

## Eisensupplementierung bei Herzinsuffizienz

# Was sich aus der IRONMAN-Studie lernen lässt

**Die im vergangenen Jahr präsentierte IRONMAN-Studie war auch im Rahmen des Kongresses Heart Failure 2023 ein wichtiges Thema. Analysen dieser mit einem medianen Follow-up von 2,7 Jahren bislang längsten Studie zum Thema Eisensupplementierung bei Herzinsuffizienz zeigen unter anderem, dass auch und gerade ältere Patienten auf diese Behandlung ansprechen. Des Weiteren liefert die Studie wichtige Hinweise zur Indikationsstellung für eine intravenöse Verabreichung von Eisen.**

Die am AHA-Kongress 2022 präsentierte und in der Folge publizierte IRONMAN-Studie zeigte, dass eine intravenöse Gabe von Eisen(III)-Derisomaltose bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction sowie Eisenmangel im Vergleich zur Standardtherapie mit einer numerischen Reduktion von Ereignissen im Sinne des primären Endpunkts aus Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod assoziiert ist (1). Die relative Risikoreduktion lag zwar mit 18 Prozent im klinisch relevanten Bereich, verfehlte allerdings die Signifikanz ( $p = 0,070$ ). Allerdings weisen Sensitivitätsanalysen darauf hin, dass die Ergebnisse durch die COVID-19-Pandemie verzerrt wurden und die Resultate für die Zeit vor der Pandemie sehr wohl signifikant gewesen wären.

Im Rahmen des Heart-Failure-Kongresses 2023 beschäftigten sich mehrere Abstracts und Analysen mit IRONMAN und den Schlussfolgerungen, die aus den Daten abgeleitet werden können. Die Auswertungen von IRONMAN sind nicht nur im Hinblick auf die Wirksamkeit von Eisen(III)-Derisomaltose von Interesse, sondern werfen auch ein Licht auf grundlegende Frage der Eisensupplementation bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Prof. John Cleland von der University of Glasgow wies in diesem Zusammenhang auf die sehr unterschiedlichen Definitionen von Eisenmangel hin. Diese reichen von  $< 15 \text{ mg/l}$  Serumferritin (WHO-Definition) bis zu  $< 100 \text{ mg/l}$  in der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC). Alternativ liegt laut ESC auch ein Eisenmangel vor, wenn sich das Serumferritin zwischen 100 und 299  $\text{mg/l}$  bewegt und die Transferrinsättigung (TSAT) unter 20 Prozent liegt. Eine Anämie ist laut WHO definiert durch ein Hämoglobin  $< 12 \text{ g/dl}$  für Frauen und  $< 13 \text{ g/dl}$  für Männer.

### Indikationsstellung zur Eisensupplementierung nach Transferrinsättigung

Eine nach den Ferritin- und TSAT-Werten stratifizierte Auswertung von IRONMAN zeigte den deutlichsten Effekt der Eisengabe auf das Hämoglobin in der Patientengruppe mit einem TSAT unter 10 mg. Auch bei Patienten mit einem Ferritin unter 30  $\text{mg/l}$  stieg das Hämoglobin deutlich an. Die Auswertung hinsichtlich des primären Endpunkts ergab zunächst, dass Patienten mit niedrigem Ferritin eine sehr gute Prognose haben. Der deutlichste klinische Effekt der Eisen-

supplementierung zeigte sich bei Patienten mit einer TSAT unter 20 Prozent und hohem Ferritin. In der COVID-19-Sensitivitätsanalyse mit Cut-off am 30. März 2020 betrug die Risikoreduktion in dieser Population beinahe signifikante 50 Prozent. Bei Patienten mit niedrigem Ferritin wurde auch in der COVID-19-Sensitivitätsanalyse kein signifikanter Effekt beobachtet. Im Sinne einer personalisierten Therapie sei TSAT daher der relevante Marker für die Indikationsstellung zur intravenösen Eisensupplementierung bei Herzinsuffizienz, wobei niedriges TSAT und hohes Ferritin insgesamt mit hohem Risiko assoziiert seien, so Cleland. Ebenso war das Risiko bei anämischen Patienten erhöht. Auch in dieser Population zeigte sich ein gutes Ansprechen auf die Eisensupplementierung (2).

Prof. Dr. Ian Squire von der Universität Leicester präsentierte eine Analyse der IRONMAN-Daten, stratifiziert nach Patientenalter. Hintergrund dieser präspezifizierten Analyse waren erstens der Umstand, dass ein Eisenmangel bei älteren Patienten generell ein Problem darstellt, und zweitens eine Analyse der Studie AFFIRM-AHF, die lediglich bei Patienten unter 67 Jahren, nicht jedoch in höheren Altersgruppen einen signifikanten klinischen Vorteil durch Eisensupplementation fand (3). Dies bestätigte sich in IRONMAN nicht, wie Squire unterstreicht. Weder im Hinblick auf die erreichten Hämoglobinwerte noch auf klinische Ergebnisse zeigte sich eine Abschwächung der Wirksamkeit der Eisensupplementation. Die Altersgruppe über 79 war sogar die einzige, bei der die Reduktion des primären Endpunkts mit einer Hazard Ratio von 0,66 auch in der primären Analyse Signifikanz erreichte (4). ▲

Reno Barth

Referenzen:

1. Kalra PR et al.: Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2023;400(10369):2199-209.
2. Cleland JGF et al.: IRONMAN: Which marker of iron deficiency best predicts response to intravenous iron in patients with heart failure? Presented at Heart Failure 2023, 20. bis 23. Mai, Prag.
3. Ponikowski P et al.: Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1895-1904.
4. Squire I et al.: IRONMAN: Effect of intravenous iron according to age. Presented at Heart Failure 2023, 20. bis 23. Mai, Prag.