

expert

opinion

AUS DER KLINIK
FÜR DIE PRAXIS

Kardiologie



JULI 2022

Herz- insuffizienz und Eisenmangel

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann
Priv.-Doz. Dr. Christopher Adlbrecht
Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber
Prim. Priv.-Doz. Dr. Diana Bonderman
Assoc.-Prof. Dr. Heiko Bugger
Dr. Peter Jirak PhD
Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl
Assoc.-Prof. PD Dr. Marc-Michael Zaruba



Einleitung

Zwar sind die Zusammenhänge zwischen Herzinsuffizienz (HI) und Eisenmangel (Fe-Mangel) seit Langem bekannt, jedoch lässt die Publikation neuer Daten und Leitlinien eine Reevaluierung der Sachlage sinnvoll erscheinen. Das vorliegende Expertenpapier soll dazu beitragen, das Vorgehen der österreichischen Kardiologinnen und Kardiologen im Hinblick auf diese Thematik in der Therapie der HI möglichst zu vereinheitlichen und auf den letzten Stand zu bringen. Frühere Registerdaten zeigten, dass Patienten mit einer Anämie mit einem schlechteren Outcome und einer schlechteren Leistungsfähigkeit behaftet sind. Daher entstand die Hypothese, mittels ESA (Erythropoetin-stimulierende Substanzen) das Überleben bzw. die Leistungsfähigkeit zu verbessern.

1. Studiendaten

1.1 RED-HF – ESA (Darbepoetin)

RED-HF war eine doppelblinde randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) der Phase 3, in der 1.136 Patienten mit HI mit reduzierter Auswurffraktion („Heart Failure with reduced Ejection Fraction“ – HFrEF) und leichter bis mittelschwerer Anämie (Hämoglobin [Hb] 9–12g/dl) entweder mit dem Erythropoese-stimulierenden Mittel (ESA) Darbepoetin-alfa oder mit Placebo behandelt wurden [1]. Frühere Studien hatten einen Nutzen nahegelegt. Allerdings wurden in früheren Studien immer, wie in der Nephrologie üblich, ESA mit Eisen kombiniert verabreicht

In der Darbepoetin-alfa-Gruppe stieg der mediane Hämoglobinspiegel von 11,2g/dl auf 13,0g/dl an, während er in der Placebo-Gruppe nahezu unverändert blieb. Auf eine zusätzliche Eisengabe wurde verzichtet. Der primäre Endpunkt war ein Compositum aus Tod und Hospitalisierung wegen HI-Verschlechterung. Es zeigte sich unter ESA über 60 Monate keine Verbesserung hinsichtlich des primären Endpunkts. Jedoch traten unter ESA (Darbepoetin alfa) signifikant mehr ischämische Schlaganfälle und thromboembolische Ereignisse auf als unter Placebo [1]. Conclusio dieser Studie war, dass die alleinige Korrektur einer bestehenden Anämie nicht zu einem verbesserten Outcome bei Patienten mit HI führt.

Daher entstand die Arbeitshypothese, dass weniger die Anämie als der oft parallel bestehende Eisenmangel für die schlechte Leistungsfähigkeit verantwortlich sei.

1.2 IRONOUT-HF – orales Fe

Da ca. die Hälfte aller HI-Patienten einen Fe-Mangel haben, wurde in dieser randomisierten, placebokontrollierten Phase-2-Studie evaluiert, ob eine orale Eisengabe über 16 Wochen bei 225 Patienten mit HFrEF (Auswurffraktion [EF] <40%) die Sauerstoffaufnahme verbessert (gemessen anhand des Spitzen-O₂-Verbrauchs) [2].

Tatsächlich war dies nicht der Fall. Weder der primäre Endpunkt noch sekundäre Endpunkte wie z.B. der 6-Minuten-Gehtest (6MWD) verbesserten sich unter oralem Eisen [2]. Nicht einmal der Ferritin-Blutspiegel konnte erhöht werden. Dies bestätigte frühere Ergebnisse, dass die orale Eisenaufnahme bei Patienten mit Herzinsuffizienz gestört ist.

1.3 FAIR-HF und CONFIRM-HF – i.v. Fe

Die beiden hier beschriebenen Studien wurden mit intravenöser Eisen-Carboxymaltose (FCM) bei ambulanten Patienten durchgeführt – der Vergleich erfolgte jeweils mit Placebo. Tabelle 1 stellt die Charakteristika beider Studien gegenüber.

Tab. 1: FAIR-HF und CONFIRM-HF

| | FAIR-HF | CONFIRM-HF |
|-------------------|---------------------------------------|----------------|
| Patientenzahl | 459 | 304 |
| NYHA-Klasse | II und III | II und III |
| LVEF | ≤40% bei NYHA II ≤45% bei NYHA III | ≤45% |
| Hämoglobin (g/dl) | 9,5–13,5 | <15 |
| Beobachtungsdauer | 24 Wochen | 1 Jahr |
| Primärer Endpunkt | QoL und NYHA-Klasse | 6MWD |
| Dosierung | Nach modifizierter Ganzoni-Formel | Nach KG und Hb |

Quellen: [3, 4]

LVEF = Linksventrikuläre Auswurfraction, **NYHA** = New York Heart Association, **QoL** = Lebensqualität, **6MWD** = 6-Minuten-Gehstrecke, **KG** = Körpergewicht, **Hb** = Hämoglobin

1.3.1 FAIR-HF

Die Einschlusskriterien finden sich weitgehend in Tabelle 1. Die Definition des Fe-Mangels in dieser Studie lautete entweder Ferritin <100µg/l oder Ferritin von 100 bis <300µg/l, wenn gleichzeitig die Transferrinsättigung (TSAT) <20% beträgt [5].

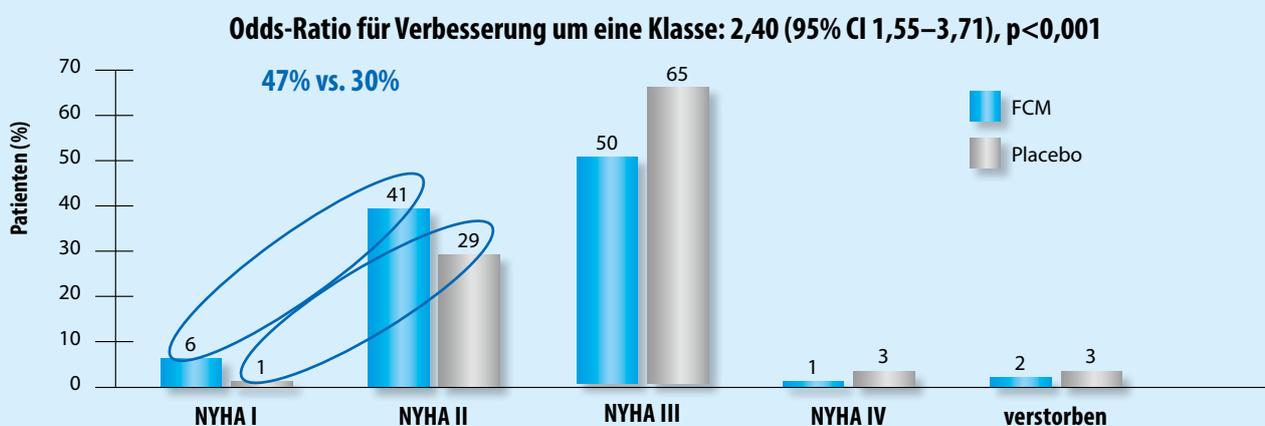
Die wesentlichen Ausschlusskriterien waren unkontrollierte Hypertonie, Entzündung (CRP >20mg/l) sowie signifikante Dysfunktion von Leber oder Niere [5]. Eine Anämie spielte in dieser Studie bereits keine Rolle mehr.

Zur Steuerung der Therapie wurde ein Algorithmus verwendet, der besagte, dass die Behandlung unterbrochen wurde, wenn das Hb 16g/dl überstieg oder das Ferritin >800µg/l betrug oder das Ferritin >500µg/l betrug, wenn gleichzeitig die

TSAT >50% war. Die Kriterien für einen Wiederbeginn der Behandlung waren Hb <16g/dl und Ferritin <400µg/l und TSAT <45% [3].

Für die Berechnung des Eisenbedarfs wurde die modifizierte Ganzoni-Formel verwendet (die allerdings bei hochdosiertem i.v. Fe nicht mehr in Gebrauch ist). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67 bzw. 68 Jahren, etwas mehr als die Hälfte waren Frauen; 25 bzw. 31% hatten einen Diabetes mellitus. Die durchschnittliche LVEF betrug 32 bis 33%. Fast alle Patienten standen unter ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB), Betablockern und Diuretika. Die Serumferritinwerte lagen zwischen 53 und 60µg/l, die TSAT um die 17% [5]. Die Studie hatte zwei primäre Endpunkte,

Abb. 1: Veränderung der NYHA-Klasse zu Woche 24



Quelle: modifiziert nach [5]

einerseits das „Patient Global Assessment“ (PGA – ein Tool, das auf patientenberichteten Outcomes beruht), andererseits die NYHA-Klasse, jeweils zu Woche 24.

Beim PGA gaben 50% der Teilnehmer unter FCM an, eine starke oder mittelgradige Verbesserung wahrgenommen zu haben, während dies unter Placebo nur bei 27% der Fall war. Bei der NYHA-Klasse ergab sich ein ähnliches Bild (Abb. 1): 47% der FCM-Patienten konnten zu Woche 24 der NYHA-Klasse I oder II zugeordnet werden, unter Placebo waren es lediglich 30%. Dies entspricht einer Odds-Ratio von 2,40 für die Verbesserung um eine NYHA-Klasse [5].

Ein sekundärer Endpunkt war die 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD). Hier fanden sich schon ab Woche 4 signifikante Unterschiede zugunsten von FCM, die sich bis Woche 24 noch vergrößerten [5].

1.3.2 CONFIRM-HF

CONFIRM-HF, eine einjährige doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-IV-Studie, in der das Nutzen-Risiko-Profil eines vereinfachten Dosierungsschemas der i.v. Eisentherapie mit FCM bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Eisenmangel untersucht wurde [4], baute auf den Ergebnissen der vorangegangenen 24-wöchigen FAIR-HF-Studie auf [5]. Die Eckpunkte dieser im Jahr 2014 publizierte Studie mit einer Therapiedauer über einem Jahr sind aus Tabelle 1 zu entnehmen. Die Definition des Eisenmangels entsprach jener aus der FAIR-HF-Studie. 90% der Teilnehmer hatten ein Ferritin $<100\mu\text{g/l}$ [6]. Für die Festlegung der benötigten Fe-

Tab. 2: Dosierungsschema aus CONFIRM-HF

| Hb (g/dl) | KG 35–<70kg | KG $\geq 70\text{kg}$ |
|----------------|-------------|-----------------------|
| ≤ 10 | 1.500mg | 2.000mg |
| ≥ 10 –<14 | 1.000mg | 1.500mg |
| ≥ 14 | 500mg | 500mg |

Quelle: [7]

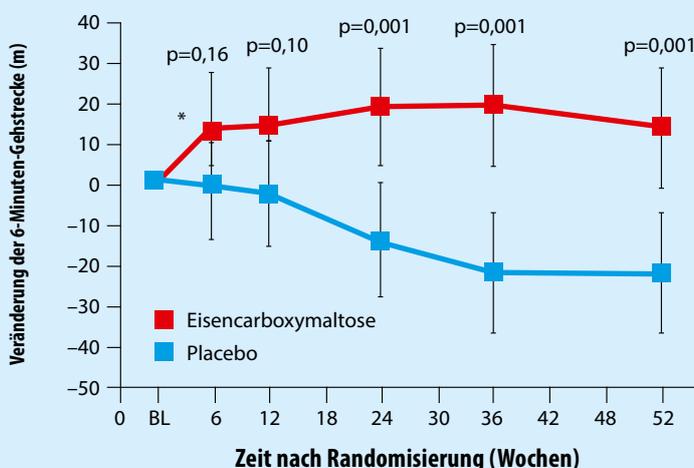
Menge wurde bei dieser Folgestudie ein vereinfachtes Dosierungsschema verwendet, das sich einerseits am Ausgangs-Hb, andererseits am Körpergewicht orientierte (Tab. 2) [4].

Mehr als 75% der Patienten, die FCM erhielten, benötigten nur maximal zwei Injektionen zur Korrektur und Aufrechterhaltung von Serumferritin und TSAT über ein Jahr, mit einer mittleren und medianen Gesamtdosis von 1.500 mg (Bereich 500–3.500mg).

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei ca. 69 Jahren, um die 70% waren Frauen und fast alle Teilnehmer waren weiß. 53% bzw. 60% befanden sich in NYHA-Klasse II, der Rest in Klasse III. Die LVEF lag in dieser Population bei 37%. Über 85% waren an Hypertonie erkrankt, 65% an Dyslipidämie, 60% hatten einen Myokardinfarkt in der Anamnese, 15% einen zerebralen Insult [6].

Der primäre Endpunkt war die 6MWD zu Woche 24. Dieser primäre Endpunkt war unter FCM signifikant besser als unter Placebo – es zeigte sich ein Unterschied von 33m in der 6-Minuten-Gehstrecke. Aber es zeigten sich auch zu Woche 36 und Woche 52 unter FCM signifikant bessere 6MWD-Ergebnisse als unter Placebo (Abb. 2) [6].

Abb. 2: CONFIRM-HF – Verbesserung der 6MWD



Quelle: [6]

Für den sekundären Endpunkt Fatigue war ab Woche 12 durchgehend bis Woche 52 ein signifikanter Vorteil in der FCM-Gruppe zu sehen; FCM zeigte nachhaltige Verbesserungen gegenüber Placebo über ein Jahr bei: NYHA-Funktionsklasse, Patient Global Assessment, Müdigkeit und Lebensqualität (sekundäre Endpunkte) [6].

Sowohl das Hb als auch die TSAT zu Woche 24 waren unter FCM im Vergleich zu Placebo signifikant angestiegen. Dies galt auch für die Subgruppen der Patienten mit einem Hb $\geq 12\text{g/dl}$ bzw. einem Hb $<12\text{g/dl}$ [6].

Eine Post-hoc-Sensitivitätsanalyse zeigte, dass

die Zahl der wiederholten Krankenhausaufenthalte aufgrund von Verschlechterung der HI mit FCM im Vergleich zu Placebo signifikant niedriger ist (Inzidenzratenverhältnis [95% CI] von 0,30 [0,14-0,64], $p=0,0019$).

Insgesamt zeigte die CONFIRM-HF-Studie, dass die i.v. Eisensubstitution mit FCM langfristig über ein Jahr signifikante Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die Symptome und die Lebensqualität hat und wirksam sowie gut verträglich ist.

1.3.3 Metaanalyse

Eine Metaanalyse von vier Studien umfasste FAIR-HF, CONFIRM-HF und zwei kleinere Studien, in denen ebenfalls FCM mit Placebo verglichen wurde. Hier zeigte sich, dass eine FCM-Therapie die Endpunkte „HI-Hospitalisierung oder kardiovaskuläre Mortalität“, „HI-Hospitalisierung oder Gesamtmortalität“ und „HI-Hospitalisierung“ jeweils signifikant reduzieren konnte [8].

1.4 AFFIRM-AHF – Akute Herzinsuffizienz

AFFIRM-AHF ist die erste internationale, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich der Wirkung von FCM zu Placebo auf HI-Hospitalisierungen und

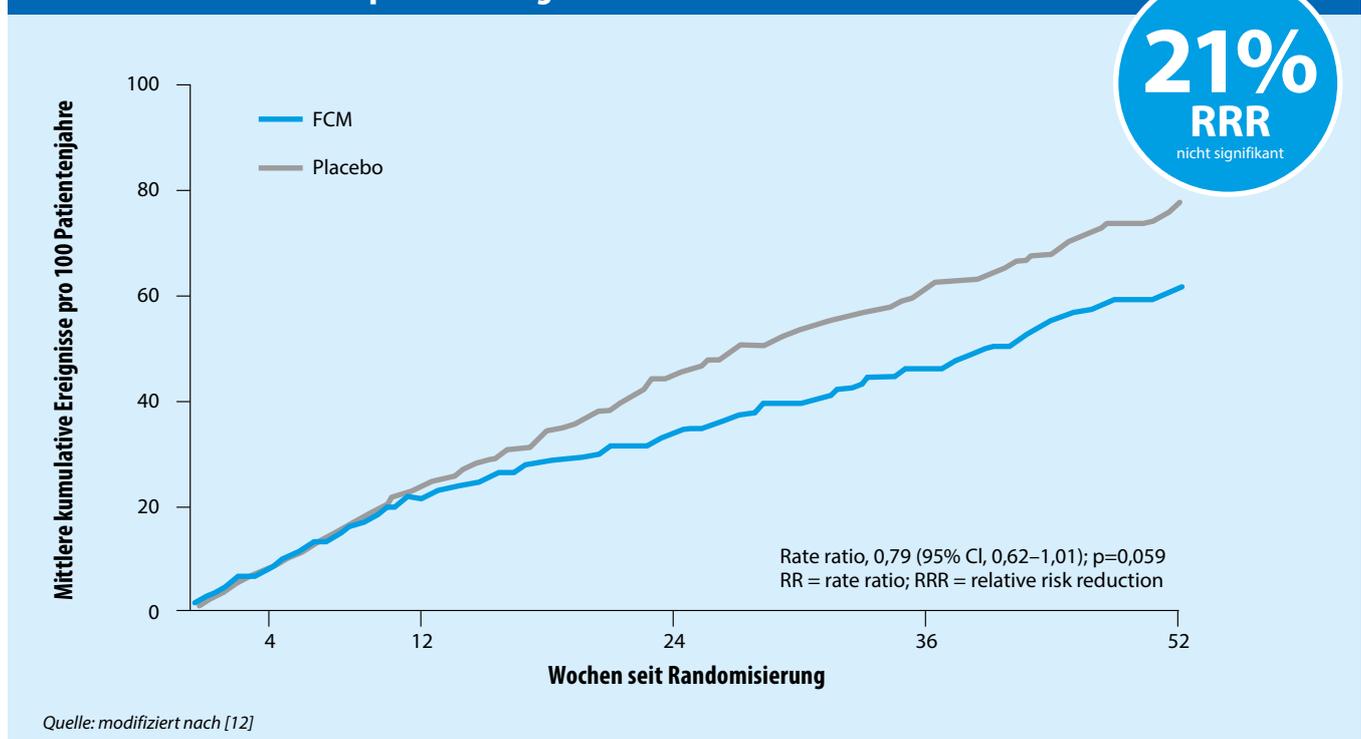
CV-Mortalität bei Patienten mit Eisenmangel, die wegen einer akuten Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden.

Die Prävalenz des Fe-Mangels bei chronischer HI liegt bei ca. 55% [9]. Höher ist sie bei Frauen, bei höheren NYHA-Klassen, bei erhöhtem NT-proBNP und bei erhöhten Entzündungswerten [10]. Noch höher ist die Prävalenz des Fe-Mangels jedoch bei akuter HI – einer Studie zufolge beträgt sie hier 74% [11], andere Daten sprechen sogar von 80% [12].

Aus diesem Grund wurde die AFFIRM-AHF-Studie durchgeführt. Einschlusskriterien waren: Krankenhausaufnahme wegen akuter HI mit entsprechenden Zeichen und Symptomen, NT-proBNP ≥ 1.600 pg/ml (bei Vorhofflimmern ≥ 2.400 pg/ml), Therapie mit ≥ 40 mg Furosemid i.v. und Eisenmangel, wobei auch hier die gleiche Definition galt wie bei FAIR-HF und CONFIRM-HF. Zudem musste die LVEF unter 50% des Solls liegen, so dass sowohl Patienten mit HFrEF (LVEF $< 40\%$) als auch mit HFmrEF (mäßig reduzierte LVEF von 40–49%) eingeschlossen wurden [13].

Relevante Ausschlusskriterien waren akutes Koronarsyndrom, transitorisch-ischämische Attacke, Schlaganfall, aortokoronarer Bypass, perkutane transluminale Koronarangioplastie sowie Device-Implantation in den letzten 30 Tagen; Hb < 8 g/dl oder > 15 g/dl; aktive Infektion mit antimikrobieller Therapie sowie Verabreichung von ESA, i.v. Fe oder Bluttransfusionen

Abb. 3: Gesamte HI-Hospitalisierungen und kardiovaskulärer Tod



innerhalb der letzten drei Monate oder von oralem Fe innerhalb der letzten vier Wochen [13].

Die Randomisierung erfolgte erst nach klinischer Stabilisierung und Diagnose des Fe-Mangels. Vor Entlassung wurde die erste Dosis FCM, 1.000mg, verabreicht, falls nötig sechs Wochen später eine zweite Dosis à 1.000mg. Bei persistierendem Fe-Mangel konnten zu Woche 12 und 24 noch weitere Dosen à 500mg gegeben werden [13]. Allerdings benötigten ca. 80% der Patienten unter FCM nur zwei Dosen [12]. Der primäre kombinierte Endpunkt aus HI-Hospitalisierung sowie kardiovaskulärem Tod wurde nach 52 Wochen im Mittel um 21% reduziert, ein Ergebnis, das jedoch die statistische Signifikanz verfehlte ($p=0,059$; Abb. 3).

Die HI-Hospitalisierung als isolierter Endpunkt wurde jedoch durch FCM sehr wohl signifikant um 26% reduziert ($p=0,013$; Abb. 4).

Ein signifikanter Einfluss auf den kardiovaskulären Tod als Einzelendpunkt wurde nicht beobachtet [12].

Ein sekundärer Endpunkt war das Compositum aus erster HI-Hospitalisierung und Tod – ein Endpunkt, der bei HI-Studien zumeist verwendet wird. Dieser Endpunkt wurde durch FCM

um signifikante 20% reduziert ($p=0,03$). Da diese Studie in die erste Phase der COVID-Pandemie fiel, empfahl die EMA eine COVID-Sensitivitätsanalyse, welche die Werte an diese veränderten Bedingungen anpasst. Hier zeigte sich, dass auch eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes erzielt werden konnte.

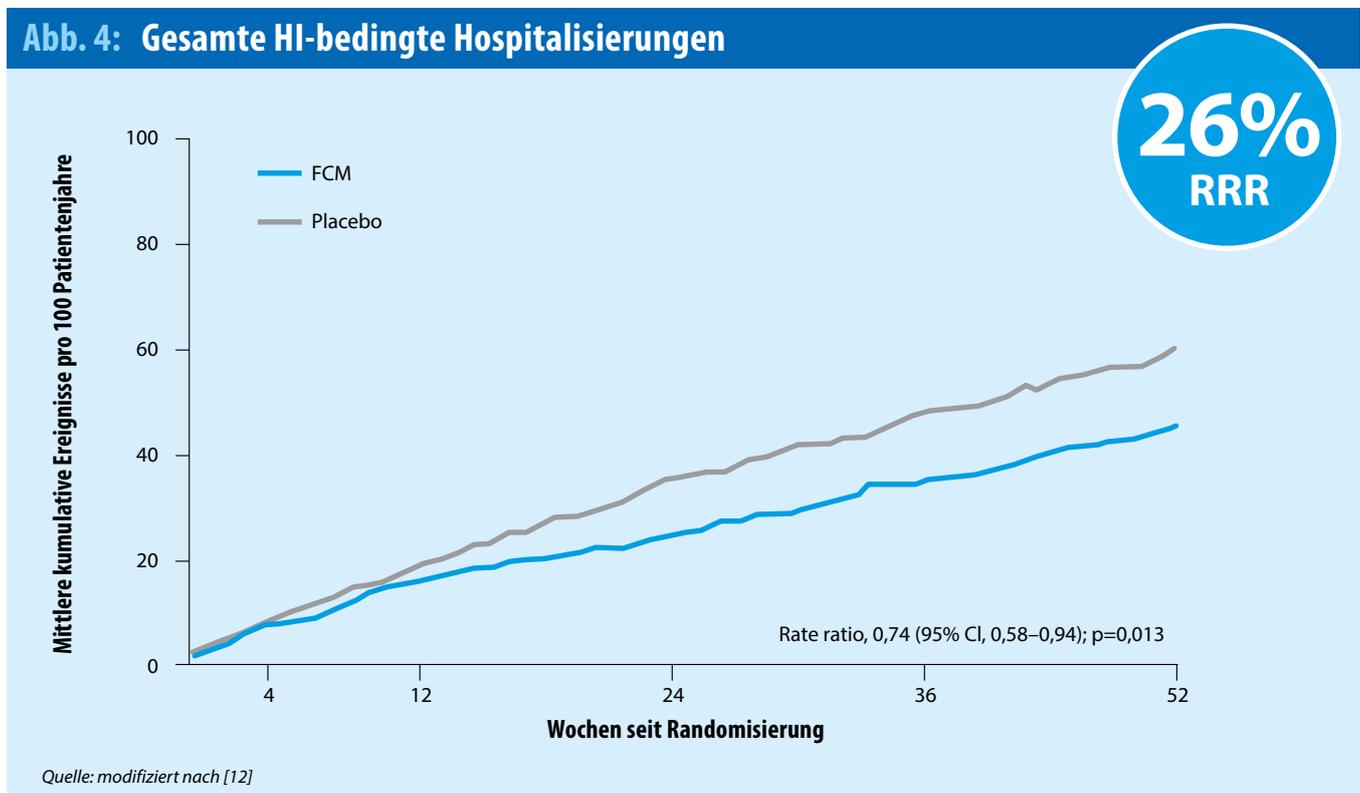
Fazit:

- ESA haben bei chronischer HI keinen Stellenwert.
- Orales Fe hat bei chronischer HI ebenfalls keinen Stellenwert.
- FAIR-HF zeigte einen Anstieg der Lebensqualität und eine Reduktion des NYHA-Stadiums durch FCM.
- CONFIRM-HF zeigte einen Anstieg der 6MWD durch FCM.
- AFFIRM-AHF zeigte eine Reduktion der HI-Hospitalisierungen durch FCM bei Patienten mit akuter HI und LVEF <50%.

2. Die neuen Leitlinien – kritische Betrachtung

Die europäische kardiologische Gesellschaft (ESC) veröffentlichte 2021 neue Leitlinien zur Diagnose und Therapie der akuten und der chronischen HI [9].

Abb. 4: Gesamte HI-bedingte Hospitalisierungen



2.1 Definitionen

In der Vergangenheit wurden unterschiedliche Definitionen für die chronische HI verwendet. So wurde z.B. die Definition der HFmrEF (LVEF 40–49%) im angloamerikanischen Sprachraum nicht verwendet, was natürlich Auswirkungen auf die Einschlusskriterien von Studien hatte.

Aus diesem Grund wurde nun von den wichtigsten HI-Fachgesellschaften weltweit eine vereinheitlichte Definition und Klassifikation der HI vorgeschlagen [14].

Darin wird zunächst eine universelle Definition der HI vorgeschlagen, als klinisches Syndrom mit Symptomen und/oder Zeichen, das durch eine strukturelle und/oder funktionelle kardiale Störung bewirkt und durch erhöhte natriuretische Peptide und/oder objektive Beweise für eine pulmonale oder systemische Stauung untermauert wird [14]. Zudem wird eine neue Stadieneinteilung vorgeschlagen:

Stadium A – Risiko für HI

Stadium B – Prä-HI

Stadium C – Symptomatische HI

Stadium D – Fortgeschrittene HI

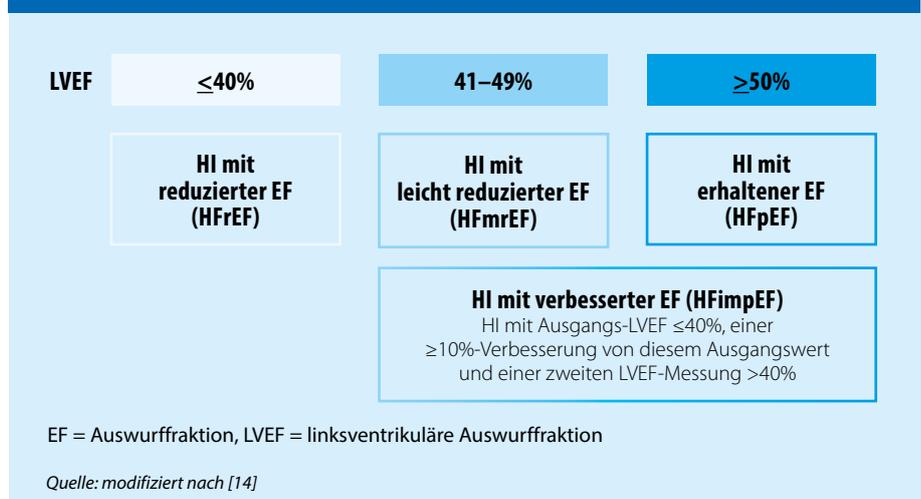
Schließlich wird auch die – zumindest in Europa – bereits bekannte Klassifikation der HI anhand der LVEF untermauert, woraus sich die HFrEF, die HFmrEF und die HFpEF ergeben. Dazu kommt aber die neue Definition der HI mit verbesserter EF (HFimpEF); dies bedeutet eine Ausgangs-LVEF von $\leq 40\%$, die sich jedoch um $\geq 10\%$ verbessert hat und nunmehr über 40% liegt (s. dazu Abb. 5) [14].

Die ESC-Guidelines sehen sich selbst zwar in Übereinstimmung mit diesen vorgeschlagenen universellen Definitionen, weichen aber in einzelnen Punkten davon ab bzw. bleiben etwas vage. So wird einerseits für die Diagnostik der HFpEF ein Score der europäischen Heart Failure Association empfohlen, der aber andererseits nie validiert worden ist [9].

2.2 Therapie der HFrEF

In der therapeutischen Herangehensweise gibt es nun insofern eine nicht unerhebliche Änderung, als die sequenzielle Therapie der HFrEF zugunsten eines Ansatzes aufgegeben wurde, bei dem die vier grundlegenden Medikamentenklassen mehr oder minder gleichzeitig oder jedenfalls in einem Intervall von nicht mehr als vier Wochen gegeben und dann erst

Abb. 5: Klassifikation der HI



langsam auf die Zieldosen hintitriert werden. Diese vier Klassen sind ACE-Hemmer oder ARNI, Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) und SGLT2-Hemmer. Dazu kommen Diuretika bei Volumenüberlastung [9].

Unverändert wird der ARNI (Sacubitril/Valsartan) anstelle des ACE-Hemmers dann empfohlen, wenn ein Patient mit HFrEF trotz adäquat dosierter Therapie mit ACE-Hemmer, Betablocker und MRA symptomatisch bleibt. Allerdings enthalten die neuen Guidelines auch den Hinweis, dass es möglich ist, bei ACE-Hemmer-naiven Patienten gleich mit einem ARNI zu beginnen, auch wenn es sich hier nur um eine IIb-Empfehlung handelt [9]. Grundlage sind die Daten von PIONEER-HF, welche die Überlegenheit von ARNIs gegenüber einem ACE-Hemmer in der akuten Herzinsuffizienz zeigen konnte, auch im Direktvergleich bei vorher ACE-Hemmer-naiven Patienten. Ausdrücklich betont wird die Empfehlung, einen SGLT2-Hemmer bei Patienten, die schon einen ACE-Hemmer/ARNI, einen Betablocker und einen MRA erhalten, dazuzugeben, da dies unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus Progression und Mortalität der HI reduziert [9].

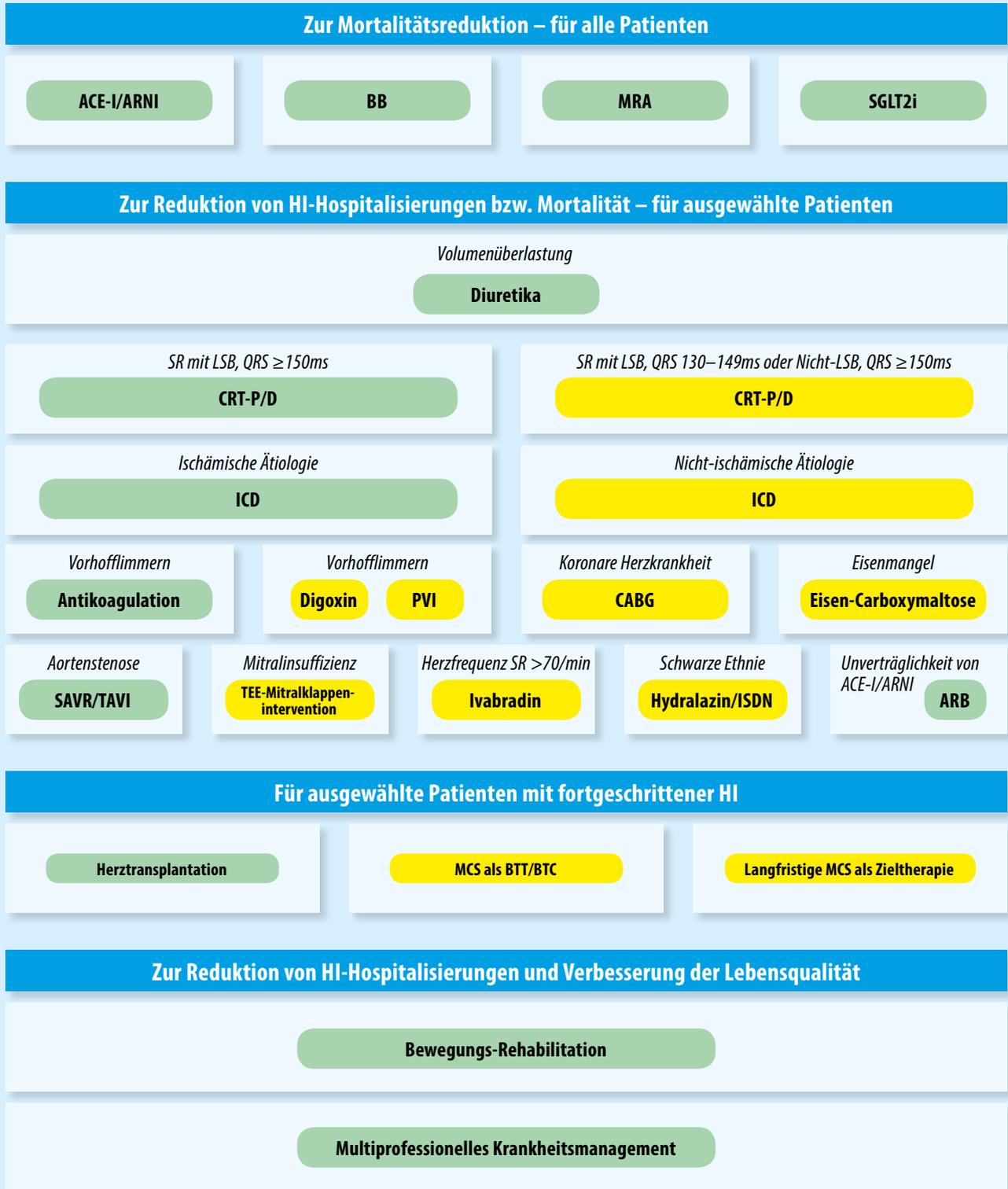
Eine Reihe weiterer Medikamente können in bestimmten Situationen bei HFrEF Anwendung finden, wie z.B. Ivabradin, Digitalisglykoside oder das neu in die Leitlinien aufgenommene Vericiguat. Wichtig ist der Hinweis, dass vor Einsatz technischer Devices die medikamentöse Therapie optimiert werden soll [9].

Abbildung 6 zeigt das Management der HFrEF laut den ESC-Guidelines in einem Algorithmus.

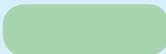
2.3 Fe-Substitution

Der Eisenmangel wird auch in den aktuellen Guidelines weiterhin als Komorbidität bei HI bezeichnet. Zunächst wird

Abb. 6: Management der HFrEF



Quelle: [9]



= Klasse-I-Empfehlungen



= Klasse-IIa-Empfehlungen

empfohlen, alle HI-Patienten periodisch nicht nur bezüglich Anämie, sondern ausdrücklich auch bezüglich Eisenmangel zu screenen (komplettes Blutbild, Ferritin und TSAT) [9].

Als Therapie der Wahl bei diagnostiziertem Eisenmangel wird ausdrücklich Eisen-Carboxymaltose (FCM) empfohlen, nicht i.v. Eisen allgemein [9].

Die Definition des Fe-Mangels entspricht jener in den FCM-Studien: Ferritin <100µg/l oder Ferritin <300µg/l, wenn die TSAT gleichzeitig <20% ist [9].

Die Leitlinien weisen darauf hin, dass Fe-Mangel unabhängig von Anämie vorliegen kann und dass bis zu 55% der Patienten mit chronischer und bis zu 80% mit akuter HI daran leiden [9].

Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen HI und Fe-Mangel ist nicht restlos geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass Eisenmangel die funktionelle Kapazität reduziert, Kreislaufdekompensation fördert, zu Dysfunktion der Skelettmuskulatur beiträgt und mit Gebrechlichkeit („frailty“) verbunden ist, und zwar unabhängig vom Vorliegen einer Anämie [9].

Konkret gibt es zwei Empfehlungen der Klasse IIa zur Verwendung von FCM bei HI. Bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF <45% und einem Eisenmangel nach der obigen Definition sollte die Verabreichung von FCM erwogen werden, um HI-Symptome zu lindern, die körperliche Belastbarkeit zu verbessern und die Lebensqualität zu erhöhen [9].

Bei kürzlich hospitalisierten HI-Patienten mit einer LVEF

<50% und definitionsgemäßem Eisenmangel sollte die Gabe von FCM erwogen werden, um das Risiko einer neuerliche Hospitalisierung wegen HI zu reduzieren [9].

Außerdem wird in den Leitlinien ausdrücklich festgehalten, dass eine orale Eisentherapie bei HI-Patienten nicht wirksam ist und daher auch die körperliche Belastbarkeit nicht verbessert. Eine orale Fe-Verabreichung wird daher in der Indikation Herzinsuffizienz explizit nicht empfohlen [9].

Fazit:

- Es gibt einen neuen Vorschlag für eine universelle Definition, Stadieneinteilung und Klassifikation der HI, die sich in den neuen ESC-Guidelines zum Teil, aber nicht vollständig widerspiegelt.
- Die Therapieempfehlungen der ESC richten sich weiterhin an der LVEF aus.
- Der Therapieansatz bei HFrEF hat sich insofern verändert, als dass nun vier Medikamentenklassen als Standardtherapie indiziert sind, die maximal aufdosiert werden sollten.
- Bei Eisenmangel und HI sind ESAs und orales Eisen nicht indiziert. Als i.v. Präparat sollte Eisen-Carboxymaltose verwendet werden.
- Bei allen Patienten mit HI sollte in regelmäßigen Abständen ein Screening auf Anämie und Eisenmangel mittels Bestimmung von Blutbild, Serum-Ferritin und Transferrinsättigung (TSAT) erfolgen. (Empfehlungsgrad 1 C)
- Eine i.v. Eisensupplementierung mit Eisen-Carboxymaltose sollte bei symptomatischen HI-Patienten in Betracht gezogen werden, die kürzlich wegen HI hospitalisiert wurden, eine LVEF <50% und einen Eisenmangel (Serum-Ferritin <100 ng/ml, oder Serum-Ferritin 100-299 ng/ml und TSAT <20%) aufweisen, um das Risiko einer Re-Hospitalisierung zu reduzieren. (Empfehlungsgrad IIa B)
- Vor und kurz nach der Spitalsentlassung nach akuter Herzinsuffizienz sollte Eisen-Carboxymaltose bei Eisenmangel in Erwägung gezogen werden, um Symptome zu verbessern und Re-Hospitalisierungen zu reduzieren. (Empfehlungsgrad IIa B)
- Bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF <45% und einem Eisenmangel (Serum-Ferritin <100 ng/ml, oder Serum-Ferritin 100-299 ng/ml und TSAT <20%) sollte die Verabreichung von FCM erwogen werden, um HI-Symptome zu lindern, die körperliche Belastbarkeit zu verbessern und die Lebensqualität zu erhöhen. (Empfehlung IIa A) ●

LEGENDE:

| | |
|------------------|--|
| HI | Herzinsuffizienz |
| ACE-I | ACE-Hemmer |
| ARNI | Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor |
| BB | Betablocker |
| MRA | Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist |
| SGLT2i | SGLT2-Hemmer |
| SR | Sinusrhythmus |
| LSB | Linksschenkelblock |
| QRS | QRS-Komplex |
| CRT-P/D | Kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacher (P) bzw. Defibrillator (D) |
| ICD | Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator |
| PVI | Pulmonalvenenisolation |
| CABG | Aortokoronarer Bypass |
| SAVR/TAVI | Chirurgischer Aortenklappenersatz/ Transkatheter-Aortenklappenimplantation |
| TEE | „Transcatheter Edge to Edge“ |
| MV | Mitralklappe |
| ISDN | Isosorbiddinitrat |
| ARB | Angiotensin-Rezeptorblocker |
| MCS | Mechanische Kreislaufunterstützung |
| BTT | Überbrückung zur Transplantation |
| BTC | Überbrückung zum Kandidatenstatus |

Bitte umblättern >>

Statements



Ich sehe immer noch viele Patienten mit Herzinsuffizienz, die eine orale Eisentherapie bekommen haben. Es wäre also wichtig, die Information zu verbreiten, dass orales Eisen bei HI nicht wirkt. Im Hinblick auf die Krankenversicherungen ist die

Bestimmung der relevanten Parameter (Hämoglobin, Ferritin und Transferrinsättigung) kein Problem. Was die Verschreibung von i.v. Eisen angeht, so muss dafür dokumentiert sein, dass orales Eisen beim individuellen Patienten unwirksam ist. Das ist mit der Diagnose Herzinsuffizienz aufgrund der bekannten Änderungen im Eisenstoffwechsel gegeben. Dann geht es noch um die Frage, wo und in welchem Setting der Patient die Infusion erhält.

Was das Monitoring während der Infusion betrifft, so würde ich persönlich Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach der Infusion messen und dokumentieren. Während der Infusion soll der Patient nicht allein gelassen werden. Zudem sollte laut Fachinformation ein Arzt anwesend sein – was aber ohnehin klar ist –, und der Patient sollte 30 Minuten nachbeobachtet werden. Was die neuen Guidelines angeht, wurde die Relevanz und Sichtbarkeit des Eisenmangels gestärkt; er ist ja jetzt auch in der zentralen Abbildung zur Therapie enthalten.

Priv.-Doz. Dr. Christopher ADLBRECHT
Gruppenpraxis Imed19, Wien

Ich glaube, man sollte im Krankenhaus die Bestimmung der Fe-Parameter fix in die Diagnosealgorithmen einbauen. Wir haben das getan, und das funktioniert gut. Aber es ist natürlich auch von enormer Wichtigkeit, dass bei HI-Patienten im niedergelassenen Bereich ebenfalls der Fe-Status monitiert wird. Und man sollte die Reha-Zentren mit ins Boot holen, das wäre sehr nützlich.



Es ist offensichtlich, dass wir auch auf diesem Gebiet eine Schnittstellenproblematik haben. Es sollte eine engere Vernetzung stattfinden zwischen jenen Ärzten im Krankenhaus, die eine Fe-Substitution beginnen, und jenen draußen, die sie fortsetzen sollen. Schon allein die Verbreitung der Information darüber, wer im niedergelassenen Bereich Fe infundiert, wäre enorm wichtig, wobei diese Information natürlich jeweils lokal aufbereitet sein sollte.

Priv.-Doz. Dr. Hannes ALBER
Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie,
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Das Neue in den ESC-Leitlinien sind für mich die Aussagen über den Patienten mit akuter HI. Und im Hinblick auf die Spitalsärzte ist da also die Botschaft wichtig, dass man bei hospitalisierten HI-Patienten an das Eisen denken sollte. Wir haben ja die Eisen-



substitution in unserem Entlassungsbrief für HI-Patienten als Empfehlung fix verankert. Es wäre sinnvoll, dass andere Häuser hier nachziehen. Allerdings ist die Umsetzung dann immer noch im Kontext der viel bemühten Schnittstellenproblematik zu sehen. Wichtig ist, die Botschaft nach außen zu tragen, dass Patienten von der Substitution profitieren; aber noch viel wichtiger: dass die Therapie sicher ist und keinen Schaden anrichtet. Spannend werden die Daten der HFpEF-Studien. Da wir immer noch ein eingeschränktes Therapiearmamentarium haben, könnte hier die Eisen-substitution einen echten Unterschied machen.

Prim. Priv.-Doz. Dr. Diana BONDERMANN
5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie,
Wiener Gesundheitsverbund, Klinik Favoriten, Wien

Basierend auf den Studiendaten und Empfehlungen der ESC scheint es sinnvoll, die Aufmerksamkeit für die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit einer Eisen-

therapie sowohl in kardiologischen Fachabteilungen, aber insbesondere auch in anderen internistischen Abteilungen, die Herzinsuffizienz-Patienten behandeln, noch einmal zu schärfen. Insofern halte ich die Empfehlungen zur Eisentherapie in den neuesten ESC-Leitlinien für sehr positiv, um die Identifizierung des Eisenmangels bei diesem Patientenkollektiv zu verbessern. Die Verträglichkeit von FCM scheint deutlich besser zu sein als jene älterer i.v. Eisenpräparate, und relevante allergische Reaktionen sind ein sehr seltenes Event, was nicht von der Gabe von FCM abschrecken sollte. Erfahrungen in unserem Klinikum zeigen, dass FCM sehr gut vertragen wird. Wenn eine ambulante Verabreichung in einer Praxis aufgrund der Ausstattung oder aus anderen Gründen nicht möglich ist, sollte die Therapie nicht vorenthalten werden, sondern eine Zuweisung in eine der zahlreichen Kliniken erfolgen, die in einer Ambulanz oder Tagesklinik FCM-Therapie regelmäßig verabreichen.



Assoc.-Prof. Dr. Heiko BUGGER
Klinische Abteilung für Kardiologie, LKH
Universitätsklinikum Graz

Die neuen ESC-Guidelines behaupten zwar, dass sie die neue vorgeschlagene universelle Definition der HI enthalten, weichen jedoch in einigen nicht unwesentlichen Punkten von ihr ab. Was das Fe angeht, so wäre die Botschaft wichtig, welche Parameter zu bestimmen sind: Ferritin, Transferrinsättigung. Das sollte jedenfalls bei den Aufnahmebluten im Krankenhaus fix dabei sein. Es wäre auch wichtig, dass etwa sechs Wochen nach einer Fe-Infusion im Krankenhaus eine neuerliche Kontrolle und ev. eine weitere Fe-Verabreichung erfolgt. Das wird in vielen Fällen dann schon den niedergelassenen Bereich betreffen.



Was die Kontrollzeiträume angeht, so sollte bei ambulanten Patienten mit HI zumindest alle sechs bis zwölf Monate ein Eisenstatus kontrolliert werden. Die sinnvollen Abstände hängen natürlich auch von den Werten ab. Wenn jemand ein Ferritin von $120\mu\text{g/l}$ hat, wird man das vielleicht in einem kürzeren Abstand kontrollieren als bei einem Wert von $300\mu\text{g/l}$.

Univ.-Doz. Dr. Martin HÜLSMANN
Klin. Abteilung für Kardiologie, Univ. Klinik für
Innere Medizin II, MedUni Wien

Grundsätzlich ist die Implementierung routinemäßiger Fe-Status-Bestimmungen gerade bei HI-Patienten notwendig, sowohl im intra- als auch extramuralen Bereich. Die Information über das korrekte Management eines Fe-Mangels bei Herzinsuffizienz scheint dabei ebenso wichtig. So sehen wir weiterhin HI-Patienten, bei denen extern eine orale Eisen substitution initiiert wurde. Oft zeigt sich dabei das Problem, dass eine i.v. Eisenverabreichung im niedergelassenen Bereich schwierig umzusetzen ist. Neben der Alternative der ambulanten i.v. Fe-Verabreichung durch das Krankenhaus gibt es jedoch auch ausgewiesene Ordinationen, welche eine i.v. Eisengabe anbieten. Hier muss das Informationsmanagement sowie die Kommunikation zwischen den Spezialambulanzen und dem niedergelassenen Bereich optimiert werden, um das Potenzial dieser Angebote ausschöpfen zu können.



Dr. Peter JIRAK PhD
Herzinsuffizienzambulanz, Universitätsklinik für
Innere Medizin II der PMU, Uniklinikum Salzburg

Studien wie RED-HF zeigen klar, dass bei HI und Anämie ein bloßes Anheben des Hb mittels ESA keine Verbesserung der Outcomes, sondern nur höhere Nebenwirkungsraten erzeugt. Ebenso ist bei HI die orale Eisengabe unwirksam. Der heutige Therapie-

Statements

ansatz besteht – im Gegensatz zu früheren Jahren – darin, dem Patienten die notwendige Fe-Dosis i.v. so bald wie möglich zu verabreichen, wobei 1.000 mg FCM als Einzelinfusion innerhalb von 15 Minuten verabreicht werden können.



Die Parameter, die man vor einer i.v. Fe-Gabe haben muss, sind Ferritin, Transferrinsättigung, Hämoglobin und Körpergewicht. Die Frage des optimalen Settings (Ordination, Spitalsambulanz, tagesklinische Aufnahme) einer ambulanten i.v. Verabreichung von Eisen ist von regionalen Strukturen abhängig. So gibt es z. B. in Niederösterreich derzeit relativ wenige Ordinationen, in denen Eiseninfusionen verabreicht werden.

Priv.-Doz. Dr. Deddo MÖRTL
Klinische Abteilung für Innere Medizin 3,
Universitätsklinikum St. Pölten

Es ist sowohl für den Krankenhausbereich als auch für die Niedergelassenen wichtig, auf den Fe-Status zu achten, ganz besonders auch bei HI-Patienten. Ich habe den Eindruck, dass besonders im niedergelassenen Bereich nur sehr selten die Indikation für eine i.v. Eisengabe gestellt wird.

Assoc.-Prof. Priv.-Doz.
Dr. Marc-Michael ZARUBA

Kardiologie und Angiologie, Department für Innere
Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck

Literatur

1. Swedberg, K et al.: Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368(13):1210-9. doi:10.1056/NEJMoa1214865
2. Lewis, GD et al.: Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(19):1958-1966. doi:10.1001/jama.2017.5427
3. Anker, SD et al.: Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail* 2009;11(11):1084-91. doi:10.1093/eurjhf/hfp140
4. Ponikowski, P et al.: Rationale and design of the CONFIRM-HF study: a double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the effects of intravenous ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *ESC Heart Fail* 2014;1(1):52-58. doi:10.1002/ehf2.12006
5. Anker, SD et al.: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361(25):2436-48. doi:10.1056/NEJMoa0908355
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):657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385
7. Fachinformation: Ferinject 50mg Eisen/ml Injektionslösung, Stand der Information: Juni 2021.
8. Anker, SD et al.: Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20(1):125-133. doi:10.1002/ejhf.823
9. McDonagh, TA et al.: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
10. Jankowska, EA et al.: Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31(15):1872-80. doi:10.1093/eurheartj/ehq158
11. Núñez, J et al.: Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18(7):798-802. doi:10.1002/ejhf.513
12. Ponikowski, P et al.: Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396(10266):1895-1904. doi:10.1016/s0140-6736(20)32339-4
13. Ponikowski, P et al.: Rationale and design of the AFFIRM-AHF trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial comparing the effect of intravenous ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality in iron-deficient patients admitted for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21(12):1651-1658. doi:10.1002/ejhf.1710
14. Bozkurt, B et al.: Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23(3):352-380. doi:10.1002/ejhf.2115

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Medical Dialogue Kommunikations- & PublikationsgmbH, Schloß 4, 2542 Kottlingbrunn, E-Mail: office@medicaldialogue.at; **Geschäftsführung:** Karl Buresch; **Redaktion dieser Ausgabe:** Dr. Norbert Hasenöhr; **Grafik & Design:** Konstantin Riemerschmid; **Fotos:** shutterstock.com, beige stellt; **Auflage:** 3.200 Stück. Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung von Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firma **Vifor Pharma Österreich GmbH**.