

IJzergebreksanemie

Auteur: N.Dors, Albertine Donker

Datum: juli 2019

Inleiding

Wereldwijd zijn meer dan 2 biljoen mensen ijzerdeficiënt en ijzergebrek is dan ook verreweg de meest voorkomende oorzaak van anemie.¹ Peuters, adolescenten, menstruerende meisjes/vrouwen en zwangeren hebben een extra risico op het ontwikkelen van een ijzertekort door een fysiologisch verhoogde ijzerbehoefte ten gevolge van een snelle groei en/of ijzerverlies. Recent Nederlands onderzoek toont aan dat ijzergebrek en ijzergebreksanemie voorkomen bij respectievelijk 18,8% en 8,5% van de gezonde peuters, waarbij het gebruik van flesvoeding en het bezoeken van een crèche geassocieerd zijn met een lagere prevalentie van ijzergebrek. Een hoge inname van koemelk is juist geassocieerd met een hogere prevalentie van ijzergebrek. Van de adolescenten heeft 10% een ijzertekort en 2% een ijzergebreksanemie.²

Prematuren en dysmaturen ten gevolge van placenta insufficiëntie vormen eveneens een risicogroep vanwege een verminderd transplacentair ijzertransport tijdens de zwangerschap van moeder naar foetus. Naast bovengenoemde leeftijds- en sekse afhankelijke factoren kunnen onderliggende aandoeningen resulteren in een ijzergebrek en ijzergebreksanemie, met name problemen van de tractus digestivus die leiden tot chronisch bloedverlies (bijv. Meckel's divertikel) of malabsorptie (bijv. coeliakie).¹

IJzergebreksanemie kan veel negatieve gevolgen hebben op lichamelijk, psychisch en sociaal gebied. Bovendien zijn er ook aanwijzingen voor niet-hematologische gevolgen van ijzergebrek op de kinderleeftijd zoals een vertraagde psychomotore ontwikkeling. Adequate diagnostiek en tijdige behandeling van ijzergebreksanemie op de kinderleeftijd zijn dan ook van groot belang.³

Pathofysiologie

IJzer is een essentieel bestanddeel van hemoglobine in de rode bloedcellen en myoglobine in de spieren, welke samen ongeveer 60% van het totale lichaamsijzer bevatten. IJzer is ook nodig voor verschillende enzymatische processen, voor de DNA synthese en voor het adequaat functioneren van de mitochondriën. In de dagelijkse ijzerbehoefte wordt voor het grootste gedeelte voorzien door het recyclen van ijzer uit de macrofagen, afkomstig van te gronde gegane erythrocyten. Slechts een geringe hoeveelheid ijzer (1-2 mg/dag bij een volwassene) wordt verkregen via de duodenocyt, als aanvulling op het dagelijkse verlies via desquamatie van huid- en darmcellen en menstrueel bloedverlies. Ook kan ijzer vrijgemaakt

worden uit de voorraden in de hepatocyt. Omdat het lichaam niet beschikt over routes om ijzer actief uit te scheiden, dienen vraag en aanbod goed op elkaar afgestemd te zijn. Het hormoon hepcidine speelt hierin een cruciale rol. Hepcidine vermindert zowel de opname van ijzer uit de duodenocyt als de afgifte van ijzer vanuit de macrofagen, waardoor er minder ijzer beschikbaar komt voor o.a. de erythropoïese. Onder fysiologische omstandigheden vindt er een *downregulatie* plaats van de hepcidine expressie in het geval van een ijzertekort, hypoxie of een toegenomen erythropoïese, waardoor de ijzerpoorten in de duodenocyt en macrofaag maximaal opengaan. Bij hoge ijzerconcentraties in het bloed en in de lever, maar ook bij inflammatie, gebeurt het omgekeerde; de hepcidin expressie neemt toe waardoor de ijzerpoorten op slot gaan.⁴

Verschillende fysiologische en pathofysiologische condities kunnen een ijzergebrek en uiteindelijk een ijzergebreksanemie bij kinderen veroorzaken. Zoals boven beschreven zijn pre/dysmaturen, peuters, adolescenten en menstruerende meisjes *at risk* vanwege een relatief verhoogde ijzerbehoefte bij snelle groei en tevens menstrueel bloedverlies in de laatstgenoemde groep. De ijzerbehoefte van zuigelingen, peuters en prepuberale kinderen is rond de 8 mg per dag, bij adolescenten is dit 11-15 mg per dag (slechts 10% van het ingenomen ijzer wordt daadwerkelijk opgenomen door de darm, dus 0.8-1,5 mg/dag).⁵ Er is op de kinderleeftijd een gerede kans dat de ijzer *intake* niet afdoende is om aan de grote ijzerbehoefte te voldoen, zeker als er een strikt vegetarisch of veganistisch dieet wordt gevolgd. Ook kunnen bepaalde bestanddelen van het dieet de ijzer *uptake* door de darm zowel positief als negatief beïnvloeden. Zo stimuleert vitamine C de opname van ijzer vanuit de darm, terwijl calcium bevattende voedingsmiddelen zoals melk de ijzeropname juist remmen.

Behalve van een *mismatch* tussen ijzeropname en verbruik kan ook bloedverlies en malabsorptie resulteren in een ijzergebrek. Ook kan er sprake zijn van een combinatie van factoren, zoals bijvoorbeeld een anemie van de chronische ziekte gecombineerd met een ijzertekort door verlies en/of malabsorptie en/of onvoldoende *intake*, zoals bijvoorbeeld bij M. Crohn. Een aparte groep vormt de ijzergebreksanemie door een genetische oorzaak. Voorafgaand aan een ijzergebreksanemie nemen eerst de ijzervoorraden van het lichaam af. Bij een aanhoudend ijzergebrek ontstaat uiteindelijk een ijzergebreksanemie.

Behalve een absoluut ijzertekort kan er ook sprake zijn van een ijzerverdelingsstoornis, waarbij het ijzer niet adequaat wordt gemobiliseerd vanuit de voorraden ten gevolge van een hoog hepcidine, en de erytroblasten over onvoldoende ijzer beschikken voor de erythropoïese. Dit wordt gezien bij de anemie van de chronische ziekte.

Klinische verschijnselen

De symptomen van ijzergebreksanemie zijn sterk afhankelijk van de leeftijd van het kind, de ernst van de anemie, de eventuele aanwezigheid van morbiditeit en de snelheid waarmee de anemie is ontstaan. Als de anemie zeer langzaam tot stand komt, kan het lichaam zich aanpassen door het naar rechts verschuiven van de O₂-Hb-dissociatiecurve waardoor de zuurstofafgifte aan de weefsels verbetert. Wanneer daarentegen de anemie zeer ernstig is of in korte tijd is ontstaan, zoals bij groot bloedverlies, kan dat op zeer korte termijn leiden tot cardiovasculaire complicaties.

Algemene symptomen van een ijzergebrek, passend bij de anemie, zijn vermoeidheid, verminderde inspanningstolerantie, hoofdpijn, concentratieproblemen, en bleekheid van huid en slijmvliezen.

De meest gebruikelijke manifestatie van een ijzerdeficiëntie is een anemie, echter meerdere effecten op verschillende weefsels, organen en orgaansystemen zijn beschreven, zoals afwijkingen van haren (droog, breekbaar haar, alopecia), nagels (koilonychia) en tong (atrofische glossitis).³ Mogelijk irreversibele negatieve effecten worden genoemd op de ontwikkeling van het brein bij kinderen die op jonge leeftijd (< 2 jaar), tijdens een kritische periode van de hersenontwikkeling, ijzerdeficiënt zijn. Tevens is er een associatie tussen het voorkomen van een ijzergebrek en koortsconvulsies, pica, breath holding spells en restless leg syndrome. Ook zijn er aanwijzingen dat een tekort aan lichaamsijzer een nadelige heeft op het functioneren van het afweersysteem.⁶

Diagnostiek

Voor het stellen van de diagnose ijzergebreksanemie zijn meerdere parameters van belang. (Zie tabel 2). Wanneer de vraag naar ijzer de *intake* overschrijdt of wanneer er sprake is van bloedverlies, zal er eerst een ijzertekort ontstaan, zich uitend in een laag serum ferritine. Vervolgens ontstaat een laag serum ijzer en neemt de ijzerbindingscapaciteit in het serum toe (serum transferrine stijgt) waardoor de transferrine saturatie daalt. Als deze situatie aanhoudt, raakt de haemsynthese verstoord door een tekort aan ijzer en ontstaan verhoogde vrije protoporphyrines (die kunnen binden met zink, zgn zink protoporphyrine, ZPP). Uiteindelijk worden de rode bloedcellen kleiner (verlaging MCV) en ontstaan er morfologische afwijkingen aan de rode bloedcellen (anisocytose, poikilocytose), wat zich vertaalt in een hogere red cell distribution width (RDW)), het hemoglobinegehalte daalt. Kenmerkend bij een ijzergebreksanemie is het lage reticulocytengetal ten opzichte van het hemoglobine. Soms is er ook sprake van een neutropenie en/of een trombocytose danwel trombocytopenie. Bij de anemie van de chronische ziekte, waarbij er sprake is van een ijzerverdelingsstoornis ten gevolge van een verhoogd hepcidine, is het serum ferritine juist hoog.

Hepcidine

Hepcidin is het centrale regulerende molecuul van de systemische ijzer homeostase. Het is

een 25-aminozuur peptide hormoon dat hoofdzakelijk wordt geproduceerd en afgescheiden door de hepatocyten en door de nieren wordt uitgescheiden. Door te binden aan de cellulaire ijzer exporter ferroportin en daarmee de internalisatie en degradatie hiervan te bewerkstelligen, reguleert hepcidin de ijzerpoorten van het lichaam. Een hoog hepcidine zorgt voor een laag ferroportin, waardoor er weinig ijzer wordt opgenomen vanuit de dunne darm en de afgifte van ijzer vanuit de macrofaag naar de erythroblast beperkt is. Andersom zorgt een laag hepcidine voor een hoog ferroportin met ijzerpoorten die maximaal open staan, zodat het ijzer vrijelijk door de dunne darm kan worden opgenomen en vanuit de macrofagen worden afgegeven aan het beenmerg. Verschillende fysiologische en pathofysiologische processen sturen de produktie van hepcidine. IJzergebrek, hypoxie en een toegenomen erythropoietische activiteit bij ziekten met een ineffectieve erythropoiese verlagen de hepcidine expressie waardoor er ijzer beschikbaar komt via de darm en de macrofagen. Voorbeelden van anemieën met een ineffectieve erythropoiese zijn bijvoorbeeld bèta thalassemie major, thalassemie intermedia, ernstige alfa thalassemie/HBH ziekte en sikkelcelziekte, waarbij er sprake is van hemolyse en een verkorte levensduur van de erythrocyten. IJzeroverschot en inflammatie verhogen juist de hepcidinespiegels resulterend in een beperkte ijzeropname door de darm en ijzersequestratie in de macrofagen. Dit fenomeen speelt een rol bij de Anemie van de chronische ziekte (ACD).⁷

Men dient zich te realiseren dat ijzergebrek en ijzergebreksanemie geen diagnoses zijn maar symptomen. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoogde fysiologische behoefte (zie tabel 1). Leeftijd en geslacht zijn immers bepalend voor het risico op het ontwikkelen van een ijzergebreksanemie. Zo hebben peuters en adolescenten een hoge ijzerbehoefte door de snelle groei terwijl de inname van ijzer door gedragsmatige factoren vaak juist te wensen over laat. Menstruerende meisjes en vrouwen verliezen ijzer wat eveneens resulteert in een grotere ijzerbehoefte. Indien het ijzergebrek of de ijzergebreksanemie verklaard kunnen worden met een fysiologisch verhoogde vraag kan aanvullende diagnostiek achterwege gelaten worden. In alle andere gevallen is aanvullende diagnostiek naar onderliggende aandoeningen die gepaard gaat met ijzertekort (zie tabel 1) geïndiceerd.

Als oraal ijzer goed opgenomen kan worden, maar er toch een persisterend ijzergebrek is, kan er sprake zijn van een compliance probleem. Indien getwijfeld wordt aan de compliance voor ijzersuppletie, is het een optie om ijzer gecontroleerd toe te dienen onder toezicht op de polikliniek (eenmaal daags, in combinatie met vitamine C of sinaasappelsap en niet met thee en melk).

Als oraal ijzer niet goed opgenomen wordt, kan er sprake zijn van malabsorptie (zie boven) of van IRIDA.

Indien ijzersuppletie niet het gewenste effect heeft, kan een ijzerbelastingstest overwogen worden. Hierbij wordt voorafgaand aan en na orale toediening van 10 mg/kg elementair ijzer de waarde van ferritine en serum ijzer bepaald. Bij een goede oploop van het ijzer is een opnameprobleem onwaarschijnlijk.

Een orale ijzerbelastingstest:

1. Patiënt komt 's ochtends nuchter op de dagbehandeling.
2. Op t=0 bloedafname voor ijzer, ferritine, transferrine en transferrine verzadiging
3. Orale inname 6 mg/kg ferrofumaraat (niet met melk of thee)
4. Na 2 uur bloedafname voor serumijzer.

Bij een oploop van het serumijzer met meer dan 50 $\mu\text{mol/l}$ is er een goede ijzerabsorptie.

Indien de oploop minder dan 20 $\mu\text{mol/l}$ is, is sprake van malabsorptie. Tussen de 20 en 50 $\mu\text{mol/l}$ is de test niet conclusief.

Therapie

Orale ijzerpreparaten zijn de gouden standaard voor de behandeling van ijzergebreksanemie. Het lage serum hepcidine bevordert immers een adequate resorptie van ijzer vanuit de darm (zie pathofysiologie). In Nederland zijn ferrochloride drank, ferrofumaraat suspensie en ferrofumaraat tabletten geregistreerd voor de behandeling van ijzergebreksanemie bij kinderen. De huidige aanbevolen dosis is 3 mg elementair Fe/kg/dag, verdeeld over 3 giften. Bij volwassenen lijkt een minder frequente en lagere dosering te zorgen voor een betere ijzeropname in de darm en minder bijwerkingen (zie hieronder). Daarom wordt tegenwoordig ook bij kinderen 1x daags 1 mg elementair Fe/kg/dag geadviseerd (maximaal eenmaal daags 60 mg). Voor een optimale resorptie dient het ijzerpreparaat zoveel mogelijk tussen de maaltijden in te worden toegediend, liefst met vitamine C bevattende dranken of voedingsmiddelen en in ieder geval niet met melkproducten. Na 72 uur wordt een oploop van het reticulocytengetal gezien en na 1 maand hoort het Hb gestegen te zijn met 0,6 tot 1,2 mmol/l.^{8,9} Als het Hb niet stijgt, moeten andere oorzaken van een microcytaire hypochrome anemie overwogen worden zoals bijvoorbeeld een hemoglobinopathie, een anemie van de chronische ziekte of zeldzame erfelijke anemieën. Bij een aanhoudend ijzergebrek is het belangrijk aandacht te besteden aan de therapietrouw en de wijze van inname van het ijzer. Een persisterende ijzerdeficiëntie ondanks adequate inname van het orale ijzerpreparaat,

evenals een frequent recidiverend ijzertekort, is verdacht voor een onderliggende aandoening (zie tabel 1)

De meest voorkomende bijwerkingen van orale ijzertherapie zijn buikpijn, obstipatie en diarree. Deze klachten worden waarschijnlijk veroorzaakt door niet-geabsorbeerd ijzer in het colon, wat oxiderend werkt op de mucosa. In Afrikaanse kinderen die behandeld werden met oraal ijzer werd bovendien een pathogene verandering van de darmflora waargenomen ten nadele van gunstige Lactobacillen en ten faveure van potentieel pathogene Enterobacteriae.¹⁰

Vanwege deze nadelige effecten van oraal ijzer is de gedachte ontstaan dat een lagere dosis wellicht minder bijwerkingen geeft met een vergelijkbare opbrengst. Bovendien lijkt hoog en frequent per dag doseren een negatief effect te hebben op de resorptie van het ijzer door de darm. In een studie bij 54 jonge, niet-anemische vrouwen met een ijzergebrek bleek dat een ijzerdosering van meer dan 60 mg elementair ijzer resulteerde in een significante stijging van het serum hepcidine met als gevolg een verminderde resorptie van de daaropvolgende giften ijzer. Een doseringsregime met lagere doses en grotere intervallen tussen 2 giften (48 uur) waren geassocieerd met een betere ijzeropname door de darm.¹⁰ Voor volwassenen zijn op basis van deze studies de aanbevelingen aangepast.¹¹ Het lijkt zinvol om ook voor kinderen dit doseringsschema aan te houden (maximaal 60 mg, eenmaal daags).

Als oraal ijzer toedienen niet mogelijk is of niet het gewenste effect heeft, kan intraveneus ijzer overwogen worden. Voor indicaties intraveneus ijzer bij kinderen, zie tabel 3.¹¹

In Nederland is alleen ferroxidesaccharaat/Venofer® geregistreerd voor kinderen.

Voor het berekenen van de benodigde dosis intraveneus ijzer wordt de Ganzoni formulie geadviseerd.¹²

Ganzoni formule: $[\text{Lichaamsgewicht (kg)} (\text{streef Hb-actueel Hb in g/L}) \times 0.24] + \text{ijzerdepot(mg)}$, waarbij voor een kind < 35 kg 15 mg/kg wordt aanbevolen en voor een kind > 35 kg 500 mg

Let op: Hb moet omgerekend worden van mmol/l naar g/L, 1 mmol/l = 16 g/l Hb

Rekenvoorbeeld:

Kind van 30 kg met een actueel Hb van 4,7 mmol/l (75 g/l) en een streef Hb van 8 mmol/l (130 g/l) heeft een ijzertekort van $[30 \times (130-75) \times 0,24] + (15 \times 30) = 846 \text{ mg}$

Ernstige acute bijwerkingen in de zin van levensbedreigende, anafylactische en anafylactoïde reacties worden met de huidige intraveneuze ijzerpreparaten niet meer beschreven.^{12,13,14} Over de mogelijke nadelige effecten op langere termijn met betrekking tot ijzerstapeling en mogelijk verhoogde kans op infecties door ijzeraccumulatie in de

macrofagen is nog weinig bekend.¹⁴ Terughoudendheid bij het toedienen van intraveneus ijzer is derhalve geboden.

Valkuilen

- IJzergebrek is geen diagnose! Denk aan onderliggende aandoeningen als het ijzergebrek en de ijzerebreksanemie niet verklaard kunnen worden met een fysiologisch verhoogde ijzerbehoefte.
- Denk bij een persisterende hypochrome microcytaire anemie aan andere oorzaken dan alleen een ijzergebrek, zoals hemoglobinopathie, anemie van de chronische ziekte, erfelijke anemie op basis van een ijzerstofwisselingsziekte of een opnameprobleem (coeliakie, *H. Pylori* infectie). Overleg laagdrempelig met een kinderhematoloog als ijzertherapie niet helpt, teveel ijzer kan immers leiden tot ijzerstapeling.
- Anemie van de chronische ziekte geeft een licht microcytaire/ normocytaire anemie met een laag serumijzer en een lage transferrineverzadiging. Het ferritine is echter in het algemeen verhoogd (acute fase eiwit). Let op: een ijzerebreksanemie en een anemie van de chronische ziekte kunnen ook samen voorkomen, hetgeen de diagnose soms kan bemoeilijken. Overleg laagdrempelig met een kinderhematoloog.
- Wanneer er sprake is van meerdere deficiënties, zoals een ijzergebrek in combinatie met een vitamine B12 tekort, kan het MCV normaal zijn. De RDW (Red Cell Distribution Width, maat voor de spreiding van de grootte van de erythrocyten) is dan verhoogd.
- IJzer in plasma is 's ochtends gemiddeld 30% hoger dan 's middags. Hoewel niet alle patiënten dit dagritme vertonen, is het voor een goede interpretatie van het ijzer in plasma zinvol om de bloedafname 's ochtends en nuchter te laten uitvoeren.

Trefwoorden

ijzerebrekanemie, reticulocyten index, hepcidine, oraal ijzer, intraveneus ijzer, Ganzoni formule

Websites

[www. voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl), doorklikken op Professionals, Factsheets, Aanbevelingen voor vitamines, mineralen en sporenelementen, zie ref 5⁵

[www. radboud-ironcenter.com](http://www.radboud-ironcenter.com)¹⁵

Literatuur

1. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *The New England journal of medicine*. 2015;373(5):485-486.
2. Uijterschout L. Iron deficiency in childhood. 2014.
3. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2015.
4. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-361.
5. Voedingscentrum.
6. Yadav D, Chandra J. Iron deficiency: beyond anemia. *Indian journal of pediatrics*. 2011;78(1):65-72.
7. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clinical chemistry*. 2011;57(12):1650-1669.
8. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *Indian journal of pediatrics*. 2015;82(6):558-564.
9. Schrier SL. So you know how to treat iron deficiency anemia. *Blood*. 2015;126(17):1971.
10. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981-1989.
11. Mantadakis E. Parenteral iron therapy in children with iron deficiency anemia. *World J Pediatr*. 2016;12(1):122-123.
12. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(1):11-16.
13. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. *The Journal of pediatrics*. 2017;180:212-216.
14. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood reviews*. 2017.
15. Swinkels DW. Radboud Iron Center.

Tabel 1. Oorzaken van ijzergebrek en ijzergebreksanemie op de kinderleeftijd^{1,3,16}

Oorzaak	Mechanisme	Voorbeeld
Fysiologisch	Verhoogde vraag ijzer	Snelle groei (zuigeling, adolescent), menstruatie, topsport
Omgeving	Verminderde inname ijzer	Armoede, ondervoeding, vegetarisch/veganistisch dieet
Pathologisch	Verminderde absorptie ijzer	Bariatrische chirurgie, <i>Helicobacter Pylori</i> infectie, atrofische gastritis, coeliakie, inflammatoire darmziekte, bacteriële overgroei Interactie met voedingsmiddelen zoals calcium, fyaten, oxalaten, flavonoïden
	Chronisch bloedverlies	<u>Gastro-intestinaal</u> : oesofagitis, gastritis, peptisch ulcus, inflammatoire darmziekte, hemorroïden, worminfecties <u>Uro-genitaal</u> : menorrhagie, intravasculaire hemolyse (paroxysmale nachtelijke hematurie), mars hemoglobinurie, mechanisme hartkleppen, microangiopathische hemolyse <u>Overig</u> : hemorragische teleangiectasia, chronische schistosomiasis, Munchhausen (by proxy), pulmonale hemosiderose
Medicamenteus		Glucocorticoïden, salycilaten, NSAID's, protonpomp remmers
Genetisch		Iron Refractory Iron Deficiency Anemia door <i>TMPRSS6</i> defects
IJzer restrictieve erythropoïese (+/- absoluut ijzertekort)		Behandeling met erythropoetine, Anemie van de Chronische Ziekte, nierfalen

Tabel 2. Laboratoriumparameters voor het bepalen van de ijzerstatus bij kinderen^{1,3,17}

Testen	Conditie		
Huidige testen	IJzergebrek	IJzergebreksanemie	Anemie van de chronische ziekte
IJzer	Laag	Laag	Laag
Transferrine saturatie	Laag - normaal	Laag	Laag - normaal
Transferrine	Normaal- hoog	Hoog	Normaal
IJzerbindingscapaciteit	Normaal - hoog	Hoog	Normaal
Ferritine	Laag	Laag	Hoog
Hemoglobine	Normaal	Laag	Laag
Reticulocytengetal	Normaal	Laag t.ov Hb	Laag t.o.v. Hb
Mean Corpuscular Volume (MCV)	Normaal	Laag	Laag - normaal
Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)	Normaal	Laag	Laag - normaal
Zink protoporfyrine (ZPP)	Normaal	Hoog	Laag -normaal
Mogelijke testen toekomst			
soluble Transferrin Receptor (sTfR)	Hoog	Hoog	Laag - normaal
Hepcidine	Laag	Sterk verlaagd	Hoog
Hemoglobine concentratie reticulocyten (retHb)	Laag	Laag	Laag

Tabel 3. Indicaties voor intraveneuze ijzertherapie^{1,12}

Onvermogen tot inname orale ijzerpreparaten	
---	--

Falen orale ijzertherapie	
	<i>Compliance</i> problemen Bijwerkingen (vooral gastro-intestinale bezwaren, vooral bij noodzaak tot langdurige ijzersuppletie)
Inadequate gastrointestinale ijzerresorptie	
	(nog) niet adequaat behandelde coeliakie
	Inflammatoire darmziekten
	Iron Refractory Iron Deficiency Anemia door <i>TMPRSS6</i> defect
Aanhoudend gastrointestinaal bloedverlies	
Noodzaak tot snelle correctie van ijzergebrek/ijzergebreksanemie	
Functioneel ijzertekort/ijzerverdelingsstoornis	Reumatoïde artritis
	Chronische nierziekten
Overig	Religieuze redenen: weigeren bloedtransfusie door ouders en/of patiënt, bijvoorbeeld bij Jehova getuigen

1. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *The New England journal of medicine*. 2015;373(5):485-486.
2. Uijterschout L. Iron deficiency in childhood. 2014.
3. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2015.
4. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-361.
5. Voedingscentrum.
6. Yadav D, Chandra J. Iron deficiency: beyond anemia. *Indian journal of pediatrics*. 2011;78(1):65-72.
7. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hcpidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clinical chemistry*. 2011;57(12):1650-1669.
8. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *Indian journal of pediatrics*. 2015;82(6):558-564.
9. Schrier SL. So you know how to treat iron deficiency anemia. *Blood*. 2015;126(17):1971.
10. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981-1989.
11. Mantadakis E. Parenteral iron therapy in children with iron deficiency anemia. *World J Pediatr*. 2016;12(1):122-123.

12. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(1):11-16.
13. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. *The Journal of pediatrics*. 2017;180:212-216.
14. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood reviews*. 2017.
15. Swinkels DW. Radboud Iron Center.
16. Siu KK, Li R, Lam SY. Unexplained childhood anaemia: idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*. 2015;21(2):172-174.
17. van Santen S, de Mast Q, Oosting JD, van Ede A, Swinkels DW, van der Ven AJ. Hematologic parameters predicting a response to oral iron therapy in chronic inflammation. *Haematologica*. 2014;99(9):e171-173.