

Eisenpräparate zur i. v. Applikation

Sicherheit und Verträglichkeit

Derzeit sind 6 verschiedene intravenöse (i. v.) Eisenpräparate in Deutschland zugelassen: CosmoFer®, Ferinject®, FerMed®, Ferrlecit®, MonoFer® und Venofer®. CosmoFer® ist ein Eisen-Dextran-Komplex, bei Ferinject® handelt es sich um Eisen-carboxymaltose, Ferrlecit® ist Eisenglukonat, bei Venofer® und FerMed® handelt es sich um Eisen-Saccharose-Komplexe. MonoFer® ist Eisenisomaltosid.

Verschärfte Empfehlungen der EMA

In Frankreich war der zuständigen Gesundheitsbehörde ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) eine Häufung von Überempfindlichkeitsreaktionen bei schwangeren Frauen, die mit Ferrisat® (niedermolekulares Eisendextran, entspricht Cosmofer®) behandelt worden waren, aufgefallen. Daraufhin initiierte die ANSM (07.12.2011) bei der EMA (European Medicines Agency, London (England)) ein Bewertungsverfahren zum Nutzen-Risiko-Verhältnis aller auf dem europäischen Markt zugelassenen i. v. Eisenpräparate: Eisencarboxymaltose, Eisendextran, Eisenglukonat, Eisenisomaltosid und Eisensaccharose.

Am 13. September 2013 veröffentlichte die EMA ihre Nutzen-Risiko-Bewertung der auf dem europäischen Markt zugelassenen i. v. Eisenpräparate [1]. Fazit: Unter Einhaltung neuer Empfehlungen zur Risikominimierung ist auf der Basis heutiger Daten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Eisenpräparate zur i. v. Anwendung weiterhin positiv. Auf der Grundlage dieser Empfehlungen wurde für alle i. v. Eisenpräparate in den Bereichen Kontraindikation, Hypersensitivitätsreaktionen, Schwangerschaft und Testdosis eine Harmonisierung der entsprechenden Produktinformationen durchgeführt.

Darüber hinaus wurden die Produktinformationen bzw. Packungsbeilagen aller i. v. Eisenpräparate mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Dies ist ein Symbol dafür, dass für diese Substanzklasse auch nach erfolgter Zulassung noch weitere Daten zum Einsatz und zur Sicherheit erhoben werden sollen. Die verschärften Empfehlungen der EMA bezüglich der i. v. Eisenpräparate wurden in Deutschland in Form eines Rote-Hand-Briefs an Ärzte und Apotheker detailliert kommuniziert [2]. Im Folgenden sollen die wichtigsten Änderungen

kurz vorgestellt werden: Alle i. v. Eisenpräparate können schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (bis hin zu tödlichen Verläufen) verursachen. Trotzdem wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv eingeschätzt, wenn folgende Empfehlungen beachtet werden:

- I. v. Eisenpräparate sollten nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen parenterales Eisen angewendet werden.
- Das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion ist erhöht bei Patienten mit Allergien, Asthma, Ekzemen, Lupus erythematodes und rheumatoider Arthritis.
- I. v. Eisen darf nur dann angewendet werden, wenn eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation vorgehalten wird.
- Patienten müssen vor der i. v. Applikation ausführlich über Nutzen und Risiko aufgeklärt werden.
- Patienten sollten während und bis zu 30 min nach jeder i. v. Applikation überwacht werden.
- I. v. Eisen sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Die Behandlung sollte dabei auf das zweite und dritte Trimenon beschränkt werden.
- Die Verabreichung einer i. v. Testdosis wird nicht mehr empfohlen, da hierdurch ein falsches Sicherheitsgefühl vermittelt wird.

Diese Empfehlungen sind sicherlich sinnvoll, und gerade was den Umgang mit i. v. Eisenpräparaten in der Schwangerschaft anbelangt, ist die verschärfte Indikationsstellung begrüßenswert. Bedauerlich dagegen ist, dass die neuen Empfehlungen die verschiedenen i. v. Eisenpräparate bezüglich ihres unterschiedlichen Sicherheitsprofils nicht differenzierter einstufen. Dies ist umso verwunderlicher, als ja der Anlass für die vorgenommene Neubewertung das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen bei Verwendung von niedermolekularem Eisendextran in Frankreich war.

Eine Reihe von Untersuchungen wies darauf hin, dass Eisendextran über ein problematisches Sicherheitsprofil verfügt. In diesem Zusammenhang soll kurz auf 2 rezente Studien aus den USA eingegangen werden:

Eine Untersuchung analysierte die Nebenwirkungsmeldungen bei i. v. Eisentherapie, die über einen Zeitraum von 9 Monaten (2009–2010) bei der FDA eingegangen waren. Insgesamt wurden 15 Todesfälle mit temporärem Bezug zu einer i. v. Eisenapplikation gemeldet. Pro 1 Million verkaufter Ampullen (100 mg) ergab sich für Eisensaccharose eine Todesrate von 0,1, für Eisenglukonat 0,5 und für niedermolekulares Eisendextran eine Rate von 4,5 Ereignissen. Das heißt das Risiko, im Rahmen einer Eisendextraninfusion zu versterben ist um das 45-Fache gegenüber einer i. v. Applikation von Eisensaccharose erhöht [3].

In einer zweiten randomisierten, offenen Head-to-Head-Studie zwischen Eisencarboxymaltose (n=82) und niedermolekularem Dextran (n=78) bei Patienten mit Eisenmangel betrug die Rate an Überempfindlichkeitsreaktionen für Eisencarboxymaltose 0% vs. 9% für Eisendextran [4].

Fazit

Zusammenfassend muss man konstatieren, dass die Stellungnahme der EMA und der darauf basierende Rote-Hand-Brief bezüglich der i. v. Eisenpräparate sowohl Stärken wie auch Schwächen aufweisen. Positiv ist, dass die Indikation zur i. v. Eisentherapie in der Schwangerschaft deutlich enger gefasst wurde. Nachteilig ist dagegen, dass alle i. v. Eisenpräparate hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils als nicht unterschiedlich eingestuft werden. Auch der Wegfall der Testdosis für Eisendextran setzt ein falsches Signal für den Umgang mit diesem Präparat.

Prof. Dr. Roland M. Schaefer, Frankfurt am Main

Literatur

- 1 European Medicines Agency. Assessment report for: Iron containing IV medicinal products. 13 September 2013. Im Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500150771.pdf; Stand: 05.11.2013
- 2 Rote-Hand-Brief: Verschärfte Empfehlungen bezüglich des Risikos schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Eisenpräparate zur intravenösen Applikation. Oktober 2013. Im Internet: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20131021.pdf>; Stand: 05.11.2013
- 3 Bailie GR. Am J Health Syst Pharm 2012; 69: 310–320
- 4 Hussain I et al. Anemia 2013; 2013: 169107

Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg.

Der Autor ist Facharzt für Innere Medizin und für Nephrologie.