

## Ijzergebreksanemie bij ouderen

**Auteurs:** Tuur Helsen, Etienne Joosten

### Samenvatting

Anemie komt frequent voor in de geriatrische populatie, voornamelijk bij geïnstitutionaliseerde en gehospitaliseerde ouderen. Bij een gehospitaliseerde geriatrische populatie zijn ijzer deficiënte anemie en anemie door chronische ziekte de meest voorkomende oorzaken. Voor de differentieeldiagnose is serumferritine-bepaling de meest gebruikte test, ondanks de lage sensitiviteit en matige specificiteit. Een beter begrip van de ijzerhomeostase leidt tot nieuwe diagnostische testen als serumhepcidine, serumtransferrinereceptor en hemoglobinegehalte in reticulocyten.

Het belang van een goede diagnostiek en behandeling is in deze populatie groot, gezien de correlatie van anemie met morbiditeit en mortaliteit. Anemie bij ouderen wordt meestal gedefinieerd als een hemoglobinewaarde (Hb) < 12 g/dl voor vrouwen en < 13 g/dl voor mannen, alhoewel er geen eensgezindheid bestaat over een standaard hemoglobinewaarde waaronder onderzoek naar onderliggende pathologie zeker moet gestart worden. Dit dient steeds in functie van de algemene toestand van de patiënt geëvalueerd te worden.

---

## Iron deficiency in the elderly

### Abstract

Anemia is a common diagnosis in the geriatric population, especially in institutionalized and hospitalized elderly. Most common etiologies for anemia in elderly people admitted to a geriatric ward are iron-deficiency anemia and anemia associated with chronic disease.

Determination of serum ferritin is the most used assay in the differential diagnosis, despite low sensitivity and moderate specificity. New insights into iron homeostasis lead to new diagnostic assays such as serum hepcidin, serum transferrin receptor and reticulocyte hemoglobin equivalent.

Importance of proper diagnosis and treatment for this population is large since there is a correlation between anemia and morbidity – mortality. Anemia is usually defined as hemoglobin less than 12 g/dl for women and less than 13 g/dl for men. There is no consensus for which hemoglobinvalue an investigation into underlying pathology is obligatory. This needs to be evaluated depending on functional condition of the patient.

---

**Kernwoorden:** anemie, ferritine, hepcidine, ijzerdeficiëntie, ouderen

---

**Keywords:** Anemia, Elderly, Ferritin, Hepcidin, Iron-deficiency

---

### Introductie

Anemie is een frequent voorkomende pathologie in de geriatrische populatie met een significante correlatie tussen de ernst van anemie en verminderde functionaliteit, kwetsbaarheid, vallen (en fractures), hospitalisatie, cognitieve achteruitgang, depressie en mortaliteit [ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ]. De oorzaak van anemie binnen de geriatrische populatie is vaak multifactorieel met ijzerdeficiënte anemie (IDA) en anemie bij chronische ziekte (ACZ) als meest prevalentie oorzaken, bij een geriatrische

gehospitaliseerde populatie respectievelijk 15 % en 35 % [ 8 , 9 ]. De diagnose van IDA, en de differentieeldiagnose met ACZ, is niet eenvoudig te stellen door de vage symptomatologie, multipathologie bij ouderen en de moeilijk interpreteerbare biochemische ijzerparameters. Het laatste decennium werd veel onderzoek verricht naar de fysiopathologie van de ijzerhomeostase, hetgeen leidde tot nieuwe diagnostische testen.

Bovendien staan de referentiewaarden voor de definitie van anemie in het algemeen en IDA in het bijzonder bij ouderen ter discussie. Dit artikel heeft tot doel een overzicht te bieden over de definitie van anemie bij ouderen, de optimale diagnostische strategie en behandelingsmogelijkheden van IDA. IDA is een belangrijke aandoening bij ouderen, niet alleen omwille van zijn prevalentie maar ook door het klinisch belang van de potentieel onderliggende aandoeningen (i. e. gastrointestinale ulcera en tumoren, arterioveneuze malformaties, ...). Hiervoor hebben we ons verdiept in de literatuur en geven we aanbevelingen op basis van de relevante artikelen uit onze literatuurstudie en onze expertise omtrent het onderwerp.

## Definitie

Anemie wordt meestal gedefinieerd als een hemoglobinewaarde  $< 12$  en  $< 13$  g/dl voor respectievelijk (niet zwangere pre- en postmenopauzale) vrouwen en mannen (WHO criteria) [ 10 ]. Deze referentiewaarden zijn gebaseerd op verschillende studies bij klinisch gezonde personen jonger dan 64 jaar. Men dient zich de vraag te stellen of deze WHO-criteria voor anemie automatisch extrapolieerbaar zijn naar een geriatrische populatie en of verschillende afkappunten voor vrouwen en mannen, op geriatrische leeftijd, nog aangewezen zijn [ 1 , 11 , 12 ]. Enerzijds is er evidentie voor een leeftijdsgebonden hemoglobinedaling. Een longitudinale studie over 18 jaar bij 70-plussers toonde een progressieve hemoglobinedaling met toenemende leeftijd, meest uitgesproken tussen 81 en 88 jaar en voornamelijk bij mannen, waardoor het afkappunt voor vrouwen en mannen op 88 jaar respectievelijk 11,4 en 11,6 g/dl bedroeg. De onderzoekers stelden dan ook een lager afkappunt voor om anemie te diagnosticeren bij 80-plussers, met name 11,5 g/dl voor beide geslachten [ 13 ]. Anderzijds is er evidentie voor een verhoogde mortaliteit bij ouderen met een hemoglobinewaarde die 0,1 tot 1 g/dl boven het afkappunt gelegen is volgens de WHO-criteria [ 14 ]. Een Nederlandse cohortstudie uit 1999 toonde een verdubbeling van het mortaliteitsrisico bij anemische (volgens de WHO-criteria) 85-plussers, tijdens 5 jaar follow-up [ 5 ]. Een subanalyse van de Leiden 85+ studie toonde aan dat 85-plussers met anemie (volgens de WHO-criteria), bij aanvang van de studie, een hoger mortaliteitsrisico vertoonden vergeleken met de 85-plussers zonder anemie (HR 1,71, 95 % CI (1,40–2,10) [ 15 ]. De onderzoekers zagen hierin een bevestiging van de WHO-criteria voor de definitie van anemie bij ouderen. Een transversaal onderzoek toonde een significante beperking van (zelf-gerapporteerde) mobiliteit bij vrouwen met hemoglobinewaarde van 12 g/dl tegenover vrouwen met hemoglobinewaarde van 13,5 g/dl. Deze onderzoekers suggereerden dan ook een hoger afkappunt te gebruiken voor de diagnose van anemie bij oudere vrouwen [ 16 ].

Verder onderzoek is nodig om het klinisch nut voor leeftijdsspecifieke referentiewaarden aan te tonen. Voorlopig hebben we hiervoor onvoldoende argumenten en we stellen voor de diagnose van anemie bij ouderen te stellen op basis van de WHO-criteria. In de literatuur zien we evenwel studies waar een lager afkappunt gebruikt wordt en het is raadzaam hierop te letten.

## Epidemiologie

Momenteel zijn er wereldwijd  $\pm 500$  miljoen 65-plussers. Men verwacht dat dit tegen 2030 zal verdubbeld zijn tot één miljard. Bovendien zal het aantal oudste ouderen verviervoudigen (dubbele vergrijzing) [ 17 ]. In België leven er nu net geen twee miljoen 65-plussers (17,2 % van de bevolking). De studiec commissie voor de vergrijzing voorspelt tegen 2030 een toename tot 3,4 miljoen 65-plussers (24,8 % van de bevolking) [ 18 ].

In de National Health Nutrition Examination survey (NHANES) III, een Amerikaans bevolkingsonderzoek bij meer dan 5200 thuiswonende ouderen, werd anemie (volgens WHO-criteria) gediagnosticeerd bij 10,2 % en 11,0 % van respectievelijk vrouwen en mannen ouder dan 65 jaar. Dit percentage liep op tot 20 % bij 80-plussers [ 3 , 19 ]. In woonzorgcentra was er een anemieprevalentie van 20–40 % en bij gehospitaliseerde geriatrische patiënten liep dit op tot 39 % en 61 % respectievelijk bij vrouwen en mannen [ 20 , 21 ].

De prevalentie van IDA in de geriatrische populatie is eveneens verschillend binnen de diverse subgroepen; 25 % bij ouderen

ambulant verwezen voor anemie-investigatie [ 22 ], 40 % bij geïnstitutionaliseerde ouderen [ 20 ], en 15–65 % bij gehospitaliseerde ouderen [ 8 , 9 ].

### **Fysiopathologie van het ijzermetabolisme**

Het menselijk lichaam bevat drie tot vier gram ijzer waarvan 70 % is ingebouwd in het hemoglobine van rode bloedcellen. De hoeveelheid plasma-ijzer bedraagt twee tot vier milligram, gebonden aan transferrine. Het ijzer wordt voornamelijk opgeslagen in macrofagen en hepatocyten. Er bestaat geen regulatie voor ijzerexcretie. Dit gebeurt via verlies van epitheelcellen van huid, mucosale cellen van gastro-intestinale en genito-urinaire tractus en bedraagt dagelijks één tot twee milligram. Dit impliceert de noodzaak van dagelijks éénzelfde hoeveelheid intestinale ijzerabsorptie in het proximale duodenum. In de voeding komt ijzer voor in heem ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en non-heem ijzer ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Het heemijzer komt vooral voor in dierlijke producten (hemoglobine en myoglobine) en er zijn aanwijzingen dat voor de absorptie een heemtransporter (HCP-1) nodig is die gelegen is op de apicale zijde van de enterocyt. Deze heemtransporter is gekoppeld aan een hemoxygenase in het cytoplasma, noodzakelijk om ijzer van het heem te extraheren. Het non-heemijzer is aanwezig als anorganisch ijzer, vooral in plantaardig voedsel. Dit  $\text{Fe}^{3+}$  wordt gereduceerd tot  $\text{Fe}^{2+}$  door onder andere het duodenaal cytochroom B eiwit (DcytB) en via een divalente mucosale metaalionentransporter (DMT-1 of dimetallic transporter – 1) wordt dit  $\text{Fe}^{2+}$  geabsorbeerd doorheen de apicale membraan. Eens in het cytoplasma kan  $\text{Fe}^{2+}$  zich binden aan ferritine of kan het getransporteerd worden naar de serosale zijde van de enterocyt. Aan serosale zijde kan, via het ferroportine, het  $\text{Fe}^{2+}$  doorheen de basolaterale membraan de enterocyt verlaten waarna het geoxideerd wordt tot  $\text{Fe}^{3+}$  onder invloed van de ferroxidasen hephaestine en ceruloplasmine. Het  $\text{Fe}^{3+}$  bindt vervolgens aan het transferrine en dit ijzer-transferrinecomplex kan opgenomen worden in de cel door binding aan een transferrine-receptor (TfR) [ 23 , 24 ].

Het ferroportine is een ijzer exporterend eiwit en het komt voor op basolaterale membraan van enterocyten, hepatocyten en macrofagen. Ferroportine is het receptoreiwit voor hepcidine. Hepcidine is een eiwit, bestaande uit 25 aminozuren, dat geproduceerd wordt door hepatocyten. Hepcidine inhibeert zowel het ijzertransport naar het plasma vanuit enterocyten als de vrijzetting van ijzer uit macrofagen en hepatocyten. De binding van hepcidine aan ferroportine leidt tot een internalisatie van het ferroportine-hepcidine-complex en vervolgens lysosomale degradatie van beide moleculen waardoor ijzer niet langer geëxporteerd wordt via ferroportine [ 24 – 26 ].

Hepcidine speelt een centrale rol in de ijzerhomeostase. Bij ijzerdeficiëntie is er een lage hepcidineproductie wat leidt tot een verhoogde intestinale ijzerabsorptie en vrijzetting van ijzer uit de macrofagen via het ijzerexporterend eiwit ferroportine. Bij inflammatie wordt de hepcidine-aanmaak gestimuleerd door een verhoogde interleukineproductie in de lever en hierdoor wordt de intestinale ijzerabsorptie en ijzervrijzetting uit de macrofagen geïnhibeerd. Deze regulatie is veelbelovend voor de differentieeldiagnose van IDA en ACZ [ 27 , 28 ].

### **Diagnose van ijzergebreksanemie**

In de klinische praktijk wordt de diagnose van ijzerdeficiëntie meestal gesteld op basis van niet-invasieve onderzoeken, met name biochemische parameters; rode bloedcelindices (mean corpuscular hemoglobin [MCH], mean corpuscular volume [MCV], mean corpuscular hemoglobin concentration [MCHC]), serumijzer, serumtransferrine, transferrine-saturatie en serumferritine. Aan de hand van deze parameters is de differentieeldiagnose met ACZ niet eenduidig. Het onderscheiden van anemie op basis van morfologische criteria (micro-, macro- en normocytair anemie) heeft zijn beperkingen, zeker in de oudere populatie, omdat één etiologie vaak in verschillende morfologische subgroepen kan voorkomen [ 29 ].

Het belang van de bepaling van serumijzer is gelimiteerd door diurne variatie en invloed van de maaltijd [ 30 , 31 ]. Bovendien is serumijzer zowel bij IDA als ACZ verlaagd. Het serumferritine is momenteel de meest gebruikte niet-invasieve parameter om de diagnose van IDA te stellen ondanks zijn rol als acuut-fase-reactans en concentratietoename van het ferritine met de leeftijd.

Een beter begrip van de fysiopathologie van de ijzerhomeostase (hepcidine, serumtransferrine receptor (sTfR), hemoglobinegehalte in reticulocyten (Chr)) heeft de voorbije jaren nog niet geleid tot een betere diagnostiek van IDA bij ouderen [ 24 , 25 , 29 , 32 , 33 ].

Een recente studie met 167 personen vergeleek de serum hepcidineconcentratie bij 49 oncologische patiënten met IDA, 40 oncologische patiënten met ACZ en 78 controlepersonen. De onderzoekers vonden een significant verschil in hepcidineconcentratie tussen de drie groepen. Met een berekend afkappunt van 83,31 ng/ml voor hepcidine vonden deze onderzoekers een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 92,5 % en 90 %, voor de differentieeldiagnose van IDA vs ACZ. Dit was beter dan de diagnostische sensitiviteit en specificiteit van serumijzer en transferrinesaturatie. De diagnostische gevoeligheid van hepcidine werd niet vergeleken met ferritine [ 34 ]. In de Leiden 85+ studie vond men een significant verlaagde hepcidineconcentratie bij ouderen met IDA in vergelijking met niet-anemische ouderen. De hepcidineconcentratie was bovendien significant verhoogd bij ouderen met ACZ in vergelijking met niet-anemische ouderen [ 35 ]. In een kleinere studie bij gehospitaliseerde ouderen (28 patiënten met ACZ, 11 patiënten met IDA en 26 controlepersonen) waren deze verschillen echter niet significant (p-waarde 0,58) [ 36 ]. Hoewel meerdere studies veelbelovend zijn blijft het gebruik van hepcidine als diagnostisch assay voorlopig beperkt. In een recente studie uitgevoerd bij oudere patiënten bood de bepaling van serumhepcidine geen meerwaarde voor de differentiële diagnose tussen IDA met inflammatie en ACZ in vergelijking met de serumferritine bepaling [ 37 ].

De transferrinereceptor (TfR) is vooral aanwezig op cellen met hoge ijzernood (maligne cellen, immature RBC) waardoor bepaling van sTfR kan gebruikt worden als parameter om ijzertekort te detecteren [ 38 ]. De sTfR wordt niet beïnvloed door inflammatie, is toegenomen bij ijzerdeficiëntie en meting van de serum sTfR concentratie kan geschikt zijn om op niet-invasieve wijze het onderscheid te maken tussen IDA en ACZ [ 39 ]. Een overzicht uit 2009 over het gebruik van sTfR-concentratie in de differentieeldiagnose van IDA weerhield een goede sensitiviteit maar beperkte specificiteit, zeker in aanwezigheid van multipathologie [ 23 ]. In een studie met 72 gehospitaliseerde geriatrische patiënten was ferritine (sensitiviteit 95 %, specificiteit 94 %) superieur tegenover sTfR (sensitiviteit 68 %, specificiteit 61 %) voor de differentieeldiagnose tussen IDA en ACZ omdat de sTfR-concentratie ook bij patiënten met ACZ verhoogd bleek [ 40 ]. Het gebruik van sTfR-bepaling in de differentieeldiagnose van anemie wordt tevens beperkt door onvoldoende standaardisatie en de beperkte beschikbaarheid van deze test, zeker in tegenstelling tot de ferritinebepaling.

Om een vroegtijdige diagnose van IDA mogelijk te maken kan het gemiddeld hemoglobine in de reticulocyt (CHR) en het reticulocyttaire hemoglobine equivalent (Ret-He) gemeten worden. Beide testen zijn niet geheel identiek en kunnen, zoals rode bloedcelindices, eenvoudig gegenereerd worden op geautomatiseerde celtellers. Ze geven informatie over de hemoglobineconcentratie in reticulocyten en dus over de functionele ijzerbeschikbaarheid (gezien korte levensduur van reticulocyten (1–2 dagen)). In een studie bij 137 gehospitaliseerde patiënten (> 70 jaar) bleek bepaling van Ret-He niet superieur tegenover rode bloedcel indices (MCH, MHCH) in de differentieeldiagnose van IDA en ACZ [ 41 , 42 , 43 , 44 ].

Een beenmergaspiraats met ijzerkleuring, nog steeds beschouwd als de gouden standaard voor de diagnose van IDA, is in één studie inaccuraat gebleken in 30 % [ 45 ].

Tot op heden blijft serumferritine nog steeds de meest aangewezen parameter voor de diagnose van IDA en de differentieeldiagnose met ACZ. Het blijft echter onduidelijk welk afkappunt het best gebruikt wordt om de diagnose van IDA bij ouderen te stellen. Guyatt et al. voerden een prospectieve studie uit bij 259 patiënten (gemiddelde leeftijd 79,7 jaar) die allen een beenmergaspiratie ondergingen. Zij verkregen een afkappunt voor ferritine van 45 µg/L als meest accuraat voor diagnose van IDA bij ouderen [ 46 ]. Dit werd door anderen bevestigd [ 47 ]. Het blijft onduidelijk of sTfR-bepaling een diagnostische meerwaarde biedt. Hepcidine is fysiopathologisch zeker interessant maar het is nog te vroeg om zijn belang in te schatten voor de diagnostiek van IDA en de differentieeldiagnose met ACZ bij oudere patiënten.

### **Etiologie en vervolgdagnostiek**

Ijzerdeficiëntie leidt via verschillende wegen tot een verminderde erythropoëse [ 48 ]. Bij absolute ijzerdeficiëntie gaat het om een tekort aan ijzerreserves, gekenmerkt door een verlaagd ferritine. De belangrijkste oorzaken zijn een verminderde

ijzerresorptie en bloedverlies, vooral gastrointestinaal [ 49 ]. In de oudere populatie is gastrointestinaal bloedverlies de belangrijkste oorzaak voor IDA [ 50 ]. Gezien de associatie tussen gastrointestinale aandoeningen (tumoren, arterioveneuze malformaties, erosieve aandoeningen) en ijzerdeficiëntie (zonder én met anemie), is nazicht van de gastro-intestinale tractus aangewezen [ 51 , 52 ]. Gezien goede tolerantie, sociale aanvaardbaarheid en beperkte voorbereiding start men meestal met een gastroduodenoscopie, in tweede instantie gevolgd door een coloscopie. Er is onduidelijkheid over welke benigne letsels verantwoordelijk kunnen zijn voor het ontstaan van IDA. Joosten et al. stelden oesofagitis vanaf graad B, erosieve gastritis/duodenitis (met multiple mucosale defecten omgeven door erytheem), maag en duodenum ulcera > 1 cm, anastomotische ulcera na Billroth operatie (indien > 1 cm), 1 of meerdere adenomateuze poliepen en vasculaire ectasie (minstens 3 letsels > 5 mm) vast als mogelijke verklaring voor significant bloedverlies [ 52 ]. Een studie bij 100 anemische (hemoglobine < 11 g/dl) gehospitaliseerde patiënten toonde bij 16 % van de patiënten met een benigne letsel bij gastroduodenoscopie een coincidentiëel colonletsel (maligniteit of adenomateuze poliep > 10 mm) [ 53 ]. Een prospectieve studie bij 100 patiënten verwezen wegens IDA (gemiddeld 60 jaar; 20–84 jaar) weerhield in 36 % een oorzaak na gastroduodenoscopie en in 25 % na coloscopie. Het is dan ook aangewezen om bij anemische ouderen steeds een gastroduodeno- en coloscopie uit te voeren, dit laatste onderzoek indien gastroduodenoscopie enkel een benigne afwijking aantoonde. Dezelfde onderzoekers weerhielden in 38 patiënten geen afwijkingen (na gastroduodenoscopie en coloscopie). Deze 38 patiënten startten met orale ijzersubstitutie therapie en 83 % van deze groep vertoonde na gemiddelde opvolging van 20 maanden geen ijzerdeficiëntie meer [ 54 ]. Deze bevindingen pleitten eerder tegen aanvullend nazicht van jejunum-ileum.

De modaliteiten voor identificatie van een obscure bloeding in de dunne darm zijn dundarmradiografie, push-enteroscopie en meer recent videocapsule-endoscopie.

Deze twee eerste onderzoeken hebben slechts een beperkte sensitiviteit en een push-enteroscopie wordt moeilijk verdragen door (geriatrie) patiënten. In een studie met 100 patiënten (gemiddelde leeftijd 63 jaar) met obscure gastro-intestinale bloeding (minstens negatieve gastroduodeno- en coloscopie) en onderzocht met een videocapsule-endoscopie waren de meest frequente diagnoses angiodysplasie (29 %) en Morbus Crohn (6 %), met bijgevolg potentiële therapeutische implicaties. In 15 % was de videocapsule-endoscopie inconclusief (geïsoleerd angiodysplastisch letsel, unieke erosie, veneuze ectasie) [ 55 ]. Een gerandomiseerde studie (videocapsule-endoscopie vergeleken met dundarmradiografie) vond, ondanks een groter diagnostisch bereik voor videocapsule-endoscopie, geen verschil tussen beide patiëntengroepen voor wat betreft aanvullende interventies, hospitalisaties wegens bloeding noch het aantal bloedtransfusies na 1 jaar [ 56 ].

Richtlijnen van de Britse "Society of Gastroenterology" (BSG) adviseren, in geval van onverklaarde IDA na negatieve gastroduodeno- en coloscopie, enkel aanvullend onderzoek van jejunum-ileum bij specifieke klachten of indien anemie niet kan gecorrigeerd worden met ijzersubstitutie. Indien een gastro-intestinale bloedingsfocus werd uitgesloten en men geen recuperatie van ijzer- en hemoglobineparameters bemerkt onder adequate substitutietherapie, dient ijzermalabsorptie uitgesloten te worden. Er bestaat geen gestandaardiseerde test voor de diagnose van ijzermalabsorptie waardoor het gebruik ervan beperkt blijft [ 57 , 58 ]. Joosten et al. vergeleken een nuchtere veneuze ijzerdosering met veneuze ijzerdosering 60, 120 en 180 minuten na perorale inname van 100 mg ijzersulfaat-7H<sub>2</sub>O (20 mg elementair ijzer). De maximumwaarde (C<sub>max</sub>) is het verschil tussen de nuchtere ijzerconcentratie en de hoogste waarde die bekomen wordt 60, 120 of 180 minuten na de ijzerinname. Een C<sub>max</sub> van 80 µg/100 ml kon optimaal discrimineren tussen ijzerdeficiëntie en voldoende ijzerreserve [ 58 , 59 ]. Alvorens deze test uit te voeren is het belangrijk om mogelijke interferentie uit te sluiten zoals recente ijzerbehandeling (peroraal en parenteraal), transfusie of inname van proton-pomp-inhibitor. In het geval de diagnose van ijzermalabsorptie gesteld wordt, dienen coeliakie en auto-immune of helicobacter-pylori gastritis uitgesloten te worden [ 60 ].

Samenvattend kunnen we besluiten dat eens de diagnose van IDA gesteld wordt, endoscopisch nazicht van bovenste en onderste gastro-intestinale tractus aangewezen is, gezien frequent voorkomen van coincidentiële letsels. In het geval van negatieve gastroduodenoscopie en coloscopie kan best het resultaat van een proeftherapie met adequate ijzersubstitutie afgewacht worden. Indien hiermee geen duidelijke verbetering van de ijzerparameters wordt verkregen of indien klachten persisteren is aanvullend onderzoek van de dunne darm en uitsluiten van ijzermalabsorptie aangewezen.

Wel dient men steeds voor- en nadelen van (invasief) onderzoek en therapeutische implicaties te bespreken met patiënt en/of familie. Invasieve onderzoeken, zoals een coloscopie, zijn niet zonder risico bij deze kwetsbare populatie met een toenemende incidentie van complicaties bij 80-plussers [ 61 ]. Men dient bovendien steeds het nut van aanvullend onderzoek kritisch te bezien bij 80-plussers met een beperkte levensverwachting.

## Behandeling

De behandeling bestaat hoofdzakelijk uit ijzertoediening, hetzij oraal, hetzij parenteraal.

Er zijn onvoldoende gegevens die ons toelaten te besluiten dat ijzerdeficiëntie zonder anemie moet behandeld worden bij ouderen. In de literatuur zijn er studies te vinden die het effect onderzocht hebben van ijzersupplementatie bij kinderen en jongere volwassenen maar dit valt buiten het bestek van deze bijdrage. Een meta-analyse over de behandeling met intraveneus ijzer vergeleken met placebo bij patiënten met chronisch hartfalen en ijzerdeficiëntie met en zonder anemie toonde een verbeterde levenskwaliteit en verminderde hospitalisatie in beide groepen maar er was geen verschil in mortaliteit [ 62 ]. Recent werd een Cochrane-review gepubliceerd over de orale en parenterale ijzerbehandeling bij anemische volwassenen zonder chronische nierinsufficiëntie. De onderzoekers besloten dat orale ijzertherapie de transfusienood vermindert, maar er kon geen verband aangetoond worden met verminderde mortaliteit. Kwaliteit van de onderzochte trials was echter laag tot zeer laag. Alle gebruikte orale ijzersupplementen bleken evenwaardig te zijn [ 63 ].

In België zijn divalente (ijzergluconaat (Iosferron®), ijzersulfaat (fero-grad 500®, fero-gradumet®, tardyferon®)) en trivalente (ijzer-polysaccharide (ferricure®)) preparaten op de markt. Iosferron® en tardyferon® bevatten 80 mg, fero-grad® en fero-gradumet® 105 mg en ferricure® 150 mg elementair ijzer. Op basis van het fysiologisch proces van ijzerabsorptie zou de voorkeur uitgaan naar divalente preparaten gezien trivalent ijzer in de proximale dundarm eerst gereduceerd wordt tot divalent ijzer maar hierover zijn geen klinische studies beschikbaar.

Gebaseerd op de Ganzoni-formule (cumulatief ijzertekort [mg] = lichaamsgewicht [kg] × (nagestreefd hemoglobine – werkelijke hemoglobine) [g/dl] × 2,4 + 500 mg (ijzerreserve)) kan men de totale ijzerbehoefte berekenen. Voor een persoon van 80 kg met een hemoglobine waarde van 8 g/dl betekent dit een tekort van ± 1800 mg ijzer [ 64 ]. Indien men uitgaat van dagelijks 10 mg ijzerabsorptie dient men in totaal 6 maanden te behandelen [ 65 ]. In tekstboeken vindt men als richtlijn voor de behandeling van IDA meestal een dagelijkse dosis van 200 mg elementair ijzer in één of meerdere toedieningen, liefst nuchter ingenomen [ 66 ]. De ijzerabsorptie kan verbeterd worden door inname van vitamine C en met een vleesrijke maaltijd (bron van heemijzer) en wordt geremd door gelijktijdige inname van vezels en calcium [ 67 , 68 ]. Een gerandomiseerde studie uit 2005 toonde aan dat een lagere dosis, 15 mg elementair ijzer, vergeleken met 50 en 150 mg elementair ijzer bij 80-plussers volstaat ter correctie van ijzerreserves én hemoglobine, met minder nevenwerkingen. De voornaamste nevenwerkingen van orale ijzertherapie zijn abdominaal discomfort, nausea, diarree, constipatie, zwarte stoelgang. Deze nevenwerkingen bleken eveneens dosisafhankelijk te zijn [ 69 ]. Intraveneus ijzer heeft zijn plaats in de behandeling van IDA in enkele specifieke gevallen. De huidige terugbetalingscriteria voor intraveneus ijzer in België limiteren het gebruik ervan tot dialysepatiënten, ernstig anemische patiënten met intolerantie voor orale supplementen (2 × hemoglobine < 8 g/dl met interval van minstens 1 maand), patiënten met arterioveneuze malformaties in de gastrointestinale tractus, patiënten met inflammatoire darmaandoeningen of patiënten met bewezen ijzermalabsorptie. De preparaten op de Belgische markt zijn ijzerdextraan (fercayl®), ijzercarboxymaltose (injectafer®) en ijzersacharose (venofer®). Het gebruik van IM injecties voor ijzersupplementatie is te vermijden, gezien dit kan leiden tot pijn, lokale (soms) irreversiebele bruinverkleuring (cutane siderose) en anafylactische shock, in aanwezigheid van veilige (met uitzondering van de dextraanoplossingen) intraveneuze formules [ 70 ].

## Conclusie

Anemie is een frekwent voorkomend probleem bij de oudere patiënt. Er zijn geen diagnostische standaardcriteria maar de WHO criteria (hemoglobine < 12 g/dl bij de vrouw en < 13 g/dl bij de man) worden meestal gebruikt. Hoewel er evidentie bestaat om leeftijdsspecifieke referentiewaarden te gebruiken voor ouderen is het klinisch nut hiervan tot op heden onvoldoende aangetoond. Ondanks een beter begrip van de ijzerhomeostase (hepcidine, serumtransferrineceptor, hemoglobinegehalte in de reticulocyt) blijft bepaling van serumferritine nog steeds de meest aangewezen analyse voor de

diagnose van IDA. Alhoewel er ook hier geen algemeen aanvaard afkappunt bestaat, is een serumferritine waarde < 50 µg/l het meest geschikt om de diagnose van ijzerdeficiëntie te stellen bij een oudere populatie. Recent onderzoek naar het hepcidine-eiwit, als centrale regulator van de ijzerhomeostase, is veelbelovend voor de toekomst. Eens de diagnose van IDA gesteld wordt, is aanvullend onderzoek aangewezen om de bloedingsoorzaak op te sporen. IJzer kan oraal en parenteraal toegediend worden. De huidige orale ijzerpreparaten zijn evenwaardig in de behandeling van ijzerdeficiëntie alhoewel vanuit fysiologisch oogpunt het divalent ijzerpreparaat misschien de voorkeur geniet. Het gebruik van intraveneus ijzer is in België gelimiteerd door strikte terugbetalingscriteria. Zo er geen recuperatie van het hemoglobine en de ijzerparameters optreedt, kan een orale ijzerabsorptietest en onderzoek van de dunne darm overwogen worden.

---

## Auteurs

### **Tuur Helsen**

afdeling geriatrie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven  
afdeling geriatrie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Leuven  
e-mail: tuurhelsen@gmail.com

### **Etienne Joosten**

afdeling geriatrie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven  
Afdeling geriatrie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Leuven

---

## Literatuurlijst

1. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116:35-105. 10.1016/j.amjmed.2003.12.009
2. de la Cruz-Góngora V, Manrique-Espinoza B, Villalpando S, Téllez-Rojo Solís MM, Salinas-Rodríguez A. Short-term impact of anemia on mortality: evidence from a sample of mexican older adults. *J Aging Health.* 2014;26(5):750-765. 10.1177/0898264314529331
3. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004;104(8):2263-2268. 10.1182/blood-2004-05-1812
4. Hong CH, Falvey C, Harris TB. Anemia and risk of dementia in older adults: findings from the Health ABC study. *Neurology.* 2013;81(6):528-533. 10.1212/WNL.0b013e31829e701d
5. Izaks G, Westendorp R, Knook D. The definition of anemia in older persons. *JAMA.* 1999;281(18):3-6. 10.1001/jama.281.18.1714
6. Peters R, Burch L, Warner J, Beckett N, Poulter R, Bulpitt C. Haemoglobin, anaemia, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8:18-10.1186/1471-2318-8-18
7. Zakai NA, Katz R, Hirsch C. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort. The cardiovascular health study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2214-2220. 10.1001/archinte.165.19.2214
8. Geisel T, Martin J, Schulze B. An etiologic profile of anemia in 405 geriatric patients. *Anemia.* 2014;2014:1-7. 10.1155/2014/932486
9. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe RBM. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology.* 1992;38(1-2):111-117. 10.1159/000213315
10. World Health Organisation. Nutritional anemia: report of a WHO scientific group. New York: WHO; 1968.
11. de Leeuw L. The effect of Intramuscular iron therapy on hematological values in normal men and women. *Canad Med Ass J.* 1966;95:554-557.
12. Kilpatrick G, Hardisty R. The prevalence of anemia in the community. *Br Med J.* 1961;72:778-782. 10.1136/bmj.1.5228.778
13. Nilsson-Ehle H. Blood haemoglobin declines in the elderly: implications for reference intervals from age 70 to 88. *Eur J Haematol.* 2000;65:297-305. 10.1034/j.1600-0609.2000.065005297.x

14. Penninx BWJH, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(5):474-479. 10.1093/gerona/61.5.474
15. Den Elzen WPJ, Willems JM, Westendorp RGJ, de Craen AJM, Assendelft WJJ, Gussekloo J. Effect of anemia and comorbidity on functional status and mortality in old age: results from the Leiden 85-plus Study. *CMAJ.* 2009;181(3-4):151-157. 10.1503/cmaj.090040
16. Chaves PHM, Ashar B, Guralnik JM, Fried P. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated?. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1257-1264. 10.1046/j.1532-5415.2002.50313.x
17. United Nations. *World population prospects: The 2006 revision, highlights.* New York: United Nations; 2006.
18. Het Federale Planbureau HF. *Jaarlijkse Verslag Studiecommissie Voor de Vergrijzing.* 2011;1-75.  
[https://www.plan.be/uploaded/documents/201107120844080.Rapport\\_CEV\\_NL.pdf](https://www.plan.be/uploaded/documents/201107120844080.Rapport_CEV_NL.pdf)
19. Gunter EW, Lewis BGKS. In: *Laboratory procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination survey (NHANES III), 1988–1994.* Hyattsville: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
20. Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ. Mechanisms of unexplained anemia in the nursing home. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004;52(3):423-427. 10.1111/j.1532-5415.2004.52116.x
21. Gaskell H, Derry S, Moore R, McQuay H. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8:1-8. 10.1186/1471-2318-8-1
22. Artz AS, Thirman MJ. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011;66(8):925-932. 10.1093/gerona/66.8.925
23. Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed AA. Soluble transferrin receptors and iron-deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2009;18:345-352.
24. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* 2013;93(4):1721-1741. 10.1152/physrev.00008.2013
25. Busti F, Camprostrini N, Martinelli N, Girelli D. Iron-deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. *Front. Pharmacol.* 2014;5:583-10.3389/fphar.2014.00083
26. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):2090-2093. 10.1126/science.1104742
27. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F. The origins of age-related proinflammatory state. *Aging (Albany, NY).* 2005;105(6):2294-2299.
28. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-1023. 10.1056/NEJMra041809
29. Andrès E, Serraj K, Federici L, Vogel T, Kaltenbach G. Anemia in elderly patients: new insight into an old disorder. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2013;13(3):519-527. 10.1111/ggi.12017
30. Statland BE, Winkel P, Bokelund H. Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. 2. Effects of exercise and diet on variation of serum constituents in healthy subjects. *Clin. Chem.* 1973;19:1380-1383.
31. Statland BEWP. Relationship of day-to-day variation of serum iron concentrations to iron-binding capacity in healthy young women. *AM J Clin Pathol.* 1977;67(1):84-90. 10.1093/ajcp/67.1.84
32. Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood.* 2010;115(18):3810-3816. 10.1182/blood-2009-02-201087
33. Meynard D, Babitt JL, Lin HY. The liver: conductor of systemic iron balance. *Blood.* 2014;123(2):168-176. 10.1182/blood-2013-06-427757
34. Shu T, Jing C, Lv Z, Xie Y, Xu J, Wu J. Hepcidin in tumor-related iron-deficiency anemia and tumor-related anemia of chronic disease: Pathogenic mechanisms and diagnosis. *Eur. J. Haematol.* 2014;94(3):67-73.
35. Den Elzen WPJ, de Craen AJM, Wiegerinck ET, Westendorp RGJ, Swinkels DW, Gussekloo J. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-plus study. *Haematologica.* 2013;98(3):448-454. 10.3324/haematol.2012.068825
36. Geerts I, Vermeersch P, Joosten E. Evaluation of the first commercial hepcidin ELISA for the differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron-deficiency anemia in hospitalized geriatric patients. *ISRN Hematol.* 2012;2012:567491-10.5402/2012/567491
37. Karlsson T. Mass spectrometry evaluation of the hepcidin-25 assay in the differential diagnosis of iron-deficiency



- anaemia with concurrent inflammation and anaemia of inflammation in elderly patients. *Eur. J. Haematol.*. 2015;-
38. Kogho Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato J, Tsuchida N, Sasaki K, Hirayama M, Numata T, Nishisato T. Serum Transferrin receptor as a new index of Erythropoiesis. *Blood*. 1987;70:1995-1958.
  39. Chua E, Clague JE, Sharma AK, Horan MA, Lombard M. Serum transferrin receptor assay in iron-deficiency anaemia and anaemia of chronic disease in the elderly. *Q J Med.* 1999;92:587-594. 10.1093/qjmed/92.10.587
  40. Joosten E, Van Loon R, Billen J, Blanckaert N, Fabri R, Pelemans W. Serum transferrin receptor in the evaluation of the iron status in elderly hospitalized patients with anemia. *Am. J. Hematol.*. 2002;69(1):1-6. 10.1002/ajh.10014
  41. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin. Lab. Haematol.*. 2006;28(5):303-308. 10.1111/j.1365-2257.2006.00812.x
  42. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron-deficiency. *Clin. Chem.*. 2002;107:1066-1076.
  43. Karlsson T. Comparative evaluation of the reticulocyte hemoglobin content assay when screening for iron-deficiency in elderly anemic patients. *Anemia*. 2011;2011:925907-10.1155/2011/925907
  44. Joosten E, Lioen P, Brusselmans C, Indevuyst C, Boeckx N. Is analysis of the reticulocyte haemoglobin equivalent a useful test for the diagnosis of iron-deficiency anaemia in geriatric patients?. *Eur. J. Intern. Med.*. 2013;24(1):63-66. 10.1016/j.ejim.2012.09.001
  45. Barron BA, Hoyer JDTA. A bone marrow report of absent stainable iron is not diagnostic of iron-deficiency. *Ann Hematol.* 2001;80(3):166-169. 10.1007/s002770000261
  46. Guyatt GH, Patterson C, Ali M. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am. J. Med.*. 1990;88(3):205-209. 10.1016/0002-9343(90)90143-2
  47. Joosten E, Hiele M, Ghooys Y, Pelemans W, Boogaerts MA. Diagnosis of iron-deficiency anemia in a hospitalized geriatric population. *Am. J. Med.*. 1991;90:653-654.
  48. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754-4761. 10.1182/blood-2010-05-286260
  49. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123(3):326-333. 10.1182/blood-2013-10-512624
  50. Andrès E, Federici L, Serraj K, Kaltenbach G. Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients. *Eur. J. Intern. Med.*. 2008;19(7):488-493. 10.1016/j.ejim.2008.01.016
  51. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron-deficiency and gastrointestinal malignancy: A population-based cohort study. *Am. J. Med.*. 2002;113(02):276-280. 10.1016/S0002-9343(02)01214-7
  52. Joosten E, Ghesquiere B, Linthoudt H. Upper and lower gastrointestinal evaluation of elderly inpatients who are iron-deficient. *Am. J. Med.*. 1999;107(1):24-29. 10.1016/S0002-9343(99)00162-X
  53. Cook IJ, Pavli P, Riley JW, Goulston KJDO. Gastrointestinal investigation of iron-deficiency. *BMJ*. 1986;292:1380-1382. 10.1136/bmj.292.6532.1380
  54. Rockey D, Cello J. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 1993;329(23):1691-1695. 10.1056/NEJM199312033292303
  55. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004;126(3):643-653. 10.1053/j.gastro.2003.11.057
  56. Laine L, Sahota A, Shah A. Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? Randomized trial versus dedicated small bowel radiography. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1673-1680. 10.1053/j.gastro.2010.01.047
  57. Alleyne M, Horne M, Miller J. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am. J. Med.*. 2008;121(11):943-948. 10.1016/j.amjmed.2008.07.012
  58. Joosten E, Vander Elst B, Billen J. Small-dose oral iron absorption test in anaemic and non-anaemic elderly hospitalized patients. *Eur J Haematol*. 1997;58(2):99-103. 10.1111/j.1600-0609.1997.tb00931.x
  59. Joosten E. Betekenis van de laaggedoseerde orale ijzerabsorptietest voor de klinische praktijk. *Tijdschr. Geneeskd.*. 2004;60(13):962-967. 10.2143/TVG.60.13.5001914
  60. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, Lahad A. Role Of Autoimmune Gastritis,

Helicobacter Pylori And Celiac Disease In Refractory Or Unexplained Iron-Deficiency Anemia. *Haematologica*. 2005;90:585-595.

61. Day L, Kwon A, Inadomi J, Walter L, Somsouk M. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2011;74(4):885-896. 10.1016/j.gie.2011.06.023
62. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron-deficiency: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14:423-429. 10.1093/eurjhf/hfs017
63. Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF, Anker SD, Richards T. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease (Review). *Cochrane database Syst Rev*. 2014;12.
64. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron-deficiency anemia in patients with IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;7(11):599-610.
65. Ganzoni A. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1970;100:301-303.
66. Fairbanks V, Beutler E, Collier B, Lichtman M, Kipps T. In: Iron deficiency. *Williams Textbook of Hematology*. New York: McGraw-Hill; 2001. pag. 460-462.
67. Cook JDME. Food iron absorption in human subjects. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 1976;29(8):859-867.
68. DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1324-1331. 10.1056/NEJMra1215361
69. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am. J. Med.* 2005;118(10):1142-1147. 10.1016/j.amjmed.2005.01.065
70. Auerbach M, Macdougall IC. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood Transfus.* 2014;12(3):296-300.