

Relaunch von Duofer® und Duofer® Fol

Altbewährte Eisenpräparate neu formuliert

Eisenmangel ist die weltweit häufigste Mangelkrankung und die wichtigste Ursache für eine Anämie. Besonders gefährdet sind Schwangere, da sich der Eisenbedarf durch die Entwicklung des Feten teilweise verdoppelt. Die resultierende Anämie gefährdet nicht nur die Gesundheit und (in Ländern mit einer schlechten Gesundheitsversorgung) das Leben der Schwangeren. Durch den verminderten Sauerstofftransport werden auch Embryo und Fetus geschädigt. Von einer Eisensubstitution, die die Anämie der Schwangeren schnell beseitigen kann, ist deshalb ein günstiger Einfluss auf die intrauterine Entwicklung zu erwarten.

Der Nutzen einer Eisensubstitution wurde in einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse im British Medical Journal (1) anhand von 48 randomisierten Studien (17793 Frauen) und 44 Kohortenstudien (1851682 Frauen) untersucht. Die Eisensubstitution führte nicht nur zu besseren Hämoglobinwerten. Die tägliche pränatale Einnahme von Eisen verbesserte das Geburtsgewicht in einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung wesentlich und ging mit einer Verringerung des Risikos eines niedrigen Geburtsgewichts einher. Die Eisensubstitution steigerte die Hämoglobinkonzentration im Mittel um 4,59 g/l (95-Prozent-Konfidenzintervall 3,72-5,46), was die Zahl der Anämien halbierte (relatives Risiko 0,50; 0,42-0,59). Die Zahl der Eisenmangelanämien ging sogar um 60 Prozent zurück. Auch das Geburtsgewicht des Kindes stieg an, und es kam zu weniger Mangelgeburten. Der Einfluss auf die Frühgeburtenrate war allerdings nicht eindeutig.

Orale Eisentherapie immer noch Mittel der ersten Wahl

Ausser bei schweren Anämien (mit einem Hämoglobinwert < 90 g/l), einer Unverträglichkeit der peroralen Eisentherapie, bei ungenügendem Therapieerfolg oder der Notwendigkeit der raschen Anämiebehandlung ist eine orale Eisentherapie indiziert. Dies ist insbesondere bei der schwangerschaftsbedingten Anämie der Fall.

Trotz des Trends zur intravenösen Eisentherapie gilt orales Eisen in der Eisentherapie noch immer als Mittel der ersten Wahl. Mit der Absicht, die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren, sind auch Eisenformulierungen gefragt, die eine langsame Freigabe von Eisen erlauben. Eine der am wenigsten giftigen Eisen(II)-Verbindungen ist Eisen(II)-Fumarat. Wegen seiner langsamen Auflösung nach der Absorption verur-

sacht es weniger Nebenwirkungen, da sich diese Verbindung wie ein langsam eisenfreisetzendes Präparat verhält. Eisen(II)-Fumarat ist eine der beiden Komponenten der Präparate Duofer® und Duofer® Fol, welche seit 30 Jahren für die orale Eisentherapie zur Anwendung kommen. Das Wirkungsprinzip von Duofer® beruht auf der Kombination von Eisenfumarat und Eisengluconat, die sich in ihren Lösungsseigenschaften und anderen physikalischen Parametern wie z.B. den Durchmessern der verwendeten Kristalle unterscheiden. Dadurch ergänzen sie sich einerseits durch eine schnelle, bereits im Magen einsetzende, andererseits eine kontinuierliche, zum Teil im Duodenum erfolgende Abgabe der Eisen(II)-Ionen. Duofer® hat nach zwei Stunden praktisch sein ganzes Eisen in Form von Eisen(II)-Ionen abgegeben. Duofer® Fol weist die gleichen Vorteile wie Duofer® auf, enthält aber zusätzlich Folsäure in der von Expertengremien empfohlenen Menge zur Verhütung von Spina Bifida und anderer Fehlbildungen (Herzscheidewand-Defekte, Gesichtsspalten, u.a.).

Neue Formulierung für Duofer® und Duofer® Fol

Die beiden Präparate Duofer® und Duofer® Fol sind neu formuliert worden und werden die bestehenden Produkte im Markt ersetzen. Die bewährten Wirkstoffe Eisengluconat und Eisenfumarat sind unverändert geblieben. Beide Produkte enthalten Tabletten à 69 mg zweiwertigem Eisen (Eisenfumarat 175 mg und Eisengluconat 100 mg) sowie 300 mg Vitamin C. Duofer® Fol enthält zusätzlich 400 µg Folsäure. Die Neuformulierung betrifft die Zusammensetzung und Mengen der Hilfsstoffe, welche optimiert wurden: Laktose wurde wegen möglicher Intoleranzen weggelassen. Auf Gelatine wurde wegen des tierischen Ur-

sprungs verzichtet. Organische Lösungsmittel werden bei der Herstellung gemieden. Die Farbstoffe Quinolingelb (E104) und Erythrosin (E127), die immer mehr kritisiert werden, wurden in Duofer® und Duofer® Fol durch Eisenoxide ersetzt.

Durch diese Optimierungen haben sich Farbe, Form und Gewicht der Tabletten verändert.

Indikationen unverändert

Die Indikationen für Duofer® sind Eisenmangelanämie (hypochrome Anämie) und latenter Eisenmangel ohne Ausbildung einer Anämie, insbesondere auch während der Schwangerschaft und Stillperiode. Duofer® Fol ist indiziert zur Prophylaxe und Behandlung einer Eisenmangelanämie mit erhöhtem Folsäurebedarf während der Schwangerschaft und Stillzeit.

Literatur:

- Haider BA et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*2013;346:f3443

Duofer® Z: Eisenfumarat, Eisengluconat, Vitamin **C. I:** Eisenmangelanämie, latenter Eisenmangel. **D:** 1 – 2 Filmtabletten täglich. **KI:** Eisenüberladung, Eisenverwertungsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff, Anämie ohne gesicherten Eisenmangel, Unverträglichkeit, schwere Leber- und Nierenerkrankungen. **UW:** gelegentlich gastrointestinale Beschwerden. **IA:** Gleichzeitige Einnahme von Tetracyclinen, Antacida, die Aluminium- oder Magnesiumsalze enthalten, Colestyramin, Penicillamin, Goldverbindungen, Biphosphonate. **P:** 40 und 100 Filmtabletten. Liste C.

Duofer® Fol Z: Folsäure, Eisenfumarat, Eisengluconat, Vitamin **C. I:** Prophylaxe und Therapie einer Eisenmangelanämie mit erhöhtem Folsäurebedarf. **D:** 1 – 2 Filmtabletten täglich. **KI:** Eisenüberladung und Eisenverwertungsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff, Anämie ohne gesicherten Eisenmangel, Unverträglichkeit, schwere Leber- und Nierenerkrankungen. **UW:** Gelegentlich gastrointestinale Beschwerden, selten Überempfindlichkeitsreaktionen, selten allergische Reaktionen. **IA:** Folsäureantagonisten, Antiepileptika, Kontrazeptiva, Analgetika in Dauertherapie, gleichzeitige Einnahmen von Tetracyclinen, Antacida, die Aluminium- oder Magnesiumsalze enthalten, Zink, Colestyramin, Penicillamin, Goldverbindungen, Biphosphonate. **P:** 40 und 100 Filmtabletten. Liste C. 10/2012.



Interview mit Prof. Dr. med. Christian Breyman, Zürich, zu Duofer® Fol

Optimal dosierte Kombination

? Der allgemeine Trend geht eher zur intravenösen Gabe von Eisen; gilt die orale Therapie noch immer als Mittel der ersten Wahl?

Wie Sie richtig erwähnen, hat es in den letzten Jahren eine enorme Zunahme der Eiseninfusionen gegeben. Dies liegt zum einen an einer erhöhten Sensibilität seitens der Ärzte für das Problem des Eisenmangels, vor allem bei Frauen. Zum anderen besteht eine hohe Erwartungshaltung seitens der unter Eisenmangel leidenden Patientinnen, die zum grossen Teil bereits orale Eisenpräparate vergeblich ausprobiert haben. Tatsache ist, dass eine Aufsättigung der Eisenreserven bei starkem Eisenmangel mit Eisentabletten schwer zu erreichen ist, da das Eisen schlecht über den Darm resorbiert wird und es bei höheren Dosierungen oft zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Verstopfung und Übelkeit kommt. Selbst wenn etwas von dem Eisen aufgenommen wird, kann es nach ein bis zwei starken Menstruationsblutungen schon wieder verloren sein. Eiseninfusionen sind eine wirksame, wenn auch teure Alternative zu Eisentabletten und sollten nur bei korrekter Indikation, also nachgewiesenem Eisenmangel und Nichtansprechen auf orale Präparate angewendet werden. Gleichzeitig gilt es, die Ursachen des Eisenmangels zu beheben, beispielsweise starke Periodenblutungen. Wenn dies nicht geschieht, sind die Eisenreserven auch nach Infusionen bald wieder aufgebraucht. Schliesslich gehören präventive Massnahmen und Ernährungsberatung in das Behandlungskonzept über eisenreiche Ernährung. Um diese zu unterstützen, haben wir mit der ETH Zürich eine Handyapplikation entwickelt („myIRONfriend“), die Frauen hilft, ihren Eisenbedarf zu ermitteln und sich dementsprechend aus gespeicherten Nahrungslisten eine adäquate Ernährung zusammenzustellen.

? Worauf kommt es bei der oralen Eisentherapie an, damit sie erfolgreich ist?

Therapeutisch können oral Tabletten oder Tropfen resp. Sirup verwendet werden. Orale Eisenpräparate sind als Fe-II-Salze oder Fe-III-Komplexe erhältlich, wobei die Resorption der oralen Präparate je nach Zusammensetzung zwischen 1% und 8% beträgt. Bei einer 80mg Tablette pro Tag entspricht dies knapp 8 mg Eisenresorption pro Tag. Anhand von Interventionsstudien (Eisen oral vs. Placebo),

kann gezeigt werden, dass bereits Tagesdosen von 20 mg Fe zu einer signifikanten Verbesserung von Mangelsymptomen führen. Interessanterweise scheinen mehrere wöchentliche Gaben von oralem Eisen, beispielsweise zwei- bis dreimal pro Woche der täglichen Gabe äquivalent zu sein.

? Was begünstigt eine gute Verträglichkeit?

Mit zunehmender Dosierung steigen die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei oralem Eisen aufgrund der toxisch oxydativen Wirkung des Eisens an den Zellen. Meist bei Tagesdosen >100 mg/Tag, was zu einer abnehmenden Compliance führt. Unabhängig vom Präparat brechen fast 20% der Frauen eine orale Eisentherapie früher oder später ab. Eisen-III-Komplexe zeigen gemäss Studien eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit, werden aber in geringerer Masse resorbiert. Kleinere Dosierungen, die fraktioniert gegeben werden, erhöhen die Verträglichkeit.

? Wann nimmt man die Eisenpräparate am besten ein? Vor der Mahlzeit, nach der Mahlzeit? Braucht es die gleichzeitige Einnahme von Vitamin C?

Eisenpräparate sollten bei höheren täglichen Dosierungen über den Tag verteilt werden, also bei Dosierungen von 140mg/Tag, beispielsweise 1x70mg morgens und abends. Eisen-II-Salze wurden im Allgemeinen nüchtern eingenommen, also ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme; die neueren Präparate können aber aufgrund verbesserter Galenik als Retardformen gemäss den Herstellern auch mit der Nahrung eingenommen werden. Eisen-III-Komplexe sollten mit der Nahrung eingenommen werden. Vitamin C wirkt als Antioxidans und verhindert die Umwandlung von Eisen-II in Eisen-III an der Darmmukosa. Dadurch wird die Resorption gesteigert. Bei hohen Dosierungen der Zusätze von Vitamin C kann es allerdings zu einer erhöhten unerwünschten Nebenwirkungsrate kommen, da sich wahrscheinlich mehr freie Radikale bilden, die die Darmschleimhaut irritieren.

? Was bewirkt die gleichzeitige Einnahme von Kaffee, Tee, Milch oder Vitaminpräparaten?

Diesen Substanzen ist gemeinsam, dass sie die Resorption von Eisen hemmen. Daher soll-

ten Eisenpräparate nicht mit Kaffee, Tee oder Milch eingenommen werden. Vitaminpräparate enthalten oft Eisen in eher niedrigen Dosierungen. Man muss aber davon ausgehen, dass Eisen aus Multivitaminen eher schlecht bis gar nicht resorbiert wird, da der Eisentransport des zweiwertigen Eisens mit anderen zweiwertigen Mineralien (z.B. Magnesium, Zink, Calcium) konkurrenziert und interagiert. Meines Wissens konnte nicht gezeigt werden, dass die Eisenresorption aus Multivitaminen mit der Resorption von reinen Eisenpräparaten gleichzusetzen ist. Daher empfehle ich bei Eisenmangel immer primär die Einnahme von reinen Eisenpräparaten.

? Wie schätzen Sie die Problematik der Zusatzstoffe ein: Laktose, künstliche Farbstoffe in der Befilmung, tierische Stoffe wie Gelatine oder Mucoproteose?

Laktosezusätze können bei Patienten mit Laktoseintoleranz problematisch sein, tierische Stoffe wurden meines Wissens verboten, da hier die Gefahr einer Prionenkontamination besteht. Vor- bzw. Nachteile von Gelatine oder künstlicher Befilmung sind mir nicht bekannt, wahrscheinlich bestehen hier Vorteile bezüglich Verträglichkeit und/oder Resorptionsverhalten, beispielsweise bei den sogenannten Retardpräparaten.

? Welches sind die Vorteile der Kombination Duofer® Fol?

Duofer® Fol ist ein Präparat, das zwei Eisen-II-Salze mit Folsäure und Vitamin C kombiniert. Von Vorteil erscheinen mir die Eisendosis von 69mg/Tablette, was einem erhöhten Eisenbedarf gerecht wird, sowie die Kombination mit Folsäure, wodurch eine Synergie mit Eisen bei der Blutbildung gebildet wird, was wichtig für die Erythrozytenfunktion ist, und mit Vitamin C, das die Oxydierung von Eisen-II zu Eisen-III verhindert und somit die Resorption verbessert.

IMPRESSUM

Berichterstattung und Interview:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Andreabal AG, Allschwil

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach