

Anämietherapie mit hochdosierter intravenöser Eisengabe und ggf. Erythropoetin

Andrea Steinbicker, Thomas Frietsch, Dania Fischer

Sie kennen die Situation aus dem klinischen Alltag. Ein Patient mit einer Anämie wird aufgenommen, blutet akut oder chronisch, eine Patientin ist schwanger oder wird sich einer Operation unterziehen müssen. Die Diagnostik wird gemäß der aktuellen AWMF S3 Leitlinie präoperative Anämie (1) abgearbeitet und es stellt sich ein mikrozytäre Anämie vom Eisenmangeltyp aufgrund eines chronisch vorhandenen Ungleichgewichts von Verlust und Substitution heraus.

Um Blutkonserven zu vermeiden überlegen Sie, wie Sie die Erythropoese ankurbeln können. Kommt intravenöses Eisen in Frage? Hier ist die Patient Blood Management (PBM) Sprechstunde jederzeit gerne beratend und auch tatkräftig tätig.

Erkenntnisse aus Studien der letzten 2 -3 Jahre haben allerdings dazu geführt, dass wir die Wahl unseres intravenösen Eisenpräparates so auswählen müssen, dass wir alle neuen Erkenntnisse in unsere Überlegungen mit einfließen lassen.

Orale Eisenpräparate

Für viele Patienten sind orale Eisenpräparate durch Unverträglichkeit nicht geeignet. Bis zu 70% der Patienten erleiden Meteorismus, Diarrhoe, Obstipation, Dyspepsie, Übelkeit Unwohlsein etc. (2). Zudem sind die Zubereitungen mit 2-wertigem Eisen zu niedrig dosiert (sofern sie überhaupt resorbiert werden, da eine Infektsituation Hcpidin-bedingt die Resorption minimiert), um effektiv zu einer schnellen Eisensubstitution beizutragen. In der Schwangerschaft oder nach bariatrischen Operationen als auch durch die gleichzeitige Ingestion von Kaffee, Tanninen und Phytaten ist die Fähigkeit zur intestinalen Eisenresorption verringert. Bei ca. 16% der Patienten unter oraler Eisentherapie kommt es zu Reizung der gastrointestinaler Mucosa bis hin zur Exazerbation vorbestehender Darmentzündungen (3).

Die meisten vergleichenden Studien oral-versus-intravenös kommen zum Ergebnis, dass die intravenösen Präparate der oralen Verabreichungsform bezüglich Effektivität und Verträglichkeit überlegen sind.

Dennoch gibt es heutzutage besser verträgliche Präparate, die durch Verkapsulierung die Magenpassage ohne Reizung durchlaufen und daher weniger gastrointestinale Begleiterscheinungen verursachen. Sie können, wenn auch nur in niedriger Dosis, aber einer höheren Bioverfügbarkeit als klassische Eisenpräparate, eingesetzt werden.

Tabelle 1 ergibt einen Überblick über die in Deutschland einsetzbaren oralen und intravenösen Eisenpräparate.

Niedermolekulare Eisenpräparationen

Zum einen wurde in einer Metaanalyse (4) auf die Anaphylaxieraten von verschiedenen Eisenpräparaten eingegangen. Hier zeigte sich eine 3-8-fach erhöhte Anaphylaxierate bei den niedrig molekularen Eisenpräparaten (z.B. Ferrlecit®). Eisengluconat weist im Vergleich zu anderen intravenösen Eisenpräparaten eine geringere Molekularmasse auf. Dadurch ist die Stabilität des Eisenkomplexes eher moderat und führt zu einer geringen Verfügbarkeit im Blut und damit im Knochenmark zur Blutbildung. Obwohl Ferrlecit® preislich gesehen sehr viel günstiger im Vergleich zu den komplexeren Eisenpräparaten ist, sollte es aufgrund des erhöhten Risikos einer anaphylaktischen Reaktion und der geringeren Effektivität aus PBM Sicht keine weitere Anwendung mehr finden.

Die Gabe von hochmolekularem intravenösem Eisen bei Eisenmangel:

Bitte verwenden Sie nach der aktuellen Datenlage hochmolekulare Präparate für alle Situationen, die eine schnelle und effektive intravenöse Korrektur der Eisenmangelanämie erfordern. Hierzu zählen Eisenderisomaltose (Monofer®) oder Eisencarboxymaltose (Ferinject®). Beides sind hochmolekulare Präparate mit erheblich seltener Allergie (5, 6). In Absorptionmessungen haben wir festgestellt, dass über 48h das komplette Präparat in die Eisenspeicher aufgenommen worden ist, wohingegen unter 48h von 500mg im Durchschnitt 370mg in die Eisenspeicher aufgenommen wurden (7). Hochmolekulare Präparate bleiben länger in den Eisenspeichern und können so in die Zirkulation freigesetzt und der Erythropoese zugeführt werden. Wichtig ist, dass durch den Langzeiteffekt repetitive Gaben nicht zu empfehlen sind (nur bei ausgeprägtem Eisenmangel und nach Bestimmung des Eisenstatus (Ferritin unter 300ng/ml und Transferrin-Sättigung unter 20%) mit einem Abstand von etwa 4 Wochen zwischen zwei Gaben.

Informieren Sie Patienten nach der Gabe von hochdosiertem intravenösen Eisen bitte zu den folgenden Punkten

- **Innerhalb von 4 Wochen keine weitere Eisengabe (nur in Ausnahmefällen)**
- **Keine Einnahme von Eisentabletten**
- **Besonderes Augenmerk gilt bei Schwangeren und Patienten an der Nierenersatztherapie, die wiederholt intravenöses Eisen erhalten, da die Behandlung interdisziplinär erfolgt.**

Die Gabe von Erythropoetin bei schwerer Anämie:

Die zusätzliche Therapie mit Erythropoetin (EPO) bei Anämien unter Hämoglobinwerten von 10g/dl beschleunigt die Korrektur und die erhöht die Effizienz der Eisentherapie. Zugelassen für die präoperative Korrektur der Anämie und zur Begleitung der Eigenblutspende ist lediglich Erythropoetin ERYPO (Jansen Cilag) als einmalige subkutane Verabreichung von 40 000 IE oder mehrmals wöchentlich die Gabe von 10 000 IE Erythropoetin. Insbesondere ist gerade bei mehrmaliger Verabreichung der verzögerte Anstieg des Hämoglobinspiegels, die Zunahme der Blutviskosität und damit der Thromboemboliegefahr, die Antizipation der verzögerten Wirkung die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung der Überdosierung. Mit einer Beschränkung des Einsatzes von



Stellungnahme der IAKH zur Anämietherapie Mai-2023
EPO auf die schwere Anämie ist die Gefahr der Überdosierung beim normalgewichtigen Erwachsenen gebannt.

Informieren Sie Patienten nach der Gabe von Erythropoetin bitte zu den folgenden Punkten

- **Innerhalb von 4 Wochen keine weitere Eisengabe (nur in Ausnahmefällen)**
- **Keine Einnahme von Eisentabletten**
- **Besonderes Augenmerk gilt bei Schwangeren und Patienten an der Nierenersatztherapie, die wiederholt intravenöses Eisen erhalten, da die Behandlung interdisziplinär erfolgt.**

Nebenwirkungen, ihre Diagnostik und ihre Therapie:

Auch wenn die neuen Eisenpräparationen mit und ohne EPO-Therapie viel sicherer sind, sind einige Besonderheiten zu beachten, da sie behandelt werden müssen, wenn sie auftreten.

Zudem ist wichtig, die PatientInnen und Patienten zu informieren. Anbei finden Sie den Entwurf eines Informationsschreibens für Ihre PatientInnen und Patienten, welches Sie gerne nutzen dürfen.

Durch aktuelle Literaturanalysen und evidenzbasierte Beurteilungen haben sich die Befürchtungen aus den Anfangstagen der Anämietherapie mit diesen Arzneien nicht bewahrheitet. Es gibt dennoch keine ernstzunehmenden Hinweise für eine

- a. Erhöhung der perioperativen Infektanfälligkeit und Förderung des Erregerwachstums bei hochdosierter Eisentherapie (8)
- b. Belegte Steigerung des Malignomwachstums oder der Metastasierungsrate bei EPO-Therapie (9). Die angiogenetischen Effekte des EPO-Rezeptors sind im Tumorgewebe multifaktoriell modifiziert und es ist derzeit nicht geklärt, welche weiteren Faktoren zu einem Tumorwachstum beitragen.

Im Gegensatz dazu sollen folgende unerwünschte Wirkungen beachtet werden:

1. Hautrötung und transienter „Rash“ bei intravenöser Verabreichung

Beide Präparate können bei oder kurz nach Verabreichung einen transienten „Rash“ oder Exanthem sowie Hypophosphatämien auslösen, mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit. Die vorübergehenden Hautrötungen sistieren meist spontan und erfordern keine Therapie. Sie erfordern das Stoppen der Infusion bis die Rötung zurückgegangen ist, verringerte Infusionsgeschwindigkeit bei Fortsetzung als auch Wachsamkeit zur Differenzierung von extrem seltenen allergischen Reaktionen. Für diese sollten alle Behandlungsmöglichkeiten vorgehalten werden.

2. Hypophosphatämie

Ein zweiter Aspekt hat durch die Studien der letzten zwei - drei Jahre eine hohe Wichtigkeit erlangt. Nach Gabe von Eisencarboxymaltose (Ferinject®) wurden auch nach einmaliger Gabe schwere Hypophosphatämien beobachtet, die nach Eisenderisomaltose (Monofer®) deutlich seltener auftraten [HR 47%, 95% CI 36–58% vs. 4%, 95% CI 2–5%] (10). Auf den ersten Blick vermag dieser Effekt auf den Phosphathaushalt bei nierenkranken Patienten willkommen erscheinen, da nierenkranke Patienten häufig eine Hyperphosphatämie aufweisen. Hier ist die Hypophosphatämie jedoch als Symptom zu verstehen. Ursache für die Veränderungen der Phosphatwerte ist der erhöhte Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF 23), der im allgemeinen eine wesentliche Rolle im Phosphatstoffwechsel spielt. Darüber hinaus hemmt FGF 23 die Umwandlung von 25(OH)-Vitamin D3 (Calcidiol) zum aktiven 1,25(OH)₂- Vitamin D3 (Calcitriol), was wiederum die erniedrigten Calcium- und erhöhten Parathormon-Werte erklären lässt und letztendlich zu einer Osteomalazie führen kann.

Patienten, die Hochdosispräparate erhalten haben, können bis zu 6 Monate nach einer Einmalgabe mit persistierender Hypophosphatämie bis hin zu Osteomalazie, auffallen. Die Beschwerden sind selten, aber wenn sie auftreten, unspezifisch (Hypophosphatämie, neurologische Symptome Muskelschwäche, Asthenie, Osteomalazie, gastrointestinale Symptome wie Nausea, Übelkeit, Erbrechen und Pseudofrakturen).

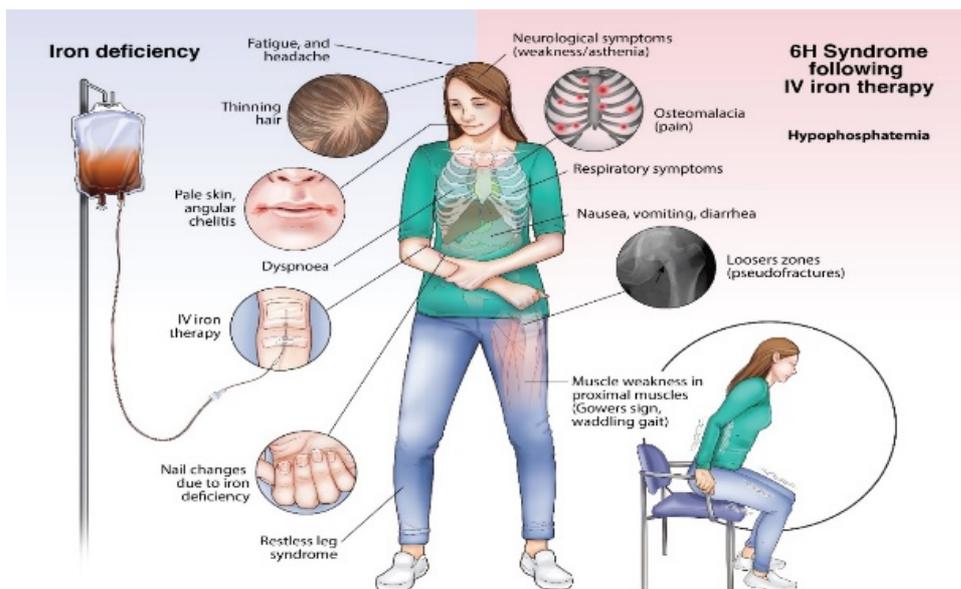


Abbildung 1: Links sind die Symptome des Eisenmangels, rechts die der Hypophosphatämie dargestellt. Aus Schaefer et al. Hypophosphatemia after Intravenous Iron Therapy: Biochemical Presentation and Clinical Complications. Bone 2020 (10). Das „Gowers sign“ bezeichnet die durch die Schwäche der proximalen Muskulatur notwendige Unterstützung durch die auf den Oberschenkeln oder Knien aufgestützten Arme.

Die Option, auf eine Eisenmangeltherapie durch intravenöse Eisengabe zu verzichten, und wieder wie vor der Entwicklung dieser effizienten Pharmaka Erythrozytenkonzentrate zu geben und alle damit verbundenen negativen Auswirkungen zu akzeptieren, würde der vorhandenen Evidenz widersprechen.

Zunächst einmal ist es wichtig, bei diesen unspezifischen Symptomen an die Möglichkeit der Hypophosphatämie zu denken, sie über eine **Blutprobe** zu diagnostizieren. Eventuell sollte bei



Stellungnahme der IAKH zur Anämietherapie Mai-2023

Bestätigung des Verdachts auch eine Knochenszintigraphie durchgeführt und eine interdisziplinäre Therapie zusammen mit den Endokrinologen angestrebt werden.

Therapie der Hypophosphatämie

Bei leicht erniedrigtem Phosphatspiegel ist keine Therapie erforderlich. Wenn doch eine Substitution erfolgen soll, geht das in vielen Fällen mit dem Präparat Reducto spezial oral. 1 Dragee enthält 6,4 mmol Phosphat, so dass die Patienten meist eine ganze Menge davon einnehmen müssen. Ergänzend kann dann auch fettarme Milch helfen, die etwa 15 mmol pro 500 ml enthält. Sehr hilfreich zur Planung einer Substitution sind die Angaben, die man bei **uptodate** finden kann.

- Bei asymptomatischen Patienten orale Substitution bei einem Serumphosphat < 2 mg/dl
- Symptomatische Patienten können bis zu einem Phosphat von > 1 mg/dl oral substituiert werden
- Bei < 1 mg/dl intravenöse Substitution (ACHTUNG: nur im klinischen Setting auf der Intensivstation, s.u.) und Umstellung auf eine orale Gabe, wenn Phosphatlevel auf > 1,5 mg/dl angestiegen ist
- Beendigung der Substitution bei Erreichen eines Phosphatspiegels ≥ 2 mg/dl

Dosierungen oral:

- Phosphat $\geq 1,5$ mg/dl: 1mmol/kg/Tag (40-80 mmol) aufgeteilt auf 3-4 Tagesdosen
- Phosphat < 1,5 mg/dl: 1,3 mmol/kg/Tag (bis zu 100 mmol/Tag) aufgeteilt auf 3-4 Tagesdosen
- Cave: bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich geringere Dosen, maximal die Hälfte
- Regelmäßige Spiegelkontrollen

Dosierungen i.V. (intravenöse Gaben nur unter engem Monitoring! niemals gemeinsam mit calciumhaltigen Lösungen oder Medikamenten aufgrund der Gefahr der Präzipitation):

Spiegelkontrolle alle 6 Stunden

Umstellung auf orale Gabe, wenn Phosphat $\geq 1,5$ mg/dl

- Serumphosphat $\geq 1,25$ mg/dl: 0.08 - 0.24 mmol/kg über 6 Stunden (bis maximal 30 mmol)
- Serumphosphat < 1,25 mg/dl: 0.25 - 0.50 mmol/kg über 8 bis 12 Stunden (bis maximal 80 mmol)

Ergänzend sinnvoll ist ein Ausgleich eines Vitamin D-Mangels, dabei lieber täglich kleine Dosen als hohe Einzeldosen, damit ein überschießender Calciumanstieg unbedingt vermieden wird. Zudem sollte ein möglicher Magnesiummangels oral ausgeglichen werden.

Bei Fragen wenden Sie sich gerne an die KollegInnen der Inneren Medizin/Med Klinik/Schwerpunkt Endokrinologie, an das PBM Netzwerk an der Uniklinik Frankfurt oder an die IAKH

Bei Rückfragen steht Ihnen

Das PBM Netzwerk und Univ.-Prof. Dr. A. Steinbicker, Universitätsklinikum Frankfurt

<https://www.patientbloodmanagement.de/pbm-informationen-fuer-aerzte/>

Tel: +49 69 6301 5868

Andrea.steinbicker@kgu.de

jederzeit gerne zur Verfügung.



Handelsname	Ferinject	Monofer	Venofer	Ferrlecit	Ferrosanol duodenal	Sideral forte
Hersteller	Vifor Pharma (CLS Behring)	Pharmacosmos	diverse	Sanofi-Aventis	UCB Pharma	Pharmanutra/Fresenius
Verabreichung	intravenös	intravenös	intravenös	intravenös	oral	oral
Kohlenstoffanteil	Glukonat	Isomaltose	Saccharose	Glukonat	Sulfat	Sucrosom- und liposomverpacktes Eisenpyrophosphat als Granulat
Molekulargewicht ** in Tausend Dalton	150	150	34-60	289-444	k.A.	k. A.
Tagesmaximaldosis**	1 - 1,5g***	20mg/kg (2g)	200 mg	125 mg	775 mg	30 mg
Eisengehalt (pro ml oder pro Darreichungsform)	50 mg	100 mg	20 mg	12,5 mg	225 mg	30 mg
Konservierungsmittel	Keines	Keines	Keines	Benzylalkohol	Verkapselt, Glycin, Talkum, zellulose, Methacrylsäure etc.	microverkapselt
Altersbegrenzung nach Zulassung	Ab 1J	Ab 18J	Keine Angaben	Ab 6J	Ab 6J	Keine Angaben
EU-Zulassung (EMA)	ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Preis in € für 1000mg gemäß Arznei Aktuell (Stand 5/23)	370,04	313,33	940	90,40	144,30	989,67
Wochentherapiekosten (Erw. in €) und Verabreichungsfrequenz	370,04/ 1 pro Woche (frühestens nach 4 Wo)	313,33/ 1 pro Woche (frühestens nach 4 Wo)	56,41/ 3 pro Woche	21,05 /3 pro Woche	3,03 / 3 mal tgl für 7 Tage	7,00 / 1 mal tgl für 7 Tage

*Dextrane sind aufgrund der schwerwiegenden Anaphylaxiegefahr nicht empfohlen und nicht erwähnt, **Herstellerangaben, *** bei Körpergewicht > 66kg, k.A. – keine Angaben, EMA-europäische Behörde für Arzneimittelzulassung

Literatur

1. AWMF. S3 Leitlinie Präoperative-Anämie - Langversion. 2018.
2. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383.
3. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol*. 2019;142(1):8-12.
4. Dave CV, Brittenham GM, Carson JL, Setoguchi S. Risks for Anaphylaxis With Intravenous Iron Formulations : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022;175(5):656-64.
5. Achebe M, DeLoughery TG. Clinical data for intravenous iron - debunking the hype around hypersensitivity. *Transfusion*. 2020;60(6):1154-9.
6. Kennedy NA, Achebe MM, Biggar P, Pöhlmann J, Pollock RF. A systematic literature review and meta-analysis of the incidence of serious or severe hypersensitivity reactions after administration of ferric derisomaltose or ferric carboxymaltose. *Int J Clin Pharm*. 2023.
7. Olivier RMR, Macke M, Müller JC, Schrader L, Eveslage M, Rauer M, et al. Perioperative Tracking of Intravenous Iron in Patients Undergoing On-Pump Cardiac Surgery: A Prospective, Single-Center Pilot Trial. *Anesth Analg*. 2023;136(3):578-87.
8. Salim SA, Cheungpasitporn W, Elmaraezy A, Jawafi O, Rahman M, Aeddula NR, et al. Infectious complications and mortality associated with the use of IV iron therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(10):1855-65.
9. Annese T, Tamma R, Ruggieri S, Ribatti D. Erythropoietin in tumor angiogenesis. *Exp Cell Res*. 2019;374(2):266-73.
10. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, Zoller H. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone*. 2022 Jan;154:116202.