

## Eisen und Herzfunktion: Dr. Jekyll oder Mr. Hyde?



Ende 2009 wurde die klinische Multicenter-Studie FAIR-HF veröffentlicht. Das Studiendesign zielte darauf ab, zu untersuchen, inwieweit die intravenöse Eisentherapie die Symptomatik und körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit mittelgradiger Herzinsuffizienz verbessern kann [1]. Im Rahmen der Studie wurde Patienten mit Eisenmangel, der durch einen Ferritinwert unter 100 µg/l bzw. eine Transferrinsättigung unter 20% bei einem Ferritinwert zwischen 100 und 299 µg/l definiert war, intravenös Eisencarboxymaltose verabreicht. Über die Hälfte der eingeschlossenen Patienten wies dabei keine Anämie auf. Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zeigte sich bei der intravenösen Eisentherapie eine moderate bis deutliche Verbesserung des Allgemeinzustandes bei knapp 50% der substituierten Patienten gegenüber 26% in der Placebogruppe. Daneben wurde bei den mit Eisen behandelten Patienten im 6-Minuten-Gehtest eine Verlängerung der zurückgelegten Strecke beobachtet. Diese gross angelegte Studie, an der sich 75 Studienzentren in Europa beteiligt haben, hat bemerkenswerte Ergebnisse in Bezug auf Therapieendpunkt und Sicherheitsprofil gebracht. Allerdings stützt sich die Studie nur auf partiell objektive Kriterien, und es fehlt beispielsweise die Messung der Herzfunktionen durch Echographie bzw. der Reduktion von Morbidität oder Mortalität. Die Frage, welche Mechanismen durch die Verabreichung von Eisencarboxymaltose die Verbesserung bewirkt haben, bleibt weiterhin offen. Verschiedene andere Studien sind in der Vergangenheit bereits zum Schluss gekommen, dass Eisenzufuhr die körperliche Leistungsfähigkeit, Erschöpfungssymptome und eventuelle kognitive Störungen verbessern kann. Die FAIR-HF-Studie hat keinen Aufschluss über signifikante Nebenwirkungen gebracht. Überdies ist bedauerlich, dass keine Patientengruppe mit oraler Eisengabe eingeschlossen wurde.

Grundsätzlich sollte die intravenöse Eisentherapie auf strenge Indikationen beschränkt werden, wie Anämie renalen Ursprungs, Eisenmangel infolge von Resorptionsstörungen und Unverträglichkeit auf peroral verabreichtes Eisen. Die *postpartale* Anämie dahingegen stellt einen schwierigen Sonderfall dar. Während allgemein anerkannt ist, dass die intravenöse Eisengabe eine raschere Korrektur von Eisenmangel und Anämie erlaubt, hat der beratende Ausschuss zu Arzneimittelsicherheit und Risikomanagement der FDA (*Drug Safety and Risk Management Advisory Committee*) die Sicherheit des Einsatzes von Eisencarboxymaltose bei *postpartalen* Eisenmangelzuständen in Frage gestellt. Aufgrund der Kommentare des Ausschusses im Jahr 2008 hat die *Food and Drug Administration* (FDA) der Zulassung von Eisencarboxymaltose für den US-amerikanischen Markt bisher noch nicht zugestimmt. Der Entscheid basiert unter anderem auf folgenden objektiven Kriterien: Unter den Patienten, die intravenöse Eisencarboxymaltose erhielten, wurde

rund ein Dutzend Todesfälle registriert. Darüber hinaus traten bei 1,1% der mit Eisencarboxymaltose behandelten Patienten (13 von 1206) schwere kardiale Nebenwirkungen auf, während dies nur bei 0,4% (3 von 834) der Patienten der Fall war, die perorales Eisen erhielten. Ferner wurde unter intravenöser Behandlung eine als klinisch signifikant eingestufte Hypophosphatämie mit möglicher renalere Ursache beobachtet [2]. Schliesslich waren die zur *postpartalen* Korrektur verabreichten Eisendosen nicht mit den Dosierungen in der FAIR-HF-Studie vergleichbar, und die pathophysiologischen Mechanismen, die zu diesen seltenen Fällen kardialer Dysfunktion geführt haben, sind nicht hinreichend erforscht.

Diese Daten machen deutlich, wie wichtig weitere Forschungen sind, damit die physiologischen und molekularen Mechanismen zur Steuerung der Eisenhomöostase, insbesondere im Herzen, besser verstanden werden. Beispielsweise wird Eisen teilweise von einem ubiquitär exprimierten, divalenten Metalltransporter (DMT-1) absorbiert. Im Hinblick auf die Erforschung der Eisenhomöostase und insbesondere der Funktion dieses Transporters wurde die Eisenüberladung im Mausmodell umfassend untersucht [3, 4]. Zwei in *Nature Medicine* erschienene Artikel beschreiben Versuche, bei denen Expression und Transport von Eisen über den DMT-1 durch eine Blockade der Kalziumkanäle (durch Gabe von Nifedipin, Verpamil oder Amlodipin) aktiv stimuliert werden konnten. Mit Hilfe der induzierten Expression von DMT-1 konnten im Mausmodell Eisenexkretion und -clearance deutlich verbessert werden. Diese neuen Erkenntnisse zur Pathophysiologie könnten einen therapeutischen Nutzen für den Menschen bringen, indem diese Mechanismen zur Reduktion der Eisenüberladung bei Hämochromatose, die mit den traditionellen Phlebotomien einhergeht, eingesetzt werden könnten.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass uns der Fall *Eisen und Herzfunktion* noch einige Rätsel aufgibt. Niedrigere Eisengaben scheinen eine sehr positive Wirkung zu haben, eine zu hohe Eisenzufuhr ist hingegen offensichtlich zu vermeiden. Dr. Jekyll oder Mr. Hyde? Die Entscheidung liegt bei Ihnen!

Gérard Waeber

### Literatur

- 1 Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R., Dickstein K, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Eng J Med*. 2009;361(25):2436–48.
- 2 Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2332–7.
- 3 Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, et al. L-type Ca<sup>2+</sup> channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nature Medicine*. 2003;9:1187–94.
- 4 Ludwiczek S, Theurl I, Muckenthaler MU, Jakab M, Mair SM, et al. Ca<sup>2+</sup> channel blockers reverse iron overload by a new mechanism via divalent metal transporter-1. *Nature Medicine*. 2007;13:448–54.