



IJzerintoxicatie oraal & intraveneus

Algemeen

Het element ijzer vormt in het lichaam een bestanddeel van hemoglobine (in erythrocyten), myoglobine (in spierweefsel) en een aantal enzymen. Hemoglobine en myoglobine zijn betrokken bij de zuurstofvoorziening, de enzymen zijn betrokken bij oxidatiereacties. IJzerpreparaten worden toegepast bij ferriprievae anemie (ijzergebreksanemie) die veroorzaakt kan worden door o.a. langdurig bloedverlies, toegenomen behoefte (zwangerschap), tekort in voeding of malabsorptie en chronische ziekten (reumatoïde artritis en inflammatoire darmziekten). IJzersuppletie wordt ook toegepast voor anemie bij chronische nierinsufficiëntie. Bij andere vormen van anemie (zoals hemolytische anemie, aplastische of hypoplastische anemie, acute leukemie, thalassemie, onbehandelde megaloblastaire anemie) is toepassing van ijzer niet zinvol.

Preparaten

Ijzer(II) oraal:

Ferrochloride 4-water drank 45mg/ml (282mg (5.03 mmol) ijzer/gram)

Ferrofumaraat tablet 100mg (32,5 mg Fe²⁺) en 200mg (65mg Fe²⁺) en suspensie 20mg/ml (325 mg ijzer/gram)

Ferrogluocaat 2-water (Losferon) tablet 695 mg (116mg (=2,07 mmol) ijzer/gram)

Ferrosulfaat 7-water drank 16,7 mg/ml en tablet MG 105 mg (Fero gradumet) (200mg ijzer/gram)

Ijzer(III) parenteraal:

Ferricarmoxymaltose (Ferinject) injectievloeistof 50 mg FE/ml

Ferrioxidesaccharaat (Venofer) injectievloeistof 20mg FE/ml

Ijzer(III) isomaltoside-1000 (Diafer; Monofer) injectievloeistof 50mg/ml of 100mg/ml

Ijzerdextrancomplex (Cosmofer) injectievloeistof 50mg/ml (160 mg ijzer/gram)

Toxische dosis

Orale doseringen elementair ijzer:

<20mg/kg: geen toxiciteit te verwachten.

20-40mg/kg elementair ijzer: meestal asymptomatisch beloop.

>40-60mg/kg: kans op ernstige toxiciteit.

>60mg/kg: kans op ernstige symptomen en kan levensbedreigend zijn.

Intraveneus:

Gebruikelijke doseringen van de ijzerpreparaten zijn:

Ferinject: 500-2000mg/gift

Venofer: 100-500mg/gift

Monofer/diafer: 500-2000mg/gift

Cosmofer: 100-200mg/gift

Voor intraveneuze toediening is geen toxische dosis bekend. Dit is per patiënt afhankelijk.

Kinetiek - oraal

Absorptie



IJzer wordt na orale inname in het duodenum en in het proximale deel van het jejunum geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid in therapeutische doseringen varieert tussen de 5% en 30%. Dit is afhankelijk van de ijzerbehoefte van het lichaam.

Het is onbekend hoeveel ijzer wordt opgenomen bij een overdosering. Mogelijk kan de absorptie toenemen door beschadiging van de darmmucosa.

IJzer wordt alleen geabsorbeerd als de opgeloste tweewaardige (ferro (Fe^{2+})) vorm. In de mucosacel wordt Fe^{2+} omgezet in Fe^{3+} (ferri vorm). Fe^{3+} wordt geabsorbeerd, de rest verlaat bij afstoting van de mucosacellen het lichaam met de feces.

T_{max}

Preparaat met direct afgifte: 4-6 uur.

T_{max} kan vertraagd zijn tot 8 - 16 uur na een overdosering en vormen met vertraagde afgifte.

Verdelingsvolume

Verdelingsvolume is onbekend.

Van het geabsorbeerde ijzer bevindt 70-75 % van het totale hoeveelheid ijzer in het lichaam zich in de erythrocyten als hemoglobine-ijzer (dus hoog eiwitgebonden; halfwaardetijd erythrocyt ~120dagen).

Eliminatie

Onder normale omstandigheden wordt ijzer nauwelijks uitgescheiden. Eliminatie vindt plaats via zweet, de huid, door extravasatie van erythrocyten naar het darmlumen en door afstoting van epitheelcellen in het maagdarmkanaal en de urinewegen. Per dag verliest een volwassene ongeveer 1mg.

Bij vrouwen treedt meer ijzerverlies op door menstruatie, tijdens zwangerschap en bevalling en bij het geven van borstvoeding.

Halfwaardetijd

Na acute intoxicaties is een distributie halfwaardetijd gerapporteerd van 6 uur.

Kinetiek - intraveneus

In de intraveneuze preparaten zit het elementaire ijzer gebonden aan de verschillende complexen. Deze worden opgenomen door het reticuloendotheliaal systeem (voornamelijk in de lever en milt) waarna het ijzer langzaam wordt gedistribueerd en gebonden aan eiwitten. Het elementaire ijzer wordt gecontroleerd afgegeven uit het complex.

De halfwaardetijd is afhankelijk van het complex.

Voor IJzer(III) isomaltoside-1000 (Diafer; Monofer) en Ijzerdextrancomplex (Cosmofer) zijn halfwaardetijden van 20 uur - 4 dagen gerapporteerd. Hiermee moet rekening gehouden bij een overdosering; de afgifte uit het complex kan dus voor langere tijd doorgaan.

Pathofysiologie acute ijzer intoxicatie

Er zijn voornamelijk gegevens bekend over orale ijzerintoxicaties. Mogelijk kunnen onderstaande effecten ook ontstaan bij intraveneuze intoxicaties.



- Schade aan membranen maagdarmkanaal, ulceraties, erosie, maagbloedingen (etsende karakter ijzer)
- Metabole acidose door vrijkomen protonen ($\text{Fe}^{3+} + 3\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Fe}(\text{OH})_3 + 3\text{H}^+$)
- Lactaatacidose, oa door hypoperfusie waardoor toename van het anaerobe metabolisme en hypovolemie (bloedingen, ijzer zorgt voor vasodilatatie en toename capillaire permeabiliteit) .
- Shock, oa door en verminderde cardiac output (ijzer en metabole acidose zijn beide negatief inotroop).
- Levertoxiciteit ontstaat door grote hoeveelheden intracellulair ijzer in de Kupffer cellen.
- Restschade aan het maagdarmkanaal kan ontstaan door de eerdere ulceraties, bloedingen, necrose.

Intraveneuze intoxicatie:

Afgifte uit de ijzercomplexen kan langere tijd door gaan (zie kinetiek). Hierdoor is er een mogelijkheid tot later ontstaan van symptomen.

Klinisch beeld

Passend bij de pathofysiologie loopt een acute intoxicatie in 5 (overlappende) fasen verlopen:

1. Gastro-intestinaal (10 min tot enkele uren na inname): misselijkheid, braken (zwart en bloederig; let op evt pil resten), buikpijn.
2. Relatief symptoomloze periode, echter ijzerabsorptie vindt nog steeds plaats (6-12 uur na inname). Bij zeer ernstige intoxicaties kan deze fase niet optreden of zeer kort zijn.
3. Systemische effecten (2-12 uur na inname): shock, metabole (lactaat) acidose, tachycardie en mogelijk coma (6-72 uur na inname). Daarnaast ook systemische inflammatie, stollingsstoornissen, necrose van maag/darm.
4. Hepatotoxiciteit met icterus (hyperbilirubinemie, stijging ALAT/ASAT) (12 - 72 uur na inname).
5. Passagestoornissen (2-6 weken na inname): door pylorus- en antrumstenose als gevolg van laesies van het maagslijmvlies

Intraveneuze intoxicatie:

De mogelijke lange termijn gevolgen van intraveneuze overdoseringen met ijzer zijn onbekend.

Onafhankelijk van de dosering kunnen bij parenteraal toegediende ijzerpreparaten overgevoeligheidsreacties ontstaan, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties.

Bloedspiegelbepaling

Oraal

Bloedmonsters kunnen 4-6 uur na inname worden afgenomen (mogelijk later bij preparaten met vertraagde afgifte).

Latere bepalingen zijn niet zinvol door redistributie van ijzer (shift van plasma naar intracellulair 6-8 uur na inname).

Het intracellulaire ijzer is verantwoordelijk voor de toxiciteit. IJzer bevindt zich dus vooral in erythrocyten, let dus op bij hemolytisch serum.



In het geval van een orale ijzerintoxicatie kunnen onderstaande waarden worden aangehouden:

Normaalwaarde: 10-30 micromol/L (0,5-1,7 mg/L)

Toxische waarde: matig ernstig > 65 micromol/L (> 3,7 mg/L)

Ernstig > 90 micromol/L (> 5 mg/L).

Levensbereigend > 180 micromol/L (>10 mg/L)

In het verleden werd de parameter "totale ijzer bindingscapaciteit (TIJBC)" gebruikt. Dit is een onbetrouwbare maat gebleken voor het bepalen van het behandelingsbeleid, omdat de bepalingsmethoden voor TIJBC te onnauwkeurig zijn waardoor er toch toxische effecten kunnen optreden als de serumijzerconcentratie minder is dan de totale ijzer bindingscapaciteit (TIJBC).

Intraveneus

Bloedspiegel bepalingen zijn onbetrouwbaar doordat zowel het vrije ijzer als het ijzer in het complex worden gemeten. Hierdoor is de gemeten plasmaconcentratie (vals) verhoogd zo'n 24 uur tot 2 weken na toediening.

Hetzelfde geldt wanneer deferoxamine wordt ingezet als antidotum, ook dit complex beïnvloedt de bepaling.

Overige diagnostiek

Volledig bloedbeeld, K, Cl, Bicarbonaat, Creatinine en ureum, Leverenzymen ALAT, ASAT, bilirubine, PT, APTT, Glucose, bloedgasanalyse, buikoverzichtsfoto (X-BOZ).

X-BOZ

Bij inname van grote hoeveelheden is er casuïstisch bezoar vorming gerapporteerd. Bij vermoeden op ijzerintoxicatie zou dit een indicatie kunnen zijn voor een buikoverzichtsfoto.

Houd er rekening mee dat ook na inname van grote hoeveelheden ijzer (in de vorm van goed oplosbare ijzeroplossingen) de buikoverzichtfoto schoon kan zijn (>2 uur na inname).

Therapie

1. Absorptievermindering

Het toedienen van actieve kool is niet zinvol aangezien ijzer niet bindt aan actief kool.

Het oraal toedienen van deferoxamine is niet zinvol.

Deferoxamine heeft beperkte bindend vermogen van oraal ingenomen ijzer.

- Maagspoelen (<1 uur na inname)

Overweeg maagspoelen.

De verwachting is dat het etsende effect dan nog niet in zijn volle omvang tot stand zal zijn gekomen. Houdt er rekening mee dat grote pilresten en/of aan de maagwand klevende pilresten, moeilijk de maagsonde passeren.

IJzer heeft een etsend karakter, waardoor men terughoudend moet zijn met maagspoelen.

- Darmlavage



Overweeg darmlavage met polyethyleenglycol wanneer er een ijzertabletten zichtbaar zijn op de buikoverzichtsfoto (X-BOZ; <2 uur na inname; zie overige diagnostiek) en bij tabletten met gereguleerde afgifte.

2. *Versnellen eliminatie d.m.v. dialyse*

Ijzer wordt niet verwijderd met behulp van hemodialyse.

Deferoxamine gebonden ijzer wordt renaal uitgescheiden.

Intermitterende hemodialyse is zinvol en noodzakelijk na behandeling met deferoxamine bij patiënten met een nierinsufficiëntie.

3. *Antidotumtherapie:*

Orale intoxicatie: deferoxamine therapie starten als binnen 6 uur na ingestie één van de volgende criteria aanwezig is:

- De serum ijzerconcentratie is groter dan de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC).
- Bij alle patiënten, met of zonder symptomen, waarbij het serumijzergehalte groter is dan 90 micromol/L (> 5 mg/L), ongeacht de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC).
- Bij alle patiënten waarbij sprake is van hemodynamische instabiliteit.
- Bij alle patiënten waarbij sprake is van metabole acidose.
- Een buikoverzichtsfoto vertoont meerdere voor straling ondoordringbare elementen (de meerderheid van deze patiënten zal een symptomatische ijzervergiftiging ontwikkelen),

Intraveneuze intoxicatie: het is onbekend of deferoxamine zinvol is bij intraveneuze overdoseringen. Hetzelfde geldt voor de duur en de dosering. Consulteer indien mogelijk een expert.

Overweeg deferoxamine bij ernstige intoxicaties (bijv met shock, acidosis en coma). Houdt hierbij de onderstaande aanbevelingen aan (dosering en duur behandeling met deferoxamine).

Bij een intraveneuze intoxicatie moet rekening gehouden met onderstaande:

- Het is niet zinvol om ijzer plasmaconcentraties te bepalen. Ook het deferoxamine-ijzer complexen beïnvloeden de uitslag, waardoor deze uitslagen langer verhoogd blijven.
- Lange halfwaardetijd complexen waardoor symptomen mogelijk later ontstaan. **Dosering deferoxamine:**

Intraveneus als infusie:

- Volwassenen aanvangsdosis 1 g toevoegen aan glucose 5%, infusiesnelheid max. 15 mg/kg lichaamsgewicht per uur, snelheid reduceren zodra de situatie het toelaat (meestal na 4-6 uur). Max 80 mg/kg lichaamsgewicht per dag.
- Kinderen (volgens het NKFK): kinderen vanaf 1 maand 10-15 mg/kg lichaamsgewicht per uur als continue infusie gedurende 12 uur, dosisreductie zodra mogelijk (meestal na 4-6 uur), max. 80 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Het is onbekend hoe lang moet worden doorgedaan met deferoxamine behandeling. Als richtlijn kan 24 uur worden aangehouden ivm mogelijke deferoxamine toxiciteit (zie farmacologie antidotum).



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

- Mogelijk doorgaan tot serumijzerconcentratie <36 micromol/L (<2 mg/L)
- Patiënt klinisch verbetert (shock, metabole acidose, terugkeer normale urine kleur).

Bloedspiegel meting herhalen enkele uren na staken van de deferoxamine therapie.

Het ferrioxaminecomplex kleurt de urine rood, in de literatuur beschreven als “vin-rose” urine. Indien er geen roodkleuring van de urine optreedt, houdt dit echter niet in dat er geen vergiftiging heeft plaatsgevonden.

Dialyse:

Het deferoxamine-ijzercomplex (ferrioxamine) wordt renaal geklaard en is goed dialyseerbaar. Start dialyse in geval van nierinsufficiëntie.

Farmacologie antidotum:

Deferoxamine is een chelator die het driewaardige ferri-ion het roodbruine ferrioxaminecomplex vormt. Het kan ferri-ionen vrijmaken uit ferritine (in plasma en weefsels) en hemosiderine (in weefsels). Het kan geen ijzer vrijmaken uit transferrine en haemoglobine. Het complex wordt volledig uitgescheiden, waardoor de uitscheiding van ijzer met de urine en feces wordt bevorderd. De chelaatvorming vindt plaats in een moleculaire verhouding van 1:1, zodat 1 g theoretisch 85 mg ferri-ionen kan binden.

Ernstige bijwerkingen (zoals ARDS) zijn incidenteel gemeld bij het gebruik van excessief hoge doseringen deferoxamine. Daarom wordt geadviseerd maximaal 24 uur deferoxamine toe te dienen in een maximale dosering van 15mg/kg/uur met een maximale dagdosering van 80mg/kg/24 uur. Zeldzame bijwerkingen die zijn gemeld bij te snelle infusie zijn: blozen, hypotensie, tachycardie en shock. Waarschijnlijk veroorzaakt door histamine afgifte bij te snelle toediening

Literatuur

1. Micromedex®, 2008
2. Meulenbelt e.a., Behandeling van acute vergiftigingen 1996, pagina 185-189
3. 1B-tekst Deferoxamine, RVG 03984, laatste herziening 15 augustus 2012.
4. KNMP, Informatorium Medicamentorum 2020
5. P. Viccellio, Handbook of medical toxicology, first edition 1993
6. R.C. Dart e.a., Medical Toxicology, Third Edition, 2004, pagina 605-610
7. Kinderformularium.nl, geraadpleegd 19-03-2020.
8. Uptodate, acute iron poisoning, geraadpleegd 28-04-2020.

Auteurs

Dr. E.J. Smolders, ziekenhuisapotheker i.o.; klinisch farmacoloog i.o., Radboudumc, Nijmegen & Isala Ziekenhuis, Zwolle.

Dr. K Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen