

# Eisenmangel bei Herzinsuffizienz

Autonomie und körperliche Leistungsfähigkeit können verbessert werden

**Ein Eisenmangel ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz häufig und ein sehr wichtiger Faktor für den klinischen Zustand und die Prognose. Der Eisenmangel sollte daher unbedingt therapeutisch behoben werden,** erklärte PD Dr. med. Otmar Pfister, Leiter Herzinsuffizienz und Rehabilitation, Kardiologie, Universitätsspital Basel, an der 9. Iron Academy am 28. April 2016 in Zürich.

Halid Bas

Die Herzinsuffizienz ist eine chronische, schubweise verlaufende Erkrankung mit ungünstiger Prognose. Nach einer akuten, zur Hospitalisation führenden Herzinsuffizienz beträgt die Mortalität nach einem Jahr 20 Prozent und nach fünf Jahren 40 Prozent. Die chronische Herzinsuffizienz ist auch eine teure Erkrankung: Sie beansprucht 2 Prozent der gesamten Gesundheits-

ausgaben in der Schweiz, wobei zwei Drittel auf die Hospitalisationen entfallen.

Beim Management der Herzinsuffizienz kommt der Berücksichtigung von Komorbiditäten, darunter dem Eisenmangel, grosse Bedeutung zu, wie auch die soeben erschienenen ESC-Guidelines unterstreichen (1). Die chronische Herzinsuffizienz ist eine chronische inflammatorische Erkrankung mit gesteigerter Zytokinfreisetzung. Dies beeinträchtigt über erhöhte Hepcidinspiegel die Eisenerfreisetzung aus den Speichern und die intestinale Resorption von Eisen. Die chronische Entzündung bewirkt auch eine Erythropoietinresistenz, die zu einer Anämie führen kann.

## MERKSÄTZE

- ❖ Eisenmangel betrifft rund die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz.
- ❖ Eisenmangel verstärkt die Leistungstoleranz durch mitochondriale Dysfunktion, periphere Myopathie und Anämie.
- ❖ Eisenmangel ist ein unabhängiger Prädiktor für eine schlechte Prognose mit höherer Mortalität.
- ❖ Das Eisenmangelscreening ist Teil der Abklärung und des Managements bei Patienten mit Herzinsuffizienz.
- ❖ Eine intravenöse Eisensubstitution ist empfohlen bei symptomatischen Patienten mit Eisenmangel, um Leistungsfähigkeit und Lebensqualität zu verbessern und Rehospitalisationen zu verhindern.

## Eisenmangel ist auch ohne Anämie prognostisch ungünstig

Angaben zur Häufigkeit des Eisenmangels hängen von den gewählten Definitionen ab. Bei Gesunden ohne Erkrankung spricht man von einem absoluten Eisenmangel bei:

- ❖ Ferritin < 20 µg/l (Frauen)
- ❖ Ferritin < 30 µg/l (Männer).

Demgegenüber gilt für die Definition des Eisenmangels bei Herzinsuffizienz als chronischer Erkrankung, dass ein *absoluter Eisenmangel* vorliegt bei:

- ❖ Ferritin < 100 µg/l.

Von einem *funktionellen Eisenmangel* bei Herzinsuffizienz spricht man zudem bei:

- ❖ Ferritin 100–300 µg/l und Transferrinsättigung < 20%.

In der Schweizer Herzinsuffizienzkohorte des EVITA-RAID-Registers zeigten 36 Prozent einen absoluten und 18 Prozent einen funktionellen Eisenmangel.

Prädiktoren für einen Eisenmangel sind weibliches Geschlecht, hohe NYHA-Klasse, hohes BNP (brain natriuretic peptide) und hohes CRP (C-reaktives Protein).

**Bei einer Herzinsuffizienz wird der Eisenmangel wie folgt definiert: Ferritin < 100 µg/l oder Ferritin 100–300 µg/l und Transferrinsättigung < 20%.**

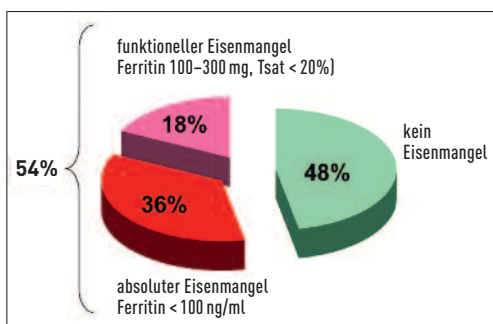
Ein Eisenmangel hat auch umfassende Auswirkungen auf die Muskelfunktion (2). Er verstärkt die Leistungstoleranz durch mitochondriale Dysfunktion, periphere Myopathie und Anämie. «Die Myopathie ist bei der chronischen Herzinsuffizienz wichtig. Ein Grossteil der Leistungstoleranz wird durch die Myopathie verursacht. Ein Eisenmangel kann das noch verstärken», erläuterte Pfister.

In einer Subgruppenanalyse der ELITE-II-Studie erwies sich der Hämoglobinwert (Hb) als Prädiktor für das Überleben bei Herzinsuffizienz (3). Ein Hb-Wert zwischen 14,5 und 15,4 g/dl war mit der besten Prognose assoziiert. In einer internationalen gepoolten Kohortenanalyse korrelierte der Eisenmangel mit dem Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz und erwies sich als starker, unabhängiger Prädiktor

Kasten:

### Wie substituieren: oral oder i.v.?

- ❖ Es gibt keine Evidenz für eine orale Eisensubstitution bei Patienten mit Herzinsuffizienz.
- ❖ Limitationen der oralen Eisensubstitution sind:
  - schlechte gastrointestinale Absorption bei Herzinsuffizienz
  - lange Behandlungsdauer von 150 bis 200 Tagen
  - gastrointestinale Nebenwirkungen in 20 Prozent
  - schlechte Therapieadhärenz.
- ❖ Eine Eisensubstitution i.v. garantiert 100 Prozent Adhärenz and Absorption.



Prävalenz des Eisenmangels bei Herzinsuffizienzpatienten in der Schweiz (n = 223; nach Pfister O, EVITA-RAID Registry [Swiss Cohort], vorläufige Daten; Tsat: Transferrinsättigung)

der Mortalität (4). Das galt auch bei Patienten ohne Anämie.

#### Mit Eisensubstitution weniger Hospitalisationen, bessere Leistungsfähigkeit und gesteigerte Lebensqualität

Schon aus einigen kleinen Studien war bekannt, dass eine therapeutische Behebung des Eisenmangels bei Patienten mit Herzinsuffizienz günstige Auswirkungen hat. So führte eine intravenöse Eisensubstitution zu einer Verbesserung der NYHA-Klasse bei Patienten mit und ohne Anämie, verbesserte die maximale Sauerstoffaufnahme und die Gehstrecke sowie die Kreatininclearance. Zudem wurde eine Senkung des NT-proBNP als günstiger Prognosefaktor beobachtet.

In der wegweisenden, sorgfältig verblindeten FAIR-HF-Studie erhielten die Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II und III und funktionellem Eisenmangel randomisiert entweder 200 mg Eisen als Eisen-

carboxymaltose (Ferinject®) pro Woche (n = 304) bis zur Auffüllung der Eisendepots nach der Ganzoni-Formel oder Kochsalzlösung als Placebo (n = 105) während 24 Wochen (5). Die Studie konnte zeigen, dass sich die Patienten schon früh, nach etwa 4 Wochen, besser fühlten und dass die Gehstrecke nach Woche 12 eine Zunahme zeigte. Die klinische Verbesserung war unabhängig vom gemessenen Hb.

#### Der Eisenmangel korrelierte mit dem Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz und erwies sich als starker, unabhängiger Prädiktor der Mortalität, auch bei Patienten ohne Anämie.

In der CONFIRM-HF-Studie sollten diese positiven Daten bestätigt werden. Zudem wurden grössere Eisenmengen, also 500 oder 1000 mg pro Woche, infundiert (6). Über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen verbesserte sich die Gehstrecke im Vergleich zu Placebo signifikant, und auch die Müdigkeit wurde signifikant geringer. Ausserdem konnte erstmals nachgewiesen werden, dass die Hospitalisationsrate unter der Eisensubstitution signifikant tiefer lag. «Das war für uns Kardiologen ein wichtiges Resultat», betonte Pfister.

Bei der Gesamtsterblichkeit und der kardiovaskulären Mortalität ergab sich in einer Metaanalyse von vier Studien für die Eisensubstitution ein neutraler Effekt (möglicherweise wegen der zu kurzen Dauer der Studien), aber wiederum eine Reduktion der Hospitalisationen, eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität (7).

#### Eisensubstitution bei Herzinsuffizienz immer intravenös

«Es gibt keine Evidenz, dass man bei Patienten mit Herzinsuffizienz oral substituieren soll», erklärte Pfister. Dagegen spricht die schlechte Eisenresorption, die allgemein schlechte Verträglichkeit oraler Eisenpräparate und deren lange Therapiedauer sowie die meist sehr umfangreiche orale Basismedikation bei diesen Patienten (Kasten).

Die praktischen Empfehlungen sehen bei allen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein Screening für Eisenmangel alle 12 Monate mit Bestimmung von Ferritin und Transferrinsättigung vor (8). Bei Eisenmangel soll dann eine

Auffüllung der Eisendepots mit 500 bis 1000 mg Eisencarboxymaltose als intravenöse Einzelinfusion erfolgen. Eine Nachkontrolle von Ferritin/Transferrinsättigung soll bei der nächsten Konsultation – vorzugsweise 1 bis 3 Monate später – durchgeführt werden. Weitere Infusionen mit 500 mg Eisencarboxymaltose sollen erfolgen, um die Werte für Ferritin und Transferrinsättigung im Zielbereich zu halten. Bei Verände-

rungen des klinischen Bildes oder einer Hämoglobinabnahme sollen Ferritin und Transferrinsättigung ein- bis zweimal pro Jahr überprüft werden. Bei Auftreten einer Anämie müssen immer auch andere Ursachen als ein Eisenmangel in Betracht gezogen werden. «In Basel geben wir nur 500 mg Eisen pro Mal, und die Transferrinsättigung bestimmen wir erst 3 Monate nach der letzten Infusion», präziserte Pfister. ❖

#### Halid Bas

##### Referenzen:

1. Ponikowski P et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200.
2. Stugiewicz M et al.: The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(7): 762–773.
3. Sharma R et al.: Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004; 25(12): 1021–1028.
4. Klip IT et al.: Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; 165(4): 575–582.
5. Anker SD et al.: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2436–2448.
6. Ponikowski P et al.: Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36(11): 657–668.
7. Jankowska EA et al.: Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(7): 786–795.
8. McDonagh T et al.: Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail* 2015; 17(3): 248–262.

Interessenlage: Das Symposium wurde gesponsert von B. Braun Medical AG, SRS Medical GmbH, Sysmex Suisse AG und Vifor Pharma.