

Geneesmiddelmonografie IJzer

Doel

Doel van dit document is om voor ijzer te onderbouwen in welke situaties enterale toediening een goed alternatief is voor intraveneuze (i.v.) toediening. Daarvoor is relevante (wetenschappelijke) informatie samengebracht. Enterale toediening is vaak duurzamer, veiliger, patiëntvriendelijker en goedkoper. Algemene achtergrondinformatie over de voordelen van enteraal toedienen is te vinden in de Leidraad 'liever enterale dan parenterale therapie'.

Disclaimer: IJzer wordt in zijn algemeenheid parenteraal gegeven voor indicaties waarbij oraal geen optie is. Toch is deze monografie geschreven om richting te geven in situaties waarbij beide toedienroutes een optie zijn. Daarnaast worden er in de parenteraal toegediende ijzerformuleringen verschillende ijzerverbindingen gebruikt. Het is niet bekend welke formulering de minste milieubelasting met zich meebrengt tijdens de productie.

Beschikbare formuleringen

IJzer is beschikbaar als tablet en suspensie (ferrofumaraat) en als i.v. vloeistof in diverse zoutvormen. Kijk in het Farmacotherapeutisch Kompas of de KNMP Kennisbank voor de actuele beschikbare formuleringen [1,2].

Mogelijkheid bewerken van orale formulering en toediening via sonde

Ferrofumaraat tabletten kunnen in principe worden bewerkt en door het eten of via de sonde worden toegediend. Bij toediening via de sonde heeft het de voorkeur om de tablet uiteen te laten vallen in een spuit met water om verlies van werkzame stof en blootstelling te voorkomen. Zie ook het lokale Handboek Enteralia/Oralia en op de KNMP Kennisbank [3].

Ferrofumaraat suspensie kan toegediend worden via de sonde. Voor gebruik de suspensie verdunnen met een gelijke hoeveelheid water en mengen tot homogeen [4].

Ferrofumaraat niet geven door een sonde die eindigt in het jejunum vanwege de beperkte opname van ijzer in het jejunum [3,4].

Bij bolus-/intermitterende voeding het geneesmiddel 0,5 uur voor de voeding toedienen [3,4].

Bij continue voeding de voeding 1 uur voor ferrofumaraat stoppen en 0,5 uur na ferrofumaraat hervatten [3,4].

Patiëntspecifieke factoren waarbij enterale toediening gecontra-indiceerd is

I.v.-toediening heeft over het algemeen de voorkeur bij een niets per os beleid, slikproblemen of verminderd bewustzijn zonder sonde. Daarnaast ook bij aantoonbare maagretentie of maaghevel, ernstige reflux, aanhoudend braken of ernstige misselijkheid, ileus met partiele obstructie of ontstekingen van het maagdarmkanaal zoals bij Crohn/colitis.

Ferrofumaraat tabletten zijn gecontra-indiceerd bij slokdarmstenose vanwege risico op verergering van de aandoening, oesofageale ulcera en oesofagitis; gekozen kan worden voor de orale suspensie [1].

Bij obesitas met een BMI vanaf 40 kg/m² lijkt de absorptie van ferrofumaraat verminderd te zijn; aanpassing van de dosering is echter niet noodzakelijk [1].

Na bariatrische chirurgie is de absorptie van ferrofumaraat mogelijk verminderd; aanpassing van de dosering is echter niet noodzakelijk [1].

Farmacokinetische en farmacodynamische overwegingen

Biologische beschikbaarheid

De biologische beschikbaarheid van ferrofumaraat is afhankelijk van de ijzerbehoefte van het lichaam. De absorptie van ferrofumaraat bij een ijzertekort is aanvankelijk 50-60%, maar zal gedurende de behandeling afnemen tot 10-15%. Ferrofumaraat wordt na orale toediening geabsorbeerd in de dunne darm, voornamelijk in het duodenum en het eerste deel van het jejunum [1].

Tijd tot maximale concentratie (T_{max}) per toedieningsroute

- T_{max} oraal: 2-4 uur [5]

Het belangrijkste gevolg van ijzerdeficiëntie is ijzergebreksanemie (ferriprievae anemie), dit uit zich in een verlaagd Hb [6].

Bij adequate dosering, inname en resorptie stijgt het Hb gemiddeld met $\geq 0,5$ mmol/l per week bij orale inname. 4 weken na start van oraal ferrofumaraat dient het Hb gecontroleerd te worden, en vervolgens weer op het moment dat het Hb volgens verwachting normaal zal zijn. Na het bereiken van een normale Hb-concentratie dient het oraal ferrofumaraat nog 8-12 weken gecontinueerd te worden. De dosering kan de helft zijn van de dosis die in eerste instantie werd gebruikt [7].

Indicaties waarbij het effect van het geneesmiddel direct na toedienen moet intreden

Behandeling met parenterale ijzerzouten (i.m. of i.v.) dient alleen te worden overwogen als orale toediening niet mogelijk is, niet wordt verdragen of onvoldoende effectief is gebleken [6].

Enkele voorbeelden waarbij parenterale toediening de voorkeur kan hebben boven orale toediening zijn [8,9,10]:

- Slechte therapietrouw
- Uitblijven van effectiviteit bij oraal ijzersuppletie
- Gastro-intestinale bijwerkingen door oraal ijzer
- Situaties waarbij snelle correctie van ijzer noodzakelijk is (ernstige anemie, preoperatieve patiënten, aanhoudend bloedverlies)
- Anatomische condities waardoor de absorptie van oraal ijzer verminderd is en parenterale ijzerzouten dus mogelijk effectiever zijn.
- Fysiologische condities (chronische inflammatie) waardoor de absorptie van oraal ijzer verminderd is en parenterale ijzerzouten dus mogelijk effectiever zijn. Voorbeelden hiervan zijn dialyseafhankelijke nierinsufficiëntie, hartfalen of inflammatoire darmziektes.

I.v. ijzersuppletie heeft de voorkeur boven i.m. ijzersuppletie. I.m. ijzersuppletie kan leiden tot pijn op de injectieplaats, matige absorptie van ijzer en het risico op permanente huidverkleuring [9].

Interacties op absorptieniveau

- Voedsel vermindert de absorptie van ferrofumaraat [1].
- Koffie thee en melk verminderen de absorptie van ferrofumaraat [7].
- Antacida, calcium en magnesium verminderen de absorptie van oraal toegediend ferrofumaraat. Ferrofumaraat moet 2 uur vóór of 4 uur na een antacidum, calcium of magnesium worden ingenomen [1].
- Lanthaancarbonaat en natriumwaterstofcarbonaat verminderen de absorptie van oraal toegediend ferrofumaraat. Ferrofumaraat moet 2 uur vóór of 4 uur na lanthaancarbonaat of natriumwaterstofcarbonaat worden ingenomen [1].
- Vitamine C bevordert de absorptie van oraal toegediend ferrofumaraat [10].

Bijzonderheden

- Ferrosulfaat tabletten met gereguleerde afgifte hebben geen voorkeur boven ferrofumaraat tabletten, gezien de nadelen: meer interacties, hogere kosten, slechtere opname in de darm, risico op darmobstructie door ophoping van plastic tabletmatrix en uitscheiding van plastic tabletmatrix via feces in het afvalwater [6,7].
- Ferrosulfaat drank en ferrochloride drank hebben geen voorkeur boven ferrofumaraat suspensie (hogere kosten) [7].
- Ferrogluconaat bruistabletten hebben geen voorkeur boven ferrofumaraat tabletten (bruistabletten geven vaker tandverkleuring, hogere kosten) [7].
- Er is ruime ervaring met het gebruik van orale ijzerpreparaten gedurende de gehele zwangerschap. Deze orale preparaten zijn het “meest veilig”. Over parenterale toediening van ijzerpreparaten in het eerste trimester zijn weinig gegevens bekend en wordt daarom bij voorkeur vermeden in het eerste trimester. In het 2^e en 3^e trimester kunnen parenterale ijzerpreparaten wel gegeven worden bij strikte noodzaak (“waarschijnlijk veilig”). Van specifiek parenteraal toegediend ijzer(iii) isomaltoside-1000 zijn onvoldoende gegevens bekend, waardoor dit het beste vermeden kan worden gedurende de gehele zwangerschap [11].
- Parenteraal en oraal ijzer kunnen veilig gegeven worden tijdens de lactatie [12].

Samenvatting van relevante literatuur

Algemene populatie [13]

Bij een observationele studie (n=100) steeg het Hb na orale toediening van 6,45 g/dL naar 8,84 g/dL (dag 14) en 9,69 g/dL (dag 28), terwijl het ferritine toenam van 8,3 mcg/L naar 33,8 mcg/L (dag 14) en 43,61 mcg/L (dag 28). Bij i.v. toediening steeg het Hb van 6,34 g/dL naar 10,52 g/dL (dag 14) en 11,66 g/dL (dag 28), en het ferritine van 8,23 mcg/L naar 148,23 mcg/L (dag 14) en 115,76 mcg/L (dag 28). In deze studie werden minder bijwerkingen gezien bij i.v. toediening dan bij p.o..

Postpartum [14, 15]

In een RCT (n=44) bij vrouwen met een postpartum anemie (Hb <9 g/dL, ferritine <15 mcg/L) was het Hb significant hoger bij i.v. toediening ten opzichte van p.o. op dag 5 (9,9 g/dL v.s. 7,9 g/dL), dag 14 (11,1 g/dL v.s. 9,0 g/dL) maar niet op dag 40 (11,5 g/dL v.s. 11,2 g/dL). Het ferritine was significant hoger bij i.v. toediening dan bij p.o. op dag 5 (48,0 mcg/L v.s. 12,0 mcg/L), dag 14 (37,9 mcg/L v.s. 16,0 mcg/L) en dag 40 (42,2 mcg/L v.s. 15,0 mcg/L).

In een vergelijkbare studie (n=104) werd bij postpartum anemie i.v. of p.o. ijzer gesuppleerd. Aan het eind van de studieperiode (dag 28) was bij i.v. toediening het Hb met gemiddeld 4,6 g/dL gestegen en

het ferritine met 105 mcg/L gestegen. Bij de orale toediening steeg het Hb gemiddeld met 2,3 g/dL en het ferritine met 68 mcg/L.

Zwangerschap [16]

Bij een prospectieve open-label studie zijn 50 vrouwen geïncludeerd die 6 maanden zwanger waren. In zowel de i.v. groep als de p.o. groep steeg het Hb naar vergelijkbare hoogte op dag 30. Het ferritine gehalte was wel significant hoger in de i.v. groep ten opzichte van de p.o. groep.

Nierinsufficiëntie [17, 18, 19].

In de FIND-CKD-studie werden 626 patiënten geïncludeerd met niet-dialyseafhankelijke nierinsufficiëntie. Bij i.v. behandeling werd relatief minder vaak gestart met een ander soort anemie-behandeling ten opzichte van p.o. behandeling (HR: 0,65. CI: 0.44-0.95). Bijwerkingen tussen de groepen waren vergelijkbaar.

Aan de andere kant werd bij de REVOKE studie (n=136) een poging gedaan om verschil in nierfunctieafname aan te tonen bij i.v. ijzersuppletie ten opzichte van p.o. Een verschil werd niet aangetoond, wel zag men meer ernstige bijwerkingen bij de i.v. groep.

Bij een meta-analyse werden 2369 patiënten geïncludeerd met nierinsufficiëntie, waarvan 818 patiënten met dialyse. I.v. toediening werd met p.o. toediening vergeleken. Patiënten die met i.v. ijzer behandeld werden hadden vaker een Hb stijging van > 1 g/dL (RR: 1,61. CI: 1,39-1,87 zonder dialyse en RR: 2,14. CI: 1,68-2,72 met dialyse). Er was geen verschil in mortaliteit of ernstige bijwerkingen. Bij de i.v. ijzer groep trad vaker hypotensie op (RR: 3,71. CI: 1,74-7,94), terwijl gastro-intestinale bijwerkingen (RR 0,43. CI: 0.28-0.67) minder vaak voorkwamen. Deze meta-analyse beveelt standaard i.v. toediening aan bij dialyse en geeft de voorkeur aan voor i.v. toediening bij nierinsufficiëntie zonder dialyse.

Hartfalen [20]

Zo ver bekend ontbreken studies die i.v. met p.o. toediening van ijzer direct met elkaar vergelijken bij hartfalen. Verschillende meta-analyses, waaronder een vrij recente, spreken echter de voorkeur uit voor i.v. toediening. I.v. toediening zorgt namelijk voor een verhoging van het ferritine, verhoging van de 6-minutenwandelfstand-test en een verlaging van het risico op ziekenhuisopnames ten opzichte van placebo. Dit effect is niet aangetoond voor p.o. toediening. Meer onderzoek is nodig naar een directe vergelijking van i.v. toediening met p.o. bij deze subgroep.

IBD [21]

Een meta-analyse met 694 patiënten met IBD liet zien dat i.v. ijzertoesdiening vaker leidde tot een Hb-stijging van $\geq 2,0$ g/dL dan p.o. toediening (OR 1,57. CI: 1,13-2,18). Bij i.v. toediening beëindigden patiënten de behandeling minder vaak vanwege bijwerkingen (OR 0,27. CI: 0,13-0,59) en traden ook minder bijwerkingen op. Ernstige bijwerkingen kwamen daarentegen juist vaker voor bij i.v. toediening (OR: 4,57. CI: 1,11-18,8).

Conclusie

In principe heeft orale toediening van ijzer de voorkeur boven i.v. toediening. I.v. toediening heeft de voorkeur wanneer een snellere Hb-stijging gewenst is en wanneer orale toediening niet mogelijk is, niet wordt verdragen of niet effectief is gebleken.

Bronnen

- [1] KNMP Kennisbank [Internet]. IM: Ferrofumaraat. KNMP; Beschikbaar via: [Ferrofumaraat | KNMP Kennisbank](#)
- [2] Farmacotherapeutisch Kompas [Internet]. Ferrofumaraat. Zorginstituut Nederland; Beschikbaar via: [ferrofumaraat](#)
- [3] KNMP Kennisbank [Internet]. Oralia VTGM: Ferrofumaraat filmomhulde tablet 100 mg; 200 mg. KNMP; Beschikbaar via: [Ferrofumaraat filmomhulde tablet 100 mg; 200 mg | KNMP Kennisbank](#).
- [4] KNMP Kennisbank [Internet]. Oralia VTGM: Ferrofumaraat suspensie 20 mg/ml. KNMP; Beschikbaar via: [Ferrofumaraat suspensie 20 mg/ml | KNMP Kennisbank](#).
- [5] Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum [Internet]. NVIC: IJzer 2+ uit ferroverbindingen. UMCU; Beschikbaar via: [IJzer 2+ uit ferroverbindingen - Vergiftigingen.info](#).
- [6] KNMP Kennisbank. [Internet]. IJzerzouten. KNMP; Beschikbaar via: [MINERALEN | KNMP Kennisbank](#).
- [7] NHG-Richtlijnen [Internet]. Anemie. NHG; Beschikbaar via: [Anemie | NHG-Richtlijnen](#).
- [8] UpToDate [Internet]. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. WoltersKluwerHealth; Beschikbaar via: [Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults - UpToDate](#)
- [9] Lucas S, Garg M. Intravenous iron: an update. Intern Med J. 2024 Jan;54(1):26-34.
- [10] Van Heek J, Swinkels DW, Rennings AJM, Kramers K, de Wit HAJM. Suppletie van ijzer bij ijzergebreksanemie Ned Tijdschr Geneesk. 2019;163:D3674
- [11] Bijwerkingencentrum Lareb [Internet]. Middelen bij bloedarmoede tijdens de zwangerschap. Lareb; Beschikbaar via: [Middelen bij bloedarmoede tijdens de zwangerschap](#).
- [12] Bijwerkingencentrum Lareb [Internet]. Middelen bij bloedarmoede tijdens de borstvoedingsperiode. Lareb; Beschikbaar via: [Middelen bij bloedarmoede tijdens de borstvoedingsperiode](#)
- [13] Das SN, Devi A, Mohanta BB, Choudhury A, Swain A, Thatoi PK. Oral versus intravenous iron therapy in iron deficiency anemia: An observational study. J Family Med Prim Care. 2020 Jul 30;9(7):3619-3622.
- [14] Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. BJOG. 2006 Nov;113(11):1248-52.
- [15] Giannoulis C, Daniilidis A, Tantanasis T, Dinas K, Tzafettas J. Intravenous administration of iron sucrose for treating anemia in postpartum women. Hippokratia. 2009 Jan;13(1):38-40.
- [16] Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka NE, Legagneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route. Am J Obstet Gynecol. 2002 Mar;186(3):518-22.
- [17] Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, Roubert B, Nolen JG, Roger SD; FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. Nephrol Dial Transplant. 2014 Nov;29(11):2075-84.
- [18] Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. Kidney Int. 2015 Oct;88(4):905-14.
- [19] Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016 Nov;68(5):677-690.
- [20] R Mizori, E Watkinson, M T Ahmad, M Ijaz, M Ahmad, J Bray, Efficacy of intravenous and oral iron replacement therapies in heart failure: a network meta-analysis, European Heart Journal, Volume 46, ehaf784.1457.
- [21] Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Tsantes A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Intravenous

Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine*. 2016 Jan;95(2):e2308.

Auteurs en versie

Auteur: Pjotr Temme, AIOS ziekenhuisfarmacie Meander Medisch Centrum.

Reviewer: Milly Attema, ziekenhuisapotheker Meander Medisch Centrum.