

Intravenöse oder orale Eisensubstitution bei anämischen Nierenkranken?

Ergebnisse der FIND-CKD-Studie

Die optimale Art der Eisentherapie für Patienten mit nicht dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung ist nicht bekannt. Die FIND-CKD-Studie untersuchte, wie effektiv und sicher die Therapie mit intravenös applizierter Eisencarboxymaltose im Vergleich zur oralen Eisengabe bei diesen Patienten ist.

Nephrology Dialysis Transplantation

In den vergangenen 25 Jahren waren erythropoiesestimulierende Agenzien (ESA) eine wichtige Option im Anämie-management von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD). Bluttransfusionen wurden nur bei dringendem klinischem Bedarf verabreicht oder wenn ESA versagten. ESA erwiesen sich in diesem Setting als hoch effektiv. Jedoch haben grosse randomisierte, kontrollierte Studien mit dialysepflichtigen und nicht dialysepflichtigen Patienten gezeigt, dass Versuche, den Hämoglobinwert (Hb) mit ESA zu normalisieren, im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse oder Mortalität keinen Nutzen bringen, sondern mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, venöse Thromboembolien und möglicherweise Tod assoziiert sind.

Sekundäre Analysen dieser Studien haben ergeben, dass diese Risiken insbesondere bei Patienten bestehen können, die auf hoch dosierte ESA nicht so gut ansprechen. In der Folge gingen die Verschreibungen und die ESA-Dosierungen zurück, die Anzahl der Bluttransfusionen nahm dagegen zu. Da Eisenmangel ein wichtiger Grund für ein schlechtes Ansprechen auf ESA ist, stieg der Einsatz der Eisentherapie bei CKD-Patienten signifikant an. Bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten mit Anämie und/oder Eisendefizit wird jedoch die intravenöse Eisentherapie sehr viel seltener eingesetzt als bei Dialysepatienten.

Bei Hämodialysepatienten konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Eisengabe im Hinblick auf den Ausgleich der Eisendepletion, die Verbesserung der Hb-Werte und die Reduktion der erforderlichen ESA-Dosierungen signifikant effektiver ist als die orale Eisentherapie. Bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten ist die Evidenzlage hinsichtlich der optimalen Eisentherapie inadäquat, und es wurde mehrfach darauf hingewiesen, dass weitere klinische Studien mit nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten und längerer Nachbeobachtungszeit erforderlich sind.

Die Studie FIND-CKD (Ferinject® assessment in patients with Iron deficiency anaemia and Non-Dialysis-dependent Chronic Kidney Disease) untersuchte die Sicherheit und die Wirksamkeit von intravenös verabreichter Eisencarboxymaltose (FCM) gegenüber oral verabreichtem Eisen. Verglichen wurde, ob

und in welchem Umfang die beiden Behandlungsschemata den Einsatz von ESA oder anderen Anämietherapieoptionen bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten mit Anämie und Eisenmangel verzögern und/oder reduzieren können.

Eisencarboxymaltose intravenös versus orale Eisengabe

626 Patienten mit nicht dialysepflichtiger CKD, Anämie und Eisenmangel, die keine ESA-Therapie erhielten, nahmen an der FIND-CKD-Studie teil. Es handelte sich um eine randomisierte, offene, prospektive Multizenterstudie mit einer Dauer von 56 Wochen. Die Patienten wurden im 1:1:2-Design randomisiert folgenden Therapiearmen zugeführt:

- ❖ Gruppe 1 erhielt initial 1000 mg FCM intravenös verabreicht; anschliessend wurde die FCM-Dosis angepasst, sodass ein Ferritinwert von 400 bis 600 µg/l erreicht wurde.
- ❖ Gruppe 2 bekam zunächst 200 mg FCM intravenös; im weiteren Verlauf wurde die Dosis so adjustiert, dass ein Ferritinwert von 100 bis 200 µg/l erzielt wurde.
- ❖ In Gruppe 3 erfolgte eine orale Eisentherapie.

Primärer Endpunkt waren die Zeit bis zum Beginn einer anderen Anämietherapie (ESA, andere Eisentherapie oder Bluttransfusion) oder Hämoglobinwerte, die bei zwei konsekutiven Messungen in den Wochen 8 bis 52 unter 10 g/dl lagen.

FCM-Therapie mit höheren Ferritinzielwerten ist oraler Eisentherapie überlegen

Der primäre Endpunkt wurde von 36 Patienten (23,5%) erreicht, die auf hohe Ferritinwerte eingestellt waren, ebenso von 49 Patienten (32,2%), bei denen niedrigere Ferritinwerte angestrebt worden waren, sowie von 98 Patienten (31,8%), die eine orale Eisentherapie erhielten (Hazard-Ratio [HR]: 0,65; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,44–0,95; p = 0,026 für die FCM-Gruppe mit den hohen Ferritinzielwerten im Vergleich zur Gruppe mit der oralen Eisentherapie).

Die Hb-Zunahme war in der FCM-Gruppe mit den hohen Ferritinwerten grösser als unter oraler Eisentherapie

MERKSÄTZE

- ❖ Intravenös applizierte Eisencarboxymaltose (FCM) führte in der vorliegenden Studie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, Anämie und Eisenmangel im Vergleich zu oral verabreichtem Eisen zu einem rascheren hämatologischen Ansprechen und trug dazu bei, zusätzliche Anämietherapien zu reduzieren.
- ❖ Das Anämie-management lässt sich verbessern, wenn mit der intravenösen FCM-Therapie höhere Ferritinpiegel (400–600 µg/l) angestrebt werden.

($p = 0,014$). Ebenso erzielte ein höherer Anteil an Patienten aus der FCM-Gruppe mit den hohen Ferritinwerten im Vergleich zur Gruppe mit oraler Eisentherapie eine Hb-Zunahme von ≥ 1 g/dl (HR: 2,04; 95%-KI: 1,52–2,72; $p < 0,001$).

Die Raten an unerwünschten Ereignissen und an schweren unerwünschten Ereignissen waren in allen drei Gruppen vergleichbar. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den beiden FCM-Gruppen waren periphere Ödeme, Hypertonie, Harnwegsinfekte und Rückenschmerzen. In der Gruppe mit oraler Eisentherapie wurde am häufigsten über Diarrhö, Obstipation, Hypertonie und periphere Ödeme berichtet.

Schnelle Anämiekorrektur

Verglichen mit der oralen Eisentherapie führte die intravenöse FCM-Gabe, die auf Ferritinwerte von 400 bis 600 $\mu\text{g/l}$ abzielte, rasch und anhaltend zu einer Hb-Korrektur und zu einem verzögerten/verringerten Bedarf an weiteren Anämiebehandlungen inklusive ESA, fassen die Studienautoren zusammen. In der FIND-CKD-Studie wurde keine renale Toxizität beobachtet, ebenso gab es keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer beziehungsweise infektiöser Ereignisse. ❖

Andrea Wülker

Quelle: Macdougall I et al.: FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2075–2084.

Interessenlage: Die vorliegende Arbeit wurde von Vifor Pharma, Glattbrugg/Schweiz, unterstützt. Einige der Autoren geben Verbindungen zu verschiedenen Pharmaunternehmen an.