



## IJZERINTOXICATIE

### Algemeen

Het element ijzer vormt in het lichaam een bestanddeel van hemoglobine (in erythrocyten), myoglobine (in spierweefsel) en van een aantal enzymen. Hemoglobine en myoglobine zijn betrokken bij de zuurstofvoorziening, de enzymen zijn betrokken bij oxidatiereacties. Ijzerpreparaten worden toegepast bij ferriprievige anemie (ijzergebrestanemie). Ijzersuppletie wordt ook toegepast voor anemie bij chronische nierinsufficiëntie en bij alle patiënten die worden behandeld met een erythropoëtische groeifactor, onafhankelijk van de dialysestatus. 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

Oraal:

Ferrochloride FNA drank (Fe 2+ = 20 mg/ml)

Ferrofumaraat (suspensie Fe 2+ = 6,4 mg/ml; tablet van 200 mg = 65 mg Fe 2+ )

Ferrogluconaat (Losferon®; tablet van 695 mg = 80 mg Fe 2+ )

Ferrosulfaat (Fero-gradumet®; tablet van 287 mg = 105 Fe 2+ )

Ferogradumet® is een plastic omhulsel waar langzaam ijzer(II)sulfaat vrijkomt. Deze tabletten kunnen bij verslikken in de luchtpijp of slokdarm blijven hangen, en niet oplossen, maar wel lokaal continu geconcentreerd ijzersulfaat afgeven met ernstige necrose ter plaatse als gevolg

### Synoniemen

N.v.t.

### Toxische dosis

Toxische effecten kunnen verwacht worden bij een dosis vanaf 20mg/kg elementair ijzer en een plasmaconcentratie van >40 micromol/L (> 2,2 mg/L) Fe<sup>2+</sup>. Patiënten die meer dan 20 mg/kg ijzer hebben ingenomen hoeven niet per definitie symptomen te krijgen. Inname van meer dan 60 mg/kg wordt gezien als ernstige intoxicatie.

### Kinetiek

#### Absorptie

Ijzer wordt na 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 %, afhankelijk van de ijzerbehoefte van het lichaam. In welke mate ijzer geabsorbeerd wordt bij overdosering is niet bekend. Er wordt gespeculeerd dat de mate van absorptie enorm kan toenemen in geval van overdosering, bijvoorbeeld ten gevolge van beschadiging van de darmmucosa



# Toxicologie behandelinformatie



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

---

IJzer wordt alleen geabsorbeerd als de opgeloste tweewaardige (ferro) vorm. Het opgeloste ijzer wordt opgenomen in de mucosacel; hier vindt oxidatie naar het driewaardige Fe (ferri vorm) plaats. Deze wordt geabsorbeerd, de rest verlaat bij afstoting van de mucosacellen het lichaam met de feces.

## Tmax

4-6 uur in therapeutische doseringen van directe release vormen.

## Verdelingsvolume

Vd is onbekend. Van het geabsorbeerde ijzer bevindt 70 % van het totale hoeveelheid ijzer in het lichaam zich in de erythrocyten als hemoglobine-ijzer. Ongeveer 25% is opgeslagen in ferritine en hemosiderine in het beenmerg, de milt en de lever. Ongeveer 4% in myoglobine, ca. 0.5% in haem bevattende-enzymen en ongeveer 0.1% in transferrine in het plasma.

## Eliminatie

IJzer wordt uitgescheiden 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 volwassen man ong. 0.5-1 mg ijzer via urine, zweet en door celverlies via huid en darmen. Bij vrouwen treedt meer ijzerverlies op door menstruatie, tijdens zwangerschap en bevalling en bij het geven van borstvoeding. Een menstruerende vrouw verliest ongeveer 1.5-3 mg per dag.

## Halfwaardetijd

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

## **Klinisch beeld**

Acute intoxicatie kan ernstig zijn en in 5 (overlappende) fasen verlopen:

1. Gastro-intestinaal (10 min tot enkele uren na inname): misselijkheid, braken (zwart en bloederig), 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. Shock, metabole acidose, tachycardie en mogelijk coma (6-72 uur na inname)
4. Systemische effecten (12-72 uur na inname): nierinsufficiëntie a.g.v. tubulusnecrose, levercelnecrose met icterus, encefalopathie, hypoglycemie, cardiovasculaire collaps, longoedeem, convulsies, necrose van de maag, sepsis en stollingsstoornissen.
5. Passagestoornissen (2-6 weken na inname): door pylorus- en antrumstenose als gevolg van laesies van het maagslijmvlies



## Bloedspiegelbepaling

Afname eerste bloedmonster bij voorkeur 2-4 uur na inname. Vervolgens elke 2 uur gedurende de eerste 6-8 uur na inname.

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) of als de serumijzerconcentratie groter is dan de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC).

N.B. IJzer bevindt zich vooral in erythrocyten, dus bij hemolytisch serum is de gemeten ijzerconcentratie artificieel sterk verhoogd.

## Overige diagnostiek

Volledig bloedbeeld, K, Cl, Bicarbonaat, Creatinine en ureum, Leverenzymen ALAT, ASAT, bilirubine, PT, APTT, Glucose, Bloedgasanalyse, Buikoverzichtsfoto.

## Therapie

- Absorptievermindering

Het toedienen van actieve kool is niet zinvol gezien de geringe absorptie van ijzer aan actieve kool .

- Maagspoelen

IJzer heeft een etsend karakter, waardoor men terughoudendheid moet betrachten met maagspoelen. Binnen het eerste uur na inname kan dit echter wel overwogen worden, aangezien de verwachting is dat het etsende effect dan nog niet in zijn volle omvang tot stand zal zijn gekomen. Bij het spoelen dient men er rekening mee te houden dat grote pilresten en/of aan de maagwand klevende pilresten, maar moeilijk wegspoelbaar kunnen zijn.

- Darmlavage

Een buikoverzichtsfoto met daarop zichtbaar ijzer wordt geassocieerd met het ontwikkelen van ernstige, symptomatische toxiciteit. Daarom wordt in die gevallen totale darmlavage met PEG aangeraden. Inname van een preparaat met gereguleerde afgifte (Ferrogradumet®) is een extra overweging om totale darmlavage te overwegen. Darmlavage NIET met fosfaatoplossingen uitvoeren, omdat dit in het verleden wel aanleiding tot een secundaire fosfaatintoxicatie heeft gegeven. Houd er echter rekening mee dat ook na inname van grote hoeveelheden ijzer (in de vorm van goed oplosbare ijzeroplossingen) de buikoverzichtsfoto schoon kan zijn.



## Toxicologie behandelinformatie



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

---

-Versnellen eliminatie d.m.v. dialyse

Omdat ijzer het dialysemembraan matig passeert en aan deferoxamine gebonden ijzer bij een goede nierfunctie in de urine verdwijnt, is hemodialyse alleen zinvol en noodzakelijk na behandeling met deferoxamine bij patiënten met een nierinsufficiëntie.

-Antidotumtherapie

Deferoxaminetherapie starten als binnen 6 uur na ingestie één van de de volgende criteria aanwezig is:

1. Een buikoverzichtsfoto vertoont meerdere voor straling ondoordringbare elementen (de meerderheid van deze patiënten zal een symptomatische ijzervergiftiging ontwikkelen),
2. Bij alle patiënten, met of zonder symptomen, waarbij het serumijzergehalte groter is dan 90 micromol/L (> 5 mg/L) , ongeacht de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC).
3. Bij alle patiënten waarbij sprake is van hemodynamische instabiliteit.
4. Bij alle patiënten met lethargie, klinisch relevante buikpijn, hypovolemie en/of acidose
5. Symptomatische patiënten, waarbij het serumijzergehalte groter is dan 3 mg/L (> 54 micromol/L), ongeacht de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC).
6. Bij alle patiënten met persisterende symptomen (bijv. aanhoudende misselijkheid, braken en/of diarree).
7. De serumijzerconcentratie is groter dan de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC).

Cave hypotensie als gevolg van deferoxamine.

### **Dosering deferoxamine:**

#### Intraveneus als infusie:

Volwassenen aanvangsdosis 1 g toevoegen aan glucose 5%, infusiesnelheid max. 15 mg/kg lichaamsgewicht per uur, vervolgens 2 giften van 500 mg gedurende 4 uur, vervolgens 500 mg iedere 4 tot 12 uur. Vervolgen met maximaal 125 mg/uur.

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), doseren op geleide van het ferritinegehalte, max. 80 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

N.B. te snelle toediening kan ernstige hypotensie en dood tot gevolg hebben.



## Toxicologie behandelinformatie



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

---

Intramusculair, alleen indien intraveneuze toediening niet mogelijk is:

Volwassenen 1-2 g per keer. Kinderen 20 mg/kg lichaamsgewicht; zo nodig afhankelijk van de klinische toestand herhalen met een interval van 4-12 uur, volwassenen max. 6 g per 24 uur; voor kinderen is deferoxamine voor de indicatie chronische ijzerstapeling geregistreerd in een dosis van 40 mg/kg/dag (intraveneus). Doorgaan met deferoxamine tot de serumijzerconcentratie < 36 micromol/L (<2 mg/L). Bloedspiegel meting herhalen enkele uren na staken van de deferoxamine therapie.

Het deferoxamine-ijzercomplex (ferrioxamine) wordt renaal geklaard. De werkzaamheid van de behandeling is afhankelijk van de nierfunctie. Het ferrioxaminecomplex is goed dialyseerbaar. In geval van nierinsufficiëntie is dialyse noodzakelijk. 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.

**Farmacologie antidotum:**

Deferoxamine is een chelaatvormende stof die vooral met 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 en pathologische ijzerstapeling in de organen wordt verminderd. De chelaatvorming vindt plaats in een moleculaire verhouding van 1:1, zodat 1 g theoretisch 85 mg ferri-ionen kan binden.

**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 2014
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 21-11-2014.

**Auteurs**

Dr. R Greupink, apotheker-klinisch farmacoloog i.o., Radboudumc, Nijmegen  
Dr. R Aarnoutse, ziekenhuisapotheker, Radboudumc, Nijmegen  
Dr. K Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen