

# IJzerintoxicatie: hoe zit dat eigenlijk? Intraveneuze en orale intoxicatie hetzelfde behandelen?

Walter J. Brummelhuis <sup>a\*</sup>, Rik H. Olde Engberink <sup>b</sup>,  
Jan H.M. Schellens <sup>a</sup> en Dees P.M. Brandjes <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

<sup>b</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, MC Slotervaart, Amsterdam.

\* Correspondentie: w.j.brummelhuis@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Brummelhuis WJ, Olde Engberink RH, Schellens JHM, Brandjes DPM. IJzerintoxicatie: hoe zit dat eigenlijk? Intraveneuze en orale intoxicatie hetzelfde behandelen? Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1647.

## Kernpunten

- Intoxicatie met orale ijzerpreparaten kan diffuse orgaanschade geven met mogelijk fatale afloop.
- Behandeling van orale intoxicatie vindt plaats met chelatie (deferoxamine).
- Het is niet bekend of een intraveneuze ijzerintoxicatie behandeld dient te worden. Bij gebrek aan bewijs bestaat er geen richtlijn; er zijn vrijwel geen casusbeschrijvingen gepubliceerd.
- Alles overwegende besloten wij een dergelijke casus wel te behandelen met chelatie.

## Inleiding

De orale ingestie van een grote hoeveelheid ijzerpreparaten kan met name bij kinderen letaal aflopen [1]. Ook zijn er casus van transcutane intoxicatie, waarbij ijzer via brandwonden het lichaam binnenkomt [2]. In 2013 waarschuwden de diverse fabrikanten voor letaal verlopende anafylactische reacties bij intraveneuze ijzerpreparaten [3]. Het acute klinisch beeld van een ernstige orale ijzerintoxicatie bestaat uit gastro-intestinale toxiciteit (misselijkheid, buikpijn, overgeven) door acute darmschade. Hierna volgen enkele uren zonder symptomen waarin ijzerabsorptie plaatsvindt, waarna 12 tot 72 uur later onder andere shock, acidose en diffuse eindorgaanschade kunnen optreden door vrijeradicaalvorming. Dit laatste is een logische aanname, maar het is nooit vastgesteld hoe groot de rol hiervan is. Ten slotte kunnen twee tot zes weken na intoxicatie voedselpassagestoornissen ontstaan door littekenvorming bij de overgang maag/dunne darm.

## ABSTRACT

*What to do in case of iron intoxication? Treat intravenous and oral intoxication the same?*

### INTRODUCTION

Iron overdose can be fatal. After ingesting large amounts of iron tablets, the ensuing intoxication can be treated with chelation therapy (deferoxamine) according to guidelines. However, it is not known whether a patient should be treated after administering too much iron intravenously.

### DESCRIPTION

A 79 year old female suffering from iron-deficiency anaemia erroneously received a double dose of ferric carboxymaltose (2x1000 mg Ferinject). 6.5 hours later her non-haemolytic serum iron level was 147 µmol/L (a serum level of > 90 µmol/L after iron tablet ingestion is considered to be a severe intoxication). In the absence of guidelines and despite lack of evidence, she was treated with 4500 mg of deferoxamine during 29 hours. 61.5 hours after treatment started, the serum iron level was 55 µmol/L. No acute complications were observed and there were no signs of long-term organ damage after two months follow-up.

### DISCUSSION

The harmful effects of oral iron intoxication are believed to be the result of gastro-intestinal toxicity with ensuing inflammatory response and free radical formation facilitated by iron. Theoretically, only the latter process plays a role in intravenous iron intoxication. It is unknown what the consequences are of an untreated intravenous intoxication.

### CONCLUSION

This case report suggests that deferoxamine can be used to eliminate iron and prevent end-organ damage after intravenous iron intoxication. It is our belief that treatment with deferoxamine should be considered in intravenous iron intoxication. However, it should be taken into account that available guidelines are based on oral iron intoxication and that clinical evidence is scarce.

**Tabel 1 Criteria voor het starten van antidotumtherapie bij orale ijzerintoxicatie [4]****Deferoxaminetherapie starten als binnen zes uur na ingestie één van 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  $\mu\text{mol/L}$  ( $> 5 \text{ mg/L}$ ), ongeacht de totale ijzerbindingscapaciteit.
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  $\text{mg/L}$  ( $> 54 \mu\text{mol/L}$ ), ongeacht de totale ijzerbindingscapaciteit.
6. Bij alle patiënten met persisterende symptomen (bijvoorbeeld aanhoudende misselijkheid, braken en/of diarree).
7. De serumijzerconcentratie is groter dan de totale ijzerbindingscapaciteit.

**Tabel 2 Verloop van ijzerparameters in de tijd**

| Stof (eenheid, referentiewaarde)          | 27 mei 8:00 u | 30 mei 20:00 u                    | 31 mei 8:00 u                     | 31 mei 14:30 u | 31 mei 18:30 u      | 1 juni 8:00 u | 1 juni 23:30 u    | 2 juni 8:00 u | 3 juni 8:00 u | 9 juni 11:53 u | 21 okt. 9:21 u |
|-------------------------------------------|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|---------------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| IJzer ( $\mu\text{mol/L}$ , 10-25)        | 5             | 1000 mg ijzer(III) carboxymaltose | 1000 mg ijzer(III) carboxymaltose | 147            | start deferoxamine* | 105           | stop deferoxamine | 69            | 55            | 40             | 18             |
| Transferrine ( $\mu\text{mol/L}$ , 24-46) | 22            |                                   |                                   | 27,4           |                     | 27,3          |                   | 24,3          | 25,8          | 29,5           | 27,3           |
| IJzersaturatie (% , 15-55)                | 11            |                                   |                                   | 268            |                     | 192           |                   | 143           | -             | -              | 33             |
| Ferritine ( $\mu\text{g/L}$ , 13-150)     | 190           |                                   |                                   | 374            |                     |               |                   | 1173          | 1896          | 2908           | 770            |
|                                           |               |                                   |                                   |                |                     |               |                   |               |               |                |                |

\* 1000 mg in 1,5 uur, daarna 500 mg per 4 uur. De halfwaardetijd van deferoxamine is 6 uur.

Er zijn verschillende indicaties om een orale ijzerintoxicatie te behandelen, waaronder een te hoge serumijzerconcentratie (tabel 1). De aangewezen behandeling is deferoxamine, een chelator die bindt aan ijzer waardoor het als wateroplosbaar complex via de nieren kan worden uitgescheiden. Dit geeft een karakteristieke roodbruine kleur van de urine. Elke behandeling met deferoxamine geeft een kleine kans ( $\leq 0,01\%$ ) op anafylactische shock. Het is onbekend of de richtlijn voor orale ijzerintoxicatie gebruikt kan worden in het geval van intraveneuze ijzerintoxicatie.

## Casusbeschrijving

Een 79-jarige vrouw (gewicht 50 kilogram, lengte 148 centimeter) presenteerde zich met een spontane diep-veneuze trombose van het rechterbeen. De patiënt was bekend met onder meer hypertensie, diabetes mellitus type 2 en trombose in een ver verleden (zij wist niet meer wanneer). Haar thuismedicatie was: nifedipine mga 1dd 30 mg, candesartan 1dd 4 mg, metformine 500 mg 2dd 2, atorvastatine 1dd 20 mg en gliclazide mga 80 mg 1dd 0,5. Laboratoriumonderzoek toonde naast verhoogde inflammatieparamete-

ters een normocytair anemie (hemoglobine 6,5 mmol/L, referentiewaarde 7,5-10) bij een ijzergebrek en een vitamine B12-deficiëntie. Er volgde opname voor het instellen van antistolling met een laag-moleculairgewicht-heparine (nadroparine 9.500 IE/mL 2dd 0,4 mL gedurende 10 dagen, voor ontslag omgezet in een directe factor Xa-remmer {rivaroxaban; eerst drie weken 15 mg 2dd 1, hierna 20 mg 1dd 1}), toedienen van vitamine B12-injecties en intraveneuze ijzersuppletie met ijzer(III)carboxymaltose (Ferinject). Onbedoeld werd zowel 's avonds als de volgende ochtend 1000 mg ijzer toegediend in plaats van de bedoelde eenmalige gift. De patiënt vertoonde geen bijwerkingen bij een serumijzerspiegel van 147  $\mu\text{mol/L}$  (tabel 2). Volgens de huidige richtlijnen, gebaseerd op gegevens van orale intoxicaties, is boven 90  $\mu\text{mol/L}$  sprake van een ernstige intoxicatie [4].

Alhoewel er nauwelijks casusbeschrijvingen zijn van intraveneuze overdosering, besloot men zekerheidshalve te behandelen met deferoxamine. Er werd via continue infusie 4500 mg deferoxamine (opgelost in 5% glucose) toegediend, waarop de serumijzerconcentratie uiteindelijk daalde tot 55  $\mu\text{mol/L}$  [4] (tabel 2). Tijdens de gehele opname

**Tabel 3 Bepaling ijzersuppletiebehoefte op basis van lichaamsgewicht en hemoglobinewaarde\***

| Hemoglobinewaarde | Lichaamsgewicht |          |          |
|-------------------|-----------------|----------|----------|
|                   | < 35 kg         | 35-70 kg | > 70 kg  |
| < 6,2 mmol/L      | 500 mg          | 1.500 mg | 2.000 mg |
| 6,2-8,7 mmol/L    | 500 mg          | 1.000 mg | 1.500 mg |
| > 8,7 mmol/L      | 500 mg          | 500 mg   | 500 mg   |

\* Maximum bij eenmalige intraveneuze injectie: 20 mg/kg lichaamsgewicht met een maximum van 1000 mg per keer of per week.

vertoonde de patiënt geen toxische verschijnselen en traden geen bijwerkingen van deferoxamine op. De patiënt werd in goede klinische conditie ontslagen. Bij poliklinische controle twee maanden later waren er geen aanwijzingen voor late orgaanschade en waren de ijzerparameters genormaliseerd, alhoewel het ferritinegehalte nog hoog was (tabel 2). De hemoglobinespiegel was gestegen naar 7,3 mmol/L.

## Beschouwing

De humane fysiologie zorgt ervoor dat ijzer zo veel mogelijk wordt vastgehouden. Er zijn geen wegen om ijzer te verliezen, behalve door bloeding [5]. De fysiologie van ijzer is zeer complex [6]. In de darm wordt heemijzer (complexe verbindingen met een centraal ijzerion en een porfyriemolecuul als ligand) en niet-heemijzer opgenomen in de enterocyt. Omdat vrij ijzer toxisch is voor lichaamscellen (het faciliteert vrijeradicaalvorming), vinden vervoer en opslag plaats in gebonden vorm. Dit kan onder andere als transferrine (bindt twee moleculen driewaardig ijzer), ferritine (bindt tweewaardig ijzer) en hemosiderine (intracellulaire eiwit-ijzercomplexen). Ijzer fungeert als katalysator bij enzymatische reacties, is betrokken bij zuurstoftransport en de productie van adenosinetrifosfaat.

Patiënten kunnen door ijzertekort bloedarmoede krijgen. Hiervoor schrijft men ijzertabletten voor op basis van hemoglobinewaarde en gewicht (tabel 3). Intraveneus ijzer wordt pas gegeven als orale substitutie niet wordt verdragen of te weinig effect heeft. Daarnaast krijgen dialysepatiënten intrave-

neuze ijzersuppletie bij een verhoogd cardiovasculair risico-profiel en/of bij klachten door anemie. Er kunnen meerdere bijwerkingen optreden, waarvan overgevoeligheidsreacties en anafylaxie de gevaarlijkste zijn (kans van 0,01-1%). In het lab kan men het serumijzer bepalen door ijzer van transferrine te scheiden en een colorimetrische bepaling te doen.

De literatuur over orale ijzerintoxicaties bestaat vrijwel geheel uit casusbeschrijvingen. Na intraveneuze toediening werd twee keer nekstijfheid gerapporteerd [7,8]. Gevallen van intraveneuze overdoseringen zijn, voor zover ons bekend, de laatste jaren niet meer gepubliceerd. In onze casus vroegen wij ons af of de gerapporteerde toxiciteitsgrenzen van orale ijzerintoxicaties ook gelden voor intraveneuze overdoseringen. Nadere bestudering van de literatuur en de Summary of Product Characteristics (SmPC) van Ferinject [9] gaf hierop geen antwoord (zie kader). Bij intraveneuze overdosering spelen de gastro-intestinale toxiciteit en daaropvolgende systemische inflammatie, die optreedt bij orale intoxicaties, waarschijnlijk geen rol. Alleen de vrijeradicaalvorming is mogelijk van belang. Het precieze aandeel hiervan in het toxische beeld is echter nooit vastgesteld. In deze casus waar zo'n twee dagen sprake was van toxische serumijzerspiegels trad geen korte- en vooralsnog geen langetermijnschade op. Op basis van deze casus is het onzeker of deferoxamine geïndiceerd is bij een (eenmalige) intraveneuze ijzerintoxicatie. Het toedienen van deferoxamine zou kunnen leiden tot een anafylactische shock of het *acute respiratory distress syndrome* [10].

## Toediening van Ferinject in grotere hoeveelheden dan nodig kan ijzeraccumulatie op opslaglocaties veroorzaken

IJzer(III)carboxymaltose (Ferinject) heeft een verdelingsvolume van 0,04 L/kg en een halfwaardetijd van 7-12 uur. Positronemissietomografie toonde dat het ijzer in ijzer(III)carboxymaltose zich snel verplaatst van het bloed naar het beenmerg, de lever en de milt. Na toediening van 100 tot 1000 mg werden maximale ijzerspiegels gemeten van 662 µmol/L (15 min) tot 5960 µmol/L (73 min). IJzer passeert de placenta en gaat over in moedermelk ( $\leq 1\%$ ), de renale klaring is verwaarloosbaar. Preklinische veiligheidsgegevens vermelden geen toxische of teratogene verschijnselen bij mensen, maar bij konijnen werden foetale skeletafwijkingen gezien. Toediening van Ferinject in grotere hoeveelheden dan nodig voor het corrigeren van het ijzertekort kan ijzeraccumulatie op opslaglocaties veroorzaken, wat uiteindelijk kan leiden tot hemosiderose. Bij het optreden van ijzeraccumulatie kan het gebruik van een ijzerchelaatvormer worden overwogen [4,9]. Wij hebben geen andere casuïstiek kunnen vinden dan de twee casusbeschrijvingen van nekstijfheid na toediening van intraveneus ijzer-dextran (ijzer(III)hydroxide) [7,8].

## Conclusie

Het gebruik van deferoxamine bij een intraveneuze ijzerintoxicatie kan worden overwogen op basis van het bestaan van een richtlijn voor alleen orale ijzerintoxicaties. Dit alles echter in het licht van het ontbreken van bewijs hiervoor. Er is geen advies voor het behandelen van een intraveneuze ijzer(III)carboxymaltose-intoxicatie. Wij besloten een dergelijke casus zekerheidshalve te behandelen conform de richtlijn voor orale intoxicatie. Of het gevoerde beleid ook klinische schade heeft voorkomen is op basis van de SmPC en literatuur onbekend. ■

## Literatuur

1. Henretig FM, Temple AR. Acute iron poisoning in children. Clin Lab Med. 1984 Sep;4(3):575-86.
2. Chang DE, Bruns DE, Spyker DA, Apesos J, Edlich RF. Fatal transcutaneous iron intoxication. J Burn Care Rehabil. 1988 Jul-Aug;9(4):385-8.
3. Direct Healthcare Professional Communication IJzerproducten. Risico op ernstige overgevoeligheidsreacties bij gebruik intraveneuze ijzerproducten [internet]. Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; 2013 nov 7 [geraadpleegd 2017 feb 1]. <https://www.cbg-meb.nl/documenten/brieven/2013/11/07/dhpc-ijzerproducten>.
4. Monografie IJzerintoxicatie [internet]. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers – Commissie Analyse en Toxicologie. Utrecht: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum; 2015 juni 18 [geraadpleegd 2017 feb 1]. <http://toxicologie.org/monografie/IJzerintoxicatie>.
5. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. N Engl J Med. 2012 Jan 26;366(4):348-59.
6. Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, et al. Physiology of iron metabolism. Transfus Med Hemother. 2014 Jun;41(3):213-21.
7. Shuttleworth D, Spence C, Slade R. Meningism due to intravenous iron dextran. Lancet. 1983 Aug 20;2(8347):453.
8. Avasthi R, Aggarwal M, Kataria SP. Meningism following intravenous iron dextran. J Assoc Physicians India. 1991 May;39(5):428-9.
9. Summary of Product Characteristics Ferinject [internet]. Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; 2015 sept 16 [geraadpleegd 2017 feb 1]. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h33865.pdf>.
10. Tenenbein M, Kowalski S, Sienko A, Bowden DH, Adamson IY. Pulmonary toxic effects of continuous desferrioxamine administration in acute iron poisoning. Lancet. 1992 Mar 21;339(8795):699-701.