DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 51, S. 57; Ausgabe 08 / 2017

Therapie mit Eisen bei Herzinsuffizienz?

Zusammenfassung: Patienten mit Herzinsuffizienz haben, wie viele chronisch Kranke, häufig einen absoluten oder relativen Eisenmangel – mit oder ohne Anämie. Unter der Vorstellung, die Zellatmung zu verbessern, wird bei herzinsuffizienten Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion neuerdings eine Eisensubstitution empfohlen. Während Eisen oral, vermutlich auf Grund geringer Bioverfügbarkeit, bei dieser Indikation keine messbaren positiven klinischen Effekte hat, führen wiederholte intravenöse (i.v.) Eiseninfusionen zu einer Verbesserung bei Surrogatendpunkten (selbstbewertete Körperfunktionen oder Sechs-Minuten-Gehstrecke). Positive Auswirkungen auf harte Endpunkte wie Dekompensationen, Krankenhausbehandlungen oder Letalität sind bislang nicht nachgewiesen. Deshalb und weil die bisher durchgeführten Studien zahlreiche Fragen aufwerfen, sollte nach unserer Meinung derzeit keine generelle Empfehlung für eine i.v. Eisentherapie bei Herzinsuffizienz gegeben werden.

Wir haben im vergangenen Jahr ausführlich über die Behandlung des Eisenmangels berichtet (1). Eiseninfusionen sind seit einiger Zeit auch in der Kardiologie ein Thema. Kaum eine kardiologische Zeitschrift kommt derzeit ohne Werbung für „Die Kraft des Eisens“ bei der Indikation Herzinsuffizienz aus. In den aktuell gültigen Herzinsuffizienz-Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird der Eisenmangel als wichtige Komorbidität genannt (2). Ein Eisenmangel gehe mit einer schlechteren mitochondrialen Funktion und Veränderungen am Sarkomer einher und mindere die myokardiale Pumpleistung. Dies verschlechtere die Herzinsuffizienz und resultiere bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion in einer schlechteren Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Prognose. Auch „Der Internist“ widmet sich in seiner aktuellen Ausgabe dem „Eisenmangel – Erkennen und behandeln“ (3). Drei Autoren, bemerkenswerterweise ausschließlich Kardiologen mit zahlreichen finanziellen Interessenkonflikten, beschreiben unterschiedliche Erkrankungen (z.B. chronische Herzinsuffizienz, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, onkologische Erkrankungen), bei denen ein Eisenmangel auftreten kann. Hinsichtlich der chronischen Herzinsuffizienz empfehlen sie gemäß der ESC-Leitlinie (4), bei jeder neu diagnostizierten Herzinsuffizienz den Eisenstatus des Patienten zu erheben und ggf. eine i.v. Eisensubstitution zu beginnen (s.u.). Gleichzeitig betonen sie jedoch, dass „prospektive Daten zum Einfluss einer i.v.-Eisengabe auf die Morbidität und Mortalität“ bei chronischer Herzinsuffizienz bisher nicht vorliegen.

Die Prävalenz des Eisenmangels bei Herzinsuffizienz ist hoch. Sie soll, je nach Definition des Eisenmangels und der untersuchten Population, zwischen 33 und 74% liegen (5, 6). Als mögliche Ursachen werden u.a. eine krankheitsbedingte Mangelernährung, Resorptionsprobleme, Arzneimittelinteraktionen, ein intestinaler Eisenverlust und eine chronische Entzündung genannt.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Die europäischen Leitlinien empfehlen bei allen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein Screening auf Eisenmangel. Als Grenzwerte werden ein Ferritin 100 µg/l ("absoluter Eisenmangel") oder ein Ferritin von 100-299 µg/l bei einer Transferrinsättigung 20% ("funktioneller Eisenmangel") genannt (2, 5). Zum Vergleich: In der normalen Bevölkerung ohne chronische Entzündungsprozesse wird eine absolute Eisenmangelanämie erst bei Ferritinwerten 30 µg/l definiert (5). Nach Ausschluss bzw. Behandlung spezieller Ursachen wird beim Unterschreiten der erstgenannten Werte Eisen i.v. empfohlen (2) – mit dem Empfehlungsgrad IIa (Beweislage spricht *für* einen Nutzen) und einem Evidenzlevel A (Daten aus mehreren RCT oder einer Metaanalyse). Interessanterweise kommen die Autoren der druckfrischen US-amerikanischen Herzinsuffizienz-Leitlinien (7) nur zu einer IIb-Empfehlung (Nutzen unklar) und einem Evidenzlevel B-R (moderate Beweislage aus einer oder mehreren RCT, Metaanalyse mit mäßiger Qualität). Diese divergierenden Einschätzungen könnten auch darin begründet sein, dass 7 von 21 Autoren der europäischen aber nur einer von 17 der amerikanischen Leitlinien Interessenkonflikte mit einem der Hersteller von i.v. Eisenpräparaten haben (7, 8).

Den Ausschlag für die positive Einschätzung der Europäer geben im Wesentlichen zwei multizentrische europäische RCT, die mit i.v. Eisencarboxymaltose durchgeführt wurden (s. Tab. 1; 9, 10) sowie eine Metaanalyse von fünf RCT, die jedoch ganz überwiegend auf den Ergebnissen eben dieser beiden RCT beruht. Es ist auch bemerkenswert, dass der Seniorautor der Metaanalyse zugleich Erst- bzw. Letztautor der beiden RCT ist und die übrigen Autoren der Metaanalyse aus dessen unmittelbarem Umfeld stammen (11). Bei der Durchsicht der Literatur entsteht überhaupt der Eindruck, dass es immer die gleichen drei Autoren sind, die die Evidenz zur i.v. Eisenbehandlung bei Herzinsuffizienz suggerieren.

Die beiden maßgeblichen RCT wurden von Vifor Pharma Ltd. bezahlt, und die Hauptautoren haben – wenig überraschend – zahlreiche finanzielle Interessenkonflikte mit dem Sponsor. Die positiven Ergebnisse der beiden Studien (s. Tab. 1) beziehen sich ausnahmslos auf Surrogatendpunkte (Verbesserungen von Körperfunktionen in der Selbstbewertung, der NYHA-Klasse, Veränderungen im Sechs-Minuten-Gehtest). Harte Endpunkte (Rehospitalisierungen, Überleben) werden durch die Eisentherapie nach den Ergebnissen der Studien nicht positiv beeinflusst. Dies ist auch der Grund, warum die US-Leitlinien nur eine IIb-Empfehlung abgeben (7). Immerhin wurden in beiden Studien nicht vermehrt Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere keine allergischen Schocks (vgl. 1).

Bemerkenswert ist aus unserer Sicht die Art der Verblindung in beiden RCT. Gerade bei subjektiven Endpunkten ist ja eine sichere Verblindung unabdingbar (vgl. 12). Beide Studien verwendeten klare Kochsalzlösungen als Plazebo. Da Eisenlösungen braun sind, ist die Art der Behandlung für Behandler und Patienten also sofort erkennbar. Die Sicherstellung der Patientenverblindung erfolgte laut Protokoll dadurch, dass die Studienmedikation über „black syringes and using a curtain (or similar)" gegeben wurde.

Unabhängige Studien zur i.v. Eisentherapie bei Herzinsuffizienz haben wir nicht gefunden, weitere Firmen-gesponserte Folgestudien mit „harten Endpunkten" laufen (z.B. AFFIRM-AHF, IRONMEN u.a.). Deren Ergebnisse sind jedoch unverständlicherweise nicht vor 2020 zu erwarten (current controlled

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

trials, Zugriff 30.6.17). Ein vor einem halben Jahr auf dem amerikanischen Kardiologenkongress vorgestelltes, Hersteller-gesponsertes RCT an 174 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion zeigte erneut einen positiven Effekt von Eisen i.v. auf einen Surrogatendpunkt, und zwar auf die maximale Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie (+1,04 ± 0,44 ml/kg/min; 13).

So lange keine Daten zu harten Endpunkten vorliegen und vor dem Hintergrund der genannten Kritikpunkte kann und sollte nach unserer Einschätzung keine generelle Empfehlung für eine i.v. Eisentherapie bei Herzinsuffizienz gegeben werden, es sei denn bei bedeutsamer Eisenmangelanämie.

Entschließt man sich im Einzelfall zu einer solchen teuren Behandlung (500 mg Eisencarboxymaltose kosten etwa 190 €), sollte die Dosis korrekt berechnet werden nach der modifizierten Ganzoni-Formel: Eisendefizit in mg = Körpergewicht [kg] x (15-aktuelles Hb [g/dl]) x 2,4 + 500. Außerdem sollte der Eisenstoffwechsel gut überwacht werden, da zu viel Eisen (z.B. Transferrin-Sättigung ≥ 75%) toxische Effekte haben kann, auch auf das Herz. Es sei auch daran erinnert, dass die Verabreichung von i.v. Eisenpräparaten ausschließlich in einem Umfeld mit ausreichenden Reanimationsmöglichkeiten erfolgen darf und die Patienten nach Ende der Infusion noch mindestens 30 Minuten lang überwacht werden müssen (1).

Eine orale Eisenzufuhr als kostengünstige Alternative scheint zumindest bei der Indikation Herzinsuffizienz nicht in Frage zu kommen. Darauf deuten die Ergebnisse der kürzlich publizierten IRONOUT-HF-Studie hin (14). In dieses mit öffentlichen Geldern finanzierte RCT wurden in den USA multizentrisch insgesamt 225 Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) 40% (im Mittel 25%) und NYHA-Klasse II-III eingeschlossen. Die Patienten mussten ein Ferritin von 15-100 ng/ml haben oder zwischen 101-299 ng/ml plus einer Transferrin-Sättigung von 20%. Sie erhielten doppelblind entweder zweimal 150 mg Eisenpolysaccharid-Kapseln (n = 111) oder Plazebo (n = 114) täglich. Nach Angaben der Autoren liefert diese Eisenformulierung dem Körper die höchste Menge an elementarem Eisen bei guter gastrointestinaler Verträglichkeit. Primärer Endpunkt war die Änderung der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie im Vergleich zu Beginn und nach 16 Wochen.

Durch die Behandlung waren nur geringe, aber signifikante Veränderungen im Eisenstoffwechsel erkennbar: Das Ferritin stieg unter Verum durchschnittlich um 18 ng/ml (Plazebo: +1 ng/ml) und die Transferrinsättigung um 2% (Plazebo: ± 0%) an. Unter der Eisenmedikation stiegen aber auch die Hepcidin-Spiegel (vgl. 1) an, im Median von 6,7 auf 8,9 ng/ml, unter Plazebo blieben sie unverändert. Das erklärt nach Interpretation der Autoren die relativ geringen Auswirkungen auf den Eisenstoffwechsel (negatives Feedback durch Anstieg des Hepcidins auf die enterale Eisen-Resorption) sowie den fehlenden klinischen Effekt. Klinisch zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch bei den sekundären Endpunkten (Sechs-Minuten-Gehstrecke, NT-proBNP-Spiegel und dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Score) schnitten die beiden Patientengruppen gleich ab.

Literatur

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

1. AMB 2016, **50**, 49. Link zur Quelle
2. Ponikowski, P., et al.: Eur. Heart J. 2016, **37**, 2129. Link zur Quelle
3. von Haehling, S., et al.:Internist (Berl.) 2017, **58**, 627. Link zur Quelle
4. Ponikowski, P., etal.: Eur. J. Heart Fail. 2016, **18**, 891. Link zur Quelle
5. Drozd, M., et al.: Am.J. Cardiovasc. Drugs 2017, **17**,183. Link zur Quelle
6. von Haehling, S., et al. (PReP = Prävalenzdes Eisenmangels bei Patienten mit Herzinsuffizienz): Clin. Res. Cardiol. 2017, **106**, 436. Link zur Quelle
7. Yancy, C.W., et al.:2017, **70**, 776. Link zur Quelle
8. https://www.escardio.org/…Link zur Quelle
9. Anker, S.D., et al. (FAIR-HF = **F**erinject **A**ssessmentin patients with **IR**on deficiency and chronic **H**eart **F**ailure): N. Engl. J. Med. 2009, **361**, 2436. Link zur Quelle
10. Ponikowski, P., et al. (CONFIRM-HF =Ferric **C**arboxymalt**O**seevaluatio**N** on per**F**ormance in patients with **IR**on deficiencyin co**M**bination with chronic **H**eart **F**ailure): Eur. Heart J. 2015, **36** ,657. Link zur Quelle
11. Jankowska, E.A., et al.: Eur. J.Heart Fail. 2016, **18**, 786. Link zur Quelle
12. AMB 2017, **51**,25. Link zur Quelle
13. van Veldhuisen, D.J., et al. (EFFECT-HF = Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity inpatients with iron deficiency and chronic **H**eart **F**ailure): Circulation2017, Jul 12. pii:CIRCULATIONAHA.117.027497. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497. Link zur Quelle
14. Lewis, G.D., et al. (IRONOUT HF = Oral Iron Repletion effects on Oxygen Uptake in HeartFailure): JAMA 2017, **317**, 1958. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
Ergebnisse der FAIR-HF- und der CONFIRM-HF-Studie zur i.v. Eisentherapie bei Herzinsuffizienz (nach 9, 10)

	FAIR-HF	CONFIRM-HF
Durchführungsjahr	2007-2008	2011-2013
Patientenzahl (Verum)	459 (304)	304 (152)
Einschlusskriterium	LVEF ≤ 45%, NYHA-Klasse II-III	LVEF ≤ 45%, NYHA-Klasse II-III
Anteil mit Anämie	k.A.	k.A.
Mittleres Hb (g/dl)	11,9	12,4
Mittleres Ferritin (µg/l)	52,5 ± 54,5 Verum; 60,1 ± 66,5 Plazebo	57,0 ± 48,4 Verum; 57,1 ± 41,6 Plazebo
Transferrinsättigung	17%	19%
Therapieziel/ Dosierung	Laborwert-gesteuert, Ziel: Ferritin ≥ 800 µg/l oder 500-800 µg/l plus Transferrinsättigung > 50% oder Hb > 16 g/dl	Nach einem festen Dosierungsschema, nach Berechnung des Eisenbedarfs
Dosierung	Wöchentliche Infusionen von 200 mg bis zum Ausgleich des Eisenmangels (Korrekturphase), danach Infusionen alle 4 Wochen (Erhaltungsphase). Mediane Dosis: k.A.	500-2000 mg Infusionen (Korrekturphase), danach 500 mg nach 12, 24, 36 Wochen (Erhaltungsphase). Mediane Dosis: 1500 mg/1 Jahr (Spanne 500-3500 mg)
Nachbeobachtung	24 Wochen	24 Wochen
Primärer Endpunkt	Selbsteingeschätzte Körperfunktion m. „Patient Global Assessment“: 50% vs. 28% gaben eine starke oder moderate Verbesserung an; Verbesserung der NYHA-Klasse: 47% vs. 30%	Verbesserung in der 6-Minuten-Gehstrecke: +18 m ± 8 m vs. -16 m ± 8 m
“Harte Endpunkte”	Keine Unterschiede bei Tod, Hospitalisierung und NW	Keine Unterschiede bei Tod, Hospitalisierung und NW
Allerg. Reaktionen	“keine”	“keine”

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.