

Intravenöses Eisen (Eisencarboxymaltose) bei Frauen mit Eisenmangel mit und ohne Anämie nach der Geburt oder aufgrund Hypermenorrhö – Ergebnisse einer deutschen nicht-interventionellen Studie

L. Sallum-Hilscher, O. Harlin, L. Fleitmann

¹Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Stadthagen, ²Vifor Pharma Deutschland GmbH, München, ³Frauenheilkunde und Geburtshilfe Dortmund, Dortmund

HINTERGRÜNDE

- Eisenmangel mit oder ohne Anämie ist ein häufig vorkommendes Leiden in der Allgemeinbevölkerung.
- Zu den Risikogruppen gehören vor allem prämenopausale Frauen, Schwangere, Kinder, Adoleszente und Vegetarier.
- Die häufigsten Ursachen eines Eisenmangels in der Gynäkologie sind Blutungen gynäkologischer Ursache (z.B. Hypermenorrhö oder Meno-/Metrorrhagien), gastrointestinale Blutungen, Schwangerschaft und alimentäre Minderzufuhr.
- Obwohl Symptome des Eisenmangels vor allem einer Eisenmangelanämie zugeschrieben werden, zeigen kontrollierte klinische Studien einen möglichen Zusammenhang zwischen Eisenmangel ohne Anämie und diesen Symptomen¹⁻⁴.
- Der symptomatische Eisenmangel mit oder ohne Anämie kann mittels oraler oder parenteraler Eisentherapie behandelt werden.
- Eine intravenöse Gabe von Eisen verspricht Studien zufolge ein rascheres und zuverlässigeres Auffüllen der Eisenspeicher⁵⁻¹².
- Eisencarboxymaltose (FCM) ferinject®, Vifor Pharma) steht seit 2007 zur Behandlung von Eisenmangel/-anämie zur Verfügung. FCM kann aufgrund seiner Komplexstabilität in Einzeldosen von maximal 1.000 mg Eisen über mindestens 15 Minuten infundiert werden¹⁵.
- Die Effektivität und Verträglichkeit wurden durch klinische Studien gut belegt^{1-4, 7-11, 13}.
- Es liegen jedoch bisher nur wenige Daten aus dem praktischen Alltag speziell aus dem gynäkologischen Kontext vor.
- Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effektivität und Verträglichkeit von FCM in der täglichen gynäkologischen Praxis zu untersuchen.

METHODEN

Studien Design, Patientenauswahl und Datenerfassung

- Nicht-interventionelle Studie in Patientinnen mit Eisenmangel mit oder ohne Anämie, bei denen sich der behandelnde Arzt entschieden hatte mit FCM zu therapieren. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Niereninsuffizienz (CKD Stadium >3), hämato-/onkologischer Erkrankung oder Herzinsuffizienz sowie Schwangere oder Patientinnen unter 18 Jahren.
- Aufgrund der Studiendesign, wurden keine studienbedingten Auflagen gemacht, und auch keine Therapieschemata zur FCM-Behandlung vorgegeben.

Hauptzielparameter (Erfassung am Studienbeginn und –ende):

- Hämoglobin (Hb)-Wert
- Eisenstatus (Serum-Ferritin, Transferrinsättigung [TSAT])
- Klinische Symptomatik (Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen, Blässe der Schleimhäute, Haarausfall, Dyspnoe, Schlafstörungen und muskuläre Symptome/Restless Legs Syndrom. Die Bewertung der Symptomintensität erfolgte mittels einer fünfstufigen Skala (kein, leicht, mittel, stark und sehr stark)¹⁴.
- Verträglichkeit von FCM

RESULTATE

Patientenpopulation, Diagnose und Symptomatik

- Insgesamt wurden 303 Patientinnen aus 65 Zentren zwischen Februar 2011 und April 2012 in die Studie aufgenommen. 273 der Patientinnen wurden mit FCM behandelt (Sicherheitsanalyse). Daten von 271 Patientinnen dienten als Grundlage der Wirksamkeitsanalyse.
- Die Patientinnen wurden im Mittel 15 Wochen beobachtet (Min-Max: 3,3 - 47,4). Der Beobachtungszeitraum unterschied sich nicht von der Ursache der Eisenmangel/-anämie bzw. ob ein alleiniger Eisenmangel oder eine Eisenmangelanämie vorlag.
- Die Leitsymptome zum Studienbeginn waren besonders ausgeprägt bei Müdigkeit/Abgeschlagenheit (73% mit starker Symptomatik), Konzentrationsschwäche (42% mit starker Symptomatik) und Kopfschmerzen (71% mit moderater bis starker Symptomatik).
- Auch bei den Patientinnen mit einem Eisenmangel ohne Anämie war die Symptomatik zum Studienstart moderat bis stark ausgeprägt.

Tabelle 1: Patienten Demographie

	Alle Patientinnen (N=271)	Post-Partum (N=53)	Hypermenorrhö (N=170)	Ungeklärter ID/A (N=53)	IDA (N=193)	ID (N=68)
Alter (Jahren)	39,0 (11,29)	30,8 (5,44)	40,5 (8,85)	42,1 (17,21)	38,9 (11,44)	39,5 (11,25)
Gewicht (kg)	67,8 (13,17)	69,9 (15,41)	68,8 (13,64)	63,2 (9,22)	67,7 (12,38)	68,5 (15,68)
BMI (kg/m ²)	24,4 (4,76)	25,1 (5,47)	24,6 (5,06)	23,0 (2,92)	24,4 (4,57)	24,4 (5,43)
Kinder (n/%)	206 (76%)	53 (100%)	127 (74,7%)	31 (58,5%)	152 (78,8%)	46 (67,6%)
Menopause (n/%)	11 (4,1%)	0	2 (1,2%)	9 (1,7%)	9 (4,7%)	2 (2,9%)
Anti-anämische Vorbehandlung:						
4 Wochen vor Studienbeginn						
	125 (46,1%)	38 (71,7%)	71 (41,8%)	18 (34,0%)	96 (49,7%)	24 (35,3%)
6 Monate bis 4 Wochen vor Studienbeginn						
	123 (45,4%)	33 (62,3%)	78 (45,9%)	15 (28,3%)	91 (47,2%)	28 (41,2%)
ID: Eisenmangel, IDA: Eisenmangelanämie, Mittelwert (Standard Abweichung)						

Behandlung

- 125 (46%) der Patientinnen wurden in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn anti-anämisch behandelt (Tbl 1). Die meisten (94,3%) erhielten orales Eisen.
- Die häufigsten Gründe der FCM-Behandlung waren: „schnelle Symptomverbesserung“ (73%), „Unverträglichkeit“ (35%) und „Unwirksamkeit“ (37%) von oralem Eisen und „Therapieuntreue“ bei oralem Eisen (13%) (Ein oder mehrere Gründe möglich).

Tabelle 2: Laborwerte

	Alle Patientinnen		Post-Partum		Hypermenorrhö		ungeklärter ID/A		IDA		ID	
	BSL	EOS	BSL	EOS	BSL	EOS	BSL	EOS	BSL	EOS	BSL	EOS
Hb [g/dl]	10,5 (1,8)	13,0 (1,6)	10,1 (1,6)	12,8 (1,0)	10,5 (1,9)	13,0 (1,7)	11,2 (1,6)	13,1 (1,5)	9,9 (1,3)	12,8 (1,7)	12,9 (0,9)	13,3 (0,7)
Serum Ferritin [ng/ml]	17,2 (23,4)	88,8 (129,6)	21,5 (25,9)	74,4 (71,0)	11,3 (8,9)	82,6 (139,1)	34,9 (40,8)	128,5 (136,5)	18,0 (27,1)	89,1 (146,1)	15,0 (5,0)	89,2 (66,4)
TSAT [%]	16,3 (27,6)	22,8 (11,0)	16,1 (20,4)	22,0 (10,5)	12,2 (18,7)	21,8 (10,0)	30,3 (48,4)	29,5 (12,9)	17,6 (29,7)	21,3 (11,1)	10,3 (7,4)	28,1 (9,6)
CRP [mg/dl]	0,8 (1,5)	0,4 (0,4)	1,5 (2,1)	0,5 (0,6)	0,7 (1,3)	0,3 (0,3)	0,5 (0,7)	0,3 (0,3)	0,8 (1,4)	0,4 (0,4)	1,1 (1,8)	0,4 (0,2)

BSL = Baseline, EOS = End of Study, ID: Eisenmangel, IDA: Eisenmangelanämie, Mittelwert (Standard Abweichung)

- Bei 92% der Patientinnen war die FCM-Behandlung am Studienende abgeschlossen. 21 (8%) Patientinnen sollten noch nach der Beobachtungsphase im Mittel 615 mg Eisen erhalten bis die Therapie abgeschlossen war.

Tabelle 3: Anti-anämische Therapie während des Beobachtungszeitraums

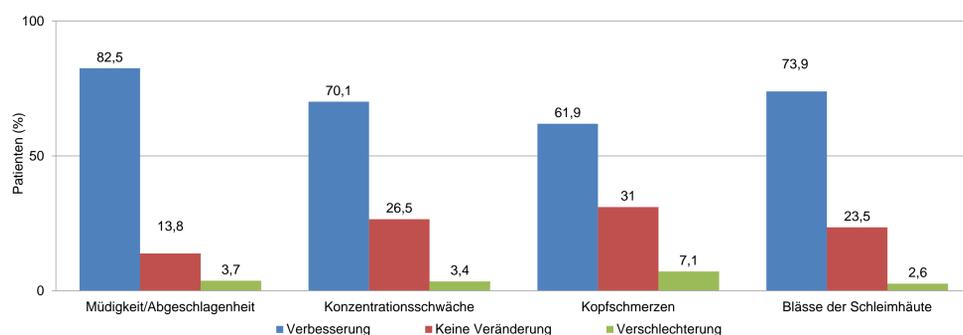
	Alle Patientinnen	Post-Partum	Hypermenorrhö	ungeklärter ID/A	IDA	ID
Gesamteisen Dosis (mg/SD)	789 (496)	693 (352)	842 (501)	713 (569)	862 (528)	646 (329)
Eisenmenge/Gabe (mg/SD)	479 (276)	438 (250)	511 (284)	418 (252)	502 (286)	449 (218)
Anzahl Applikationen (n/SD)	2,1 (1,7)	2,1 (1,8)	2,1 (1,7)	2,1 (1,7)	2,2 (1,7)	1,9 (1,7)
Behandlungszeitraum (Tage/SD)	18,9 (32,2)	8,4 (14,2)	21 (34,5)	18,9 (34,7)	18,9 (29,5)	16,8 (37,7)
Orales Eisen als Begleitmedikation (n/%)	50 (18,5%)	12 (22,6%)	31 (18,2%)	7 (13,2%)	37 (19,2%)	10 (14,7%)

SD: Standardabweichung

Behandlungsergebnisse

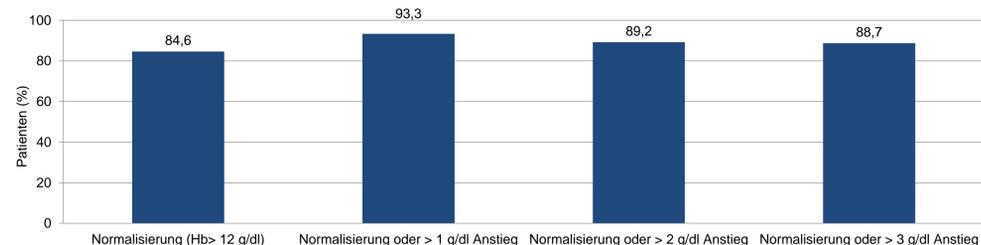
- Die Leitsymptome verbesserten sich bei der Mehrzahl der Patientinnen zum Studienende.

Abb 1. Symptomveränderung der Patientinnen (Hauptsymptomatik)



- Bei den Patientinnen mit einer Eisenmangelanämie stieg der Hb-Wert von 10,5 auf 13,0 g/dl (mittlerer Anstieg: 2,4 g/dl [SD: 2,08; p<0,0001]). Bei Patientinnen mit Eisenmangel ohne Anämie stieg der Hb-Wert leicht (12,9 auf 13,3 g/dl; 0,5 g/dl [SD: 0,61; statistisch nicht signifikant]).
- 85% der anämischen Patientinnen erreichten eine Normalisierung des Hb-Wertes (Hb ≥ 12g/dl).

Abb 2. Veränderung des Hb-Wertes



- Auch der Eisenstatus der Patientinnen, unabhängig davon, ob ein Eisenmangel bzw. eine Eisenmangelanämie vorlag, normalisierte sich bis zum Studienende (Serum Ferritin: 88,8 ng/ml [SD: 129,6; p<0,0001], TSAT: 22,8% [SD: 11,0; p<0,0001]).

Verträglichkeit

- 21 unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden bei 7 Patientinnen (2,6%) berichtet. Davon standen 8 Ereignisse bei 3 Patientinnen im Kausalzusammenhang mit der FCM-Behandlung.
- Ausschließlich bei einer Patientin (0,4% der Gesamtpopulation) wurden schwerwiegende UEs berichtet (Übelkeit, Hypotension, Urtikaria, Juckreiz). Die Ereignisse standen im kausalen Zusammenhang mit der FCM-Behandlung und die Patientin erholte sich komplett.

ZUSAMMENFASSUNG

- Die Behandlung mit Eisencarboxymaltose bei Patientinnen mit Eisenmangel oder Eisenmangelanämie gynäkologischer Ursache führte zu einer Symptomverbesserung und Normalisierung von Hb-Wert und Eisenstatus.
- Der vornehmliche Behandlungsgrund war, eine schnelle Symptomverbesserung zu erreichen, gefolgt von Unverträglichkeit bzw. Unwirksamkeit von oralem Eisen.
- Etwa die Hälfte aller Patientinnen wurde in den 6 Monaten vor Therapiebeginn wegen der Eisenmangel/-anämie behandelt. Wenn, dann erhielten sie orale Eisenpräparate.
- Unabhängig von der Grunderkrankung wurden durchschnittlich 800 mg Eisen pro Patientin appliziert.
- Die Resultate dieser Studie bestätigen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eisencarboxymaltose aus kontrollierten, klinischen Studien.