

Intravenöse Eisentherapie mit Ferinject®

Management von Eisenmangel bei renaler Anämie

Am diesjährigen Kongress der European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) in Budapest galt eine eigene Session der Anämie und dem Eisenmangel bei chronisch nierenkranken Patienten (Chronic Kidney Disease – CKD). Es wurden die neuesten Daten des PIVOTAL-Trials präsentiert.

Redaktion: Ing. Mag. Dr. Christian Kienbacher, KH der Barmherzigen Brüder, Wien

Die renale Anämie, bedingt durch die unzureichende Bildung von Erythropoetin (EPO), ist bei CKD-Patienten häufig und bedarf therapeutisch eines komplexeren Ansatzes als der alleinigen Substitution durch Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESA). Sie ist vielmehr immer in Zusammenschau mit dem Eisenstatus des jeweiligen Patienten zu betrachten. Die Eisensubstitution ist dabei fixer Bestandteil der Therapie. Bislang fehlten jedoch prospektive, randomisierte Studien zu Eisendosierung, assoziierten harten klinischen Endpunkten und der Sicherheit bei CKD-Patienten.

Anämie und Eisenmangel bei CKD-Patienten

Bei CKD-Patienten entstehen die Anämie und der damit einhergehende Eisenverlust auf mehreren Ebenen. Der jährliche Blutverlust eines Hämodialysepatienten liegt bei etwa 4–6,5 Litern. 2,5 bis 5 Liter davon sind direkt Dialyse-assoziiert durch Blutabnahmen, Koageln in der Dialysemaschine, Blutverlust im Dialysekreislauf und Nachblutungen am Shunt nach Beendigung der Dialyse.¹ Dazu kommen circa 1,5 Liter pro Jahr durch gastrointestinale Blutverluste aufgrund von Gastritis und dysfunktionalen Thrombozyten.² „Da ein Milliliter Blut bei einem normalen Hb von rund 12 g/dl 0,5 mg Eisen enthält, kann aufgrund dieser linearen Beziehung bei CKD-Patienten mit Anämie ein monatlicher Bedarf von etwa 100–200 mg Eisen extrapoliert werden“, rechnet Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt von der Charité in Berlin vor. Des Weiteren führen Urämietoxine zu vermindertem Appetit, Medikamente wie Protonenpumpeninhibitoren zur verminderten oralen Eisenaufnahme und die chronische Inflammation von CKD-Patienten zur vermehrten Induktion von Hepsidin. Hepsidin wird darüber hinaus bei CKD-Patienten schlechter renal eliminiert. „Netto entsteht dadurch ein chronischer Eisenmangel. Damit wird klar, dass ein Gegensteuern sowohl durch ESA als auch durch parallele chronische Eisensubstitution nötig ist, da die Anämie

bei CKD-Patienten mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden ist“, fasst Prof. Eckardt zusammen.

Wieviel Eisen soll also substituiert werden?

Vor der Eisensubstitution soll ein aktiver Infekt ausgeschlossen werden. Die orale Eisensubstitution bei renaler Anämie erfolgt mit 200 mg täglich für 1–3 Monate, i.v. Eisen wird mit einer initialen Loading-Dose von 1 g und in dieser Dosis repetitiv verabreicht, bis der Hb-Wert ansteigt. Der Ziel-Hb-Wert soll zwischen 10 und 11,5 g/dl liegen. Die Erhaltungstherapie soll dann mit kleineren regelmäßigen i. v. Eisen-Dosen erfolgen. Ein Überschreiten der TfS > 30 % und Ferritin > 500 ng/ml sollte bislang laut den Leitlinien wegen Hinweisen aus der Literatur für erhöhte Mortalität und Infektraten vermieden werden.³

„Derzeit werden in der US-amerikanischen klinischen Praxis im Median etwa 380 mg i. v. Eisen pro Monat an Dialysepatienten verabreicht.⁴ Das wäre demnach eine Übertherapie und könnte somit zu vermehrter Speicherung von Eisen im Körper führen. Es kann dadurch auch zur Eisenakkumulation in den Parenchymzellen der Leber mit der Gefahr einer pathophysiologischen zellulären Schädigung ähnlich einer Hämochromatose kommen⁵“, gibt Prof. Eckardt zu bedenken. Länger bekannt sind jedenfalls Hinweise aus der Literatur, dass eine Therapie mit Eisen von mehr als 200 mg pro Monat die Mortalität erhöhen könnte (kardiovaskulär und nichtkardiovaskulär bedingt).⁶ Des Weiteren gibt es „Signale“, dass die iatrogene Eisen-Substitution zu Inflammation und vermehrten Infekten führt.⁷ Die Datenlage ist jedoch inkonsistent und kontroversiell.

Orales versus intravenöses Eisen

Eisensubstitution ist für alle CKD-Patienten mit Anämie empfohlen. Prädialysepatienten können bei guter Verträglichkeit initial orale Eisenpräparate oder i. v. Eisen bekommen. Für Dialysepatienten wird hingegen gleich i. v. Eisen empfohlen.³ Prinzipiell führt die intravenöse Eisengabe schneller zum gewünschten

Erfolg.⁸ Orale Eisensubstitution ist zwar ökonomischer, erscheint jedoch bei CKD-Patienten aus mehreren Gründen problematisch und ist bei ihnen weniger effizient.⁹ Einerseits bewirken die erhöhten Hcpidin-Spiegel eine Degradierung von Ferroportin, welches als maßgebliches intestinales Transportprotein für Eisen fungiert.¹⁰ Andererseits ist die Bioverfügbarkeit durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten wie Protonenpumpeninhibitoren durch die verminderte Magensäure reduziert. Darüber hinaus haben CKD-Patienten ohnedies bereits viele orale Medikamente einzunehmen und die Compliance würde mit jeder weiteren Tablette zusätzlich abnehmen, nicht zuletzt auch wegen ihrer oftmals schlechten gastrointestinalen Verträglichkeit.

PIVOTAL-Trial: Antwort auf offene Fragen

Zusammengefasst ist bis dato wenig abgesichert, ob eine langfristige und hochdosierte Eisentherapie zu erhöhter Mortalität und vermehrten Infekten führt. Im PIVOTAL-Trial¹¹ wurde nun prospektiv versucht, diese offenen Fragen zu beantworten. In dieser multizentrischen (open-label) Studie wurden Hämodialysepatienten in zwei Arme randomisiert: in einen „proaktiven Hochdosis-Arm“ (n = 1.093) und in einen „reaktiven Niedrigdosis-Arm“ (n = 1.048). Im proaktiven Hochdosis-Arm wurden 400 mg Eisen pro Monat i. v. verabreicht und erst gestoppt, wenn die Ferritin-Spiegel über 700 µg/l und die TfS über 40 % lagen. Im reaktiven Niedrigdosis-Arm wurde i. v. Eisen erst bei Ferritin-Spiegeln unter 200 µg/l und einer TfS von unter 20 % verabreicht. Die Studie war als Non-Inferiority-Trial für den primären kombinierten Endpunkt aus Tod, nichttödlichem Schlaganfall und Herzinfarkt sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz gepowert. Sekundäre Endpunkte waren

Tod, Infektionsrate und die Menge von parallel verabreichter ESA-Dosis. Der Beobachtungszeitraum betrug 2,1 Jahre im Median. Es sollte also die Frage geklärt werden, ob sich eine Hochdosis-Eisentherapie im Nebenwirkungsprofil und den Therapieeffekten gegenüber der Niedrigdosis-Eisentherapie nicht unterlegen zeigt, vergleichbar den Studienkonzepten bei Neuzulassungen von Medikamenten. Im Hochdosisarm wurde signifikant mehr Eisen (264 mg [IQR 200–336] vs. 145 mg [IQR 100–190] pro Monat) verabreicht, worunter das Serum-Ferritin und der Hb als Therapieeffekt schneller und deutlich höher anstieg. Ein Ferritin > 350 µg/l wurde in der Hochdosisgruppe bereits nach 3 Monaten erreicht, ein Plateau von 700–750 µg/l war nach etwa 22 Monaten erreicht. Die Niedrigdosisgruppe blieb dagegen stets zwischen 150 und 250 µg/l. Eine proaktive und hochdosierte i. v. Eisensubstitution hatte gegenüber dem Niedrigdosis-Arm keine höhere Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zur Folge (p < 0,001). Auch die Verabreichung von ESAs war um 19,4 % (29.757 IU vs. 38.805 IU pro Monat) und Bluttransfusionen um 21 % geringer im Hochdosis-Arm. Die Infektionsraten oder Hospitalisierungen waren in beiden Gruppen statistisch gleich häufig. (Abb.). Diese neuen Ergebnisse unterstützen jene von FIND-CKD⁹ und DRIVE¹² hinsichtlich der effizienteren Steigerung des Hb durch i. v. Eisen-Substitution und Sicherheit bezüglich Infekten und Morbidität.

„In dieser Arbeit wurde prospektiv nachgewiesen, dass eine proaktive Hochdosis-Eisentherapie – im Vergleich zu einem reaktiven Niedrigdosis-Regime – zu einer signifikanten Reduktion des primären Outcomes Mortalität und nichttödlichen kardiovaskulären Ereignissen führt. Weiters wurden weniger ESA und Bluttransfusionen benötigt und es traten trotz Hochdosis-Eisensubstitution nicht häufiger Infekte auf“, fasst Prof. Christopher Winarls vom Jesus College in Oxford die Studie zusammen.

Resümee: Auch wenn nach dieser groß angelegten multizentrischen Studie die Fragen nach prospektiven Sicherheitsdaten für die langfristige Hochdosis-Eisenverabreichung (Organdeposition) sowie ein exaktes Dosierungsschema für ESA und Eisensubstitution bei der renalen Anämie offen bleiben, hat sich in dieser Untersuchung der Vorteil einer proaktiv hoch dosierten Eisentherapie im Hinblick auf relevante klinische Endpunkte deutlich gezeigt. ■

Quelle: 56. ERA-EDTA, 13.–16. 6. 2019, Budapest; Symposium „Anaemia and iron deficiency in patients with CKD – Time for a pivotal change in management strategies?“, mit Unterstützung von Vifor Pharma

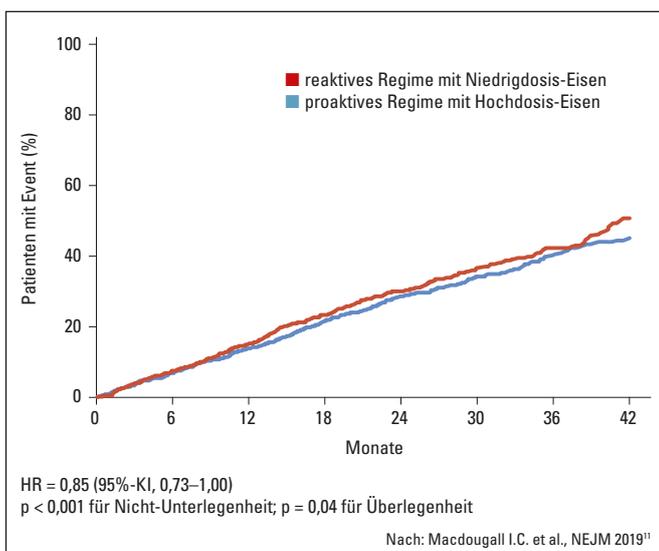


Abb.: PIVOTAL-Trial: primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt aus Tod, nichttödlichem Schlaganfall und Herzinfarkt sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

¹ Hocken A.G. et al., Lancet 1971; 2 (7725): 662

² Yang J.Y. et al., JASN 2012; 23 (3): 495–506

³ Gafter-Gvili A. et al., Acta Haematol 2019; 142 (1): 44–50

⁴ Coritsidis G.N. et al., Clin Ther 2014; 36 (3): 408–18

⁵ Wish J.B. et al., Am J Nephrol 2018; 47 (2): 72–83

⁶ Bailie G.R. et al., Kidney Int 2015; 87 (1): 162–8

⁷ Brookhart M.A. et al., JASN 2013; 24 (7): 1151–8

⁸ Rozen-Zvi B. et al., Am J Kidney Dis 2008; 52 (5): 897–906

⁹ Macdougall I.C. et al., Nephrol Dial Transplant 2014; 29 (11): 2075–84

¹⁰ Andrews N.C. et al., NEJM 2012; 366 (4): 376–7

¹¹ Macdougall I.C. et al., NEJM 2019; 380 (5): 447–58

¹² Coyne D.W. et al., JASN 2007; 18 (3): 975–84