

Academiejaar 2015-2016

IJZERSUPPLEMENTATIE BIJ PATIËNTEN MET CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE

Rikkert HOLVOET

Promotor: Dr. Speeckaert Marijn

Masterproef voorgedragen in 2^{de} master in het kader van de opleiding tot

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Academiejaar 2015-2016

IJZERSUPPLEMENTATIE BIJ PATIËNTEN MET CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE

Rikkert HOLVOET

Promotor: Dr. Speeckaert Marijn

Masterproef voorgedragen in 2^{de} master in het kader van de opleiding tot

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.
Ghent University, Library, 2021.

INHOUD

1	ABSTRACT.....	1
2	INLEIDING	2
2.1	Verdeling van ijzer in het lichaam.....	2
2.2	Normale ijzerabsorptie	3
2.3	Regulatie van de ijzerhomeostase op cellulair niveau.....	4
2.4	Regulatie van de ijzerhomeostase op systemisch niveau	4
2.5	Verstoorde ijzerhomeostase bij chronisch nierlijden.....	5
2.6	Bepaling van de ijzerstatus bij chronisch nierlijden.....	6
2.7	Behandeling van ijzerdeficiëntie bij chronisch nierlijden	6
3	VRAAGSTELLING	8
4	METHODOLOGIE.....	9
5	RESULTATEN.....	11
5.1	Intraveneus ijzer	12
5.1.1	Ferumoxytol	13
5.1.1.1	Effectiviteit van ferumoxytol.....	13
5.1.1.2	Veiligheid van ferumoxytol	15
5.1.2	Ijzersucrose.....	16
5.1.2.1	Effectiviteit van ijzersucrose.....	16
5.1.2.2	Veiligheid van ijzersucrose.....	20
5.1.3	Ijzerdextraan.....	21
5.1.3.1	Effectiviteit van ijzerdextraan.....	21
5.1.3.2	Veiligheid van ijzerdextraan	22
5.1.4	Ijzerisomaltoside	22
5.1.4.1	Effectiviteit van ijzerisomaltoside	23
5.1.4.2	Veiligheid van ijzerisomaltoside.....	24
5.1.5	Ijzercarboxymaltose	25

5.1.5.1	Effectiviteit van ijzercarboxymaltose	25
5.1.5.2	Veiligheid van ijzercarboxymaltose.....	29
5.1.6	Natrium ijzergluconaat	29
5.1.6.1	Effectiviteit van natrium ijzergluconaat.....	29
5.1.6.2	Veiligheid van natrium ijzergluconaat.....	30
5.2	Oraal ijzer	32
5.2.1	Ijzerfumaraat	33
5.2.1.1	Effectiviteit van ijzerfumaraat	33
5.2.1.2	Veiligheid van ijzerfumaraat.....	33
5.2.2	Ijzersulfaat	33
5.2.2.1	Effectiviteit van ijzersulfaat	33
5.2.2.2	Veiligheid van ijzersulfaat	34
5.2.3	Heemijzer polypeptide	34
5.2.3.1	Effectiviteit van heemijzer polypeptide	34
5.2.3.2	Veiligheid van heemijzer polypeptide	35
6	DISCUSSIE	36
6.1	Niet-dialysepatiënten	37
6.2	Hemodialysepatiënten	41
7	CONCLUSIE	42
8	REFERENTIES	43
9	BIJLAGE AFKORTINGENLIJST	45

1 ABSTRACT

Achtergrond. Patiënten met chronisch nierlijden vertonen vaak ijzerdeficiëntie. Deze ijzerdeficiëntie leidt tot een gebrekkige erythropoëse en anemie. Toediening van ijzer vormt een hoeksteen van de behandeling van anemie in deze patiëntenpopulatie. Ijzersupplementatie kan gegeven worden op twee manieren : oraal en intraveneus. Er zijn van beiden verschillende preparaten op de markt. De verschillende ijzerpreparaten worden gekenmerkt door een verschillende effectiviteit en veiligheid.

Doel. Het doel van deze literatuurstudie is om na te gaan wanneer ijzerdeficiëntie moet worden aangepakt en op welke manier dit dan het beste gebeurt.

Methodologie. Aan de hand van gerandomiseerde klinische studies, waarbij intraveneuze en orale ijzersupplementen met elkaar vergeleken worden, wordt bestudeerd welk ijzerpreparaat bij welke patiënten de voorkeur geniet.

Resultaten. Intraveneuze ijzersupplementatie is superieur ten opzichte van orale ijzersupplementatie. Zowel bij niet-dialyse- als bij hemodialysepatiënten leidt intraveneuze ijzersupplementatie tot een hogere stijging van het hemoglobinegehalte, het ferritinegehalte en de transferrinesaturatie. Tussen de verschillende intraveneuze ijzerpreparaten zijn er weinig verschillen. De belangrijkste bijwerkingen van orale ijzersupplementen zijn gastro-intestinaal, de belangrijkste bijwerkingen van intraveneuze ijzersupplementen zijn hypotensie en anafylactische reactie. Orale ijzersupplementatie is gemakkelijk en goedkoop, intraveneuze ijzersupplementatie is duur, vereist een intraveneuze toegang en meerdere visites.

Conclusie. Bij niet-dialysepatiënten hebben orale ijzersupplementen zeker nog hun plaats omdat ze, hoewel minder, ook het hemoglobinegehalte doen toenemen. De eerste keuze lijkt ijzersulfaat te zijn. Bij concomitante toediening van ESA's gaat de voorkeur uit naar intraveneuze ijzerpreparaten omdat zij wel in staat zijn om de ijzervoorraden, welke uitgeput geraken bij ESA-gebruik, te vullen. Ijzerisomaltoside of ijzercarboxymaltose zijn beiden eerste keuze omdat zij veilig kunnen worden toegediend in één enkele dosis van 1000 mg over een periode van 15 minuten. Vermits hemodialysepatiënten bijna altijd concomitant ESA's gebruiken, worden best uitsluitend intraveneuze ijzerpreparaten toegediend bij deze populatie. Ijzerisomaltoside of ferumoxytol zijn beiden eerste keuze bij deze populatie, omdat zij veilig kunnen worden toegediend in één enkele dosis van 500 mg.

2 INLEIDING

Patiënten met chronisch nierlijden hebben een gestoorde ijzerhomeostase. Meer specifiek gaat het om een ijzerdeficiëntie. Gedurende de laatste 15 jaar is er veel onderzoek gebeurd naar de onderliggende moleculaire mechanismen, die verantwoordelijk zijn voor een normale ijzerhomeostase en hoe de ijzerhomeostase verstoord is bij patiënten met chronisch nierlijden. De ijzerdeficiëntie zorgt voor een inefficiënte erythropoëse, hetgeen de belangrijkste oorzaak is van anemie in deze patiëntenpopulatie. (1, 2) Ijzerdeficiëntie leidt tot een gedaalde inspanningstolerantie, moeheid, koude-intolerantie en concentratiestoornissen. (1) Toediening van ijzer aan patiënten met chronisch nierlijden is een belangrijke hoeksteen in de behandeling van anemie. Ijzersupplementatie kan gegeven worden op twee manieren : oraal en intraveneus. Beide toedieningsvormen hebben hun voor- en nadelen, specifieke indicaties en gevaren. Ook andere behandelingsstrategieën om de inefficiënte erythropoëse ten gevolge van de ijzerdeficiëntie te corrigeren zijn in ontwikkeling. (1-4) Het doel van deze literatuurstudie is om na te gaan op welke manier en bij welke patiënten met chronisch nierlijden de ijzerdeficiëntie het best kan worden gecorrigeerd.

2.1 Verdeling van ijzer in het lichaam

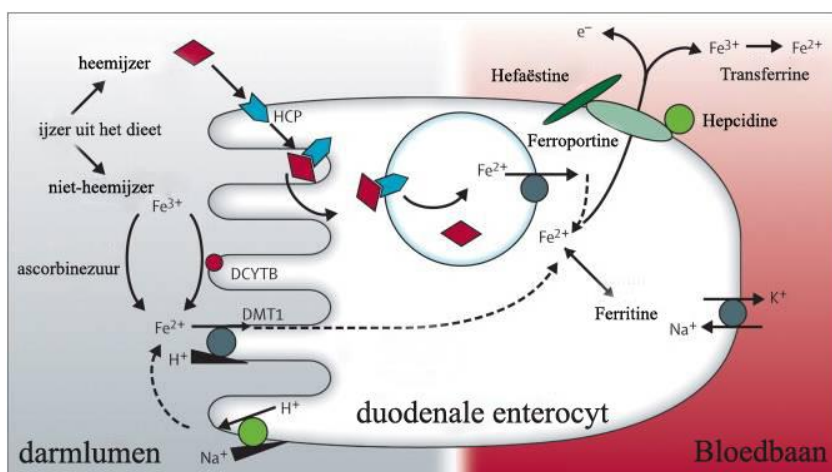
Het menselijk lichaam bevat 50 mg ijzer/kg, wat overeenkomt met 3 à 4 g ijzer. Van dit ijzer bevindt zich 2 à 3 g in het hemoglobine van de erythrocyten. Voorts zit er nog 1 g ijzer in de lever, 300 mg in het beenmerg en 600 mg in de macrofagen van het reticulo-endotheliaal systeem. (2, 5) De dagelijkse behoefte aan ijzer bedraagt 25 mg, waarvan bijna 80% gebruikt wordt voor de erythropoëse. (2, 6) Daarnaast draagt ijzer ook in belangrijke mate bij tot de energieproductie, het immuunsysteem, de celgroei en inflammatie. (7) Deze 25 mg ijzer wordt hoofdzakelijk voorzien door recyclage van oude erythrocyten door macrofagen in de milt en door de lever. De circulerende pool van ijzer bedraagt slechts 3 mg, hetgeen betekent dat er elke 2 à 3 uur een turnover dient te gebeuren. (2, 7) Slechts 1 à 2 mg is afkomstig van het dieet. Aangezien de absorptie van ijzer uit het dieet laag is, dient dagelijks 15 à 20 mg ijzer te worden ingenomen. (6) Ondanks de geringe bijdrage van de ijzeropname uit het dieet (4-8%) is dit onontbeerlijk. Er is geen efficiënt secretiemechanisme van ijzer en ijzerverlies treedt voornamelijk op door afschilfering van enterocyten en bloedverlies. Aangezien deze verliezen niet significant worden beïnvloed door ijzerdeficiëntie of ijzeroverload, is de regulatie van

totaal lichaamsijzer volledig afhankelijk van de strikte controle van inname van ijzer uit het dieet. (2, 6, 7)

Teveel aan ijzer leidt tot de productie van toxische vrije radicalen, die op hun beurt leiden tot oxidatieve stress en schade aan cellulaire structuren zoals DNA, eiwitten en lipidenmembranen. (1, 4, 7, 8) De ijzerhomeostase wordt daarom strikt gecontroleerd via een netwerk van proteïnen die betrokken zijn bij de import, opslag, export en transport van ijzer, zowel op systemisch als op cellulair niveau. (2)

2.2 Normale ijzerabsorptie

Ijzerabsorptie gebeurt hoofdzakelijk ter hoogte van het duodenum. Ijzer uit het dieet bestaat in de heemvorm en in de niet-heemvorm. (2, 5-7, 9, 10) Heemijzer wordt voornamelijk teruggevonden in vlees, gevogelte en vis en de absorptiegraad bedraagt 20%. Niet-heemijzer wordt voornamelijk teruggevonden in plantaardige voeding en de absorptiegraad bedraagt 2%. Dit is een verklaring waarom ijzerdeficiëntie frequent voorkomt bij vegetariërs. (7) De absorptie van heemijzer en niet-heemijzer gebeurt verschillend. Niet-heemijzer komt voor in de Fe^{3+} vorm, die eerst gereduceerd wordt naar Fe^{2+} door een ferrireductase met behulp van ascorbinezuur. (2, 6, 9, 11) De belangrijkste rol lijkt weggelegd voor het duodenaal cytochroom B (DCYTB) ferrireductase, maar recente studies tonen aan dat ook andere ferrireductases een rol kunnen spelen aangezien muizen met een mutatie in het DCYTB ferrireductase geen significante ijzerproblematiek vertonen. (2, 11) Vervolgens wordt Fe^{2+} getransporteerd over de apicale membraan via divalent metaal transporter 1 (DMT1), een Fe^{2+}/H^+ symporter. (zie figuur 1) Het zure milieu van de maag bevordert de werking van de DMT1 symporter. (5, 9)



Figuur 1 : normale ijzerabsorptie

Heemijzer wordt getransporteerd over de apicale membraan via een nog niet volledig gekende heemtransporter. In de cel wordt heem afgebroken tot ijzer, biliverdine en koolstofmonoxide (CO) met behulp van heemoxygenase 1. In de cel kan het ijzer gebruikt worden voor cellulaire functie, opgeslagen worden onder de vorm van ferritine of getransporteerd worden in de bloedbaan. Ijzer komt terecht in de bloedbaan met behulp van ferroportine. (2, 6, 9, 11) Ferroportine komt niet alleen voor ter hoogte van de enterocyt maar ook ter hoogte van de recyclerende macrofagen van het reticulo-endotheliaal systeem en de hepatocyten. Ferroportine is gekoppeld aan een ferroxidase zoals hefaëstine en ceruloplasmine, die Fe²⁺ terug omzetten naar Fe³⁺ en ervoor zorgen dat ijzer gebonden wordt op transferrine. (2, 5, 7, 9)

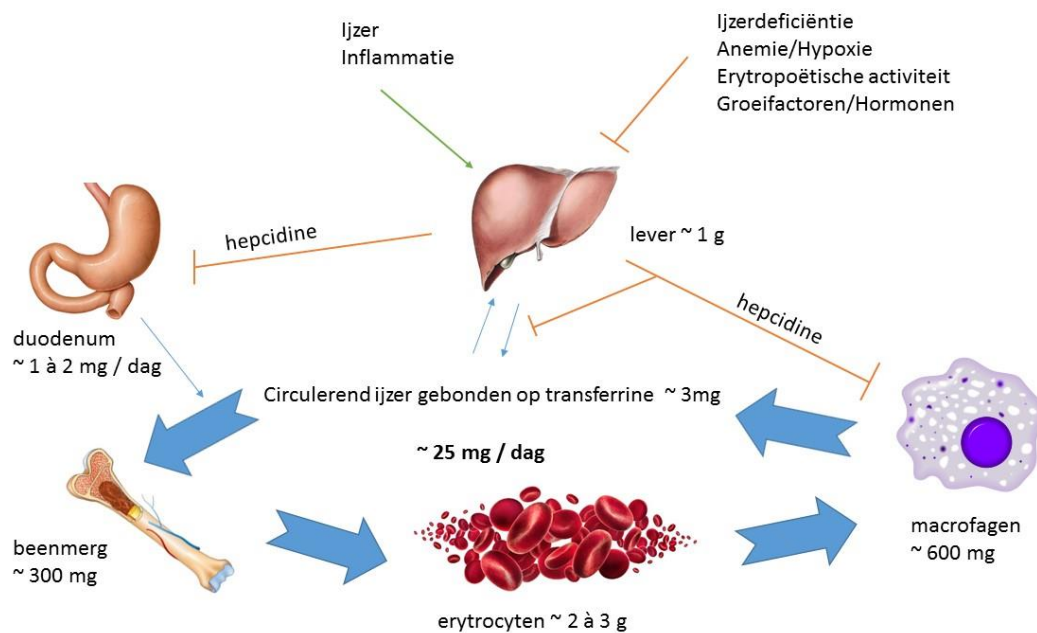
2.3 Regulatie van de ijzerhomeostase op cellulair niveau

De controle van de ijzerhomeostase op cellulair niveau gebeurt posttranscriptioneel via het iron responsive protein (IRP)/ iron responsive element (IRE) systeem. IRP1 en IRP 2 zullen binden op IRE wanneer het ijzergehalte in de cel onvoldoende is, maar zullen dit niet doen wanneer het ijzergehalte in de cel voldoende is. IRE kan gelokaliseerd zijn op het 3' uiteinde van mRNA, zoals dit het geval is bij mRNA van de transferrine receptor 1(TfR1) en van DMT1 of op het 5' uiteinde van mRNA, zoals het geval is bij mRNA ferritine en ferroportine. Binding van IRP op IRE 3' leidt tot stabilisatie van het transcript en bevordert de proteïnesynthese. Binding van IRP op IRE 5' leidt tot onderdrukking van de translatie en remt de proteïnesynthese. Zodoende leidt ijzertekort in de cel tot een toegenomen synthese van TfR1 en DMT1 en tot een afgenomen synthese van ferritine en ferroportine. (5, 6, 9, 11)

2.4 Regulatie van de ijzerhomeostase op systemisch niveau

Het belangrijkste eiwit voor de controle van de ijzerhomeostase op systemisch niveau is hepcidine. Hepcidine bestaat uit 25 aminozuren en wordt hoofdzakelijk gesecreteerd door de lever. Hepcidine bindt op ferroportine en veroorzaakt degradatie van ferroportine, wat de vrijstelling van ijzer uit enterocyten, macrofagen en hepatocyten verhindert. (2, 6, 7, 9, 10) De hepcidine-expressie wordt gestimuleerd door ijzer en inflammatie. (2, 7, 12) Men vermoedt dat inflammatie de hepcidine-expressie stimuleert als een beschermingsmechanisme om ijzer weg te houden van infectieuze organismen. (4, 7, 8) Ijzer stimuleert de hepcidine-expressie via de bone morphogenetic proteins small mothers against decapentaplegic (BMP-SMAD) signaalweg. Inflammatie stimuleert de hepcidine-expressie via de janus kinase signal

transducer and activator of transcription (JAK-STAT3) signaalweg. (zie figuur 2) (2, 7, 12) Een belangrijke rol in de BMP-SMAD signaalweg is weggelegd voor het hemojuvelin (HJV). Men vermoedt dat beide signaalwegen communiceren met elkaar, aangezien de productie van hepcidine onder invloed van inflammatie gereduceerd is, indien de BMP-SMAD signaalweg verstoord is. (2) De hepcidine-expressie wordt geïnhibeerd door ijzerdeficiëntie, hypoxie/anemie en de erythropoëtische activiteit. Hierbij zou een gesecreteerde factor uit prolifererende rode bloedcelprecursoren een belangrijke rol spelen. (2, 7, 12) Recent werd ontdekt dat enkele groeifactoren, steroïdhormonen en andere endocriene signalen eveneens een rol zouden spelen in de hepcidineregulatie. Hepatocyte growth factor (HGF), epidermal growth factor (EGF), oestrogeen, testosteron en vitamine D zouden de hepcidine-expressie onderdrukken. Glucose en langdurig vasten zouden de hepcidine-expressie stimuleren, maar hier is nog geen volledige zekerheid over. (2)



Figuur 2 : ijzerregulatie op systemisch niveau

2.5 Verstoorde ijzerhomeostase bij chronisch nierlijden

Bij chronisch nierlijden kan ijzerdeficiëntie ontstaan op verschillende manieren. Ten eerste is er een chronische inflammatie en een gereduceerde renale klaring, die beiden leiden tot een verhoogde concentratie van hepcidine. (2) Ten tweede is de ijzerabsorptie vaak verminderd als gevolg van inname van antacida en fosfaatbinders en een verminderde zin in ijzerrijke

voeding. (2, 7) Ten derde leidt het gebruik van erythropoiesis-stimulating agents (ESA's) tot een verhoogd verbruik van ijzer. (1, 4, 8) Tenslotte is er vaak bloedverlies als gevolg van frequente aderlating, dialyse en bloeding ten gevolge van een inadequate plaatjesfunctie. (2)

2.6 Bepaling van de ijzerstatus bij chronisch nierlijden

Tot op heden wordt er gebruik gemaakt van de transferrinesaturatie en het serumferritine. De belangrijkste beperking van deze 2 parameters is dat ze niet altijd betrouwbaar zijn voor een correcte inschatting van het totale lichaamsijzer en dat ze niet kunnen voorspellen welke patiënten positief zullen antwoorden op ijzersupplementatie. (1, 2) Ferritine is een acuut fase eiwit en de interpretatie moet gebeuren met de chronische inflammatietoestand in het achterhoofd. Een verhoogd serumferritine wijst op een ijzeroverschot, maar sluit de mogelijkheid van een ijzertekort ter hoogte van het beenmerg, waar de erythropoëse gebeurt, niet uit. (1) Er wordt een onderscheid gemaakt worden tussen patiënten met een volledige ijzerdeficiëntie en patiënten met een functionele ijzerdeficiëntie. Men spreekt van een volledige ijzerdeficiëntie wanneer de serumtransferrinesaturatie $< 20\%$ en het serumferritine < 100 ng / ml. Men spreekt van een functionele ijzerdeficiëntie wanneer de serumtransferrinesaturatie $< 20\%$ en het serumferritine $> 200 - 500$ ng / ml. (1)

2.7 Behandeling van ijzerdeficiëntie bij chronisch nierlijden

ESA's hebben een inhiberende invloed op hepcidine, maar kunnen de ijzerconcentraties dermate uitputten zodat de ijzerdeficiëntie verergert. Hierbij treedt een thrombocytose op, wat leidt tot een verhoogde mortaliteit. Daarom worden zij stevast gecombineerd met ijzersupplementatie. (1, 4, 8) Orale ijzersupplementatie is het eenvoudigst en het goedkoopst. Een belangrijke nevenwerking is lokale oxidatieve schade van de gastro-intestinale mucosa als gevolg van vorming van reactieve zuurstofradicalen, wat de verdere inname bemoeilijkt. Tevens zijn orale ijzersupplementen minder geschikt voor patiënten die antacida of fosfaatbinders innemen en komt het ijzer mogelijks toch niet terecht in de circulatie als gevolg van de hoge hepcidineconcentratie. (2) Er zijn verschillende intraveneuze ijzerpreparaten met elk een verschillend moleculair gewicht en verschillende chemische eigenschappen die bepalend zijn voor hun dosering en werking. (2, 8) Intraveneuze ijzerpreparaten verlagen de hemoglobinevariabiliteit, verbeteren het antwoord op ESA's en verminderen het

cardiovasculair risico door ESA's. (1, 8) Een groot nadeel van de ijzersupplementatie is dat eens het ijzer opgenomen is in de erythrocyten, hepatocyten en macrofagen, de verhoogde concentratie van hepcidine het verdere gebruik van het ijzer beperkt. Bovendien leidt een toename van ijzer tot een toename van hepcidine, wat de ijzerdeficiëntie in belangrijke mate kan verergeren. Toediening van ijzer kan verder leiden tot oxidatieve stress, inflammatie, endotheliale dysfunctie en cardiovasculaire ziekte, dysfunctie van het immuunsysteem, een verhoogd risico op microbiële infecties en een verdere progressie van het nierlijden. (4, 8)

3 VRAAGSTELLING

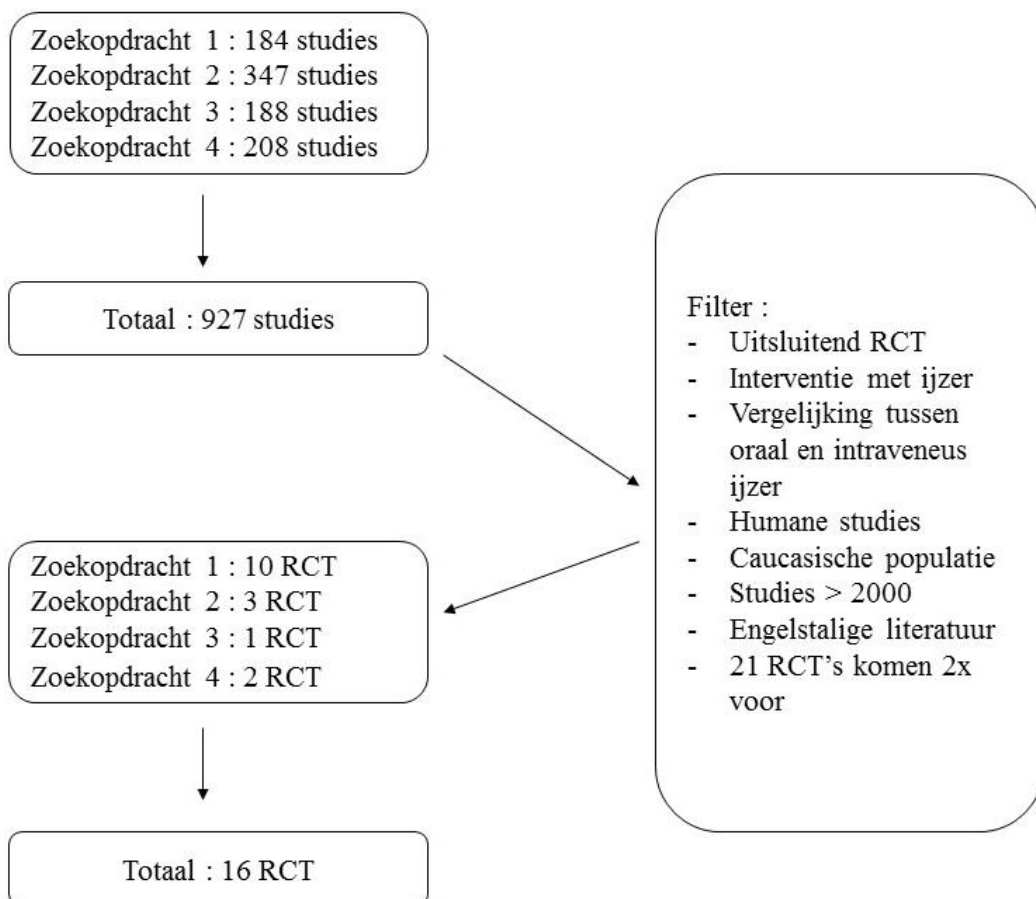
Patiënten met chronisch nierlijden vertonen vaak ijzerdeficiëntie en anemie. Ijzersupplementatie, hetzij oraal hetzij intraveneus, is aangewezen. Ijzersupplementatie is echter niet altijd even efficiënt en houdt potentiële gevaren in wegens het risico op ijzeroverload. In dit werk wordt aan de hand van een literatuuronderzoek in kaart gebracht wanneer ijzerdeficiëntie precies moet worden aangepakt en op welke manier dit het best gebeurt. Hiervoor zullen gerandomiseerde klinische studies worden gebruikt, waarbij de nadruk ligt op de vergelijking tussen orale- en intraveneuze ijzersupplementatie.

4 METHODOLOGIE

Voor het schrijven van de inleiding werd gebruik gemaakt van reviews om een globaal overzicht te krijgen van het normale ijzermetabolisme enerzijds en van het ijzermetabolisme bij patiënten met chronisch nierlijden anderzijds. Er werd gebruik gemaakt van de database Pubmed. Een eerste zoekterminologie met als Mesh-termen "Iron/metabolism"[Majr] AND "Hepcidins/physiology"[Mesh], review en een beperking tot de afgelopen 5 jaar leverde 27 reviews op. Hiervan werden 4 reviews weerhouden. De belangrijkste inclusiecriteria waren een relevant abstract en een relevante titel, de belangrijkste exclusiecriteria waren een andere taal dan het Engels, niet-Caucasische studiepopulaties en de bestudering van het ijzermetabolisme bij minder relevante patiëntenpopulaties zoals chronisch darmlijden en chronisch hartlijden. Na een eerste lezing van deze reviews was er reeds een vrij goed beeld van het normale ijzermetabolisme. Een tweede zoekterminologie met als Mesh-termen "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] AND "Anemia, Iron-Deficiency" [Mesh], review en beperking tot de afgelopen 5 jaar leverde 24 reviews op. Na filtering op basis van dezelfde inclusie – en exclusiecriteria werden er opnieuw 4 reviews weerhouden. Vervolgens werden er 2 reviews gevonden over de rol van het IRP/IRE systeem via de Mesh-term "Iron-Regulatory Proteins/physiology"[Majr]. Tenslotte werden er nog 2 reviews gevonden over de behandeling van ijzerdeficiëntie via de Mesh-termen "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] AND "Anemia, Iron-Deficiency/therapy"[Majr], review en een beperking tot de afgelopen 5 jaar. Op basis van de titel en het abstract werden de meest relevante reviews geselecteerd.

Voor het schrijven van de resultaten werden gerandomiseerde klinische studies gezocht. Er werd opnieuw gebruik gemaakt van de database Pubmed. Een eerste zoekterminologie met als Mesh-termen "Anemia, Iron-Deficiency/therapy"[Majr] AND "Renal Insufficiency, Chronic"[Majr] leverde 184 resultaten op. Er werd gezocht naar randomized controlled trials, waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen oraal en intraveneus ijzer. De belangrijkste exclusiecriteria waren niet-gerandomiseerde klinische studies, niet humane studies, geen interventie met ijzer, irrelevante outcome, studies gepubliceerd voor het jaar 2000, niet-Caucasische studiepopulaties en niet-Engelstalige literatuur. Na filtering bleven 10 relevante gerandomiseerde klinische studies over. Bij een tweede zoekopdracht werd "Iron supplementation in chronic kidney disease" in Pubmed ingevoerd. Dit leverde 347 resultaten op. Na filtering bleven 5 relevante gerandomiseerde klinische studies over, waarvan er 2 reeds gevonden werden via de eerste zoekopdracht. Er werden dus slechts 3 nieuwe relevante gerandomiseerde klinische studies weerhouden. Een derde zoekopdracht met Mesh-termen

"Anemia, Iron-Deficiency/therapy"[Majr] AND "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] leverde 188 resultaten op, waarvan 19 gerandomiseerde klinische studies. Hiervan waren er reeds 14 gekend en werden 4 artikels geschrapt wegens gepubliceerd voor het jaar 2000, zodat deze zoekopdracht 1 extra gerandomiseerde klinische studie opleverde. Een vierde zoekopdracht met Mesh-termen "Iron/administration and dosage"[Mesh] AND "Anemia"[Mesh] AND "Kidney Diseases"[Mesh] leverde 208 resultaten op. Na filtering bleven er 21 gerandomiseerde klinische studies over, waarvan er reeds 5 gekend waren en werden 14 andere gerandomiseerde klinische studies geweigerd omdat er geen vergelijking werd gemaakt tussen oraal ijzer versus intraveneus ijzer. Deze zoekopdracht leverde nog 2 extra gerandomiseerde klinische studies op. Verdere zoekopdrachten leverden geen gerandomiseerde klinische studies meer op zodat er in het totaal 16 gerandomiseerde klinische studies werden gevonden. (zie figuur 3)



Figuur 3 : flowchart methodologie

5 RESULTATEN

Oraal en intraveneus ijzer zijn de twee manieren om ijzergebrek te corrigeren. Er zijn verschillende ijzerpreparaten beschikbaar van elk van beide. Hieronder volgt een bespreking van elk ijzerpreparaat, waarvan de de effectiviteit en de veiligheid in rekening worden gebracht.

5.1 Intraveneus ijzer

Intraveneuze ijzerpreparaten :

- Ferumoxytol
- Ijzersucrose
- Ijzerdextraan
- Ijzerisomaltoside
- Ijzercarboxymaltose
- Natrium ijzergluconaat

5.1.1 Ferumoxytol

Ferumoxytol is een intraveneus ijzerpreparaat dat toegediend wordt als 2 dosissen van 510 mg, gespreid binnen één week. Eén dosis van 510 mg wordt via een intraveneuze injectie binnen de 17 seconden aan een snelheid van 1 ml/s (30 mg ijzer) toegediend. (13-16)

5.1.1.1 Effectiviteit van ferumoxytol

Ferumoxytol vertoont een superieure effectiviteit ten opzichte van ijzerfumaraat. (13, 15, 16) Zowel bij niet-dialyse- als bij hemodialysepatiënten leidt toediening van 2 dosissen van 510 mg ferumoxytol gespreid binnen één week tot een significant grotere hemoglobinstijging na 5 weken in vergelijking met 2 dosissen van 100 mg ijzerfumaraat per dag gedurende 21 dagen. (13, 15, 16) De gemiddelde stijging van het serumferritine na 5 weken ligt ook significant hoger bij de patiënten behandeld met ferumoxytol voor zowel de niet-dialyse- als de hemodialysepatiënten. (13, 15, 16)

De stijging van de transferrinesaturatie na 5 weken is eveneens voor zowel de niet-dialyse- als de hemodialysepatiënten significant hoger na behandeling met ferumoxytol. (zie tabel 1) De demografische en basis klinische kenmerken van de patiënten uit beide groepen waren in alle studies gelijkaardig. Ook het gebruik van EPO was gelijkaardig in beide groepen. (13, 15, 16) De daling van het serumferritine bij de hemodialysepatiënten die behandeld werden met ijzerfumaraat en de geringe stijging van het serumferritine bij de niet-dialysepatiënten tonen aan dat ijzerfumaraat onvoldoende in staat is om de ijzervoorraden opnieuw te vullen. Bij de hemodialysepatiënten, die behandeld werden met ferumoxytol, werd een omgekeerde relatie aangetoond tussen de hemoglobinstijging en het hemoglobine- en serumferritinegehalte bij aanvang van de studie, maar niet met de transferrinesaturatie. Bij hemodialysepatiënten, die behandeld werden met ijzerfumaraat, werd geen omgekeerde relatie aangetoond met een basisparameter. (15) Bij niet-dialysepatiënten die ESA kregen, was er een stijging van het hemoglobinegehalte van 1.16 ± 1.49 g/dl met ferumoxytol versus 0.19 ± 1.14 g/dl met ijzerfumaraat. Dit verschil was statistisch significant ($P = 0.0010$). Bij niet-dialysepatiënten, die geen ESA kregen, was er een stijging van het hemoglobinegehalte van 0.62 ± 1.02 g/dl met ferumoxytol versus 0.13 ± 0.93 g/dl met ijzersulfaat. Ook dit verschil was statistisch significant ($P = 0.0045$). (16)

	Niet-dialysepatiënten	Hemodialysepatiënten
Hemoglobinstijging na 5 weken		
Ferumoxytol	0.82 g/dl	1.02 g/dl
Ijzerfumaraat	0.16 g/dl	0.46 g/dl
Ferritinstijging na 5 weken		
Ferumoxytol	381.7 ng/ml	233.93 ng/ml
Ijzerfumaraat	6.9 ng/ml	- 59.23 ng/ml
Transferrinesaturatiestijging na 5 weken		
Ferumoxytol	9.8%	6.44%
Ijzerfumaraat	1.3%	0.55%

Tabel 1 : verschil tussen ferumoxytol en ijzerfumaraat bij niet-dialyse- en hemodialysepatiënten (13)

Deze studies wijzen dus op een significant voordeel voor ferumoxytol ten opzichte van ijzerfumaraat voor wat betreft een snelle hemoglobinerespons, het opnieuw vullen van de ijzervoorraden (serumferritine) en het verhogen van de ijzerbeschikbaarheid voor erythropoëse (transferrinesaturatie). (13, 15, 16)

Ferumoxytol vertoont een gelijkaardige effectiviteit ten opzichte van ijzersucrose, zowel bij niet-dialyse- als bij hemodialysepatiënten. (14) Dat toont een studie, waarbij ijzersucrose intraveneus werd toegediend als 10 doseringen van 100 mg bij hemodialysepatiënten, gespreid over drie weken en als 5 doseringen van 200 mg bij niet-dialysepatiënten, gespreid over 14 dagen. Het verschil in de hemoglobinstijging na 5 weken bedroeg slechts 0.1 g/dl. Het is zo dat patiënten behandeld met ferumoxytol sneller een stijging van het hemoglobinegehalte verkregen dan patiënten behandeld met ijzersucrose. Dit verschil (+ 0.3 g/dl) was statistisch significant vanaf de tweede week van de behandeling ($P = 0.01$) tot en met het einde van de derde week ($P < 0.05$). Desondanks de statistische significantie hoeft dit niet te verwonderen aangezien de volledige dosis ferumoxytol reeds na één week was toegediend terwijl dit voor ijzersucrose niet het geval was. Hiermee samengaand zagen we dat het serumferritine een piekwaarde bereikte na 2 weken behandeling met ferumoxytol en na 3 weken behandeling met ijzersucrose. De gemiddelde hemoglobinstijging bij hemodialysepatiënten was 1.0 g/dl bij de patiënten behandeld met ferumoxytol en 0.5 g/dl bij de patiënten behandeld met ijzersucrose. Dit verschil leverde net geen statistische significantie op ($P = 0.08$). De gemiddelde hemoglobinstijging bij niet-dialysepatiënten was 0.7 g/dl bij de patiënten behandeld met ferumoxytol en 0.9 g/dl bij de patiëntengroep behandeld met ijzersucrose ($P = 0.37$). De gemiddelde hemoglobinstijging was 1.4 g/dl bij de patiënten behandeld met ferumoxytol en 0.6 g/dl bij de patiënten behandeld met

ijzersucrose, bij meer anemische patiënten (> 7.0 tot ≤ 9.0 g/dl bij de start van de studie) ($P = 0.09$). Bij de patiënten met een hoger hemoglobinegehalte (9.0 g/dl tot < 11.0 g/dl) was de gemiddelde hemoglobinstijging gelijk, 0.6 g/dl bij zowel ferumoxytol als ijzersucrose. (zie tabel 2) Ongeveer 50% van de patiënten behandeld met ferumoxytol en 42% van de patiënten behandeld met ijzersucrose bereikte een hemoglobinstijging van ≥ 1 g/dl. Bij zowel de patiënten behandeld met ferumoxytol als de patiënten behandeld met ijzersucrose waren er stijgingen van het serumferritine en de transferrinesaturatie aanwezig, maar was er geen statistisch significant verschil tussen de beide groepen. De demografische en basis klinische kenmerken tussen de beide groepen waren gelijkaardig. Ook het EPO-gebruik tussen de beide groepen was gelijkaardig. (14)

Tabel 2 : verschil tussen ferumoxytol en ijzersucrose (14)

	Ferumoxytol	Ijzersucrose	P-waarde
Hemoglobinstijging na 5 weken			
Alle patiënten	0.8 ± 0.1 g/dl	0.7 ± 0.1 g/dl	0.52
Niet-dialysepatiënten	0.7 g/dl	0.9 g/dl	0.37
Hemodialysepatiënten	1.0 g/dl	0.5 g/dl	0.08
Basis hemoglobine > 7.0 g/dl - ≤ 9.0 g/dl	1.4 g/dl	0.6 g/dl	0.09
Basis hemoglobine > 9.0 g/dl - < 11.0 g/dl	0.6 g/dl	0.6 g/dl	0.93
Serumferritine na 5 weken			
Alle patiënten	631 ng/ml	456 ng/ml	
Transferrinesaturatie na 5 weken			
Alle patiënten	27.5 ± 8.0 %	25.5 ± 12.7 %	

5.1.1.2 Veiligheid van ferumoxytol

Ferumoxytol vertoont een superieure veiligheid ten opzichte van ijzerfumaraat, zowel bij de niet-dialyse- als bij de hemodialysepatiënten. (13, 15, 16) Bij de niet-dialysepatiënten vertoont 10.6% van de patiënten behandeld met ferumoxytol bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling in vergelijking met 24.0% van de patiënten behandeld met ijzerfumaraat. De frequentste bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met ferumoxytol bij niet-dialysepatiënten zijn duizeligheid, diarree en nausea. Deze treden op bij 1.4-1.8% van de patiënten en alleen duizeligheid komt frequenter voor bij ferumoxytol dan bij ijzerfumaraat.

(16) Bij de hemodialysepatiënten vertoont 8.2% van de patiënten behandeld met ferumoxytol bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling in vergelijking met 15.9% van de patiënten behandeld met ijzerfumaraat. De frequentste bijwerking gerelateerd aan de behandeling met ferumoxytol bij hemodialysepatiënten is hypotensie, hetgeen optreedt bij 1.8% van de behandelde patiënten. (15)

Ferumoxytol vertoont een lichte superieure veiligheid ten opzichte van ijzersucrose. Bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling treden op bij 10% van de patiënten behandeld met ferumoxytol en bij 16% van de patiënten behandeld met ijzersucrose. De frequentste bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met ferumoxytol zijn anafylactische reactie, smaakstoornissen, blozen, warmtegevoel, hoofdpijn, pijn ter hoogte van de injectieplaats en nausea. Deze treden allen op bij 1.3% van de patiënten. (14)

Toediening van ferumoxytol kan tot drie maanden na de laatste dosis het diagnostisch vermogen van MRI beïnvloeden. (13)

5.1.2 Ijzersucrose

Ijzersucrose is een intraveneus ijzerpreparaat dat toegediend kan worden in dosissen van 100, 200 en 500 mg. Bij hemodialysepatiënten wordt meestal 10 keer 100 mg ijzersucrose toegediend en bij niet-dialysepatiënten wordt meestal 5 keer 200 mg ijzersucrose toegediend. Ijzersucrose kan zowel via een trage intraveneuze injectie als via een infuus worden toegediend. Dosissen van 500 mg kunnen gegeven worden via een infuus over een periode van 3.5 tot 4 uur maar dit gebeurt zelden. De standaarddoseringen zijn 100 en 200 mg. (14, 17-22)

5.1.2.1 Effectiviteit van ijzersucrose

Meerdere studies hebben de effectiviteit van ijzersucrose vergeleken met ijzersulfaat bij niet-dialysepatiënten. (17, 21, 22) Dit leverde wisselende resultaten op. Een studie waarbij ofwel maandelijks 300 mg ijzersucrose werd toegediend ofwel een dagelijkse orale dosis van 600 mg ijzersulfaat, beiden geassocieerd aan een toediening van 2000 eenheden EPO tweemaal per week waarvan de dosis kon worden gewijzigd, toonde geen verschil tussen de beide groepen voor wat betreft de stijging van het hemoglobinegehalte na 6 maanden. De demografische en basis klinische kenmerken tussen de beide groepen waren gelijk. Het

serumferritine steeg wel significant meer bij de patiënten die ijzersucrose ontvingen in vergelijking met de patiënten die ijzersulfaat ontvingen, waaruit geconcludeerd kan worden dat ijzersucrose leidt tot een toename van de ijzervoorraden, wat niet het geval is voor ijzersulfaat. (21) Gelijkaardige resultaten werden gezien in een tweede studie waarbij eveneens de effectiviteit van ijzersucrose vergeleken werd met ijzersulfaat bij niet-dialysepatiënten. In deze studie werd ofwel gedurende 29 dagen driemaal per dag 325 mg ijzersulfaat ingenomen ofwel 5 dosissen van 200 mg ijzersucrose toegediend over een periode van 5 weken, beiden eveneens geassocieerd aan een toediening van 2000 eenheden EPO tweemaal per week. De demografische en basis klinische kenmerken tussen de beide groepen waren gelijk. Hoewel in deze studie patiënten met een basis serumferritine < 100 ng/ml een significant grotere stijging hadden van het hemoglobinegehalte op dag 43 na behandeling met ijzersucrose en een grotere proportie van de patiënten een hemoglobinegehalte van 11 g/dl bereikte na behandeling met ijzersucrose, kon over het algemeen geen verschil worden aangetoond tussen de beide groepen voor wat betreft de stijging van het hemoglobinegehalte na 43 dagen. Bij deze studie werden er wel significante stijgingen van het serumferritine en de transferrinesaturatie gezien bij de patiënten, die ijzersucrose ontvingen, in vergelijking met de patiënten, die ijzersulfaat ontvingen, waaruit eveneens geconcludeerd kan worden dat ijzersucrose leidt tot een toename van de ijzervoorraden (wat blijkt uit het serumferritine) en een hogere beschikbaarheid van ijzer voor erythropoëse (wat blijkt uit de transferrinesaturatie), wat niet het geval is voor ijzersulfaat. (17) Deze bevindingen zijn consistent met de eerder vermelde studie. (21)

Een derde studie vergeleek zuiver de effectiviteit van ijzersucrose ten opzichte van ijzersulfaat bij niet-dialysepatiënten door geen concomitante EPO-behandeling op te starten. (22) In deze studie werd ofwel 1000 mg ijzersucrose intraveneus toegediend over een periode van twee weken, ofwel dagelijks driemaal 325 mg ijzersulfaat ingenomen voor een periode van 8 weken. De totale dosis van 1000 mg ijzersucrose werd ofwel toegediend via 2 trage infusies van 500 mg op dag 0 en dag 14, ofwel via 5 injecties van 200 mg op 5 verschillende dagen tussen dag 0 en dag 14. Indien de EPO-behandeling aanwezig was, diende deze constant te zijn gedurende 8 weken voor het begin van de studie tot en met het einde van de studie. De verdeling van de EPO-gebruikers en de demografische en basis klinische kenmerken tussen de beide groepen waren gelijk. Dit liet toe om zuiver de effectiviteit van ijzersucrose ten opzichte van ijzersulfaat te vergelijken bij niet-dialysepatiënten. Er werd een statistisch significant voordeel voor ijzersucrose ten opzichte van ijzersulfaat gevonden. De proportie van de patiënten met een hemoglobinesijging ≥ 1.0 g/dl was significant groter bij

de patiënten behandeld met ijzersucrose in vergelijking met de patiënten behandeld met ijzersulfaat (44.3% versus 28.0%). De gemiddelde hemoglobinstijging was eveneens significant groter bij de patiënten behandeld met ijzersucrose (0.7 g/dl versus 0.4 g/dl). De factoren die geassocieerd waren met de superioriteit van ijzersucrose ten opzichte van ijzersulfaat zijn : een serumferritine ≥ 100 ng/ml, een hemoglobine ≤ 10 g/dl, een GFR ≤ 45 ml/min/1.73 m², gebruik van EPO met een hemoglobine ≤ 10 g/dl, geen gebruik van EPO met een GFR ≤ 45 ml/min/1.73 m², leeftijd ≥ 65 jaar en mannelijk geslacht (zie tabel 3)

Tabel 3 : verschil tussen ijzersucrose en ijzersulfaat (22)

Basiswaarde	Ijzersucrose	Ijzersulfaat	P-waarde
Algemeen	35/79 (44.3%)	23/82 (28.0%)	0.0344
Serumferritine			
< 100 ng/ml	21/49 (42.9%)	16/46 (34.8%)	0.4199
≥ 100 ng/ml	14/30 (46.7%)	7/36 (19.4%)	0.0181
Hemoglobine			
> 10 g/dl	23/55 (41.8%)	17/56 (30.4%)	0.2086
≤ 10 g/dl	12/24 (50.0%)	6/26 (23.1%)	0.0475
GFR			
> 45 ml/min/1.73m ²	5/12 (41.7%)	8/12 (66.7%)	0.2191
≤ 45 ml/min/1.73 m ²	30/67 (44.8%)	15/70 (21.4%)	0.0036
EPO gebruik en GFR ≤ 45 ml/min/1.73 m ²			
Geen EPO gebruik	16/40 (40.0%)	6/40 (15.0%)	0.0123
EPO gebruik	14/27 (51.9%)	9/30 (30.0%)	0.0931
EPO gebruik en hemoglobine ≤ 10 g/dl			
Geen EPO gebruik	4/13 (30.8%)	4/16 (25.0%)	0.7296
EPO gebruik	8/11 (72.7%)	2/10 (20.0%)	0.0157
Leeftijd			
< 65 jaar	15/41 (36.6%)	13/39 (33.3%)	0.7605
≥ 65 jaar	20/38 (52.6%)	10/43 (23.3%)	0.006
Geslacht			
Man	12/26 (50.0%)	4/26 (15.4%)	0.0078
Vrouw	22/53 (41.5%)	19/56 (33.9%)	0.4141

Consistent met de voorgaande studies toonde deze studie een significant voordeel voor ijzersucrose ten opzichte van ijzersulfaat betreffende de stijging van het serumferritine en de transferrinsaturatie (respectievelijk : $P < 0.0001$ en $P = 0.0411$). (22)

Ijzersucrose vertoont een gelijkaardige effectiviteit ten opzichte van natrium ijzergluconaat bij hemodialysepatiënten. Dat bewijst een studie waarbij ofwel 100 mg ijzersucrose tweemaal per week werd toegediend gedurende 2 maanden, gevolgd door éénmaal per week, ofwel 62.5 mg natrium ijzergluconaat tweemaal per week werd toegediend gedurende 2 maanden, eveneens gevolgd door éénmaal per week. De beide patiëntengroepen ontvingen geen ESA-behandeling. De demografische en basis klinische kenmerken tussen de beide behandelgroepen waren gelijkaardig. Beide ijzerpreparaten leidden tot een significante stijging van het hemoglobinegehalte na 6 maanden en er was geen statistisch significant verschil aanwezig tussen de beide behandelgroepen. De significante stijgingen van het serumferritine en de transferrinesaturatie, die gezien werden bij beide ijzerpreparaten zonder statistisch significant verschil tussen beiden, wijzen bovendien op een adequate vulling van de ijzervoorraden. (zie tabel 4) (20)

De effectiviteit van ijzersucrose ten opzichte van ferumoxytol is reeds aangehaald bij de bespreking van ferumoxytol en wordt hier niet meer herhaald. (14)

De effectiviteit van ijzersucrose ten opzichte van ijzerisomaltoside wordt aangehaald bij de bespreking van ijzerisomaltoside. (23)

De effectiviteit van ijzersucrose ten opzichte van ijzercarboxymaltose wordt aangehaald bij de bespreking van ijzercarboxymaltose. (19)

Tabel 4 : verschil tussen ijzersucrose en natrium ijzergluconaat (20)

	Ijzersucrose	Natrium ijzergluconaat	P-waarde
Hemoglobinegehalte			
Basis	7.45 ± 1.11 g/dl	7.06 ± 0.85 g/dl	
Na 6 maanden	9.6 ± 0.89 g/dl	9.3 ± 0.88 g/dl	0.256
Serumferritinegehalte			
Basis	85.1 ± 7.4 ng/ml	86.8 ± 7.1 ng/ml	
Na 6 maanden	655 ± 194 ng/ml	567 ± 284 ng/ml	0.230
Transferrinesaturatie			
Basis	12.8 ± 2.6%	13.4 ± 2.7%	
Na 6 maanden	48.6 ± 15.9 %	49.46 ± 15.8 %	0.859

5.1.2.2 Veiligheid van ijzersucrose

De veiligheid van ijzersucrose is gelijkaardig aan de veiligheid van ijzersulfaat bij niet-dialysepatiënten. Bij de drie reeds voorgenoemde studies is het percentage van de patiënten, dat een bijwerking ervaart immers gelijkaardig tussen de beide groepen. (17, 21, 22) De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn gastro-intestinale bijwerkingen, maar de aard is verschillend tussen de beide ijzerpreparaten. Waar bij ijzersulfaat voornamelijk constipatie, nausea, braken en diarree optreden, is de meest frequent gerapporteerde bijwerking bij behandeling met ijzersucrose dysgeusie. (17, 22) Naast smaakstoornissen komen ook hoofdpijn, myalgie en hypotensie uitsluitend voor bij behandeling met ijzersucrose. Hypotensie werd alleen gezien na een dosis van 500 mg via het infuus over een periode van 3.5 – 4 uur en hoofdpijn werd alleen gezien na een dosis van 200 mg. Hoewel de hypotensie zelflimiterend was kan deze toch ernstig zijn en is hiervoor waakzaamheid noodzakelijk. Alle andere bijwerkingen werden geclassificeerd als mild tot matig in intensiteit. (22) Ook allergische reacties op ijzersucrose kunnen optreden. Deze werden gezien bij drie vrouwen met een lage lichaamsmassa, wat een risicofactor kan betekenen. (21) Hoewel één studie geen verschil rapporteerde in GFR tussen de beide groepen, rapporteerde een andere studie een significant verschil waarbij de daling van de GFR groter was bij de patiënten behandeld met ijzersulfaat in vergelijking met de patiënten behandeld met ijzersucrose. Omwille van de grotere steekproefgrootte in de tweede studie, lijkt het aannemelijk dat er een verschil is in GFR daling maar bijkomende studies waarbij dit bevestigd wordt zijn nodig. (21, 22)

De licht superieure veiligheid van ferumoxytol ten opzichte van ijzersucrose werd reeds hoger aangehaald. Bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling komen voor bij 10% van de patiënten behandeld met ferumoxytol en bij 16% van de patiënten behandeld met ijzersucrose. De belangrijkste bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met ijzersucrose zijn parosmie en hypotensie (3.7% elk). Hoewel in een eerdere studie met dosissen van 200 mg ijzersucrose geen hypotensie optrad, is dit in deze studie met dosissen van 200 mg ijzersucrose dus wel het geval. (14, 22) Ijzersucrose en natrium ijzergluconaat vertonen een gelijkaardige veiligheid. (20)

Ijzersucrose vertoont een gelijkaardige veiligheid ten opzichte van ijzercarboxymaltose. (19) Dat bewijst een studie waarbij 13.7% van de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose en 12.1% van de patiënten behandeld met ijzersucrose een ernstig cardiale bijwerking, stroke, onstabiele angina, hypo- of hypertensieve events vertoont. Hypertensieve events worden significant meer gezien bij de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose en hypotensieve

events worden significant meer gezien bij de patiënten behandeld met ijzersucrose. Bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling komen voor bij 23.4% van de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose en bij 15.7% van de patiënten behandeld met ijzersucrose. De meest voorkomende bijwerkingen zijn nausea (8.6% bij ijzercarboxymaltose versus 1.6% bij ijzersucrose), hypertensie (4.6% versus 2.0%), blozen (3.0% versus 0.1%), duizeligheid (2.4% versus 1.2%) en smaakstoornissen (2.4 versus 1.2%). Al deze bijwerkingen zijn mild in intensiteit en het optreden van ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling is gelijkaardig tussen beide groepen (15.8% versus 15.3%) waarbij congestief hartfalen de meest frequent gerapporteerde ernstige bijwerking is (2.4% versus 2.3%). Tot slot werden significant grotere dalingen van de fosforlevels en grotere stijgingen van het alkalisch fosfatase en gamma-glutamyl transferase gezien bij de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose ten opzichte van de patiënten behandeld met ijzersucrose, maar al deze veranderingen waren niet geassocieerd met een bijwerking. (19)

De veiligheid van ijzersucrose ten opzichte van ijzerisomaltoside wordt aangehaald bij de bespreking van ijzerisomaltoside. (23)

5.1.3 Ijzerdextraan

Ijzerdextraan is een intraveneus ijzerpreparaat dat toegediend kan worden in dosissen van 100, 500 en 1000 mg. Omwille van het risico op anafylactische reacties is echter de huidig aanbevolen veilige dosis 100 mg. (22, 24)

5.1.3.1 Effectiviteit van ijzerdextraan

Ijzerdextraan vertoont een superieure effectiviteit ten opzichte van ijzersulfaat. (24) Dat bewijst een studie waarbij patiënten ofwel driemaal dagelijks 200 mg ijzersulfaat innamen ofwel tweemaal maandelijks 100 mg ijzerdextraan kregen toegediend. De patiënten ontvingen eveneens tweemaal per week 2000 eenheden EPO en de studie duurde drie maanden. De demografische en basis klinische kenmerken tussen beide groepen waren gelijkaardig en het hemoglobinegehalte bij de start van de studie bedroeg 5-8 g/dl.

Na drie maanden was er een statistisch significant verschil in het voordeel van ijzerdextraan voor wat betreft de hemoglobinstijging. Het serumferritine, serumijzer en de transferrinesaturatie vertoonden alle drie een daling bij de behandeling met ijzersulfaat en een stijging bij de behandeling met ijzerdextraan.(zie tabel 5) (24)

Tabel 5 : verschil tussen ijzersulfaat en ijzerdextraan (24)

	Groep	Basiswaarde	Waarde na 3 maanden	P-waarde
Hemoglobine	Ijzersulfaat	6.26 ± 1.0	8.94 ± 1.17	< 0.001 (verschil tussen beiden)
	Ijzerdextraan	5.83 ± 0.6	10.05 ± 0.9	
Serum ijzer	Ijzersulfaat	139.4 ± 24.0	95.2 ± 23.64	< 0.001
	Ijzerdextraan	129.7 ± 26.75	136.7 ± 24.74	< 0.01
Serumferritine	Ijzersulfaat	190.27 ± 33.23	104.35 ± 25.28	< 0.001
	Ijzerdextraan	181.44 ± 45.33	266.98 ± 58.84	< 0.001
Transferrinesaturatie	Ijzersulfaat	63.56 ± 11.10	45.68 ± 14.12	< 0.001
	Ijzerdextraan	59.78 ± 10.36	64.91 ± 11.0	< 0.01

5.1.3.2 Veiligheid van ijzerdextraan

Deze studie rapporteerde geen verschillen tussen ijzersulfaat en ijzerdextraan voor wat betreft de veiligheid. (24) Verschillende andere studies vermelden dat ijzerdextraan, toegediend in dosissen van 500 en 1000 mg gepaard gaat met een sterk verhoogd risico op anafylactische shock. Daarom is de huidige aanbevolen veilige dosis voor ijzerdextraan 100 mg. (22)

5.1.4 Ijzerisomaltoside

Ijzerisomaltoside is een intraveneus ijzerpreparaat dat toegediend kan worden als een dosis van 1000 mg via het infuus over een periode van 15 minuten of als een dosis van 500 mg via een snelle intraveneuze injectie over een periode van 2 minuten. (18, 23)

5.1.4.1 Effectiviteit van ijzerisomaltoside

Ijzerisomaltoside vertoont een superieure effectiviteit ten opzichte van ijzersulfaat bij niet-dialysepatiënten. Dat bewijst een studie waarbij ofwel 1000 mg ijzerisomaltoside via het infuus ofwel herhaaldelijk 500 mg ijzerisomaltoside via een snelle intraveneuze injectie vergeleken werd met een dagelijkse dosis van 200 mg ijzersulfaat gedurende 8 weken. De demografische en basis klinische kenmerken tussen de verschillende behandelgroepen waren gelijkaardig. De gemiddelde hemoglobinstijging na 8 weken was statistisch significant superieur voor beide afzonderlijke groepen behandeld met ijzerisomaltoside in vergelijking met ijzersulfaat. Ook de gemiddelde serumferritine- en transferrinesaturatiestijgingen na 8 weken waren statistisch significant superieur voor beide afzonderlijke groepen behandeld met ijzerisomaltoside in vergelijking met ijzersulfaat. (zie tabel 6) Alle patiënten ervaarden een significante verbetering van de levenskwaliteit maar er was geen statistisch significant verschil tussen de patiënten behandeld met ijzerisomaltoside en ijzersulfaat. (18)

Tabel 6 : verschil tussen ijzerisomaltoside en ijzersulfaat (18)

	Ijzerisomaltoside	Ijzersulfaat	P-waarde
Basis hemoglobinegehalte	9.67 g/dl	9.64 g/dl	
Hemoglobinstijging na 8 weken	0.94 g/dl	0.49 g/dl	< 0.001
Basis serumferritinegehalte	94.99 ng/ml	98.81 ng/ml	
Serumferritinstijging na 8 weken	222 ng/ml	66 ng/ml	< 0.001
Basis transferrinesaturatie	18.10 %	15.51%	
Transferrinesaturatiestijging na 8 weken	6.73 %	3.54 %	< 0.001

Ijzerisomaltoside vertoont een gelijkaardige effectiviteit ten opzichte van ijzersucrose bij hemodialysepatiënten. Dat bewijst een studie waarbij ofwel 500 mg ijzerisomaltoside via een snelle intraveneuze injectie ofwel 100 mg ijzerisomaltoside bij de start met 200 mg op week 2 en week 4 vergeleken werd met 100 mg ijzersucrose bij de start met 200 mg op week 2 en week 4 gedurende 6 weken. De demografische en basis klinische kenmerken tussen de verschillende behandelgroepen waren gelijkaardig. De non-inferioriteit van ijzerisomaltoside ten opzichte van ijzersucrose werd gestaafd door het feit dat bij beide ijzerpreparaten > 82% van de patiënten een hemoglobinegehalte tussen 9.5 – 12.5 g/dl wist te handhaven. Dit gold tevens voor beide doseerschemata van ijzerisomaltoside afzonderlijk. De gemiddelde hemoglobine-, serumferritine- en transferrinesaturatiestijgingen na 6 weken waren gelijkaardig voor alle groepen maar het serumferritinegehalte was significant hoger vanaf het

begin tot en met 4 weken bij de patiënten behandeld met 500 mg ijzerisomaltoside in vergelijking met de patiënten behandeld met 100 mg ijzerisomaltoside bij de start en de patiënten behandeld met ijzersucrose. Dit verschil was het gevolg van de hogere dosis ijzer, die na 1 keer reeds was toegediend bij de snelle intraveneuze injectie van 500 mg ijzerisomaltoside. Er was tevens een significant hogere hemoglobinstijging na 2 weken bij de patiënten behandeld met 500 mg ijzerisomaltoside in vergelijking met de patiënten behandeld met ijzersucrose. (zie tabel 7)

Alle patiënten ervaarden een significante verbetering van de levenskwaliteit, maar er waren geen statistisch significante verschillen tussen de verschillende groepen. (23)

Tabel 7 : verschil tussen ijzerisomaltoside en ijzersucrose (20)

	Ijzerisomaltoside	Ijzersucrose	P-waarde
Basis hemoglobinegehalte	11.20 g/dl	11.08 g/dl	
Hemoglobinstijging na 6 weken	- 0.0006 g/dl	- 0.02	0.9
Basis serumferritinegehalte	350.88 ng/ml	357.74 ng/ml	
Serumferritinstijging na 6 weken	130 ng/ml	145 ng/ml	0.4
Basis transferrinesaturatie	22.20%	22.57%	
Transferrinesaturatiestijging na 6 weken	-0.04 %	-0.02 %	0.9

5.1.4.2 Veiligheid van ijzerisomaltoside

Bij niet-dialysepatiënten is de veiligheid van ijzerisomaltoside gelijkaardig aan de veiligheid van ijzersulfaat. Bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling traden op bij 10.5 % van de patiënten behandeld met ijzerisomaltoside en bij 10.3 % van de patiënten behandeld met ijzersulfaat. Er moesten wel meer patiënten behandeld met ijzersulfaat de behandeling stopzetten omwille van een bijwerking (4.3% versus 0.9%). Er traden twee overgevoelighedsreacties op bij patiënten behandeld met ijzerisomaltoside, maar deze losten zelf op. Er werd tevens hypofosfatemie gerapporteerd bij 0.9 – 2.6% van de patiënten behandeld met ijzerisomaltoside, maar deze waren klinisch irrelevant. (18)

De veiligheid van ijzerisomaltoside bij hemodialysepatiënten is gelijkaardig aan de veiligheid van ijzersucrose. Bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling traden op bij 5.2% van de patiënten behandeld met ijzerisomaltoside en bij 2.6% van de patiënten behandeld met ijzersucrose. De bijwerkingen die optraden bij de patiënten behandeld met 500 mg ijzerisomaltoside waren intolerantie, overgevoeligheid, dyspepsie, malaise, spierspasmen en paresthesieën. De bijwerkingen die optraden bij de patiënten behandeld met 100 mg

ijzerisomaltoside bij de start waren intolerantie, angst, constipatie, pruritus en urticaria. Er trad één overgevoeligheidsreactie op bij een patiënt behandeld met ijzerisomaltoside. Ook in deze studie werd hypofosfatemie gerapporteerd maar dit was ook hier niet klinisch relevant. Dit zijn slechts gegevens over de veiligheid op korte termijn en ijzerisomaltoside en ijzersucrose verschillen betreffende hun stabiliteit waarbij ijzersucrose meer vrij ijzer loslaat. Aangezien sommige studies reeds rapporteerden dat vrij ijzer gelinkt kan zijn aan infecties en cardiovasculaire morbiditeit kan het langetermijn veiligheidsprofiel tussen de beide ijzerpreparaten verschillen, maar verdere studies hierover zijn nodig. (23)

5.1.5 Ijzercarboxymaltose

Ijzercarboxymaltose is een intraveneus ijzerpreparaat dat toegediend kan worden in dossissen van 200 tot 1000 mg. Bij hemodialysepatiënten wordt onverdund 200 mg toegediend in de veneuze lijn van het dialysetoestel gedurende 30-60 minuten en bij niet-dialysepatiënten kan een onverdunde dosis tot 1000 mg (15 mg/kg) worden toegediend aan een snelheid van 100 mg/min. (19, 23, 25, 26)

5.1.5.1 Effectiviteit van ijzercarboxymaltose

Ijzercarboxymaltose vertoont een superieure effectiviteit ten opzichte van ijzersulfaat bij niet-dialysepatiënten. (26) Dat bewijst een studie waarbij ijzercarboxymaltose, toegediend over een periode van 15 minuten via het infuus als maximaal 1000 mg (15 mg/kg) verdund in een 250 mlzoutoplossing vergeleken werd met ijzersulfaat, driemaal per dag ingenomen in een dosis van 325 mg. De demografische en basis klinische kenmerken tussen de beide groepen waren gelijkaardig en de duur van de studie was 8 weken. Indien de transferrinesaturatie < 30% en het serumferritine < 500 ng/ml bleven, werden twee bijkomstige dossissen van maximaal 500 mg ijzercarboxymaltose, verdund in een 100 ml zoutoplossing, toegediend op dag 17 en/of dag 31. Ongeveer 58% van de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose had voldoende aan één dosis. Het deel van de patiënten dat een stijging van het hemoglobinegehalte ≥ 1.0 g/dl bereikte tussen het begin en het einde van de studie lag dubbel zo hoog bij de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose in vergelijking met de patiënten behandeld met ijzersulfaat (60.4% versus 34.7%), een verschil dat statistisch significant is ($P < 0.001$). Dit verschil is bovendien statistisch significant in de volgende subgroepen : een serumferritine < 100 ng/ml, een hemoglobinegehalte 10.1 – 11.0 g/dl, een GFR ≤ 30

ml/min/1.73 m² en een transferrinesaturatie < 20% (zie tabel 8). Hieruit kan onder andere worden geconcludeerd dat ijzercarboxymaltose geschikter is voor de behandeling van ijzergebreksanemie bij patiënten met chronisch nierlijden stadium 4 en 5.

De gemiddelde hemoglobine-, transferrinesaturatie- en ferritinstijgingen waren eveneens significant groter bij de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose in vergelijking met de patiënten behandeld met ijzersulfaat en dit reeds vanaf week 2 tot en met het einde van de studie. De gemiddelde hemoglobinstijging met ijzercarboxymaltose was 1.05 g/dl en de gemiddelde hemoglobinstijging met ijzersulfaat was 0.70 g/dl. De hogere gemiddelde transferrinesaturatie- en ferritinstijgingen wijzen op een snellere en betere voorziening van ijzer voor erythropoëse enerzijds en een snellere en grotere hervulling van de ijzervoorraden anderzijds bij ijzercarboxymaltose in vergelijking met ijzersulfaat. (26)

Tabel 8 : verschil tussen ijzercarboxymaltose en ijzersulfaat (26)

Basiswaarde	Ijzercarboxymaltose	Ijzersulfaat	P-waarde
Hemoglobine			
Hemoglobine ≤ 9.0 g/dl	9/14 (64.3%)	5/14 (35.7%)	0.257
Hemoglobine 9.1 – 10.0 g/dl	28/38 (73.7%)	14/27 (51.9%)	0.113
Hemoglobine 10.1 – 11.0 g/dl	50/92 (54.3%)	16/60 (26.7%)	< 0.001
Stadium chronisch nierlijden			
30.1 – 45.0 ml/min/1.73 m ²	33/48 (68.8%)	5/18 (27.8%)	0.192
15.1 – 30.0 ml/min/1.73 m ²	43/75 (57.3%)	18/51 (35.3%)	0.019
≤ 15.0 ml/min/1.73 m ²	11/21 (52.4%)	5/18 (37.5%)	0.011
Serumferritine			
< 100 ng/ml	56/78 (71.8%)	21/51 (41.2%)	< 0.001
≥ 100 ng/ml	31/66 (47.0%)	14/50 (28.0%)	0.054
Transferrinesaturatie			
< 15 %	47/61 (77.0%)	20/41 (48.8%)	0.005
15 - < 20 %	24/50 (48.0%)	8/35 (22.9%)	0.024
20 – 25 %	16/33 (48.5%)	7/25 (28.0%)	0.175
EPO gebruik			
Negatief	59/111 (53.2%)	23/77 (29.9%)	0.002
Positief	28/33 (84.8%)	12/24 (50.0%)	0.008
Geslacht			
Vrouw	54/91 (59.3%)	24/71 (33/8%)	0.002
Man	33/53 (62.3%)	11/30 (36.7%)	0.039

Leeftijd			
< 65 jaar	45/64 (70.3%)	16/42 (38.1%)	0.001
≥ 65 jaar	42/80 (52.5%)	19/59 (32.2%)	0.024

Een andere studie onderzocht de effectiviteit van ijzercarboxymaltose ten opzichte van een standaardbehandeling. Deze standaardbehandeling bestond hoofdzakelijk uit andere intraveneuze ijzerpreparaten zoals ijzersucrose en natrium ijzergluconaat. (25) De gemiddelde cumulatieve dosis van ijzercarboxymaltose was 975.7 ± 74.5 mg bij de niet-dialysepatiënten en 200.0 ± 0.0 mg bij de hemodialysepatiënten. De gemiddelde cumulatieve intraveneuze dosis bij de standaardbehandeling was 698.7 ± 341.7 mg bij de niet-dialysepatiënten en 561.1 ± 327.0 mg bij de hemodialysepatiënten. Zowel de proportie van de patiënten met een hemoglobinesijging ≥ 1.0 g/dl na 30 dagen als de proportie van de patiënten die een hemoglobinegehalte > 12.0 g/dl bereikte na 30 dagen was gelijkaardig tussen de beide groepen voor zowel de hemodialysepatiënten als de niet-dialysepatiënten. Er werden geen significante verschillen gevonden, wat wijst op een gelijkaardige effectiviteit. Bij de hemodialysepatiënten was de gemiddelde stijging van het serumferritine significant hoger bij de patiënten die de standaardbehandeling kregen in vergelijking met de patiënten die ijzercarboxymaltose kregen. Bij de niet-dialysepatiënten was zowel de gemiddelde stijging van het serumferritine als de gemiddelde stijging van de transferrinesaturatie significant hoger bij de patiënten die ijzercarboxymaltose verkregen. (25)

Een laatste studie vergeleek de effectiviteit van ijzercarboxymaltose ten opzichte van ijzersucrose bij niet-dialysepatiënten. (19) Hierbij werden ofwel 2 dosissen van 750 mg ijzercarboxymaltose toegediend binnen de week ofwel 5 dosissen van 200 mg ijzersucrose verspreid over twee weken. De demografische en basis klinische kenmerken tussen de beide groepen waren gelijkaardig. De gemiddelde hemoglobinesijging was 1.13 g/dl bij de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose en 0.93 g/dl bij de patiënten behandeld met ijzersucrose, wat de non-inferioriteit van ijzercarboxymaltose ten opzichte van ijzersucrose bevestigt. De gemiddelde hemoglobinesijging was eveneens niet inferieur voor alle subgroepen behalve voor patiënten met chronisch nierlijden stadium 2 (non-inferioriteit werd gedefinieerd als ≥ -0.2). De betrouwbaarheidsintervallen van enkele subgroepen lagen volledig boven 0 wat de auteurs van deze studie een superioriteit van ijzercarboxymaltose ten opzichte van ijzersucrose doet suggereren. (zie tabel 9) Ijzercarboxymaltose leverde een statistisch significante stijging van het serumferritine en de transferrinesaturatie op in vergelijking met ijzersucrose. (19)

Tabel 9 : verschil tussen ijzercarboxymaltose en ijzersucrose (19)

	Ijzercarboxymaltose (hemoglobinstijging)	Ijzersucrose (hemoglobinstijging)	95% betrouwbaarheidsinterval
Algemeen	1.13 g/dl	0.92 g/dl	0.13 – 0.28
Basis - hemoglobine			
≤ 9.0 g/dl	1.70 g/dl	1.43 g/dl	- 0.15 – 0.68
9.1 – 10.0 g/dl	1.29 g/dl	1.14 g/dl	- 0.02 – 0.33
≥ 10.1 g/dl	1.01 g/dl	0.80 g/dl	0.14 – 0.30
ESA gebruik			
Negatief	1.11 g/dl	0.93 g/dl	0.10 – 0.27
Positief	1.21 g/dl	0.90 g/dl	0.11 – 0.50
CKD stadium			
2	1.63 g/dl	1.43 g/dl	- 0.21 – 0.60
3-4	1.13 g/dl	0.91 g/dl	0.14 – 0.30
5	0.76 g/dl	0.69 g/dl	- 0.20 – 0.34

De proportie van de patiënten die een gemiddelde hemoglobinstijging ≥ 1.0 g/dl bereikte was eveneens niet inferieur voor de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose ten opzichte van de patiënten behandeld met ijzersucrose. Deze proportie was eveneens niet inferieur voor alle subgroepen behalve voor patiënten met chronisch nierlijden stadium 5 en een basis hemoglobinegehalte ≤ 9.0 g/dl (non-inferioriteit werd gedefinieerd als $\geq -7.5\%$).

De betrouwbaarheidsintervallen van enkele subgroepen lagen volledig boven 0 wat de auteurs van deze studie een superioriteit van ijzercarboxymaltose ten opzichte van ijzersucrose doet suggereren.(zie tabel 10) (19)

Tabel 10 : verschil tussen ijzercarboxymaltose en ijzersucrose (19)

	Ijzercarboxymaltose (proportie hemoglobinstijging \geq 1.0 g/dl)	Ijzersucrose (proportie hemoglobinstijging \geq 1.0 g/dl)	95% betrouwbaarheidsinterval
Algemeen	48.60 %	41.00 %	3.63 – 11.57 %
Basis - hemoglobine			
≤ 9.0 g/dl	63.00 %	59.38 %	-11.04 – 18.29 %

9.1 – 10.0 g/dl	54.29 %	51.61 %	- 5.96 – 11.30 %
≥ 10.1 g/dl	45.11 %	35.56 %	4.85 – 14.26 %
ESA gebruik			
Negatief	47.95 %	39.75 %	3.83 – 12.57 %
Positief	51.56 %	47.14 %	- 5.44 – 14.27 %
CKD stadium			
2	63.24 %	53.25 %	- 7.38 – 27.36 %
3-4	48.85 %	40.58 %	4.00 – 12.55 %
5	34.44 %	36.00 %	- 16.21 – 13.10 %

5.1.5.2 Veiligheid van ijzercarboxymaltose

De veiligheid van ijzercarboxymaltose ten opzichte van ijzersucrose werd reeds aangehaald bij de bespreking van ijzersucrose en wordt hier niet meer herhaald. (19)

De veiligheid van ijzercarboxymaltose ten opzichte van ijzersucrose/natrium ijzergluconaat is licht superieur. (25) Er komen statistisch significant minder ernstige bijwerkingen voor bij patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose (3.5%) ten opzichte van patiënten behandeld met ijzersucrose/natrium ijzergluconaat (8.9%). De frequentste bijwerkingen van ijzercarboxymaltose bij niet-dialysepatiënten zijn nausea (4.4%), braken (2.9%), perifeer oedeem (2.0%), artralgie (2.0%), duizeligheid (2.0%), hypertensie (2.0%) en oedeem (1.0%). De frequentste bijwerkingen van ijzercarboxymaltose bij hemodialysepatiënten zijn spierspasmen (10.0%), hypotensie (6.0%), hypertensie (4.0%), artralgie (4.0%), dyspneu (4.0%) en hoesten (4.0%). (25)

5.1.6 Natrium ijzergluconaat

Natrium ijzergluconaat is een intraveneus ijzerpreparaat dat kan worden toegediend in dosissen van 62.5 tot 250 mg. (20, 27)

5.1.6.1 Effectiviteit van natrium ijzergluconaat

De effectiviteit van natrium ijzergluconaat ten opzichte van ijzersucrose is reeds aangehaald bij de bespreking van ijzersucrose en wordt hier niet meer herhaald. (20)

Een andere studie vergeleek de effectiviteit van natrium ijzergluconaat ten opzichte van ijzersulfaat bij niet-dialysepatiënten. (27) Er werd ofwel 4 keer 250 mg natrium ijzergluconaat via een intraveneuze injectie gegeven over een periode van 3 weken ofwel driemaal dagelijks 325 mg ijzersulfaat ingenomen voor een periode van 6 weken. De patiënten ontvingen geen ESA. De demografische en basis klinische kenmerken tussen de beide behandelgroepen waren gelijkaardig. De gemiddelde hemoglobinstijging na 6 weken tussen de beide groepen (0.4 g/dl bij de behandeling met natrium ijzergluconaat en 0.2 g/dl bij de behandeling met ijzersulfaat) was gelijkaardig en bereikte geen statistische significantie. De hemoglobinstijging ten opzichte van de basiswaarde bereikte alleen een statistische significantie bij de patiënten behandeld met natrium ijzergluconaat. De patiënten behandeld met natrium ijzergluconaat bereikten ook statistisch significant grotere stijgingen voor wat betreft het serumferritine en de transferrinesaturatie in vergelijking met de patiënten behandeld met ijzersulfaat (zie tabel 11). Tot slot zorgde natrium ijzergluconaat voor significante verbeteringen van de levenskwaliteit in vergelijking met ijzersulfaat. (27)

Tabel 11 : verschil tussen natrium ijzergluconaat en ijzersulfaat (27)

	Natrium ijzergluconaat	Ijzersulfaat	P-waarde
Hemoglobinewaarde			
Basis	10.5 ± 0.9 g/dl	10.7 ± 0.9 g/dl	
Stijging na 6 weken	0.4 ± 0.8 g/dl	0.2 ± 0.9 g/dl	niet significant
Serumferritinewaarde			
Basis	72.5 ± 72.9 ng/ml	66.4 ± 52.2 ng/ml	
Stijging na 6 weken	232.0 ± 160.8 ng/ml	55.9 ± 236.2 ng/ml	< 0.001
Transferrinesaturatie			
Basis	17.2 ± 7.0 %	17.9 ± 6.5%	
Stijging na 6 weken	8.3 ± 7.5 %	2.9 ± 8.8 %	0.007

5.1.6.2 Veiligheid van natrium ijzergluconaat

De veiligheid van natrium ijzergluconaat ten opzichte van ijzersucrose is reeds aangehaald bij de bespreking van ijzersucrose en wordt hier niet meer herhaald. (20)

Natrium ijzergluconaat vertoont een gelijkaardige veiligheid ten opzichte van ijzersulfaat. De meest frequent optredende bijwerkingen gerelateerd aan behandeling met natrium ijzergluconaat zijn hypotensie, nausea, braken en diarree. Hypotensie was ernstig bij drie patiënten, maar dit loste binnen de 24 uur op na behandeling. Gelijkaardig aan de bevindingen

met ijzersucrose traden deze 3 hypotensieve events op bij vrouwelijke patiënten met een lage lichaamsmassa. (27)

5.2 Oraal ijzer

Orale ijzerpreparaten :

- Ijzerfumaraat
- Ijzersulfaat
- Heemijzer polypeptide

5.2.1 Ijzerfumaraat

Ijzerfumaraat is een oraal ijzerpreparaat dat bestaat in tabletten van 100 mg. (13, 15, 16)

5.2.1.1 Effectiviteit van ijzerfumaraat

De effectiviteit van ijzerfumaraat ten opzichte van ferumoxytol is reeds aangehaald bij de bespreking van ferumoxytol en wordt hier niet meer herhaald. (13, 15, 16)

5.2.1.2 Veiligheid van ijzerfumaraat

De veiligheid van ijzerfumaraat ten opzichte van ferumoxytol is reeds aangehaald bij de bespreking van ferumoxytol en wordt hier niet meer herhaald. (13, 15, 16) De belangrijkste bijwerkingen van ijzerfumaraat bij niet-dialysepatiënten zijn constipatie, nausea en diarree (4.0-8.0%). (16) De belangrijkste bijwerkingen van ijzerfumaraat bij hemodialysepatiënten zijn cellulitis en COPD exacerbatie (elk 1.0%). (15)

5.2.2 Ijzersulfaat

Ijzersulfaat is een oraal ijzerpreparaat dat bestaat in tabletten van 325 mg. (17, 18, 21, 22, 24, 27, 28)

5.2.2.1 Effectiviteit van ijzersulfaat

Een studie onderzocht de effectiviteit van ijzersulfaat ten opzichte van heemijzer polypeptide bij patiënten die peritoneale dialyse verkregen. (28) Bij deze studie werd ofwel tweemaal dagelijks ijzersulfaat (210 mg elementair ijzer) ofwel tweemaal dagelijks heemijzer polypeptide ingenomen (240 mg elementair ijzer) gedurende 6 maanden. De demografische en basis klinische kenmerken tussen de beide groepen waren gelijkaardig. Na 6 maanden waren er geen significante verschillen tussen de beide groepen voor wat betreft de transferrinesaturatie, het hemoglobinegehalte en het gebruik van ESA. Er was echter wel een statistisch significant verschil aanwezig voor wat de verandering van het serumferritinegehalte. Het serumferritinegehalte steeg immers bij de behandeling met ijzersulfaat, maar daalde bij de behandeling met heemijzer polypeptide. Bovendien lag de kost

voor de behandeling met heemijzer polypeptide zevenmaal hoger dan de kost voor de behandeling met ijzersulfaat. (28)

De effectiviteit van ijzersulfaat ten opzichte van ijzerdextraan is reeds aangehaald bij de bespreking van ijzerdextraan en wordt hier niet meer herhaald. (24)

De effectiviteit van ijzersulfaat ten opzichte van ijzersucrose is reeds aangehaald bij de bespreking van ijzersucrose en wordt hier niet meer herhaald. (17, 21, 22)

De effectiviteit van ijzersulfaat ten opzichte van ijzerisomaltoside is reeds aangehaald bij de bespreking van ijzerisomaltoside en wordt hier niet meer herhaald. (18)

De effectiviteit van ijzersulfaat ten opzichte van natrium ijzergluconaat is reeds aangehaald bij de bespreking van natrium ijzergluconaat en wordt hier niet meer herhaald. (27)

5.2.2.2 Veiligheid van ijzersulfaat

De veiligheid van ijzersulfaat ten opzichte van ijzersucrose is reeds aangehaald bij de bespreking van ijzersucrose en wordt hier niet meer herhaald. (17, 21, 22) De belangrijkste bijwerkingen, die optreden bij de behandeling met ijzersulfaat zijn constipatie, nausea, braken en diarree. (17, 22)

De veiligheid van ijzersulfaat ten opzichte van ijzerisomaltoside is reeds aangehaald bij de bespreking van ijzerisomaltoside en wordt hier niet meer herhaald. (18)

De veiligheid van ijzersulfaat ten opzichte van natrium ijzergluconaat is reeds aangehaald bij de bespreking van natrium ijzergluconaat en wordt hier niet meer herhaald. (27)

Ijzersulfaat vertoont een gelijkaardige veiligheid ten opzichte van heemijzer polypeptide. (28)

5.2.3 Heemijzer polypeptide

Heemijzer polypeptide is een oraal ijzerpreparaat dat ingenomen kan worden in doseringen van 11 mg driemaal dagelijks. (28)

5.2.3.1 Effectiviteit van heemijzer polypeptide

De effectiviteit van heemijzer polypeptide ten opzichte van ijzersulfaat is reeds aangehaald bij de bespreking van ijzersulfaat en wordt hier niet meer herhaald. (28)

5.2.3.2 *Veiligheid van heemijzer polypeptide*

Heemijzer polypeptide vertoont een gelijkaardige veiligheid ten opzichte van ijzersulfaat. (28)

6 DISCUSSIE

Ijzergebrek is de frequentste oorzaak van anemie bij patiënten met chronisch nierlijden en is geassocieerd met een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en een verminderde levenskwaliteit. De oorzaken van ijzergebrek zijn een verminderde inname of absorptie van ijzer, ijzersequestratie ten gevolge van inflammatie, bloedverlies en verhoogd ijzergebruik als antwoord op ESA's. Aangezien chronisch nierlijden geassocieerd is met een inadequate endogene productie van EPO is er voor de correcte behandeling van anemie bij patiënten met chronisch nierlijden meestal zowel ijzer als ESA's nodig. Ijzer kan toegediend worden via intraveneuze weg of kan oraal worden ingenomen. Naar welke van de twee de uiteindelijke keuze uitgaat en voor welk ijzerpreparaat dan best wordt gekozen, wordt besproken in deze discussie, zowel voor niet-dialyse- als voor hemodialysepatiënten.

6.1 Niet-dialysepatiënten

De resultaten voor wat betreft de correcte behandeling van ijzergebreksanemie bij niet-dialysepatiënten zijn niet eenduidig. Zo zeggen twee studies waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen ijzersucrose en ijzersulfaat dat er geen significant verschil is tussen beiden voor wat betreft een stijging van het hemoglobinegehalte. (17, 21) Hierbij moet wel de bedenking worden gemaakt dat beide studies belangrijke beperkingen hadden. Bij de beide studies was het aantal patiënten klein, werd concomitant een ESA-behandeling opgestart bij een populatie die voordien geen ESA's had gebruikt en was er slechts een matige anemie aanwezig bij de patiënten, wat betekent dat weinig ijzer noodzakelijk was om het hemoglobinegehalte te doen toenemen tot de targetlevels (een hemoglobinegehalte > 12 g/dl). Vermits tegelijkertijd ijzerbehandeling en ESA-behandeling werden opgestart was het niet mogelijk om een onderscheid te maken tussen het effect van de ijzerbehandeling en de ESA-behandeling voor wat betreft de stijging van het hemoglobinegehalte. Patiënten behandeld met ijzersucrose bereikten wel een statistisch significant grotere stijging van het serumferritine en de transferrinesaturatie in vergelijking met patiënten behandeld met ijzersulfaat. Er kan worden besloten dat ESA-behandeling alleen voldoende kan zijn om het hemoglobine beperkt te doen toenemen en dat het voordeel van toevoeging van intraveneus ijzer ligt in het sneller en adequater vullen van de ijzervoorraden. (17, 21)

Een andere studie waarbij concomitant ESA-behandeling werd opgestart kon wel een statistisch significante superieure effectiviteit aantonen voor ijzertextraan ten opzichte van ijzersulfaat. (24) Er was een statistisch significante superieure effectiviteit voor wat betreft het hemoglobine, het serumferritine en de transferrinesaturatie. De reden waarom in deze studie wel een superioriteit van intraveneus ijzer ten opzichte van oraal ijzer werd gevonden, is dat de inclusiecriteria helemaal anders waren, met name een hemoglobinegehalte 5.0 – 8.0 g/dl. Bij meer anemische patiënten is de nood aan ijzer sowieso veel groter en raken de ijzervoorraden bovendien uitgeput door het gebruik van ESA's. Bij sterk anemische patiënten is intraveneus ijzer dan ook aan te raden boven oraal ijzer. (24)

Een derde studie, waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen ijzersucrose en ijzersulfaat, toonde wel een significant verschil aan tussen beiden voor wat betreft een stijging van het hemoglobinegehalte. (22) Deze studie includeerde een groter aantal patiënten dan de twee eerder genoemde studies en had als inclusie criterium dat de ESA-behandeling voor minstens 8 weken voor de start van de studie tot en met het einde van de studie constant moest blijven.

Dit liet toe om zuiver de effectiviteit van ijzersucrose ten opzichte van ijzersulfaat te vergelijken. Deze studie toonde niet alleen een significant voordeel voor ijzersucrose ten opzichte van ijzersulfaat in het algemeen voor wat betreft het verkrijgen van een hemoglobinstijging ≥ 1.0 g/dl maar ook voor de volgende subgroepen : een serumferritine ≥ 100 ng/ml, een hemoglobine ≤ 10 g/dl, een GFR ≤ 45 ml/min/1.73 m², gebruik van ESA met een hemoglobine ≤ 10 g/dl, geen gebruik van ESA met een GFR ≤ 45 ml/min/1.73 m², leeftijd ≥ 65 jaar en mannelijk geslacht. (22) De superioriteit van ijzersucrose ten opzichte van ijzersulfaat bij de patiënten met een serumferritine ≥ 100 ng/ml kan verklaard worden door een gedaalde intestinale absorptie van ijzer bij hogere serumferritinelevels, terwijl de biologische beschikbaarheid van ijzersucrose onafhankelijk is van de intestinale absorptie. Aangezien de intestinale absorptie gestimuleerd wordt door ESA-gebruik kan een gebrekkig EPO, zoals bij patiënten met anemie, een lage GFR en geen gebruik van ESA de verklaring zijn voor de superioriteit van ijzersucrose ten opzichte van ijzersulfaat in de subgroepen. Ondanks het statistisch significant voordeel voor ijzersucrose ten opzichte van ijzersulfaat voor wat betreft het hemoglobinegehalte, kon geen verschil worden aangetoond voor wat betreft de levenskwaliteit. (22) Er was eveneens een statistisch significant voordeel voor ijzerisomaltoside ten opzichte van ijzersulfaat voor wat betreft het hemoglobinegehalte, maar ook hier kon geen verschil worden aangetoond voor wat betreft de levenskwaliteit. (18) Een significant voordeel voor wat betreft de levenskwaliteit kon wel worden aangetoond in een studie waarbij natrium ijzergluconaat werd vergeleken met ijzersulfaat bij patiënten die geen ESA behandeling ontvingen. (27) Deze studie toonde dan weer geen significant verschil aan voor wat betreft de hemoglobinstijging, wat samen met de andere studies suggereert dat verbeteringen in de levenskwaliteit onafhankelijk zijn van de correctie van het hemoglobinegehalte. Het is echter belangrijk om te vermelden dat ondanks dat er geen significant voordeel voor natrium ijzergluconaat ten opzichte van ijzersulfaat voor wat betreft de hemoglobinstijging werd gezien, dit waarschijnlijk wel zou zijn opgetreden indien de studie langer duurde. Tevens was de verbetering van het hemoglobinegehalte vanaf de basis wel statistisch significant voor natrium ijzergluconaat alleen. De serumferritine – en transferrinesaturatiestijgingen waren significant groter bij de patiënten behandeld met natrium ijzergluconaat. (27) Verdere studies betreffende de relatie tussen stijging van het hemoglobinegehalte en verbetering van de levenskwaliteit zijn dus noodzakelijk. (18, 22, 27) De superioriteit van intraveneus ijzer ten opzichte van oraal ijzer bij niet-dialysepatiënten werd bevestigd in een studie waarbij ijzercarboxymaltose vergeleken werd met ijzersulfaat. Naast een statistisch significant voordeel voor ijzercarboxymaltose ten opzichte van

ijzersulfaat betreffende de proportie van de patiënten met een hemoglobinstijging ≥ 1.0 g/dl in het algemeen, was er ook een statistisch significant voordeel in de volgende subgroepen : een serumferritine < 100 ng/ml, een hemoglobinegehalte $10.1 - 11.0$ g/dl, een GFR ≤ 30 ml/min/1.73 m² en een transferrinesaturatie $< 20\%$. (26)

De superioriteit van intraveneus ijzer ten opzichte van oraal ijzer bij niet-dialysepatiënten werd ook bevestigd in een studie waarbij ferumoxytol vergeleken werd met ijzerfumaraat. Patiënten behandeld met ferumoxytol bereikten statistisch significant hogere hemoglobine-, serumferritine- en transferrinesaturatiestijgingen in vergelijking met patiënten behandeld met ijzerfumaraat. Het is interessant te vermelden dat de superioriteit eveneens het geval was voor de afzonderlijke subgroepen met ESA- en zonder ESA-gebruik. (16)

Tot slot werd de superioriteit van intraveneus ijzer ten opzichte van oraal ijzer bij niet-dialysepatiënten ook bevestigd in een studie waarbij ijzerisomaltoside vergeleken werd met ijzersulfaat. De gemiddelde hemoglobine-, serumferritine- en transferrinesaturatiestijgingen waren significant hoger bij de patiënten behandeld met ijzerisomaltoside in vergelijking met ijzersulfaat. (18)

We kunnen dus stellen dat intraveneus ijzer significant beter is dan oraal ijzer bij niet-dialysepatiënten. Intraveneus ijzer zorgt voor een snellere en hogere hemoglobine-, serumferritine- en transferrinesaturatiestijging. Hieronder volgt nu een bespreking van de resultaten van de vergelijkende studies tussen verschillende intraveneuze ijzerpreparaten bij niet-dialysepatiënten om te beslissen welk intraveneus ijzerpreparaat nu het beste is. Zowel ijzersucrose als ijzercarboxymaltose vertonen een superieure effectiviteit ten opzichte van ijzersulfaat in het algemeen, maar er zijn verschillen voor wat betreft de subgroepen. (zie hoger) (22, 26) Wegens gelijkaardige studieduur, inclusiecriteria en demografische en basis klinische kenmerken tussen de beide studies kunnen we op basis van tabellen 3 en 8 de volgende veronderstellingen suggereren :

- Ijzercarboxymaltose is te verkiezen boven ijzersucrose bij niet-dialysepatiënten met een hemoglobinegehalte $10.1 - 11.0$ g/dl of een serumferritine < 100 ng/ml.
- Ijzersucrose is te verkiezen boven ijzercarboxymaltose bij niet-dialysepatiënten met een hemoglobinegehalte ≤ 10 g/dl of een serumferritine ≥ 100 ng/ml.

Een rechtstreekse studie waarbij ijzercarboxymaltose vergeleken werd met ijzersucrose bij niet-dialysepatiënten zorgde er voor dat we meer gerichte conclusies kunnen trekken. (19)

De studie toont aan dat ijzercarboxymaltose niet inferieur is ten opzichte van ijzersucrose voor wat betreft een stijging van het hemoglobinegehalte ≥ 1.0 g/dl met uitzondering van patiënten met chronisch nierlijden stadium 5 en een hemoglobinegehalte ≤ 9.0 g/dl. Voorts lijkt ijzercarboxymaltose inderdaad superieur te zijn ten opzichte van ijzersucrose voor wat betreft een stijging van het hemoglobinegehalte ≥ 1.0 g/dl bij patiënten met een hemoglobinegehalte ≥ 10.1 g/dl en bij een chronisch nierlijden stadium 3-4.

Ijzercarboxymaltose is eveneens niet inferieur ten opzichte van ijzersucrose voor wat betreft de hemoglobinesijging, met uitzondering voor de patiënten met chronisch nierlijden stadium 2. Voorts lijkt ijzercarboxymaltose superieur te zijn ten opzichte van ijzersucrose voor wat betreft de hemoglobinesijging bij patiënten met een hemoglobinegehalte ≥ 10.1 g/dl en bij chronisch nierlijden stadium 3-4. Ijzercarboxymaltose leverde een statistisch significante stijging van het serumferritine en de transferrinesaturatie op in vergelijking met ijzersucrose. Het is belangrijk om te vermelden dat de studie ontwikkeld werd als een niet-inferieure studie en superioriteit dus eigenlijk niet kon worden aangetoond. Voorts is het ook belangrijk te vermelden dat de dosis ijzercarboxymaltose 1500 mg betrof, waar dit slechts 1000 mg was voor ijzersucrose, wat er voor zorgt dat we niet met zekerheid kunnen stellen dat de geobserveerde voordelen alleen het resultaat zijn van een superieure effectiviteit. (19)

Een andere studie rapporteerde gelijkaardige resultaten. (25) Er werden geen significante verschillen gevonden tussen ijzercarboxymaltose en ijzersucrose/natrium ijzergluconaat voor wat betreft het bereiken van een hemoglobinesijging ≥ 1.0 g/dl en een hemoglobinegehalte > 12 g/dl, maar het serumferritine en de transferrinesaturatie stegen wel significant meer bij de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose. Echter is het ook belangrijk om hier te vermelden dat de dosis ijzercarboxymaltose 1000 mg betrof, waar dit slechts 700 mg was voor ijzersucrose, zodat we ook hier niet met zekerheid kunnen stellen dat de geobserveerde voordelen alleen het resultaat zijn van een superieure effectiviteit. (25) Beide studies toonden wel aan dat ondanks de hogere doseringen, ijzercarboxymaltose een gelijkaardige veiligheid heeft ten opzichte van ijzersucrose. (19, 25)

Tot slot hebben ferumoxytol en ijzersucrose een gelijkaardige effectiviteit bij niet-dialysepatiënten. (14)

Samenvattend vertonen de verschillende intraveneuze ijzerpreparaten een vergelijkbare effectiviteit voor wat betreft de hemoglobinesijging maar is ijzercarboxymaltose superieur ten opzichte van ijzersucrose voor wat betreft het serumferritine en de transferrinesaturatie.

6.2 Hemodialysepatiënten

Er is een belangrijk verschil in ijzernoden tussen niet-dialysepatiënten en hemodialysepatiënten. Bij hemodialysepatiënten is oraal ijzer vaak niet effectief genoeg omdat er dialyse-gerelateerde verliezen zijn, die de hoeveelheid geabsorbeerd ijzer van de 200 mg toegediend via de gastro-intestinale weg overschrijden. Bovendien heeft de overgrote meerderheid van hemodialysepatiënten nood aan ESA-behandeling omdat de endogene EPO-productie zeer laag ligt. Deze ESA-behandeling verhoogt de ijzernood nog eens extra. Oraal ijzer blijkt niet in staat te zijn om een transferrinesaturatie > 20%, serum ferritine > 100 ng/ml en een hemoglobine 11 – 12 g/dl te behouden. (20) De superieure effectiviteit van intraveneus ijzer ten opzichte van oraal ijzer bij hemodialysepatiënten werd aangetoond in de studie, waarbij ferumoxytol vergeleken werd met ijzerfumaraat. Zowel het hemoglobine-, serumferritine- en transferrinesaturatiegehalte waren significant beter bij de patiënten behandeld met ferumoxytol. (15) Het is dus duidelijk dat intraveneus ijzer aangewezen is bij de behandeling van ijzergebreksanemie bij hemodialysepatiënten.

Ferumoxytol en ijzersucrose vertonen een gelijkaardige effectiviteit. (14) Een snellere stijging van het serumferritine werd bekomen met ferumoxytol maar, dit kon verklaard worden door het feit dat 2 dosissen van 510 mg ferumoxytol reeds waren toegediend na 1 week terwijl na 1 week slechts 400 mg ijzersucrose was toegediend. Het is wel interessant te vermelden dat de gemiddelde hemoglobinstijging bij hemodialysepatiënten 1.0 g/dl was na behandeling met ferumoxytol en 0.5 g/dl na behandeling met ijzersucrose. Dit leverde net geen statistische significantie op ($P < 0.09$) en extra studies zijn nodig. (14)

Ijzersucrose en natrium ijzergluconaat vertonen eveneens een gelijkaardige effectiviteit. (20) Er zijn geen statistisch significante verschillen betreffende de hemoglobine-, serumferritine- en transferrinesaturatiestijging. Het hemoglobinegehalte steeg wel slechts matig bij beide ijzerpreparaten (7.45 – 9.6 versus 7.06 – 9.3 g/dl) maar de patiënten kregen in deze studie geen ESA-behandeling. Dit toont aan dat concomitante ESA-behandeling absoluut noodzakelijk is om target hemoglobinewaarden te bereiken bij hemodialysepatiënten. (20)

Ijzersucrose/natrium ijzergluconaat vertonen een gelijkaardige effectiviteit ten opzichte van ijzercarboxymaltose. (25) Een significante toename van het serumferritinegehalte bij de patiënten behandeld met ijzersucrose/natrium ijzergluconaat ten opzichte van de patiënten behandeld met ijzercarboxymaltose kon verklaard worden door een hogere cumulatieve dosis (561.1 versus 200.0 mg). (25)

Ijzerisomaltoside vertoont een gelijkaardige effectiviteit ten opzichte van ijzersucrose. (23)

7 CONCLUSIE

Intraveneuze ijzerpreparaten zijn significant beter dan orale ijzerpreparaten voor wat betreft de hemoglobine-, serumferritine- en transferrinesaturatiestijging. Ondanks dit gegeven hebben orale ijzerpreparaten nog steeds hun plaats in de behandeling van ijzergebreksanemie bij niet-dialysepatiënten. Ze zijn goedkoper en toediening van intraveneuze ijzerpreparaten vereist een intraveneuze toegang, meer visites en gaat gepaard met hogere kosten. Voorts zijn ze, hoewel minder, ook in staat om het hemoglobinegehalte te doen stijgen. Bij sterk anemische patiënten die ESA-behandeling krijgen, lijken intraveneuze ijzersupplementen echter meer geschikt dan orale ijzersupplementen omdat alle studies aantonen dat oraal ijzer niet in staat is om de ijzervoorraden adequaat te vullen, welke uitgeput geraken bij ESA-gebruik. Intraveneuze ijzerpreparaten vertonen een gelijkaardige veiligheid, maar de bijwerkingen, zoals hypotensie en anafylactische shock, kunnen ernstiger zijn. De bijwerkingen, die optreden bij orale ijzerpreparaten, zijn voornamelijk van gastro-intestinale aard en zijn mild, maar ze kunnen wel de therapietrouw bemoeilijken. De arts en de patiënt moeten in onderling overleg de beste beslissing trachten te nemen. Indien voor orale ijzersupplementatie gekozen wordt, lijkt ijzersulfaat de eerste keuze. Indien voor intraveneuze ijzersupplementatie gekozen wordt, lijkt de eerste keuze ijzercarboxymaltose of ijzerisomaltoside. Beide ijzerpreparaten kunnen veilig worden toegediend in één enkele dosis van 1000 mg via het infuus over een periode van 15 minuten. Ijzersucrose, ijzerdextraan en natrium ijzergluconaat vereisen meerdere kleine dosissen van 100 of 200 mg en ook ferumoxytol vereist minstens twee visites om 1000 mg ijzer toe te dienen.

Bij hemodialysepatiënten is er geen plaats voor orale ijzersupplementen. Ze zijn immers niet in staat de ijzerbehoeften te voorzien. De overgrote meerderheid van de hemodialysepatiënten gebruikt namelijk ESA's en er treden ook dialyse-gerelateerde bloedverliezen op.

De verschillende intraveneuze ijzerpreparaten vertonen een gelijkaardige effectiviteit met mogelijks een superioriteit voor ferumoxytol ten opzichte van ijzersucrose. Natrium ijzergluconaat, ijzersucrose en ijzercarboxymaltose kunnen slechts in kleine dosissen worden toegediend (respectievelijk 125 mg en 200 mg) terwijl ijzerisomaltoside en ferumoxytol toegediend kunnen worden in dosissen van 500 mg met een gelijkaardig veiligheidsprofiel. Zij lijken dan ook de eerste keuze te zijn.

8 REFERENTIES

1. Tandara L, Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):311-28.
2. Zumbrennen-Bullough K, Babitt JL. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(2):263-73.
3. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007857.
4. Winter WE, Bazydlo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med*. 2014;45(2):92-102.
5. Zhang DL, Ghosh MC, Rouault TA. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis - an update. *Front Pharmacol*. 2014;5:124.
6. Singh N, Agarwal AK. Pumping iron: revisiting risks, benefits and strategies in treatment of iron deficiency in end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2012;77(3):188-94.
7. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(4):G397-409.
8. Vaziri ND. Understanding Iron: Promoting Its Safe Use in Patients With Chronic Kidney Failure Treated by Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;61(6):992-1000.
9. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4617-26.
10. Tsuchiya K, Nitta K. Heparin is a Potential Regulator of Iron Status in Chronic Kidney Disease. *Ther Apher Dial*. 2013;17(1):1-8.
11. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1721-41.
12. Van Buren P, Velez RL, Vaziri ND, Zhou XJ. Iron overdose: a contributor to adverse outcomes in randomized trials of anemia correction in CKD. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(2):499-507.
13. Lu M, Cohen MH, Rieves D, Pazdur R. FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease. *American journal of hematology*. 2010;85(5):315-9.
14. Macdougall IC, Strauss WE, McLaughlin J, Li Z, Dellanna F, Hertel J. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(4):705-12.
15. Provenzano R, Schiller B, Rao M, Coyne D, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(2):386-93.
16. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, Noble SD, Sothinathan R, Bernardo MV, et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(8):1599-605.
17. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR, Venofer Clinical Studies G. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clinical practice*. 2005;100(3):c55-62.
18. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, Agarwal D, Wirtz G, Kletzmayer J, et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015.
19. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(4):833-42.
20. Sheashaa H, El-Husseini A, Sabry A, Hassan N, Salem A, Khalil A, et al. Parenteral iron therapy in treatment of anemia in end-stage renal disease patients: a comparative study between iron saccharate and gluconate. *Nephron Clinical practice*. 2005;99(4):c97-101.
21. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16:967-74.
22. van Wyck D, Roppolo M, Martinez C, Mazey M, McMurray S. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney International*. 2005;68:2846-56.

23. Bhandari S, Kalra PA, Kothari J, Ambuhl PM, Christensen JH, Essaian AM, et al. A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monofer(R)) compared with iron sucrose (Venofer(R)) as maintenance therapy in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(9):1577-89.
24. Aggarwal H, Nand N, Singh S, Singh M. Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *JAPI*. 2003;51.
25. Charytan C, Bernardo MV, Koch TA, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease: a randomized, active-controlled, multi-center study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(4):953-64.
26. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(5):1599-607.
27. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006;26(5):445-54.
28. Barraclough KA, Brown F, Hawley CM, Leary D, Noble E, Campbell SB, et al. A randomized controlled trial of oral heme iron polypeptide versus oral iron supplementation for the treatment of anaemia in peritoneal dialysis patients: HEMATOCRIT trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(11):4146-53.

9 BIJLAGE AFKORTINGENLIJST

DNA : *desoxyribonucleic acid*
DCYTB : *duodenal cytochrome B*
DMT1 : *divalent metal transporter 1*
HCP: *heme carrier protein*
CO : *koolstofmonoxide*
IRP : *iron responsive proteins*
IRE : *iron responsive elements*
mRNA : *messenger ribonucleic acid*
TfR1 : *transferrin receptor 1*
BMP : *bone morphogenetic proteins*
SMAD : *small mothers against decapentaplegic*
JAK : *janus kinase*
STAT : *signal transducer and activator of transcription*
HJV : *hemojuvelin*
HGF : *hepatocyte growth factor*
EGF : *epidermal growth factor*
ESA : *erythropoietin-stimulating agent*
GFR : *glomerular filtration rate*