

# Ijzersuppletie voor de behandeling van anemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie: orale of intraveneuze toediening?

## Referentie

Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, et al.  
Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD : an updated systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2016;68:677-90. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Welke toedieningsvorm van ijzersuppletie (oraal of intraveneus) verdient op het vlak van werkzaamheid (stijging van het hemoglobinegehalte) en veiligheid, de voorkeur bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie in stadium 3 tot 5 met anemie?

## Achtergrond

Anemie is een frequente complicatie van chronische nierinsufficiëntie en gaat gepaard met een toename van de morbiditeit en de mortaliteit (1). Renale anemie wordt onder andere veroorzaakt door een stoornis in de ijzerhomeostase. Ijzersuppletie (oraal of intraveneus) is dus in dit geval aanbevolen. Intraveneuze ijzersuppletie heeft verschillende risico's: anafylaxis, bacteriële infectie en ontstaan van atherosclerose (2). De risico's van een orale suppletie zijn geringer en/of anders. Zijn beide toedieningsvormen even werkzaam? Welke zijn de voordelen en de risico's van beide toedieningsvormen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en meer bepaald naargelang het stadium waarin de patiënt zich bevindt en naargelang de patiënt al dan niet dialyse ondergaat?

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed (januari 1966 tot oktober 2015), Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot oktober 2015), abstracts van conferenties van de American Society of Nephrology en van de European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (van 2001 tot 2015)
- referentielijsten van alle geïncludeerde studies of reviews.

### Geselecteerde studies

- RCT's die orale ijzerpreparaten vergeleken met intraveneuze ijzerpreparaten bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ )
- geen restrictie voor taal, publicatiejaar of publicatiestatus
- inclusie van 24 RCT's
- follow-up beperkt tot 3 maanden in de meeste studies.

### Bestudeerde populatie

- patiënten met chronische nierinsufficiëntie met een  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (stadia 3 tot 5) en patiënten onder hemodialyse of peritoneale dialyse (stadium 5D)
- 2 369 patiënten met chronische nierinsufficiëntie in stadium 3 tot 5 (13 studies)

- 818 patiënten met chronische nierinsufficiëntie in stadium 5 D (11 studies); peritoneale dialysepatiënten waren in de minderheid (slechts 12 patiënten in het totaal)
- aanvangswaarden: gemiddelde hemoglobineconcentratie van 5,8 ( $\pm$  0,6) tot 11,9 ( $\pm$  0,7) g/dl, gemiddeld ferritinegehalte van 57,3 ( $\pm$  48,6) tot 345 ( $\pm$  273) ng/ml, gemiddelde transferrinesaturatie van 15,4% ( $\pm$  5,5 %) tot 63,6% ( $\pm$  11,1%)
- intraveneuze ijzerpreparaten: ijzersacharose (9 studies), ijzergluconaat (5 studies), ijzerdextraan (4 studies), ferumoxytol (2 studies), ijzercarboxymaltose (2 studies), isomaltoside en cideferron (elk 1 studie); mediane totale dosis van 1 000 mg (stapsgewijze toediening over een periode van 1 tot 116 weken).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten met een stijging in hemoglobineconcentratie van minstens 1 g/dl na ijzersuppletie
- secundaire uitkomstmaten: absolute hemoglobineconcentratie, verandering van hemoglobineconcentratie, percentage patiënten met een hemoglobineconcentratie >11 g/dl, de hemoglobinstreefwaarde van KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), transferrinesaturatie en ferritine op het einde van de follow-up, percentage patiënten bij wie een hogere dosis erythropoëtine of bloedtransfusie vereist was, kwaliteit van leven
- veiligheid: globale mortaliteit, ongewenste effecten, cardiovasculaire gebeurtenissen, gastro-intestinale ongewenste effecten, hypotensie, infecties, hospitalisatie, start van dialyse.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten met een stijging in hemoglobineconcentratie van minstens 1 g/dl:
  - patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadia 3 tot 5 (n=1 404): hoger percentage na intraveneuze toediening van ijzer: RR van 1,61 (95% BI van 1,39 tot 1,87); NNT van 6 (95% BI van 4 tot 8); het gunstige effect van de intraveneuze toediening was gelijklopend voor alle preparaten (meest gunstig voor ferumoxytol)
  - patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 5D (n=300): hoger percentage na intraveneuze toediening van ijzer: RR van 2,14 (95% BI van 1,68 tot 2,72); NNT van 3 (95% BI van 2 tot 4)
- secundaire uitkomstmaten:
  - patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadia 3 tot 5: gemiddeld verschil in absolute hemoglobineconcentratie van 0,40 g/dl na intraveneuze ijzersuppletie (95% BI van 0,23 tot 0,56) op het einde van de studie met een verschil van 0,36 g/dl ten opzichte van de aanvangswaarde (95% BI van 0,20 tot 0,51); geen significant verschil in aantal patiënten dat de hemoglobinstreefwaarde van meer dan 11 g/dl bereikte en geen verschil in aantal patiënten bij wie een hogere dosis erythropoëtine of een bloedtransfusie vereist was; geen verschil op het vlak van kwaliteit van leven in 4 studies en een verbetering van de kwaliteit van leven bij intraveneuze toediening in 1 studie
  - patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 5D: gemiddeld verschil in hemoglobineconcentratie van 0,98 g/dl na intraveneuze ijzersuppletie (95% BI van 0,22 tot 1,74) op het einde van de studie, maar het verschil met de aanvangswaarde was niet significant (gemiddeld verschil versus aanvangswaarde van 0,33 g/dl (95 % BI van -0,11 tot 0,76)); geen significant verschil in aantal patiënten dat de hemoglobinstreefwaarde van meer dan 11 g/dl bereikte en geen verschil in aantal patiënten bij wie een hogere dosis erythropoëtine of een bloedtransfusie vereist was
- uitkomstmaten voor veiligheid:
  - geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen in globale mortaliteit, alle of ernstige ongewenste effecten en risico van infecties
  - hoger risico van hypotensie na intraveneuze ijzersuppletie (RR van 3,71 met 95% BI van 1,74 tot 7,94)

- minder gastro-intestinale ongewenste effecten na intraveneuze ijzersuppletie (RR van 0,43 met 95% BI van 0,28 tot 0,67).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat hun resultaten aansluiten bij de huidige aanbevelingen voor intraveneuze ijzersuppletie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 5D en dat ze het toenemende gebruik van intraveneuze ijzersuppletie onderbouwen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadia 3 tot 5.

### **Financiering van de studie**

Geen.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs verklaren geen relevante financiële belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze systematische review met meta-analyses is methodologisch correct opgezet. De auteurs zochten in verschillende databanken naar publicaties. Twee auteurs includeerden onafhankelijk van elkaar de studies op basis van vooraf vastgelegde criteria en verwerkten onafhankelijk van elkaar de gegevens. Ze evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies volgens de criteria van de Cochrane Collaboration (opsporen van de klassieke risico's van bias: geheimhouding van de toewijzing, randomiseringsmethode, blinding, onvolledige vermelding van de resultaten, selectieve rapportering van de resultaten, en andere vormen van bias). Geen enkele studie was blind uitgevoerd. Bij een analyse in functie van de vastgestelde risico's van bias vonden de auteurs geen verschil voor de primaire uitkomstmaat. Ze wijzen op de **heterogeniteit** van de resultaten tussen de verschillende studies. Deze was vooral aanzienlijk voor het ferritinegehalte in de studies bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadia 3 tot 5 ( $I^2=97\%$ ).

### **Interpretatie van de resultaten**

Zoals al vermeld bij de patiëntkenmerken, varieerde de anemie bij aanvang zeer sterk naargelang de studies: bijvoorbeeld een gemiddelde hemoglobineconcentratie bij aanvang tussen 5,8 en 11,9 g/dl. Het gaat hier dus om een heterogene populatie.

De besluiten van deze systematische review met meta-analyses gelden in essentie voor **intermediaire uitkomstmaten**. Het percentage patiënten met een stijging van de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/l is hoger na intraveneuze ijzersuppletie dan na orale ijzersuppletie, zowel bij de patiënten met chronische nierinsufficiëntie in stadia 3 tot 5, als bij de patiënten in stadium 5D. De vaststelling dat men maar aan 6 patiënten in stadia 3 tot 5, en aan 3 patiënten in stadium 5D intraveneuze ijzersuppletie moet toedienen in de plaats van orale ijzersuppletie om bij 1 extra patiënt een stijging van >1g/l in hemoglobineconcentratie te bekomen, is misschien een mooie boodschap,... maar zegt niets over de klinische relevantie van de toegenomen hemoglobineconcentratie of van de andere bevindingen.

Intraveneuze ijzersuppletie heeft inderdaad geen beter effect dan orale ijzersuppletie op het aantal patiënten met een hemoglobineconcentratie hoger dan >11 g/dl of het aantal patiënten bij wie een hogere dosis erythropoëtine of een bloedtransfusie vereist was.

De globale mortaliteit was gelijklopend in beide onderzoeksgroepen en op dit vlak is er dus geen bewijs dat intraveneuze ijzersuppletie een voordeel heeft. Hetzelfde geldt voor de resultaten van alle ongewenste effecten en van ernstige ongewenste effecten. De resultaten voor het aantal hospitalisaties en voor het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen zijn telkens maar in 1 studie beschikbaar, waardoor het niet mogelijk is om hieruit conclusies te trekken. De follow-up (over het algemeen 3 maanden, 52 maanden in 1 studie en 56 maanden in een andere studie) is veel te kort om het effect van beide vormen van ijzersuppletie correct te evalueren op klinische, harde uitkomstmaten.

## Resultaten in perspectief

De bevindingen over ijzersuppletie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en anemie komen overeen met wat is vastgesteld bij patiënten zonder nierinsufficiëntie. De Cochrane Collaboration publiceerde in 2014 een systematische review over het effect van ijzersuppletie bij volwassenen met anemie zonder chronische nierinsufficiëntie.(3). Volgens deze review is er evidentie van zeer lage kwaliteit dat ijzersuppletie bij patiënten met ferripriev anemie (zonder nierinsufficiëntie) de nood aan bloedtransfusies vermindert (de proportie patiënten met nood aan een bloedtransfusie daalt) en is er geen voordeel aangetoond op het vlak van de mortaliteit. Andere studies moeten beter bewijs aanbrengen.

## Ongewenste effecten

De ongewenste effecten van de verschillende ijzerpreparaten werden vergeleken in verschillende publicaties. Avni et al. publiceerden in 2015 een meta-analyse met 103 studies (van 1965 tot 2013) over de veiligheid van intraveneuze ijzersuppletie versus orale suppletie, geen ijzersuppletie, placebo of intramusculaire ijzersuppletie (4). De auteurs stelden een tendens vast tot meer ernstige ongewenste effecten na intraveneuze ijzersuppletie (RR van 1,04 met 95% BI van 0,93 tot 1,17 en  $I^2=9\%$ ). Ernstige reacties tijdens de toediening kwamen meer voor bij intraveneuze ijzersuppletie (infusiereacties: RR van 2,47 met 95% BI van 1,43 tot 4,28 en  $I^2=0\%$ ). Het risico van infecties was niet toegenomen bij intraveneuze ijzersuppletie en het risico van gastro-intestinale ongewenste effecten was lager na intraveneuze toediening.

Tolkin et al. publiceerden in 2015 een systematische review met meta-analyse over de ongewenste effecten van ijzersuppletie (5). Oraal ijzersulfaat gaf frequenter aanleiding tot gastro-intestinale ongewenste effecten dan placebo (OR van 2,32; 95% BI van 1,74 tot 3,08;  $p<0,0001$ ;  $I^2=53,6\%$ ) en dan intraveneuze ijzersuppletie (OR van 3,05; 95% BI van 2,07 tot 4,48;  $p<0,0001$ ;  $I^2=41,6\%$ ).

Wang et al. publiceerden in 2015 een retrospectieve cohortstudie met de gegevens van 688 183 patiënten in de V.S. die intraveneuze ijzersuppletie toegediend kregen (6). Het risico van anafylaxis was groter voor ijzerdextraan (68 personen op 100 000 met 95% BI van 57,8 tot 78,7) dan voor andere intraveneuze ijzerpreparaten (24 personen op 100 000 met 95% BI van 20,0 tot 29,5), met een gecorrigeerde OR van 2,6 (95% BI van 2,0 tot 3,3;  $p<0,001$ ).

Een internationale expertengroep van nefrologen wees er in 2016 op dat het momenteel niet mogelijk is om op een betrouwbare basis conclusies te trekken over de mogelijke risico's van hoge doses intraveneuze ijzersuppletie en van een verhoogd ferritinegehalte op het vlak van mortaliteit, cardiovasculaire gebeurtenissen en infecties (2). In het Verenigd Koninkrijk is hierover een studie opgezet (PIVOTAL) (7).

## Besluit van Minerva

In deze systematische review met meta-analyses van studies met heterogene resultaten en over het algemeen van vrij korte duur, besluiten de auteurs dat bij patiënten met nierinsufficiëntie onder dialyse en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadia 3 tot 5, intraveneuze ijzersuppletie een gunstiger effect heeft op de stijging van de hemoglobineconcentratie (gemiddelde concentratie en percentage patiënten met een stijging van minstens 1 g/dl) dan orale ijzersuppletie. De klinische relevantie van deze verschillen staat niet vast en bovendien is er geen verschil vastgesteld tussen de 2 toedieningsvormen voor mortaliteit, noodzaak aan een hogere dosis erythropoëtine of aan bloedtransfusies, en evenmin voor kwaliteit van leven.

## Voor de praktijk

De NHG-Standaard Anemie beveelt toediening van orale ijzersuppletie aan bij anemie door gebrek aan ijzer (8). Volgens de Standaard kan een intraveneuze toediening overwogen worden bij slikproblemen of problemen met de therapietrouw, als orale toediening niet effectief is gebleken of ook in lagere doses niet verdragen wordt. De aanbeveling van NICE sluit hierbij aan en stelt intraveneuze ijzersuppletie voor bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie met een te laag

hemoglobinegehalte, maar dringt aan om de risico's en de voordelen te bespreken met de patiënt en rekening te houden met de voorkeur van de patiënt. Volgens NICE moet ook overlegd worden of het al dan niet relevant is om een behandeling met erythropoëtine te starten, een discussie die niet aan bod komt in deze bespreking (9).

De hier besproken systematische review gaat alleen over patiënten met anemie en chronische nierinsufficiëntie en brengt onvoldoende bewijs aan om bij deze populatie systematisch als eerste stap in de behandeling (vooraleer een orale suppletie te starten) intraveneuze ijzerpreparaten toe te dienen.

## Referenties

1. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504-10.
2. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckart KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89:28-39. DOI: 10.1016/j.kint.2015.10.002
3. Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF, et al. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD010640.pub2
4. Avni T, Bieber A, Grossman A, et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90:12-23. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.10.007
5. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383
6. Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *JAMA* 2015;314:2062-8. DOI: 10.1001/jama.2015.15572
7. Macdougall I. Proactive IV iron therapy for haemodialysis patients (PIVOTAL), UK – MHRA, Ongoing since 2013-07-17. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002267-25/GB>
8. Van Wijk MA, Mel M, Muller PA, et al. NHG-Standaard anemie (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2014;57:528-36.
9. National Clinical Guideline Centre. Anaemia management in people with chronic kidney disease. National Institute for Health and Care Excellence, Partial update 2015. NICE Guideline, No. 8.