

Sonderdruck

Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Eisen-Langzeit-Therapie bei schwangeren Frauen
(Hanusch et. al. gyne 2017 (38), Heft 5)

Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil einer Eisen-Langzeittherapie an schwangeren Frauen mit Eisenmangel mit Vergleich einer flüssigen und festen Darreichungsform

C.A. Hanusch¹, H. Albert², U. Mautner², H. Stammer³, N. Gmeinwieser³

¹Onkologische Tagesklinik und Studienzentrale, Rotkreuzklinikum München, München

²SALUS Haus Dr. med. Otto Greither Nachf. GmbH & Co. KG, Bruckmühl

³PHARMALOG Institut für klinische Forschung GmbH, München

Eisen ist für Menschen ein lebenswichtiges Spurenelement. Es ist sowohl für die Synthese von Hämoglobin in Erythrozyten und Myoglobin in Myozyten notwendig, als auch um die Funktion zahlreicher eisenabhängiger Enzyme zu gewährleisten [1–3].

Während einer Schwangerschaft steigt der Eisenbedarf. Da reine Ernährungsmaßnahmen für eine ausreichende Eisenversorgung möglicherweise unzureichend sind, können schwangere Frauen einen Eisenmangel entwickeln. Dieser kann wiederum aufgrund einer Abnahme des Hämoglobins zu einer Anämie führen [4–6]. Laut der Mutterschaftsrichtlinien ist der Schwellenwert für eine Eisenmangelanämie bei schwangeren Frauen ein Hämoglobinwert von unter 11,2 g/dl [7].

Eisenmangel während der Schwangerschaft wird in der Regel durch orale Anwendung von Eisenpräparaten in täglichen Dosen von 30 bis 50 mg behandelt.

Ein gut kontrollierter Eisenstatus ist Voraussetzung für eine gesunde Schwangerschaft, eine normale Entwicklung des Fötus und die Entwicklung des Neugeborenen. Es liegen jedoch keine zuverlässigen prospektiven Daten zur Eisen substitution bei schwangeren Frauen mit diagnostiziertem Eisenmangel vor und die Behandlung durch Gynäkologen ist rein empirisch. Aus Berichten von Frauen, Gynäkologen und Hebammen kann abgeleitet werden, dass die Aufnahme von 3 x 15 ml pro Tag (entsprechend 36,8 mg Eisen) als vorteilhaft für einen gesunden Eisenstatus angesehen werden kann.

Eisenpräparate in flüssiger und fester (Kapseln) Form sind in Deutschland weit verbreitet und seit Jahren zugelassen.

Ziel der vorliegenden Studie

Diese Studie wurde als prospektive Pilotstudie konzipiert, um zu untersuchen, ob

- die Wirksamkeit beider Eisenpräparate im Schwangerschaftsverlauf zufrieden-

stellend ist und ob es potentielle Unterschiede im Wirksamkeitsprofil gibt, und

- die nachgewiesenen therapeutischen Effekte die Initiierung einer größeren konfirmatorischen Studie rechtfertigen.

Material und Methoden Studiendesign

Die Studie wurde als multizentrische, randomisierte, prospektive, offene, aktiv kontrollierte Pilotstudie mit schwangeren Frauen durchgeführt, bei denen ein Eisenmangel in Schwangerschaftswoche (SSW) 20 bis 28 mit einem Hb-Wert von $\geq 9,5$ g/dl und $\leq 11,2$ g/dl und einem Ferritin-Wert von < 20 $\mu\text{g/l}$ während der Screeningvisite bestand.

Studienpopulation und Dosis

Durchgeführt wurde die Studie in gynäkologischen Praxen und Klinikambulanzen in Deutschland. Es wurden 26 Patientinnen (13 pro Gruppe) in die Studie aufgenommen.

Voraussetzungen für die Studienteilnahme waren u. a. folgende Kriterien:

- Patientin ≥ 18 Jahre mit bestätigter Ein-Kind-Schwangerschaft, SSW 20–28
 - Diagnostizierter Eisenmangel, Hb-Wert $\geq 9,5$ g/dL und $\leq 11,2$ g/dL und Ferritin-Wert < 20 μ g/L an der Screeningvisite
 - Unterzeichnete Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme
- Patientinnen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn sie u. a. folgende Kriterien erfüllten:
- Nicht schwangerschaftsbezogener Eisenmangel
 - Nicht durch Eisenmangel verursachte Anämie
 - Unzulässige Begleittherapien (z. B. andere Eisenpräparate als die Studienmedikation)
 - Bluttransfusionen und/oder Blut oder Plasmaspende innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn

Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit der flüssigen oder festen Darreichungsform randomisiert zugeordnet. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform nicht möglich.

Die Dosierung beider Produkte erfolgte gemäß Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels. Dies führte zu einem leichten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Einnahme von Eisen(II)-Ionen pro Tag.

- Flüssige Darreichungsform (Floradix® mit Eisen): „Fe II flüssig“ 3x 15 ml = 36,8 mg Eisen (II) Ionen
- Feste Darreichungsform (ferro sanol® duodenal mite 50 mg): „Fe II fest“, 1 Kapsel = 50,0 mg Eisen (II) Ionen

Die Behandlung mit den Eisenpräparaten begann nach Messung der Baselinewerte an Woche 0 und wurde bis zur Entbindung fortgeführt.

Beurteilungskriterien

Im Studienverlauf wurden der Hb-Wert und weitere Eisenstatusmarker (Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung und löslicher Transferrinrezeptor)

	Fe II flüssig	Fe II fest	Differenz des absoluten Hämoglobinanstiegs zwischen den Behandlungsgruppen
Zeit (Woche)	Hämoglobin [g/dl]: Mittelwert \pm SD (N*)		p-Wert
-1 to -2 (Screening)	10,8 \pm 0,4 (12)	10,6 \pm 0,5 (12)	–
0 (Baseline)	10,8 \pm 1,1 (12)	10,6 \pm 0,7 (12)	–
4	11,6 \pm 0,7 (12)	10,9 \pm 0,8 (12)	0,0354
6	11,8 \pm 0,6 (12)	11,0 \pm 0,8 (12)	0,0088
8	12,3 \pm 0,9 (12)	11,1 \pm 1,0 (12)	0,0062
10	12,3 \pm 0,7 (11)	11,5 \pm 0,9 (11)	0,0262
12	12,6 \pm 0,6 (11)	11,8 \pm 1,1 (9)	0,0953
14	13,4 \pm 0,7 (5)	11,8 \pm 1,3 (3)	NA
Nach Entbindung	13,5 \pm 0,9 (10)	13,1 \pm 0,8 (10)	–

Tab. 1: Hämoglobinmittelwerte im Zeitverlauf und Differenzen des absoluten Hämoglobinanstiegs zwischen den Behandlungsgruppen

* N=Anzahl der validen (nicht fehlenden) Beobachtungen; SD=Standardabweichung; NA=Nicht ausgewertet (weniger als 50 % der Patientinnen pro Gruppe); Signifikante p-Werte wurden hervorgehoben.

zu folgenden Zeitpunkten in einem Zentrallabor gemessen: Screening-Visite (1 bis 2 Wochen vor der Baseline-Visite), Baseline-Visite (Woche 0) und nach 4, 6, 8, 10, 12 und 14 Wochen sowie 6 bis 8 Wochen nach der Entbindung, wobei der Zeitraum nach der Entbindung nicht im Fokus der Studie stand. Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Untersuchung evaluiert.

Endpunkte, Fallzahl und statistische Methoden

Der primäre Endpunkt der Wirksamkeit war als Änderung des Hämoglobinmittelwerts über die Behandlungsdauer bis nach der Entbindung definiert. Für die Berechnung wurde ein individueller zweiseitiger t-Test für jeden Zeitpunkt vor Entbindung herangezogen. Für die jeweiligen Differenzen wurden auch die entsprechenden prozentualen Veränderungen dargestellt.

Die Stichprobengröße wurde unter Annahme eines Baseline-Hämoglobinwerts von etwa 10 g/dl bei einer Standardabweichung von 1,5 g/dl, einer erwarteten Änderung um 1 g/dl gegenüber Baseline, einer Power von 80 % und einer Typ-I-Fehlerrate von 5 % (zweiseitig) berechnet. Dies resultiert in einer Stichprobengröße von 18

auswertbaren Patientinnen pro Gruppe. Wegen Rekrutierungsproblemen konnte die Fallzahl zwar nicht erreicht werden, jedoch waren die Annahmen bei der Fallzahlschätzung konservativer als erwartet, so dass die Fallzahl für die Zielerreichung der Studie sehr gut ausreichte.

Ferner wurden die Differenzen der absoluten Änderung des Hb-Werts zwischen den beiden Darreichungsformen im Vergleich zu Baselinemittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) für die Zeitintervalle von 4, 6, 8, 10, 12 und 14 Wochen nach Baseline berechnet. Hierbei wurde Baseline als Kovariate und Behandlung als Fixed Effect verwendet.

Die gleichen Analysen wie für Hämoglobin wurden auch für die weiteren Eisenstatusmarker durchgeführt. Die oben genannten Berechnungen wurden nicht für Visiten mit weniger als 50 % der Patienten pro Gruppe durchgeführt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Signifikanzniveaus wurden auf eine Typ I-Fehlerrate von 5 % (zweiseitig) gesetzt. Da dies eine Pilotstudie ist, wurden die p-Werte deskriptiv für Erklärungszwecke benutzt und daher keine Anpassungen für die Anzahl der Tests durchgeführt.

Hämoglobin (g/dl)	Fe II flüssig		Fe II fest	
Änderung im Vergleich zu Baseline an	Differenz ± SD (p-Wert)	%	Differenz ± SD (p-Wert)	%
Woche 4	0,73 ± 0,71 (0,0045)	6,8	0,30 ± 0,59 (0,1055)	2,8
Woche 6	0,92 ± 0,77 (0,0017)	8,5	0,40 ± 0,54 (0,0272)	3,8
Woche 8	1,44 ± 0,99 (0,0004)	13,3	0,49 ± 0,80 (0,0577)	4,6
Woche 10	1,45 ± 0,92 (0,0004)	13,3	0,85 ± 0,71 (0,0027)	8,0
Woche 12	1,72 ± 1,35 (0,0018)	15,9	1,27 ± 0,84 (0,0019)	12,0

Tab. 2: Unterschiede zu Baseline inkl. Standardabweichungen (SD), p-Werte (t-Test, signifikante Werte hervorgehoben) und prozentuale Änderungen der Hämoglobinwerte im Zeitverlauf nach Darreichungsform

	Fe II flüssig	Fe II fest	Differenzen des absoluten Ferritinanstiegs zwischen den Behandlungsgruppen
Zeit (Woche)	Ferritin [ng/ml]: Mittelwert ± SD (N*)		p-Wert
-1 to -2 (Screening)	8,4 ± 2,9 (12)	10,6 ± 11,2 (12)	–
0 (Baseline)	11,2 ± 11,9 (12)	10,4 ± 9,5 (12)	–
4	16,3 ± 10,9 (12)	11,3 ± 4,9 (12)	0,0339
6	18,5 ± 13,1 (12)	11,8 ± 6,4 (12)	0,0422
8	20,0 ± 11,9 (12)	11,7 ± 5,8 (12)	0,0243
10	22,4 ± 15,5 (12)	14,0 ± 6,6 (11)	0,0625
12	23,0 ± 11,6 (11)	15,3 ± 7,6 (9)	0,0542
14	24,4 ± 13,8 (5)	10,6 ± 5,2 (3)	NA
Nach Entbindung	48,2 ± 44,0 (10)	32,8 ± 19,7 (10)	–

Tab. 3: Ferritinmittelwerte im Zeitverlauf und Differenz des absoluten Ferritinanstiegs zwischen den Behandlungsgruppen

* N=Anzahl der validen (nicht fehlenden) Beobachtungen; SD=Standardabweichung; NA=Nicht ausgewertet (weniger als 50% der Patientinnen pro Gruppe); Signifikante p-Werte hervorgehoben.

Ergebnisse

Patientendisposition und Behandlungsdauer

26 für eine Studienteilnahme geeignete Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Zwei Patientinnen in jeder Gruppe beendeten die Studienteilnahme vorzeitig. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 13,3 ± 3,9 Wochen für die flüssige und 12,1 ± 3,9 Wochen für die feste Form. Es gab in beiden Studiengruppen keine schwerwiegenden, jedoch kleinere nicht relevante Verstöße gegen das Behandlungskonzept.

Demographie und Baseline-Charakteristika

Im Mittel lag das Alter der Patientinnen bei 33 Jahren, die Körpergröße

bei 165 cm, das Gewicht bei 66,5 kg und der BMI bei 24,4 kg/m² ohne nennenswerte Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Wirksamkeitsergebnisse

Hämoglobin

Der mittlere Hämoglobinwert über die Zeit erhöhte sich in beiden Behandlungsgruppen, sie waren bei der flüssigen im Vergleich zur festen Darreichungsform an allen Visiten nach der Baseline-Untersuchung höher.

Die Berechnung der Unterschiede zwischen den Behandlungen (absolute Werte in g/dl) mittels ANCOVA zeigte einen stärkeren Anstieg des Hämoglobinwertes bei der flüssigen im Vergleich zur festen Form. Der Unterschied war nach Behandlungswoche 4, 6, 8 und 10 zugunsten der

Testgruppe signifikant (► Tab. 1 und ► Abb. 1).

Der Anstieg des Hämoglobinwertes war bei der Darreichungsform Saft nach 4, 6, 8, 10 und 12 Behandlungswochen im t-Test signifikant, bei der Darreichungsform Kapseln jedoch erst nach 6, 10 und 12 Wochen. Der erste signifikante Anstieg konnte bei der flüssigen Darreichungsform somit deutlich früher beobachtet werden. Es wurde eine Zunahme von 0,73 g/dl (6,8 %) bzw. 0,92 g/dl (8,5 %) nach 4 bzw. 6 Behandlungswochen für die flüssige Form gemessen, vergleichbare Änderungen von 0,49 g/dl (4,6 %) bzw. 0,85 g/dl (8,0 %) bei der festen Darreichungsform jedoch erst nach 8 bzw. 10 Behandlungswochen. Dies entspricht einer Verzögerung von mehr als 4 Wochen ab Baseline beim Vergleich der festen mit der flüssigen Darreichungsform. Zudem waren bei der Anwendung des Saftes alle p-Werte der Hb-Wert-Änderungen an den gemessenen Zeitpunkten deutlich niedriger im Vergleich zur Kapsel-Anwendung.

Obwohl nur 12 Patientinnen pro Untersuchungsgruppe in die Analyse eingeschlossen werden konnten, wurde der beschriebene signifikante Anstieg zu diesen Zeitpunkten in beiden Behandlungsarmen erreicht, da der mittlere Hb-Wert-Anstieg nach 8, 10 und 12 Wochen nach der Baseline-Untersuchung bei der flüssigen Darreichungsform höher und die Standardabweichung viel geringer war als dies gemäß Fallzahlschätzung erwartet werden konnte. Beide Faktoren konnte die geringere Anzahl an Patientinnen mit verfügbaren Daten für die Tests kompensieren (► Tab. 2).

Ferritin

Die Ferritin-Mittelwerte stiegen für beide Behandlungen im Laufe der Studie an. Bei der flüssigen Darreichungsform erfolgte dies jedoch viel stärker als bei der festen. Sie erhöhten sich bei der Gruppe mit der Darreichungsform Saft von 11,2 ng/ml an der Baseline-Untersuchung auf 20,0 ng/ml an

Woche 8 und schließlich auf 48,2 ng/ml an der letzten Visite. In der Gruppe mit der Darreichungsform Kapseln konnte ein Anstieg erst später beobachtet werden. Zudem war dieser weniger ausgeprägt. Der Ferritin-Wert nahm von 10,6 ng/ml an der Baseline-Untersuchung über 11,7 ng/ml an Woche 8 auf 32,8 ng/ml nach der Entbindung zu. (►Tab. 3 und ►Abb. 2)

Ein Vergleich der Änderung der Ferritinwerte (absolute Werte in ng/ml) zwischen den beiden Behandlungen mittels ANCOVA zeigte signifikante Ergebnisse nach 4, 6 und 8 Wochen zugunsten der flüssigen Darreichungsform. An Woche 10 und 12 konnte eine Signifikanz für den Saft nur knapp nicht erreicht werden (►Tab. 3).

Die Änderung von Ferritin (in Prozent) im Vergleich zu Baseline zeigte bei der flüssigen Darreichungsform an allen Zeitpunkten vor der Entbindung im t-Test einen signifikanten Anstieg (5,09 ng/ml bis 11,28 ng/ml bzw. 45,4 % bis 100,6 %), wohingegen bei der Kapseleinnahme keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden konnten (0,90 ng/ml bis 3,59 ng/ml bzw. 8,6 % bis 34,4 %) (►Tab. 4).

Transferrin

Die Transferrin-Mittelwerte zeigten in beiden Behandlungsgruppen an den Visiten vor der Entbindung keine deutliche Tendenz (Fe II flüssig: 3,63 bis 3,91 g/l; Fe II fest: 3,67 bis 4,00 g/l). Nach der Entbindung gab es einen beträchtlichen und vergleichbaren Abfall in beiden Gruppen. Die prozentuale Änderung des Transferrins vom Baseline-Wert ergab für beide Behandlungsgruppen keine offensichtlichen Unterschiede. Auch mittels ANCOVA ergaben sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede hinsichtlich der Änderung der Transferrin-Absolutwerte.

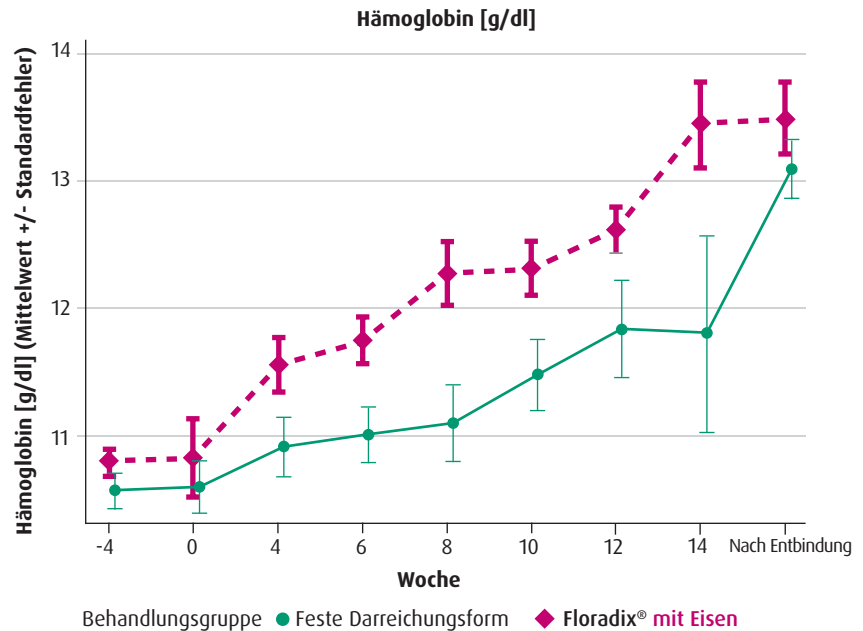


Abb. 1: Hämoglobinwerte nach Behandlungsgruppe im Zeitverlauf

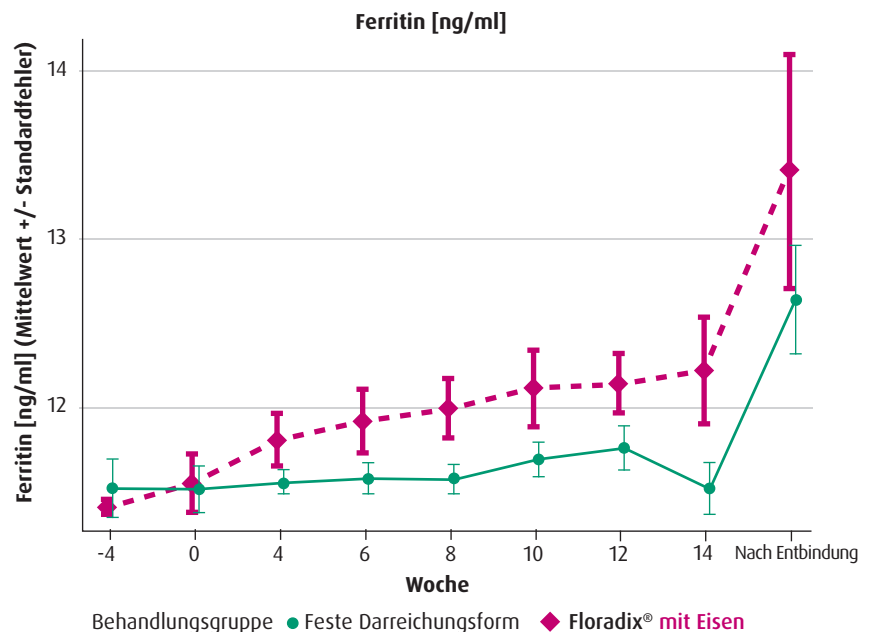


Abb. 2: Ferritinwerte nach Behandlungsgruppe im Zeitverlauf

Transferrinsättigung

Die Mittelwerte der Transferrinsättigung erhöhten sich innerhalb von 4 Wochen Eisensupplementation in beiden Behandlungsgruppen. An

den Wochen 8, 10 und 12 blieb die Transferrinsättigung bei der flüssigen Formulierung stabil, wohingegen die Sättigung in der Gruppe, die die Kapseln einnahm, abfiel. Für beide

Ferritin (ng/ml)	Fe II flüssig		Fe II fest	
	Differenz ± SD (p-Wert)	%	Differenz ± SD (p-Wert)	%
Änderung im Vergleich zu Baseline an				
Woche 4	5,09 ± 5,78 (0,0111)	45,4	0,90 ± 6,21 (0,6256)	8,6
Woche 6	7,28 ± 6,33 (0,0021)	64,9	1,37 ± 8,39 (0,5837)	13,1
Woche 8	8,78 ± 10,68 (0,0158)	78,3	1,28 ± 8,29 (0,6048)	12,2
Woche 10	11,17 ± 10,69 (0,0040)	99,6	3,00 ± 10,21 (0,3526)	28,8
Woche 12	11,28 ± 8,96 (0,0019)	100,6	3,59 ± 10,72 (0,3447)	34,4

Tab. 4: Unterschiede zu Baseline inkl. Standardabweichungen (SD), p-Werten (t-Test, signifikante Werte hervorgehoben) und prozentuale Änderungen der Ferritinwerte im Zeitverlauf nach Darreichungsform

Behandlungsgruppen wurden nach 14 Wochen und nach der Entbindung vergleichbare Werte errechnet. Die prozentuale Änderung der Transferrinsättigung mittels t-Test zeigte in beiden Behandlungsgruppen einen starken und signifikanten Anstieg an allen Visiten im Vergleich zu Baseline. Ein Vergleich der Änderungen der Transferrinsättigung (Absolutwerte) zwischen beiden Behandlungen mittels ANCOVA zeigte nach 12 Wochen ein signifikantes Ergebnis zugunsten der flüssigen Darreichungsform.

Löslicher Transferrinrezeptor

Der Mittelwert der löslichen Transferrin-Rezeptorkonzentration verringerte sich unter Anwendung der flüssigen Darreichungsform stetig. Im Vergleich dazu starteten Patientinnen mit der festen Darreichungsform mit einem niedrigeren Ausgangswert, der sich unter der Behandlung nur wenig änderte. Die prozentuale Abnahme der löslichen Transferrin-Rezeptorkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert betrug bei der flüssigen Form zwischen 11,1 % und 33,3 % und war an Woche 4 signifikant. Alle folgenden Zeitpunkte zeigten eine klare Tendenz zur Abnahme, waren jedoch knapp nicht signifikant. Bei der festen Dosierform konnte keine eindeutige Veränderung beobachtet werden. Die Unterschiede zwischen den Behandlungen bezüglich der Änderung der löslichen Transferrin-Rezeptorkonzentration (absolute Werte in mg/l) mittels ANCOVA zeigten ein signifikantes Ergebnis an Woche 8 und 10 zugunsten der flüssigen Darreichungsform. An Woche 4, 6 und 12 hingegen wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt.

Sicherheitsergebnisse

Bei 3 Patientinnen kam es insgesamt zu 3 nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen (sekundäre Hämochromatose und Bauchschmerzen bei der flüssigen und Verstopfung bei der festen Darreichungsform), die bis zum Studienende ohne Folgeerscheinungen abgeklungen waren. Aufgrund der sekundären Hämochromatose wurde die Behandlung bei der Patientin vorzeitig abgebrochen.

Diskussion

In der vorliegenden klinischen Studie an schwangeren Frauen mit Eisenmangel wurde ein flüssiges, niedriger dosiertes Eisenpräparat (36,8 mg Fe(II)/d; Floradix® mit Eisen), basierend auf einer pflanzlichen Matrix, mit einem festen, höher dosierten Eisenpräparat (50 mg Fe(II)/d; ferrosanol® duodenal mit 50 mg) miteinander verglichen. Vor allem hinsichtlich Hämoglobin und Ferritin wird bei der flüssigen Darreichungsform eine frühere und deutliche Verbesserung der Anämie als bei der festen Darreichungsform beobachtet. Transferrin, Transferrin-Sättigung und der lösliche Transferrinrezeptor zeigen die Wirkung der Eisenzufuhr in unterschiedlichem Ausmaß an.

Die durchschnittliche Supplementation mit Eisen war bei Anwendung des Saftes im Vergleich zu den Kapseln etwa 1 Woche länger. Dieser Unterschied ist im Wesentlichen auf den vorzeitigen Studienabbruch einer Patientin in der zweiten Behandlungswoche (also noch vor dem ersten Zeitpunkt zur Untersuchung der Wirk-

samkeit) wegen mangelnder Compliance zurückzuführen. Somit kann angenommen werden, dass die Behandlungsdauer von Patienten, die in die Wirksamkeitsanalyse eingingen, in beiden Gruppen gleich ist. Ferner gab es bei der Behandlungcompliance nur kleinere, unwesentliche Verstöße.

Da die meisten Schwangeren in der täglichen Praxis Eisenpräparate prophylaktisch verordnet bekommen und somit die Einschlusskriterien nicht erfüllen, konnte die Rekrutierung der geplanten Patientenzahl nicht erreicht werden. Da der Anstieg des Hämoglobins jenseits von 4 Behandlungswochen jedoch höher und die Schwankungen in den Daten viel niedriger waren als gemäß Fallzahlschätzung erwartet, konnten auch mit dieser begrenzten Anzahl von Patientinnen signifikante Ergebnisse erzielt werden. Darüber hinaus erzielte die flüssige im Vergleich zur festen Darreichungsform einen signifikant stärkeren Anstieg von Hämoglobin nach 4, 6, 8 und 10 Wochen nach der Baseline-Untersuchung. Vergleichbare Ergebnisse wurden für Ferritin erhalten. Beide sind die entscheidenden Parameter, die auf ein ausreichendes Sauerstofftransportsystem und Eisendepot hinweisen. Da die Absorption von oral aufgenommenem Eisen im Dünndarm begrenzt ist, ist die 3 mal tägliche Einnahme von Eisen wahrscheinlich effizienter als die einmalige Zufuhr und kann zu einem schnelleren und früheren Anstieg der gemessenen Parameter führen. Zusätzlich könnte die spezifische Zusammensetzung der Kräuterzusätze in der untersuchten flüssigen Form Einfluss auf eine bessere Eisenabsorption haben.

Nichtsdestotrotz wird empfohlen, die Ergebnisse in einer größeren klinischen Prüfung mit mehr Studienzentren und Patientinnen zu bestätigen. Zusätzlich könnte das offene Studiendesign Einfluss auf die Ergebnisse haben. Eine Verblindung ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen nicht möglich. Eine Nebenwirkungsrate von ca. 10 % bei einer Langzeitbehandlung über 3 Monate deutet auf ein günstiges Sicher-

heitsprofil oraler Eisenpräparate hin, vor allem weil alle Nebenwirkungen nicht schwerwiegend waren.

Folgerung für die klinische Praxis

Aus den Daten dieser kontrollierten klinischen Studie kann gefolgert werden, dass die orale Eisensupplementation vorzugsweise in einer flüssigen Form mit 3-mal täglicher Anwendung wirksam ist und als Prophylaxe und Behandlung von leichter bis mäßiger Eisenmangelanämie während der Schwangerschaft empfohlen werden kann.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Eisen-Langzeit-Therapie bei schwangeren Frauen. Vergleich einer flüssigen (Floradix® mit Eisen) mit einer festen Darreichungsform (ferro sanol® duodenal mite 50 mg). **Studiendesign:** randomisierte, prospektive, offene, kontrollierte klinische Prüfung. **Methoden:** Schwangere Frauen (SSW 20 bis 28) mit einem Hämoglobin-Wert (Hb-Wert) $\geq 9,5$ g/dl und $\leq 11,2$ g/dl sowie einem Ferritin-Wert < 20 μ g/l nahmen bis zur Entbindung täglich entweder 3-mal einen Saft (entspricht 36,8 mg Eisen (II)) oder 1 Kapsel (entspricht 50 mg Eisen (II)). Der Hb-Wert und weitere Marker des Eisenstatus (Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung und löslicher Transferrin-Rezeptor) wurden 4, 8, 10, 12 und 14 Wochen nach Therapiebeginn und nach der Entbindung bestimmt.

Ergebnisse: Ein Hb-Wert-Anstieg wurde in beiden Gruppen beobachtet, in der Gruppe mit der Anwendung in der Darreichungsform Saft stieg der Hb-Wert nach 8 Wochen von 10,8 g/dl auf 12,3 g/dl ($p = 0,0004$) und auf 13,5 g/dl nach der Entbindung ($p=0,0018$), in der Gruppe mit der Darreichungsform Kapsel von 10,6 g/dl auf 11,1 g/dl nach 8 Wochen ($p = 0,0577$) und auf 13,1 g/dl nach der Entbindung ($p=0,0019$). Die Unterschiede zwischen beiden Behandlungen waren 4, 6, 8 und 10 Wochen nach Beginn der Eisensubstitution signifikant zugunsten des Saftes (p Werte zwischen 0,004 und 0,045). Bei 11,5 % der Patienten traten Nebenwirkungen während der Eisen-Langzeittherapie auf, die jedoch alle nicht schwerwiegend waren.

Schlussfolgerung: Beide Eisenpräparate waren wirksam, allerdings erwies sich die Eisensubstitution bei der Langzeittherapie von schwangeren Frauen mit Eisenmangel mit einer flüssigen Darreichungsform (Floradix® mit Eisen) im Vergleich zur festen Darreichungsform (ferro sanol® duodenal mite 50 mg) trotz geringerer Tagesdosis als deutlich wirksamer im Hinblick auf einen früheren und höheren Hb-Wert-Anstieg. Die orale Eisen-Langzeittherapie war allgemein gut verträglich.

Literatur:

1. FAO/WHO: Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation, Bangkok, 21-30 Sep 1998, Rome; WHO, Geneva, 2004, 246-278
2. Schümann K and Weiss G in Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoff. (ed. Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K) Georg Thieme Verlag 2002: 127-147
3. Brunner A et al., Randomised study of cognitive effects on iron supplementation in nonanemic iron-deficient adolescent girls. Lancet 1996; 348: 992-996
4. Makrides M, Crowther C.A., Gibson R.A., Gibson R.S., Skeaff C.M., Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial, Am J Clin Nutr 2003; 78: 145-153
5. Aggett P. Iron and women in the reproductive years: In: The British Nutrition Foundation's Task Force, ed. Iron: nutritional and physiological significance. 1st ed. London: Chapman and Hall, 1995: 110-118
6. Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain During Pregnancy, Subcommittee on Dietary Intake and Nutrient Supplements During Pregnancy, Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Iron nutrition during pregnancy. In: Nutrition and Pregnancy: part I, weight gain, and part II, nutrient supplements. 1st ed. Washington, DC: National Academy Press, 1990: 272-298
7. <http://www.g-ba.de/information/richtlinien/19/>