

Verträglichkeit und Akzeptanz eines Eisen-Polymaltose-Komplexes im Vergleich zu Eisensulfat bei Kleinkindern

Ein offener, randomisierter Crossover-Versuch

TOMAS WALTER, MD¹,
ISABEL ZACARIAS, RD, MSc²,
CARMEN G. YAÑEZ, F Sc²

Einführung

Eisenmangel ist nach wie vor der weltweit am häufigsten auftretende Mangel an einem einzigen Nährstoff. Gemäss Schätzungen sind zwei Milliarden Personen betroffen, von denen die Hälfte die schwerste Form, die Eisenmangelanämie (EMA), aufweisen. EMA beeinträchtigt die Arbeitsfähigkeit, die Immunfunktion (1), die neurologische Entwicklung und die Lernfähigkeit von Kleinkindern (2) und Kindern (3–5). Viele dieser negativen Auswirkungen auf das Lernen sind vermutlich irreversibel und behindern die Möglichkeiten von Generationen, an den Wettbewerbsgesellschaften der globalen Märkte teilzunehmen. In Fällen klinischer Anämie oder wenn schwerer Eisenmangel ein sehr grosses und empfindliches Segment einer Bevölkerung betrifft und rasches Handeln erforderlich ist, ist die medikamentöse Eisensupplementation die bevorzugte Kontrollmethode.

Bei regelmässiger Einnahme ist Eisen bei der Behebung von Eisenmangel in nahezu 100 Prozent der Fälle wirksam. In der Praxis ist die kurative Wirkung jedoch häufig

Korrespondenzadresse:

Tomas Walter, MD
Hematology Unit¹ und Sensory Evaluation Laboratory²
Institute of Nutrition and Food Technology (INTA)
University of Chile
Santiago 11-138, Chile
Tel. +(56-2) 678-1480
Fax +(56-2) 221-4030
E-Mail: twalter@inta.cl

Abstract

Hintergrund: Die Supplementation mit Eisenpräparaten wird in der Regel durch die geringe Therapietreue beeinträchtigt. Kleinkinder, die orale Eisentropfen benötigen, können ihre Meinung nicht verbal zum Ausdruck bringen; statt dessen äussert sich ihre Abneigung durch eine ablehnende Grimasse, durch Verweigerung oder durch Erbrechen. Die Betreuungsperson wird sich besser an eine langfristige Behandlung halten, wenn das Kleinkind das Eisenpräparat mit weniger oder ohne Klagen akzeptiert.

Methoden: Bei 80 gesunden Kleinkindern, die 6–24 Monate alt waren, haben wir die Verträglichkeit und Akzeptanz eines Eisen-Polymaltose-Komplexes im Vergleich zu Eisensulfat untersucht, wobei wir in einem offenen, kontrollierten, randomisierten Crossover-Versuch eine Präferenzskala mit fünf Bildern eingesetzt haben. Neben der direkten Beobachtung hat ein Versuchsmitarbeiter, der nicht wusste, welches Präparat das jeweilige Kleinkind bekam, unabhängig eine täglich aufgenommene fotografische Aufzeichnung bewertet. Jedes Präparat wurde fünf Tage lang verabreicht, es folgten eine zweitägige Absetzung und anschliessend ein fünf weitere Tage dauerndes Crossover.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Bewertung des Eisen-Polymaltose-Komplexes betrug (Mittel ± 95%-KI) 2,81 (2,65–2,97), während sie bei Eisensulfat bei 2,03 (1,84–2,23) lag. Dabei bestand ein stark signifikanter Unterschied ($p = 0,003$). In Bezug auf den Vergleich der Präferenzen kann festgestellt werden, dass 86,5% der Kleinkinder den Eisen-Polymaltose-Komplex und 9,5% Eisensulfat bevorzugten, während 4% keinen Unterschied machten ($p < 0,006$). Weder das Alter noch die Abfolge beeinflussten die Ergebnisse. Probleme mit der Verträglichkeit, gemessen am Auftreten von gastrointestinalen oder respiratorischen Symptomen, waren selten und bei beiden Präparaten gleich.

Fazit: Der Eisen-Polymaltose-Komplex wird von Kleinkindern in der ersten Woche der Therapie wesentlich besser akzeptiert als Eisensulfat.

Relevanz: Die verbesserte anfängliche Akzeptanz eines Eisenpräparats durch ein Kleinkind dürfte die langfristige Therapietreue der Betreuungsperson verbessern.

nicht zufrieden stellend (6–8). Neben pathologischen Prozessen oder Parasiten ist die bei weitem am häufigsten auftretende Ursache für die mangelnde Wirksamkeit die ungenügende Therapietreue infolge von schlechter Verträglichkeit oder mangelhafter Einhaltung der regelmässigen Einnahme des Eisenpräparats. Der wichtigste Grund für die Nichteinhaltung ist fehlende Motivation. Mit beschränktem

Erfolg kann dies durch Unterweisung in der Bedeutung von EMA behoben werden. Trotz dieser – sehr kostenintensiven und aufwändigen – Bemühungen ist die Therapietreue nicht konstant. Der andere und möglicherweise ebenso wichtige Grund für die geringe Therapietreue ist eine schlechte Verträglichkeit. Eisensalze wie Eisensulfat – das am häufigsten verwendete Supplement – tendieren dazu,

Verträglichkeit und Akzeptanz eines Eisen-Polymaltose-Komplexes im Vergleich zu Eisensulfat bei Kleinkindern

unerwünschte gastrointestinale Nebenwirkungen zu zeigen. Sobald gastrointestinale Symptome auftreten, werden sie häufig (irrtümlicherweise oder nicht) dem Eisenpräparat zugeschrieben. Infolgedessen wird das Medikament abgesetzt.

Bei Kleinkindern ist der Aspekt der Therapietreue komplexer, da er mit der Einschätzung und Motivation der Mutter oder der Betreuungsperson zusammenhängt. Bei Eisensulfaten, bei denen eine Dunkelfärbung des Stuhls und eine Verfärbung der Zähne auftreten können, wird in der Regel jede interkurrente Krankheit des Kleinkindes dem Eisen zugeschrieben, das infolgedessen abgesetzt und nur selten wieder eingeführt wird. Darüber hinaus schneiden Kleinkinder bei der Verabreichung von Eisensulfaten oder vergleichbarem löslichen Eisensalz – trotz aller Bemühungen, seinen Geschmack zu überdecken – häufig unzufriedene Grimassen, spucken oder übergeben sich. Zur Bewertung der Akzeptanz dieser Präparate setzen die Pharmaunternehmen in der Regel Testgruppen von Erwachsenen ein. Unsere Zielsetzung bestand darin, die Präferenz der Kleinkinder für ein Eisenpräparat zu testen, das, wenn es besser angenommen wird, die Bereitschaft der Betreuungsperson, das Präparat langfristig zu verabreichen, erhöhen dürfte.

Methoden

Versuchspersonen: 80 Kleinkinder im Alter von 6–23 Monaten wurden aus sechs Kindertagesstätten ausgewählt, die sich am Stadtrand von Santiago befinden. An Wochentagen kamen die Kinder um 8 Uhr und wurden um 17.30 Uhr von der Mutter oder Betreuungsperson abgeholt. Während ihres Aufenthalts erhielten sie eine bestimmte Ernährung, die alle Makronährstoffe in ausreichender Menge erhielt, aber sie erhielten keine Vitamin-Mineralergänzung. Die Kleinkinder waren gesund und hatten normale anthropometrische Masse. Kein Kind litt an einer chronischen Krankheit, was eine Voraussetzung für den Besuch der Kindertagesstätten ist. In Übereinstimmung mit

unserem Institutional Review Board of Experimentation in Human Subjects wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Die Randomisierung zur Feststellung, welches Eisenpräparat an erster Stelle gegeben werden sollte, erfolgte durch Ziehen eines Umschlags, der das zugeteilte Medikament enthielt, und das Kleinkind erhielt einen Code. Das zugeteilte Medikament wurde die erste Woche verabreicht. Nach einer zweitägigen Phase der Nichtverabreichung am Wochenende folgte im Crossover-Verfahren eine weitere Woche mit dem anderen Eisenpräparat. Die Dosis des elementaren Eisens wurde mit 5 mg/kg Körpergewicht, bei einem Höchstwert von 50 mg/Tag in einer einzigen täglichen Dosis, die mindestens eine Stunde vor dem Mittagessen verabreicht wird, berechnet. Wir wählten diese Dosis als die üblicherweise für EMA empfohlene Therapie (9). Zur Erhöhung der Genauigkeit wurde die exakte Dosis mit einer Spritze in den Mund verabreicht. Aufgrund der unterschiedlichen Farbe der Präparate (dunkelbraun beim Eisen-Polymaltose-Komplex und hell

bei Eisensulfat) war keine doppelblinde Anordnung möglich, sodass eine offene Struktur beibehalten wurde. Dies hat nicht die Kleinkinder beeinflusst, aber es hätte die Beobachter beeinflussen können, die die Kleinkinder vor Ort beobachteten. Um diese potenzielle Beeinflussung abzuschwächen, wurden bei jeder Verabreichung ein oder mehrere Fotos gemacht und von einem nicht am Ort des Versuchs anwesenden Versuchsmitarbeiter, der nicht wusste, welches Präparat das jeweilige Kind bekam, bewertet. Am Ende der beiden Wochen wurde das Hämoglobin gemessen (10). Alle Kinder, die am Ende der Studie eine Anämie aufwiesen, erhielten Eisentropfen und setzten die Behandlung bis zur vollen Restitution fort.

Präferenzskala: Eine Serie von fünf Gesichtern (Abbildung 1), die von Ablehnung bis zu Gefallen reichen (11, 12), wurde von zwei erfahrenen Ernährungswissenschaftlern unseres Sensory-Evaluation-Laboratoriums, die die Kindertagesstätte täglich besuchten und die Tropfen persönlich verabreichten, bewertet. An jedem Wochentag wurden während oder unmittelbar

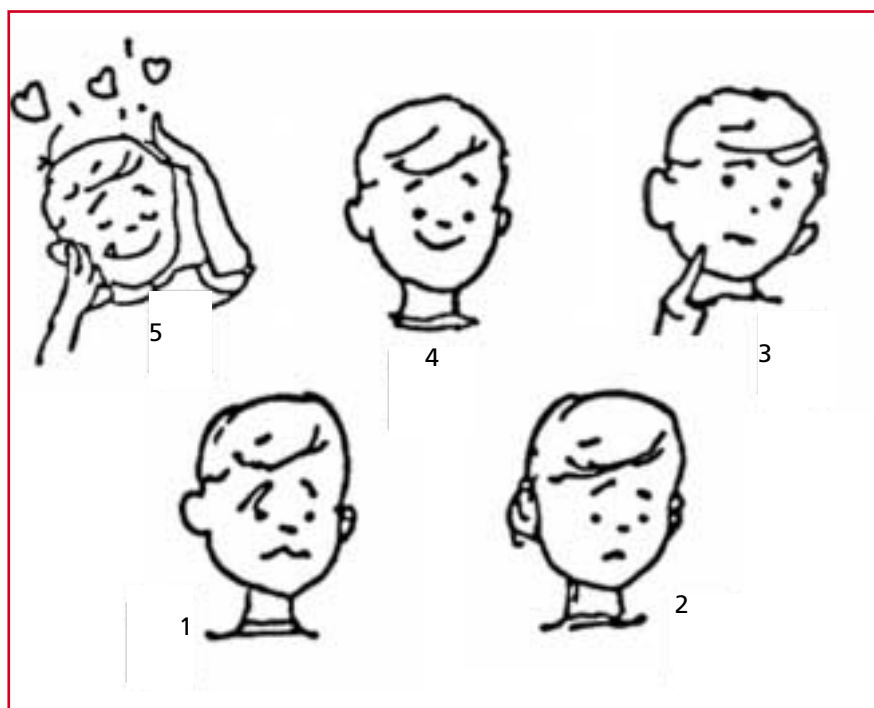


Abbildung 1: Präferenz-Bilderskala. Punktzahl: 1 = Mag das Präparat überhaupt nicht; 2 = Mag es nicht; 3 = Gleichgültig, weder Abneigung noch Gefallen; 4 = Mag es ein wenig; 5 = Mag es sehr.

Verträglichkeit und Akzeptanz eines Eisen-Polymaltose-Komplexes im Vergleich zu Eisensulfat bei Kleinkindern

nach der Verabreichung der Eisentropfen ein bis drei digitale Fotos vom Gesicht des Kleinkinds aufgenommen. Die Fotos wurden einem erfahrenen Versuchsmitarbeiter (I.Z.), der das jeweils verabreichte Eisenpräparat nicht kannte und bei der Verabreichung nicht anwesend war, gezeigt, um die Übereinstimmung bei der Festlegung des Präferenzwertes festzustellen.

Jedes Kind wurde zu Beginn des zweiwöchigen Versuchs von einem Kinderarzt klinisch untersucht. Die Morbidität wurde von den Pflegerinnen der Tagesstätte und bei Bedarf von einem Kinderarzt bewertet. Statistische Analyse: Mittel und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) wurden berechnet. Mit dem gepaarten Student-t-Test wurde ein und dasselbe Kind zwischen den Verabreichungen verglichen. Der Wilcoxon-Rangtest wurde zur Bewertung der Präferenzen verwendet. Es wurde das SPSS-PC-Version-10-Statistikpaket eingesetzt.

Ergebnisse

Nur 73 Kleinkinder konnten bewertet werden, da sie die Anforderung erfüllten, in jeder Woche der Untersuchung nicht mehr als einen Tag zu fehlen. 5 fehlten aus einem nicht krankheitsbedingten Grund, und 2 hatten am ersten Tag des zweiwöchigen Versuchs eine fieberhafte Erkrankung und wurden ausgeschlossen. Die Kleinkinder hatten ein durchschnittliches Alter von 13,3 Monaten, wobei die Bandbreite zwischen 7 und 33 Monaten lag. Ihr Gewicht (Mittel ± SD) lag bei $10,0 \pm 1,40$ kg. Ihre Grösse betrug $76,0 \pm 5,9$ cm, und ihr Geburtsgewicht lag bei $3,306 \pm 0,532$ kg.

Der Durchschnitt der fünftägigen Bewertung des Eisen-Polymaltose-Komplexes (EPK) betrug (Mittel ± 95%-KI) 2,81 (2,65–2,97), während es bei Eisensulfat (FS) 2,03 (1,84–2,23) war. Dabei lag ein sehr signifikanter Unterschied vor ($p = 0,003$ gepaarter beidseitiger Student-t-Test). Der Zentralwert betrug bei Eisensulfat 2,00 und beim Eisen-Polymaltose-Komplex 2,80. Das bedeutet, dass in 50 Prozent der Fälle, bei dem die Kleinkin-

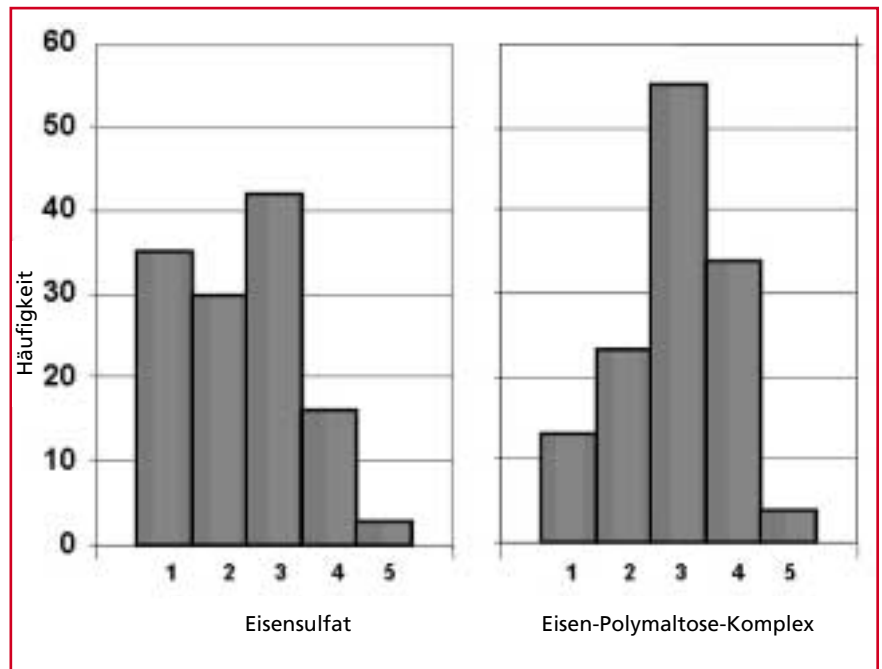


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilungs-Histogramme der Präferenzskala-Mittelwerte bei Kindern, die Eisensulfat (FS) oder Eisen-Polymaltose-Komplex (EPK) in einem offenen, randomisierten Crossover-Versuch erhalten haben. Der Wert für die Kinder, die das Medikament am wenigsten mochten, ist 1, derjenige für die Kinder, die es am meisten mochten, ist 5; keine Präferenz oder Gleichgültigkeit entspricht 3. Das Mittel für Eisensulfat war 2,03 (1,84–2,23) (Mittel ± 95%-KI) und bei EPK 2,81 (2,65–2,97) ($p < 0,003$). Die Zentralwerte lagen bei 2,0 beziehungsweise 2,8.

der Eisensulfat einnahmen, sie Werte von 2 oder weniger erreichten, während bei der Einnahme des Eisen-Polymaltose-Komplexes 50 Prozent Werte von 2,80 oder mehr aufwiesen (Abbildung 2).

Beim Vergleich der Präferenzen zogen 63 (86%) der Kleinkinder den Eisen-Polymaltose-Komplex gegenüber Eisensulfat vor (erzielten einen höheren Wert); 7 (9,5%) bevorzugten Eisensulfat gegenüber dem Eisen-Polymaltose-Komplex, und 3 (4%) zeigten keine Präferenz ($p < 0,006$, Wilcoxon-Rangtest).

Weder das Alter noch die Reihenfolge der Verabreichung spielten eine Rolle. Die Auswirkung auf eine Anämie konnte nicht bewertet werden, denn es gab nur fünf anämische Kinder. Die Gesamtmorbidität war gering. Ein Tag Durchfall ohne Fieber oder andere systemische Symptome traten in 3 Fällen bei der Einnahme des Eisen-Polymaltose-Komplexes und ebenfalls 3-mal bei Eisensulfat auf. Diese

6 Fälle traten bei verschiedenen Kindern auf. Bei der Eisen-Polymaltose-Komplex-Gruppe zeigten 18 Prozent Schnupfen gegenüber 15 Prozent beim Eisensulfat. Während der gesamten Studie traten keine fieberhaften Erkrankungen auf. Klinisch konnte keiner dieser Vorfälle mit der Eisentherapie in Zusammenhang gebracht werden.

Die fotografische Bewertung der Übereinstimmung betrug 82 Prozent, und Fehler traten nur zufällig auf. Die Analyse der Ergebnisse unter Verwendung der fotografischen Bewertung fiel nicht wesentlich anders aus.

Diskussion

Wir haben gezeigt, dass der Eisen-Polymaltose-Komplex an den ersten fünf Tagen der Behandlung unabhängig vom Alter und der Reihenfolge der Verabreichung wesentlich besser akzeptiert

Verträglichkeit und Akzeptanz eines Eisen-Polymaltose-Komplexes im Vergleich zu Eisensulfat bei Kleinkindern

wurde. Die symptomatische Intoleranz war selten, schwach ausgeprägt und wich von den beiden Präparationen nicht ab.

Die Mittelwerte der Akzeptanz von EPK lagen nahe bei Wert 3 der Präferenzskala, das heisst Gleichgültigkeit. Dies ist kein negatives Ergebnis, denn Arzneimittel sollten nicht in der Weise hergestellt werden, dass sie sehr gut schmecken, da dies Kinder dazu verleiten könnte, unbeabsichtigterweise hohe toxische Dosen zu sich zu nehmen. Sie sollten nur so gut schmecken, dass sie nicht abgelehnt werden. Auf der anderen Seite liegt der Zentralwert von FS an der Abneigungsmarke 2, was bedeutet, dass die Hälfte der Kinder FS beim Test entweder nicht mochte oder überhaupt nicht mochte. Diese frühe und energische Ablehnung könnte die Betreuungspersonen davon abbringen, die Behandlung fortzusetzen. Es ist überraschend, dass Pharmaunternehmen, die für Kleinkinder und junge Kinder vorgesehene Präparate herstellen, bei Angehörigen ihrer Zielgruppe nur selten Akzeptanzstudien durchführen. Die Präparate werden von Erwachsenen getestet, deren Ergebnisse, wenngleich die Teilnehmer in diesen Aufgaben geschult sind, möglicherweise nicht mit den bei kleinen Kindern erzielten Ergebnissen übereinstimmen.

Wir haben nicht versucht, die Akzeptanz auf langfristiger Basis zu bewerten, weil andere verwirrende Variablen, wie das Wetter, interkurrente Krankheiten und anderes die Auswertung hätten verfälschen können. Darüber hinaus besteht kein Grund für die Annahme, dass diese Präferenz sich mit der Zeit drastisch ändern könnte. Wir gehen davon aus, dass es wahrscheinlicher ist, dass die Betreuungsperson die Behandlung langfristig durchführt, wenn ein Präparat an den ersten Tagen der Behandlung ohne grössere Schwierigkeiten akzeptiert wird. Strategien zur Verbesserung der Therapietreue bei Supplementationsprogrammen werden dringend benötigt. Es hat Versuche mit einer intermittierenden Dosierung, bei der die Verabreichung ein- oder zweimal in der Woche erfolgte, gegeben (7, 13, 14). Wenngleich diese neuen Kon-

zepte bei Erwachsenen und Kindern im Vorschul- oder Schulalter sinnvoll sein können, ist die Akzeptanz bei täglichen beziehungsweise intermittierenden Behandlungsmustern nach wie vor ein Problem, das durch eine bessere anfängliche Akzeptanz verringert werden könnte. Selbst wenn aus dieser Studie nur vorbereitende Daten hervorgehen, liefert sie weitere Beweise dafür, dass der Eisen-Polymaltose-Komplex bei der Bekämpfung von Eisenmangelanämie bei Kleinkindern und Kindern, bei denen sie weltweit am häufigsten vorkommt und schlimme Auswirkungen hat, besser angenommen wird als Eisensulfat.

Danksagungen/Interessenlage

Wir danken den Kindern und Familien, die an diesem Versuch teilgenommen haben, sowie dem Personal der Kindertagesstätten. VIFOR, Int. hat Tomas Walter, MD, mit einem Honorar und Reisekosten unterstützt, damit er wissenschaftliche Vorträge über die Auswirkungen von Eisenmangel bei Kleinkindern und Kindern halten konnte. Isabel Zacarías RD, MSc. und Carmen Gloria Yáñez, F Sc., erhielten Unterstützung zur Teilnahme an wissenschaftlichen Veranstaltungen, bei denen sie diese Daten in Posterform in einem Land vorstellten, in dem VIFOR, Int. dieses Präparat nicht anbietet.

Die Arbeit an dieser Untersuchung wurde von VIFOR finanziert, aber die Gestaltung, Ausführung und Veröffentlichung unterlag der vollen Verantwortung der Autoren. Keiner der Autoren hat von VIFOR, Int. ein Gehalt bekommen oder bekommt derzeit ein Gehalt von VIFOR, Int.

Der Eisen-Polymaltose-Komplex (Maltofer®) ist ein Erzeugnis von Vifor, St. Gallen, Schweiz.

Eisensulfat (Fer in sol®) ist ein Erzeugnis von Mead Johnson Squibb, New York. ●

Literatur:

1. Cook JD, Lynch SR: *The liabilities of iron deficiency. Blood* 1986; 68(4): 803–809.
2. Walter T: *Impact of iron deficiency on*

cognition in infancy and childhood. Eur J Clin Nutr 1993; 47(5): 307–316.

3. Roncagliolo M, Peirano P, Walter T, Garrido M, Lozoff B: *Auditory brainstem responses in iron deficient anemic infants. Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997; 103: 63.

4. Lozoff B: *Perinatal iron deficiency and the developing brain. Pediatr Res* 2000; 48(2): 137–139.

5. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW: *Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics* 2000; 105(4): E51.

6. Yip R: *Iron supplementation during pregnancy: is it effective? (editorial; comment). Am J Clin Nutr* 1996; 63(6): 853–855.

7. Viteri FE: *Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. Nutr Rev* 1997; 55(6): 195–209.

8. Schultink W, van der Ree M, Matuleski P, Gross R: *Low compliance with an iron-supplementation program: a study among pregnant women in Jakarta, Indonesia. American Journal of Clinical Nutrition* 1993; 57(2): 135–139.

9. Reeves JD, Yip R: *Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1-year-old infants. Pediatrics* 1985; 75: 352–355.

10. Cohen AR, Seidl-Friedman J: *Hemo-Cue system for hemoglobin measurement. American Journal of Clinical Pathology* 1988; 90: 302–305.

11. Sidel JL, Stone H: *Experimental design and analysis of sensory tests. Food Technology* 1976: 32–38.

12. Stone H, Sidel J, Oliver S, Woolsey A, Singleton RC: *Sensory Evaluation by quantitative descriptive analysis. Food Technology* 1974: 26–34.

13. Viteri FE: *Weekly compared with daily iron supplementation (letter; comment). Am J Clin Nutr* 1996; 63(4): 610–612.

14. Viteri FE: *A new concept in the control of iron deficiency: community-based preventive supplementation of at-risk groups by the weekly intake of iron supplements. Biomed Environ Sci* 1998; 11(1): 46–60.