

**Veldnorm: Intraveneuze (i.v.) ijzersuppletie buiten het ziekenhuis bij hemodialysepatiënten**

***Inleiding***

Deze veldnorm is ontwikkeld door de NFN op advies van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (correspondentie 23-07-14) als reactie op het rapport van de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de European Medicines Agency (EMA/H/A-31/1322). Dit rapport is door de CHMP opgesteld naar aanleiding van fatale geneesmiddelenreacties op i.v. ijzertoediening in Frankrijk. Het ging daarbij om low molecular weight (LMW) ijzerdextraan toegediend aan zwangere vrouwen in het eerste trimester van de zwangerschap.

*CHMP rapport*

Door de CHMP is een uitgebreide analyse verricht o.a. op basis van informatie verstrekt door de verschillende producenten van i.v. ijzerpreparaten. De producten die bij deze evaluatie zijn meegenomen en waar dit advies op is gericht, waren: ijzergluconaat (natriumijzergluconaat), ijzersucrose (ferrioxidesaccharaat, Venofer®), ijzerdextraan (Cosmofer®), ijzer(II)carboxymaltose (Ferinject®) en ijzer(III)isomaltoside-1000 (Monofer®). <sup>1</sup>

Het risico van het ontstaan van geneesmiddelreacties bij het gebruik van ijzerproducten wordt voor een belangrijk deel bepaald door de stabiliteit van het ijzercomplex. Zwak gebonden ijzer kan leiden tot het ontstaan van vrij ijzer, vorming van reactieve zuurstofradicalen, oxidatieve stress en uiteindelijk weefselschade. Om de stabiliteit van het complex te verhogen wordt gebruikt gemaakt van een koolhydraat "shell".

Een "shell" die dextraanresiduen (m.n. high molecular weight dextranen) bevat kan aanleiding geven tot een anafylactische overgevoelighedsreactie, omdat in het lichaam voorkomende bacteriën vergelijkbare sequenties kunnen produceren en er dus bij mensen hiertegen antilichamen aanwezig kunnen zijn. Dextraanvrije preparaten (ijzersucrose, ijzercarboxymaltose, en ijzergluconaat) reageren dan ook niet op deze antilichamen, maar men dient zich te realiseren dat een immunologisch effect ook kan optreden t.g.v. andere antilichamen.

Daarnaast zijn i.v. ijzerproducten colloïdale oplossingen die bijvoorbeeld complementactivatie kunnen veroorzaken. Ernstige geneesmiddelreacties kunnen dus ook optreden zonder de aanwezigheid van specifieke antilichamen. De veiligheid van een preparaat kan alleen middels klinische evaluatie worden vastgesteld. <sup>1</sup>

### *Klinische ervaring*

Hemodialysepatiënten zijn i.v.m. hun grote ijzerbehoefte afhankelijk van de intraveneuze toediening van ijzerpreparaten. Hiervoor werd in Nederland in het afgelopen decennium vooral ferrioxidesaccharaat (Venofer<sup>®</sup>, iron sucrose) en ijzerdextraan (Cosmofer<sup>®</sup>) gebruikt. In de afgelopen periode zijn nieuwere, stabielere preparaten beschikbaar gekomen, zoals ijzer(II)carboxymaltose (Ferinject<sup>®</sup>) en ijzer(III)isomaltoside-1000 (Monofer<sup>®</sup>). De HMW dextraanhoudende preparaten, die berucht zijn in verband met levensbedreigende anafylactische reacties, worden in Nederland niet meer gebruikt.<sup>3</sup>

Er bestaat in de nefrologische populatie in Nederland vooral een zeer ruime ervaring met ferrioxidesaccharaat. Meer dan 80% van de Nederlandse dialysepopulatie krijgt op enig moment van hun dialysebehandeling dit middel of een van de nieuwere preparaten toegediend. Met de frequentie en dosering zoals geadviseerd in de landelijke nefrologische protocollen worden zeer zelden bijwerkingen geobserveerd en zijn geen letale gebeurtenissen gerapporteerd bij Lareb. De kans op een ernstige bijwerking in de zin van een anafylactische reactie wordt ook in de literatuur opgegeven als uiterst klein.<sup>2</sup> Dit werd ook bevestigd tijdens de KDIGO conferentie “Controversies Conference on Iron Management in Chronic Kidney Disease” (M Auerbach, San Francisco, maart 2014).

Ondanks de zeer grote (positieve) ervaring wereldwijd met ijzersuppletie i.v. wordt in het besluit van de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de EMA aanbevolen ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/IV\\_iron\\_31/WC500151308.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500151308.pdf)) om:

- alle soorten ijzer i.v. alleen toe te dienen in aanwezigheid van in de behandeling van anafylactische reacties geschoold personeel en
- in aanwezigheid van een volledig reanimatieteam.

Voor de grootste groep van hemodialysepatiënten, die in een ziekenhuis dialyseren, zal dit geen grote consequenties hebben; bij hen zal deze aanbeveling opgevolgd kunnen worden. Echter voor de patiënten die in satellietcentra en thuis dialyseren heeft dit belangrijke en dus ingrijpende gevolgen. Consequenties hiervan zouden zijn:

- het frequent terug laten komen van patiënten naar de ziekenhuizen/categoriale dialysecentra om daar het i.v. ijzer toe te dienen.
- hierbij dan hogere doseringen ijzer per keer te geven, hetgeen ook weer risico's met zich meebrengt.
- extra reistijd en kosten.<sup>2</sup>

Om bij deze laatste categorie patiënten toch toediening van i.v. ijzer op veilige en verantwoorde wijze in hun normale en vertrouwde dialyseomgeving mogelijk te maken, is deze veldnorm opgesteld.

### *Balans*

De toediening van intraveneuze ijzerpreparaten kan gepaard gaan met overgevoeligheidsreacties. Er bestaan geen tests die een dergelijke reactie kunnen voorspellen. Het gebruikte preparaat, de dosis

en snelheid van toediening en (de conditie van) de patiënt beïnvloeden de kans op geneesmiddelreacties in belangrijke mate. Hoewel er fatale reacties zijn gemeld is dit aantal uiterst gering en vaak gekoppeld aan bijzondere omstandigheden, zoals een allergische constitutie en systeemziekten zoals SLE en M. Crohn, en snelheid van toediening. Daartegenover staat een zeer grote wereldwijde ervaring dat de geprotocolleerde toediening (dosis, preparaat en snelheid van toediening) aan HD patiënten veilig is.

### **Veldnorm toediening ijzer intraveneus buiten het ziekenhuis bij hemodialysepatiënten**

Binnen de in deze veldnorm gestelde kaders mag i.v. ijzer, in tegenstelling tot het EMA advies, ook in de satellietcentra en thuis worden toegediend. Er dient in het verantwoordelijke centrum een protocol voor thuistoediening van intraveneus ijzer beschikbaar te zijn waarin de onderstaande kaders ook staan beschreven.

- IJzerpreparaat: Alleen dextraanvrije ijzerproducten zijn geschikt voor de toediening in de thuis- of low-care-situatie. Dextraanhoudende preparaten laten veel vaker anafylactische reacties zien. In Nederland zijn een aantal dextraanvrije producten op de markt, zoals: ferrioxidesaccharaat (Venofer®, iron sucrose), ijzer(III)carboxymaltose (Ferinject®), ijzer(III)isomaltoside-1000 (Monofer®). Wereldwijd is de meeste ervaring met ferrioxidesaccharaat aanwezig en dit lijkt een aangewezen medicament voor deze situatie.<sup>1</sup> Aangeraden wordt een middel te kiezen waarmee in Nederland ruime ervaring bestaat en niet te wisselen van product als daar geen gegronde reden voor bestaat. Middelen waarmee in Nederland geringe ervaring bestaat worden afgeraden.
- Een eerste toediening gebeurt in een omgeving waarbij zowel personeel als instrumentarium aanwezig is om een eventuele allergische reactie van een patiënt adequaat te behandelen (een testdosis is hierbij niet zinvol).
- De dosis intraveneus ijzer per keer overschrijdt 100 mg niet. Hoge doseringen leiden vaker tot ongewenste reacties/toxiciteit op het medicijn.<sup>2</sup> Als hogere dosering toch noodzakelijk is, dient deze in een omgeving zoals bij bullit 2 genoemd, te worden toegediend.
- Toedieningswijze: De ijzerpreparaten dienen langzaam intraveneus te worden gegeven, als langzame injectie of als infuus via een infuuspomp, niet sneller dan 100 mg in 30 minuten.
- De toediening van ijzer intraveneus wordt door bevoegd en geschoold personeel of door daartoe opgeleide patiënten uitgevoerd.
- Patiënten met koorts, zwangerschap, actieve inflammatoire ziekten zoals M. Crohn, SLE, reumatoïde artritis, een ernstige allergische reactie in de voorgeschiedenis en kinderen mogen geen intraveneus ijzer toegediend krijgen omdat dit het risico op een allergische reactie doet toenemen, maar ook niet het gewenste effect heeft op de ijzerdepots/renale anemie.

- De patiënt dient geïnformeerd te zijn over mogelijke bijwerkingen van i.v. ijzertoediening, in het bijzonder over de zeer zeldzame anafylactische/allergische reacties. De patiënt moet ingelicht zijn hoe te handelen bij verdenking van een anafylactische reactie op het medicijn. Dit alles dient vastgelegd te worden in een informed consent.
- Zowel de thuisdialysepatiënt als het personeel in satellietcentra dient bekend te zijn en geoefend te hebben met het desbetreffende ijzertoedieningsprotocol.
- Bij patiënt en personeel moet bekend zijn wanneer en hoe melding moet worden gemaakt van klachten rond i.v. ijzersuppletie.
- Het centrum dient bij te houden welke dosis, in welke frequentie, aan welke patiënt wordt toegediend, en of zich bijeffecten voordoen; bij ernstige bijwerkingen maakt het centrum hiervan melding bij Lareb.

Richtlijncommissie en Sectie Kwaliteit van de Nederlandse federatie voor Nefrologie,  
mede beoordeeld door:  
SIG Nefrologie van de NVZA,  
Kwaliteitscommissie van de V&VN, Dialyse en Nefrologie, en  
Nierpatiënten Vereniging Nederland.

#### DISCLAIMER

De inhoud van deze veldnorm is door de opstellers met de grootst mogelijke zorg samengesteld, doch, zij aanvaarden geen aansprakelijkheid ten aanzien van mogelijke onjuistheden en/of nadelige gevolgen van de bovenstaande veldnorm.

#### *Referenties:*

1. European Medicines Agency. Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products. September 2013.
2. Bailie GR et al. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1443–1449.
3. Chertow GM et al. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 378-382