

Ferriprievie anemie: nieuwe ontwikkelingen in diagnose en behandeling¹

T. HOLVOET^{2, 4}, M. DE VOS³, F. BAERT³

Samenvatting

Ferriprievie anemie is een vaak voorkomende pathologie waarvan de diagnose door een problematische interpretatie van de ijzerparameters niet altijd gemakkelijk te stellen is. De laatste jaren zijn er nieuwe inzichten in de fysiologie van het ijzermetabolisme, met de ontdekking van het hepcidine-eiwit als belangrijkste voorbeeld. In dit artikel wordt er een overzicht gegeven van de huidige kennis over het ijzermetabolisme, van waaruit op een doeltreffende wijze de diagnose van ferriprievie anemie kan worden gesteld. Daarnaast is er de laatste jaren meer evidentie ontstaan voor een vroegtijdige rol van intraveneuze ijzersubstitutie bij ferriprievie anemie, die de transfusies kan beperken en op een snelle en duurzame manier de anemie kan corrigeren.

Inleiding

Ijzertekort is een van de belangrijkste oorzaken van anemie en wereldwijd verantwoordelijk voor ongeveer 50% van de gevallen van bloedarmoede. Men schat dat ongeveer 4% van de mannelijke bevolking en 11% van de vrouwen een belangrijk ijzertekort heeft en globaal 1% à 2% van de volwassenen aan ferriprievie anemie lijdt. Deze cijfers stijgen sterk met de leeftijd zodat ongeveer 12% van de bejaarden in meerdere of mindere mate anemisch is door ijzertekort (1).

Ferriprievie anemie uit zich vaak door vage klachten van vermoeidheid, algemene zwakte en hoofdpijn, maar soms ook door haarverlies en ontsteking van de mondhoek (angulaire stomatitis). Deze klachten zijn eerder aspecifiek en kunnen zich onder andere ook voordoen bij ernstige ferripriviteit zonder anemie. Een

groot deel van de patiënten zal echter asymptomatisch zijn. Zeldzamere manifestaties van ferripriviteit zijn pica (zin in zaken die niet geschikt zijn als voedsel, bv. klei), pagofagie (pica voor ijs) en het plassen van rode urine na het eten van bieten (bieturie). Daarnaast is ijzergebrek vaak geassocieerd aan het „restless legs”-syndroom, dat negen keer vaker voorkomt bij patiënten met ijzertekort (2-4).

Hoewel het ziektebeeld vaak voorkomt, is de diagnose van ijzertekort niet altijd eenvoudig te stellen, o.a. door moeilijkheden bij het interpreteren van de ijzerparameters. De laatste jaren zijn er nieuwe inzichten verworven in de pathofysiologie van het ijzermetabolisme die belangrijk kunnen zijn voor de diagnostiek. Daarnaast zijn er een aantal nieuwe intraveneuze ijzerpreparaten beschikbaar die de behandeling van ferriprievie anemie in belangrijke mate veranderd hebben. Dit artikel biedt een overzicht van de optimale diagnostische strategie en de behandeling van ferriprievie anemie.

Ijzermetabolisme

Normale absorptie van ijzer

In normale omstandigheden bevat het lichaam ongeveer 3,5 g ijzer, waarvan het grootste deel verdeeld is over het hemoglobine van de rode bloedcellen

¹ Vereniging der Geneesheren, Oud-Studenten der Universiteit te Gent, 115de Reeks avondcolloquia voor de practicus, „Update van de kliniek van de inwendige geneeskunde van de huisartsenpraktijk bij anemie” (Gent, 20 november 2013).

² Dienst gastro-enterologie, Universitair Ziekenhuis Gent.

³ Dienst maag-, darm- en leverziekten, AZ Delta Roeselare-Menen.

⁴ Correspondentieadres: dr. T. Holvoet, dienst gastro-enterologie, Universitair Ziekenhuis Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent; e-mail: t.holvoet@ugent.be

(2.300 mg), het myoglobine in de spieren en de weefselenzymen (samen 350 mg). Ook de lever (200 mg), het reticulo-endotheliale systeem (500 mg) en het beenmerg (150 mg) zijn belangrijke opslagplaatsen voor ijzer. Dagelijks gaat 1 à 2 mg ijzer verloren via o.a. desquamatie van de huid, de urinaire en de gastro-intestinale tractus en de menstruatie, een verlies dat in normale omstandigheden volledig gecompenseerd wordt door de intestinale absorptie (2).

De opname van ijzer gebeurt hoofdzakelijk in het duodenum. Heemgebonden ijzer, voornamelijk terug te vinden in vlees, wordt op een doeltreffende wijze opgenomen via een apicale transporter (vermoedelijk „heme carrier protein 1” (HCP1)). Niet-heemgebonden ijzer, zoals gevonden wordt in planten, is minder stabiel en heeft een veel lagere biologische beschikbaarheid. Ijzer uit planten bevindt zich meestal in een trivalente staat (Fe^{3+}). Het is slecht absorbeerbaar en moet in de maag herleid worden tot de divalente vorm (Fe^{2+}) door maagzuur of door het duodenale cytochrom B (Dcytb) ter hoogte van de enterocyt. Dit divalente ijzer wordt vervolgens opgenomen door een duodenale transporter (de divalente metaaltransporter of DMT1) en binnen de enterocyt ofwel opgeslagen onder de vorm van ferritine, ofwel vrijgezet in de bloedbaan via het basolaterale ferroportine. In de bloedbaan wordt het ijzer opnieuw geoxideerd door hefestine tot zijn trivalente vorm en vervolgens bindt het aan het transferrine, het belangrijkste ijzertransporteiwit in het lichaam, waardoor het in de circulatie terechtkomt (5).

Regulatie van ijzerbinding

De regulatie van de ijzervoorraad gebeurt uitsluitend ter hoogte van de absorptie: in geval van ijzertekort zal de ijzerabsorptie sterk toenemen, maar stilvallen wanneer er een ijzeroverschot is. Hecidine speelt hierin een hoofdrol. In geval van ijzeroverbelasting of inflammatie zal hecidine opgereguleerd worden en ferroportine binden (het transporteiwit ter hoogte van de enterocyten, essentieel voor de opname van ijzerionen in het plasma) en afbreken ter hoogte van de lysosomen. Hierdoor daalt de ijzerabsorptie aanzienlijk aangezien het opgenomen ijzer de enterocyt niet kan verlaten en er secundair hieraan een verminderde expressie van enterocyttaire ijzerreceptoren (Dcytb en DMT1) optreedt. Na een paar dagen zal de enterocyt afsterven en vervangen worden, daarbij de opgeslagen ijzervoorraad met zich meenemend. Daarnaast vermindert hecidine de ijzervrijzetting

uit het reticulo-endotheliale systeem via gelijkaardige mechanismen (2, 6). In geval van ijzertekort daarentegen zal hecidine onderdrukt worden, waardoor het ferroportine zijn normale functie kan uitvoeren en een maximale ijzeropname verzekerd wordt.

De productie van hecidine wordt in belangrijke mate bepaald door pro-inflammatoire cytokinen, zoals interleukine-6 (IL6), geproduceerd bij infectieuze en inflammatoire processen, die de hecidineproductie stimuleren en de ijzerabsorptie dus verminderen. Daarnaast wordt de hecidineproductie ook rechtstreeks gereguleerd door de ijzerstatus van het lichaam via „bone morphogenetic protein 6” (BMP6), dat geactiveerd wordt bij ijzeropname in de enterocyten en in de lever de productie van hecidine stimuleert (2, 7).

Oorzaken van ijzertekort

Ijzertekort kan absoluut of functioneel zijn. Bij een absoluut ijzertekort is er een depletie van de ijzerreserves in het beenmerg en de lever (in de eerste plaats gekenmerkt door lage ferritinespiegels). In de westerse wereld moet er daarbij in de eerste plaats aan chronisch bloedverlies gedacht worden, het vaakst door gastro-intestinale (bv. gastro-intestinale tumoren of angiodyplasieën) of gynaecologische oorzaken (bv. menometrorragie). In een grote, observationele studie hadden mannen en postmenopauzale vrouwen met ferriprieve anemie 31 keer meer kans om binnen de twee jaar gediagnosticeerd te worden met een gastro-intestinale maligniteit dan mensen met een normale ijzerstatus (8).

Minder vaak is er een absorptieprobleem, waarbij voornamelijk coeliakie (glutenenteropathie) niet over het hoofd gezien mag worden. Ongeveer 10% van de ijzergebreksanemieën is te wijten aan onderliggende coeliakie (9). Ook auto-immune gastritis en *Helicobacter pylori*-infecties kunnen ijzertekort uitlokken door een combinatie van bloedverlies, veranderingen in de pH van de maagmucosa en competitie voor het ijzerion met *Helicobacter pylori*. Daarnaast kan de overmatige inname van voedingsmiddelen zoals tanninen (gevonden in thee), oxalaten (chocolade) en fyaten (granen en rijst) complexen vormen met ijzer en zo de absorptie verminderen, zeker bij het gebruik van orale ijzerpreparaten. Ook bepaalde geneesmiddelen zoals antacida, protonpompremmers, tetracyclinen en cholestyramine kunnen ijzertekorten in de hand werken (2). Patiënten die een gastric bypass ondergingen, zijn meer vatbaar om ijzertekorten te

ontwikkelen aangezien de belangrijkste absorptieplaats voor ijzer (het duodenum) hierbij uitgesloten wordt (10). Tot slot hebben ook patiënten met een uitgebreide ontsteking van de dunne darm (zoals de ziekte van Crohn en radio-enteritis) of het „short bowel syndrome” een hoger risico op ijzermalabsorptie.

In de westerse wereld zijn innamekortingen een eerder zeldzame oorzaak van ferriprievie anemie. Vegetarische diëten kunnen theoretisch gezien aanleiding geven tot een gebrekkige ijzerinname gezien de lage hoeveelheden heemijzer en de hoge concentraties van ijzeropnameremmers, zoals fytaten. Desondanks blijkt dat er bij langdurige lacto-ovovegetariërs die evenwichtig eten geen significant verschil is wat betreft het optreden van anemie (11). Meer nog, in een studie uit 2005 waarin men de ijzerinname nakeek bij 90 premenopauzale vrouwen, bleek er niet alleen geen verschil te zijn in ijzerstatus tussen (langdurige) vegetariërs en niet-vegetariërs, men vond zelfs een gelijkaardige ijzerinname tussen de twee groepen (12). Ondanks de nadelen van een vegetarisch dieet wat betreft de ijzertoevoer slaagt het lichaam er dus in om een evenwicht te vinden bij een gebalanceerd vegetarisch dieet dat rijk is aan noten, zaden, granen en donkergroene groenten. Het risico op ijzergebrek is echter wel groter bij jonge en bejaarde vegetariërs, zeker bij de start van een vegetarisch dieet, alsook bij macrobiotische diëten (11). Een overzicht van de verschillende oorzaken van een absoluut ijzertekort wordt gegeven in figuur 1.

Bij een functioneel ijzertekort zijn de ijzerreserves in het lichaam intact, maar onvoldoende beschikbaar om in te bouwen in de precursoren van de rode

bloedcellen. Dit is voornamelijk het geval bij anemie als gevolg van een chronische ziekte, waarbij inflammatie, een infectie of de aanwezigheid van een maligniteit de ijzervrijstelling sterk zal onderdrukken door een verhoogde hepcidineproductie (13).

Hoe wordt de diagnose gesteld?

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) definieert anemie als een hemoglobineconcentratie van minder dan 12 g/dl bij vrouwen en minder dan 13 g/dl bij mannen (14). Een verminderde hemoglobineconcentratie op zichzelf zegt echter weinig over de oorsprong van de anemie. Microscopisch onderzoek van de rode bloedcellen kan helpen in de verdere differentiatie: microcytose en hypochromatose zijn suggestief voor ferriprievie anemie, maar zeker niet bewijzend. Zo zijn de rode bloedcellen normocytair in ongeveer 40% van de ijzergebreksanemieën. Daarenboven is microcytose niet specifiek voor ijzertekort: ook thalassemie, siderblastenanemie en anemie als gevolg van een chronische ziekte kunnen zich uiten met microcytose (2). De combinatie van het serumferritine en de transferrinesaturatie laat in de meeste gevallen toe om een correcte diagnose van ijzertekort te stellen (tabel 1).

Serumferritine

Ferritine is een eiwit dat instaat voor de weefselopslag van ijzerionen. Het is een goede indicator van de

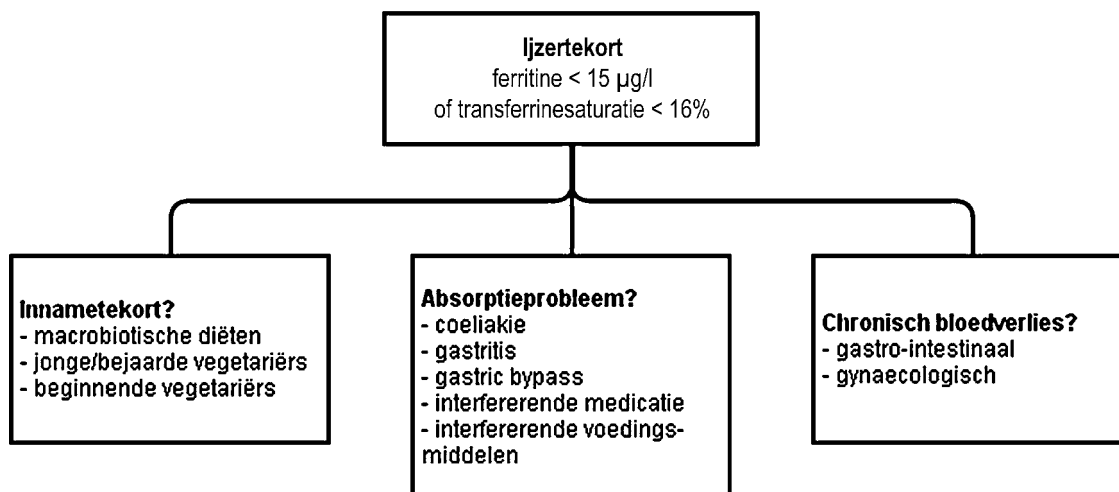


Fig. 1: Etiologie van een absoluut ijzertekort.

TABEL 1

Diagnostische criteria voor ferripriev anemie.

Test	Waarden
Hemoglobine	Man: < 13 g/dl Vrouw: < 12 g/dl
Serumferritine	< 15 µg/l: ijzertekort zeker 15-100 µg/l: ijzertekort mogelijk > 100 µg/l: ijzertekort onwaarschijnlijk
Transferrinesaturatie	< 20%
Reticulocyten-hemoglobineconcentratie	< 29 pg

ijzervoorraad in het lichaam. In de afwezigheid van inflammatie is het een krachtige diagnostische test voor ijzertekort, waarbij waarden lager dan 15 µg/l bewijzend zijn voor ijzergebrek (2, 10). Ferritine is echter een belangrijk acutefase-eiwit dat de cel beschermt tegen oxidatieve stress en dus sterk stijgt in geval van inflammatie, een infectie of een maligniteit. Concreet is ferritine dus minder bruikbaar bij een gestegen C-reactieve proteïne (CRP) of sedimentatie, evenals bij nier- of leverfalen en kunnen zelfs waarden tot 100 µg/l en meer gepaard gaan met ijzergebrek (15).

Transferrinesaturatie

Bij ijzergebrek zal het serumijzer laag zijn en de transferrineconcentratie (soms bepaald als de „total iron-binding capacity” (TIBC)) stijgen. Transferrine is de belangrijkste transporter van ijzer in het plasma en is in normale omstandigheden voor ongeveer 33% bezet met ijzermoleculen. Deze transferrinesaturatie kan gebruikt worden om de (functionele) ijzerstatus na te gaan. Een transferrinesaturatie van minder dan 20% is suggestief voor een functioneel ijzertekort. Het heeft op zich een hoge sensitiviteit voor ijzergebrek (90%), maar slechts een lage specificiteit (40% tot 50%) (16). Het zegt immers niks over de ijzervoorraden die aanwezig zijn in het lichaam, maar het wordt bepaald door de mate waarin ijzer vrijgesteld wordt in het plasma vanuit de ijzeropslagplaatsen. Dit betekent dat de ijzersaturatie ook bij anemie als gevolg van een chronische ziekte verlaagd zal zijn, zonder dat er hierbij een absoluut ijzergebrek aanwezig is.

Zwangerschap of het gebruik van anticonceptiva verhoogt de transferrineconcentratie, wat ervoor zorgt dat dergelijke patiënten een lage transferrinesaturatie

kunnen hebben, zelfs in de afwezigheid van een reëel ijzertekort. Bij deze patiënten is het bepalen van de ferritineconcentratie een adequatere merker van ijzerdeficiëntie (17).

Nieuwere testen

De laatste jaren zijn er verschillende testen ontwikkeld die bruikbaar kunnen zijn voor de diagnose van ferripriev anemie, maar waarvan sommige momenteel nog niet routinematig beschikbaar zijn.

Zo is recent aangetoond dat de reticulocyten-hemoglobineconcentratie (CHr) en het percentage hypochrome rode bloedcellen een hoge voorspellende waarde hebben voor ferripriev anemie (2). Door het korte halfleven van de reticulocyt is CHr een goede maat voor de hoeveelheid biologisch beschikbaar ijzer over de laatste drie à vier dagen en een concentratie van minder dan 29 pg is accurater dan de combinatie van ferritine en de transferrinesaturatie in het diagnosticeren van ijzertekort (18). Het percentage hypochrome rode bloedcellen is op dezelfde wijze een indicator van het ijzertekort op langere termijn (120 dagen, de levensduur van de rode bloedcellen, normaal gezien minder dan 10%). Beide testen zijn vaak al aanwezig op de routineanalysetoestellen en kunnen gemakkelijk bepaald worden zonder bijkomende kosten (de bijkomende kosten van een reticulocytenbepaling buiten beschouwing gelaten).

Een andere techniek is het meten van de „soluble transferrin receptors” (sTfR). In geval van ijzernood wordt de productie van de transferrinereceptor opge-reguleerd en verhoogt ook de fractie die in oplosbare vorm aanwezig is in het serum. Bij ijzergebrek is de sTfR-concentratie dus sterk toegenomen en dit onafhankelijk van chronische inflammatie of leverlijden,

waardoor het theoretisch gezien uiterst geschikt is om het onderscheid te maken met anemie als gevolg van een chronische ziekte (19). In de praktijk blijkt het echter minder accuraat te zijn dan ferritine. Dit is een van de redenen waarom het momenteel nog altijd niet routinematig gebruikt wordt (20).

Het meten van zinkprotoporfyrine wordt ook naar voren geschoven als een techniek om ijzertekort aan te tonen. Bij ijzergebrek zal zink immers ingebouwd worden in protoporfyrine IX in plaats van ijzer. Hogere concentraties van zinkprotoporfyrine ($> 40 \mu\text{mol/mol}$ hemoglobine) wijzen op een belangrijk ijzertekort, dit uiteraard in de afwezigheid van zinkdeficiëntie (21).

Een hepcidinebepaling als test is momenteel nog niet routinegewijs beschikbaar. In Nederland kan het in studieverband en in uitzonderlijke klinische gevallen bepaald worden (<http://www.hepcidinanalysis.com>). De hepcidineconcentratie kan nuttig zijn om het onderscheid te maken tussen anemie als gevolg van een chronische ziekte en ijzerebreksanemie (de hepcidineconcentratie is dan respectievelijk sterk verhoogd en verlaagd). Daarnaast kan het ook helpen om die patiënten te selecteren bij wie er het best intraveneuze ijzertoediening overwogen wordt in plaats van perorale (vanwege de hoge hepcidineconcentraties, die een vlotte intestinale absorptie verhinderen) (22).

Onderliggende oorzaak

Eens de diagnose van ijzergebrek gesteld is, is het belangrijk om de onderliggende oorzaak te achterhalen. Indien er geen aanwijzingen zijn voor belangrijk macroscopisch bloedverlies (bv. melena, hematemese of menometrorragie), wordt er in de eerste plaats een fecaal-occultbloedtest aangeraden om occult gastro-intestinaal bloedverlies uit te sluiten. Op basis van deze bevindingen kan een endoscopisch nazicht aangewezen zijn. Daarnaast moet coeliakie altijd in het achterhoofd gehouden worden (23).

Hoe behandelen?

In principe moet iedereen met ferriprive anemie behandeld worden, hetzij met orale, hetzij met intraveneuze ijzerpreparaten. In figuur 2 wordt er een samenvattend algoritme weergegeven over wanneer ijzertherapie gestart moet worden.

Het starten van ijzersubstitutie bij patiënten met ijzergebrek, maar zonder anemie heeft enkel effect op de vermoeidheidsklachten. Een recente gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij niet-anemische, premenopauzale vrouwen toonde aan dat hiermee de vermoeidheidsklachten significant verbeteren, maar enkel bij een diepe ferriprive status (ferritine $< 15 \text{ ng/ml}$) (22). Ook bij ferriprive, niet-anemische patiënten met chronisch hartfalen is aangetoond dat ijzersuppletie zowel de levenskwaliteit als de dyspneuklachten verbetert (24). Voor het „restless legs”-syndroom is er geen duidelijk voordeel van ijzersubstitutie aangetoond bij niet-anemische patiënten (25).

Orale ijzersubstitutie

Orale ijzersubstitutie is een doeltreffende en goedkope manier om de ijzervoorraden te normaliseren. Ondanks de vele bijwerkingen blijft het de eerste keuze bij ferriprive patiënten zonder belangrijke comorbiditeit (zie verder).

Bij de orale ijzerpreparaten bestaat de keuze tussen divalent (Fe^{2+}) of trivalent (Fe^{3+}) ijzer (bv. ijzerpolylysaccharaat (Ferricure)), waarbij Fe^{2+} -preparaten de voorkeur genieten aangezien deze vorm het best wordt opgenomen (2). In België zijn er hiervan twee vormen op de markt: ijzergluconaat (Losferron) (dat 80 mg elementair ijzer bevat) en ijzersulfaat (Fero-Gradumet, Fero-Grad en Tardyferon) (die respectievelijk 105 mg, 105 mg en 80 mg elementair ijzer bevatten) (<http://www.bcfi.be>). Voor de behandeling van ferriprive anemie wordt een dagelijkse dosis van 150 tot 200 mg elementair ijzer aangeraden, hoewel lagere dosissen (50 tot 100 mg) waarschijnlijk even doeltreffend zijn met minder bijwerkingen. Zo kon een recente gerandomiseerde studie aantonen dat bij oudere patiënten (> 80 jaar) een dergelijke lagere dosis (50 mg elementair ijzer) even doeltreffend is en minder bijwerkingen veroorzaakte (26). Aangezien ijzer voornamelijk wordt opgenomen in het duodenum en het proximale jejunum, zijn producten met een vertraagde vrijstelling (zoals Fero-Gradumet en Fero-Grad) minder aangewezen (23). Voedingssupplementen (zoals B-ijzer) bevatten lage dosissen elementair ijzer die doorgaans onvoldoende zijn.

Indien orale ijzersubstitutie correct wordt ingenomen, is er na enkele dagen al een subjectief gevoel van beterschap met minder vermoeidheidsklachten te verwachten. Biochemisch is er na ongeveer een week

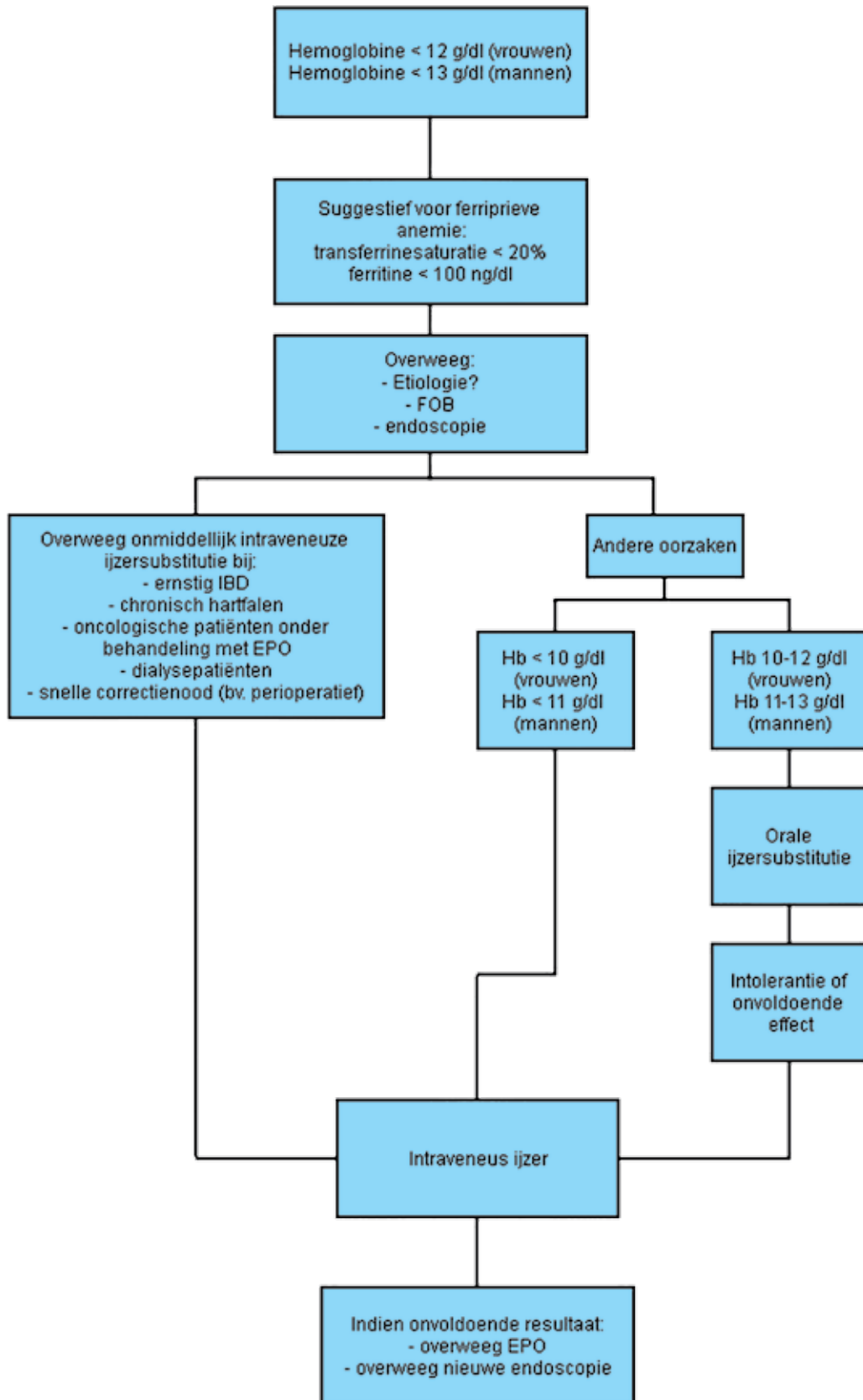


Fig. 2: Aanpak van ferripriev anemie.

EPO: erytropoëetine; FOB: fecaal-occultbloedtest; Hb: hemoglobine; IBD: inflammatoir darmlijden.

een stijging te zien in het aantal reticulocyten. Het hemoglobine volgt langzamer en stijgt gemiddeld met 2 g/dl over de volgende drie weken. Normale hemoglobineconcentraties worden bereikt na zes tot acht weken, maar voor een volledige normalisatie van de ijzerreserves moet er meestal nog zes maanden verder behandeld worden (23).

Vaak is orale ijzersubstitutie echter onvoldoende. Bijwerkingen zoals nausea, constipatie, diarree en epigastrische last komen immers vaak voor en zijn, met 50% van de patiënten die hier last van heeft, een belangrijke oorzaak van therapieontrouw. Men schat dat ongeveer 70% van de patiënten zijn orale ijzertherapie niet of niet juist inneemt (27). Daarnaast zijn absorptieproblemen zoals bij een gastric bypass of inflammatoire aandoeningen (door hoge hepcidineconcentraties) belangrijke oorzaken van therapiefalen. Bovendien is orale substitutie vaak onvoldoende bij hoge ijzerbehoeften. In deze gevallen moet parenterale ijzertoediening overwogen worden.

Parenterale ijzertherapie

Wanneer er na twee weken orale substitutie geen verandering is in de ijzerparameters, moet parenterale therapie overwogen worden. Ook bij patiënten met zeer uitgesproken anemie (< 10 g/dl), absorptiestoornissen of actieve inflammatie moet parenterale toediening overwogen worden.

Het intramusculair toedienen van ijzer wordt momenteel niet meer aangeraden aangezien het pijnlijk is, de absorptie niet gelijkmatig is en er een risico bestaat op het ontwikkelen van cutane siderose (23).

Traditioneel bestond er wat terughoudendheid om intraveneus ijzer toe te dienen vanwege het risico op allergische reacties. De laatste jaren zijn er echter nieuwe producten op de markt gekomen die minder allergogeen en dus veiliger zijn. In België zijn er momenteel drie productklassen op de markt: de ijzerdextranen, ijzersucrose en ijzercarboxymaltose.

Ijzerdextranen zijn de eerste parenterale ijzerpreparaten die op de markt gekomen zijn. Ijzerdextraancomplexen zijn zeer stabiel, waardoor er hoge dosissen

gegeven kunnen worden over een relatief korte tijd. Dextranen houden echter een belangrijk risico in op IgE-gemedieerde anafylactische reacties aangezien ze bepaalde epitopen delen met bacteriële antigenen uit de gastro-intestinale tractus (2). Het risico op levensbedreigende allergische reacties is het grootst bij dextranen met een hoog moleculair gewicht (165 kD). De dextranen met een laag moleculair gewicht (73 kD) hebben geen belangrijk verhoogd risico (28). In België is er slechts één specialiteit beschikbaar, namelijk Fer-cayl, een dextraan met een hoog moleculair gewicht. Vanwege het risico op allergische reacties wordt er vaak een testdosis gegeven (25 mg traag intraveneus) vooraleer de rest van de dosis wordt toegediend, maar dit wordt in de meest recente richtlijnen niet langer aangeraden (zie verder). De totale toe te dienen dosis kan berekend worden met de Ganzoni-formule, weergegeven in figuur 3. Deze dosis kan in één keer toegediend worden („total dose infusion”), maar recente gegevens suggereren dat een dosis van meer dan 1.000 mg waarschijnlijk geen klinisch voordeel biedt (29). Dextranen met een hoog moleculair gewicht worden vaak toegediend in meerdere kleinere dosissen (100-200 mg) gezien het risico op vertraagde infuusreacties.

Ijzersucrose (Venofer) is een van de best bestudeerde parenterale ijzertoedieningen. Het heeft een lager risico op allergische reacties dan de dextranen. Ook hier kan de Ganzoni-formule gebruikt worden om de totale dosis te berekenen. Hierbij moet in het achterhoofd gehouden worden dat bij een te snelle toediening of de toediening van hoge dosissen het transferrine verzadigd kan raken, met de vrijstelling van ijzeratomen en oxidatieve stress tot gevolg, hetgeen zich uit in transiënte hypotensie, tachycardie en gastro-intestinale last. Men raadt dan ook aan om ijzersucrosepreparaten niet sneller toe te dienen dan 4 mg/min en de totale dosis van 7 mg/kg niet te overschrijden (<http://www.bcfi.be>) (2, 10).

Een relatief nieuw product op de markt is ijzercarboxymaltose (Injectafer). In tegenstelling tot andere producten geeft het carboxymaltosecomplex op een gecontroleerde wijze ijzer af aan het reticulo-endotheliale systeem, van waaruit het traag wordt

$$\text{Ijzertekort (mg)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times (\text{gewenst hemoglobine (g/l)} - \text{gemeten hemoglobine (g/l)}) \times 0,24 + \text{ijzerreserves (500 mg)}$$

Fig. 3: Ganzoni-formule voor het berekenen van het totale ijzertekort bij een patiënt met ferriprievie anemie.

Noteer dat de hemoglobineconcentratie wordt uitgedrukt in g/l.

verdeeld over het hele lichaam. Hierdoor kunnen hoge dosissen (tot 1.000 mg per keer in een korte tijd (< 15 minuten)) toegediend worden zonder toxiciteit te veroorzaken. De totale toe te dienen dosis berekenen via de Ganzoni-formule is hier niet nodig en is voornamelijk afhankelijk van het gewicht (tabel 2). De veiligheid en de doeltreffendheid van ijzercarboxymaltose zijn ondertussen aangetoond in verschillende klinische studies waarin patiënten met chronisch nierfalen, chronisch hartfalen en zwangere patiënten opgenomen werden (<http://www.bcfi.be>) (2, 23).

Een product dat nog niet op de markt is in België, maar wel recent werd goedgekeurd door het „European Medicines Agency” (EMA) voor anemie in het kader van chronisch nierfalen, is ferumoxytol (Rienso),

dat een snelle toediening van hoge dosissen ijzer toelaat (510 mg ijzer in minder dan één minuut). Het wordt eveneens opgenomen in het reticulo-endotheliale systeem, maar het heeft magnetische eigenschappen die de beeldvorming met een MRI tot drie maanden na de toediening kunnen verstoren (<http://www.ema.europa.eu/ema>) (<http://www.bcfi.be>) (2).

Naar aanleiding van een reeks allergische reacties (voornamelijk dextraanpreparaten) in Frankrijk werden de richtlijnen voor het toedienen van intraveneus ijzer recent verscherpt. Op advies van het EMA mag intraveneus ijzer enkel nog toegediend worden in een omgeving waarin er reanimatiefaciliteiten aanwezig zijn en moet de patiënt gedurende minstens dertig minuten na de toediening gemonitord

TABEL 2
Ijzerpreparaten.

Productnaam	Merksnaam	Ijzerdosis	Testdosis nodig	Toedieningstijd	Bijwerkingen
ORALE PREPARATEN					
Ijzergluconaat	Losferron	80 mg	N.v.t.	N.v.t.	Maaglast, diarree, constipatie, zwarte/groene feces
Ijzerpolysaccharaat	Ferricure	150 mg	N.v.t.	N.v.t.	
Ijzersulfaat	Ferro-Gradumet	105 mg SR + vitamine C	N.v.t.	N.v.t.	
	Ferro-Grad	105 mg SR	N.v.t.	N.v.t.	
	Tardyferon	80 mg	N.v.t.	N.v.t.	
PARENTERALE PREPARATEN					
Ijzerdextranen	Fercayl	TDI mogelijk	25 mg	30 min	Anafylaxe, vertraagde immuunreacties, misselijkheid, braken
Ijzersucrose	Venofer	Max. 200 mg per keer	25 mg	30 min	Smaakvervorming, hypotensie, koorts en rillen, anafylactoïde reacties
Ijzercarboxymaltose	Injectafer	Max. 1.000 mg per keer Totale dosis: < 35 kg: 500 mg Hb < 10 g/dl < 70 kg: 1.500 mg ≥ 70 kg: 2.000 mg Hb > 10 g/dl < 70 kg: 1.000 mg ≥ 70 kg: 1.500 mg	Neen	15 min	Misselijkheid, hoofdpijn, braken, diarree, constipatie, uitslag, transiënte hypofosfatemie

Overzicht van de verschillende beschikbare preparaten (oraal en intraveneus) in België met hun bijwerkingen en werkingsprofiel. De weergegeven dosissen zijn de hoeveelheden elementair ijzer in de respectieve preparaten.

Hb: hemoglobine; SR: „sustained release“-preparaat; TDI: „total dose infusion” (te berekenen via de Ganzoni-formule).

worden voor het optreden van allergische reacties. Het toedienen van testdosissen heeft volgens deze nieuwe richtlijnen geen nut aangezien ze niet op een betrouwbare wijze de reactie van de patiënt kunnen voorspellen.

Een overzicht van de verschillende beschikbare preparaten is terug te vinden in tabel 2.

Specifieke patiëntengroepen

Anemie bij inflammatoir darmlijden

Anemie is een van de meest voorkomende extra-intestinale manifestaties van inflammatoir darmlijden (IBD) en heeft een grote impact op de levenskwaliteit. Gemiddeld is 16% van de ambulante tot zelfs 68% van de gehospitaliseerde patiënten met IBD anemisch. De anemie bij IBD is multifactorieel en is meestal het gevolg van een combinatie van ijzergebrek en een chronische ontsteking, met vaak ook een medicamenteuze component (bv. sulfasalazine) (30). Vanwege de chronische ontsteking is de diagnose van ijzergebrek bij IBD niet gemakkelijk. Over het algemeen neemt men aan dat een behandeling met ijzersubstitutie aangewezen is wanneer het ferritine lager is dan 100 ng/l of bij een transferrinesaturatie van minder dan 20% (2). Orale ijzersubstitutie bij IBD is vaak niet doeltreffend, enerzijds gezien de sterk verminderde absorptie door verhoogde hepcidineconcentraties en anderzijds door de hogere ijzernood. Daarnaast zijn er aanwijzingen in diermodellen dat het niet-geabsorbeerde ijzer kan leiden tot een reactivatie van IBD door de productie van vrije radicalen (31). De drempel om intraveneus ijzer toe te dienen ligt dan ook laag en wordt aangeraden bij een laag hemoglobinegehalte (< 10 g/dl bij vrouwen en < 11 g/dl bij mannen), ernstige ziekteactiviteit (een hoge CRP) of intolerantie voor oraal ijzer (2). Bij zwangere vrouwen met IBD ligt de grens om te behandelen bij een hemoglobine < 11 g/dl (het eerste trimester) of < 10,5 g/dl (het tweede en het derde trimester) in combinatie met een verlaagd ferritine (< 100 µg/l). Er zijn geen belangrijke verschillen in doeltreffendheid tussen de verschillende preparaten, maar de meeste studies werden uitgevoerd met ijzersucrose en ijzercarboxymaltose (2). Het streefdoel van de behandeling is een ferritine hoger dan 400 µg/l. Bij onvoldoende effect van ijzersubstitutie kunnen EPO-stimulerende middelen (EPO: erytropoëetine) overwogen worden (15).

Anemie bij oncologische patiënten

In een Europese studie was 39% van de kankerpatiënten anemisch bij de diagnose, terwijl meer dan 68% bloedarmoede ontwikkelde in de loop van de behandeling (32). Deze anemie is in belangrijke mate te wijten aan een combinatie van chronische inflammatie en toxisch-medicamenteuze factoren (chemotherapie), maar ook ijzertekort (door ondervoeding en een verminderde ijzerabsorptie) speelt een belangrijke rol.

De huidige richtlijnen voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten stellen dat de onderliggende factoren van anemie, zoals absolute ijzerdeficiëntie (gedefinieerd als een ferritine < 100 µg/l en een transferrinesaturatie < 20%), in de eerste plaats behandeld moeten worden vooraleer een behandeling met EPO-stimulerende middelen overwogen wordt, zeker gezien de recente berichten van een verhoogde kans op trombosen en mortaliteit (33, 34). Tijdens de EPO-behandeling wordt een regelmatige controle van de ijzerstatus aangeraden, met het starten van ijzersubstitutie wanneer er een functioneel ijzertekort aanwezig is (gedefinieerd als een ferritine < 800 µg/l en een transferrinesaturatie < 20%).

Ijzersubstitutie bij kankerpatiënten is het meest doeltreffend wanneer het intraveneus wordt toegediend aangezien hoge hepcidinespiegels door de chronische inflammatie interfereren met de gastro-intestinale absorptie van oraal ijzer. In een meta-analyse kon er geen verschil gevonden worden tussen orale ijzersubstitutie en geen ijzersubstitutie bij patiënten behandeld met EPO voor wat betreft de hematologische respons en de transfusienood, terwijl dit bij intraveneuze ijzersubstitutie wel aangetoond is (34, 35).

Er zijn een aantal beperkingen voor het gebruik van intraveneus ijzer bij kankerpatiënten. Zo kan er interactie optreden met bepaalde chemotherapeutica (namelijk antracyclinen en platinumafgeleiden) met de vrijstelling van toxische vrije radicalen. Theoretisch gezien kan intraveneus ijzer ook op indirecte wijze de toxiciteit van bepaalde cardiotoxische chemotherapeutica vergroten, waardoor wordt aangeraden om beide niet te combineren. Tot slot is er onzekerheid over de vraag of intraveneus ijzer mogelijk tumorprogressie in de hand werkt of zelfs nieuwe tumoren kan veroorzaken aangezien een langdurige ijzeroverbelasting bij hemochromatose geassocieerd is met een verhoogd kankerrisico. Tot nu toe zijn er hiervoor geen aanwijzingen in diermodellen, noch in klinische studies (35).

Anemie bij chronisch hartfalen

Patiënten met chronisch hartfalen zijn vaak anemisch: in grote epidemiologische studies loopt de prevalentie op tot meer dan 37% (36). Anemie bij hartfalen is een complex gegeven waarbij chronische inflammatie, nierinsufficiëntie, defecten in de EPO-productie en een behandeling met angiotensineconverterend-enzymremmers (ACEI) een rol spelen. Ijzertekort speelt hier een minder belangrijke rol in, maar is zeker niet zeldzaam bij patiënten met hartfalen (tussen 5% en 20% van de patiënten met anemie) (37). Toch kan substitutie van een eventueel aanwezig ijzertekort ook hier belangrijk zijn: in de FAIR-HF-studie werden patiënten met hartfalen en ijzertekort (ferritine < 100 µg/l of 100-299 µg/l bij een transferrinesaturatie < 20%) gerandomiseerd tot een behandeling met intraveneus ijzer of een placebo. Patiënten die behandeld werden met intraveneus ijzer, vertoonden een significant grotere stijging in het algemene welzijn en hadden meer kans om terecht te komen in een lagere NYHA-klasse (NYHA: „New York Heart Association”) (38). Dit gold zowel voor patiënten die anemisch waren als voor zij die enkel ferriprief waren. De onderzoekers besloten dat de intraveneuze substitutie van ijzergebrek bij patiënten met hartfalen, zelfs zonder de aanwezigheid van anemie, niet alleen leidt tot een verbetering van de symptomen van hartfalen, maar ook tot een verbeterde functionele capaciteit en levenskwaliteit.

Anemie bij chronisch nierfalen

Ijzertekorten komen vaak voor bij patiënten met chronisch nierlijden, met meer dan de helft van de patiënten met nierinsufficiëntie graad III of IV die erdoor getroffen is (24). De oorzaken voor het ijzertekort zijn voornamelijk te vinden in een verminderde eetlust door uremie, niersparende diëten en recidiverende gastro-intestinale bloedingen. Patiënten aan hemodialyse zullen daarenboven nog eens 1 à 2 g ijzer verliezen per jaar ten gevolge van het dialyseren zelf (39).

Bij patiënten met chronisch nierlijden is het belangrijk om een onderscheid te maken tussen een absoluut en een functioneel ijzertekort. Een absoluut ijzertekort wordt gedefinieerd als een transferrinesaturatie < 20% en een ferritine < 100 µg/l (< 200 µg/l bij dialysepatiënten) en moet steeds behandeld worden. De huidige richtlijnen raden eveneens aan om functionele tekorten met een transferrinesaturatie < 30% en een ferritine

< 500 µg/l te substitueren, zeker wanneer er een behandeling met EPO-analogen gestart wordt aangezien in dit geval de ijzernood drastisch toeneemt (39).

Bij patiënten die niet gedialyseerd worden, wordt er aangeraden om in eerste instantie te starten met perorale ijzerpreparaten gezien de kostprijs en het gebruiksgemak. Slechts bij onvoldoende resultaat of intolerantie wordt er overgeschakeld op intraveneuze preparaten. Een recente Cochrane-review toonde immers slechts een minimaal voordeel aan van intraveneuze preparaten in deze patiëntengroep dat het prijsverschil en de mogelijke bijwerkingen niet rechtvaardigt (40). Bij dialysepatiënten (zowel peritoneaal als hemodialyse) wordt intraveneus ijzer dan weer wel aangeraden als eerste keuze gezien de geringe effecten van oraal ijzer bij deze patiënten (39).

Anemie na een gastric bypass

Ijzermalabsorptie behoort samen met een gebrekkige opname van vitamine B12 en foliumzuur tot de belangrijkste oorzaken van anemie na een gastric bypass. Uit observationele studies blijkt dat tussen 20% en 49% van de patiënten die een gastric bypass ondergingen een belangrijk ijzertekort ontwikkelt (41). Zowel een verminderde maagzuurproductie (nodig voor de verlagings van het ijzerion in de absorbeerbare vorm) als een verminderd absorptievermogen (het duodenum is immers de belangrijkste absorptieplaats voor ijzer), alsook een relatieve intolerantie voor rood vlees spelen hierbij een belangrijke rol (41, 42). Deze neiging tot ijzertekort blijft levenslang aanwezig, waardoor een regelmatige controle van de hematologische parameters en de ijzerstatus noodzakelijk is.

Ijzersubstitutie is dus vaak noodzakelijk bij patiënten die een gastric bypass ondergingen. De huidige richtlijnen raden aan om te starten met orale ijzerpreparaten (43). Hierbij moet wel in het achterhoofd gehouden worden dat de absorptie van orale ijzerpreparaten na een gastric bypass vaak onvoldoende is, zoals aangegevoerd werd in de studie van Gesquiere et al. (42). Een regelmatige opvolging van de ijzerparameters is dus aangewezen en bij onvoldoende resultaat wordt er het best overgeschakeld op intraveneuze preparaten (44).

Besluit

Ferriprieve anemie is een vaak voorkomende pathologie waarvan de diagnose voornamelijk gebaseerd is op

het vaststellen van een laag ferritine (< 15 µg/l of < 100 µg/l bij chronische inflammatie) en een lage transferrinesaturatie (< 20%). De behandeling bestaat in de eerste plaats uit perorale ijzersubstitutie, waarbij ijzersulfaat en ijzergluconaat de voorkeur genieten. Bij onvoldoende effect, uitgesproken anemie of intolerantie voor perorale preparaten is intraveneus ijzer aangeraden, waarbij men de keuze heeft tussen ijzerdextranen, ijzersucrose en ijzercarboxymaltose. Dit laatste geniet de voorkeur gezien het veel lagere risico op anafylactische reacties en de hoge dosissen die in korte tijd toegediend kunnen worden. Ferriprievie anemie is een belangrijke aandoening die actief opgezocht en behandeld moet worden bij inflammatoir darmlijden (IBD), oncologische patiënten, chronisch hart- en nierlijden en na een gastric bypass.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Treating and recognizing iron deficiency anemia: update

Iron deficiency anemia is a common problem in the general population, but the diagnosis is not always easy to establish. New insights into the pathophysiology of the iron metabolism, such as the role of hepcidin, could provide a better understanding of the iron parameters.

This manuscript discusses the advances in the iron metabolism made in recent years and their diagnostic implications. Additionally, new products for iron substitution have been developed recently, changing the treatment of iron deficiency with a more pronounced focus on intravenous iron substitution. An overview of the available products for iron substitution in Belgium is also provided.

Literatuur

- LOOKER AC, DALLMAN PR, CARROLL MD, GUNTER EW, JOHNSON CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973.
- STEIN J, HARTMANN F, DIGNASS AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 599-610.
- SOTOS JG. Beeturia and iron absorption. *Lancet* 1999; 354: 1032.
- ALLEN RP, AUERBACH S, BAHRAIN H, AUERBACH M, EARLEY CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88: 261.
- MUNOZ M, VILLAR I, GARCIA-ERCE J. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4617-4626.
- COLLINS JF, WESSLING-RESNICK M, KNUTSON MD. Hepcidin regulation of iron transport. *J Nutr* 2008; 138: 2284-2288.
- KNUTSON MD. Iron-sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption. *Annu Rev Nutr* 2010; 30: 149-171.
- IOANNOU GN, ROCKEY DC, BRYSON CL, WEISS NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population based cohort study. *Am J Med* 2002; 113: 276.
- HARPER JW, HOLLERAN SF, RAMAKRISHNAN R, BHAGAT G, GREEN PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007; 82: 996.
- GOLDBERG ND. Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 61-70.
- CRAIG WJ. Iron status of vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1233-1237.
- HARVEY L, ARMAH CN, DAINY JR, et al. Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK. *Br J Nutr* 2005; 94: 557-564.
- CULLIS JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol* 2011; 154: 289-300.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001.
- GASCHE C, BERSTAD A, BEFRITS R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545-1553.
- GUAGNOZZI D, SEVERI C, IALONGO P, et al. Ferritin as a simple indicator of iron deficiency in anemic IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 150-151.
- VAN DEN BROEK NR, LETSKY EA, WHITE SA, SHENKIN A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998; 103: 817.
- MAST A, BLINDER M, DIEZTEN DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol* 2008; 83: 307-310.
- BEGUIN Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 9-22.
- FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ AM, GUINDEO-CASASÚS MC, MOLERO-LABARTA T. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 508-513.
- DAS S, PHILIP KJ. Evaluation of iron status: zinc protoporphyrin vis-à-vis bone marrow iron stores. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51: 105-107.
- BROUWER HB, KEMNA EHJM, SWINKELS DW. Hepcidine: een ijzersterke biomarker? *Ned Tijdschr Hematol* 2008; 5: 102-108.
- GODDARD AF, JAMES MW, MCINTYRE AS, SCOTT BB. Guidelines for the management of iron-deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2011; 60: 1309-1316.
- MACDOUGALL IC, GEISSER P. Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease. *Iran J Kid Dis* 2013; 7: 9-22.
- TROTTI LM, BHADRIRAJU S, BECKER LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD007834.
- 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: 1142-1147.

26. CANCELO-HIDALGO MJ, CASTELO-BRANCO C, PALACIOS S, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 291-303.
27. CHERTOW G, MASON PD, VAAGE-NILSEN O, AHLMEN J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378-382.
28. AUERBACH M, PAPPADAKIS JA, BAHRAIN H, AUERBACH SA, BALLARD H, DAHL NV. Safety and efficacy of rapidly administered (one hour) one gram of low molecular weight iron dextran (INFeD) for the treatment of iron deficient anemia. *Am J Hematol* 2011; 86: 860-862.30. Gisbert JP, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1299-1307.
29. AGHDASSI E, CARRIER J, CULLEN J, TISCHLER M, ALLARD JP. Effect of iron supplementation on oxidative stress and intestinal inflammation in rats with acute colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1088-1094.
30. LUDWIG H, VAN BELLE S, BARRETT-LEE P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293-2306.
31. RODGERS GM. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology: cancer and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 628-653.
32. AAPRO M, ÖSTERBOR A, GASCON P, LUDWIG H, BEGUIN Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of iv iron. *Ann Oncol* 2012; 23: 1954-1962.
33. GAFTER-GVILI A, ROZEN-ZVI B, VIDAL L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of cancer-related anemia – systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2013; 52: 18-29.
34. GROENVELD HF, JANUZZI JL, DAMMAN K, et al. Anemia and mortality in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2008; 52: 818-827.
35. SHAH R, AGARWAL AK. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts. *Clin Intervent Aging* 2013; 8: 111-122.
36. ANKER SD, COMIN COLET J, FILIPPATOS G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. FAIR-HF Trial Investigators. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448.
37. KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 288.
38. 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: C007857.
39. AARTS EO, VAN WAGENINGEN B, JANSSEN IMC, BERENDS FJ. Prevalence of anemia and related deficiencies in the first year following laparoscopic gastric bypass for morbid obesity. *J Obes* 2012; 2012: 193705.
40. GESQUIERE I, LANNOO M, AUGUSTIJNS P, MATTHYS C, VAN DER SCHUEREN B, FOULON V. Iron deficiency after Roux-en-Y gastric bypass: insufficient iron absorption from oral iron supplements. *Obes Surg* 2013; 24: 56-61.
41. MECHANICK JL, KUSHNER RF, SUGERMAN HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic and nonsurgical support of the bariatric surgery patients. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 Suppl 1: S1-S70.
42. DEFILIPP Z, LISTER J, GAGNE D, SHADDUCK RK, PRENDERGAST L, KENNEDY M. Intravenous iron replacement for persistent iron deficiency anemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2012; 9: 129-132.