

Indicatie

Ijzergebreksanemie.(1,2)

Deze indicatie wordt hier behandeld.

De informatie over ferrofumaraat die hier wordt besproken is gebaseerd op klinische studies met ferrofumaraat en andere orale ijzerpreparaten, veelal ferrosulfaat.

Ferrosulfaat bevat een gelijke hoeveelheid elementair ijzer (Fe^{2+}) als ferrofumaraat, maar wordt minder goed opgenomen vanuit de dunne darm en om deze reden heeft ferrofumaraat in Nederland de voorkeur.

Standpunt Ephor en samenvatting

Ferrofumaraat wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van ijzergebreksanemie bij ouderen vanwege het positieve effect op de stijging van het hemoglobine en de beperkte bijwerkingen bij de juiste dosering. Echter, het effect op de Hb-stijging is minimaal. Daarnaast is er een groot interactiepotentieel en kunnen bijwerkingen bij hoge doseringen redenen zijn voor het staken van de behandeling.

Dosering: 200 mg 2x per week. Een tablet van 200 mg ferrofumaraat of 10 mL orale suspensie bevat 65 mg elementair ijzer (Fe^{2+}). Het gebruik van meer dan 2x per week 200 mg ferrofumaraat geeft meer bijwerkingen zonder toegevoegd effect.(2-4)

Gebruiksgemak: ferrofumaraat is beschikbaar in tabletten van 200 mg of orale suspensie (20 mg/mL). Tabletten dienen in zijn geheel met een glas water te worden ingenomen, bij voorkeur in de ochtend op een lege maag. Er dient niet op te worden gekauwd of gezogen en dient niet in de mond gehouden te worden.(1)

Stoppen van de medicatie: ferrofumaraat kan gestopt worden zonder af te bouwen.

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is middelgroot (ca. 300 ouderen; trials van ijzerpreparaten waaronder ferrofumaraat).

Effectiviteit:

Systematische reviews, meta-analyses

Er is één systematische review met meta-analyse die de effectiviteit van orale ijzersuppletie bij ouderen onderzocht heeft. Orale ijzersuppletie (65 mg Fe^{2+}) gedurende 4-6 weken geeft bij ouderen (leeftijd: 81 jaar) met een postoperatieve anemie een significant grotere stijging van het hemoglobine vergeleken met placebo, echter is dit effect beperkt.(5)

Placebo gecontroleerde studies

Er zijn 3 placebo-gecontroleerde studies die het effect van 4-6 weken orale ijzersuppletie op de stijging van het hemoglobine bij ouderen met postoperatieve anemie hebben onderzocht. Er werden wisselende resultaten gevonden.(6-8)

Uit een dose-finding studie met 3 verschillende doseringen ijzer (15, 50 en 150 mg Fe²⁺) was er geen verschil in de mate van stijging van het hemoglobine, maar was het aantal gemelde bijwerkingen significant lager bij de laagste dosering.(9)

Bijwerkingen: Gastro-intestinaal (buikpijn, obstipatie, zwarte verkleuring van de feces, misselijkheid en braken; 1-10%, diarree; <1%).(10)

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: Er is één kinetiekstudie waarbij de opname van 325 mg ferrosulfaat (65 mg Fe²⁺) werd vergeleken tussen ouderen (≥65 jaar) en jongeren (<65 jaar). De serumconcentratie ijzer 3 uur na inname is bij ouderen lager dan bij jongeren.(11)

Uitgebreide tekst

Dosis

Volgens de NHG-Standaard Anemie is de dosering ferrofumaraat bij niet-zwangere volwassenen 200 mg 2×/week. Na normalisatie van het Hb-gehalte de therapie nog 2-3 maanden continueren, eventueel in halve dosering.(1,2,4)

De dosering van ferrofumaraat is volgens de SmPC een tablet van 200 mg of 10 ml orale suspensie (20 mg/mL) 3×/dag.(1,2)

Een tablet van 200 mg of 10 ml orale suspensie (20 mg/mL) ferrofumaraat bevat 65 mg Fe²⁺.

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Nee.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis-respons?

De serumconcentratie van ijzer na inname van ferrofumaraat is lager bij ouderen (>65 jaar) dan bij jongeren (<65 jaar). Echter, de serumconcentratie (fractie ijzer gebonden aan transferrine in plasma) is niet gecorreleerd aan het effect (ijzer gebonden aan hemoglobine intracellulair).(11)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: geen aanpassing nodig.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: geen aanpassing nodig.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

2x per week een tablet van 200 mg of een orale suspensie 20 mg/mL bij voorkeur in de ochtend op een lege maag in te nemen met voldoende water. De tablet direct en in zijn geheel doorslikken. Niet kauwen, zuigen of in de mond houden. Tabletten niet korter dan 2 uur voorafgaand of 4 uur na het nuttigen van koffie, thee of melkproducten innemen, omdat dit de ijzerabsorptie kan verminderen. Bij maagklachten juist wél

tijdens of na de maaltijd innemen. Om verkleuring van de tanden te voorkomen wordt geadviseerd de orale suspensie te gebruiken met een rietje achter de tanden en direct door te slikken.

Gelijktijdige inname van vitamine C bevattende dranken of voedingsmiddelen bevordert de absorptie van ijzer, maar zorgt mogelijk ook voor meer bijwerkingen omdat er meer ferro-ijzer in het maagdarmsstelsel beschikbaar is. Het effect op de stijging van het Hb door verhoogde absorptie is niet (goed) onderzocht. In een recente RCT bij 440 anemische patiënten (gem. leeftijd 39 jaar, 98.6% vrouw) werd er na 2 weken follow-up geen verschil in de stijging van het Hb gezien tussen de groepen met of zonder 200 mg vitamine C naast 100 mg ferrosuccinaat (35 mg Fe²⁺). In beide groepen was het aantal gerapporteerde bijwerkingen gelijk.(12-14)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Bijwerkingen van ferrofumaraat vormen een belangrijke reden voor het staken van de behandeling of slechte therapietrouw: in een RCT (gemiddelde leeftijd 85 jaar, 41% vrouw) stopte 16 van de 90 (18%) deelnemers met ijzergebreksanemie met ijzersuppletie vanwege (dosisafhankelijke) intolerantie.(9)

In een andere RCT (gemiddelde leeftijd 82 jaar, 81.7% vrouw) stopte 8% (13/150 deelnemers) met de behandeling met ferrofumaraat vanwege bijwerkingen.(7)

Eén placebo-gecontroleerde studie (n=72, gemiddelde leeftijd 70 jaar, 58% vrouw) onderzocht de therapietrouw bij het gebruik van ferrosulfaat: 77% in de actief behandelde groep gebruikte de medicatie als voorgeschreven, vergeleken met 75% in de placebogroep. Bijwerkingen werden niet genoemd als reden van onderbreken dan wel stoppen van de behandeling.(6)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over minderen en stoppen van de medicatie bij ouderen?

Volgens de STOP START NL 2020 criteria dient ferrofumaraat niet hoger gedoseerd te worden dan 2 maal per week 200 mg. Na het bereiken van de hemoglobinstreefwaarde dient ferrofumaraat nog 2-3 maanden worden gegeven waarna het gestopt kan worden. Afbouwen is niet nodig.(3)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

De getallen hieronder zijn een weergave van het aantal ouderen dat bestudeerd is in RCT's met orale ijzerpreparaten, voornamelijk ferrosulfaat. De gegeven ijzer(Fe²⁺) dosering is vergelijkbaar met ferrofumaraat.

Hoeveel patiënten zijn er geïnccludeerd:

>65-75 jaar: n=440.(6-8)

>75 jaar: n=90.(9)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2020)

65-70 jaar: 12.742 mannen en 14.834 vrouwen.

≥75 jaar: 26.803 mannen 35.744 vrouwen.

Ferrofumaraat is sinds 1960 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Anemie bij ouderen heeft verschillende oorzaken. Geschat wordt dat in circa 17% ijzergebrek een rol speelt.(15) Hoewel ijzersuppletie bij ijzergebreksanemie resulteert in een stijging van het hemoglobinegehalte, is er onvoldoende bewijs voor positieve effecten van ijzersuppletie op klinisch relevante uitkomsten (mortaliteit, opnameduur en kwaliteit van leven).(5) Orale ijzersuppletie heeft geen tot slechts beperkte invloed op het Hb gehalte bij andere oorzaken van anemie bij ouderen, zoals chronische ontsteking, nierinsufficiëntie, en foliumzuur- of vitamine B12-deficiëntie.(16)

Systematische reviews, meta-analyse

Eén systematische review en meta-analyse onderzocht de effectiviteit van orale ijzersuppletie bij ouderen (gemiddelde leeftijd 79 jaar) met postoperatieve anemie. De drie geïncludeerde placebo-gecontroleerde studies vergeleken ijzersuppletie (ferrosulfaat 200 mg=65 mg Fe²⁺ 1-3x per dag gedurende 4-6 weken) (n=219) met placebo (n=221).(6-8) Uit de meta-analyse bleek dat orale ijzersuppletie gedurende 4-6 weken het hemoglobine significant meer deed stijgen dan placebo (gemiddeld verschil 0.2 mmol/L, $p=0.003$, stijging Hb 1.3 vs 1.1 mmol/L).(5)

De meest recente (en grootste RCT) uit bovenstaande meta-analyse bij 300 patiënten (gemiddelde leeftijd 82 jaar, spreiding 60-104 jaar), die postoperatief na chirurgisch ingrijpen wegens een heupfractuur een anemie ontwikkelden, werd orale ijzersuppletie (n=150, ferrosulfaat 200 mg = 65 mg Fe²⁺) 2x/dag gedurende 28 dagen vergeleken met placebo (n=150). Er was geen verschil in Hb-stijging tussen beide groepen (stijging Hb 1.3±0.8 mmol/L in ferrosulfaat groep vs. 1.1±0.8 mmol/L in placebo groep, $p=0.07$). (7)

In één van de twee kleinere RCT's bij patiënten die een electieve operatie voor een knie- of heupprothese ondergingen werd het effect van ferrosulfaat 200 mg 1x/dag op het verschil in Hb (n=35; gemiddelde leeftijd 70 jaar) vergeleken met placebo (n=37). In de ijzersuppletiegroep steeg het Hb 0.2 mmol/L meer dan in de placebogroep (niet significant; 95% CI -0.1 – 0.5 mmol/L, $p=0.18$). (6)

De laatste RCT bij patiënten met postoperatieve anemie (n=66, 82±8 jaar) werd ferrosulfaat 200 mg 3x/dag gedurende 4 weken (n=32) vergeleken met placebo (n=34). Orale ijzersuppletie was significant effectiever in het verhogen van het Hb dan placebo (+0.5 mmol/L, 95% CI 0.01 – 0.97, $p=0.04$). (8)

Cohortstudies

Er is één studie waarbij 3 doseringen ijzersuppletie (15, 50 en 150 mg Fe³⁺ per dag gedurende 60 dagen) werden vergeleken bij totaal 90 tachtigplussers met ijzergebreksanemie (gem. leeftijd 85 jaar, 59% vrouw). Deelnemers werden willekeurig over de interventiegroepen (1:1:1) verdeeld. De controlegroep (n=30), bestaande uit tachtigplussers zonder anemie (gem. leeftijd 86, 63% vrouw), ontvingen 15 mg Fe³⁺. De primaire uitkomst was het verschil in het hemoglobineniveau na 60 dagen behandeling. Bij elke dosering werd er een significante stijging van het Hb (mmol/L) waargenomen: van 6.3±0.7 naar 7.0±0.6 (15 mg, $p<0.001$), van 6.8±0.6 naar 7.6±0.4 (50 mg, $p<0.001$)

en van 6.3 ± 0.8 naar 7.2 ± 0.6 (150 mg, $p < 0.001$). Dit effect werd niet waargenomen bij ouderen zonder anemie.(9)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Er zijn geen studies bekend bij ouderen of volwassenen naar het effect van orale ijzersuppletie op relevante uitkomstmaten voor het berekenen van het NNT.

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Een effect op het hemoglobinegehalte is te verwachten na 3 weken behandeling.(17)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

De serumconcentratie van ijzer na inname van ferrofumaraat is lager bij ouderen (>65 jaar) dan jongere volwassenen (<65 jaar). Echter, de serumconcentratie is niet gecorreleerd aan het effect op het Hb.(11)

Bijwerkingen en veiligheid

Uit de systematische review bleek dat in geen van de geïncludeerde studies levensbedreigende bijwerkingen voorkwamen. Van de in totaal 440 deelnemers in de studies werden bij 36 patiënten met ijzersuppletie bijwerkingen beschreven. Deze bijwerkingen waren onder andere obstipatie, diarree, buikpijn, zuurbranden en misselijkheid en braken.(5)

In een review naar de gastro-intestinale bijwerkingen van orale ijzersuppletie werd bij 35.4% van de deelnemers (spreiding gem. leeft. 25.2-70 jaar, 9/20 studies bij alleen vrouwen) bijwerkingen gezien. Echter, slechts 1 van de 20 studies was gedaan bij ouderen.(6)

In een cohortstudie bij oudere patiënten (n=90, gemiddelde leeftijd 83 jaar) met een ijzergebreksanemie in het ziekenhuis die werden behandeld met 15, 50 of 150 mg Fe^{3+} was het optreden van bijwerkingen dosis-afhankelijk. De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd: buikpijn (20% vs. 60% vs. 70%), misselijkheid/braken (13% vs. 36% vs. 67%), diarree (13 vs. 53% vs. 70%), obstipatie (0% vs. 10% vs. 23%) en donkere verkleuring van de ontlasting (44% vs. 67% vs. 91%).(9)

Frequentie van bijwerkingen:

Vaak (1-10%): milde obstipatie.

Verder zijn gemeld: donkere of zwarte verkleuring van de ontlasting, maagdarfstoornissen (misselijkheid, maagpijn) en verkleuring van het gebit.(1,18)

Toxische effecten van ijzer (diarree, braken, buikpijn en verwardheid) treden op bij inname van een dosis van 10-20 mg/kg elementair ijzer (ter referentie: de defined daily dose (DDD) is 200 mg/dag; dus bij gewicht van 70 kg 3.5-7x DDD), ernstige toxiciteit

(tachypnoe, hypotensie, convulsies en coma) bij een dosis van 50 mg/kg (18x DDD bij gewicht van 70 kilogram). Een niet-behandelde ijzerintoxicatie kan leiden tot multi-organafalen. Hoge serum ijzerconcentraties kunnen hartkloppingen geven.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Bij ouderen is het NNH voor buikpijn, misselijkheid/braken, obstipatie en het staken van medicatie vanwege bijwerkingen respectievelijk 2.5, 4.3, 10 en 10 bij gebruik van 50 mg Fe²⁺ (equivalent aan 65 mg Fe²⁺ in ferrofumaraat).(19)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Er is onvoldoende informatie beschikbaar over leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen. In theorie zou de verminderde absorptie bij ouderen kunnen leiden tot een hoger risico op bijwerkingen.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: geen.

Delier: geen.

Duizeligheid: geen.

Valneiging en/of motorische functie: geen.

Sedatieve effecten: geen.

Orthostatische effecten: geen.

Invloed op voedselinname: verminderde eetlust (1-10%). Door het optreden van gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken en buikpijn kan verminderde voedselinname tot gevolg hebben.

Hemostase: geen vermeld.

Cardiovasculaire bijwerkingen: geen.

Cognitie: geen.

Invloed op rijvaardigheid: geen

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Afname concentratie/effect van ferrofumaraat

Bij gelijktijdig gebruik van ferrofumaraat met tetracycline antibiotica ontstaat er een onoplosbaar complex waardoor zowel ferrofumaraat als het tetracycline antibioticum

verminderd wordt geabsorbeerd. Indien gelijktijdig gebruik toch nodig is moet er minimaal 3 uur tussen de inname van ferrofumaraat en het tetracycline antibioticum zitten.

Antacida, calciumzouten, fosfaten, voedsel (koffie, thee, melkproducten) en plantaardige zuren kunnen de opname van ferrofumaraat verminderen. Dientengevolge moet ferrofumaraat 2 uur vóór of 4 uur na deze middelen worden ingenomen. De absorptie van fluoroquinolonen, levothyroxine en bisfosfonaten wordt sterk verminderd bij gelijktijdig gebruik met ferrofumaraat. De ferrofumaraat dient dan bij voorkeur gestaakt te worden. Indien dit niet mogelijk is moet er minimaal 2 uur tussen het innemen van de middelen te zitten. Bij gelijktijdig gebruik van alendroninezuur mag er 2 uur vóór tot een half uur na het innemen geen ferrofumaraat gebruikt worden.

Overige interacties

Ferrofumaraat vermindert de absorptie van penicillamine. Penicillamine dient minimaal 2 uur vóór de inname van ferrofumaraat te worden ingenomen.

De absorptie van levodopa kan bij gelijktijdige toediening met ferrofumaraat afnemen door de vorming van een slecht oplosbaar complex. Levodopa dient 1 uur vóór het eten en ferrofumaraat 1 uur na het eten te worden ingenomen. Ook de werking en absorptie van methyldopa neemt af bij gelijktijdige toediening van ferrofumaraat.

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel van ferrofumaraat is groot (10-20 klinisch relevante interacties). Ferrofumaraat heeft voornamelijk het potentieel om de opname van andere geneesmiddelen en daarmee de serumconcentratie te verminderen.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Het gelijktijdig bestaan van een vitamine B12- of foliumzuurdeficiëntie vermindert de effectiviteit van ijzersuppletie door ineffektieve erythropoiese.(20)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Ijzer (Fe^{2+}) wordt na orale toediening geabsorbeerd in de dunne darm. De mate van absorptie wordt bepaald door de enterocyten op basis van behoefte. Bij aanvang behandeling kan absorptie 100-60% zijn, tijdens de behandeling neemt deze af tot 10-15%. Het geabsorbeerde ijzer wordt in plasma gebonden aan transferrine en gaat via de transferrine receptor de cellen binnen die ijzer nodig hebben. Daar bindt het aan ferritine, het opslageiwit, maar is het nog wel direct bruikbaar. Het grootste gedeelte (60%) van de ijzervoorraad zit in erythrocyten gebonden aan hemoglobine (Hb), 40% zit in myoglobine in de spiervezels en slechts een minimaal deel (<0,2%) bevindt zich in het lichaam als serumijzer (gebonden aan transferrine).(1,2,21)

Bij ouderen kan er sprake zijn van verminderde absorptie en werkzaamheid van oraal ijzer, omdat in deze groep een hogere incidentie van maagatrofie en het gebruik van protonpomprenners.(22,23)

Belangrijk te realiseren is dat de serumconcentratie, AUC en Cmax van ferrofumaraat of andere ijzerpreparaten niet correleren met de werkzaamheid of het effect op de anemie, omdat dit bepaald wordt door de hoeveelheid ijzer die aan hemoglobine gebonden is.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

In een cross-sectionele studie werd de respons van een orale dosis van 325 mg ferrosulfaat (= 65 mg Fe²⁺) vergeleken tussen oudere (n=39 leeftijd >65 jaar) en jongere volwassenen (n=30 <65 jaar) met ijzergebreksanemie. Jongere volwassenen hadden een significant hogere serumconcentratie ijzer (163 ug/L) dan ouderen (83 ug/L) 3 uur na inname (p=0.001).(11)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee. De mate van absorptie door de dunne darm is afhankelijk van de ijzervoorraad in het lichaam: de absorptie bij een diepe ijzergebreksanemie is 60-100%; bij adequate respons op therapie daalt de absorptie tot 10-15%. Het ijzer dat niet wordt opgenomen wordt via de feces uitgescheiden.(21)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Het effect van de therapie kan door middel van een (indirecte) labcontrole (stijging van Hb en ferritine) worden gemonitord.

Patiënteninformatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee.(1)

Referenties

1. SmPC Ferrofumaraat 200 mg. 2020;
2. Ferrofumaraat [Internet]. Farmacotherapeutisch Kompas. [cited 2021 Mar 22]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/ferrofumaraat>
3. Nederlands Huisartsen Genootschap, KNMP, Ephor. STOP- en START-NL criteria bij ouderen, versie 2020 [Internet]. STOP-START-NL. 2020 [cited 2021 Mar 22]. Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patiënten-versie-2020_0.pdf
4. NHG-werkgroep, Bouma M, Burgers J, Drost B, den Elzen W, Luchtman T, et al. NHG-standaard Anemie [Internet]. Nederlands Huisartsen Genootschap. 2021 [cited 2021 Mar 22]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anemie#volledige-tekst-richtlijnen-beleid>
5. Tay HS, Soiza RL. Systematic Review and Meta-Analysis: What Is the Evidence for Oral Iron Supplementation in Treating Anaemia in Elderly People? *Drugs and Aging*. 2015;32:149–58.
6. Sutton PM, Cresswell T, Livesey JP, Speed K, Bagga T. Treatment of anaemia after joint replacement. A double-blind, randomised, controlled trial of ferrous sulphate versus placebo. *J Bone Jt Surg*. 2004;86-B(1):31–3.
7. Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: A randomized trial of 300 patients. *J Bone Jt Surg*. 2010;92:265–9.
8. Prasad N, Rajamani V, Hullin D, Murray JM. Post-operative anaemia in femoral neck fracture patients: Does it need treatment? A single blinded prospective randomised controlled trial. *Injury*. 2009;40(10):1073–6.
9. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005;118(10):1142–7.
10. Informatorium Medicamentorum Ferrofumaraat [Internet]. KNMP Kennisbank. 2021 [cited 2021 Mar 22]. Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S713.html
11. Silay K, Akinci S, Yalcin A, Guney T, Ulas A, Ozer O, et al. The status of iron absorption in older patients with iron deficiency anemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(17):3142–5.
12. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(suppl):1461S-1467S.
13. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387:907–16.
14. Li N, Zhao G, Wu W, Zhang M, Liu W, Chen Q, et al. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. 2020;3(11):e2023644.
15. 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):2263–8.
16. Andrès E, Federici L, Serraj K, Kaltenbach G. Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients. *Eur J Intern Med*. 2008;19:488–93.
17. Galloway MJ, Smellie WSA. Investigating iron status in microcytic anaemia. *Br Med*

- J. 2007;333:791-3.
18. Ferrofumaraat. Farmacotherapeutisch Kompas.
 19. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med.* 2005;118(10):1142-7.
 20. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:105-31.
 21. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics.* 2011;3(1):12-33.
 22. Wawer AA, Jennings A, Fairweather-Tait SJ. Iron status in the elderly: A review of recent evidence. *Mech Ageing Dev.* 2018;175(June):55-73.
 23. Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis.* 2007;25:112-7.