



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Anemia in old age**

Elzen, W.P.J. den

### **Citation**

Elzen, W. P. J. den. (2010, November 2). *Anemia in old age*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16106>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/16106>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting



Bloedarmoede, vaak aangeduid als ‘anemie’, is een veelbesproken onderwerp in de medische literatuur. Clinici en onderzoekers buigen zich al vele jaren over de oorzaken en gevolgen van anemie. Anemie komt vaak voor bij ouderen. In de algemene bevolking neemt de prevalentie van anemie toe van 8% bij ouderen van 65 tot 74 jaar tot meer dan 20% bij personen van 85 jaar en ouder. Verschillende studies hebben een verband aangetoond tussen anemie en sterfte, verminderde zelfredzaamheid, cognitieve beperkingen en verminderde kwaliteit van leven. Door de toename van het aantal oudste ouderen in de komende jaren en de stijgende prevalentie van anemie met toenemende leeftijd, heeft anemie een potentieel grote impact op de zorg(kosten) in Nederland.

In de klassieke medische leerboeken staan ijzergebrek, bloedverlies, vitamine B12-tekort, foliumzuurtekort, nierfalen, chronische ziekten en inflammatie, ofwel ontstekingsprocessen, genoemd als belangrijkste oorzaken van anemie bij ouderen. De afgelopen jaren is echter duidelijk geworden dat algemeen aanvaarde medische kennis niet altijd toegepast kan worden op personen in de hoogste leeftijdsgroepen. Daarom was het doel van dit proefschrift om de impact en oorzaken van anemie bij oudste ouderen in de algemene populatie te onderzoeken en zo bij te dragen aan de ontwikkeling van evidence-based richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van anemie in deze leeftijdsgroep. Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van gegevens van twee prospectieve bevolkingsstudies bij 85-jarigen: de Leiden 85-plus Studie en de Newcastle 85-plus Study.

**Hoofdstuk 2** beschrijft het onderzoek naar het effect van anemie op hoge leeftijd op dagelijks functioneren en sterfte in de Leiden 85-plus Studie. Deelnemers met anemie op baseline (85 jaar) hadden een verminderde zelfredzaamheid, verminderde cognitie en meer depressieve symptomen dan deelnemers zonder anemie. Deze verschillen verdwenen na correctie voor de aanwezigheid van andere onderliggende aandoeningen. Deelnemers met anemie op baseline en deelnemers die anemie ontwikkelden tijdens follow-up (tussen 85 en 90 jaar) hadden een verhoogd sterfterisico, ook na correctie voor socio-demografische factoren en andere aandoeningen. Hieruit bleek dat anemie op hoge leeftijd onafhankelijk van andere onderliggende aandoeningen is geassocieerd met sterfte, maar dat het verminderde functioneren bij oudste ouderen met anemie vooral kan worden toegeschreven aan andere onderliggende aandoeningen.

Het doel van **Hoofdstuk 3** was om te onderzoeken of er op hoge leeftijd een verband is tussen vitamine B12-tekort, foliumzuurtekort en anemie. Deelnemers met foliumzuurtekort hadden een verhoogd risico op anemie op baseline, maar deelnemers met vitamine B12-tekort niet. Vitamine B12-tekort was ook niet geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van anemie tijdens follow-up, noch met veranderingen in het Mean Corpuscular Volume (MCV). Deelnemers met foliumzuurtekort hadden wel een verhoogd risico op anemie tijdens follow-up. Op basis van deze bevindingen zou screenen op en behandelen

van vitamine B12-tekort op hoge leeftijd geen effect hebben op het voorkómen van anemie, maar vroege opsporing en behandeling van foliumzuurtekort mogelijk wel. Vervolgonderzoek is nodig om enerzijds de effectiviteit van vitamine B12 behandeling bij ouderen met anemie en vitamine B12-tekort te onderzoeken en anderzijds om vast te stellen of suppletie met foliumzuur, bijvoorbeeld door verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur, zal bijdragen aan verlaging van de prevalentie van anemie bij oudste ouderen in Nederland.

Het is de vraag in hoeverre deze bevinding nieuw is. Daarom presenteert **Hoofdstuk 4** de resultaten van een systematische review waarin het verband tussen vitamine B12-tekort en anemie bij ouderen werd geëvalueerd op basis van gepubliceerde artikelen in de medische literatuur. De resultaten van tweeëntwintig observationele studies waren niet eensluidend. Drie gerandomiseerde placebogecontroleerde interventiestudies van goede kwaliteit toonden geen effect van vitamine B12-toediening op hemoglobine en MCV tijdens follow-up bij ouderen met verlaagde vitamine B12 concentraties aan het begin van de studie. Door grote klinische heterogeniteit konden de resultaten van deze studies niet gecombineerd worden in een meta-analyse. Uit dit systematische literatuuronderzoek blijkt dat het bewijs van een verband tussen verlaagde vitamine concentraties en anemie op hoge leeftijd beperkt en niet eensluidend is.

Ferritine speelt een belangrijke rol in de diagnose van ijzerebreksanemie. Het doel van **Hoofdstuk 5** was om het verband te onderzoeken tussen lage ferritine concentraties en anemie bij oudste ouderen, rekening houdend met de aanwezigheid van tekenen van inflammatie. In de medische literatuur wordt, op grond van de ‘acute fase’ eigenschappen van ferritine, getwijfeld aan de diagnostische waarde van serum ferritine in het opsporen van ijzertekort in personen met anemie en infecties danwel inflammatie. Deelnemers met een laag ferritine op baseline hadden een verhoogd risico op anemie. Deze associatie was meer uitgesproken bij deelnemers met een verhoogd C-reactive protein (CRP), een marker van inflammatie, dan bij deelnemers met een normaal CRP. De laagste hemoglobine concentraties en MCV werden gevonden bij deelnemers met een laag ferritine en verhoogd CRP. In de prospectieve analyses was een laag ferritine geassocieerd met een extra daling in hemoglobine en MCV, vooral in deelnemers met een verhoogd CRP. De bevindingen in dit hoofdstuk tonen het belang aan van het meten van ferritine bij ouderen, zeker bij ouderen met infecties of ontstekingsprocessen. Vervolgonderzoek is nodig om meer inzicht te krijgen in de onderliggende pathofysiologische mechanismen en implicaties van deze bevindingen.

Wanneer de hoeveelheid zuurstof in het bloed afneemt, wordt in de nieren erythropoietine geproduceerd. Erythropoietine is de belangrijkste regulator van de hoeveelheid rode bloedcellen in het bloed. In **Hoofdstuk 6** wordt de relatie bestudeerd tussen erythropoietine, hemoglobine en nierfunctie op hoge leeftijd. In

onze studiepopulatie waren de erythropoietine concentraties vergelijkbaar met de waarden gevonden in jongere populaties. In deelnemers met en zonder anemie waren de erythropoietine concentraties het hoogst bij diegenen met de beste nierfunctie. Alleen bij deelnemers met ernstig nierfalen werden relatief lage erythropoietine concentraties gevonden.

In **Hoofdstuk 7** is onderzocht of hoge erythropoietine concentraties in de algemene populatie van oudste ouderen de sterfte voorspellen. Deelnemers met de hoogste erythropoietine concentraties op 86 jaar hadden het hoogste sterfterisico, onafhankelijk van geslacht, creatinineklaring, hemoglobine, de aanwezigheid van andere onderliggende aandoeningen, roken en CRP. Het verband tussen erythropoietine en sterfte was vergelijkbaar voor cardiovasculaire en non-cardiovasculaire sterfte. Vervolgstudies moeten inzicht geven in de klinische relevantie en implicaties voor eventuele behandeling van een hoog erythropoietine op hoge leeftijd.

Telomeren zijn DNA-eiwit structuren aan de uiteinden van chromosomen. In lichaams- en bloedcellen worden telomeren bij elke celdeling korter. Eerdere studies hebben een verband aangetoond tussen telomeerlengte en aandoeningen zoals dementie en hartfalen. Omdat uit eerdere studies ook is gebleken dat patiënten met beenmergfalen kortere telomeren hebben, zou telomeerlengte een marker van veroudering van het beenmerg kunnen zijn. Daarom was het doel van **Hoofdstuk 8** om de relatie tussen telomeerlengte en anemie te onderzoeken in de Leiden 85-plus Studie en Newcastle 85-plus Study. In beide studies vonden we geen verschil in telomeerlengte tussen deelnemers met anemie en deelnemers zonder anemie. Telomeerlengte was met geen enkele hematologische parameter gecorreleerd. Ondanks het plausibele onderliggende biologische mechanisme lijkt er geen associatie te zijn tussen telomeerlengte en anemie op hoge leeftijd. Om dit verder te kunnen onderzoeken, zijn studies nodig waarbij rechtstreeks onderzoek wordt gedaan in beenmerg van deelnemers.

**Hoofdstuk 9** vat de resultaten uit dit proefschrift samen, beschrijft de implicaties voor de praktijk en geeft aanbevelingen voor vervolgonderzoek. Het hoofdstuk bestaat uit drie belangrijke onderdelen. Het eerste onderdeel in dit hoofdstuk is de theoretische discussie over de aanwezigheid van een oorzakelijk verband tussen anemie en verminderd functioneren en sterfte aan de hand van de negen causaliteitscriteria van Sir Bradford Hill. In het tweede deel wordt de potentiële waarde van een screeningsprogramma voor anemie bediscussieerd aan de hand van de screeningscriteria van Wilson en Jungner. Vervolgens wordt in het derde deel een aantal van de klassieke oorzaken van anemie op hoge leeftijd geëvalueerd aan de hand van de resultaten uit dit proefschrift en worden aanbevelingen gedaan voor vervolgonderzoek. Speciale aandacht is er onder andere voor de noodzaak van vervolgonderzoeken naar het gebrek aan bewijs voor een verband tussen vitamine B12-tekort en anemie op hoge leeftijd. Tot slot, omdat huidige richtlijnen

gebaseerd zijn op de klassieke kennis over de oorzaken van anemie, moeten richtlijnen in de toekomst mogelijk aangepast worden voor de hoogste leeftijdsgroepen. Dit is noodzakelijk omdat anemie op hoge leeftijd een veel voorkomend klinisch dilemma is met een potentieel grote impact.