelf.

IV ijzer	Hospitaal/ambulant (volgens regels Jessa Ziekenhuis)	Vergoedingscategorie	Terugbetaling
Venofer € 11.49 per ampul (5 ml met 20 mg ijzer/ml)	Hospitaal	Fb	25 % RIZIV 75 % forfait
Injectafer € 14.92 per ampul (2 ml met 50 mg ijzer/ml)	Ambulant	Fb	75 % RIZIV 25 % patiënt

Regels voor terugbetaling:

- Hemo- of peritoneaaldialyse
- Patiënten met vasculaire malformatie
- Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa bij wie één van de twee volgende voorwaarden vervuld zijn:
 - hemoglobinegehalte gedaald onder 10,5 g/dl
 - falen van perorale ijzer therapie gedurende minstens 2 maanden, bij wie het ferritinegehalte steeg onder deze perorale inname en die tekenen van chronische actieve ziekte blijft vertonen
- Anemie door bewezen en gedocumenteerde ijzermalabsorptie
- Intolerantie aan perorale ijzertherapie en persisterende anemie (2 bepalingen met minimum 1 maand interval tonen een hemoglobine < 8 g/dl)
- Patiënten bij wie bloedarmoede wordt waargenomen tijdens de zwangerschap met een bevestigde verminderde waarde van hemoglobine onder of gelijk aan 9 g/dl, in geval van onmogelijkheid tot perorale correctie van deze bloedarmoede
- Voor de behandeling van ijzerdeficiëntie als ondersteunende therapie bij rechthebbende met chronisch hartfalen die aan alle volgende voorwaarden voldoen:
 - symptomatische rechthebbende met NYHA klasse II-IV (milde symptomen tot ernstige beperkingen)
 - ijzerdeficiëntie waarbij: serum ferritine < 100 ng/ml OF serum ferritine 100 ng – 299 ng/ml met transferrinesaturatie < 20 %
 - linker ventrikel ejectiefractie < of = 40 %
 - ijzerdeficiëntie werd onderzocht voor alle potentieel behandelbare/omkeerbare oorzaken

2.2 Terugbetalingscriteria rHuEPO bij anemie

In het Jessa Ziekenhuis in Hasselt staan Aranesp (darbepoëtiene) en Eporex (epoëtiene alfa) op het formularium. Aranesp wordt het frequentst afgeleverd. Deze geneesmiddelen mogen niet voorzien worden door een officina apotheker (hospitaal gebruik). Ze behoren tot de vergoedingscategorie Fa. Voor gehospitaliseerde patiënten gelden dezelfde regels als bij vergoedingscategorie Fb. Wanneer Aranesp aan een ambulante patiënt wordt afgeleverd, wordt dit bedrag echter volledig terugbetaald door het RIZIV indien aan de vooropgestelde criteria voldaan wordt.

rHuEPO	Hospitaal/ambulant	Vergoedingscategorie	Terugbetaling
Aranesp € 560.7 per spuit 500 µg	Hospitaal	Fa	25 % RIZIV 75 % forfait
Aranesp € 567.8 per spuit 500 µg	Ambulant	Fa	100 % RIZIV

Regels voor terugbetaling:

- Bij de behandeling van anemie die te wijten is aan chronische nierinsufficiëntie bij patiënten in dialyse
- Bij de behandeling van anemie die te wijten is aan chronische nierinsufficiëntie bij patiënten in predialyse. Er mag worden beschouwd dat de bloedarmoede van renale oorsprong is als de creatinineklaring lager is dan 45 ml/min en als andere oorzaken van bloedarmoede, in het bijzonder ijzertekort, konden worden uitgesloten.
- Als is aangetoond dat ze wordt toegediend aan patiënten met vaste tumoren voor de behandeling van een secundaire anemie, veroorzaakt door een chemotherapie op basis van een platinaderivaat met uitsluiting van anemieën die te wijten zijn aan andere oorzaken (occulte bloedingen, ijzerdeficiëntie, hemolyse...). Het doel van de chemotherapie mag niet curatief zijn: het gaat om een gevorderde/gemetastaseerde maligne aandoening. De streefwaarde van hemoglobine mag nooit boven 12,0 g/dl zijn.
- Als is aangetoond dat ze wordt toegediend aan patiënten met een myelosuppressieve chemotherapie en bij wie het hemoglobinegehalte gedaald is onder 11,0 g/dl, na uitsluiten en behandelen van andere oorzaken van anemie. Het doel van de chemotherapie mag niet curatief zijn: het gaat om een gevorderde/gemetastaseerde maligne aandoening. De streefwaarde van hemoglobine mag nooit boven 12,0 g/dl zijn.
- Als dit wordt voorgeschreven door de behandelende arts-specialist in de neonatologie, verbonden aan een centrum voor neonatologie en als dit wordt toegediend voor de preventie van anemie bij prematuren met een geboortegewicht lager dan 1000 gram en/of een zwangerschapsleeftijd van ten hoogste 27 weken.
- Voorafgaand aan een majeure electieve orthopedische ingreep om de blootstelling aan allogene bloedtransfusies te beperken bij een volwassen rechthebbende die zich gelijktijdig in de volgende situatie bevindt: de patiënt heeft een anemie preoperatief met hemoglobine tussen 10 en 13 g/dl, de patiënt is niet ijzerdeficiënt, de patiënt moet toch supplementair ijzer innemen tezamen met de EPO-behandeling, er is een matig bloedverlies van 900 à 1800 ml te verwachten en de voorschrijvende arts verwacht eveneens een groot risico van transfusionele complicaties.
- (enkel Eprex) Vanaf de leeftijd van 18 jaar voor de behandeling van symptomatische anemie (hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dL) als gevolg van laag of intermediair-1 risico primaire MDS volgens de IPSS risicocategorisering en die een laag serumgehalte van erythropoëtine (< 200 milli-eenheden per mL) hebben. De behandeling wordt niet meer vergoed in geval van ziekteprogressie na hematologische verbetering, gedefinieerd als het optreden van minstens één van volgende criteria: reductie in hemoglobinegehalte met 1,5 g/dL t.o.v. best behaalde hemoglobinegehalte ondanks behandeling met de maximale tolereerbare dosering of toename van de transfusienood ondanks behandeling met de maximale tolereerbare dosering.