

Karzinom-Verdacht sowohl bei der EMA wie auch bei Swissmedic ein Überprüfungsverfahren aus. Eine später begonnene, über 3 Jahre laufende (ebenfalls placebokontrollierte) Studie an ca. 4'600 Frauen mit PMO ergab eine völlig fehlende Wirksamkeit, was sich natürlich negativ auf die Nutzen-Risiko-Beurteilung bei der Osteoporose auswirkte (weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation zu Miacalcic®).

Die Zulassungsinhaberin hatte auf Betreiben der EMA eine Meta-Analyse aus 20 randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (einschliesslich der Daten mit der oralen Formulierung) in Bezug auf maligne Erkrankungen durchzuführen. Diese Meta-Analyse zeigte eine kleine, aber statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz maligner Erkrankungen bei langfristigem Einsatz von Calcitonin. Dabei wurde eine Erhöhung der absoluten Rate von Tumoren im Vergleich zu Placebo gefunden. Diese Rate variierte je nach Formulierung zwischen 0.7 % und 2.36 % (Nasalspray), und erste numerische Ungleichgewichte zwischen sCT und Placebo traten ab 6 Monaten auf, akzentuierten sich aber erst nach mehrjähriger Therapie. Es wurden keine Muster spezifischer Tumortypen beobachtet.

Da auf europäischer Ebene der Nasalspray (im Gegensatz zur Schweiz) nur für die PMO zugelassen war, wurde die Zulassung für den Nasalspray widerrufen und die Therapiedauer für die Injektionslösung limitiert. In der Schweiz wurde aufgrund neuerer Daten eine zeitlich beschränkte Anwendungsdauer (2 Monate Injektionslösung / 3 Monate Nasalspray) für die Osteoporose-Prävention in Fällen von akutem Knochenschwund aufgrund plötzlicher Immobilisierung (z. B. Osteoporose-Frakturen) bewilligt. Auch bei den anderen Indikationen wurde eine obere Therapiedauer-Grenze verfügt (vgl. Information des medizinischen Fachpersonals vom April 2013:

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0091/00092/02367/index.html?lang=de>.

Merke: Gut konzipierte Studien mit einer neuen galenischen Form können eine etablierte langjährige Therapie (PMO) ins Wanken und letztlich gar ins Aus bringen!

Risiken der intravenösen Eisenmangel-Behandlung

Zusammenfassung

Die Verschreibung parenteral verabreichter Eisenpräparate hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Die Entwicklung verlief parallel zur steigenden Anzahl von Patienten mit diagnostiziertem Eisenmangel.

Selbst bei neueren Produkten der sogenannten dritten Generation (wie Ferumoxylol oder Eisencarboxymaltose) besteht jedoch das Risiko einer schweren, manchmal tödlich verlaufenden Überempfindlichkeitsreaktion. Es ist nicht bekannt, welche Prädispositionen solche Reaktionen begünstigen.

Deshalb ist es wichtig, die Indikation für eine Behandlung bei jedem einzelnen Patienten sorgfältig abzuklären und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für jedes (orale oder intravenöse) Präparat abzuwägen.

Aktuelle Situation

Seit mehreren Jahren steigt die Zahl der Publikationen über die Betreuung von Patienten, die an einem Eisenmangel mit oder ohne Anämie leiden, sei es aufgrund eines erhöhten Blutverlusts, einer ungenügenden Eisenzufuhr oder eines erhöhten Bedarfs. Diese lange Zeit vernachlässigte Frage gerät nun zusehends ins Scheinwerferlicht.

Chronische Müdigkeit bei jungen Frauen, Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen bei Kindern oder sogar Herzerkrankungen (1; 2) gehören zu den wichtigsten Symptomen und betreffen einen breiten Bevölkerungsanteil, so dass Eisenmangel inzwischen als bedeutendes Problem der öffentlichen Gesundheit betrachtet wird (3).

Früher erhielten die Betroffenen orale Präparate, die oft zu wenig wirksam oder schlecht verträglich waren. Die ersten intravenös verabreichten Präparate auf der Basis von Dextranen waren wiederum mit einem beträchtlichen Risiko für anaphylaktische Reaktionen verbunden und erforderten die Injektion von Test-Dosen vor der eigentlichen Infusion. Deshalb blieb die Anzahl

der Verschreibungen lange beschränkt. Neue Präparate (Ferumoxytol und Eisencarboxymaltose) verfügen über ein besseres Sicherheitsprofil. Deshalb kann auf die Verabreichung von Testdosen verzichtet und eine einzige Injektion oder Infusion mit einer viel höheren Eisendosis verabreicht werden (4; 5). Das Risiko einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion besteht allerdings weiterhin (6). Deshalb sah sich die französische Arzneimittelbehörde ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) im Februar 2012 veranlasst, bei der EMA ein Verfahren zur Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses aller gegenwärtig zugelassenen Eisenpräparate einzuleiten. In ihrer im Juni 2013 publizierten Antwort kommt die EMA zum Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis noch immer positiv zu bewerten ist. Sie verlangt jedoch von den betroffenen Zulassungsinhaberinnen, dass die entsprechenden Fachinformationen angepasst werden, um eine bessere Betreuung bei schwerwiegenden Reaktionen zu gewährleisten (durch die Verfügbarkeit von speziell ausgebildetem Fachpersonal und von geeignetem Material zur Reanimation). Über diese Anpassungen wird auch die Ärzteschaft in der Schweiz informiert werden.

Behandlungsrisiken – gemeldete unerwünschte Wirkungen

In diesem Zusammenhang veröffentlichen wir hier die Aktualisierung vom 1.10.2013 der Statistik der unerwünschten Wirkungen von intravenös verabreichten Eisenpräparaten, die seit dem 1.1.2010 in der Schweiz gemeldet wurden. Diese Statistik ist die Fortsetzung der Statistik, die im Juni 2010 in den Vigilance-News erschien.

- **Ferinject®** (Eisencarboxymaltose): 340 UAW, davon 239 schwerwiegende, gleichmässig verteilt über 4 Jahre (2010: 79, 2011: 56, 2012: 50, 2013: 54). Von 3 Todesfällen betraf einer einen anaphylaktischen Schock bei schwerer Grundkrankheit, bei 2 weiteren ist die ursächliche Rolle von Ferinject unwahrscheinlich (Hirnblutung 3 Wochen nach letzter Gabe und fötaler Tod)*. Gemeldet wurden 185 anaphylaktische Reaktionen, davon 21 Fälle mit anaphylaktischem Schock. Diese UAW betrafen hauptsächlich junge oder Frauen mittleren Alters nach oder wäh-

rend einer intravenösen Eisengabe, unabhängig von der injizierten Dosis.

- **Venofer®** (Eisensaccharose): 30 UAW, davon 27 schwerwiegende, mit jährlich rückläufigem Trend (2010: 17, 2011: 7, 2012: 4, 2013: 2); 16 anaphylaktische Reaktionen, davon 2 Fälle mit anaphylaktischem Schock, jedoch keine Todesfälle. Auch diese UAW betrafen hauptsächlich junge oder Frauen mittleren Alters nach oder während einer intravenösen Eisengabe, unabhängig von der injizierten Dosis.
- **Rienso®** (Ferumoxytol): 4 UAW im Jahr 2013, davon 3 schwerwiegende (und ein Todesfall). Diese UAW betrafen sowohl Männer als auch Frauen nach oder während einer intravenösen Eisengabe, unabhängig von der injizierten Dosis.

Diskussion und Schlussfolgerung

Diese Statistiken bestätigen, dass es weiterhin bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten, denen Präparate der dritten Generation verabreicht wurden, zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen kam, die in einigen Fällen tödlich verliefen.

Bis heute sind die Prädispositionen für solche Reaktionen unbekannt. Folglich muss weiterhin auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, die Indikation für eine Behandlung bei jedem einzelnen Patienten sorgfältig abzuklären und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für jedes (orale oder intravenöse) Präparat abzuwägen.

Ausserdem war die aktuelle (2. Quartal 2013) und ungeklärte Zunahme von Überempfindlichkeitsreaktionen in der Schweiz nach Anwendung von Rienso® Anlass dafür, das Produkt zurückzurufen und den Hersteller zu verpflichten, die erforderlichen Kontrollen durchzuführen.

***Update vom 20.12.2013**

Literatur

1. *Waeber G, Eisen und Herzfunktion: Dr. Jekyll und Mr. Hyde, [Editorial], Schweiz Med Forum 2010; 10(12):221*
2. *Dörr M, Anämie: unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Sterblichkeit, Deutsches Ärzteblatt, 5. September 2013*
3. *Witte F, Eisen über die Jahre hinweg, Schweiz Med Forum 2010; 10(17): 316-17*

4. McIntyre LA, Tinmouth A, Ballard D, Intravenous iron therapy for treatment of anemia, *BMJ* 2013; 347:5378
5. Macdougall IC, Evolution of IV iron compounds over last century, *J. Clin. Care* 2009; Dec;35 Suppl 2:8-13
6. Auerbach M, Ballard H, Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety, *Hematology Am. Soc Hematol. Educ. Program* 2010;2010:338-347