

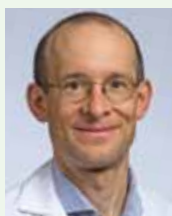
Eisenmangel bei chronischer Herzinsuffizienz

Klinische Relevanz von Diagnose und Therapie

Anlässlich des Update Refreshers Kardiologie vom 19. November 2016 berichtete PD Dr. med. Micha T. Maeder, St. Gallen im Rahmen eines Satellitensymposiums der Vifor AG über die klinische Bedeutung des Eisenmangels bei chronischer Herzinsuffizienz und der entsprechenden Behandlung.

Eisen ist nicht nur essentiell für den Sauerstofftransport, es ist auch wesentlich für die Muskulatur und damit auch für die Aktivität des Herzmuskels wie PD Micha T. Maeder in seiner Einführung feststellte.

Eisenmangel ist bei chronischer Herzinsuffizienz (CHF) häufig. Er betrifft rund die Hälfte der CHF-Patienten (1) und stellt einen starken unabhängigen Prädiktor für ungünstiges klinisches Outcome dar.



PD M. T. Maeder

Bei Patienten mit CHF und eingeschränkter linksventrikulärer Auswurf-fraction (heart failure with reduced ejection fraction HFrEF) hat der Eisenmangel eine prognostische Bedeutung, wie in einer 36 Monate dauern-

den massgebenden Studie gezeigt wurde (2). Die Überlebensrate bei Patienten ohne Eisenmangel betrug dabei 67% (61–72%) gegenüber nur 54% bei solchen mit Eisenmangel (46%–61%; $p=0.0002$).

Eisenmangel war dabei wie folgt definiert: Ferritin $<100\mu\text{g/L}$ oder Ferritin $100\text{--}300\mu\text{g/L}$ plus Transferrinsättigung (TSAT) $<20\%$. Die Prävalenz eines Eisenmangels betrug 37% in der gesamten CHF-Population, 32% ohne Anämie vs. 57% mit Anämie, definiert als $\text{Hb} <12\text{g/dL}$ bei Frauen und $<13\text{g/dL}$ bei Männern (2).

Die chronische Entzündung im Rahmen der CHF führt zu einer Zunahme von Zytokinen, insbesondere von Interleukin-6 (IL-6). Dies beeinträchtigt über erhöhte Hcpidinspiegel die Eisenerfreisetzung aus den Speichern und die intestinale Resorption von Eisen. Die Zunahme von Zytokinen bewirkt auch eine Erythropoietinresistenz und eine verminderte Erythropoietinproduktion, die zu einer Anämie führen kann (3).

Pathophysiologische Betrachtungen

Pathophysiologische Untersuchungen bei Ratten, die mit einer eisenarmen Nahrung gefüttert wurden, zeigten eine Zunahme der linksventrikulären Dilatation und Hypertrophie. Eine Assoziation zwischen Eisen-gehalt und funktioneller Aktivität ist auch beim menschlichen Herzen vorhanden (4). Der mitochondriale Eisengehalt ist bei fortgeschrittener CHF erniedrigt und die mitochondrialen Funktionen sind beeinträchtigt. Der myokardiale Eisenmangel bei Herzinsuffizienz geht mit erniedrigten Aktivitäten des Zitronensäurezyklus und erniedrigter Aktivität der ROS-schützenden Enzyme einher. Mitochondrialer Eisenmangel kann zu veränderter Verwendung des Myokardsubstrates und zu einer Verschlechterung der mitochondrialen Dysfunktion, wie sie bei CHF vorkommt, führen (4).

Klinische Evidenz

Schon vor 10 Jahren wurde festgestellt, dass die intravenöse Eisengabe mit einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion, der NYHA-Klasse, der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Nierenfunktion und der Lebensqualität einher ging sowie zu einer Abnahme von NT-proBNP führte (5).

Die Evidenz für den Nutzen einer Behandlung des Eisenmangels geht aber vor allem auf die beiden Schlüsselstudien FAIR-HF (6) und CONFIRM-HF (7) zurück. In FAIR-HF wurden 459 Patienten mit i.v. Eisencarboxymaltose (Ferinject®) oder Placebo randomisiert. Die Patienten waren im NYHA Stadium II oder III mit einer linksventrikulären Dysfunktion $<40\%$ bei NYHA II oder $<45\%$ bei NYHA III. Eisenmangel war definiert als Ferritin $<100\mu\text{g/L}$ oder Ferritin $100\text{--}300\mu\text{g/L}$ plus TSAT $<20\%$. Das Hämoglobin betrug $9.5\text{--}13.5\text{g/dL}$. Unter den Patienten, die i.v. Eisencarboxymaltose erhielten, berichteten 50% über eine starke oder moderate Verbesserung des Gesundheitszustandes aus Sicht des Patienten (Self Reported Patient Global Assessment) verglichen mit 28% der Patienten unter Placebo. Die Odds Ratio für Verbesserung betrug 2.51 (95% KI 1.75–3.61, $p<0.001$). Die Resultate waren bei Patienten mit oder ohne Anämie ähnlich. Neben dieser subjektiven Beurteilung diente der 6 Minuten Gehstest als objektive Evaluation. Die Behandlung mit i.v. Eisencarboxymaltose führte zu einer Verlängerung der Gehdistanz um 35m auf eine Distanz von ca. 300m, was einer bedeutsamen Verlängerung um etwa 10% entspricht.

In CONFIRM-HF wurden 304 Patienten eingeschlossen, mit NYHA Stadium II oder III, linksventrikulärer Auswurf-fraction (left ventricular ejection fraction LVEF) $\leq 45\%$, BNP $>100\text{ng/L}$ oder NT-proBNP $>400\text{ng/L}$, und als Kriterium für einen Eisenmangel Ferritin $<100\mu\text{g/L}$ oder $100\text{--}300\mu\text{g/L}$ plus TSAT $<20\%$ und Hämoglobin $<15\text{g/dL}$. Die Patienten wurden zu einer Therapie mit i.v. Eisencarboxymaltose oder Placebo randomisiert. Die Behandlung dauerte über ein Jahr und zeigte eine nachhaltige sowie stetig zunehmende Verbesserung der funktionellen Kapazität, der Symptome und der Lebensqualität (Abb. 1). Auch in dieser Studie diente der 6 Minuten-Gehstest als objektive Evaluation der Behandlung. Ähnlich der FAIR-HF verbesserte sich die Gehdistanz unter i.v. Eisencar-

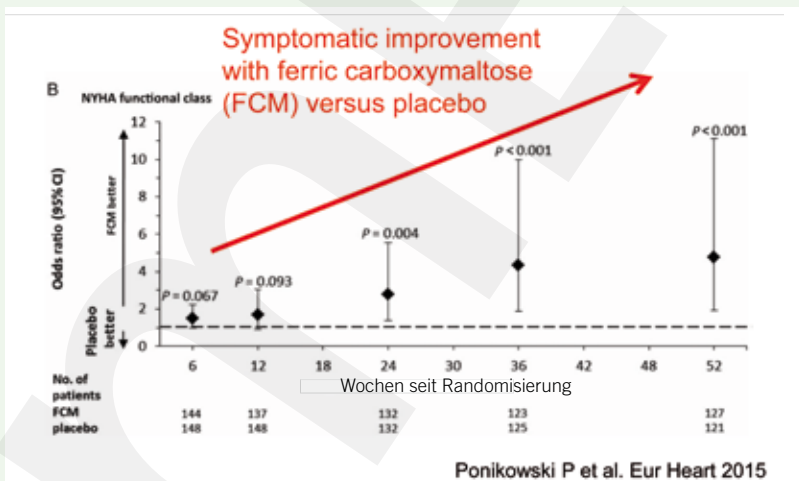


Abb. 1: Behandlung des Eisenmangels bei HFrEF in CONFIRM-HF (7) Symptomatische Verbesserung mit i.v. Eisencarboxymaltose vs. Placebo

boxymaltose nach 24 Wochen um 33 m (bei Baseline ca. 300 m) verglichen mit Placebo. Für HFrEF-Patienten und das Gesundheitswesen besonders relevant: erstmals konnte gezeigt werden, dass es durch die Behandlung mit i.v. Eisencarboxymaltose über einen Zeitraum von einem Jahr zu einer signifikanten Senkung der Hospitalisierungsrate infolge Herzinsuffizienz um 61% kam (Abb. 2). Die am AHA-Kongress 2016 in New Orleans vorgestellte IRONOUT-HF Studie, bei der HFrEF-Patienten mit oralem Eisen behandelt wurden, bestätigte die bisherige Annahme, dass die Resultate, die mit i.v. Eisencarboxymaltose bei Patienten mit CHF erreicht werden konnten, mit oralem Eisen nicht reproduzierbar sind (8). Der Grund dafür ist vermutlich beim erhöhten Hcpidinspiegel bei CHF zu finden, wodurch die Aufnahme von oralem Eisen gehemmt wird.

Fall aus der Praxis

PD Dr. Maeder stellte einen repräsentativen Fall vor, bei dem der Nutzen von i.v. Eisencarboxymaltose in der Behandlung von Eisenmangel bei CHF Patienten klar illustriert wurde. Ein 62-jähriger Mann mit koronarer Herzkrankheit, LVEF 27%, revaskularisiert, ICD, 82 kg, NYHA III und eingeschränkter Funktionsfähigkeit mit folgender Medikation und Laborwerten: Lisinopril 20 mg/d, Bisoprolol 3.75 mg/d, Spironolacton 25 mg/d, Torasemid 30 mg/d, Puls 62 bpm, BD 98/63 mmHg, Creatinin 162 µmol/L, Hämoglobin 12.4 g/dL, Ferritin 170 µg/L, TSAT 16%. Die Behandlung mit i.v. Eisencarboxymaltose erfolgte mit 1000 mg am Tag Null und 500 mg in Woche 6, 500 mg nach 24 Wochen, was einem typischen Therapieschema (bei relativ hoher Dosierung) entspricht. Das Peak Sauerstoffvolumen (pVO₂) nahm von 13.9 auf 14.8 mL/min/kg unter der Therapie zu. Der Patient zeigte weniger Symptome (NYHA II statt NYHA III), der BNP-Wert nahm von 521 auf 324 ng/L ab, die Torasemid-Dosis konnte von 30 mg (2 Tabletten) auf 20 mg/Tag (1 Tablette) reduziert werden.

Literatur:

- Klip IT et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; 165(4):575-582 e3.
- Jankowska EA et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31:1872-1880.
- Pfister O et al. Should anaemia and iron deficiency be treated in patients with chronic heart failure? *Cardiovasc Med* 2012; 15(4):109-115.
- Maeder MT et al. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:474-480.
- Tobli JE et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1657-1665.

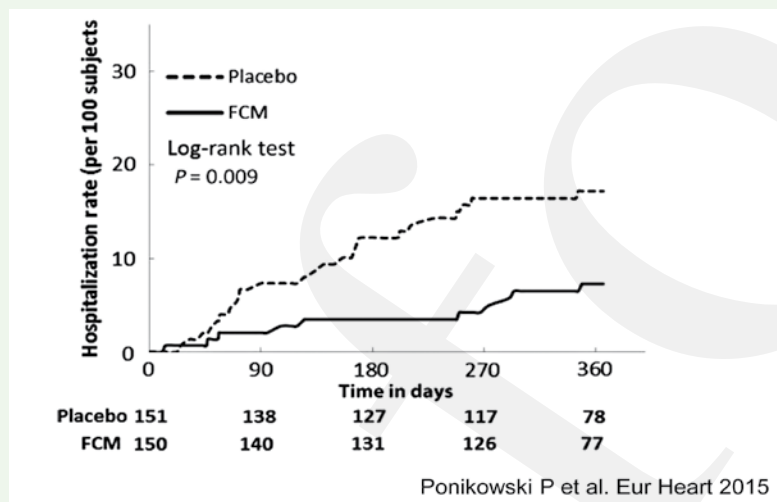


Abb. 2: Die Behandlung mit i.v. Eisencarboxymaltose senkte das Risiko für eine CHF-bedingte Spitaleinweisung um 61% (HR 0.39; p=0.009) (7)

Der Referent stellt abschliessend fest, dass die i.v. Eisentherapie bei Herzinsuffizienz in der Praxis noch nicht etabliert ist, da derzeit nur gerade 2.6% der CHF-Patienten mit Eisenmangel eine i.v. Eisengabe erhalten (9). Solche Prognose verbessernde Therapien sollten jedoch im Verlauf der «Karriere» eines Patienten mit HFrEF evaluiert und eingesetzt werden, dies insbesondere bei Patienten, deren Krankheitsverlauf trotz Behandlung nicht optimal ist.

Neue ESC-Empfehlungen 2016 bei Eisenmangel

Die neuen ESC-Guidelines empfehlen bei allen neu diagnostizierten Patienten mit Herzinsuffizienz das Screening auf Eisenmangel mittels Ferritin und TSAT (Empfehlungsgrad I/C) (10). Eine intravenöse Eisencarboxymaltose-Gabe sollte bei symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter Auswurfraction (HFrEF) und Eisenmangel, nachgewiesen als Ferritin <100 µg/L oder Ferritin zwischen 100 und 299 µg/L und einer TSAT <20% zur Linderung der CHF-Symptome und Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität in Erwägung gezogen werden (Empfehlungsgrad IIa/A) (10). Die Frage

stellt sich aber, wann innerhalb des Entscheidungsbaums die Eisentherapie eingesetzt werden sollte. Darüber geben die Guidelines keine Auskunft. Ein Zeitpunkt könnte der in den Studien gewählt sein, d.h. Beginn bei der Gabe eines ACE-Hemmers und Betablockers. In der klinischen Praxis sollte die i.v. Eisentherapie in fortgeschrittenen Fällen, bei Verschlechterung der Nierenfunktion und des Blutdrucks eingeleitet werden. Gemäss PD Dr. Maeder verbessert sich unter der Therapie die Nierenfunktion und die Diuretika-Gabe kann reduziert werden.

FAZIT

- Eisenmangel ist bei Herzinsuffizienz häufig, er ist Anämie-unabhängig und ein unabhängiger Prädiktor für eine ungünstige Prognose
- Die neuen ESC-Guidelines eröffnen das Feld bezüglich
 - Screening und Diagnose (Empfehlungsgrad I/C)
 - Therapie mit i.v. Eisencarboxymaltose (Empfehlungsgrad IIa/A)
- Die Therapie mit i.v. Eisencarboxymaltose (Ferinject®) führt zu einer Verbesserung
 - der Leistungsfähigkeit
 - der Symptome und der Lebensqualität
 - senkt das Risiko für Hospitalisierungen aufgrund einer Verschlechterung der CHF

Kurzfachinformation siehe Seite 20

IMPRESSUM

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

Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Quelle: Satellitensymposium Vifor AG im Rahmen des FOMF Kardiologie Update Refresher, 19.11.2016

Unterstützt von **Vifor AG, Villars-sur-Glâne**

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach