



### Hoe optimaal ijzertabletten innemen?

#### Referentie

Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017;4:e524-e533.  
DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5

#### Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Vrouwen tussen 25 en 45 jaar oud met onverklaarde moeheid en een laag ferritinegehalte (<50 µg/l) hebben mogelijk baat bij ijzersuppletie. Er is evenwel te weinig evidentie om bij deze klachten systematisch de ijzerstatus te bepalen en eventueel ijzer toe te dienen (1,2). Intraveneus ijzer heeft een gunstiger effect op de stijging van de hemoglobineconcentratie dan oraal ijzer bij nierdialysepatiënten, zonder garanties voor wat harde uitkomsten betreft (mortaliteit, doses erythropoëtine, bloedtransfusies en levenskwaliteit) (3,4).

Voor de orale toediening van ijzer bij matig ijzertekort blijft de vraag welk regime best wordt toegepast. Stoffel et al. Voerden 2 prospectieve, **open**, gerandomiseerde en gecontroleerde klinische studies uit (5). De studiepopulatie bestond uit vrouwelijke vrijwilligers (18-40 jaar) met een ferritinegehalte ≤25 µg/l en een hemoglobineconcentratie van minstens 8 g/dl (gemiddeld 13 g/dl). Andere inclusiecriteria waren: CRP <5 mg/l, BMI 18,5-26,5 kg/m<sup>2</sup>, lichaamsgewicht <80 kg. Vrouwen met chronische en/of ernstige aandoeningen, chronisch medicatiegebruik (behalve anticonceptiva), zwangerschap, een bloedgift minder dan 4 maanden geleden, roken, inname van supplementen met vitaminen of mineralen 2 weken voor de start van de studie werden uitgesloten. In beide studies randomiseerde men de patiënten (respectievelijk n=40 voor studie 1 en n=20 voor studie 2) over verschillende schema's:

- studie 1: inname van 60 mg ijzer (Fe) onder vorm van ferrosulfaat (FeSO<sub>4</sub>) dagelijks om 8 u (±1 u) 's morgens gedurende 14 dagen versus om de 2 dagen gedurende 28 dagen; patiënten waren nuchter en bleven dat ook tot 3 uur na de inname, met uitzondering van een lichte snack (yoghurt) minstens anderhalf uur na de inname
- studie 2: inname van 120 mg ijzer (Fe) onder vorm van ferrosulfaat (FeSO<sub>4</sub>) eenmaal per dag (tussen 7 u en 9 u) versus 60 mg ijzer 's morgens (tussen 7 u en 9 u) en 60 mg in de namiddag (tussen 16 u en 18 u); de inname 's morgens gebeurde op een nuchtere maag en de patiënten bleven ook nuchter tot 3 uur na de inname, met uitzondering van een lichte snack (yoghurt) minstens anderhalf uur na de ijzersuppletie; de dosis in de namiddag werd ook nuchter ingenomen (= voldoende verwijderd van de laatste maaltijd); patiënten volgden een bepaald regime gedurende 3 dagen en 14 dagen na de laatste dosis werd er gewisseld met het andere regime (**crossover studie**); gedurende de 6 dagen van ijzersuppletie gebruikten de patiënten een gestandaardiseerd dieet.

Primaire uitkomstmaten waren de fractionele en totale absorptie van ijzer en de concentratie hepcidine in het bloed. Hepcidine is een ijzerregulerend enzyme dat geproduceerd wordt door de lever en waarvan de concentratie in het bloed afneemt bij een tekort aan ijzer. Ook zal, wanneer de concentratie van hepcidine stijgt, minder ijzer beschikbaar gesteld worden (6). Men bepaalde de hoeveelheid Fe-isotopen in de erythrocyten 14 dagen na de laatste toediening. Hiermee berekende men de fractionele absorptie van ijzer wat overeenkomt met de verhouding van de hoeveelheid Fe-isotopen in het bloed (men ging uit van een Fe-absorptie van 80% in de erythrocyten) en de concentratie circulerend ijzer. De totale ijzerabsorptie berekende men door de fractionele ijzerabsorptie te vermenigvuldigen met de cumulatieve dosis ijzer toegediend tijdens de studie. Secundaire uitkomsten in studie 1 waren hemoglobine- en ferritine-concentratie en fecaal calprotectine. Voor studie 2 werden er geen secundaire uitkomsten gedefinieerd. Ongewenste effecten werden opgespoord via een invulformulier bij iedere bloedafname.

In studie 1 bedroeg de gemiddelde fractionele absorptie van Fe 16,3% voor dagelijkse toediening versus 21,8% voor inname om de twee dagen (p=0,0013). De totale ijzerabsorptie was 131,0 mg versus 175,3 mg (p=0,0010). Serum hepcidine was ook hoger gedurende de eerste 14 dagen bij dagelijkse inname in vergelijking met inname om de 2 dagen (p=0,0031). In studie 2 was er geen statistisch significant verschil in fractionele absorptie van Fe tussen beide

regimes. Inname tweemaal daags resulteerde wel in hogere hepcidine-concentraties ( $p=0,013$ ), wat dus wijst op een lagere absorptie. Er werden in beide studies geen ernstige ongewenste effecten gemeld.

## Besluit

Deze publicatie van 2 open-label gerandomiseerde gecontroleerde studies bij vrouwen met een matig ijzertekort suggereert dat één dagdosis Fe-supplement om de 2 dagen beter wordt opgenomen dan een dagelijkse inname van 2 dagdosissen. Deze farmacokinetische resultaten moeten worden bevestigd in een studie met klinische uitkomstmaten bij matig en ernstig anemische patiënten.

## Voor de praktijk

De NHG-Standaard raadt een intensief behandelingschema aan in geval van anemie door ijzergebrek: 100 tot 200 mg ijzerfumaat (32,5 tot 65 mg Fe) één- tot driemaal per dag, afhankelijk van de ernst van de anemie en de bijwerkingen die de patiënt ervaart (7). De Wereldgezondheidsorganisatie raadt een dagdosis aan van 120 mg ijzer zonder te specificeren over welk ijzerzout het gaat (8). De hier besproken studie wijst op de mogelijkheid om de absorptie van een ijzersupplement te verhogen door een intermitterende (= om de 2 dagen) inname van één dagdosis.

## Referenties

1. Poelman T. IJzersuppletie zinvol bij onverklaarbare moeheid? *Minerva* 2004;3(6):94-5.
2. Verdon F, Burnand B, Fallab Stubi C-L, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003;326:1124-7. DOI: 10.1136/bmj.326.7399.1124
3. Chevalier P. IJzersuppletie voor de behandeling van anemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie: orale of intraveneuze toediening? *Minerva* 2017;16(5):123-7.
4. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD : an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:677-90. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018
5. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017;4:e524-e533. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5
6. Fuquaa BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26:115-9. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.03.015
7. Van Wijk MA, Mel M, Muller PA, et al. NHG-Standaard Anemie. *Huisarts Wet* 2003;46:21-9 (geraadpleegd op 28 november 2018).
8. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), WHO (geraadpleegd op 28 november 2018).