

## Intravenöse Eisenverabreichung: Wird die erneute Warnung der pharmazeutischen Industrie Auswüchse beim Verschreiben verhindern?

François Cachat<sup>1</sup>, Manuel Diez<sup>2, 3</sup>, Lausanne  
Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

### Einführung

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat im Juni 2013 vor dem Auftreten potentiell tödlicher anaphylaktischer Reaktionen nach intravenöser Verabreichung von Eisenprodukten, insbesondere bei schwangeren Frauen<sup>1</sup>, gewarnt. Diese Empfehlungen wurden anschliessend durch die Agence nationale pour la sécurité du médicament (ANSM) in Frankreich, Swissmedic in der Schweiz und schliesslich durch die pharmazeutischen Firmen, die entsprechende Produkte herstellen, übernommen. Diese Empfehlungen haben insbesondere zur Folge, dass von der iv-Verabreichung von Eisenprodukten in nicht medizinischem Umfeld, d. h. ohne Reanimationsmöglichkeiten, abgeraten wird. Ebenso soll intravenöses Eisen bei Patienten mit allergischer Vorgeschichte, Asthma oder chronisch entzündlichen Erkrankungen nur mit grösster Vorsicht verabreicht werden; schliesslich ist diese Therapieform während dem ersten Schwangerschaftstrimenon ausdrücklich kontraindiziert<sup>1</sup>. Der Patient muss Anaphylaxiesymptome erkennen und diese dem Pflegepersonal mitteilen können<sup>2</sup>.

### Eisenmangel im Kindesalter: Auswüchse in Indikation und Verabreichungsmodus

Die genannten Empfehlungen sind nicht ohne Folgen für die Pädiatrie. Eisenmangel, mit oder ohne Anämie, ist häufig, insbesondere beim Jugendlichen und jungen Frauen, teils bedingt durch die gynäkologischen Verluste. Müdigkeit, verminderte körperliche oder

schulische Leistungsfähigkeit, manchmal Gemütsschwankungen oder Depression können mit einem Eisenmangel assoziiert sein<sup>3, 4</sup>. Obwohl der Zusammenhang zwischen Eisenmangel (insbesondere ohne Anämie) und beobachteten Symptomen manchmal (sehr) dünn ist, werden oft die Eisenreserven, insbesondere Ferritin bestimmt und eine Korrektur der Hypoferritinämie (deren Definition von einem Praktiker zum anderen ändert) vorgeschlagen. Solide Daten, auf randomisierten kontrollierten Studien beruhend, die eindeutigen Nutzen einer Eisensupplementation bei Müdigkeit oder verminderter physischer/schulischer Leistungsfähigkeit assoziiert mit Eisenmangel (oft ohne Anämie) nachweisen, sind äusserst selten<sup>4-6</sup>. Es handelt sich dabei um einen ersten Auswuchs, den wir Indikationsentgleisung nennen wollen: Trotz fehlender solider Daten wird seit einigen Jahren ein stark vermehrtes Verschreiben von Eisen bei gewissen der oben genannten Indikationen, insbesondere bei jungen Mädchen, beobachtet.

Der zweite Auswuchs, den wir Verabreichungsentgleisung nennen, ist die logische Folge der oben erwähnten Tatsachen. Die Ausweitung der Indikationen der Eisentherapie, das Erscheinen auf dem Markt von Eisenpräparaten zur iv-Injektion und die zunehmende Forderung der Patienten nach einer wenig zeitaufwändigen und rasch wirksamen Therapie, sind die drei Faktoren, die in den letzten Jahren in der Schweiz zu einer starken Zunahme der Verschreibung von iv-Eisenpräparaten geführt haben; schwierig ist es hingegen, genaue Zahlen anzugeben, da diese in den Händen der pharmazeutischen Firmen sind.

### Nebenwirkungen

Obwohl die neueren parenteralen Eisenpräparate, insbesondere Eisencarboxymaltose, weniger Nebenwirkungen verursachen, nament-

lich im Vergleich mit Eisendextran<sup>8, 9</sup>, treten unerwünschte, manchmal neuartige, Wirkungen dennoch auf. Schwere anaphylaktische/anaphylaxieartige Reaktionen wurden im Zusammenhang mit den neueren Präparaten in 0.1% der Fälle gemeldet<sup>10</sup> (Schätzung auf Grund spontaner Meldungen); deren Häufigkeit wird mit der vermehrten Verschreibung wahrscheinlich noch zunehmen. Im Bulletin von Dezember 2013<sup>7</sup> berichtet Swissmedic über 239 schwere Reaktionen nach Injektion von Eisencarboxymaltose, gleichmässig über die Jahre 2010–2013 verteilt. Es kam zu 185 anaphylaktischen Reaktionen, wovon 21 Schockreaktionen, und zu einem Todesfall. Diese Nebenwirkungen betrafen vor allem junge Frauen (die auch die am häufigsten mit Eisen behandelte Population darstellen). Von den 24 bei Swissmedic gemeldeten Zwischenfällen, die Mädchen unter 18 Jahren betrafen, waren 17 anaphylaktische Reaktionen<sup>11</sup>. Bei den übrigen Eisenpräparaten (Eisensucrose), inbegriffen Präparate der letzten Generation, fehlt es ebenfalls nicht an Nebenwirkungen, wurden doch für Ferumoxylot 4 schwere Reaktionen gemeldet, wovon ein Todesfall, was den vorläufigen Rückzug des Präparates veranlasste<sup>7</sup>.

Im Zusammenhang mit Eisencarboxymaltose wurden auch neuartige Nebenwirkungen gemeldet, wie z. B. eine schwere Hypophosphatämie<sup>12</sup>.

### Notwendige Vorsichtsmassnahmen

Wie einleitend erwähnt, ist es demnach vor allem das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion, das die ANSM zu einer Stellungnahme veranlasste ([www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr)). Alle Gebraucher von iv-Eisenpräparaten erhielten ein Schreiben mit einer Warnung vor diesen schweren Hypersensibilitätsreaktionen, einer Änderung der Verwendungsbedingungen und einer Beschränkung auf den Spitalgebrauch<sup>13</sup>. Ebenso mussten die Produktangaben und die Angaben in der Spezialitätenliste entsprechend angepasst werden<sup>13</sup>.

Die Kinderärzte, im Speziellen die Spitalpädiater, müssen diese Änderungen kennen, selbst wenn sie bisher nur in Frankreich Gültigkeit haben. Bei jeder Verabreichung von Eisen soll man:

- Sich vergewissern, dass medizinisches Personal mit einer Ausbildung in Reanimation anwesend ist

Département médico-chirurgical de pédiatrie

1) Division de néphrologie pédiatrique

2) Division d'hémo-oncologie pédiatrique

3) Département des laboratoires,  
division de pharmacologie clinique  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois  
1011 Lausanne, Suisse

- Vor- und Nachteile der iv-Verabreichung eines Eisenproduktes abwägen
- Den Patienten über die Risiken einer anaphylaktischen Reaktion informieren, sowie über die entsprechenden Symptome und die Notwendigkeit, diese dem medizinischen Personal zu melden
- Den Patienten während 30 Minuten nach Ende der Infusion sorgfältig überwachen

Im Grunde unterscheiden sich diese Empfehlungen nicht grundlegend von den heutzutage in der Schweiz, in Europa und weltweit angewandten Vorsichtsmassnahmen. Sie haben den Vorteil, uns daran zu erinnern, dass jede Verschreibung eines Medikamentes mit Risiken verbunden ist. Im Falle des Eisens ist die orale Verabreichung mit deutlich weniger Risiken verbunden und sollte deshalb immer bevorzugt werden.

### Schlussfolgerungen

Falls eine Eisenbehandlung in Frage kommt, kann als Folge dieser Warnung die Situation für die Praxis folgendermassen zusammengefasst werden:

- 1) Sich so gut als möglich vergewissern, dass zwischen angegebenen Symptomen (Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Depression) und Laborwerten (Ferritin, Hämoglobin, mittleres Zellvolumen) ein kausaler Zusammenhang besteht. Dies ist umso wichtiger, wenn keine Anämie vorliegt.
- 2) Immer mit einer peroralen Behandlung beginnen, ausser es besteht eine Kontraindikation.
- 3) Falls eine iv-Eisentherapie geplant wird, den Patienten informieren, eine anaphylaktische Reaktion vorwegnehmen, möglichst nicht allergisierende Eisenpräparate wählen, insbesondere Dextran enthaltende vermeiden<sup>14), 15)</sup>.

Es sei schliesslich daran erinnert, dass es wichtig ist, alle beobachteten oder vermuteten Nebenwirkungen dem regionalen Pharmacovigilance Zentrum durch Ausfüllen des Meldeformulars von Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)) zu melden.

*Wir danken Guy Levy herzlich für die Informationen aus der Pharmacovigilance-Datenbank von Swissmedic sowie für seine nützlichen Kommentare und das kritische Durchlesen dieses Artikels.*

### Referenzen

- 1) European Medicine Agency. Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products. EMA/549569/2013. Procedure number: EMA/H/A-31/1322.
- 2) European Medicine Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. EMA/377372/2013
- 3) Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P et al. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2010 25; 9: 4.
- 4) Cachat F, Diezi M, Beck Popovic M. Carence en fer sans anémie chez l'enfant et l'adolescent: un traitement intraveineux est-il indiqué? Justifié? *Revue systématique de la littérature, propositions d'investigations et de traitement. Paediatrica* 2012; 23: 32-41.
- 5) Verdon F, Burnand B, Stubi CL et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003 24; 326(7399): 1124.
- 6) Krayenbuehl PA, Battegay E, Breyman C et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in non-anaemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 2011; 118(12): 3222-7.
- 7) SwissMedic Vigilance News 2013; 11: 6-7.
- 8) Fishbane S. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(S5): S18-S26.
- 9) Wysowski DK, Swartz L, Borders-Hemphill BV et al. Use of parenteral iron products and serious anaphylactic-type reactions. *Am J Hematol* 2010; 85: 650-4.
- 10) [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/203565s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203565s000lbl.pdf) accédé le 31.01.2014.
- 11) Levy G. Communication personnelle, 17 février 2014.
- 12) Mani LY, Nseir G, Venetz JP et al. Severe hypophosphatemia after intravenous administration of iron carboxymaltose in a stable renal transplant recipient. *Transplantation* 2010; 90: 804-5.
- 13) <http://ansm.sante.fr> accédé le 31.01.2014
- 14) Michael B, Coyne DW, Folkert VW et al. Sodium ferric gluconate complex in haemodialysis patients: a prospective evaluation of long-term safety. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1576-80.
- 15) Michael B, Coyne DW, Fishbane S et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int* 2002; 61: 1830-9.

### Korrespondenzadresse

François Cachat ou Manuel Diezi  
 Département médico-chirurgical de pédiatrie  
 Hôpital Universitaire  
 1011 Lausanne  
 Tél. 0041 21 314 3626  
 Fax 0041 21 314 3570  
[francois.cachat@chuv.ch](mailto:francois.cachat@chuv.ch)  
[manuel.diezi@chuv.ch](mailto:manuel.diezi@chuv.ch)

### Beitrag

*FC und MD haben gleichermassen zu diesem Artikel beigetragen. FC und MD haben Literatur gesucht und gelesen, den Artikel geschrieben und durchgelesen. FC und MD übernehmen gemeinsam die volle Verantwortung für diesen Artikel. Guy Levy hat zur Beschreibung der bei Swissmedic gemeldeten Fälle beigetragen und hat den Artikel durchgelesen und korrigiert.*

*Die Autoren erklären, keinerlei finanzielle Unterstützung erhalten und keine anderweitigen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit dem vorliegenden Artikel zu haben.*