

Ein schwerer Verlauf einer häufig benignen Nebenwirkung

Schwere Hypophosphatämie nach Eiseninfusion

David Wimmersberger^{a,e}, Nima Vakilzadeh^{b,f}, Laila-Yasmin Mani^{a,f}, Christian Zanchin^{a,e}, Christian Kuhn^{b,f}, Mia Messi^{b,e}, Gunar Günther^{c,g}, Maria Wertli^{d,e}, Yonas Martin^{a,e}

^aDr. med.; ^bdipl. Arzt/dipl. Ärztin; ^cPD Dr. med.; ^dProf. Dr. med.; ^eUniversitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^fUniversitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^gUniversitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern, Universitätsspital Bern, Universität Bern

Hintergrund

Die Therapie eines Eisenmangels mit intravenösen Eisenpräparaten wie Eisencarboxymaltose (Ferinject®) kann zur unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) einer Hypophosphatämie führen [1–4]. Diese verläuft meist subklinisch, kann jedoch bei einigen Patient:innen klinisch relevant werden [1]. Wir berichten über den Fall einer Patientin mit Dekompensation einer chronischen respiratorischen Globalinsuffizienz aufgrund einer schweren Hypophosphatämie nach Eiseninfusion.

Fallbericht

Anamnese

Die elektive Hospitalisation der 48-jährigen Patientin erfolgte zur Abklärung einer seit zwei Wochen progredienten Verschlechterung des Allgemeinzustands mit Asthenie, Kopfschmerzen und Dyspnoe. Bei der Patientin war eine chronische respiratorische Globalinsuffizienz mit Heimsauerstofftherapie aufgrund einer multifaktoriellen, primär restriktiven Pneumopathie (pulmonale Sarkoidose, postaktinische Pneumopathie nach Behandlung eines M. Hodgkin 30 Jahre zuvor und Kachexie) bekannt. Die Einnahme einer atemdeprimierenden Medikation (Benzodiazepine, Opiate, trizyklische Antidepressiva) wurde verneint. Aufgrund einer Eisenmangelanämie war der Patientin zwei Wochen vor Aufnahme eine Infusion mit 1000 mg Eisencarboxymaltose verabreicht worden, ausserdem bestand eine Diuretikatherapie mit 10 mg Torasemid pro Tag aufgrund chronischer bilateraler Pleuraergüsse.

Status und Befunde

Klinisch zeigte sich die Patientin in reduziertem Allgemein- und kachektischem Ernährungszustand (Körpergewicht 38 kg, BMI 15,8 kg/m²). Sie war normoton (114/58 mmHg), tachykard (120 bpm) bei bekannter Sinustachykardie, mit einer peripheren Sauerstoffsättigung von 100% bei FiO₂ 28%. Bis auf eine flache Atmung war die kardiopulmonale Untersuchung unauffällig.

In der arteriellen Blutgasanalyse bei Raumluft zeigte sich eine kombinierte Säure-Basen-Störung mit einer chronischen respiratorischen Azidose bei schwerer respiratorischer Globalinsuffizienz und einer metabolischen Alkalose (Tab. 1). Eine kombinierte Säure-Basen-Störung lag vor, da der Bikarbonatwert höher liegt als der erwartete Anstieg bei einer Kompensation der chronischen respiratorischen Azidose (56,7 mmol/l im Unterschied zum errechneten Wert von ca. 45 mmol/l). Im Chemogramm fielen eine schwere Hypophosphatämie und eine Hypomagnesiämie auf, bei normalem Serumkalzium- und tiefnormalem Serumkaliumwert. Die errechnete fraktionierte Phosphatexkretion (FEPO₄) objektivierte einen massiven isolierten renalen Phosphatverlust, ohne Glukosurie, Proteinurie oder Bikarbonaturie. Die Bestimmung der Hormone des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels zeigte normale Werte für das intakte Parathormon (iPTH) und 25-Hydroxy-Vitamin-D. Das 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D war erniedrigt, und der Fibroblast-Growth-Factor 23 (FGF-23) war stark erhöht.

Angesichts der respiratorischen Situation wurde eine Angio-CT des Thorax veranlasst, welche die bekannte postaktinische Pneumopathie und kleine bilaterale Pleuraergüsse zeigte. Eine Lungenarterienembolie konnte ausgeschlossen werden.

Diagnose

Es wurde die Diagnose einer schweren akuten hyperphosphaturischen Hypophosphatämie nach Eisencarboxymaltose-Infusion mit konsekutiver Dekompensation der chronischen respiratorischen Globalinsuffizienz aufgrund einer Atemmuskelschwäche gestellt. Der Wert auf der Naranjo Scale (Adverse Drug Reaction Probability Scale) – als Mass für die Wahrscheinlichkeit der Kausalität zwischen Medikament und UAW – lag in diesem Fall bei 7/13 Punkten, was einen Zusammenhang wahrscheinlich macht [5]. Hinweise auf anderweitige Ursachen der diagnostizierten schweren Hypophosphatämie wie Refeeding-Syndrom (renaler Phosphatverlust, Hypophosphatämie bereits bei Eintritt vorhanden), Vitamin D-Mangel, primärer



David Wimmersberger

Tabelle 1: Laborwerte der Patientin

	Einheit	Referenz	Wert
<i>Arterielle Blutgasanalyse bei FiO₂ 28%</i>			
pH		7,35 – 7,45	7,44
PaCO ₂	mmHg	32 – 43	86
PaO ₂	mmHg	71 – 104	50
Bikarbonat	mmol/l	18,0 – 29,0	56,7
Basen-Excess	mmol/l	-2,5 – +2,3	27,1
<i>Elektrolyte und Metabolite</i>			
Natrium	mmol/l	136 – 146	144
Kalium	mmol/l	3,4 – 4,4	3,7
Calcium (gesamt)	mmol/l	2,15 – 2,50	2,04
Calcium (ionisiert)	mmol/l		1,16
Anorganisches Phosphat	mmol/l	0,81 – 1,45	0,10
Magnesium	mmol/l	0,66 – 1,07	0,48
Creatinin	μmol/l	45 – 84	38
eGFR nach CKD-EPI	ml/min		>90
<i>Urinanalyse</i>			
Natrium	mmol/l		98
Kalium	mmol/l		23
Anorganisches Phosphat	mmol/l		6,5
Fraktionierte Phosphatexkretion		5 – 20% ^a	30,2% ^b
Magnesium	mmol/l		2,47
Kreatinin	μmol/l		2222
Glucose	mmol/l		<0,15
Albumin	g/l	<20	10
<i>Hormone des Calcium-Phosphatmetabolismus</i>			
25-Hydroxy-Vitamin D	nmol/l	50 – 135	63
1,25-Dihydroxy-Vitamin D	pmol/l	48 – 190	26
iPTH	pg/ml	15 – 65	45,4
PTH-related peptide	pmol/l	<1,5	<0,50
FGF-23	pg/ml	10 – 50	231,1

^a Im Kontext einer Hypophosphatämie sollte die FEPO₄ <5% sein.

^b Berechnet mit einer Phosphatämie von 0,30 mmol/l (Wert am Tag 2 unter Substitution), da die Phosphaturie erst am Tag 2 bestimmt wurde.
Abkürzungen: CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; iPTH = Intaktes Parathormon; FGF-23 = Fibroblast Growth Factor 23.

oder sekundärer Hyperparathyreoidismus, Fanconi-Syndrom (fehlende Glukosurie und Bicarbonatverlust), osmotische Diurese, paraneoplastische PTH-related Peptide(PTHrP)-Sekretion oder Sepsis konnten ausgeschlossen werden. Eine Medikation, die zu einer Hypophosphatämie führen kann, wie Bisphosphonate oder Glukokortikoide, bestand nicht. Obwohl Thiaziddiuretika und vor allem Carboanhydrasehemmer eine Hypophosphatämie verursachen können, kommt es während einer Therapie mit Schleifendiuretika wie bei dieser Patientin zu keiner relevanten renalen Phosphatexkretion, da die Phosphatrückresorption hauptsächlich im proximalen Tubulus abläuft [1]. Die Ursache der zusätzlich zur respiratorischen Azidose bestehenden metabolischen Alkalose liegt am ehesten in der Diuretikatherapie. Schleifendiuretika verursachen häufig eine metabolische Alkalose durch Steigerung der Natriurese, Erhöhung der Mineralokortikoidspiegel (sekundärer Hyperaldosteronismus), Hypokaliämie und

Kontraktion des Extrazellulärvolumens (Kontraktionsalkalose) [6].

Therapie

Angesichts der lebensbedrohlichen Situation wurde die Hypophosphatämie aggressiv intravenös (ca. 0,5 mmol/kg/Tag) und oral substituiert. Aufgrund des erniedrigten aktiven Vitamin D und zur Verbesserung der intestinalen Phosphataufnahme wurden Calcitriol und Cholecalciferol/Calcium verabreicht. Die Verschlechterung der respiratorischen Globalinsuffizienz wurde zudem durch eine nicht-invasive BiPAP(Bilevel Positive Airway Pressure)-Beatmung behandelt.

Verlauf

Aufgrund des massiven Phosphatverlustes musste die Patientin insgesamt zwölf Tage intravenös mit Phosphat substituiert werden, bis auf ein perorales Regime umgestellt werden konnte. Unter der oralen Supple-

mentation hielt sich die Phosphatämie im Normbereich, und die Muskelschwäche war deutlich regredient. Durch die zusätzlich begonnene BiPAP-Therapie zeigte sich eine Besserung und Stabilisierung der Blutgasanalyse auf Baseline-Werte der Patientin (chronische Hyperkapnie mit pH 7,41, PaCO₂ 64 mmHg, PaO₂ 95 mmHg und Bikarbonat 40,4 mmol/l). Die Kopfschmerzsymptomatik sowie die Dyspnoe zeigten sich vollständig regredient. Erst fünf Wochen nach Verabreichung der Eiseninfusion normalisierte sich FGF-23 und in der Folge auch die Phosphaturie, so dass die Substitutionstherapie gestoppt werden konnte.

Diskussion

Dieser Fallbericht beschreibt eine Patientin mit einer schweren symptomatischen Hypophosphatämie aufgrund einer UAW von Eisencarboxymaltose. Die Hypophosphatämie ist eine häufige UAW dieser Therapie, wird aber aufgrund des meist asymptomatischen Verlaufs im klinischen Alltag meist nicht diagnostiziert [1–3]. In einer systematischen Literatur-Recherche werden je nach Studie Hypophosphatämien nach Eisencarboxymaltose-Infusion bei bis zu 92,1% der Patient:innen beobachtet [7]. Daten zur Prävalenz symptomatischer Hypophosphatämien liegen keine vor, sind jedoch in Fallberichten gut dokumentiert [3, 7–9].

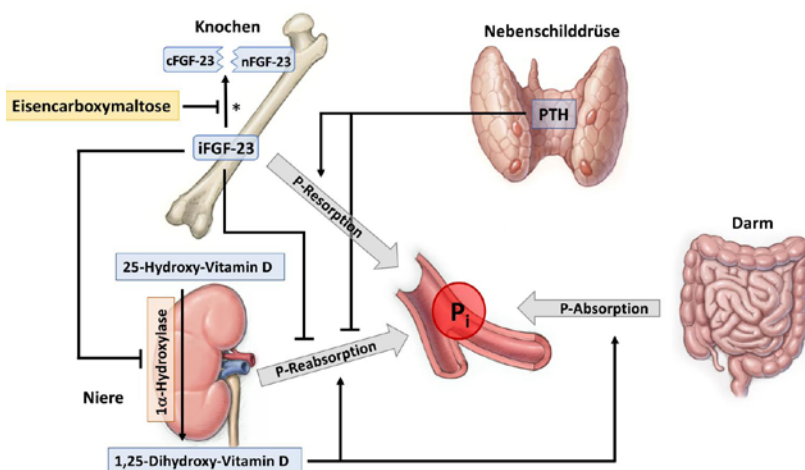


Abbildung 1: Regulation des Serumphosphates. PTH senkt Phosphatspiegel durch Hemmung der renalen Phosphatreabsorption und stimuliert Phosphatfreisetzung aus dem Knochen. Aktives Vitamin D erhöht Phosphatspiegel durch intestinale und renale Phosphatabsorption. FGF-23 wird im Knochen (Osteoklasten) gebildet und senkt Phosphatspiegel durch Hemmung der renalen Phosphatreabsorption. FGF-23 hemmt 1 α -Hydroxylase, die das 25-Hydroxy-Vitamin-D in die aktive 1,25-Dihydroxy-Form umwandelt. Eisencarboxymaltose hemmt die enzymatische Spaltung und Inaktivierung von FGF-23. Abkürzungen: Pi = anorganisches Phosphat im Serum; iFGF-23 = intakter Fibroblast Growth Factor 23; cFGF-23 = c-terminaler FGF-23; nFGF-23 = n-terminaler FGF-23; PTH = Parathormon; * = unbekanntes Enzym. Nach Megapanou E et al., 2020, Zoller H et al., 2017, Wolf M et al., 2013, Bergwitz C et al., 2010, und Erben RG, 2019 (1, 2, 10-12). Organillustrationen: © David M. Klemm, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Klinisch kann sich eine symptomatische Hypophosphatämie mit allgemeiner Muskelschwäche, und bei Affektion der Atemmuskulatur mit respiratorischer und ventilatorischer Insuffizienz manifestieren. Ausserdem können neurologische Symptome (Parästhesien, Vigilanzminderung, epileptische Anfälle), Rhabdomyolyse, Knochenerkrankungen (wie Osteomalazie) sowie eine kardiale Mitbeteiligung (Rhythmusstörungen, Kardiomyopathie) auftreten [1, 3]. Ursachen der Hypophosphatämie können nach folgenden drei pathophysiologischen Mechanismen eingeteilt werden [1, 3]:

1. Reduzierte intestinale Aufnahme: Mangelernährung, Hypovitaminose D, Malabsorption, Kurzdarmsyndrom, Aluminium-/Magnesium-haltige Antazida;
2. Renaler Verlust: PTH oder PTHrP-abhängig, FGF-23-abhängig, Vitamin-D-Mangel, Tubulopathien wie Fanconi-Syndrom, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, osmotische Diurese, Medikamente;
3. Phosphatshift nach intrazellulär: Refeeding-Syndrom, schwere akute respiratorische Alkalose, massive Zellproliferation wie leukämische Blastenkrise, Hungry Bone Syndrome (HBS), Medikamente.

Der Serumphosphatspiegel wird durch drei Faktoren reguliert [1, 10, 11]:

1. PTH: Stimuliert die renale Phosphatexkretion und Freisetzung von Phosphat aus dem Knochen;
2. Aktives Vitamin D: Erhöht Phosphatserumspiegel durch intestinale und renale Phosphatabsorption;
3. FGF-23: Senkt Phosphatserumspiegel durch renale Exkretion.

Intravenöse Eisencarboxymaltose hemmt die enzymatische Spaltung und damit die Inaktivierung von FGF-23. Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von intaktem, aktivem FGF-23 und somit zu einer vermehrten renalen Phosphatexkretion [2]. Eine weitere Folge der erhöhten FGF-23-Aktivität ist die Hemmung der 1 α -Hydroxylase, die das 25-Hydroxy-Vitamin-D in die aktive 1,25-Dihydroxy-Form umwandelt [2]. Dies führt zu einer reduzierten Vitamin-D-vermittelten intestinalen und renalen Phosphatabsorption, was die Hypophosphatämie zusätzlich akzentuiert (Abb. 1) [2].

Wie dieser Fallbericht aufzeigt, ist die typische Konstellation einer Eisencarboxymaltose-induzierten Hypophosphatämie eine hyperphosphaturische Hypophosphatämie bei erhöhtem FGF-23, normalem 25-Hydroxy-Vitamin-D und erniedrigtem 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D [12].

Risikofaktoren zur Entwicklung einer symptomatischen Hypophosphatämie nach Eiseninfusion sind Mangelernährung, Hypovitaminose D, vorbestehende Hypophosphatämie, Hyperparathyreoidismus, Komedikation mit Bisphosphonaten oder RANKL(Receptor Activator of NF-κB Ligand)-Inhibitoren (z.B. Denosumab) [3]. Als protektiver Faktor für die durch intravenöse Eisenpräparate induzierte Hypophosphatämie ist die chronische Niereninsuffizienz zu nennen, dies durch die erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate und die dadurch erhöhten Serumphosphatspiegel bei fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz [2].

Obwohl Hypophosphatämien auch bei anderen intravenös-verabreichten Eisenpräparaten beschrieben wurden, ist das Risiko bei Eisencarboxymaltose am höchsten [2, 7]. Die Dauer des renalen Phosphat-Wasting kann, wie in diesem Fall, mehrere Wochen andauern [9].

Die Therapie der Wahl bei symptomatischer Eisencarboxymaltose-induzierter Hypophosphatämie ist rein supportiv eine Phosphatsubstitution, solange die renale Phosphatexkretion erhöht ist [1, 2, 8]. Klare Richtlinien zur Phosphatsubstitution gibt es zurzeit nicht, und die Empfehlungen in der Literatur variieren. Generell wird aber empfohlen, asymptomatische leichte und moderate Hypophosphatämien (0,32–0,80 mmol/l) peroral zu substituieren (sofern die Darmabsorption

nicht beeinträchtigt ist). Schwere (<0,32 mmol/l) und/oder symptomatische Hypophosphatämien sollten intravenös substituiert werden (z.B. 0,25–0,5 mmol/kg Körpergewicht über sechs Stunden) [13]. Zudem ist die Substitution mit aktivem Vitamin D (bei gleichzeitigem Vitamin-D-Mangel) sowie die Korrektur der begleitenden, die Hypophosphatämie zusätzlich akzentuierenden Elektrolytstörungen (Hypomagnesiämie, Hypokaliämie), erforderlich [1, 2, 8]. Bei respiratorischer und ventilatorischer Insuffizienz kann eine Atemunterstützung mittels NIV (nicht-invasiver Beatmung) notwendig sein. Nach einer ersten Episode von symptomatischer Eisencarboxymaltose-induzierter Hypophosphatämie sollte zur Eisensubstitution auf ein alternatives Präparat zurückgegriffen werden (oral oder ggf. i.v.-Eisensaccharose [Venofer®], das weniger häufig mit Hypophosphatämien assoziiert ist) [2, 7].

Disclosure Statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Megapanou E, Florentin M, Milionis H, Elisaf M, Liamis G. Drug-Induced Hypophosphatemia: Current Insights. *Drug Saf*. 2020;43(3):197–210.
- Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(4):266–75.
- Fang W, McMahon LP, Bloom S, Garg M. Symptomatic severe hypophosphatemia after intravenous ferric carboxymaltose. *JGH Open*. 2019;3(5):438–40.
- Mani LY, Nseir G, Venetz JP, Pascual M. Severe hypophosphatemia after intravenous administration of iron carboxymaltose in a stable renal transplant recipient. *Transplantation*. 2010;90(7):804–5.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
- Eiam-Ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Effect of furosemide-induced hypokalemic metabolic alkalosis on renal transport enzymes. *Kidney Int*. 1993;43(5):1015–20.
- Glaspay JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, Karkare SS, Hadker N, Bajic-Lucas A, et al. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:245–59.
- Anand G, Schmid C. Severe hypophosphatemia after intravenous iron administration. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2016219160.
- Iffe E, Oyibo SO, Joshi H, Akintade O. Symptomatic hypophosphatemia after intravenous iron therapy: an underrated adverse reaction. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1):19-0065.
- Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. 2010;61:91–104.
- Erben RG. Physiologie und Pathophysiologie von FGF23 und Klotho. *Der Nephrologe*. 2019;14(4):302–4.
- Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res*. 2013;28(8):1793–803.
- Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(1):1–8.

Korrespondenz:

Dr. med.
David Wimmersberger
Universitätsklinik für
Allgemeine Innere Medizin
Inselspital Bern
Freiburgerstrasse
CH-3000 Bern
dwimm[at]protonmail.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Intravenöse Eisenpräparate (insbesondere Eisencarboxymaltose) können zu einer – meist subklinischen – Hypophosphatämie führen durch Erhöhung des FGF-23-Spiegels mit konsekutiv gesteigerter renaler Phosphatexkretion.
- Mögliche Präsentationen der schweren Hypophosphatämie sind Muskelschwäche inklusive Affektion der Atemmuskulatur, neurologische Symptome (Parästhesien, Vigilanzminderung, epileptische Anfälle) und Herzrhythmusstörungen. Bei wiederholt induzierten Hypophosphatämien besteht das Risiko zur Osteomalazie.
- Patient:innen sollten bei Anwendung von intravenösen Eisenpräparaten über mögliche Symptome der Hypophosphatämie aufgeklärt werden. Bei Patient:innen mit Risikofaktoren für eine schwere bzw. klinisch relevante Hypophosphatämie (Mangelernährung, Vitamin-D-Mangel oder Therapie mit Bisphosphonaten) sollte der Nutzen dieser Therapie gegenüber den Risiken abgewogen werden.