

# **Te weinig ijzer en ijzersupplementen**

UPPER



**Universiteit Utrecht**

## UPPER

link tussen wetenschap, apotheek en maatschappij

### Colofon

Titel	Te weinig ijzer
Auteur	M. Sonnenberg
Soort rapport	Bachelorwerkstuk
Rapportnummer	PUG/08-1
ISBN	978-90-74772-83-9
Prijs	€ 5,00
Verschenen	februari 2008
Druk	eerste
Begeleider	Prof. Dr. A.F.A.M. Schobben, Farmacoepidemiologie en -therapie
Projectcoördinator	drs. N.A. Winters, UPPER
Opdrachtgever	Hemochromatose Vereniging Nederland
Eindredactie	drs. E.H. Fietjé, UPPER
Vormgeving	Vormgeving en Communicatie, departement Farmaceutische Wetenschappen
Copyright	Deze uitgave mag geheel of gedeeltelijk geciteerd worden mits de auteur en UPPER vermeld worden en mits geen wijzigingen in het geciteerde worden aangebracht.
Uitgever	UPPER Departement Farmaceutische Wetenschappen – Universiteit Utrecht Postadres: Postbus 80082, 3508 TB Utrecht Bezoekadres: Sorbonnelaan 16, Utrecht Telefoon: 030 253 7309 E-mail: <a href="mailto:wewi@pharm.uu.nl">wewi@pharm.uu.nl</a> Website: <a href="http://www.uu.nl/wetenschapswinkels/geneesmiddelen">http://www.uu.nl/wetenschapswinkels/geneesmiddelen</a>
Bestelwijze	De bestelwijze is te vinden op de website, onder het kopje 'publicaties'

UPPER is op 1 januari 2008 ontstaan uit de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen en Utrecht Pharmacy Panel for Education & Research

# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Ijzergebreksanemie</b>	<b>5</b>
	2.1. Oorzaken van ijzergebreksanemie	5
	2.2. Diagnose van ijzergebreksanemie	6
<b>3</b>	<b>Gevolgen van een tekort aan ijzer</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Behandeling van ijzergebreksanemie</b>	<b>9</b>
	4.1 Algemene behandeling met ijzersupplementen	9
	4.1.1 Toedieningsvorm en absorptie	9
	4.1.2 Dosering	11
	4.1.3 Bepalen van het effect	11
	4.1.4 Duur van de behandeling	11
	4.1.5 Profylactische behandeling bij zwangere vrouwen	12
	4.2 Huidige behandeling in Nederland	12
	4.3 Zoektocht naar de onderbouwing van de huidige behandeling	13
	4.3.1 Navraag in Nederland	13
	4.3.2 Studies uit literatuur	14
	4.4 Nadelige effecten van ijzersupplementen	16
<b>5</b>	<b>Effectiviteit van een lage dosering ijzersupplementen</b>	<b>19</b>
	5.1 Studies naar de effectiviteit van een lagere dosering ijzer	19
	5.2 Studies naar de effectiviteit van andere vormen van ijzer	20
	5.3 Studies naar de effectiviteit van een minder frequente toediening	21
<b>6</b>	<b>Discussie en conclusie</b>	<b>23</b>
	6.1 Discussie	23
	6.1.1 Onderbouwing van de huidige dosering	23
	6.1.2 Negatieve gevolgen van ijzersupplementen	24
	6.1.3 Behandeling met een lagere dosering ijzer	24
	6.2 Conclusie	25
<b>7</b>	<b>Literatuur</b>	<b>27</b>

# 1. Inleiding

Bij anemie is er sprake van een tekort aan hemoglobine. In negen van de tien gevallen die de huisarts ziet is een gebrek aan ijzer de oorzaak hiervan. IJzergebreksanemie wordt voornamelijk behandeld door middel van orale ijzersupplementen. Het beleid in Nederland bij de behandeling van ijzergebreksanemie is vastgelegd in de standaard Anemie van het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG).

De Hemochromatose Vereniging Nederland (HVN) is geïnteresseerd in het gebruik van ijzersupplementen bij de behandeling van ijzergebreksanemie. Een aantal leden van de HVN die ijzergebreksanemie hadden, zijn behandeld met ijzersupplementen en ontwikkelden later een secundaire vorm van hemochromatose (ijzerstapelingsziekte). De HVN vermoedt dat de aanbevolen dosering achterhaald is en op erg oude studies berust. Er zouden nieuwe studies zijn gedaan die aantonen dat een lagere dosering ook effectief is en dat hierbij minder nadelige effecten optreden. Daarnaast geeft de HVN aan dat de NHG-standaard Anemie geen onderscheid maakt tussen de behandeling van een milde ijzergebreksanemie en een ernstige ijzergebreksanemie. Volgens de vereniging is dit echter wel aan te raden. De vraag aan de wetenschapswinkel was dus wat een effectieve en efficiënte ijzerdosering bij ijzergebreksanemie is.

## 2. Ijzergebreksanemie

De belangrijkste rol van ijzer in het lichaam is de functie die het speelt in het transport van zuurstof in het bloed via het eiwit hemoglobine (Hb), dat een onderdeel is van de rode bloedcel (erythrocyt). De normaalwaarden voor het Hb die in Nederland worden gehanteerd, liggen voor mannen tussen de 8,5 en 11,0 mmol/L, voor vrouwen tussen de 7,5 en 10,0 mmol/L en voor zwangeren tussen de 6,8 en 8,7 mmol/L <sup>[1]</sup>. Wanneer er sprake is van een tekort aan erythrocyten en/of Hb in perifere bloed, dan wordt er gesproken van anemie. De incidentie van anemie in Nederland bedraagt circa acht vrouwen en één tot twee mannen per 1000 patiënten per jaar <sup>[1]</sup>. In ongeveer 90% van de gevallen van anemie in de huisartsenpraktijk is er sprake van ijzergebreksanemie. In de overige gevallen komt anemie voor door een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> (voornamelijk bij ouderen). Ook kan het een gevolg zijn van een tekort aan foliumzuur of een chronische ziekte <sup>[1]</sup>.

In tabel 1 zijn de referentiewaarden te vinden van de World Health Organisation (WHO) voor de aanwezigheid van anemie.

**Tabel 1: Referentiewaarden WHO voor aanwezigheid van anemie <sup>[2]</sup>**

Bevolkingsgroep	Hb-gehalte
Kinderen < 0,5 jaar	< 6,2 mmol/L
0,5-6 jaar	< 6,8 mmol/L
6-14 jaar	< 7,5 mmol/L    ≤ 110 g/L
Mannen	< 8,1 mmol/L    < 130 g/L
Vrouwen	< 7,5 mmol/L    < 120 g/L
Zwangeren	< 6,8 mmol/L    < 110 g/L

De ernst van de anemie kan worden bepaald aan de hand van het Hb-gehalte van het bloed. Zo kan er sprake zijn van een milde anemie, een matig ernstige anemie of een ernstige anemie. Deze indeling is terug te vinden in tabel 2.

**Tabel 2: Indeling anemie naar ernst <sup>[3]</sup>**

Mate van anemie	Hb-gehalte
Mild	Mannen: Hb > 6,5 mmol/L Vrouwen en kinderen: Hb > 6,0 mmol/L
Matig ernstig	Mannen: Hb < 6,5 Vrouwen en kinderen: 6,0 mmol/L > Hb > 5,0 mmol/L
Ernstig	Hb < 5,0 mmol/L

### 2.1 Oorzaken van ijzergebreksanemie

Ijzergebreksanemie is het gevolg van een inadequate ijzerinname via het voedsel (voedselafhankelijke ijzergebreksanemie), bloedverlies of een verstoring van de ijzerabsorptie. Wanneer voedselafhankelijke ijzergebreksanemie voorkomt in de westerse wereld is deze vaak mild van aard. Matig ernstig tot ernstig ijzergebrek is meestal het resultaat van bloedverlies. Bij mannen en postmenopauzale vrouwen is er dikwijls sprake van een gastrointestinale bloeding en bij premenopauzale vrouwen van overvloedig vaginaal bloedverlies <sup>[3,4]</sup>. Een verstoring in de absorptie van ijzer uit het voedsel wordt meestal veroorzaakt door een gedeeltelijke operatieve verwijdering van de maag of een absorptiestoornis in de wand van de dunne darm <sup>[5]</sup>.

## 2.2 Diagnose van ijzerebreksanemie

Tabel 3 geeft de algemene symptomen van anemie weer en de symptomen die specifiek in verband worden gebracht met ijzerebreksanemie. Wanneer een patiënt deze symptomen vertoont, dient de arts rekening te houden met de mogelijkheid van anemie. De richtlijn voor de diagnostiek van anemie omvat de volgende drie onderdelen: anamnese, lichamenlijk onderzoek en aanvullend onderzoek <sup>[3]</sup>.

**Tabel 3: Symptomen van anemie en ijzerebreksanemie** <sup>[6,7]</sup>

<b>Algemene Symptomen van anemie</b>	<b>Symptomen van ijzerebreksanemie</b>
Vermoeidheid	Broze nagels
Bleekheid	Lepel-vormige nagels (koilonychia)
Geelkleuring van de huid	Ontsteking van het mondslijmvlies
Zwakheid	Pica (het opeten van dingen die geen voedsel zijn)
Licht gevoel in het hoofd	Atrofie van de papillen op de tong
Tachycardie	Ontsteking van de tong
Duizeligheid	
Oorsuizingen	
Kortademigheid	
Hoofdpijn	
Angina	
Hartfalen	

### 3. Gevolgen van een tekort aan ijzer

IJzerverlies, of een inadequate absorptie van ijzer, zorgt er in eerste instantie voor dat de voorraad in de lever en de macrofagen uitgeput raakt. Er is dan nog geen sprake van anemie, het Hb-gehalte is dan nog normaal. Wanneer de hoeveelheid ijzer in het lichaam verder daalt, ontstaat er een normocyttaire anemie. Daalt de hoeveelheid ijzer dan nog verder dan ontstaat er een microcytaire anemie <sup>[4]</sup>.

IJzerdeficiëntie in jonge kinderen kan leiden tot gedragsstoornissen en ontwikkelingsachterstanden. Chronische ontwikkelingsdefecten zijn soms niet volledig omkeerbaar. IJzerdeficiëntie bij kinderen kan ook leiden tot een verhoogd risico op een loodvergiftiging of een hoge inname aan zware metalen, veroorzaakt door pica. Pica is een eetstoornis waarbij men de neiging heeft om niet-eetbare dingen op te eten zoals aarde, verfschilfers of houtwerk. Deze stoornis wordt vaak in verband gebracht met ijzergebrek. Het kan zijn dat het lichaam op deze manier de behoefte aan ijzer wil verzadigen. Tegenwoordig bevat verf in Nederland geen lood meer en treedt een loodvergiftiging bij deze kinderen zelden nog op <sup>[8]</sup>.

Premature baby's en baby's met een te laag geboortegewicht hebben het grootste risico om ijzerdeficiëntie te ontwikkelen, vooral wanneer ze geen borstvoeding of met ijzer aangevulde flessenmelk krijgen. Na een leeftijd van twee tot drie jaar neemt de behoefte aan ijzer af. Dit tot aan de adolescentie, een snelle groei en een onregelmatig voedingspatroon zorgen er dan voor dat de kans op ijzerdeficiëntie weer toeneemt. Adolescente meisjes hebben het grootste risico op ijzerdeficiëntie, want de inname van ijzer via het voedsel is bij de meeste meisjes tussen de elf en achttien jaar niet voldoende <sup>[5]</sup>.

Een negatieve ijzerbalans (er wordt meer verbruikt dan dat er binnen komt) resulteert in een afname van de ijzervoorraden en in een later stadium in een afname van het ijzer in de erythrocyten en ijzerafhankelijke enzymen. De symptomen die eerder in tabel 3 werden genoemd, kunnen hiervan het gevolg zijn.



## 4. Behandeling van ijzergebreksanemie

### 4.1 Algemene behandeling met ijzersupplementen

De behandeling van ijzergebreksanemie bestaat overwegend uit de orale toediening van ijzer-supplementen. Een parenterale therapie met ijzer komt alleen in aanmerking wanneer orale ijzer-supplementen onvoldoende aanvulling geven <sup>[9]</sup>. Dit kan het geval zijn wanneer een patiënt orale ijzersupplementen niet kan verdragen, wanneer er sprake is van een zeer slechte absorptie of wanneer de patiënt lijdt aan een chronische gastrointestinale aandoening zoals de ziekte van Crohn <sup>[6]</sup>.

#### 4.1.1 Toedieningsvorm en absorptie

Het succes van de behandeling van ijzergebreksanemie is grotendeels afhankelijk van de hoeveelheid ijzer die het lichaam uit de ijzersupplementen absorbeert. Deze absorptie is weer afhankelijk van verschillende factoren:

- oplosbaarheid van de samenstelling;
- dosering;
- timing van inname;
- mate van ijzergebreksanemie;
- aanwezigheid van andere bestanddelen.

#### *Oplosbaarheid*

Voor de behandeling met orale ijzersupplementen wordt er gebruik gemaakt van ferro-zouten ( $\text{Fe}^{2+}$ -zouten). Onderzoek heeft aangetoond dat  $\text{Fe}^{2+}$ -zouten beter worden geabsorbeerd dan  $\text{Fe}^{3+}$ -zouten [5][10][11]. In de  $\text{Fe}^{2+}$ -vorm is de zure maaginhoud in staat om het ijzer in een oplosbare vorm te houden en daarnaast kunnen polysacchariden in de maag binden aan het ijzer, zodat het niet neerslaat en de darm het maximaal kan absorberen[10]. Ook is het van belang dat de coating van de tablet snel uiteenvalt in de maag. Preparaten met een gereguleerde afgifte of die pas oplossen in de darm, vertonen een mindere absorptie en worden daarom bij voorkeur niet toegepast [5][10]. Wanneer dezelfde hoeveelheid elementair ijzer wordt toegediend, bestaat er geen absorptie-verschil tussen de verschillende  $\text{Fe}^{2+}$ -zouten [11]. De massa van het zout is dus niet zo zeer belangrijk, maar de hoeveelheid elementair ijzer die het bevat. In tabel 4 staan de verschillende  $\text{Fe}^{2+}$ -zouten weergegeven met het percentage aan elementair ijzer dat ze bevatten.

**Tabel 4: Percentage elementair ijzer in de verschillende  $\text{Fe}^{2+}$ -zouten <sup>[10]</sup>**

$\text{Fe}^{2+}$ -zouten	Percentage elementair ijzer (%)
Ijzersulfaat	20
Ferrogluconaat, gedroogd	30, 12
Ferrofumaraat	33

### *Dosering*

Naarmate de hoeveelheid elementair ijzer toeneemt in een ijzersupplement, neemt het percentage dat het lichaam absorbeert af. De totale hoeveelheid ijzer die wordt geabsorbeerd neemt echter wel toe. Tabel 5 geeft de absorptiepercentages weer van verschillende doseringen elementair ijzer. Deze waarden zijn een gemiddelde omdat de absorptie, zoals gezegd, afhankelijk is van meerdere factoren.

**Tabel 5: Gemiddelde absorptie van verschillende doseringen elementair ijzer** <sup>[5]</sup>

Dosering elementair ijzer per dag (mg)	Percentage dat wordt geabsorbeerd (%)	Hoeveelheid ijzer die wordt geabsorbeerd (mg)
35	40	14
105	24	25
195	18	35
390	12	45

### *Timing van de inname*

De biologische beschikbaarheid van het ijzer uit de ijzersupplementen neemt af wanneer er sprake is van een gelijktijdige inname met voedsel. Het anorganische ijzer uit de supplementen kan complexen vormen met bestanddelen uit het voedsel waardoor het minder goed wordt geabsorbeerd. De absorptie kan hierdoor slechts de helft of een derde bedragen van de absorptie bij inname op een lege maag.

Een ander aspect is de spreiding van de dosering over de dag. Een aanhoudende hoge productiesnelheid van erythrocyten vereist een continue aanvoer van ijzer. De orale doseringen moeten daarom gelijk over de dag worden verdeeld, zodat er sprake is van een gelijke hoge ijzerconcentratie in het plasma.

### *De mate van anemie*

Bij anemie is het lichaam in staat de normale absorptie van 10% uit het voedsel te verhogen naar 20 tot zelfs 40% bij een ernstige ijzergebreksanemie, om zo het ijzertekort te compenseren <sup>[5][10][12-15][58]</sup>. De mate van ijzergebreksanemie is dus bepalend voor het percentage ijzer dat wordt geabsorbeerd uit de ijzersupplementen. Een studie toonde aan dat bij een ijzertherapie van 200 mg elementair ijzer per dag, er de eerste week een absorptie van 25 mg per dag kon worden gezien. Na drie tot vier maanden van behandelen daalde dit naar slechts 4 mg per dag <sup>[16]</sup>.

### *Andere bestanddelen*

Er is een variëteit aan substanties waarvan wordt beweerd dat ze de absorptie van ijzer kunnen verhogen. Hieronder zijn oppervlakte actieve stoffen, koolhydraten, anorganische zouten, aminozuren en vitaminen. De meest bekende van deze stoffen is vitamine C. Wanneer aanwezig in een hoeveelheid van 200 mg of meer, verhoogt het de absorptie van ijzer met minstens 30%. Hallberg et al. voerden in 1967 een onderzoek uit naar de toevoeging van vitamine C aan een ijzersupplement. Uit dit onderzoek bleek dat vitamine C vanaf een dosering van 200 mg bijwerkingen veroorzaakte zoals maagdarmklachten. Daarom werd gesteld dat toevoeging van vitamine C aan ijzersupplementen niet voordelig is. <sup>[59]</sup>

Dit is echter een zeer oud onderzoek en het is niet goed mogelijk terug te zoeken hoe dit onderzoek is uitgevoerd. Volgens het Informatorium Medicamentorum treden er pas bijwerkingen op bij het gebruik van vitamine C vanaf een dosering van 1500 mg. <sup>[18]</sup>

Antacida neutraliseren maagzuur en maagzuurremmers remmen de productie van maagzuur. In beide gevallen zorgen zij ervoor dat de ijzersupplementen minder goed oplossen en geabsorbeerd worden. Gelijktijdig gebruik van antacida of maagzuurremmers en ijzersupplementen wordt daarom afgeraden.

#### 4.1.2 Dosering

De dosering waarin ijzer dient te worden toegediend is afhankelijk van het vermogen van de patiënt om de toegediende hoeveelheid ijzer te tolereren. Dus in hoeverre er bijwerkingen ontstaan. Welke bijwerkingen en nadelige effecten er kunnen optreden bij het gebruik van ijzersupplementen wordt besproken in paragraaf 4.4.

De gemiddelde dosering voor de behandeling van ijzergebreksanemie bedraagt 200 mg ijzer per dag (2 tot 3 mg/kg lichaamsgewicht, gegeven in 2 tot 3 doseringen van 65 mg) <sup>[3,5,6,9,10,13,17,60]</sup>.

De voorkeur ligt altijd bij het innemen van ijzer op een lege maag, ook als dit inhoudt dat de dosering hierdoor moet worden verlaagd omdat er anders sprake is van gastrointestinale bijwerkingen <sup>[5,6,10,13]</sup>.

Wanneer ijzer ter profylaxe wordt toegediend (*zie paragraaf 4.1.5*) of indien er sprake is van een milde anemie, dan is een lagere dosering van 1 mg per kg lichaamsgewicht per dag vaak al voldoende, mits de supplementen tussen de maaltijden door worden ingenomen <sup>[5][18]</sup>.

#### 4.1.3 Bepalen van het effect

De effectiviteit van de ijzertherapie kan worden bepaald aan de hand van de stijging in het Hb-gehalte. De uitrijping van cellen in het beenmerg heeft tijd nodig om op gang te komen, hierdoor duurt het gemiddeld vier tot zeven dagen eer er sprake is van een toegenomen aantal reticulocyten (voorlopers van erythrocyten). Een stijging van het Hb-gehalte heeft nog een langere tijd nodig. Daarom kan er pas drie tot vier weken na het starten van de therapie worden bepaald of de ijzertherapie het gewenste effect oplevert. Tegen die tijd mag een stijging van het Hb-gehalte met 20 g/L (overeenkomend met ongeveer 1,2 mmol/L) worden beschouwd als een positief effect, dit wanneer de verandering niet kan zijn veroorzaakt door een andere factor dan de ijzertherapie. Wanneer de respons op de orale ijzertherapie niet voldoende is of uitblijft, moet de diagnose worden herzien. Er dient een volledige laboratoriumevaluatie plaats te vinden en er moet rekening gehouden worden met een mogelijke ontsteking of een slechte therapietrouw van de patiënt. Ook moet er rekening worden gehouden met een continue bloeding. Wanneer er geen andere oorzaak kan worden gevonden, moet het vermogen van de patiënt om ijzer te absorberen worden bekeken. Er is geen reden om met de ijzertherapie door te gaan wanneer er na drie tot vier weken geen respons te zien is <sup>[5][10]</sup>.

#### 4.1.4 Duur van de behandeling

De duur van de therapie wordt bepaald door de snelheid van het herstel van het Hb-gehalte en de wens om ijzerreserves te creëren. Dit laatste is afhankelijk van de ernst van de anemie. Met een dagelijkse reparatiesnelheid van 2 gram Hb per liter bloed (0,12 mmol/L), is de massa aan erythrocyten meestal na één à twee maanden hersteld. De opbouw van nieuwe ijzervoorraden kan wel drie tot zes maanden duren. Deze lange periode is te wijten aan het feit dat naarmate de ijzergebreksanemie minder wordt, de absorptie van ijzer in de darm daalt. Of er gedurende de laatste maanden van herstel ijzersupplementatie nodig is, hangt af van de voedselinname van de patiënt <sup>[5][10][18]</sup>.

#### 4.1.5 Profylactische behandeling bij zwangere vrouwen

In Nederland wordt er geen profylactische ijzertherapie toegepast tijdens de zwangerschap, dit in tegenstelling tot andere landen zoals Frankrijk en Amerika.

Zoals eerder besproken zorgen fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap ervoor dat het Hb-gehalte van het bloed daalt. Hierdoor wordt vaak nog ten onrechte de diagnose ijzergebreks-anemie gesteld.

Tijdens de zwangerschap is er meer ijzer nodig. Aan deze behoefte wordt echter grotendeels voldaan via een hogere absorptie van ijzer uit het voedsel. Wanneer dit niet voldoende is, worden ook de ijzervoorraden in het lichaam aangesproken. Pas wanneer ook dit niet volstaat, is er ijzersupplementatie nodig en dit is slechts het geval bij een minderheid van de vrouwen.

Ijzer wordt met name tijdens de zwangerschap voorgeschreven om klachten van de moeder, zoals duizeligheid en moeheid, te verhelpen. Deze klachten blijken echter niet gerelateerd te zijn aan het hemoglobinegehalte. Zowel vrouwen met een laag Hb-gehalte als vrouwen met een normaal Hb-gehalte ervaren deze klachten. Bovendien lijkt ijzersupplementatie geen invloed te hebben op het ervaren van klachten. Zwangeren meldden zowel van een placebo als van ijzersupplementatie een positief effect.

Beweerd wordt dat ijzergebrek in verband kan worden gebracht met negatieve zwangerschapsuitkomsten zoals vroeggeboorte of een laag geboortegewicht. Dit is echter niet eenduidig bewezen <sup>[12]</sup>.

Ook vanwege het feit dat profylactische ijzertherapie bijwerkingen kan opleveren (*zie verderop in paragraaf 4.4*), wordt er in Nederland geen profylactische behandeling toegepast. Deze overtuiging is in overeenstemming met twee artikelen over profylactische ijzertherapie tijdens de zwangerschap.

Millman et al. hebben in 1999 alle placebogecontroleerde studies over ijzertherapie tijdens de zwangerschap naast elkaar gelegd. Zij concludeerden dat profylactische ijzersupplementatie kan worden overwogen tijdens de zwangerschap. Een selectieve benadering heeft echter de voorkeur.

Dit houdt in dat vroeg in de zwangerschap een screening plaatsvindt. Aan de hand van de serumferritineconcentratie worden zo de vrouwen geïdentificeerd die baat hebben bij profylactisch ijzergebruik <sup>[19]</sup>. Dit is ook hetgeen dat momenteel in Nederland gebeurt <sup>[12]</sup>. Ook Favier et al. raadden in 2004 het profylactisch gebruik van ijzersupplementen af. Een van de redenen die wordt gegeven is dat ijzer een potentieel toxisch element is en dat onnodige supplementatie blootstelling aan oxidatieve stress kan veroorzaken <sup>[20]</sup>.

#### 4.2 Huidige behandeling in Nederland

In Nederland vindt de behandeling van ijzergebreksanemie plaats aan de hand van een standaard die opgesteld is door het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) <sup>[3]</sup>. In deze standaard wordt als eerste keus ferrofumaraat genoemd. Volwassenen dienen drie maal daags 100 mg (overeenkomend met een half tablet) ferrofumaraat te gebruiken op een lege maag. Bij het ontstaan van maagklachten wordt geadviseerd de tabletten in te nemen tijdens of na de maaltijd in een dubbele dosering. Ook kunnen de tabletten minder frequent in worden genomen op de lege maag, of even frequent maar dan in een lagere dosering. Als tweede keus geeft de standaard ferrogluconaatdrank aan met een gehalte van 69,4 mg/mL. De dosering voor volwassenen bedraagt drie maal daags 6 mL.

De standaard geeft aan dat nadat er gestart is met de ijzersupplementatie na vier weken het Hb dient te worden gecontroleerd. Er wordt vanuit gegaan dat het Hb met 0,5 mmol/L per week stijgt.

Indien het Hb na vier weken weer een normaalwaarde heeft bereikt, dient de therapie nog acht tot tien weken te worden voortgezet. Dit ter aanvulling van de ijzervoorraden. Indien het Hb-gehalte niet herstelt of wanneer er sprake is van een traag herstel, dan moet er rekening worden gehouden met verschillende oorzaken. Er kan sprake zijn van een niet-adequate inname van de ijzersupplementen of een interactie met een ander geneesmiddel. Een andere reden voor het uitblijven van herstel kan zijn dat de achterliggende oorzaak van de anemie, zoals een bloeding, niet is opgeheven of dat er in eerste instantie sprake was van een onjuiste diagnose. Na de controle van het Hb-gehalte na vier weken, dient er na nog eens vier tot zes weken een controle plaats te vinden.

Een ferrofumaraat-tablet van 200 mg bevat 65 mg Fe<sup>2+</sup>, ook wel elementair ijzer genoemd. Dit houdt dus in dat de standaard dosering van volwassenen 97,5 mg elementair ijzer bevat, ingenomen op een lege maag, of 195 mg elementair ijzer, ingenomen tijdens of na de maaltijd. De ferrogluconaat-drink (tweede keus) bevat 8 mg elementair ijzer per ml suspensie. De dagdosering van volwassenen bedraagt dus op deze manier 128 mg elementair ijzer. (zie tabel 6)

**Tabel 6. Behandeling van ijzergebreksanemie volgende de NHG-standaard Anemie <sup>[3]</sup>**

	Preparaat	Dosering preparaat	Hoeveelheid elementair ijzer (mg/dag)
1 <sup>e</sup> keus therapie	Ferrofumaraat- tabletten	3 maal daags 100 mg op een lege maag	97,5 (op een lege maag)
		3 maal daags 200 mg tijdens/na maaltijd	195 (tijdens/na de maaltijd)
2 <sup>e</sup> keus therapie	Ferrogluconaat-drink	3 maal daags 6 mL	128

## 4.3 Zoektocht naar de onderbouwing van de huidige behandeling

### 4.3.1 Navraag in Nederland

Volgens een artikel van Jansen uit 2003 is in de Nederlandse praktijk driemaal daags 200 mg ferrofumaraat de meest gebruikte dosering, meestal met het advies om de tabletten op een lege maag in te nemen<sup>[2]</sup>. Daarnaast wordt er in het artikel van Jansen gesproken van een algemeen geaccepteerde, aanbevolen dosering voor volwassenen van 150 mg elementair ijzer (met een spreiding van 100 tot 200 mg) in twee tot drie doseringen per dag. Deze bewering wordt vergezeld van een verwijzing naar de NHG-standaard Anemie en naar het boek Pharmacotherapy<sup>[10]</sup>. Om te achterhalen op welke studies deze bewering berust, is het NHG benaderd met het verzoek de dosering die in de standaard wordt aangeraden te verantwoorden. Het NHG verwees naar het Farmacotherapeutisch Kompas wat betreft de dosering ijzer die in de standaard wordt aangeraden. In het Farmacotherapeutisch Kompas staat het volgende:

“Voor een optimaal resultaat bij ijzergebreksanemie moet er circa 25 mg ijzer per dag worden geresorbeerd en voor de vorming van hemoglobine ter beschikking staan. Bij een resorptiepercentage van 15-35% is 100 mg ferro-ijzer per dag toereikend. Indien toediening plaatsvindt tijdens of vlak na een maaltijd (om maagklachten te voorkomen) wordt de resorptie verminderd, zodat dan 200 mg ferro-ijzer per dag nodig is. Het hemoglobinegehalte keert in het algemeen in vier tot zes weken terug tot de norm; de dan nog aanwezige “latente” ijzerdeficiëntie vereist voortzetting van de behandeling met een gehalveerde dosering gedurende ongeveer zes weken”<sup>[9]</sup>.

Vervolgens is ook het Farmacotherapeutisch Kompas benaderd met de vraag op welke studies de bovengenoemde absorptiepercentages zijn gebaseerd. Het College voor Zorgverzekeringen verwijst voor deze informatie naar de IB-teksten (informatie-bijsluiter teksten) van ferrofumaraat en ferrogluconaat op de internetsite van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

In de IB-tekst van ferrofumaraat wordt er gesproken van een absorptie van 20-30% wanneer er sprake is van ijzertekort en in de IB-tekst van ferrogluconaat zelfs van een absorptie bij ijzertekort, oplopend tot 40% <sup>[14][15]</sup>. Uit welke studies deze waarden echter voortkomen is niet duidelijk. Op PubMed is er gezocht naar studies gedaan met ferrogluconaat en ferrofumaraat. Hieruit kwamen vrijwel geen recente studies voort betreffende de absorptie en aanbevolen dosering van deze preparaten.

Het lijkt er dus op dat de studies waarop deze waarden zijn gebaseerd erg ver teruggaan in de tijd. Om dit met zekerheid te kunnen zeggen, zijn een aantal fabrikanten van deze preparaten benaderd. Daar werd aangegeven dat de producten sinds 1960 op de markt zijn en dat het oorspronkelijke product (specialité) inmiddels al niet meer op de markt is. Omdat het zo'n oud product is zijn er geen recente studies met dit product gedaan. Eind jaren '80 is er een bijsluiter geschreven conform de toen geldende adviezen en doseringen. Deze teksten zijn goedgekeurd door de overheid (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, CBG). Bij navraag bij het CBG blijkt dat het product op 16 maart 1992 is geregistreerd onder een verlicht regime wat betekent dat een en ander gebaseerd was op de literatuur destijds. Welke literatuur dit precies was is niet medegedeeld.

#### **4.3.2 Studies uit literatuur**

In het eerder genoemde boek Pharmacotherapy werd inderdaad de aanbeveling uit het artikel van Jansen uit 2003 teruggevonden. Beschreven stond dat de algemeen dagelijks aanbevolen hoeveelheid 200 mg elementair ijzer bedraagt, toegediend in twee tot drie doseringen. Verwezen wordt naar een artikel uit 1984 van English en Finch <sup>[21]</sup>. Een oudere editie van het boek uit 1989 doet precies dezelfde bewering en verwijst hierbij naar twee andere artikelen <sup>[7]</sup>. Het ene artikel is van Beutler en komt uit 1960 <sup>[22]</sup>. Dit artikel bevat echter geen informatie over een algemeen geaccepteerde dosering van 200 mg elementair ijzer. Het andere artikel is van Dallman en komt uit 1981 <sup>[18]</sup>. In dit artikel wordt er niet gesproken over een standaard dosering van 200 mg elementair ijzer, maar wordt een dosering van 2 tot 3 mg per kg lichaamsgewicht genoemd als meer dan genoeg. Wanneer wordt uitgegaan van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg dan komt dit uit op 140 tot 210 mg elementair ijzer per dag. Over het algemeen krijgen volwassenen volgens het artikel tabletten met 300 mg ijzersulfaat wat overeenkomt met 60 mg elementair ijzer. Verder in het artikel wordt de absorptie van ijzer besproken gedurende de therapie. De absorptie lijkt het best te zijn gedurende de eerste week van de therapie. Er wordt een studie van Norrby uit 1974 beschreven waarbij er 100 mg elementair ijzer (in de vorm van ijzersulfaat) werd ingenomen bij het ontbijt en het diner <sup>[16]</sup>. Gedurende de eerste week werd een absorptie teruggevonden van ongeveer 15% wat een gemiddelde absorptie van 25 mg elementair ijzer per dag inhoudt. Na drie tot vier weken van de therapie was de absorptie al met bijna de helft afgenomen en werd er slechts een absorptie van 15 mg per dag gezien. Na drie tot vier maanden na start van de therapie was de absorptie gereduceerd tot amper 2% van de totale dosering, wat een dagelijkse absorptie van 4 mg inhoudt.

Dit artikel was via PubMed en MyUU niet voorhanden. Via internet (Google) is wel een boek gevonden met een hoofdstuk over de absorptie van ijzersupplementen. Hierin worden verschillende

studies besproken over de factoren die van invloed zijn op de absorptie van ijzer uit ijzersupplementen. Beweerd wordt dat de absorptie afhankelijk is van de oplosbaarheid van het ijzerbevattende product, de dosering, de timing van de doses (wel of niet tijdens de maaltijd), de toedieningsvorm (wel of niet in de vorm van een vitaminepreparaat) en de aanwezigheid van ijzervoorraden in het lichaam (de mate van ijzergebreksanemie) <sup>[23]</sup>. In tabel 7 is te zien naar welke studies, betreffende deze factoren, werd verwezen.

**Tabel 7. Studies gedaan naar de verschillende factoren die van invloed zijn op de absorptie van ijzer uit ijzersupplementen <sup>[23]</sup>**

Factor van invloed op de absorptie	Studie
Oplosbaarheid	Brise and Hallberg, 1962 <sup>[11]</sup>
Dosering	Brise and Hallberg, 1962 Ekenved et al, 1976 <sup>[24]</sup> Hahn et al, 1951 <sup>[25]</sup> Sölvell, 1970 <sup>[26]</sup>
Timing	Brise, 1962 <sup>[27]</sup> Ekenved et al, 1976 Hallberg et al, 1978 <sup>[28]</sup> Layrisse et al, 1973 <sup>[29]</sup>
Toedieningsvorm	Seligman et al, 1983 <sup>[30]</sup> Babior et al, 1985 <sup>[31]</sup>
Mate van anemie	Bezwoda et al 1979 <sup>[32]</sup> Brise and Hallberg in 1962 Nielsen et al in 1976 <sup>[33]</sup> Norrby in 1974 <sup>[16]</sup>

Zoals uit de tabel is op te maken, zijn de studies allemaal vrij oud.

Voor de invloed van de mate van anemie op de ijzerabsorptie is er onder andere verwezen naar de studie uit 1974 door Norrby (Iron Absorption Studies in Iron Deficiency) <sup>[16]</sup>. De aanbeveling van 100 tot 200 mg elementair ijzer per dag bij ijzergebreksanemie komt waarschijnlijk voort uit een tweetal studies die Norrby heeft gedaan.

In de eerste studie werd de totale ijzerabsorptie gedurende een vier weken lange behandeling met verschillende doseringen ijzer bestudeerd. De studie werd uitgevoerd bij tien mannen tussen de 20 en 25 jaar met normale Hb-gehalten, boven de 130 g/L. Door middel van aderlatingen werden de Hb-gehalten van de proefpersonen verlaagd tot onder de 100 g/L zodat er anemie ontstond. Vervolgens werd de helft van de proefpersonen vier weken lang behandeld met 100 mg elementair ijzer per dag en de andere helft van de proefpersonen met 400 mg. Hierna volgde een tweede ronde van aderlatingen, waarna de ene helft van de proefpersonen vier weken lang 200 mg elementair ijzer kreeg toegediend en de andere helft 300 mg. Het ijzer dat bij de studie werd gebruikt, was verwerkt in de vorm van ijzersulfaatabletten met een gereguleerde afgifte. Hb-gehalte van de proefpersonen na de aderlatingen en voor de ijzertherapie bedroeg 40 tot 60 g/L.

In deze studie werd er ook gekeken naar de absorptie van ijzer uit de verschillende doseringen door middel van gelabeld ijzer (Fe<sup>59</sup>). De resultaten van de studie gaven weer dat een dosering van 100 mg elementair ijzer niet voldoende is om het Hb in vier weken tijd weer te herstellen. De doseringen van 200 mg en hoger vertoonden wel een maximale Hb-regeneratie en de behandeling van vier weken was voldoende om het Hb-tekort op te heffen. In sommige proefpersonen werd zelfs een ijzeropslag van 100 mg gevonden.

De absorptie uit de dagelijkse dosering van 100 mg elementair ijzer bedroeg gemiddeld 20,4%. Het absorptiepercentage nam af naarmate de dosering ijzer toenam. De gemiddelde absorptie uit 200,

300 en 400 mg elementair ijzer bedroeg respectievelijk 18,6%, 15,8% en 8,4%.

In de tweede studie werd de absorptie van ijzer bestudeerd tijdens vier verschillende perioden van een vier maanden durende behandeling van ijzergebreksanemie met geregleerde afgifte tabletten van 200 mg elementair gelabeld ijzer (Fe<sup>59</sup>). De studie werd uitgevoerd met zes mannelijke proefpersonen waarvan de leeftijd lag tussen de 23 en 24 jaar. Door middel van herhaalde aderlatingen werden de mannen anemische gemaakt, waarna ze behandeld werden met 200 mg elementair gelabeld ijzer per dag.

Uit de studie kwam naar voren dat gedurende de eerste week van de behandeling er sprake was van een gemiddelde absorptie van 14,4%. Na drie weken nam deze af naar gemiddeld 7,4% en tijdens de vierde maand van de studie werd er een absorptie van slechts 2% gezien.

Het belangrijkste argument dat tegen de betrouwbaarheid van de beide studies kan worden aangevoerd, is de kleine onderzoekspopulatie. Aan de studies deden slechts tien en zes proefpersonen mee. Een ander argument is, dat de onderzoekspopulatie enkel bestond uit mannen van vrijwel dezelfde leeftijd. Of een dosering van 100 mg bij vrouwen ook onvoldoende effectief is, kan niet uit de studie worden opgemaakt. Zoals eerder vermeld in hoofdstuk 2 komt ijzergebreksanemie veel vaker bij vrouwen voor dan bij mannen. Een ander nadeel van de studie is dat de proefpersonen werden behandeld met aderlatingen totdat zij Hb-waarden vertoonden kenmerkend voor anemie. Dit gebeurde in een relatief kort tijdsbestek en er was dus geen sprake van een natuurlijke situatie, dit zou invloed kunnen hebben op de absorptie die plaatsvindt in de darm. Wellicht wordt de absorptie op een heel andere manier geregleerd wanneer er op natuurlijke wijze anemie ontstaat.

Ook kan als nadeel worden genoemd dat er in de studie gebruik is gemaakt van tabletten met een geregleerde afgifte, deze vertonen waarschijnlijk een andere absorptie dan gewone tabletten.

#### **4.4 Nadelige effecten van ijzersupplementen**

Ijzersupplementen kunnen gastrointestinale bijwerkingen veroorzaken zoals misselijkheid, buikpijn, diarree of obstipatie. De oorzaak van deze verschijnselen is waarschijnlijk niet-geresorbeerd ijzer in de maag of in de darmen. Te hoge doseringen geven daarom vaak klachten <sup>[9]</sup>.

De algemeen aanbevolen dosering bedraagt 100 tot 200 mg elementair ijzer per dag. Gebleken is dat een dergelijke dosering bij 25% van de patiënten zorgt voor gastrointestinale bijwerkingen <sup>[26][34]</sup>. Een langdurige toediening van ijzer kan toxiciteit met zich meebrengen in de vorm van ijzerstapeling, zoals bij hemochromatosepatiënten <sup>[35]</sup>. Omdat geschat wordt dat één op de acht personen in Nederland drager is van de genmutatie die kenmerkend is voor hemochromatose en dat 1 op de 200 personen ook daadwerkelijk ijzer gaat stapelen is het belangrijk voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van hoge doseringen ijzer.

Een ander aspect is dat het ijzer, dat het bovenste gedeelte van de dunne darm niet absorbeert, met de feces wordt uitgescheiden. Hoe hoger de ijzerdosering, hoe meer ijzer er in de darm verblijft en wordt uitgescheiden. De stamcellen van het darmmucosa liggen dichtbij de fecesinhoud die zich door de darm verplaatst. Onder invloed van verschillende chemische stoffen kan de fecesinhoud sterk mutageen worden. Dit kan door bijvoorbeeld de aanwezigheid van vrije radicalen waarvan de productie geïnduceerd kan worden door ijzer <sup>[36]</sup>. De literatuur is niet eenduidig wat betreft het risico

op darmkanker en de inname van ijzer. Weinberg toonde in 1994 in dieren en mensen een positieve correlatie aan tussen een te hoge ijzer inname en colecterale oncogenese <sup>[37]</sup>. Er is echter een andere dierstudie gedaan die deze resultaten tegenspreekt <sup>[38]</sup>. Wel heeft Kuratko in 1998 aangetoond dat een hoge ijzerinname het aantal afwijkingen van de celkernen in het darmslijmvlies verhoogt en dat de mangaan superoxide dismutase (MnSOD) activiteit in de darmmucosa afneemt. MnSOD is een van de belangrijkste anti-oxidant enzymen die beschermt tegen schade door vrije radicalen. Gesuggereerd wordt dat een afname van de MnSOD activiteit betrokken is bij de carcinogenese <sup>[39]</sup> <sup>[40]</sup>. Lund et al. deden in 1999 een studie naar de invloed van ijzersupplementen op de productie van vrije radicalen in de darm. Gezonde vrijwilligers kregen hiervoor 100 mg ijzersulfaat (overeenkomend met 19 mg elementair ijzer) toegediend, gedurende twee weken. Een drastische toename aan fecaal ijzer werd gevonden en een verdubbeling van de productie van vrije radicalen <sup>[36]</sup>. Lee deed in 2004 een studie naar de relatie tussen de inname van ijzersupplementen, dieetvezels en het risico op darmkanker bij vrouwen. Uit zijn studie kwam naar voren dat de vrouwen met een gemiddeld hogere vezelinname bij gebruik van ijzersupplementen, meer kans hadden op distale darmkanker <sup>[41]</sup>. Vanwege het feit dat de groep vrouwen met een meer dan gemiddelde vezelinname slechts negen personen betrof, is het mogelijk dat de uitkomst van de studie niet betrouwbaar is. Nelson heeft in 2001 een review geschreven waarin alle humane studies werden betrokken naar de associatie tussen ijzer en het risico op darmkanker. In totaal werden er 33 studies gebruikt. Van de grotere studies toonde 75% aan dat er sprake is van een positieve associatie tussen ijzer en het risico op darmkanker <sup>[42]</sup>. Nelson heeft echter niet enkel naar het gebruik van ijzersupplementen gekeken, maar ook naar hemochromatose en de daarmee samenhangende ijzerstapeling. Waterdicht bewijs dat het gebruik van ijzersupplementen meer kans geven op het ontstaan van darmkanker is er niet, wel wijzen studies in die richting. Een ander aspect is dat ijzer kan interfereren met de absorptie van zink. Wanneer er een overmaat aan ijzer wordt ingenomen kan er zinkdeficiëntie ontstaan. Bij zwangere vrouwen kan dit bijvoorbeeld leiden tot een vertraagde groei van de foetus <sup>[43]</sup>.



## 5. Effectiviteit van een lage dosering ijzersupplementen

Het ontstaan van bijwerkingen, de kans op ijzerstapeling en het risico op darmkanker geven aan dat het van belang is bij de behandeling van ijzergebreksanemie te kiezen voor een zo laag mogelijke effectieve dosering ijzersupplementen. In dit hoofdstuk volgt een overzicht van de studies die de afgelopen tien jaar zijn gedaan naar de effectiviteit van lagere doseringen elementair ijzer dan de 100 tot 200 mg in drie doses per dag die tegenwoordig in Nederland wordt voorgeschreven. Naast studies naar de effectiviteit van een lagere dosering Fe<sup>2+</sup>-zout, zijn er ook studies gedaan naar de effectiviteit van andere vormen van ijzer in lage doseringen en naar de effectiviteit van een minder frequente toediening van ijzersupplementen.

### 5.1 Studies naar de effectiviteit van een lagere dosering ijzerzouten

In 2005 voerden Rimon et al. een gerandomiseerde enkelblinde studie uit met 90 patiënten met anemie van boven de 80 jaar. De patiënten werden verdeeld in drie groepen die respectievelijk 15, 50 en 150 mg elementair ijzer per dag innamen. De 15 en 50 mg werd ingenomen in de vorm van vloeibaar ferrogluconaat, de 150 mg als een 500 mg ijzercalciumcitraattablet. Als uitkomst werd er gekeken naar het Hb-gehalte, de serumferritineconcentratie en het optreden van bijwerkingen. Het Hb-gehalte en de serumferritineconcentratie namen in alle drie de groepen toe, er was echter geen sprake van significante verschillen tussen de groepen onderling.

De patiënten die 150 mg ijzer kregen, vertoonden wel meer bijwerkingen. Geconcludeerd wordt uit deze studie dat een lage dosering van 15 mg ook in staat is ijzergebreksanemie effectief te behandelen met minder kans op bijwerkingen <sup>[44]</sup>.

Volgens Ioannou et al. kan er echter kritiek worden geleverd op deze studie. Zo is er gebruik gemaakt van verschillende toedieningsvormen. De 150 mg elementair ijzer werd toegediend in de vorm van een 500 mg ijzercalciumcitraattablet, de andere doseringen in de vorm van vloeibaar ferrogluconaat. Tabletten zijn misschien in staat meer bijwerkingen te veroorzaken dan vloeibare toedieningen en tevens kan de absorptie uit een tablet anders zijn. Volgens Ioannou et al. kan hier dus niet eenduidig worden vergeleken. Daarnaast duurde de studie slechts 60 dagen. De Hb-gehalten en de serumferritineconcentratie waren weliswaar in alle drie de groepen toegenomen na 60 dagen, maar de waarden waren toen nog steeds onder de normaalwaarden. De studie betrof dus niet de gehele periode waarin ijzertherapie moest worden voorgeschreven. Wellicht was de uitslag anders geweest als de patiënten gedurende een langere periode waren gevolgd <sup>[45]</sup>.

In 2006 deden Ruivard et al. een studie met 24 vrouwen tussen de 18 en 30 jaar met ijzergebreksanemie. De ene helft van de vrouwen kreeg dagelijks 5 ml van een ijzerchloride oplossing (50 mg elementair ijzer) en de andere helft kreeg twee maal per week 5 ml. In totaal duurde de studie 90 dagen. Uit de studie bleek dat de dagelijkse dosering beter in staat was om te corrigeren voor de ijzerdeficiëntie. Of een dagelijkse dosering van 50 mg elementair ijzer voldoende effectief is bij de behandeling van ijzergebreksanemie komt uit deze studie echter niet naar voren. Daarvoor zou er ook een hogere dosering in de studie mee moeten zijn genomen <sup>[46]</sup>.

Casparis et al. deden in 1996 een studie met 40 vrouwen tussen de 20 en 35 jaar oud met ijzerge-

breksanemie naar de effectiviteit van verschillende dagelijkse toedieningsvormen en doseringen aan ijzer. Eén groep kreeg 75 mg elementair ijzer in de vorm van vloeibaar ferrogluconaat, een andere groep 80 mg in de vorm van vast ferrogluconaat, weer een andere groep kreeg 105 mg in de vorm van ferrosulfaat en de laatste groep kreeg 80 mg in de vorm van ijzer-eiwitsuccinaat. In alle groepen werden er significante verbeteringen gevonden qua aantal erythrocyten, Hb-gehalte, hematocriet en de hoeveelheid serumijzer. Er was echter geen sprake van significante verschillen tussen de groepen onderling. De eerste groep ontving echter een cumulatief lagere dosering elementair ijzer dan de andere groepen. De laagste dosering van 75 mg elementair ijzer per dag blijkt in deze studie dus net zo effectief te zijn als de andere, hogere doseringen. In deze studie werden echter verschillende toedieningsvormen van ijzer getest waardoor het eigenlijk niet mogelijk is de effectiviteit van de dosering te vergelijken <sup>[47]</sup>.

Radtke et al. toonden in 2004 door middel van een studie met 526 bloeddonoren aan dat een dosering van 20 of 40 mg elementair ijzer in de vorm van ferrogluconaat, toegediend gedurende zes maanden, in staat is om te compenseren voor het ijzerverlies dat optreedt bij het regelmatig doneren van bloed. Het betrof hier een preventieve behandeling, daar de proefpersonen bij aanvang van de studie geen anemie hadden <sup>[48]</sup>.

Milman et al. deden in 2005 een dubbelblinde studie met 427 zwangere vrouwen naar het verschil in effectiviteit tussen elementaire ijzerdoseringen van 20, 40, 60 en 80 mg in de vorm van ferrofumaraat. Naar voren kwam dat ijzersupplementatie van 40 mg elementair ijzer in staat is om ijzergebrek te voorkomen in 90% van de vrouwen en ijzerebreksanemie in 95% van de vrouwen vanaf de 18<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Het betrof hier dus weer een profylactische studie die helaas niets zegt over de effectiviteit van de verschillende doseringen op de behandeling van ijzerebreksanemie <sup>[49]</sup>.

Makrides et al. voerden in 2003 een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie uit met 430 vrouwen naar de effectiviteit van een lage dosering ijzersupplementen tijdens de zwangerschap. Uit de studie kwam naar voren dat 20 mg elementair ijzer in de vorm van ijzersulfaattabletten effectief is om ijzerdeficiëntie en ijzerebreksanemie te voorkomen tijdens de zwangerschap <sup>[50]</sup>. Dit wil echter niet zeggen dat een dergelijke lage dosering ook effectief is bij de behandeling van ijzerebreksanemie.

## 5.2 Studies naar de effectiviteit van andere vormen van ijzer

In 1997 voerden Eskeland et al. een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie uit met 31 zwangere vrouwen. De uitslag van de studie doet vermoeden dat 27 mg elementair heemijzer, toegediend tijdens de tweede helft van de zwangerschap, effectiever is dan een zelfde dosering organisch ijzer, in het voorkomen van een uitputting van de ijzervoorraad vlak na de bevalling. Tevens zag men in de heemgroep postpartum minder vrouwen met een uitgeputte ijzervoorraad dan aan het begin van de zwangerschap. Dit verschil was echter niet significant <sup>[51]</sup>.

Pineda et al. voerden in 2002 een studie uit naar het verschil in effectiviteit tussen ijzersulfaat en een ijzerchelaat: ijzer-bis-glycinaat. Ze toonden aan dat in een dosering van 5 mg/kg lichaamsgewicht ijzer-bis-glycinaat effectiever is dan ijzersulfaat in het behandelen van ijzerebreksanemie bij kinderen tussen de 6 en 36 maanden oud <sup>[52]</sup>.

### 5.3 Studies naar de effectiviteit van een minder frequente toediening

Een dubbelblinde placebogecontroleerde studie uitgevoerd door Berger et al. in 1997 toonde aan dat wekelijkse ijzersupplementatie even effectief is als ijzersupplementatie gedurende vijf dagen per week. Dit bij de behandeling van Boliviaanse schoolkinderen met een milde ijzergebreksanemie. De dosering die in de studie werd onderzocht, bedroeg 3 tot 4 mg elementair ijzer per kg lichaamsgewicht <sup>[53]</sup>.

In een gerandomiseerde studie van Young et al. uit 2000 werd de effectiviteit van wekelijkse ijzersupplementatie met 120 mg elementair ijzer vergeleken met een dagelijkse ijzersupplementatie van 60 mg elementair ijzer, gedurende 8 weken. Aan het onderzoek deden in totaal 413 vrouwen mee met ijzergebreksanemie. In beide groepen nam het Hb-gehalte in dezelfde verhouding toe. In tegenstelling tot de dagelijkse groep rapporteerde de wekelijkse groep een significant lager aantal bijwerkingen. Echter kan hieruit niet geconcludeerd worden dat wekelijkse supplementatie even effectief is dan dagelijkse supplementatie. Dit omdat de studie slechts 8 weken duurde, wat niet voldoende is voor een complete behandeling van ijzergebreksanemie. Beide groepen vertoonden aan het eind van de studie nog steeds Hb-gehalten, lager dan de normaalwaarden <sup>[54]</sup>.

In 2006 deden Casanueva et al. een studie met 116 zwangeren naar het verschil in effectiviteit tussen een wekelijkse dosering van 120 mg elementair ijzer en een dagelijkse dosering van 60 mg elementair ijzer. In beide gevallen ging het om ijzersulfaatabletten. Uit de studie bleek dat beide doseringen in staat waren om ijzergebreksanemie te voorkomen wanneer ingenomen vanaf de 20<sup>ste</sup> week van de zwangerschap <sup>[55]</sup>.

Ridwan et al. vergeleken in 1996 de effectiviteit van dagelijkse en wekelijkse ijzersupplementatie onder 139 zwangere vrouwen. De ene groep kreeg 60 mg elementair ijzer per dag en de andere groep 120 mg elementair ijzer eenmaal per week. In beide groepen steeg het Hb-gehalte significant. Tussen de groepen werd echter geen significant verschil gevonden. Het effect van de wekelijkse behandeling leek gelijk te zijn aan die van de dagelijkse behandeling met ijzersupplementen <sup>[56]</sup>.

Hiertegenover staan de resultaten van Goonewardene et al.. Zij deden in 2001 een studie met 92 zwangere vrouwen. De effectiviteit van 100 mg elementair ijzer per dag werd vergeleken met de effectiviteit van 100 mg elementair ijzer drie maal per week en 100 mg elementair ijzer eenmaal per week. Conclusie van deze studie was dat enkel de dagelijkse dosering van 100 mg elementair ijzer in staat was ijzergebreksanemie te voorkomen bij zwangere vrouwen <sup>[57]</sup>.



## 6. Discussie en conclusie

In voorgaande hoofdstukken zijn verschillende aspecten aan bod gekomen die te maken hebben met een tekort aan ijzer in het lichaam. Besproken is wat ijzergebreksanemie inhoudt, wat de oorzaken kunnen zijn, welke gevolgen het kan hebben en hoe de behandeling in Nederland verloopt. Tot slot is onderzocht wat de achtergrond is van de huidige behandeling in Nederland en wat recente onderzoeken concluderen betreffende de effectiviteit van een lagere dosering ijzer bij de behandeling van ijzergebreksanemie.

In dit hoofdstuk zullen er aan de hand van deze informatie een discussie en conclusie volgen betreffende de onderzoeksvraag: *“Wat is een effectieve en efficiënte ijzerdosering bij ijzergebreksanemie?”*

### 6.1 Discussie

#### 6.1.1 Onderbouwing van de huidige dosering

De in Nederland toegepaste behandeling bij ijzergebreksanemie wordt beschreven in de NHG-standaard Anemie. In deze standaard wordt een dosering van 100 tot 200 mg elementair ijzer per dag aanbevolen in drie doses. Volgens het NHG zelf, is dit gebaseerd op de informatie uit het Farmacotherapeutisch Kompas. Deze geeft aan zijn informatie weer te hebben verkregen uit de bijsluiterteksten van de ijzersupplementen die worden toegepast bij ijzergebreksanemie: ferrofumarate en ferrogluconaat.

Op PubMed zijn er echter geen studies te vinden die zijn gedaan naar dergelijke doseringen van deze preparaten. Vermoed wordt daarom dat deze studies erg oud zijn. Ook wanneer referenties van andere bronnen (waarin ook een aanbeveling van 200 mg elementair ijzer wordt gedaan) worden nagegaan, blijken het vaak zeer oude studies te betreffen die zijn uitgevoerd in de jaren 70 en 80. Vermoedelijk is de dosering van 200 mg elementair ijzer onder andere gebaseerd op een tweetal studies uitgevoerd door Norrby et al. in 1974. Dit zijn studies waarop veel is aan te merken, zoals een te kleine onderzoekspopulatie en een onnatuurlijke situatie.

Aan de hand van bovenstaande bevindingen zou beweerd kunnen worden dat de huidige aanbevolen dosering niet met voldoende recente studies kan worden onderbouwd.

Ook fabrikanten van ijzersupplementen bevestigen dat de doseringen op oude onderzoeken berusten.

Een andere opmerking over de behandeling beschreven in de NHG-standaard Anemie, is het beleid betreffende milde ijzergebreksanemie. In de standaard wordt geen onderscheid gemaakt qua behandeling en dosering tussen patiënten met een milde vorm van ijzergebreksanemie en patiënten met een ernstige vorm van ijzergebreksanemie. Dit terwijl bewezen is dat de mate van anemie van invloed is op de absorptie van ijzer uit ijzersupplementen. Bij een milde ijzergebreksanemie zou er met een lagere dosering kunnen worden behandeld. Een enkele dosering van 30 tot 60 mg per dag kan al voldoende zijn. Bij de huidige dosering blijft een groot deel van het toegediende ijzer achter in de maag of in de darmen. Dit kan gastrointestinale bijwerkingen veroorzaken.

Ook wat betreft de duur van de behandeling die staat beschreven in de NHG-standaard Anemie zijn er een aantal zaken op te merken. Ten eerste wordt er wederom geen onderscheid gemaakt in de

mate van ijzergebreksanemie wat betreft de te behandelen periode nadat er een normaal Hb-gehalte is bereikt. In de standaard wordt enkel vermeld dat na het bereiken van een normaal Hb-gehalte de therapie nog acht tot tien weken dient te worden voortgezet, dit om de ijzervoorraad in het lichaam weer op peil te brengen. Naarmate het Hb weer een normaalwaarde heeft bereikt en de ijzervoorraden weer voor een deel zijn aangevuld, neemt de ijzerabsorptie af (zie hoofdstuk 4). Desondanks zou gezien de verminderde behoefte behandeld kunnen worden met een lagere dosering. In het Farmacotherapeutisch Kompas is hier rekening mee gehouden: zij stellen dat de behandeling gedurende ongeveer zes weken dient te worden voortgezet met een gehalveerde dosering.

### **6.1.2 Negatieve gevolgen van ijzersupplementen**

De nadelige effecten die het gebruik van ijzersupplementen kunnen veroorzaken geven aan dat het belangrijk is om een zo laag mogelijke effectieve dosering ijzer te gebruiken bij de behandeling van ijzergebreksanemie. Vastgesteld is dat de huidige dosering kan leiden tot gastrointestinale bijwerkingen. Daarnaast geeft een hoge ijzerinname risico op zinkdeficiëntie. Ook toont onderzoek aan dat een hoge inname van ijzer de aanwezigheid van vrije radicalen in de darm verhoogt. Dit kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op darmkanker. De literatuur is echter niet eenduidig wat betreft het gebruik van ijzersupplementen en een verhoogd risico op darmkanker. Meer onderzoek is nodig om hierover een uitspraak te doen.

### **6.1.3 Behandeling met een lagere dosering ijzer**

Uit de studies, besproken in hoofdstuk 5, kan niet geconcludeerd worden dat lage doseringen elementair ijzer voldoende effectief zijn bij de behandeling van ijzergebreksanemie. Het overgrote deel van de studies naar de effectiviteit van een lage dosering, betrof studies waarbij er sprake was van een behandeling ter voorkoming van ijzergebreksanemie. Daarnaast was er dikwijls sprake van een te korte onderzoeksduur en van kleine onderzoekspopulaties. Ook werden er veelal verschillende soorten toedieningsvormen binnen de studies gebruikt waardoor er geen goede uitspraak te doen was over het daadwerkelijke verschil in effectiviteit tussen verscheidene doseringen.

Het zou kunnen zijn dat andere ijzervormen in een lagere dosering even effectief zijn bij de behandeling van ijzergebreksanemie als de dosering  $\text{Fe}^{2+}$ -zout die wordt toegepast in de huidige behandeling. Verder gerandomiseerd dubbelblind onderzoek in grotere onderzoekspopulaties met ijzergebreksanemie is echter nodig om met zekerheid iets te kunnen zeggen over de effectiviteit van deze ijzervormen.

Wat betreft een minder frequente ijzersupplementatie geeft enkel de studie van Berger et. al. aan dat dit mogelijk effectief is bij de behandeling van ijzergebreksanemie. De studie van Young et al. duurde hiervoor te kort en de studies van Casanueva et al., Ridwan et al. en Goonewardene et al. betroffen niet de behandeling van ijzergebreksanemie maar een preventieve therapie ter voorkoming van ijzergebreksanemie.

Meer onderzoek is nodig om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van een lagere dosering ijzer, de effectiviteit van een lagere dosering ijzer in een andere vorm of de effectiviteit van een minder frequente ijzersupplementatie bij de behandeling van ijzergebreksanemie. Vooral studies met grote populaties patiënten die reeds ijzergebreksanemie hebben zijn hierbij erg belangrijk. Binnen hetzelfde onderzoek en in een dergelijke onderzoekspopulatie dient het effect van verschillende hoge en lage doseringen ijzerzouten (zoals ferrofumaraat en ferrogluconaat) te worden onderzocht. Ook zouden er in dergelijke patiëntenpopulaties onderzoeken

moeten worden gedaan naar de effectiviteit van verschillende ijzervormen en een minder frequente toediening van ijzersupplementen. Belangrijk is dat de studies de gehele behandelingsperiode omvatten, zodat ook het effect op de totale behandeling te bepalen is.

## 6.2 Conclusie

Het lijkt erop dat de dosering van 100 tot 200 mg elementair ijzer, aangeraden in de NHG-standaard Anemie, gebaseerd is op oude studies die misschien niet helemaal betrouwbaar zijn. Heroverwogen moet worden of er opnieuw studies gedaan moeten worden naar de meest effectieve dosering.

Opmerkelijk is dat er in de NHG-standaard Anemie geen onderscheid wordt gemaakt tussen de behandeling van milde ijzergebreksanemie en ernstige ijzergebreksanemie. Hetzelfde geldt voor de voortzetting van de therapie nadat een normaal Hb-gehalte is bereikt. Bewezen is dat in deze gevallen volstaan kan worden met een lagere dosering ijzer.

Er is geen eenduidig bewijs dat een hoge dosering ijzersupplementen een verhoogd risico op darmkanker met zich mee brengt. Het bewijs dat de huidige dosering die in Nederland wordt voorgeschreven vaak voor gastrointestinale bijwerkingen zorgt, geeft echter al aan dat het aan te bevelen is een zo laag mogelijke effectieve dosering ijzersupplementen te gebruiken ter behandeling van ijzergebreksanemie.

Uit de recent uitgevoerde studies valt niet te concluderen dat een lagere dosering elementair ijzer voldoende effectiviteit is bij de behandeling van ijzergebreksanemie. Ook is het niet duidelijk of een lagere dosering van een andere vorm van ijzer voldoende effectief is of dat een minder frequente ijzersupplementatie effectief is. Verder onderzoek met grotere patiëntenpopulaties met ijzergebreksanemie, waarbij de effectiviteit gedurende de gehele behandeling wordt gemeten, is aan te bevelen.



## 7. Literatuurlijst

- 1 Internetsite Diagnostisch Kompas, anemie, geraadpleegd op 23-08-2006, <http://www.dk.cvz.nl/>
- 2 Jansen MMPM. Gebruik bij voorkeur tabletten. *Pharmaceutisch Weekblad* 2003; 138(19): 664-669
- 3 van Wijk MAM, Mel M, Muller PA et al. NHG-standaard Anemie. *Huisarts Wet* 2003; 46(1): 147
- 4 Higgins PDR, Rockey DC. Iron-deficiency Anemia. *Tech Gastrointest Endosc* 2003; 5(3): 134-141
- 5 Hardman JG, Limbird LE. Hoofdstuk 54, Goodman & Gilman's *The Pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill 2001: 1497-1501
- 6 Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*. Edinburgh: Saunders, 2002
- 7 DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1989: 996
- 8 Internetsite Kenniscentrum Eetstoornissen Nederland, geraadpleegd op 25-08-2000 <http://www.eetstoornis.info/cms/>
- 9 Farmacotherapeutisch Kompas 2006. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2006: Anemie door ijzergebrek, ijzerpreparaten
- 10 Spruill WJ, Wade WE. Anemias. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. Stamford: Appleton & Lange; 1997: 1857-1874
- 11 Brise H, Hallberg L. Absorbability of different iron compounds. *Acta Med Scand* 1962; 171(suppl. 376): 23-38
- 12 Boerstoeel E, Dam M, Jong-van den Berg L. Vraagtekens bij een goedbedoelde gewoonte. *Pharmaceutisch Weekblad* 2001; 136(32): 1178-1184
- 13 Koda-Kimble M, Young LY. *Applied Therapeutics; The Clinical Use of drugs*. Vancouver 1995: Iron Deficiency Anemie 88-3
- 14 Internetsite College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG): IJzergluconaat (farmacokinetische eigenschappen), geraadpleegd op 22-08-2006 <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/14546.pdf>
- 15 Internetsite College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG): Ferrofumaraat (farmacokinetische eigenschappen), geraadpleegd op 22-08-2006 <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/52216.pdf>
- 16 Norrby A. Iron absorption studies in iron deficiency. *Scand J Haematol* 1974; Suppl 20: 1-125
- 17 Wesseling H, Neef C, Bogaert MG et al. *Algemene farmacotherapie: het geneesmiddel in theorie en praktijk*. Houten 1986
- 18 Dallman PR. Iron deficiency: Diagnosis and treatment. *West J Med* 1981; 134(6): 496-505
- 19 Millman N, Bergholt T, Byg K et al. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(9): 749-757
- 20 Favier M, Hininger-Favier I. Is systematic iron supplementation justified during pregnancy? *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32(3): 245-250
- 21 English EC, Finch CA. Iron deficiency: A systemic approach. *Drug Ther* 1984; 19-20: 25-27
- 22 Beutler E. Iron preparations: new and old. *Blood* 1960; 15: 65-89
- 23 *Nutrition During Pregnancy: Part II: Nutrient Supplements* 1990, via site: <http://www.nap.edu/openbook/030904/html/285.html>
- 24 Ekenved G, Norrby A, Sölvell L. Serum iron increase as a measure of iron absorption – studies on the correlation with total absorption. *Scand J Haematol* 1976b; Suppl 28: 31-49
- 25 Hahn PF, Carothers EL, Darby WJ et al. Iron metabolism in human pregnancy as studied with the radioactive isotope, Fe<sup>59</sup>. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 6: 477-486
- 26 Sölvell L. Oral iron therapy-side effects. In Hallber L, Harwerth HG, Vannotti A. *Iron deficiency: Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy*. Academica Press, London 1970: 573-583
- 27 Brise H. Influence of metals on iron absorption in oral iron therapy. *Acta Med Scand* 1962; Suppl 376: 39-48
- 28 Hallberg L, Björn-Rasmussen E, Ekenved G et al. Absorption from iron tablets given with different types of meals. *Scand J Haematol* 1978; 21: 215-224
- 29 Layrisse M, Martinez-Torres C, Cook JD et al. Iron fortification of food: its measurement by the extrinsic tag method. *Blood* 1973; 41: 333-352
- 30 Seligman PA, Caskey JH, Frazier JL et al. Measurements of iron absorption from prenatal multivitamin-mineral supplements. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 356-362

- 31 Babior BM, Peters WA, Briden PM et al. Pregnant women's absorption of iron from prenatal supplements. *J Reprod Med* 1985; 30: 355-357
- 32 Bezwoda MR, Bothwell TH, Torrance AP et al. The relationship between marrow iron stores, plasma ferritin concentrations and iron absorption. *Scand J Haematol* 1979; 22: 113-120
- 33 Nielsen JB, Ikkala E, Sölvell L et al. Absorption of iron from slow-release and rapidly-desintegrating tablets – a comparative study in normal subjects, blood donors and subjects with iron deficiency. *Scand J Haematol* 1976; Suppl 28: 89-97
- 34 Hallberg L., Ryttinger L, Solvell L. Side-effects of oral iron therapy; a double-blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand* 1967b;: Suppl 459: 3-10
- 35 Bothwell TH, Charlton RW, JD Cook JD et al. *Iron Metabolism in Man*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1979: 576
- 36 Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ et al. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(2): 250-255
- 37 Weinberg ED. Association of iron with colorectal cancer. *Biometals* 1994; 7(3): 211-216
- 38 Lai C, Dunn DM, Miller MF et al. Non-promoting effects of iron from beef in the rat colon carcinogenesis model. *Cancer Lett* 1997; 112(1): 87-91
- 39 Kuratko CN. Decrease of manganese superoxide dismutase activity in rats fed high levels of iron during colon carcinogenesis. *Food Chem Toxicol* 1998; 36(9): 819-824
- 40 Spanjersberg MQI, Jansen EHJM. Iron deficiency and overload in relation to nutrition. RIVM report 650250004 2000
- 41 Lee DH, Jacobs Jr DR, Folsom AR. A hypothesis: interaction between supplemental iron intake and fermentation affecting the risk of colon cancer. The IOWA Womens's Health study. *Nutr Cancer* 2004; 48(1): 1-5
- 42 Nelson RL. Iron and colorectal cancer risk: human studies. *Nutr Rev* 2001; 59(5): 140-148
- 43 Internetsite Office of Dietary Supplements, geraadpleegd op 20-08-2006
- 44 Rimon E, Kagansky N, Kagansky M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005; 118(10): 1142-1147
- 45 Ioannou G, Debley C. Low dose iron supplementation was effective in older patients with iron deficiency anaemia. *ACP J Club* 2006; 144(3): 71
- 46 Ruivard M, Feillet-Coudray C, Rambeau M et al. Effect of daily versus twice weekly long-term iron supplementation on iron absorption in iron-deficient women: A stable isotope study. *Clin Biochem* 2006; 39: 700-707
- 47 Casparis D, Del Carlo P, Branconi F et al. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron. *Minerva Ginecol* 1996; 48(11): 511-518
- 48 Radtke H, Tegtmeier J, Rocker L. 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): 1427-1432
- 49 Millman N, Bergholt T, Eriksen L 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): 238-247
- 50 Makrides M, Crowther C, Gibson RA. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(1): 145-153
- 51 Eskeland B, Malterud K, Ulvik RJ. Iron supplementation in pregnancy: is less enough? A randomized, placebo controlled trial of low dose iron supplementation with and without heme iron. *Acta Obstet Gynec Scand* 1997; 76(9): 822-828
- 52 Pineda O, Ashmead HD. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutrition* 2001; 17(5): 381-384
- 53 Berger J, Aguayo VM, Tellez W et al. Weekly iron supplementation is as effective as 5 day per week iron supplementation in Bolivian school children living at high altitude. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51(6): 381-386
- 54 Young MW, Lupafya E, Kapenda E et al. The effectiveness of weekly iron supplementation in pregnant women of rural northern Malawi. The effectiveness of weekly iron supplementation in pregnant women of rural northern Malawi. *Trop Doct* 2000; 30(2): 84-88
- 55 Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M et al. Weekly Iron as Safe Alternative Daily Supplementation for Nonanemic Pregnant Women. *Arch Med Res* 2006; 37(5): 674-682

- 56 Ridwan E, Schultink W, Dillon D. Effects of weekly iron supplementation on pregnant Indonesian women are similar to those of daily supplementation. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(6): 884-890
- 57 Goonewardene M, Liyanage C, Fernando R. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Ceylon Med J* 2001; 46(4): 132-135
- 58 Amelink-Verburg MP, Daemers DOA, Rijnders MEB. Standaard Anemie in de eerste lijns verloskundige praktijk. Bilthoven/Leiden: Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen en de Nederlandse Organisatie voor toegepastnatuurwetenschappelijk onderzoek TNO Preventie en Gezondheid, 2000
- 59 Hallberg L., Ryttinger L, Solvell L, Side effects of oral iron therapy: a double-blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand* 1967: 459; 3-10
- 60 WINAp Geneesmiddelinformatie. Informatorium Medicamentorum 2006. 's-Gravenhage: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2006