

Achtergrond richtlijn

IJzer en Anemie

Doelgroep: volwassenen met chronische nierschade stadium G3 t/m G5

Deze achtergrond richtlijn is geschreven door Inez Jans (Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede) namens de DNN werkgroep richtlijnen.

Drs. Martine Oudenhuijzen-Taanman, destijds medical scientific liaison van Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan deze achtergrond richtlijn.

Inhoud

1. IJzermetabolisme
2. IJzerkringloop
3. IJzertekort
4. Behandeling renale anemie
5. Aandachtspunten bij gebruik oraal ijzer
6. IJzerrijke voeding
7. Literatuur

Bij chronische nierschade kan renale anemie ontstaan doordat de nieren bij verdere beschadiging onvoldoende EPO aan kunnen maken.
Behandeling bestaat uit toediening van EPO, veelal aangevuld met een ijzerpreparaat.

Een juiste inname van oraal ijzer is essentieel voor een adequaat effect. Gelijktijdig innemen met calcium uit zuivel of calciumhoudende fosfaatbinders moet worden voorkomen; inname in combinatie met vitamine C bevordert de ijzeropname.

1. IJzermetabolisme

IJzer is een belangrijk element in ons lichaam. IJzer is één van de micronutriënten die in kleine hoeveelheden nodig zijn voor verschillende functies in het lichaam, zoals zuurstoftransport. Maar ijzer zit ook in vele enzymen die onder meer een rol spelen in het vrijmaken van energie in de mitochondrieën, het immuunsysteem, de synthese van cholesterol, steroïdhormonen en neurotransmitters.

De ijzervoorraad is 3-4 gram, waarvan het merendeel (ca. 70%) zich bevindt in de rode bloedcellen (hemoglobine), een klein deel in de spieren (myoglobine). De rest is opgeslagen in de vorm van ferritine in macrofagen, hepatocyten, milt, beenmerg en darmmucosa. Transport van ijzer via het bloedplasma gebeurt via transferrine. ^[9]

2. IJzerkringloop

De ijzerkringloop in het bloed is een bijna gesloten systeem. Wanneer het lichaam ijzer nodig heeft, wordt dit vrijgemaakt uit de macrofagen en hepatocyten. Via de ferroportine poort verlaat ijzer de cel. IJzer bindt aan transferrine en wordt op die manier

getransporteerd naar het beenmerg (productie van erythrocyten) of ander weefsel (bijv. spieren). Erythrocyten worden na ongeveer 120 dagen afgebroken. Het ijzer dat daarbij vrijkomt wordt weer opgeslagen in de macrofagen of in de hepatocyten. Gemiddeld wordt er 25 mg/dag vrijgegeven en opgenomen door de macrofagen en lever. Door hergebruik van ijzer uit de macrofagen is het ijzerverlies beperkt. Gemiddeld gaat 1-2 mg ijzer per dag verloren via feces, urine en transpiratie. Dit geldt voor iedereen, zowel gezonde als zieke mensen. Niet geresorbeerd ijzer gaat ook met de feces verloren. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd verliezen ook ijzer tijdens de menstruatie. Ter compensatie wordt er via het voedsel gemiddeld 1-2 mg ijzer/dag opgenomen. De balans tussen verlies en opname wordt ijzerhomeostase genoemd.

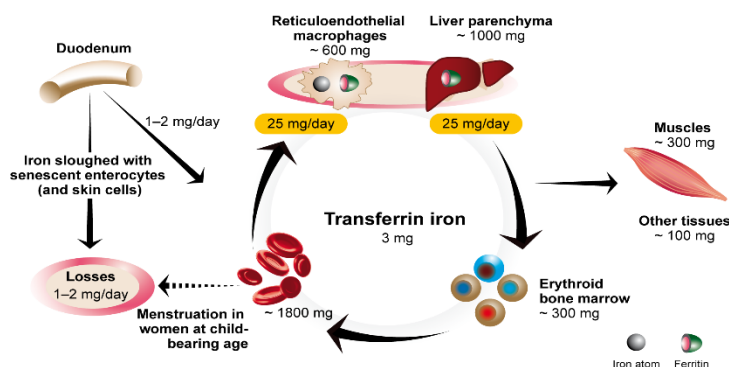
IJzer uit voedsel bestaat uit de volgende vormen:

- haem ijzer (10%): uit dierlijke bronnen. Biologische beschikbaarheid is $\pm 30\%$.
- non-haem ijzer (90%): uit plantaardige bronnen. Biologische beschikbaarheid is $\pm 10\%$.

Vanwege de lage biologische beschikbaarheid is de aanbevolen hoeveelheid ijzer voor mannen 11 mg; voor vrouwen pre-menopauze 16 mg en post-menopauze 11 mg. Er is geen aanvaardbare bovengrens vastgesteld. ^[8] De Gezondheidsraad heeft in navolging van de EFSA heeft geen aanvaardbare bovengrens vastgesteld. De Nordic Nutrition Recommendations (2012) hanteren een aanvaardbare bovengrens van 25 mg, het Institute-of-Medicinede (VS, 2001) hanteren een aanvaardbare bovengrens van 45 mg. ^[8] Klachten bij een overdosing zijn maag-darmklachten, zoals diarree, misselijkheid en braken.

Absorptie van ijzer gebeurt via een actief proces in het duodenum en wordt door verschillende factoren beïnvloed. Medicamenten zoals protonpompremmers hebben een negatieve invloed op de ijzeropname. Haem ijzer en non-haem ijzer hebben hun eigen absorptiesysteem.

In figuur 1 wordt het ijzermetabolisme weergegeven.



Figuur 1 IJzermetabolisme [overgenomen uit [2] Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U. & Andrews, N. C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism]

3. IJzertekort

Wanneer er sprake is van ijzertekort, kan dit onderverdeeld worden in 2 categorieën:

- Absoluut ijzertekort
- Functioneel ijzertekort

3.1 Absoluut ijzertekort

We spreken van absoluut ijzertekort als er een tekort aan ijzer is ontstaan door veel bloedverlies, bijv. na een operatie of bevalling.

3.2 Functioneel ijzertekort

We spreken van functioneel ijzertekort als er een tekort aan ijzer is ontstaan doordat ijzer niet kan worden vrijgemaakt uit de cellen. Er is genoeg ijzer in het lichaam aanwezig, maar het komt niet op de plaats van bestemming. Het ijzer kan zijn functie niet doen. De aanwezigheid van een ontsteking kan een oorzaak zijn. Het regulerend hormoon hepcidine speelt dan een rol.

3.3 Hepcidine

Hepcidine (geproduceerd in de lever onder BMP6 activatie) speelt een centrale rol bij de ijzerhomeostase. Hepcidine blokkeert de ferroportine poorten zowel ter hoogte van de duodenale cellen als op de macrofagen, waardoor de ijzerafgifte aan bloedplasma geremd wordt en daarmee ook de beschikbaarheid van ijzer voor de erythropoëse afneemt. Verhoogde erythropoëse, anemie en/of hypoxie verlagen de hepcidineproductie, ijzer-stapeling of inflammatie verhogen de hepcidineproductie. Dit is een homeostatisch regelsysteem. Dit mechanisme is voor de keuze voor oraal of intraveneus ijzer als behandeling voor ijzerdeficiëntie. Oraal opgenomen ijzer kan bij een verhoogde hepcidine-concentratie de duodenale cel niet verlaten.

3.4 Bloedwaarden

In de beoordeling van de ijzerstatus spelen een aantal labparameters een rol:

- Hb: concentratie hemoglobine in het bloed
- Ferritine: maat voor opgeslagen ijzer in de cellen
- Transferrine saturatie (% TSAT of TS): maat voor het circulerend ijzer, de verzadiging van transferrine in het bloed

Tabel 1 geeft de normaalwaarde weer voor gezonde volwassen mannen en vrouwen. ^[6]

	mannen	vrouwen
Hb (mmol/L)	8,5-11,0	7,5-10,0
Ferritine (µg/L)	25-250 >65 jaar: 45-250	Premenopauzaal 20-150 Postmenopauzaal 20-250 >65 jaar: 45-250
TSAT (%)	15-50	12 – 45

Tabel 1 Referentiewaarden.

Wanneer er sprake is van functioneel ijzertekort, kan het ferritine als maat voor de ijzerstatus onbetrouwbaar zijn. Reden is dat ferritine een acuut fase eiwit is dat verhoogd is bij ontsteking, evenals het hepcidine. Er is dan waarschijnlijk voldoende ijzer opgeslagen, maar dit ijzer kan de cel niet uit. Er kan dus sprake zijn van ijzertekort terwijl de ferritine-waarde normaal of verhoogd is. Zoals hierboven beschreven kan de reden een ontsteking zijn, daarom is het raadzaam om bij bloedonderzoek ook CRP te meten. Wanneer het CRP verhoogd is, is ferritine onbetrouwbaar. Het is dan belangrijk om de TSAT te meten of er voldoende ijzer beschikbaar is voor de weefsels. Een te lage TSAT geeft aan dat er onvoldoende ijzer beschikbaar is voor de weefsels, er is weinig ijzer gebonden aan transferrine.

3.5 IJzerdeficiënte anemie

Een tekort aan ijzer wil niet automatisch zeggen dat er sprake is van een anemie.

Er zijn 3 stadia te onderscheiden: ^[1]

- IJzerdepletie: De hoeveelheid opgeslagen ijzer is verlaagd en de TSAT is licht verlaagd. Er is voldoende ijzer voor de erythropoïese.
- IJzerdeficiënte erythropoïese: De hoeveelheid opgeslagen ijzer is verder verlaagd, TSAT is te laag, lager dan 15%. De erythropoïese is verstoord.
- IJzerdeficiënte anemie: Er is geen opgeslagen ijzer meer, TSAT is te laag, lager dan 10%. Het Hb is te laag.

Symptomen van anemie zijn kortademigheid, vermoeidheid, verminderde fysieke prestaties en uithoudingsvermogen, verminderde concentratie, hartkloppingen, verhoogde vatbaarheid voor infecties, bleke huidskleur, haaruitval, brokkelige nagels en rusteloze benen. ^[3,9] Om het ijzertekort te compenseren kan ijzer toegediend worden. Dit kan via oraal ijzer of intraveneus ijzer.

3.6 EPO

Vanwege de beperkte levensduur van rode bloedcellen, is continu aanmaak van nieuwe rode bloedcellen nodig. Deze aanmaak vindt in het beenmerg plaats. Hiervoor is naast ijzer ook het door de nieren geproduceerde hormoon erythropoëtine (EPO) nodig. De nieren maken EPO zodra er in het lichaam een zuurstoftekort wordt gesignaleerd. Bij nierinsufficiëntie kan de aanmaak van EPO tekortschieten en kan renale anemie ontstaan.

4. Behandeling renale anemie

Er zijn verschillende richtlijnen die streefwaarden aangeven. De meest recente richtlijn is KDIGO 2012 Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. ^[4] De *NFN Richtlijn Anemie bij chronische nierschade en dialyse* (2015) is hiervan afgeleid. ^[5]

De behandeling van renale anemie is over het algemeen tweeledig, toediening van ijzer en EPO.

- **IJzer**
In het algemeen moeten de meeste patiënten die met EPO worden behandeld voor renale anemie ijzersuppletie krijgen. Aan predialysepatiënten en PD-patiënten kan ijzer oraal worden gegeven, tenzij de streefwaarden niet worden behaald. Hemodialysepatiënten zullen over het algemeen ijzer i.v. toegediend krijgen. Tijdens een actieve infectie moet niet worden gestart met ijzertherapie. Dien bij een ferritine >500 mcg/L en/of TSAT >30% niet routinematig ijzer toe. ^[5]
Een ijzertekort is via de voeding, vanwege de slechte opname van ijzer uit voedingsmiddelen, over het algemeen niet afdoende op te lossen.
- **EPO**
EPO wordt toegediend in de vorm van recombinant humaan erythropoëtine (rhEPO). Dit lijkt qua structuur en samenstelling heel erg op natuurlijk erythropoëtine. EPO wordt via een infuus of injectie toegediend.
- **HIF-PHI**
Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors vormen een nieuwe mogelijke behandeling ter vervanging van EPO. Lange termijn effecten zijn nog niet bekend. Deze middelen worden oraal ingenomen.
- **Bloedtransfusies** moeten zo veel mogelijk voorkomen worden.

Zie [DNN FS Medicatie](#).

In de huidige richtlijn worden geen vaste streefwaarden meer gehanteerd. Het beleid moet geïndividualiseerd zijn afhankelijk van o.a. co-morbiditeit en eventuele klachten als gevolg van anemie. ^[5]

Voor het Hb geldt wel:

- niet routinematig <6,2 mmol/L;
- bij CNS stadium 5D >5,6 mmol/L;
- bij gebruik EPO niet >8 mmol/L;
- start geen EPO bij Hb ≥7,4 mmol/L.

Zie [DNN AR Referentie- en streefwaarden en formules](#).

5. Aandachtspunten bij gebruik oraal ijzer

Inname van orale ijzerpreparaten op de nuchtere maag (15-30 minuten voor de maaltijd) is het meest effectief. Als bijwerking worden maagklachten gerapporteerd. Inname tijdens de maaltijd vermindert het risico op deze klachten, maar de opname van ijzer is dan wel slechter. Een andere belangrijke bijwerking is obstipatie.

De opname van ijzer is pH afhankelijk. IJzer wordt alleen in de ferro-vorm opgenomen; bij een hogere pH wordt ferro omgezet in ferri waardoor de opname slechter wordt. De opname wordt dan ook bevorderd door vitamine C, zodat geadviseerd kan worden het preparaat met wat sinaasappelsap of vitamine C als voedingssupplement in te nemen. De opname wordt juist geremd door calcium (zuivel), magnesium, oxaalzuur en polyfenolen (cafeïne in koffie en thee). Wees er dus ook alert op dat ijzerpreparaten niet gelijktijdig met calcium-en magnesiumhoudende fosfaatbinders worden ingenomen. ^[9,10] Zie [DNN FS Medicatie](#).

6. IJzerrijke voeding

Gebruik van een voeding volgens de *Richtlijnen goede voeding* levert voldoende ijzer. Dieetbeperkingen, zoals t.a.v. eiwit of kalium kunnen dit echter in de weg staan.

Volgens de Voedselconsumptiepeiling 2019-2021 is de gemiddelde inname uit voeding 9,9 mg per dag. Inclusief gebruik van supplementen is dit voor mannen 12,4 mg en voor vrouwen 10,9 µg. ^[7]

IJzerdeficiënties zijn over het algemeen niet met voeding op te heffen. Alleen Roosvicee Fruitkracht Ferro en Floradix IJzerelixer leveren een relevante hoeveelheid ijzer:

- Roosvicee Fruitkracht Ferro: 10 ml siroop levert 10 mg ijzer
- Floradix IJzerelixer: 10 ml siroop levert 7,5 mg ijzer

7. Literatuur

1. Crichton R. R., Danielson, B. G., & Geisser, P. (2008). *Iron therapy: With special emphasis on intravenous administration*. (4^e dr.). UNI-MED Verlag AG.
2. Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., & Andrews, N. C. (2004). Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*, 117(3), 285-297.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00343-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00343-5)
3. Huch, R., & Schaefer, R. (2006). *Iron deficiency and iron deficiency anemia*. Thieme Verlag AG.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Anemia work group. (2012). KDIGO 2012 Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 2(4), 279-335.
<https://doi.org/10.1038/kisup.2012.37> t/m <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.45>
5. Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN, 2015). *Richtlijn Anemie bij chronische nierschade en dialyse*. Geraadpleegd op 7 juli 2023, van <https://publicatie.nefro.nl/richtlijnen/anemie-bij-chronische-nierschade-en-dialyse-2015/>
6. Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN, 2023). *Anemie bij chronische nierschade, position statement over toepassing van HIF-PHI*. Geraadpleegd op 7 juli 2023, van <https://publicatie.nefro.nl/richtlijnen/anemie-bij-chronische-nierschade-position-statement-over-toepassing-van-hif-phi-2023/>
7. Rijksinstituut voor Volksgezondheid (RIVM, z.d.). *Wat eet Nederland - Mineralen. Voedselconsumptiepeiling 2019-2021*. Geraadpleegd op 28 augustus 2024, van [Inname van mineralen | Wat eet Nederland](#)
8. Voedingscentrum (2023). *Factsheet Aanbevelingen voor vitamines, mineralen en spoorelementen*. Geraadpleegd op 25 augustus 2024, van <https://www.voedingscentrum.nl/Assets/Uploads/voedingscentrum/Documents/Professionals/Pers/Factsheets/Factsheet%20Aanbevelingen%20voor%20vitamines,%20mineralen%20en%20spoorelementen.pdf>
9. Witkamp, R. F. (2023). Spoorelementen. In M. Former, G. Van Asseldonk, J. Drenth & C. Schuurman (Reds.), *Voedingskennis.nl*. Bohn Stafleu van Loghum.
10. Zorginstituut Nederland (z.d.). *Farmacotherapeutisch Kompas*. Geraadpleegd 7 juli 2023, van [Farmacotherapeutisch Kompas](#)