

Ijzersuppletie bij anemie: minder is beter!

Iron supplementation of anemia: less is best!

dr. C.Th.B.M. van Deursen¹ en dr. M. van Gelder²

SAMENVATTING

Sinds jaar en dag bestaat ijzersuppletie bij ferriprivee anemie uit de toediening van driemaal per dag 100-200 mg ferrofumaraat of een vergelijkbaar preparaat. Deze behandeling gaat gepaard met veel bijwerkingen, waardoor de therapietrouw vaak te wensen overlaat. Van de totale hoeveelheid ijzer die op deze wijze wordt ingenomen, wordt slechts een klein deel in de dunne darm geabsorbeerd. Het ijzerregulerende peptide hepcidine speelt hierbij een belangrijke rol. Onderzoeken hebben aangetoond dat een veel lagere dosis ijzer volstaat om toch voldoende ijzer beschikbaar te hebben voor het herstel van anemie en opbouwen van ijzervoorraad. Daarbij gaat het innemen van een lagere dosis ijzer gepaard met significant minder bijwerkingen, hetgeen de therapietrouw ten goede komt. Dit heeft alles te maken met een toename in hepcidine en daardoor afnemende ijzerresorptie bij de inname van hogere doses. Wij bevelen dan ook aan om voor de behandeling van milde ijzergebreksanemie niet meer dan eenmaal daags 60 mg ferrofumaraat in suspensie (~20 mg elementair ijzer) voor te schrijven.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:337-44)

SUMMARY

It is currently recommended to treat iron deficiency anemia by the administration of ferrous fumarate tablets 100-200 mg three times daily, or comparable formulations. This treatment frequently results in side effects and low compliance. Due to increased hepcidin levels only a minor percentage of the ingested iron will actually become absorbed by the small intestine. The iron regulatory peptide hepcidin plays an important role in this process. Several investigations have shown that a significantly lower dose of iron is sufficient for the recovery of anemia and iron deficiency with significantly less side-effects. In contrast to the use of a low daily dose of iron, higher dosing results in progressively increased hepcidin levels and thereby in decreased iron absorption. We therefore advise to prescribe ferrous fumarate in suspension in a once daily dose of maximal 60 mg (~20 mg elementary iron) for mild iron deficient anemia.

FUNCTIONELE ASPECTEN VAN IJZER IN HET LICHAAM

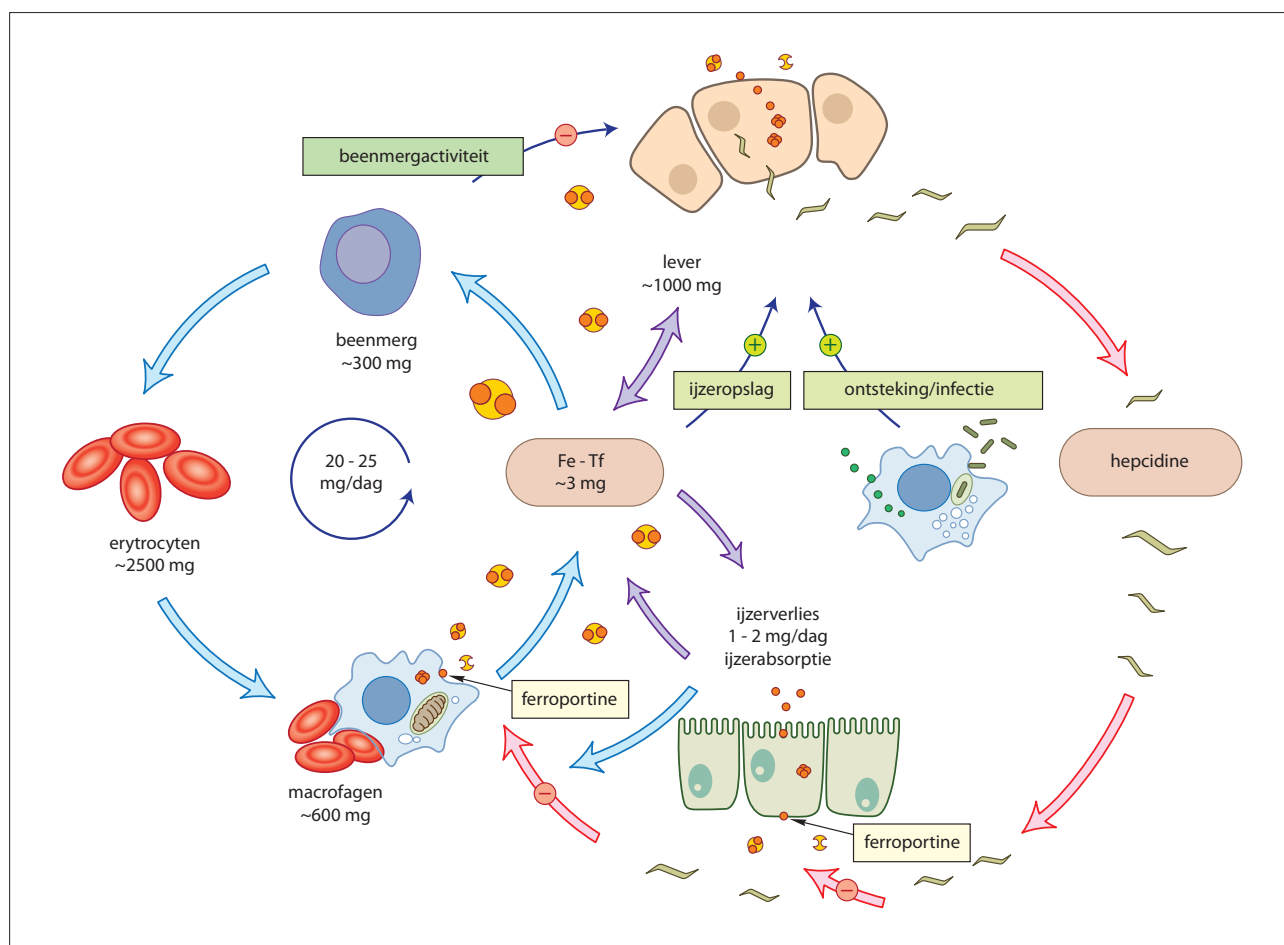
Ijzer speelt een rol in veel processen die voor het lichaam belangrijk zijn, zoals zuurstoftransport (hemoglobine), synthese van DNA, RNA en eiwitten, energiemetabolisme en elektrontransport (cytochromen, Fe-S-eiwitten). Dit komt omdat ijzer een transitiemetaal is en makkelijk een elektron kan doneren of accepteren.

Ijzer kan echter ook schadelijk zijn, zoals in de Fenton-reactie, waarbij zuurstofradicalen worden gevormd. Dit leidt tot oxidatieve stress, met beschadiging van onderdelen van de cel, zoals DNA, lipiden en eiwitten. Hierdoor worden de cellen bedreigd in hun functie en voortbestaan, wat aanleiding is tot activatie van herstelmechanismen, maar wat uiteindelijk ook tot apoptose of necrose kan leiden.¹ Het menselijk lichaam bevat ongeveer 35-45 mg ijzer/kg, waarvan 60-70%

¹internist, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling MDL-ziekten, ²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Hematologie, Maastricht UMC+. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. M. van Gelder, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Hematologie, Maastricht UMC+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel.: 043 387 70 26, e-mailadres: m.van.gelder@mumc.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hepcidine, ijzergebreksanemie, ijzersuppletie, lage dosering

Keywords: hepcidin, iron deficiency anaemia, iron suppletion, low dose



FIGUUR 1. De ijzerhuishouding. Met toestemming van de uitgever overgenomen uit Brouwers K, Jansen P. *IJzertherapie bij ouderen: een update. Medische Farmaceutische Mededelingen* 2016:32-6.

in hemoglobine, 10% in myoglobine, cyto-chromen en Fe-houdende enzymen en ten slotte 20-30% in ferritine en hemosiderine.

IJZERHUISSHOUDING

Het lichaam heeft geen mechanisme om ijzer gecontroleerd uit te scheiden. Wel is er sprake van enig verlies door desquamatie van huid- en darmcellen, en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd door menstruatie en zwangerschap. De ijzervoorraad wordt op peil gehouden door het reguleren van de mate van absorptie van ijzer in de dunne darm. Bij verstoring kan een ijzertekort optreden, met anemie als gevolg, maar anderzijds ook een ijzeroverschot (hemochromatose). In de lever wordt aan de hand van de transferrineverzadiging de hoeveelheid ijzer (Fe) in het lichaam beoordeeld en de secretie van hepcidine gereguleerd. Bij tekort aan ijzer neemt de hepcidinespiegel in het bloed af, bij een overschot stijgt deze. Ook bij ontsteking stijgt de hepcidinespiegel. Hepcidine blokkeert de functie van ferroportine aan de basale zijde van de enterocyten en in de celwand van macrofagen. Het verlies

van 3 mg ijzer per dag (ongeveer 0,05% van het totale lichaamsijzer) wordt opgevangen door de opname van eenzelfde hoeveelheid ijzer door het duodenum. Ijzer wordt in het bloed getransporteerd, gebonden aan transferrine (Tf).²

De ijzerabsorptie wordt gereguleerd door hepcidine (zie *Figuur 1*), een peptide dat in de lever wordt gesynthetiseerd onder invloed van ijzer en cytokines. De aanmaak wordt onderdrukt door de erythropoëse en door hypoxie. Hepcidine reguleert de functie van ferroportine aan de basale zijde van de enterocyten en in de celwand van de macrofagen, waardoor meer of minder ijzer de celmembranen passeert naar de circulatie (hoe meer hepcidine hoe minder functioneel ferroportine en v.v.).² Macrofagen, die de ijzervoorraad beheren, hebben ook ferroportine op hun celwand, en daardoor reguleert hepcidine ook de ijzerafgifte uit de voorraadcellen (zie *Figuur 1*).

Het ijzer is afkomstig uit de voeding. *Tabel 1* toont het ijzergehalte van diverse voedingsmiddelen. Uit de voeding worden wisselende percentages ijzer geabsorbeerd, variërend van 1 tot 22%.³ De opname van ijzer vanuit de voeding is sterk

TABEL 1. Overzicht van het ijzergehalte van diverse voedingsmiddelen.

Voedingsmiddel	Hoeveelheid	IJzer in mg
varkensvlees	100 gram (= 75 gr gegaard)	0,5
rundvlees	100 gram (= 75 gr gegaard)	2,3
vis	100 gram	1,0
kip	100 gram (= 75 gr gegaard)	0,4
varkenslever	100 gram (= 75 gr gegaard)	21
kippenlever	100 gram (= 75 gr gegaard)	7,4
peulvruchten	1 grote lepel (50 gr)	1,0
bruinbrood	1 snee (35 gr)	0,6
volkorenbrood	1 snee (35 gr)	0,9
donker roggebrood	1 snee (50 gr)	1,0
volkorenmacaroni	1 grote lepel (50 gr)	0,6
witte macaroni	1 grote lepel (50 gr)	0,2
zilvervliesrijst	1 grote lepel (50 gr)	0,3
muesli	3 eetlepels (25 gr)	0,8
noten	1 eetlepel (20 gr)	0,6
aardappelen	1 stuk (50 gr)	0,3
groente	1 grote lepel (50 gr)	0,6
spinazie	1 grote lepel (50 gr)	1,0
appelstroop	1 theelepel (15 gr)	2,3

afhankelijk van de samenstelling van de maaltijd en de aard van de drank die bij de maaltijd wordt gedronken. Thee zal de ijzeropname verminderen, vitamine C en alcohol zullen de opname eerder versterken. Bij een gering ijzertekort wordt al gauw geadviseerd om dit met voedingsmaatregelen te corrigeren, en dat lijkt ook voor de hand te liggen. Er zijn echter geen studies verricht naar de effectiviteit hiervan.

IJZERVOORRAAD

De gouden standaard voor de beoordeling van de ijzervoorraad is de ijzerkleuring op het beenmerg wanneer deze lege

artis wordt uitgevoerd (er moeten voldoende beenmergbrokkjes worden beoordeeld en er is inter-observervariabiliteit).⁴ Het is echter niet praktisch en niet patiëntvriendelijk om in voorkomende gevallen een beenmergpunctie te verrichten. Er is een goede correlatie tussen de ijzervoorraad en de serumferritinespiegel, zodat deze bepaling als graadmeter kan worden gebruikt.

Het is goed zich te realiseren dat ferritine een acutefase-eiwit is en de serumferritinespiegel dus verhoogd kan zijn als er sprake is van een ontstekingsproces. De normaalwaarden zijn vastgesteld in grotere cohorten van personen, waarbij

TABEL 2. Mogelijke oorzaken van ijzertekort.

Verminderde opname	Toegenomen verlies
Coeliakie	Menstrueel
Deficiënte voeding	Tractus digestivus
Maag/dunnedarmresectie	- Ulcus pepticum
Bariatrische chirurgie	- Maagcarcinoom
Hp-gastritis	- Coloncarcinoom
Atrofische gastritis	- Divertikels
Giardiasis	- Angiodysplasieën/Rendu-Osler
M. Crohn	- IBD
Geneesmiddelen, waaronder zuurremmers	- infecties/infestaties
	Bloeddonaties
	Antistolling/NSAID's

Uit: Voedingsadvies bij ijzertekort, Ikazia ziekenhuis, 2012.

overigens geen correctie plaatsvond voor het bestaan van onverhoopte anemie. Dat betekent dat waarden net boven de ondergrens van het laboratorium toch kunnen wijzen op ijzerdeficiëntie. Door de ferritinebepaling te combineren met de transferrinesaturatie kan de interpretatie worden vergemakkelijkt: bij een saturatie van minder dan 15% is er een ijzertekort.

Volgens de WHO-criteria is er sprake van anemie bij een hemoglobine (Hb) <8,1 mmol/l bij mannen en <7,5 mmol/l voor vrouwen; voor ouderen geldt een Hb <7,5 mmol/l voor beide seksen. IJzergebrek is de meest voorkomende oorzaak van anemie bij ongeveer 20% van de patiënten. IJzergebreksanemie heeft een incidentie van 2-10% bij volwassen mannen en postmenopauzale vrouwen in de westerse wereld. De meest voorkomende oorzaken zijn (overmatige) menschen en bloedverlies in de tractus digestivus. Van alle verwijzingen naar de polikliniek Maag-, Darm- en Leverziekten blijkt bij ongeveer 10% de reden ijzergebreksanemie te zijn.^{5,6}

De mogelijke oorzaken van ijzertekort staan opgesomd in Tabel 2. Wat betreft de geneesmiddelen willen we speciaal de protonpompremmers en H₂-receptorantagonisten noemen. Door het gebruik van deze middelen kan de absorptie van ijzer afnemen, wat kan leiden tot ijzergebrek. Er zijn echter geen publicaties die aantonen dat dit anemie tot gevolg heeft.⁷⁻⁹ Wanneer ijzergebrek is vastgesteld, dient dit te worden gesuppleerd, maar ook is het van belang om de oorzaak hiervan op te sporen en te behandelen. Het advies is te streven

naar normalisatie van het hemoglobine en vervolgens nog drie maanden door te gaan om de ijzervoorraad aan te vullen.^{6,10,11} De huidige praktijk van ijzersuppletie kent veel bijwerkingen. De NHG-Standaard 'Anemie' adviseert ijzer te suppleren met 1-3 maal per dag 100-200 mg ferrofumaraat, afhankelijk van de ernst van de anemie en de bijwerkingen van de suppletie, en het 'Acute Boekje' van de NIV schrijft driemaal daags 200 mg voor.¹⁰ Ook in de literatuur wordt deze dosering genoemd.^{6,12,13} Een tablet van 200 mg ferrofumaraat bevat 65 mg elementair ijzer (Fe²⁺), en bij de geadviseerde driemaal daagse dosering bedraagt dit dan 195 mg Fe²⁺.¹⁴ Bijwerkingen van deze doses ijzersuppletie komen vaak voor en betreffen meestal maag-darmklachten: misselijkheid, flatulentie, buikpijn, diarree of obstipatie. Deze bijwerkingen worden gerapporteerd bij 30-47% van de patiënten, hetgeen significant hoger is dan bij placebo: odds ratio (OR) 2,32 (95%-BI 1,74-3,08; p<0,0001) bij verder gezonden, OR 3,14 (95 %-BI 1,34-7,36; p=0,008) bij patiënten met inflammatoir darmlijden (IBD; versus i.v. ijzer) en OR 9,44 (95%-BI 2,23-39,93; p=0,002) bij zwangeren bij gebruik van ferrosulfaat.^{13,15,16}

De oorzaken van de bijwerkingen kunnen worden gevonden in de vorming van vrije radicalen en de verandering van het microbioom.¹⁷ Hiervoor zijn aanwijzingen gevonden in dierproeven, bij kinderen en bij patiënten met IBD.¹⁸⁻²² Vanwege de bijwerkingen van orale ijzersuppletie is de therapietrouw vaak verminderd, tot wel 50%.^{15,23}

TABEL 3. IJzerabsorptie.

Enmaal daagse Fe ²⁺ -dosis (in mg)	Dagen van toediening	Gemiddelde (range) geabsorbeerd Fe ²⁺ (mg) 24 uur na inname	Gemiddelde niet-geabsorbeerde hoeveelheid Fe ²⁺ (mg) 24 uur na inname
40	1	7,8 (6,3-9,2)	32,8
40	2	6,7 (4,7-8,3)	33,3
240	1	35,5 (17,9-102,3)	204,5
240	2	18,1 (8,6-51,5)	221,9

Bij een dagelijkse dosis van 40 mg Fe²⁺ gedurende twee achtereenvolgende dagen bleef de dagelijkse hoeveelheid ijzeropname gelijk, alsmede de relatief lage hoeveelheid ijzer die de darm passeerde. Daarentegen was de hoeveelheid geabsorbeerd ijzer bij een dagelijkse dosis van 240 mg Fe²⁺ gedurende twee achtereenvolgende dagen, op de tweede dag significant lager dan gedurende de eerste dag, terwijl de hoeveelheid niet-opgenomen ijzer dat de darm passeert beduidend hoger is dan bij 40 mg Fe²⁺ per dag.²⁶

De vraag is of het ook anders kan, met andere woorden, of minder frequente en/of lagere dosis ijzersuppletie ook tot de gewenste Hb-stijging leidt, met minder bijwerkingen.

MEERMAAL DAAGSE IJZERSUPPLETIE LEIDT NIET TOT HOGERE IJZER-ABSORPTIE DAN EENMAAL DAAGS

Recentelijk werd onderzocht in welke mate hepcidinespiegels veranderen en daarmee de actuele ijzerabsorptie bij meermaal daagse toediening of bij eenmaal daagse olopende doses ijzer in verschillende cohorten niet-anemische jonge vrouwen met ijzerdeficiëntie (ferritine <20 µg/l).^{24,25}

In een eerste studie bij vrouwen met ijzergebrek zonder anemie werd gekeken of het verdelen van een zelfde totale dagelijkse ijzersuppletiedosis in twee giften leidt tot een toename in absorptie van ijzer ten opzichte van een eenmaal daagse toediening.²⁵ De opzet was als volgt: een groep van 16 vrouwen kreeg eenmaal daags 60 mg Fe²⁺ (totaal twee dagen, 120 mg) en een andere groep van 13 vrouwen kreeg tweemaal daags 60 mg Fe²⁺ (totaal 1,5 dagen, 180 mg). De totale ijzerabsorptie in beide groepen was niet verschillend: 22,6 mg in de eerste groep en 23,6 mg in de tweede groep! In de tweede groep (dus met tweemaal daagse toediening) was de hepcidinespiegel 24 uur na de eerste ijzerinname ruim 6,7 x hoger dan bij start van de behandeling en in de eerste groep (bij eenmaal daagse toediening) 2,2 x hoger.

Een tweede studie onderzocht of er een verschil is in ijzerabsorptie tussen het gedurende drie dagen eenmaal daags toedienen van 120 mg Fe²⁺ of tweemaal daags 60 mg Fe²⁺.²⁵

Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen in totale ijzerabsorptie (respectievelijk 40,7 en 44,7 mg).

De conclusie die uit beide studies volgt is dat het verdelen van een gelijke totale dagdosis over meerdere giften gedurende de dag niet leidt tot een toename in ijzerabsorptie vergeleken met een eenmaal daagse toediening.

DAGELIJKS TOEDIENEN VAN RELATIEF HOGERE DOSES FE²⁺ LEIDT TOT AFNEMENDE DAGELIJKSE IJZER-ABSORPTIE

Vervolgens werd de vraag onderzocht in welke mate de totale ijzerabsorptie toeneemt bij het ophogen van een dagelijkse dosis Fe²⁺-suppletie toegediend gedurende twee dagen, in relatie tot hepcidinespiegels.²⁴ In deze studie kregen vier groepen van 6-7 jonge vrouwen met ijzergebrek zonder anemie twee dagen achtereenvolgende een eenmaal daagse dosis van respectievelijk 40, 80, 160 of 240 mg Fe²⁺. Voor de groep die twee dagen 40 mg Fe²⁺ hadden ingenomen waren de hepcidinespiegels 24 uur na elke inname genormaliseerd. Daarentegen waren de hepcidinespiegels na inname van hogere doses in toenemende mate gedurende de dag hoger dan na inname van 40 mg Fe²⁺ (m.a.w. een grotere 'area under the curve'), en op t=24 uur na inname nog altijd verhoogd ten opzichte van de uitgangswaarde. Zelfs 24 uur na inname van de tweede tablet op dag 2 waren de spiegels nog verder toegenomen. De totale ijzeropname in de groep die 240 mg Fe²⁺ had ingenomen was weliswaar hoger ten opzichte van de groep die 40 mg Fe²⁺ kreeg (53,6 mg vs.

TABEL 4. Effect van relatief lage dosis Fe²⁺-suppletie.¹⁶

Resultaten	Dagelijkse elementair ijzer (Fe ²⁺)-suppletie en aantal patiënten per groep		
	15 mg, n=30	50 mg, n=30	150 mg, n=30
Hb (mmol/l; mean ± S.D.)			
dag 0	6,2 ± 0,7	6,8 ± 0,6	6,3 ± 1,3
dag 60	7,6 ± 0,6	7,6 ± 0,4	7,2 ± 0,5
Hb-stijging na 60 dagen	1,3 (0,7-2,0)	1,4 (0,9-1,9)	1,4 (0,9-1,8)
Ferritine (ug/l; mean ± S.D.)			
dag 0	19,8 ± 6,6	25,1 ± 8,8	22,2 ± 9,1
dag 60	60,2 ± 18,5	61,4 ± 18,2	66,3 ± 19,5
Ferritinstijging	40,4 (32,1-48,1)	36,3 (29,1-42,5)	44,1 (35,5-50,4)
Gestopt met behandeling (%)	7	17	27
Bijwerkingen (%)			
buikklachten	20	60	70
misselijkheid/braken	13	36	67
diarree	13	53	70
obstipatie	0	10	23
donkere ontlasting	44	67	91
zwarte ontlasting	0	30	67

Het innemen van een dagelijkse dosis van slechts 15 mg elementair ijzer gedurende 60 dagen corrigeert ijzergebreksanemie en de ijzervoorraad in gelijke mate als dagelijks 50 of 150 mg elementair ijzer en gaat gepaard met beduidend minder 'drop-outs' en bijwerkingen.¹⁶

14,5 mg), maar het werd ook duidelijk dat voor de hooggedoseerde groep (240 mg) de absorptie tijdens de tweede dag slechts 45% was ten opzichte van de absorptie gedurende de eerste dag (zie Tabel 3, pagina 341). In de laaggedoseerde groep (40 mg) was echter nauwelijks verschil in de totale hoeveelheid opgenomen Fe²⁺ op beide dagen (40 mg) (zie Tabel 3). Bijkomend is er ook een groot verschil in de hoeveelheid niet-opgenomen ijzer dat vervolgens de gehele darm passeert gedurende twee dagen (36,1 mg vs. 226,4 mg) (zie Tabel 3). Concluderend kan worden gesteld dat een hogere eenmaal daagse dosis Fe²⁺ weliswaar tot een hogere totale ijzerabsorptie leidt in een tweedaagse proefopzet dan met lagere doses wordt bereikt, maar omdat de hepcidinespiegels bij doses van 80 mg Fe²⁺ per dag of hoger cumulatief stijgen, neemt de fractionele ijzerabsorptie af; dit is bij een dagelijkse dosis van 40 mg Fe²⁺ niet zo. Tevens is er een sterke dosisgerelateerde toename in niet opgenomen ijzer dat de darm moet passeren.

HOGERE IJZERABSORPTIE BIJ OM DE DAG INNEMEN VAN 60 MG FE²⁺

In een vervolgonderzoek werd gekeken wat de invloed is op de totale ijzerabsorptie wanneer Fe²⁺ om de dag wordt

ingenomen.²⁵ In deze studie werd bij 40 vrouwen met ijzergebrek zonder anemie een totale hoeveelheid Fe²⁺ van 840 mg toegediend als 14 dagelijkse doses van 60 mg gedurende 14 dagen of 14 dagelijkse doses om de dag gedurende 28 dagen. Hier bleek dat de totale ijzerabsorptie statistisch significant hoger was wanneer de ijzersuppletie om de dag werd toegepast vergeleken met een dagelijkse toediening (87,6 mg vs. 67,1 mg; p<0,05).

LAGERE EENMAAL DAAGSE DOSES IJZER ZEER EFFECTIEF BIJ IJZERGEBREKSANEMIE EN MET VEEL MINDER BIJWERKINGEN

Rimon et al. publiceerden al in 2005 (!) een onderzoek over het effect van een relatief lage dosis Fe²⁺-suppletie bij 3 x 30 oudere klinische patiënten (>80 jaar) met microcytaire anemie (Hb tussen 5 mmol/l en 7,4 mmol/l) op basis van ijzerdeficiëntie (ferritine <40 µg/l).¹⁶ De patiënten hadden tevoren geen suppletie van ijzer, geen vitamine B12-deficiëntie, geen recente bloedtransfusie, geen maligniteit, acute infectie, ernstige systeemziekte of nierinsufficiëntie. Dertig patiënten werden gedurende 60 dagen behandeld met eenmaal per dag 15 mg Fe²⁺, 30 met eenmaal per dag 50 mg Fe²⁺ en 30

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Een dagelijkse dosis van 15 mg elementair ijzer (overeenkomend met 46 mg ferrofumaraat) lijkt voldoende te zijn om een milde ijzergebreksanemie te behandelen en een ijzervoorraad op te bouwen.**
- 2 Deze dosis kan worden bereikt door het voorschrijven van een dagelijkse dosis van 3 ml ferrofumaraat-suspensie 20 mg/ml, overeenkomend met $3 \times 6,5 = 19,5$ mg elementair ijzer per dag.**
- 3 Het innemen van meer dan 40 mg elementair ijzer per dag bij ijzergebrek leidt tot een hogere hepcidinespiegel gedurende >24 uur waardoor bij inname van de volgende Fe²⁺-dosis al een hogere hepcidinespiegel is ten opzichte van de uitgangswaarde. Dit veroorzaakt een steeds sterker afnemende dagelijkse ijzerresorptie.**

met eenmaal per dag 150 mg Fe²⁺. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 4 en tonen dat dagelijks 15 mg Fe²⁺ dezelfde mate van Hb-stijging veroorzaakt als dagelijks 50 mg of 150 mg, met een significant lagere incidentie van bijwerkingen en 'drop-out'. Ook de ferritinewaarden waren twee maanden na start van de therapie in gelijke mate gestegen en dus niet hoger in de groepen die hogere dagelijkse Fe²⁺-doses hadden ingenomen.

Het blijkt dus mogelijk om patiënten ouder dan 80 jaar met ijzergebreksanemie adequaat te behandelen met slechts 8% van de nu aanbevolen dagdosis elementair ijzer (15 mg/dag in plaats van 195 mg/dag) met een significant lagere incidentie van hinderlijke bijwerkingen.

Suppletie wordt ook toegepast ter preventie van ijzergebrek en anemie tijdens de zwangerschap en bij bloeddonoren. Ook voor deze indicatie tonen studies aan dat een lage dosis elementair ijzer effectief is. Zo ontstaat tijdens zwangerschap bij tot wel 50% van de vrouwen ijzerdeficiëntie en bij 21% anemie.²⁶ Milmann et al. onderzochten bij ruim 4 x 100 zwangere Deense vrouwen het effect van vier verschillende doses elementair ijzer op het voorkómen van ijzergebrek en anemie (20, 40, 60 en 80 mg Fe²⁺ per dag).²⁷ Het percentage 'drop-out' en therapieontrouw verschilde niet tussen de vier groepen (respectievelijk 34% en 7,5% die <90% van de voorgeschreven dosis hadden ingenomen). Er was tussen de groepen die 40, 60 en 80 mg Fe²⁺ per dag innamen geen verschil in ferritine- of Hb-waarden gedurende de zwangerschap en acht weken postpartum. De ferritinewaarden waren weliswaar lager in de met 20 mg Fe²⁺ behandelde groep gedurende de gehele zwangerschap en postpartum, maar het is de vraag wat de klinische relevantie is van een mediaan $5 \pm 1,7$ ug/l lagere ferritinewaarde aangezien er geen verschil was in Hb-waarden tussen de vier groepen op alle meetmomenten. Regelmatige bloeddonatie kan ook tot ijzergebrek leiden.

Ter compensatie hiervan wordt ijzersuppletie geadviseerd. Radtke et al. onderzochten het effect van een dagelijkse dosis Fe²⁺ van 20 en 40 mg op het compenseren van het ijzerverlies en concluderen dat 20 mg elementair ijzer volstaat.²⁸ Ook Bialkowski et al. toonden aan bij bloeddonoren dat een dagelijkse dosis van 19 mg Fe²⁺ in gelijke mate de ijzervoorraad doet toenemen als 38 mg per dag.⁸

SAMENVATTING EN ADVIEZEN

Uit de besproken studies komt een aantal belangrijke praktische punten naar voren. Zo volstaat een dagelijkse dosis van 15 mg Fe²⁺ om bij milde ijzergebreksanemie het Hb en de afwezige ijzervoorraad even snel te doen herstellen als met een dosis van 50 mg of 150 mg wordt bereikt. Ook de ijzergebreksanemie die tijdens de zwangerschap bij veel vrouwen ontstaat kan met een lage dosis van 20 mg elementair ijzer worden voorkomen. Deze dosis volstaat ook om bij bloeddonoren de ijzervoorraad op peil te houden. Het is aannemelijk dat het uitblijven van een Fe²⁺-dosisafhankelijk verschil in Hb-waarde en ijzervoorraad een gevolg is van hepcidinespiegels die gerelateerd aan de Fe²⁺-dosis hoger zijn en langduriger verhoogd, naar analogie van de resultaten bij jonge vrouwen met ijzergebrek zonder anemie.

Een lage dosis ijzersuppletie gaat bij ouderen gepaard met een beduidend lagere kans op 'drop-out' en op bijwerkingen, terwijl dit bij zwangere vrouwen niet speelt.

Het bepalen van een optimale orale Fe²⁺-dosering bij ernstigere anemie is nog nooit onderwerp van studie geweest. Omdat hepcidinespiegels zo nauw samenhangen met de transferrinesaturatie die op zijn beurt weer samenhangt met de ijzerabsorptie die in eerste instantie dosisgerelateerd is, zal ook bij ernstigere anemie bij inname van hogere doses ijzer de hepcidinespiegel hoger en langer stijgen en vervolgens met de dag de fractionele ijzerabsorptie doen verminderen. Vanaf welke dagelijkse dosis ijzer dit zal optreden is voorals-

nog onduidelijk, maar wanneer er ruimte is voor het geduldige 'wachten' op een stijging van Hb en ijzervoorraad lijkt een dagelijkse inname van 40 mg Fe²⁺ een goede eerste stap, die zeker bij ouderen de kans op bijwerkingen minimaliseert. Wanneer toch dagelijkse toediening van een hogere dosis de voorkeur verdient, lijkt het effectiever om de ijzertablet om de dag te laten innemen, omdat zo de totale ijzerabsorptie over langere tijd hoger is. Deze observaties kunnen worden verklaard door de bevinding dat hoger doseren leidt tot hogere hepcidinespiegels en daardoor verminderde ijzeropname. Hetzelfde principe maakt dat meer dan eenmaal daags ijzersuppletie niet leidt tot een toename in dagelijkse ijzerabsorptie.

De tablet met de laagste hoeveelheid elementair ijzer die op dit moment standaard door de apotheek kan worden geleverd is 200 mg ferrofumaraat die 65 mg elementair ijzer bevat. Tabletten van 100 mg (32,5 mg Fe²⁺) bestaan wel volgens het Farmacotherapeutisch Kompas, maar deze zijn niet standaard leverbaar. Om een lage dosis van 20 mg elementair ijzer toe te dienen kan ferrofumaraat in suspensie worden voorgeschreven. Deze heeft een concentratie van 20 mg/ml ferrofumaraat, hetgeen gelijk staat aan 6,5 mg Fe²⁺/ml; 3 ml suspensie volstaat voor een dagelijkse dosis van 19,5 mg.

DANKWOORD

De auteurs danken Karen (B.C.M.J.) Takx-Köhle, ziekenhuis-apotheker in Maastricht, voor het meedenken over de meeste geschikte nu beschikbare manier om de door ons aanbevolen dagelijkse hoeveelheid ijzersuppletie te kunnen voorschrijven.

REFERENTIES

- Crichton R. Iron and oxidative stress. Iron metabolism. John Wiley & Sons, Ltd 2009:335-69.
- Swinkels DW, et al. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. Clin Chem 2006;52(6):950-68.
- Marx JJ. De absorptie van ijzer. In: Van den Hamer CJ, Marx JJ, ed. Stofwisseling van metalen. Absorptie van metalen uit het maag-darmkanaal bij de mens. Delft: Delftse Universitaire Pers 1978:19-36.
- Barron BA, et al. A bone marrow report of absent stainable iron is not diagnostic of iron deficiency. Ann Hematol 2001;80(3):166-9.
- Busti F, et al. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. Front Pharmacol 2014;5:83.
- Goddard AF, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2011;60(10):1309-16.
- Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. Blood Rev 2017;31(4):225-33.
- Bialkowski W, et al. Estimates of total body iron indicate 19 mg and 38 mg oral iron are equivalent for the mitigation of iron deficiency in individuals experiencing repeated phlebotomy. Am J Hematol 2017;92(9):851-7.
- Lam JR, et al. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. Gastroenterology 2017;152(4):821-9.
- NHG-Standaard. Anemie. Te raadplegen via <https://www.nhg.org/standaarden/ volledig/nhg-standaard-anemie>.
- Liu K, et al. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24(2):109-16.
- Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. ASH Education Program Book 2015;2015(1):8-13.
- Lopez A, et al. Iron deficiency anaemia. Lancet 2016;387(10021):907-16.
- Schrier SL. So you know how to treat iron deficiency anemia. Blood 2015; 126(17):1971.
- Tolkien Z, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10(2):e0117383.
- Rimon E, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. Am J Med 2005;118(10):1142-7.
- Lund EK, et al. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. Am J Clin Nutr 1999;69(2):250-5.
- Wegmuller R, et al. Efficacy and safety of hepcidin-based screen-and-treat approaches using two different doses versus a standard universal approach of iron supplementation in young children in rural Gambia: a double-blind randomised controlled trial. BMC Pediatr 2016;16(1):149.
- Paganini D, et al. Iron fortification of foods for infants and children in low-income countries: effects on the gut microbiome, gut inflammation, and diarrhea. Nutrients 2016;8(8).
- Seril DN, et al. High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. J Clin Gastroenterol 2006;40(5):391-7.
- Tang M, et al. Effect of vitamin E with therapeutic iron supplementation on iron repletion and gut microbiome in US iron deficient infants and toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;63(3):379-85.
- Ng O. Iron, microbiota and colorectal cancer. Wien Med Wochenschr 2016; 166(13-14):431-6.
- Cancelo-Hidalgo MJ, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Curr Med Res Opin 2013;29(4):291-303.
- Moretti D, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood 2015;126(17):1981-9.
- Stoffel NC, et al. A comparison of iron absorption from single versus twice daily dosing and from consecutive versus alternate day dosing in iron-depleted women by using iron stable isotopes. European Iron Club meeting, Innsbruck, 2016:O6-4.
- Milman N, et al. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79(2):89-98.
- Milman N, et al. Iron prophylaxis during pregnancy - how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84(3):238-47.
- Radtke H, et al. Daily doses of 20 mg of elemental iron compensate for iron loss in regular blood donors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Transfusion 2004;44(10):1427-32.

ONTVANGEN 19 MEI 2017, GEACCEPTEERD 30 AUGUSTUS 2017.