

## Hoofdstuk: IJzer

L. Uijterschout, F. Brus, D. Van Zoeren-Grobbe

### Samenvatting advies ijzersuppletie

- Start ijzersuppletie vanaf 2 weken postpartum bij kinderen met een geboortegewicht <2000 gram wanneer zij volledig enteraal worden gevoed (moedermelk en/of kunstvoeding), tenzij het ferritine >300 µg/l is (zie figuur 1).
- Overweeg ijzersuppletie op individuele basis vanaf 2 weken postpartum bij kinderen met een geboortegewicht van 2000 – 2500 gram (zie figuur 1).
- IJzersuppletie minimaal continueren tot de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden.
- Dosering aan te passen aan de hand van gewicht.
- Stop ijzersuppletie op de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden, tenzij het ferritine <20 µg/l is (zie figuur 1). Continueer ijzersuppletie in dit geval minimaal 2 maanden en controleer vervolgens opnieuw het ferritine.
- Stop de ijzersuppletie na een bloedtransfusie gedurende 1 week en controleer het ferritine voor ijzersuppletie wordt herstart.
- Indien het ferritine >300 µg/l is geen ijzersuppletie starten i.v.m. risico op ijzerintoxicatie en controle ferritine na 2 weken.
- Overweeg de ijzersuppletie tijdelijk te onderbreken ten tijde van een klinische sepsis.

### Dosering ijzersuppletie:

De totale ijzerbehoefte voor kinderen met een geboortegewicht <1500 gram en 1500 – 2500 gram wordt geschat op respectievelijk 2 – 3 mg/kg/dag en 1 – 2 mg/kg/dag. De hoeveelheid ijzersuppletie is afhankelijk van het geboortegewicht (figuur 1). 20 mg ferrofumaraat suspensie komt overeen met ongeveer 6,5 mg ijzer;

1

mg Fe is ongeveer 0,15 ml suspensie.

#### Geboortegewicht <1500 gram

6 mg ferrofumaraat/kg/dag in 1 dosis per os  
(= 0,3 ml/kg/dag = 2 mg Fe/kg/dag)

#### Geboortegewicht 1500 – 2000 gram

4 mg ferrofumaraat/kg/dag in 1 dosis per os  
(= 0,2 ml/kg/dag = 1,3 mg Fe/kg/dag)

#### Geboortegewicht 2000 – 2500 gram

Start ijzersuppletie bij 1 of meerdere risicofactoren voor ijzerdeficiëntie (figuur 1).

4 mg ferrofumaraat/kg/dag in 1 dosis per os  
(= 0,2 ml/kg/dag = 1,3 mg Fe/kg/dag)

**Maximum dosis ijzer: 15 mg/kg/dag ferrofumaraat (5 mg Fe/kg/dag).**

**Metten van de ijzerstatus:**

Start ijzersuppletie op de postnatale leeftijd van 2 weken wanneer kinderen volledig enteraal worden gevoed (moedermelk en/of kunstvoeding), tenzij het ferritine >300 µg/l is (zie figuur 1). Controleer de ijzerstatus (Hb en ferritine) opnieuw bij het stoppen van ijzersuppletie op de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden. Op individuele basis kan overwogen worden om van dit advies af te wijken en de ijzerstatus frequenter te bepalen, bijvoorbeeld na een bloedtransfusie, bij frequente bloedafnames, excessief snelle groei of wanneer een kind uitsluitend borstvoeding krijgt.

Ferritine is een acute fase eiwit en is daarom geen goede parameter voor de ijzerstatus ten tijde van infectie of inflammatie. Geadviseerd wordt daarom om naast ferritine een ander acute fase eiwit (CRP) te bepalen, tenzij op klinische gronden een infectie zeer onwaarschijnlijk is.

**Streefwaarden ferritine:**

Postnatale leeftijd 2 – 6 weken: 35 – 300 µg/l

Postnatale leeftijd 1,5 – 4 maanden: 40 – 300 µg/l

Postnatale leeftijd 4 – 6 maanden: 20 – 300 µg/l

Ferritine <streefwaarde: hoog huidige dosis op met 50%.

Ferritine binnen de streefwaarden: continueer ijzersuppletie.

Ferritine >300 µg/l: cave ijzerintoxicatie. Halveer suppletie. Controleer ijzerstatus na 2 weken.

## **Achtergrondinformatie**

### **Rol van ijzer**

IJzer speelt een belangrijke rol in het zuurstoftransport, het energiemetabolisme en de immuunrespons. Tevens is ijzer essentieel voor hersenontwikkeling- en functie doordat het betrokken is bij de aanmaak van myeline en de productie en functie van neurotransmitters.

IJzerdeficiëntie op jonge leeftijd is geassocieerd met negatieve effecten op de cognitieve en motorische ontwikkeling en het gedrag. Bovendien lijken deze effecten te persisteren op latere leeftijd, ondanks ijzersuppletie. Het effect van preventie van ijzertekort door vroege ijzersuppletie op de cognitieve ontwikkeling en het gedrag is nog onduidelijk.

### **Ijzervoorraad**

Antenataal neemt de ijzervoorraad voornamelijk toe in het derde trimester van de zwangerschap. Bij à term geboren kinderen met geboortegewicht >2500 g is de ijzervoorraad in de meeste gevallen toereikend voor de eerste 4 tot 6 maanden. Kinderen met een geboortegewicht <2000 gram hebben een verhoogd risico op ijzerdeficiëntie door een kleinere voorraad, verhoogd verbruik door snelle groei en toegenomen erythropoïese, verlies van ijzer door frequente bloedafnames en vaker perioden van ziek zijn. Daarom wordt geadviseerd ijzersuppletie te geven aan kinderen met een geboortegewicht <2000 gram.

Ter preventie van ijzerdeficiëntie wordt geadviseerd om bij de geboorte laat af te navelen, mits de maternale- en neonatale conditie dit toelaten, en na de geboorte de hoeveelheid bloed die wordt afgenomen ten behoeve van diagnostiek tot een minimum te beperken.

### **IJzer in voeding**

Borstvoeding bevat relatief weinig ijzer (ongeveer 0,3 mg/L) dat goed wordt geabsorbeerd. Omdat de absorptie van ijzer uit kunstvoeding lager is in vergelijking met moedermelk, bevat kunstvoeding meer ijzer dan borstvoeding. Flesvoeding voor prematuur geboren kinderen bevat meer ijzer dan standaard zuigelingenvoeding. De exact benodigde hoeveelheid ijzer in flesvoeding is echter nog onduidelijk.

De meeste vormen van parenterale voeding en poeders ter verrijking van de moedermelk die in Nederland worden gebruikt bevatten geen ijzer. De absorptie van ijzer uit ijzer verrijkte flesvoeding en ijzersuppletie is nagenoeg gelijk. Ijzersuppletie wordt enteraal gegeven aangezien het parenteraal toedienen van ijzer een verhoogd risico op een toxiciteit en allergische reacties geeft.

### **Toxiciteit**

Het lichaam kent geen mechanismen voor actieve excretie van ijzer. Excessieve ijzersuppletie is geassocieerd met een verhoogd risico op infectie, verminderde groei en verstoorde absorptie van andere mineralen. Gesuggereerd wordt dat ijzeroverschot leidt tot een verhoogde oxidatieve stress bij zieke prematuren in de eerste twee levensweken en hiermee bijdraagt aan het ontstaan van bijvoorbeeld BPD en ROP. Echter een direct causaal verband tussen ijzer en BPD of ROP is niet aangetoond. Desondanks is het van belang om zowel een ijzerdeficiëntie als een ijzeroverschot te voorkomen.

### **IJzer en erythrocytentransfusie**

Een erythrocytentransfusie bevat ongeveer 0,5 mg/ml ijzer, overeenkomend met 6-7,5 mg/kg ijzer bij een transfusievolume van 15 ml/kg. Excessieve ijzerinname ten gevolge van meerdere transfusies bij prematuren geboren na een AD van <27 weken is geassocieerd met een kleinere lengte en schedelomtrek. Studies naar de lange termijneffecten van meerdere transfusies en ijzersuppletie bij neonaten ontbreken. Of, en hoe lang, ijzersuppletie gestopt moet worden na een transfusie is onduidelijk. De ESPGHAN zegt hierover dat kinderen die meerdere transfusies ondergaan mogelijk toekunnen met een lagere ijzerintake. Wij adviseren na een erythrocytentransfusie de ijzersuppletie gedurende 1 week te staken. Het advies is om de ijzerstatus te controleren vóór ijzersuppletie wordt gestart/herstart.

### **IJzer en infectie**

Ten tijde van een klinische sepsis adviseren wij ijzersuppletie tijdelijk te staken, aangezien de absorptie van ijzer lager is ten tijde van een infectie, en bovendien omdat ongebonden ijzer een voedingsbron is voor bacteriën. Dit advies berust op theoretische argumenten die niet door onderzoek worden ondersteund. In de beperkt beschikbare literatuur is geen overtuigend bewijs dat het continueren van ijzersuppletie een negatief effect heeft op de morbiditeit of mortaliteit. Anderzijds zijn geen studies bekend die een gunstig effect van ijzersuppletie ten tijde van infectie beschrijven.

### **Ijzersuppletie**

De optimale dosering ijzersuppletie is per individu verschillend en afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren voor ijzerdeficiëntie, zoals dysmaturiteit, maternale pre-eclampsie, diabetes gravidarum en roken gedurende de zwangerschap. Omdat in de huidige literatuur onvoldoende bewijs is voor 'ijzersuppletie op maat', is het huidige advies mede gebaseerd op theoretische gronden.

De dosering ijzersuppletie voor kinderen met een geboortegewicht <2000 g beschreven in dit hoofdstuk komt overeen met het advies van de European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Voor kinderen met een geboortegewicht van 2000 – 2500 g adviseren wij om uitsluitend ijzersuppletie te starten in aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren voor ijzerdeficiëntie (figuur 1). Dit advies wijkt af van de ESPGHAN-richtlijn waarin geadviseerd wordt om aan alle kinderen met een geboortegewicht van 2000 – 2500 g ijzersuppletie te geven. Dit advies is echter gebaseerd op één studie onder Zweedse kinderen. De resultaten van deze studie zijn waarschijnlijk niet van toepassing op de Nederlandse populatie omdat de prevalentie ijzerdeficiëntie onder premature kinderen geboren na een AD  $\geq 32$  weken in Nederland lager is in vergelijking met eerder beschreven prevalentie onder Zweedse kinderen. Dit verschil wordt waarschijnlijk verklaard door verschillen in voedingsgewoonten, waarbij de Nederlandse kinderen gemiddeld minder moedermelk kregen, hetgeen minder ijzer bevat dan kunstvoeding.

In overeenstemming met het advies van de ESPGHAN is gekozen om de dosis ijzersuppletie aan te passen aan het gewicht en niet aan de amenorroeduur omdat ferritine waarden in de eerste 6 maanden postpartum sterker gecorreleerd zijn met geboortegewicht dan met amenorroeduur.

Het kinderformularium vermeldt dat ijzersuppletie zowel als een éénmalige dosis gegeven kan worden, of kan worden verdeeld over 3 doses per dag. Mede om

praktische redenen adviseren wij ijzersuppletie bij kinderen jonger dan 1 jaar in éénmaal daags te doseren.

Vroeg (2 weken postpartum) starten met ijzersuppletie is geassocieerd met een betere ijzerstatus op de leeftijd van 4 maanden in vergelijking met laat (6 weken postpartum) starten. Geadviseerd wordt om ijzersuppletie minimaal te continueren tot de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden. **De dosering dient aangepast te worden aan het gewicht, waarbij de hoeveelheid ijzer per kg lichaamsgewicht gelijk blijft.** Indien het ferritine op de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden  $<20 \mu\text{g/l}$  is adviseren wij ijzersuppletie nog minimaal 2 maanden te continueren en vervolgens opnieuw het ferritine te bepalen. De WHO adviseert ijzersuppletie te continueren tot de leeftijd van 2 jaar.

Ijzersuppletie kan zowel gegeven worden in de vorm van ijzerzouten (ferrofumaraat, -chloride, -sulfaat) als ijzerpolymaltosecomplex. Ijzerzouten worden beter geabsorbeerd maar geven bij oudere kinderen mogelijk meer gastro-intestinale bijwerkingen bij een dagelijkse dosis  $\geq 60 \text{ mg/dag}$ . In het beperkte aantal studies naar het effect van ijzersuppletie bij prematuren worden echter geen consistente bijwerkingen gerapporteerd. In de periode van 1984 tot 2016 heeft Bijwerkingencentrum Lareb 8 meldingen ontvangen van vermoede bijwerkingen bij het gebruik van ferrofumaraat bij kinderen jonger dan 1 jaar. Dit betrof voornamelijk gastro-intestinale klachten. In Nederland wordt ijzersuppletie in de meeste gevallen gegeven als ferrofumaraat 20 mg/ml suspensie. 20 mg ferrofumaraat komt overeen met ongeveer 6,5 mg ijzer; 1 mg Fe is ongeveer 0,15 ml suspensie. In bovenstaande adviezen staan deze beide hoeveelheden weergegeven om doseringsfouten te voorkomen. De maximum dosis is 5 mg ijzer/kg/dag (=15 mg/kg/dag ferrofumaraat =0.75 ml/kg/dag ferrofumaraat).

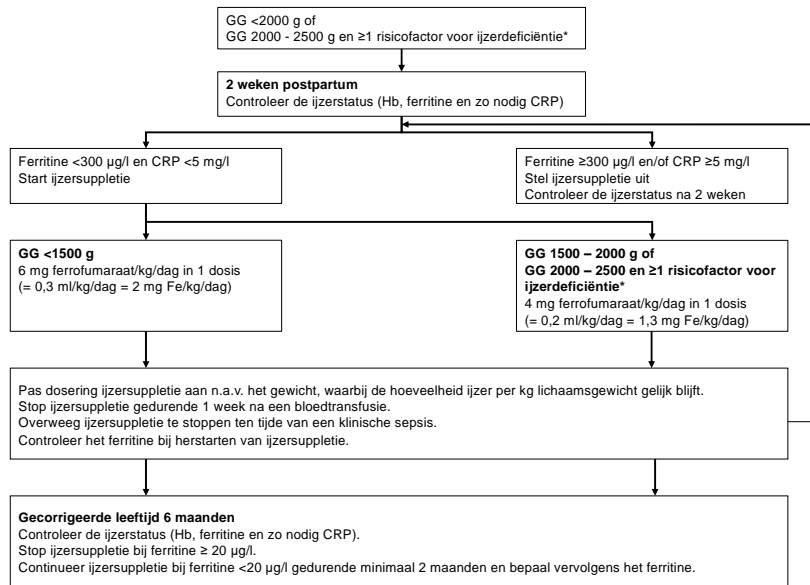
### **Metten van de ijzerstatus**

Onderzoek naar ijzerdeficiëntie dient bij kinderen te gebeuren met bij voorkeur zo min mogelijk parameters die een zo goed mogelijke weergave van de ijzerstatus zijn. Diverse hematologische en biochemische parameters weerspiegelen verschillende stadia van ijzerdeficiëntie, maar zijn tevens gevoelig voor infectie en inflammatie, wat de interpretatie bemoeilijkt.

In geval van ijzertekort wordt het beschikbare ijzer zo veel mogelijk gebruikt voor de aanmaak van erythrocyten. Bij onvoldoende aanbod van ijzer daalt allereerst de ijzervoorraad in de lever, waarna het ijzertransport naar de weefsels afneemt en uiteindelijk de toevoer van ijzer voor de aanmaak van erythrocyten daalt. Pas wanneer de ijzerbalans gedurende langere tijd negatief is geweest daalt het Hb en spreken we van een ijzerebreksanemie. Ferritine is een sensitieve maat voor de ijzervoorraad in de lever, maar is ook een acutefase-eiwit en stijgt dus in geval van infectie en inflammatie. Daarom wordt geadviseerd naast ferritine een acutefase-eiwit als CRP te bepalen, tenzij op klinische gronden een infectie zeer onwaarschijnlijk is. Ferritine concentraties stijgen in het laatste trimester van de zwangerschap en nemen vervolgens geleidelijk af in het eerste half jaar postpartum. In de literatuur bestaat

geen consensus over referentiewaarden voor ferritine bij prematuren en de streefwaarden genoemd in dit hoofdstuk berusten op de beperkt beschikbare literatuur en expert opinion.

Figuur 1



- \*Risicofactoren voor ijzerdeficiëntie:
- Dysmatriteit (GG<p10).
  - Maternale diabetes gravidarum waarvoor insuline.
  - Maternale preeclampsie
  - Roken gedurende de zwangerschap
  - Volledig borstvoeding

## Referenties

C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli et al. and ESPGHAN Committee on Nutrition, Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85–91.

Yang Z, Lönnerdal B, Adu-Afarwuah S, et al. Prevalence and predictors of iron deficiency in fullybreastfed infants at 6 mo of age: comparison of data from 6 studies. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1433-40.

Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;14;3:CD005095.

Hui Long, Yi JM, Hu PL, et al. Benefits of Iron supplementation for low birth weight infants: A systematic review. *BMC Pediatrics* 2012.

Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, et al. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology*. 2007;92(2):73-82.

Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010;126(4):e874-83.

Berglund S, Domellöf M. Meeting iron needs for infants and children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(3):267-72.

Domellöf M, Georgieff M.K. Postdischarge iron requirements of the preterm infant. *J of Pediatrics* 2015;67:S31-S35

Berglund SK, Westrup B, Domellöf M. Iron supplementation until 6 months protects marginally low-birth-weight infants from iron deficiency during their first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):390-5.

Uijterschout L, Domellöf M, Abbink M, et al, Iron deficiency in the first 6 months of age in infants born between 32 and 37 weeks of gestational age. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(5):598-602. doi:

Wong H, Connelly R, Day A, et al. A comparison of high and standard blood transfusion volumes in premature infants. *Acta Paediatr*. 2005 May;94(5):624-5.

Arnon S, Dolfin T, Bauer S, et al. Iron supplementation for preterm infants receiving restrictive red blood cell transfusions: reassessment of practice safety. *J Perinatol*. 2010;30(11):736-40.

Gura K, Chang E, Casey A, et al. Parenteral iron therapy in the pediatric patient. *Infant, Child and Adolescent Nutrition*. 2011;3(3):145-51.

Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, et al. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics* 2000;106:700-6.

Arnon S, Shiff Y, Litmanovitz I, et al. The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. *Am J Perinatol* 2007;24:95-100.

Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, et al. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed* 2014;99:F105-F109.

Sjöström ES, Öhlund I, Ahlsson F, et al. Intakes of micronutrients are associated with early growth in extremely preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(6):885-92.

Andersson O Hellström-Westas L, Andersson D, et al. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;15:343-d7157.

Goldstein SL, Morris D, Warady BA. Comparison of the safety and efficacy of 3 iron sucrose iron maintenance regimens in children, adolescents, and young adults with CKD: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(4):588-97.

Jaber L, Rigler S, Taya A, Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 32(8):585-8.

Domellöf M. Meeting iron requirements of low and very low birth weight infants. *Ann Nutr Metab* 2017;71(supl 3):16-23