

Aus den Kliniken für  
Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin –  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. M. Böhm  
und  
Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten –  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. D. Fliser  
des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg

**Inzidenz der Hypophosphatämie  
nach intravenöser Eisensubstitution mittels Eisen Carboxymaltose  
und Eisen Derisomaltose –  
Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten HOME aFers Studie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von  
Jonathan David Siegel  
geboren am 20.04.1997 in Berlin

Tag des Kolloquiums: 14.07.2022

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Gunnar Henrik Heine

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Boehm

**Fabio, Du verdienst es an erster Stelle dieser Arbeit genannt zu werden!**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Zusammenfassung .....</b>	<b>11</b>
<b>2. Summary .....</b>	<b>13</b>
<b>3. Einleitung .....</b>	<b>14</b>
3.1 Eisenmangelanämie - ein häufiges Krankheitsbild.....	14
3.2 Behandlung der Eisenmangelanämie .....	15
3.3 Die klinische Bedeutung der Hypophosphatämie.....	17
3.4 Fibroblast Growth Factor 23 – ein phosphaturisches Hormon .....	18
<b>4. Material und Methoden .....</b>	<b>19</b>
4.1 H0Me aFers Studie.....	19
4.1.1 Einschlusskriterien .....	21
4.1.2 Ausschlusskriterien .....	21
4.2 Studienablauf .....	23
4.3 Studienuntersuchungen.....	25
4.3.1 Labormessungen .....	27
4.3.2 Körperliche Untersuchung.....	29
4.3.3 Blutdruck und Herzfrequenz .....	29
4.3.4 Elektrokardiographie .....	30
4.3.4.1 12-Kanal EKG .....	30
4.3.4.2 24-Stunden EKG .....	31
4.3.5 Echokardiographie .....	31
4.3.6 Psychische Veränderungen.....	32
4.3.6.1 SF-36 („Short Form-36 Health Survey“) .....	32
4.3.6.2 MFI („Multidimensional Fatigue Inventory“) .....	33
4.3.6.3 SDS („Sheehan Disability Scale“).....	33
4.4 Statistik.....	34
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
5.1 Baselinecharakteristika.....	35

---

5.2	Veränderung der Parameter des Eisenstoffwechsels .....	39
5.3	Veränderungen der Parameter des Knochen- und Elektrolytstoffwechsels.....	40
5.4	Veränderung der Parameter von Echo- und Elektrokardiographie .....	51
5.5	Psychische Veränderungen.....	52
5.5.1	Veränderungen im SF-36.....	52
5.5.2	Veränderungen im MFI.....	55
5.5.3	Veränderungen im SDS .....	56
5.5.4	Zusammenfassung der Psychischen Veränderungen.....	58
5.6	Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) .....	58
5.7	Zusammenfassung Ergebnisse .....	62
<b>6.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>63</b>
6.1	Intravenöse Eisensubstitution bei Eisenmangelanämie .....	64
6.2	Hypophosphatämie als Fallberichte nach intravenöser Eisengabe .....	64
6.3	Hypophosphatämie nach intravenöser Eisengabe in klinischen Studien.....	65
6.4	Hypophosphatämie und FGF23.....	73
6.5	Klinische Implikationen der Hypophosphatämie.....	75
6.6	Konsequenz .....	77
6.7	Zusammenfassung, Limitationen und Ausblick.....	78
<b>7.</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>80</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>84</b>
<b>10.</b>	<b>Publikation .....</b>	<b>86</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>87</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick intravenöser, in Deutschland zugelassener Eisenpräparate .....	16
Tabelle 2: Studienziele HOME aFERS Studie.....	20
Tabelle 3: Überblick zu den einzelnen Studienuntersuchungen bei den Studienvisiten .....	26
Tabelle 4: Labormessungen zu den unterschiedlichen Studienvisiten .....	27
Tabelle 5: Baselinecharakteristik .....	36
Tabelle 6: Korrelation der Parameter des Eisenstoffwechsels mit den Parametern des Knochen- und Elektrolytstoffwechsels .....	38
Tabelle 7: Veränderung der Eisenparameter in der FCM Gruppe .....	39
Tabelle 8: Veränderung der Eisenparameter in der IIM Gruppe.....	39
Tabelle 9: Parameter des Eisen-, Knochen- und Elektrolytstoffwechsels zu den Zeitpunkten der vier Studienvisiten, unterteilt in zwei Behandlungsarme, wie auch die relativen Veränderungen der zwei Behandlungsarme zwischen den Kontrollvisiten und Baseline .....	42
Tabelle 10: Echo- und elektrokardiographische Parameter vor (V2) und nach (V4) Eisensubstitution .....	51
Tabelle 11: Vergleich der Ergebnisse im SF-36 zwischen den beiden Behandlungsarmen bei V2.....	53
Tabelle 12: Vergleich der absoluten Veränderungen der Ergebnisse im SF-36 von V2 zu V5 zwischen den beiden Behandlungsarmen .....	54
Tabelle 13: Vergleich der Ergebnisse im MFI zwischen den beiden Behandlungsarmen bei V2.....	55
Tabelle 14: Vergleich der absoluten Veränderungen der Ergebnisse im MFI von V2 zu V5 zwischen den beiden Behandlungsarmen .....	56
Tabelle 15: Vergleich der Ergebnisse im SDS zwischen den beiden Behandlungsarmen bei V2.....	57
Tabelle 16: Vergleich der absoluten Veränderungen der Ergebnisse im SDS von V2 zu V5 zwischen den beiden Behandlungsarmen .....	57
Tabelle 17: TEAEs unter Behandlung mit MedDRA Begriff .....	59
Tabelle 18: TEAEs unter Behandlung mit MedDRA Begriff und Beurteilung einer möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkung des Prüfpräparats .....	60
Tabelle 19: Überblick über Vergleichsstudien von Myles Wolf et. al. zu FCM mit einem weiteren intravenösen Eisenpräparat .....	66
Tabelle 20: Kategorien und Bedeutung des erzielten Punktwertes des SF-36.....	83

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Studie .....	24
Abbildung 2: Plasma Phosphat.....	44
Abbildung 3: Fraktionelle Phosphatausscheidung .....	44
Abbildung 4: intaktes FGF23 .....	45
Abbildung 5: Serum Fibroblast Growth Factor 23 c-terminal.....	45
Abbildung 6: Plasma Kalzium.....	46
Abbildung 7: Serum Parathormon.....	46
Abbildung 8: Serum 1,25-Dihydroxycholecalciferol.....	47
Abbildung 9: Serum 25-Hydroxycholecalciferol.....	47
Abbildung 10: Plasma Alkalische Phosphatase .....	48
Abbildung 11: Serum Heparin-25 .....	48
Abbildung 12: Serum Prokollagen Typ 1 N-terminal Propeptid .....	49
Abbildung 13: Urin Pyridinolin.....	49
Abbildung 14: Urin Desoxypyridinolin .....	50
Abbildung 15: Homöostase von Kalzium und Phosphat durch 1,25-DHC .....	74
Abbildung 16: Homöostase von Kalzium und Phosphat durch PTH.....	74

## Abkürzungsverzeichnis

ADHR	X-linked dominant hypophosphatemic rickets - autosomal dominant vererbte hypophosphatämische Rachitis
ALAT	Alanin Aminotransferase
ANOVA	Analysis of variance – Varianzanalyse
AP	Alkalische Phosphatase
APKN	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat Aminotransferase
ASE	American Society of Echocardiography
ATP	Adenosintriphosphat
β-HCG	β-Untereinheit humanes Choriongonadotropin
BMI	Body Mass Index
BNP	N-terminales Prohormon Brain Natriuretic Peptide
cFGF23	Fibroblast Growth Factor 23 c-terminal (inaktiv)
CKCs	Carboxyterminale Kollagen-Crosslinks
CKD	Chronik Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	Zentimeter
DEX	Eisen Dextran = Dextran®
dl	Deziliter
DPD	Desoxypyridinolin
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
E/e'	Diastolische linksventrikuläre Funktion
eGFR	Estimated glomerular filtration rate – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
FCM	Ferric carboxymaltose – Eisen Carboxymaltose = Ferinject®
FePi	Fractional excretion of phosphorus – fraktionelle Phosphatausscheidung
FER	Eisen Ferumoxytol = Rienso®
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin

---

HMED	Hochmolekulares Eisendextran
iFGF23	Fibroblast Growth Factor 23 intakt (aktiv)
IIM	Iron isomaltoside – Eisen Derisomaltose = MonoFer®
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities - Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHG	Milliliter Quecksilbersäule
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NMED	Niedrigmolekulares Eisendextran
p	Probability (Wahrscheinlichkeit)
pg	Pikogramm
PHQ-D	Patient Health Questionnaire (deutsche Version)
PINP	Prokollagen Typ I N Propeptid
PTH	Parathormon
PYD	Pyridinolin
RU	Relative units /relative Einheiten)
SAE	Serious adverse event – schweres unerwünschtes Ereignis
SD	Standard deviation – Standardabweichung
SDS	Sheehan Disability Scale
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
TEAE	Treatment emergent adverse event - behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis

---

TFS	Transferrinsättigung
U	Units (Einheiten)
USA	United States of America - Vereinigte Staaten von Amerika
V1	Visite 1 (Screening Visite vor Studienteilnahme)
V2	Visite 2 (Behandlungs Visite)
V2 nE	Visite 2 nach Eisengabe
V2 vE	Visite 2 vor Eisengabe
V3	Visite 3 (einen Tag nach Behandlung)
V4	Visite 4 ( $7 \pm 2$ Tage nach Behandlung)
V5	Visite 5 ( $35 \pm 2$ Tage nach Behandlung)
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
$\mu\text{g}$	Mikrogramm
1,25-DHC	1,25-Dihydroxycholecalciferol
24,25-DHC	24,25-Dihydroxycholecalciferol
25-HC	25-Hydroxycholecalciferol

## 1. Zusammenfassung

### Inzidenz der Hypophosphatämie nach intravenöser Eisensubstitution mittels Eisen Carboxymaltose und Eisen Derisomaltose – Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten HOME aFers Studie

#### Hintergrund:

Bei Patienten mit Eisenmangelanämie ermöglichen Eisen Carboxymaltose und Eisen Derisomaltose eine hochdosierte, einmalige intravenöse Eisensubstitution. Unlängst veröffentlichte Fallberichte und einzelne Studien assoziieren die Eisen Carboxymaltose Gabe mit einer vorübergehenden Hypophosphatämie. Dagegen wurde die Häufigkeit einer Hypophosphatämie nach Gabe von Eisen Derisomaltose bisher selten systematisch untersucht. Der Vergleich des Einflusses von Eisen Carboxymaltose und Eisen Derisomaltose auf den Phosphathaushalt ist von klinischer Bedeutung, da durch Eisen Carboxymaltose induzierte Hypophosphatämien mit unerwünschten Nebenwirkungen auf den Knochenmetabolismus assoziiert sind.

#### Methodik:

In der prospektiven, randomisiert kontrollierten, monozentrischen, doppelblinden HOME aFers-Studie wurden 26 Frauen mit einer Eisenmangelanämie (Plasma Ferritin  $\leq 100$  ng/ml oder Plasma Ferritin  $\leq 300$  ng/ml in Kombination mit einer Transferrinsättigung  $\leq 30$  %) aufgrund vermehrter gynäkologischer Blutungen in einen Eisen Carboxymaltose Behandlungsarm oder in einen Eisen Derisomaltose Behandlungsarm (maximale einmalige Dosis von 1000 mg) randomisiert. Primärer Endpunkt war das Auftreten einer Hypophosphatämie (Plasmaphosphatspiegel  $< 2,0$  mg/dl an Tag 1, Tag  $7 \pm 2$  oder Tag  $35 \pm 2$  nach Gabe der Infusion). Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen anderer Komponenten des Elektrolyt- und Knochenstoffwechsels analysiert sowie Änderungen der linksventrikulären systolischen Funktion, der Anzahl von ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen oder der Lebensqualität.

#### Ergebnisse:

Hypophosphatämien traten im Nachbeobachtungszeitraum häufiger bei den Probandinnen auf, die mit Eisen Carboxymaltose behandelt wurden (9 von 12), als bei denjenigen, die mit Eisen Derisomaltose behandelt wurden (1 von 13). Frauen in der Eisen Carboxymaltose-Gruppe zeigten auch eine signifikant höhere fraktionelle Phosphatausscheidung im Urin und eine signifikante Erhöhung von intaktem Fibroblast Growth Factor 23 im Plasma. Der Plasma

1,25-Dihydroxycholecalciferol-Spiegel war dabei signifikant niedriger. Weitere Parameter des Mineral- und Knochenstoffwechsels sowie die anderen klinischen Parameter der vordefinierten sekundären Endpunkte unterschieden sich nicht signifikant. Der Phosphatspiegel normalisierte sich nach vier Wochen.

**Diskussion:**

Während sowohl Eisen Carboxymaltose als auch Eisen Derisomaltose eine effiziente Eisensubstitution bei Eisenmangelanämie darstellen, führte Eisen Carboxymaltose häufiger zu einer Hypophosphatämie als Eisen Derisomaltose. Größere Studien sind erforderlich, um mögliche klinische Folgen dieser behandlungsinduzierten Hypophosphatämie zu untersuchen.

## 2. Summary

### **Hypophosphatemia after intravenous iron repletion with ferric carboxymaltose and iron isomaltoside – the randomized controlled HOME aFers study**

**Background:** In patients with iron deficiency anemia ferric carboxymaltose and iron isomaltoside both allow high dosage iron substitution within a single outpatient visit. While ferric carboxymaltose often induces transient hypophosphatemia, the frequency of hypophosphatemia after iron isomaltoside administration has seldom been assessed systemically. Comparing the effects of ferric carboxymaltose and IIM upon phosphorus metabolism is of clinical importance, as ferric carboxymaltose-induced hypophosphatemia has been associated with adverse bone effects.

**Methods:** In the prospective, randomized, monocentric, double-blinded HOME aFers study, 26 women with iron deficiency anemia (hemoglobin < 12 g/dl plus either plasma ferritin ≤ 100 ng/ml or a plasma ferritin ≤ 300 ng/ml in combination with transferrin saturation ≤ 30 %) due to uterine bleeding have been randomized to a single intravenous infusion of equivalent doses of ferric carboxymaltose or iron isomaltoside (maximum dose 1000 mg). Primary endpoint was the incidence of hypophosphatemia (plasma phosphorus levels < 2.0 mg/dl at day 1, day 7 ± 2 or day 35 ± 2 after the infusion). In order to investigate potential clinical implications of treatment-induced hypophosphatemia, we assessed changes in other components of mineral and bone metabolism in left ventricular function, in the occurrence of arrhythmia and the quality of life as secondary endpoints.

**Results:** Hypophosphatemia occurred more often in women randomized to ferric carboxymaltose (9 out of 12) than in those randomized to iron isomaltoside (1 out of 13) during the observation period. Women in the ferric carboxymaltose group had also significant higher levels of urinary fractional phosphorus excretion, plasma intact Fibroblast Growth Factor 23, plasma 1.25-dihydroxycholecalciferol was significant lower. Further components of mineral and bone metabolism and the other clinical parameters of the predefined secondary endpoints did not differ significantly. Phosphorus levels normalized after four weeks.

**Discussion:** While both ferric carboxymaltose and iron isomaltoside provide efficient iron substitution in iron deficiency anemia, ferric carboxymaltose-induced hypophosphatemia more often than IIM. Larger studies will be required to uncover potential clinical consequences of this treatment-induced hypophosphatemia.

### **3. Einleitung**

#### **3.1 Eisenmangelanämie - ein häufiges Krankheitsbild**

Die Prävalenz der Eisenmangelanämie liegt bei 12,2% [17]. Der zugrundeliegende Eisenmangel gilt als eine der weltweit häufigsten Mangelkrankungen des Menschen und stellt die häufigste Ursache einer Anämie dar [8]. Dies führt jährlich zu fast einer Millionen Todesfälle [36].

Ein häufiger Grund für diese Todesfälle scheinen aus der Anämie resultierende kardiovaskuläre Ereignisse zu sein [14].

Nach der Definition der WHO liegt eine Eisenmangelanämie bei einer Hämoglobinkonzentration unter 12 g/dl bei Frauen und unter 13 g/dl bei Männern, begleitet von einem Eisenmangel, vor [37].

Diese Form der Anämie kann sowohl durch eine unzureichende Zufuhr von Eisen mit der Nahrung als auch durch einen erhöhten Verlust von Eisen - oder bedingt durch eine Eisenverwertungsstörung - auftreten [8]. Während sich andere internistische Erkrankungen häufig erst in den fortgeschrittenen Lebensdekaden manifestieren, tritt diese Mangelerscheinung oft schon im jüngeren Alter auf [11,17].

Häufig betroffen sind junge Frauen im gebärfähigen Alter, welche aufgrund ihrer Menstruation einen nicht unerheblichen Blutverlust erfahren. In Zusammenhang mit einer vegetarischen oder veganen Ernährung kann dieser zu einem Eisenmangel und zu einer Eisenmangelanämie führen. [8]

Da Eisen eine wichtige Rolle für den Sauerstofftransport in der Blutbahn spielt, kommt es durch die Eisenmangelanämie bedingt zu einer peripheren und in weiter fortgeschrittenen Stadien auch zu einer zentralen Sauerstoffminderversorgung, was sich bei den Betroffenen häufig mit zunehmender Müdigkeit, Erschöpfung, Kraftlosigkeit und Blässe der Haut manifestiert [16]. Konsekutiv können sich weitere Komorbiditäten entwickeln [17].

### 3.2 Behandlung der Eisenmangelanämie

Durch eine Substitution mit Eisen, die zunächst oral indiziert ist, kann der Eisenmangel und folglich auch die Anämie dieser Gruppe ansonsten gesunder junger Frauen gut behandelt werden, auch wenn der Eisenblutspiegel unter einer oralen Therapie nur langsam steigt [4,8]. Wenn Patienten orale Eisenpräparate aus verschiedenen Gründen nicht vertragen - zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung oder Durchfall - oder die Eisenreserven nicht adäquat ansteigen, muss Eisen dem Körper auf einem anderen Weg zugeführt werden [10]. In diesem Fall ist die Applikation von intravenösem Eisen indiziert [17].

Mittels einer intravenösen Substitution kann dem Körper schneller eine größere Menge an Eisen zugeführt werden als dies auf oralem Wege möglich ist. Limitiert wird diese Substitution neben den höheren Kosten dadurch, dass die Applikation über einen intravenösen Zugang unter Aufsicht geschulten Fachpersonals stattfinden muss, da es in seltenen Fällen zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann [8].

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei der hochmolekularen Form von Eisendextran (HMED, mittlerweile wieder vom Markt genommen) vermehrt auftraten, sind bei allen in Deutschland verfügbaren Präparaten sehr selten [12,17].

Es gibt eine Reihe von verschiedenen Präparaten, die derzeit zur intravenösen Eisensubstitution in Deutschland zur Verfügung stehen. Einen Überblick über Präparat, erlaubte Einzeldosis, maximale Gesamtdosis und die empfohlene Dosis gibt folgende Tabelle 1.

**Tabelle 1: Überblick intravenöser, in Deutschland zugelassener Eisenpräparate**

<b>Eisenpräparat</b>	<b>Erlaubte Einzeldosis</b>	<b>Maximale Gesamtdosis</b>	<b>Empfohlene Dosis</b>
EISEN GLUCONAT (Ferrlecit®) [23]	62,5 mg	62,5 mg/Tag	62,5 mg/Tag solange notwendig
EISEN SACCHAROSE (Venofer® und FerMed®) [18,28]	500 mg bei zulässigem KG	600 mg/Woche	100-200 mg 1-3 mal/Woche
EISEN DEXTRAN (niedermolekular; CosmoFer®) [21]	20 mg/kg KG	keine	100-200 mg 2-3-mal/Woche
EISEN CARBOXYMALTOSE (Ferinject®) [29]	1000 mg	1000 mg/Woche	20 mg kg/KG/Woche
EISEN DERISOMALTOSE (MonoFer®) [22]	20 mg kg/KG	20 mg kg/KG/Woche	20 mg kg/KG
FERUMOXYTOL (Rienso®) [13]	510 mg	1020 mg/8 Tage	1020 mg/8 Tage

FERUMOXYTOL ist in Deutschland nicht mehr zugelassen [7]. KG = Körpergewicht.

Von EISEN GLUCONAT (Ferrlecit®) wird pro Verabreichung nicht mehr als eine Ampulle mit 62,5 mg Eisen/Tag empfohlen, da es eine niedrige Komplexstabilität aufweist [5]. Dies kann nach Bedarf über mehrere Tage wiederholt werden [23].

EISEN SACCHAROSE (Venofer®; FerMed®) ist auf maximal 500 mg Eisen pro Verabreichung bzw. 600 mg Eisen/Woche beschränkt, was ebenfalls durch seine geringe Komplexstabilität bedingt ist [5,18,28].

Die Fachinformation von niedermolekularem Eisen Dextran (NMED; CosmoFer®) rät zu einer maximalen Dosis von 200 mg Eisen pro Verabreichung/Tag und maximal drei wöchentlichen Gaben [21].

Eisen Carboxymaltose (Ferric Carboxymaltose – FCM; Ferinject®) kann entsprechend der Formel 20 mg/kg Körpergewicht (KG) bis maximal 1000 mg/Gabe gegeben werden [29].

Zur Gabe von Eisen Derisomaltose (Iron isomaltoside – IIM; MonoFer®) ist in der Fachinformation keine Höchstdosis pro Gabe angegeben, vorausgesetzt, dass eben genannte Formel zu mg/kg KG eingehalten wird [22]. Bei den unterschiedlichen Dosierungen ist

auffallend, dass die zwei in Deutschland zugelassenen Präparate FCM und IIM in einer wesentlich höheren Dosis - auch bei Einmalgabe - gegeben werden können als dies bei den anderen Präparaten der Fall oder die Empfehlung ist. Dies beruht auf ihrer hohen Komplexstabilität [5].

### 3.3 Die klinische Bedeutung der Hypophosphatämie

Auch unter Patienten, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung leiden, ist die Prävalenz der Eisenmangelanämie erhöht [17]. Hier ist in vielen Fällen durch die Vorerkrankung eine hinreichende Resorption von oral verabreichtem Eisen im Gastrointestinaltrakt nicht möglich, so dass auf intravenöse Präparate zurückgegriffen werden muss.

Unter der Therapie mit diversen intravenösen Eisenpräparaten (EISEN SACCHAROSE, FCM) zeigten sich in der Vergangenheit in klinischen Fallberichten diese Patientengruppe betreffend vermehrt unerwünschte Ereignisse, die den Knochenmetabolismus der Patienten betrafen [38]. Unter den prominenten unerwünschten Ereignissen imponierten pathologische Knochenfrakturen, hervorgerufen durch Osteomalazie. Laborchemisch imponierte bei diesen Patienten u.a. eine neu aufgetretene Hypophosphatämie, welche man im Zusammenhang mit den rezidivierenden intravenösen Eisensubstitutionen sah. Dies begründete den Verdacht, dass bestimmte Eisenpräparate eine Kaskade anstoßen, die laborchemisch eine Hypophosphatämie hervorruft.

Außerhalb der Nephrologie lag bisher im klinischen Alltag ein recht geringes Augenmerk auf den Serumphosphatspiegeln. Insbesondere sind die klinischen Implikationen von zu niedrigen Phosphatspiegeln weitestgehend unbekannt [14]. Einzelne Berichte aus der Kardiologie, dass niedrige Phosphatspiegel Herzrhythmusstörungen hervorrufen, konnten bisher nicht gesichert werden [2,31]. Auch verlängertes Weaning auf Intensivstationen aufgrund zu niedriger Phosphatspiegel konnte pathophysiologisch nicht sicher geklärt werden [1]. Neurologisch wird der Hypophosphatämie im klinischen Alltag eine größere Bedeutung beigemessen. Aus einzelnen Publikationen gibt es Hinweise, dass eine Hypophosphatämie mit dem Auftreten neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder in Verbindung stehen könnte, so dass man in diesen Disziplinen den Phosphatspiegel häufig ausgleicht [3,15]. Diese Erkenntnisse aus der Neurologie und Psychiatrie sowie die dargelegten unerwünschten Ereignisse auf den Knochenstoffwechsel legen nahe, dass die Konsequenzen einer Hypophosphatämie nicht zu unterschätzen sind.

### 3.4 Fibroblast Growth Factor 23 – ein phosphaturisches Hormon

Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) ist ein phosphaturisches Hormon, welches bei nierengesunden Menschen zu einer Phosphatausscheidung über den Urin führt. Neben Parathormon (PTH) und Vitamin D ist es eines der Schlüsselhormone des Knochen- und Mineralstoffwechsels [35].

Unlängst veröffentlichte Untersuchungen zeigen, dass es bei zugrundeliegendem Eisenmangel zu einer erhöhten FGF23 Sekretion in Folge einer erhöhten FGF23 Transkription in den Osteozyten kommt [33]. Um das Gleichgewicht des Blutphosphatspiegels aufrecht zu erhalten, wird gleichzeitig ein Großteil des produzierten aktiven FGF23 („intaktes FGF23“, iFGF23) in inaktives c-terminales FGF23 (cFGF23) gespalten.

Die Gabe von intravenösem Eisen führt zur Abnahme des FGF23-Spiegels, sowohl des iFGF23-Spiegels als auch des cFGF23-Spiegels im Blut, infolge der verringerten Transkription [32]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie von Myles Wolf et. al., welche die Auswirkungen der intravenösen Gabe von einem Präparat von Eisen Dextran mit FCM auf den Knochen- und Mineralstoffwechsel verglich, zeigte den Abfall der iFGF23-Spiegel nur nach der Gabe von Eisen Dextran, nicht aber nach der Gabe von FCM [32]. Konsekutiv kam es unter FCM nicht nur zu erhöhten FGF23 Spiegeln im Plasma, sondern auch zu einer gehäuften Phosphatausscheidung im Urin, so dass wir folgende Hypothesen in der vorliegenden Promotionsschrift untersuchten:

1. Die Inzidenz einer Hypophosphatämie nach der intravenösen Applikation von FCM ist signifikant höher als diejenige nach der Applikation von IIM.
2. Unter der Applikation von FCM kommt es im Gegensatz zur Applikation von IIM zu weiteren Veränderungen im Knochen- und Mineralstoffwechsel.
3. Eine intermittierende Hypophosphatämie führt zu einer Veränderung echokardiographischer Parameter (LVEF, LVMI, LAVI, E/e').
4. Eine intermittierende Hypophosphatämie führt zu gehäuften Episoden von ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen.
5. Eine intermittierende Hypophosphatämie führt zu Veränderungen der Lebensqualität.

## **4. Material und Methoden**

### **4.1 HOME aFers Studie**

Die Grundlage der vorgelegten Promotionsarbeit stellt die HOME aFERS Studie der Klinik für Innere Medizin IV für Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Universität des Saarlandes dar.

Die HOME aFERS Studie rekrutierte zwischen dem 22. Juli 2016 und dem 19. Juli 2018 26 Patientinnen im gebärfähigen Alter, die in Folge von gynäkologischen Blutverlusten eine bestätigte Eisenmangelanämie aufwiesen. Danach erfolgte eine Zwischenanalyse der Ergebnisse, woraufhin die Studie am 01.09.2020 beendet wurde.

Die 26 Patientinnen sollten in zwei randomisierten Vergleichsgruppen als Therapie entweder eine intravenöse Einmalgabe von FCM (Ferinject®) oder eine Äquivalenzdosis von IIM (MonoFer®) erhalten. Als primäres Studienziel wurde der Vergleich der Inzidenzen einer Hypophosphatämie, definiert als Abfall des Plasma Phosphats < 2,0 mg/dl, festgelegt. Als sekundäres Studienziel sollten mögliche Veränderungen verschiedener Laborparameter in Folge der Therapie sowie der Einfluss eines veränderten Plasma Phosphatspiegels auf die Herzfunktion untersucht werden. Außerdem wurde als weiteres sekundäres Studienziel festgelegt, zu untersuchen ob es Hypophosphatämie-bedingte Veränderungen von Fatigue, Lebensqualität und funktionelle Einschränkungen bei den Patientinnen gibt. Einen Überblick über die Studienziele gibt Tabelle 2.

**Tabelle 2: Studienziele HOME aFERS Studie**

Studienziele	
<b>Primär</b>	Vergleich der Inzidenzen einer Hypophosphatämie (Plasma Phosphat < 2,0 mg/dl)
<b>Sekundär</b>	<p>Vergleich Laborwertveränderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma Phosphat Konzentration (absolute [<math>\Delta</math>] und relative [%] Veränderungen)</li> <li>• FePi</li> <li>• Serum 1,25-DHC</li> <li>• Serum 25-HC</li> <li>• Serum iFGF23</li> <li>• Serum cFGF23</li> <li>• Serum PTH</li> <li>• Plasma Kalzium</li> <li>• Plasma AP</li> <li>• Serum Hepcidin-25</li> <li>• Serum PINP</li> <li>• Urin PYD</li> </ul> <p>Analyse Hypophosphatämie induzierter kardialer Veränderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von Arrhythmien im 24-Stunden EKG</li> <li>• QT-Zeit im 12-Kanal EKG</li> <li>• QRS-Dispersion im 12-Kanal EKG</li> <li>• LVMI Bestimmung mittels Echokardiographie</li> <li>• LAVI Bestimmung mittels Echokardiographie</li> <li>• Bestimmung der systolischen (LVEF) und diastolischen (E/e') linksventrikulären Funktion mittels Echokardiographie</li> </ul> <p>Untersuchung Hypophosphatämie induzierter psychischer Veränderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Funktionelle Einschränkungen</li> </ul>

Analysiert wurden Auftreten und etwaige signifikante Unterschiede dargestellter Parameter der beiden Präparate Ferinject® und MonoFer®. FePi = Fraktionelle Phosphatausscheidung; 1,25-DHC = 1,25-Dihydroxycholecalciferol; 25-HC = 25-Hydroxycholecalciferol; iFGF23 = Fibroblast Growth Factor 23 intakt; cFGF23 = Fibroblast Growth Factor c-terminal; PTH = Parathormon; AP = Alkalische Phosphatase; PINP = Prokollagen Typ I N Propeptid; PYD = Pyridinolin; LVMI = Linksventrikulärer Massenindex; LAVI = Linksatrialer Volumenindex; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Das zugrundeliegende Untersuchungsprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes geprüft und genehmigt (119/16). Alle Patientinnen gaben bei Studieneinschluss ihr schriftliches Einverständnis.

### 4.1.1 Einschlusskriterien

In die HOME aFers Studie wurden initial Patientinnen eingeschlossen bei denen durch geeignete Laboruntersuchungen eine bestätigte Eisenmangelanämie nach WHO Kriterien vorlag. Dies ist dann der Fall, wenn bei Frauen der Hb-Spiegel im Blut  $< 12,0$  g/dl liegt [37]. Nach dem Vorbild zuvor durchgeführter Studien definierten wir dabei Probandinnen als für die Studie geeignet, wenn das Plasma Ferritin  $\leq 100$  ng/ml lag oder das Plasma Ferritin  $\leq 300$  ng/ml und die Transferrinsättigung (TFS)  $\leq 30$  % waren [32]. Bei allen Probandinnen hatte sich in der medizinischen Vorgeschichte eine orale Eisensubstitution entweder als nicht verträglich oder nicht wirksam erwiesen. Das Alter zu Studienbeginn musste  $\geq 18$  Jahre sein.

### 4.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien bei Studienbeginn waren definiert:

- das Vorliegen einer bekannten Hypersensitivität gegen die Wirkstoffe bzw. die sonstigen Bestandteile von MonoFer® 100 mg/ml Lösung zur Injektion und Infusion bzw. von Ferinject® 50 mg Eisen/ml Injektions- und Infusionslösung
- das Vorliegen einer schweren, bekannten Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate
- das Vorliegen eines Plasma Phosphatspiegels  $< 2,5$  mg/dl bei Screening Visite
- das Vorliegen einer Hämochromatose
- das Vorliegen eines unbehandelten Hyperparathyreoidismus
- die Notwendigkeit zur Durchführung einer Nierenersatztherapie (einschließlich stattgehabter Nierentransplantation)
- das Vorliegen einer nicht kurativ behandelten Malignomkrankung in den letzten 5 Jahren
- der Erhalt einer intravenösen Eiseninfusion innerhalb der letzten 30 Tage
- eine Behandlung mit Erythropoetin oder Erythropoese stimulierenden Agenzien, Transfusion roter Blutzellen, Radiotherapie, Chemotherapie innerhalb der letzten 60 Tage
- stattgefundene Operationen innerhalb der letzten 10 Tage, die ein Anästhetikum bedurften
- das Vorliegen eines Plasma Aspartat Aminotransferase (ASAT)-Spiegels oder Plasma Alanin Aminotransferase (ALAT)-Spiegels, die höher als das 1,5-fache des Normwertes sind
- eine akute fieberhafte Infektion in den letzten 7 Tagen

- das Vorliegen systemischer Inflammationserkrankungen, die einer systemischen antiinflammatorischen Therapie bedürfen
- das Vorliegen eines selbstberichteten schweren Asthma bronchiales oder einer ekzematösen Erkrankung
- das Vorliegen einer Schwangerschaft
- gebärfähige Frauen ohne eine effektive Methode der Schwangerschaftsverhütung (als effektiv gelten nur solche Methoden der Verhütung, die eine Versagensquote von weniger als 1 % pro Jahr aufweisen. Dies sind Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, Hormonspiralen, sexuelle Abstinenz oder Vasektomie des Partners)
- stillende Mütter
- eine bestehende Abhängigkeit von Alkohol oder illegalen Drogen
- das Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen oder chronischer zerebraler Anfallsleiden
- eine Non-Compliance oder Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 30 Tage. [39]

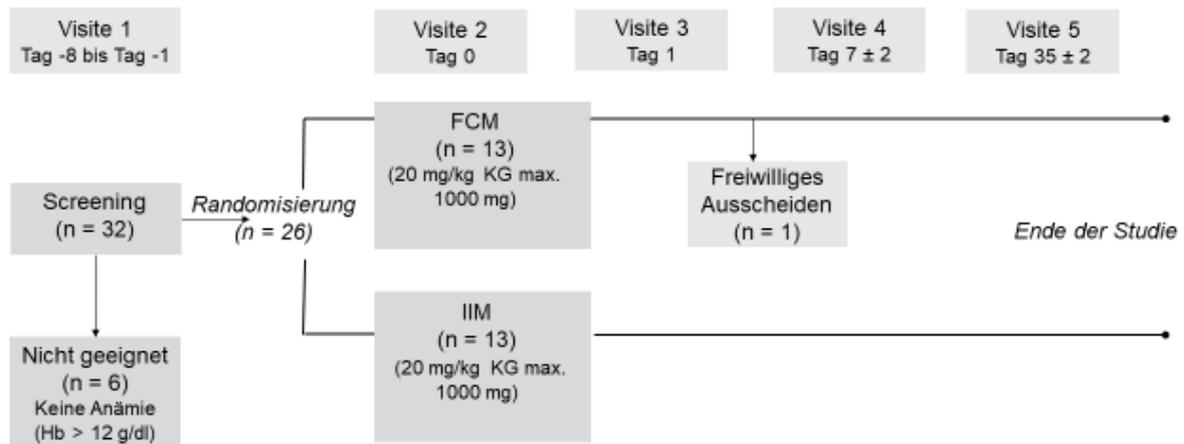
## 4.2 Studienablauf

Die geplante Anzahl von Probandinnen war 60, mit jeweils 30 Frauen pro Behandlungsgruppe. Insgesamt konnten aber nur 26 passende Probandinnen zwischen Juli 2016 und Juli 2018 für die Studie gefunden werden. Jede Probandin erschien zu einer Visite vor der Medikamentengabe, zur Verabreichung des entsprechenden Präparats und zu drei weiteren Visiten danach. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 5 Studienvisiten durchgeführt.

In einer ersten Screening Visite (V1) wurden die Probandinnen dahingehend untersucht, ob sie die Einschlusskriterien erfüllen. Diejenigen Probandinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden dann nach einem vorher definierten Zufallsprinzip ausgewählt, ob sie bei Visite 2 (V2) eine intravenöse Einmalgabe von FCM oder IIM erhalten sollten. Innerhalb von 8 Tagen danach wurde den Probandinnen bei der folgenden Behandlungsvisite (V2) das entsprechende Prüfpräparat verabreicht. In beiden Behandlungsgruppen lag die Dosis bei 20 mg/kg KG bis zu einer Maximaldosis von 1000 mg. Vor der Verabreichung des Präparats wurden Blut- und Urinproben abgenommen und die Probandinnen wurden elektrophysiologisch und echokardiographisch untersucht und dazu angehalten, mittels Selbsteinschätzung die Fragebögen zur Lebensqualität auszufüllen. Darauf folgten Visite 3 (V3) einen Tag, Visite 4 (V4) 5 bis 9 Tage und Visite 5 (V5) 33 bis 37 Tage nach Eisenapplikation.

Ziel der Visiten 3-5 war es, den Phosphatspiegel zu überwachen und bei einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes frühzeitig reagieren zu können. Zusätzlich sollten Zwischenvisiten durchgeführt werden, wenn dies aus gesundheitlichen Gründen notwendig werden sollte.

Einen Überblick über den Ablauf der Studie gibt Abbildung 1: Ablauf der Studie [40].



### Abbildung 1: Ablauf der Studie

Dargestellt ist der Studienablauf mit Darstellung der Zeitpunkte der einzelnen Visiten [40]. n = Anzahl; Hb = Hämoglobin; FCM = Ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose); KG = Körpergewicht.

25 Probandinnen erschienen zu allen Studienvisiten, lediglich eine Probandin aus der Gruppe der Teilnehmer, die FCM erhielten, schied auf eigenen Wunsch hin aus der Studie nach V3 aus, so dass für V4 und V5 keine Daten vorliegen. Alle Daten der 26 randomisierten Probandinnen wurden ausgewertet.

Alle Studienteilnehmer dieser Studie waren Frauen über 18 Jahren, die unter einer Eisenmangelanämie in Folge von gynäkologischen Blutverlusten litten. In allen Fällen gab es eine klare Indikation für eine intravenöse Eisensubstitution und keine Kontraindikation für die Einnahme der Prüfpräparate. Bei keiner Probandin war eine medizinische Vorerkrankung bekannt, die Einfluss auf den Phosphathaushalt hat.

Jede Probandin erhielt eine intravenöse Einmaldosis des entsprechenden Prüfpräparats, verabreicht über 30 Minuten, und wurde dann für 35 ± 2 Tage nachbeobachtet.

Die folgenden Prüfpräparate fanden in der Studie Verwendung:

Ferinject® 50 mg Eisen/ml Injektions- und Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: jede 20 ml Phiolen enthält 1000 mg EISEN CARBOXYMALTOSE. Die Dosis wurde entsprechend der Vorgaben berechnet: 20 mg Eisen/kg KG, bei einer Maximaldosis von 1000 mg Eisen insgesamt. [29]

MonoFer® 100 mg/ml Lösung zur Injektion und Infusion. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Milliliter der Lösung enthält 100 mg Eisen als EISEN(III) DERISOMALTOSE, eine 10 ml Ampulle enthält 1000 mg Eisen als EISEN(III)

DERISOMALTOSE. Die Dosis wurde entsprechend der Vorgaben berechnet: 20 mg Eisen/kg KG, bei einer Maximaldosis von 1000 mg Eisen insgesamt. [22]

### **4.3 Studienuntersuchungen**

Zur Sicherheitsbewertung wurden unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikamente überwacht, Analysen klinischer Laborparameter durchgeführt, Vitalparameter gemessen, 12-Kanal Elektrokardiogramme (EKGs) abgeleitet, 24-Stunden EKGs, Echokardiographien und körperliche Untersuchungen zu den verschiedenen Studienvisiten durchgeführt.

Einen Überblick dazu, welche Untersuchung zu welchem Zeitpunkt durchgeführt wurde, zeigt die folgende Tabelle 3: Überblick zu den einzelnen Studienuntersuchungen bei den Studienvisiten

.

**Tabelle 3: Überblick zu den einzelnen Studienuntersuchungen bei den Studienvisiten**

Studienbedingte Erhebungen und Maßnahmen	Visiten						
	V1	V2 vE	V2 nE	V3	V4	V5	VI
Einwilligungserklärung	x						
Schulbildung	x						
Beruf	x						
Familienstand	x						
Geburtsdatum	x						
Geschlecht	x						
Vorerkrankungen	x						
Begleiterkrankungen	x						
Allergien	x						
interkurrente Erkrankungen		x					
Unerwünschte Ereignisse			x	x	x	x	x
Vor- und Begleittherapien	x	x		x	x	x	x
Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D) [26]	x						
Lebensqualität (SF-36) [27]		x				x	
Fatigue (MFI) [25]		x				x	
Einschränkungen (SDS) [24]		x				x	
systolischer Blutdruck	x	x		x	x	x	x
diastolischer Blutdruck	x	x		x	x	x	x
Herzfrequenz	x	x		x	x	x	x
Körpertemperatur	x	x		x	x	x	x
Körpergröße	x	x					
Körpergewicht	x	x					
Taille-Hüft-Quotient	x	x					
Körperliche Untersuchung	x				x	x	x
24-Stunden EKG	x				x		
12-Kanal EKG	x	x			x	x	
Echokardiographie		x			x		
Blutanalyse	x	x	x	x	x	x	x
Urinanalyse	x	x			x	x	

V1 = Visite 1 (Screening); V2 vE = Visite 2 vor Eisengabe; V2 nE = Visite 2 nach Eisengabe; V3 = Visite 3; V4 = Visite 4; V5 = Visite 5; VI = Interimsvisite. PHQ-D = Patient Health Questionnaire deutsche Version; SF-36 = Short Form-36 Health Survey; MFI = Multidimensional Fatigue Inventory; SDS = Sheehan Disability Scale; EKG = Elektrokardiogramm.

### 4.3.1 Labormessungen

Während der Studie wurden folgende, in Tabelle 4 dargestellten, Laborparameter der Probandinnen bestimmt.

**Tabelle 4: Labormessungen zu den unterschiedlichen Studienvisiten**

Laborparameter	Probenmaterial	Visite					
		V1	V2 vE	V2 nE	V3	V4	V5
		Tag					
		-8 bis -1	0	0	1	7 ( $\pm 2$ )	35 ( $\pm 2$ )
Phagozytoseaktivität der Monozyten	Citrat Plasma		x	x			
Differentialblutbild	EDTA Vollblut	x	x	x	x	x	x
Ferritin	Lithium Heparin Plasma	x	x		x	x	x
Transferrin	Lithium Heparin Plasma	x	x		x	x	x
Eisen	Lithium Heparin Plasma	x	x		x	x	x
Kalzium	Lithium Heparin Plasma	x	x		x	x	x
Phosphat	Lithium Heparin Plasma	x	x		x	x	x
Kreatinin	Lithium Heparin Plasma	x	x		x	x	x
ASAT	Lithium Heparin Plasma	x					
ALAT	Lithium Heparin Plasma	x					
BNP	Lithium Heparin Plasma		x			x	
AP	Lithium Heparin Plasma		x		x	x	x
PTH	Serum		x		x	x	x
25-HC	Serum		x		x	x	x
$\beta$ -HCG	Serum	x					

Laborparameter	Probenmaterial	Visite					
		V1	V2 vE	V2 nE	V3	V4	V5
		Tag					
		-8 bis -1	0	0	1	7 (± 2)	35 (± 2)
1,25-DHC	Serum		x		x	x	x
PINP	Serum		x			x	x
iFGF23	Serum		x		x	x	x
cFGF23	Serum		x		x	x	x
Hepcidin-25	Serum		x			x	x
Phosphat	Urin	x	x		x	x	x
Kreatinin	Urin		x		x	x	x
PYD	Urin		x			x	x
DPD	Urin		x			x	x

V1 = Visite 1 (Screening); V2 vE = Visite 2 vor Eisengabe; V2 nE = Visite 2 nach Eisengabe; V3 = Visite 3; V4 = Visite 4; V5 = Visite 5; ASAT = Aspartat Aminotransferase; ALAT = Alanin Aminotransferase; BNP: N-terminales Prohormon Brain Natriuretic Peptide; AP = Alkalische Phosphatase; PHT = Parathormon; 25-HC = 25-Hydroxycholecalciferol;  $\beta$ -HCG =  $\beta$ -Untereinheit humanes Choriongonadotropin; 1,25-DHC = 1,25-Dihydroxycholecalciferol; PINP = Prokollagen Typ I N Propeptid; iFGF23 = Fibroblast Growth Factor 23 intakt; cFGF23 = Fibroblast Growth Factor 23 c-terminal; PYD = Pyridinolin; DPD = Desoxypyridinolin.

Auch konnten jederzeit außerplanmäßige klinische Labortests durchgeführt werden, um mögliche unerwünschte Ereignisse vollumfänglich detektieren zu können.

Die, während dieser Studie gewonnenen Proben wurden in den folgenden drei Laboren analysiert:

1. Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes – Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Homburg)
2. MVZ Labor Dr. Limbach (Heidelberg)
3. Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes – Innere Medizin IV – Forschungslabor (Homburg).

### **4.3.2 Körperliche Untersuchung**

Die körperlichen Untersuchungen wurden von einem Arzt durchgeführt und entsprechend dokumentiert. Eine vollständige körperliche Untersuchung umfasste die folgenden Organe: Herz, Lunge, Extremitäten, Kopf, Lymphknoten, Thorax, Bauch, Nervensystem, endokrines System, Haut, Nieren, Bewegungsapparat und Gefäßsystem. Die eingeschränkte oder verkürzte körperliche Untersuchung konzentrierte sich auf das allgemeine Erscheinungsbild, die Atemwege und das Herz-Kreislauf-System sowie auf die von der Probandin berichteten Symptome.

### **4.3.3 Blutdruck und Herzfrequenz**

Bei jeder Studienvisite wurden der Blutdruck im Sitzen und der Puls bestimmt. Der Blutdruck im Sitzen wurde gemessen, nachdem der Arm der Probandin 5 Minuten in Ruhe auf Herzhöhe gestützt war. Wann immer möglich, wurden die Messungen an beiden Armen durchgeführt. Blutdruck- und Pulsfrequenzmessungen wurden vor der Blutentnahme durchgeführt. Das folgende automatisierte Gerät wurde zur Messung des Blutdrucks im Sitzen verwendet:

OMRON MIT Elite Plus Upper Arm Blood Pressure Monitor (OMRON Healthcare CO., LTD., Kyoto, Japan). Für Armumfänge von 22 bis 32 cm wurde die mittlere Armmanschette OMRON CM1 verwendet. Für Armumfänge von 32 bis 42 cm wurde die große Armmanschette OMRON CL-MIT Elite verwendet.

Während der Infusion des Prüfpräparats wurde der Blutdruck in Rückenlage in Intervallen von 5 Minuten gemessen, wobei der Arm der Probandin auf Herzhöhe gestützt war. Die Blutdruckmessung erfolgte hierbei an dem Arm, in den nicht die Infusion gegeben wurde. Das folgende automatisierte Gerät wurde verwendet: Carescape V 100 – Vital Signs Monitor (GE

Healthcare, Buckinghamshire, UK). Für Armumfänge von 25 bis 35 cm wurde die folgende Manschette verwendet: Calibrated® V-Lok® Cuff & Inflation Bag - Double Tube - 1880 (W. A. Baum Co., Inc., Copiague, New York, USA), für Armumfänge von 33 bis 47 cm entsprechend: Calibrated® V-Lok® Cuff & Inflation Bag - Double Tube - 1869, (W. A. Baum Co., Inc., Copiague, New York, USA).

#### **4.3.4 Elektrokardiographie**

##### **4.3.4.1 12-Kanal EKG**

12-Kanal-EKG-Ableitungen (Dr. Gerhard Schmidt PC-EKG SmartScript, Version 1.10R060, Dr. Gerhard Schmidt GmbH, Neunkirchen/Saar, Deutschland) wurden zu den in Tabelle 3 angegebenen Zeiten durchgeführt. Alle geplanten EKGs wurden, nachdem die Probandin mindestens 5 Minuten lang ruhig in Rückenlage gelegen hatte, abgeleitet. Alle EKG-Ableitungen wurden von qualifizierten Krankenschwestern der Abteilung für Nephrologie und Hypertonie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Alle Elektrokardiogramme wurden vom Autor der vorgelegten Promotionsarbeit ausgewertet und deren Richtigkeit von erfahrenen Ärzten der Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes Homburg bestätigt.

Die folgenden Parameter wurden bewertet:

- Grundrhythmus
- Herzfrequenz [1/min]
- Lagetyp
- Blockbilder
- Ventrikuläre Extrasystolen
- Pardee-Q
- Atrioventrikulärer Block
- PQ-Zeit [ms]
- QRS-Zeit [ms]
- RR-Abstand [s]
- QT-Zeit [ms]
- Korrigierte QT Zeit (berechnet nach Bazett) [ms]
- QT-Dispersion [ms]
- Sokolow-Lyon-Index für linksventrikuläre Hypertrophie [mV]
- Sokolow-Lyon-Index für rechtsventrikuläre Hypertrophie [mV]
- T-Wellen-Inversion

- ST-Streckensenkungen
- ST-Streckenhebungen
- Niedervoltage
- Maximale R-Zackenamplitude in Brustwandableitungen [mV]
- Maximale R-Zackenamplitude in Extremitätenableitungen [mV]
- Maximale S-Zackenamplitude in Brustwandableitungen [mV]
- Maximale S-Zackenamplitude in Extremitätenableitungen [mV]
- R/S-Umschlag
- Persistierende S-Zacke

#### 4.3.4.2 24-Stunden EKG

24-Stunden EKG Messgeräte (Lifecard CF in Kombination mit der Software Pathfinder ©Spacelabs Healthcare, Washington D.C., USA) wurden von qualifizierten Krankenschwestern der Abteilung für Kardiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes angelegt. Die Probandinnen wurden dazu angehalten, das Messgerät mindestens 24 Stunden lang zu tragen.

Hinsichtlich folgender Parameter erfolgte die Auswertung:

- mittlere Herzfrequenz (1/min)
- Supraventrikuläre Extrasystolen (absolute Anzahl)
- Ventrikuläre Extrasystolen (absolute Anzahl)

Die Messungen wurden zu den in Tabelle 3 angegebenen Zeitpunkten durchgeführt.

#### 4.3.5 Echokardiographie

Echokardiographische Untersuchungen wurden zu den in Tabelle 3 dargestellten Zeitpunkten von zwei langjährig erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Diese wurden entsprechend den Leitlinien der „American Society of Echocardiography“ (ASE) durchgeführt und analysiert (Lang RM, 2005). Hierfür wurde ein Sequoia C512 Ultraschallgerät (Acuson, Thousand Oaks, CA, USA) mit einer linearen Sonde (Modell 3V2c; 2-3 MHz) verwendet.

Die folgenden Parameter wurden analysiert:

- Linksventrikulärer Massenindex (LVMI)
- Linksatraler Volumenindex (LAVI)
- diastolische linksventrikuläre Funktion (E/e')
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

#### **4.3.6 Psychische Veränderungen**

Zur Beurteilung möglicher Hypophosphatämie-induzierter Veränderungen von Fatigue, Lebensqualität und funktionellen Einschränkungen wurden die Patientinnen angehalten, Selbsteinschätzungsfragebögen auszufüllen. Diese wurden von den Patientinnen vor Medikamentengabe bei V2 und bei V5 unter Abwesenheit des Untersuchers ausgefüllt. Dabei fanden folgende Fragebögen Verwendung:

Short Form-36 Health Survey (SF-36), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), Sheehan Disability Scale (SDS).

Zusätzlich wurde einmalig bei Screeningvisite V1 die deutsche Version des Patient Health Questionnaire (Gesundheitsfragebogen für Patienten) verwendet. Dieser Fragebogen dient zur Detektion einer psychischen Störung. Dabei gab es bei V1 bei keiner der 26 Probandinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, einen Anhalt dafür, dass das Ausschlusskriterium einer psychiatrischen Erkrankung vorlag.

##### **4.3.6.1 SF-36 („Short Form-36 Health Survey“)**

Der Gesundheitszustand und die Lebensqualität wurden mittels der deutschen Version des „Short Form-36 Health Survey“ untersucht [6]. Der Fragebogen wurde in der Standardform verwendet, in der die Probandinnen aufgefordert wurden, 36 Fragen über ihren Gesundheitszustand der vergangenen Woche, zu beantworten. Der Fragebogen beurteilt zum einen den physischen, zum anderen den geistigen Zustand der Probanden.

Im SF-36 finden sich Fragen in acht Kategorien. Ebenfalls enthalten ist eine Kategorie, die die wahrgenommenen Veränderungen des Gesundheitszustandes in der letzten Woche bewertet. Der Wertebereich jeder Fragenkategorie erstreckt sich von 0 bis 100. Ein transformierter Subskalen-Score von 0 zeigt den schlechtesten Zustand an, ein transformierter Subskalen-Score von 100 den bestmöglichen. Untersuchungen in der amerikanischen Bevölkerung zeigten Mittelwerte zwischen 61 und 85 in den einzelnen Kategorien [6]. Eine Darstellung der Kategorien des Fragebogens sowie der Bedeutung des jeweiligen Punktwertes ist in der Tabelle 20 dargestellt, die im Anhang zu finden ist.

#### 4.3.6.2 MFI („Multidimensional Fatigue Inventory“)

Fatigue wurde durch die deutsche Version des „Multidimensional Fatigue Inventory“ bewertet [25].

MFI ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen, der 20 Aussagen zu verschiedenen Bereichen der Fatigue enthält. Diese 20 Aussagen sind in fünf Kategorien (allgemeine Fatigue, körperliche Fatigue, reduzierte Aktivität, reduzierte Motivation, psychische Fatigue) eingeteilt, von denen jede vier Elemente enthält. Die Kategorien sind ausgewogen, um den Einfluss von Reaktionstendenzen so weit wie möglich zu verringern. Daher enthält jede Kategorie zwei Aussagen, die auf Fatigue hinweisen, und zwei, die gegen eine Fatigue sprechen. Indikative Aussagen (z.B. "Ich werde leicht müde") sind so formuliert, dass eine hohe Punktzahl einen hohen Grad an Ermüdung anzeigt. Bei gegensätzlichen Aussagen (z.B. "Ich fühle mich fit") zeigt eine hohe Punktzahl einen geringen Grad von Fatigue an. Die Probandinnen wurden dazu angehalten, jede der 20 Aussagen danach zu beurteilen, wie sie sich in der letzten Zeit gefühlt hatten. Die Wahl für diesen Zeitrahmen wurde auf der Grundlage der Überlegungen getroffen, dass der Fragebogen

- a) die anhaltende Fatigue im Gegensatz zur akuten Fatigue aufgrund von Anstrengung messen sollte
- und
- b) gegenüber Änderungen, die beispielsweise aus der Behandlung resultieren, empfindlich sein sollte.

Die Antwortskala des Fragebogens besteht aus fünf Feldern und reicht von der Übereinstimmung mit der formulierten Aussage "Ja, das stimmt" bis zur Nichtübereinstimmung "Nein, das stimmt nicht". Die Probandinnen sollten das Kästchen markieren, das intuitiv ihrem eigenen Zustand am besten entsprach.

#### 4.3.6.3 SDS („Sheehan Disability Scale“)

Die funktionelle Beeinträchtigung wurde anhand der deutschen Version der „Sheehan Disability Scale“ bewertet [24].

SDS ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen, mit dem Funktionsstörungen in drei miteinander verbundenen Bereichen bewertet werden: Arbeit / Schule, soziales Leben und Familienleben. Der Patient bewertet auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 Punkte das Ausmaß, in dem Arbeit / Schule, soziales Leben und Privatleben oder familiäre Verpflichtungen durch seine Symptome beeinträchtigt werden.

Jede der drei Antwortskalen besteht aus 11 numerischen Antwortoptionen und reicht von 0 (unbeeinträchtigt) bis 10 (stark beeinträchtigt). Der Befragte muss die Zahl auswählen, die intuitiv am besten zu seinem eigenen Zustand passt. Die 3 Skalen können auch zu einem eindimensionalen Maß für die globale Funktionsbeeinträchtigung zusammengefasst werden, das von 0 (unbeeinträchtigt) bis 30 (stark beeinträchtigt) reicht.

#### **4.4 Statistik**

Die Darstellung der normalverteilten Daten erfolgte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD). Diese Daten wurden unter Verwendung von „analysis of variance“ (ANOVA) verglichen. Wenn die Werte nichtnormal verteilt waren, wurden die Werte als Median [Interquartilsabstand] dargestellt. Die Korrelation zwischen den Parametern des Eisenstoffwechsels und Parametern des Knochen- und Elektrolytstoffwechsels wurde mittels Pearson Korrelationen bewertet. Der Vergleich über die Zeit wurde durch ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Relative Veränderungen zwischen Baseline und den einzelnen Vergleichszeitpunkten zwischen den zwei Behandlungsgruppen wurden mittels gepaartem t-Test bestimmt. Unterschiede in der Inzidenz der Hypophosphatämie zwischen den zwei Behandlungsgruppen wurden unter Verwendung des exakten Tests nach Fisher verglichen. Zweiseitige p-Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant gewertet. Das Datenmanagement und die statistische Analyse wurden mit „IBM SPSS Statistics Version 25“ durchgeführt.

Der Ersteller der vorgelegten Promotionsarbeit kümmerte sich hauptsächlich um die sorgsame Verarbeitung, Auswertung und Archivierung der Daten.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit beinhaltet die laborchemische Diskussion der Daten.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Baselinecharakteristika

Insgesamt wurden 32 Probandinnen gescreent, von denen 26 die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Alle von ihnen erhielten die Studienbehandlung. 25 Probandinnen nahmen an allen 5 Studienvisiten teil, eine Probandin schied auf eigenen Wunsch hin nach V3 aus der Studie aus.

Das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen betrug  $40 \pm 10$  Jahre in der FCM Gruppe und  $34 \pm 11$  Jahre in der IIM Gruppe. Alle Studienteilnehmer waren weiblich und kaukasischer Ethnizität. 6 Probandinnen der FCM Gruppe und 5 Probandinnen der IIM Gruppe hatten schon vorherige Eisentherapien vor Studieneinschluss erhalten. Zu Baseline war der systolische Blutdruck in der FCM Gruppe signifikant höher ( $p = 0,022$ ) und das Serum 25-HC signifikant niedriger ( $p = 0,026$ ) als in der IIM Gruppe. Die weiteren Laborparameter, die in folgender Tabelle 6 dargestellt sind, unterschieden sich zu Studienbeginn nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Gemäß unseres Studienprotokolls hatte keine Probandin eine Hypophosphatämie zu Baseline. Außerdem befanden sich die Werte von fraktioneller Phosphatausscheidung (FePi), Plasma Kalzium und Serum PTH bei allen Probandinnen im physiologischen Bereich.

Wie zu erwarten, waren die Werte von Serum cFGF23 zu Baseline erheblich erhöht [FCM: 385 [199; 998] RU/ml vs. IIM: 451 [190; 840] RU/ml;  $p = 0,911$ ], die Serum iFGF23 Werte hingegen im Normalbereich [FCM: 49 [42; 60] pg/ml vs. IIM 47 [40; 58] pg/ml;  $p = 0,387$ ].

Die Details sind in der Baselinecharakteristik in Tabelle 5 zu sehen [41].

Tabelle 5: Baselinecharakteristik

	FCM (n = 13)	IIM (n = 13)	p-Wert
<b>Demographische Daten:</b>			
Alter [Jahre]	40 ± 10	34 ± 11	0,166
Kaukasische Ethnizität, n [%]	13 (100)	13 (100)	
eGFR_Krea_(CKD-EPI) [ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ]	102 ± 11	101 ± 21	0,951
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26 ± 6	23 ± 2	0,140
Diabetes Mellitus, n [%]	1 (7,7)	0 (0)	0,308
<b>Vitalzeichen:</b>			
Blutdruck systolisch [mmHg]	124 ± 10	114 ± 10	<b>0,022</b>
Blutdruck diastolisch [mmHg]	79 ± 8	74 ± 10	0,217
Herzfrequenz [1/min]	71 ± 12	69 ± 12	0,667
<b>Eisenmangel Parameter:</b>			
Vorherige Eisentherapien, n [%]	6 (46,2)	5 (38,5)	0,691
Hb [g/dl]	10,1 ± 1,4	10,7 ± 1,2	0,273
Transferrin [mg/dl]	344 ± 37	325 ± 34	0,186
TFS [%]	4 [3; 7]	5 [4; 7]	0,644
Ferritin [ng/ml]	6 [4; 8]	8 [6; 12]	0,193
Hepcidin-25 [ng/ml]	0,7 [0,1; 1,3]	0,1 [0,0; 0,7]	0,469
<b>Knochenstoffwechsel Parameter:</b>			
Phosphat [mg/dl]	3,2 ± 0,4	3,6 ± 0,6	0,101
FePi [%]	12 ± 6	14 ± 9	0,417
Kalzium [mmol/l]	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	1,000
PTH [pg/ml]	40 [37; 55]	40 [33; 52]	0,253
25-HC [ng/ml]	19 [10; 22]	24 [21; 29]	<b>0,026</b>
1,25-DHC [ng/l]	55 ± 15	50 ± 15	0,378
iFGF23 [pg/ml]	49 [42; 60]	47 [40; 58]	0,387
cFGF23 [RU/ml]	385 [199; 998]	451 [190; 840]	0,911
AP [U/l]	67 ± 21	63 ± 28	0,724
PINP [µg/l]	51,0 [32; 63]	57 [40; 74]	0,305
DPD [µg/g Kreatinin]	36 [31; 42]	46 [27; 58]	0,303
PYD [µg/g Kreatinin]	176 [138; 187]	176 [153; 236]	0,183
<b>Sicherheitsparameter:</b>			
LVMI [g/m <sup>2</sup> ]	69 ± 13	67 ± 10	0,693
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	42 ± 10	38 ± 6	0,308
E/e´	7 ± 2	6 ± 1	0,146
LVEF [%]	62 ± 8	61 ± 5	0,833
Herzfrequenz [1/min]	77 ± 9	79 ± 11	0,631
SVES [n]	42 ± 95	593 ± 1950	0,349
VES [n]	26 ± 45	8 ± 14	0,197
Korrigierte QT-Zeit [ms]	406 ± 20	403 ± 22	0,768
QT Dispersion [ms]	45 ± 18	44 ± 17	0,899

Stetige Variablen sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand] dargestellt; kategoriale Variablen sind als absolute Werte und Prozentsatz dargestellt. Fettgedruckte p-Werte sind signifikant. Die Parameter Transferrin, Ferritin, Phosphat, Kalzium und AP wurden dabei im Plasma bestimmt, die Parameter Hepcidin-25, PTH, 25-HC, 1,25-DHC, iFGF23, cFGF23 sowie PINP im Serum, PYD und DPD im Urin. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose); n = Anzahl; eGFR<sub>crea</sub> (CKD-EPI) = `estimated glomerular filtration rate` - geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (gemäß der CKD-EPI-Gleichung; „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“), BMI = Body Mass Index; Hb = Hämoglobin; TFS = Transferrinsättigung; FePi = fraktionelle Phosphatausscheidung; PTH = Parathormon; 25-HC = 25-Hydroxycholecalciferol, 1,25-DHC = 1,25-Dihydroxycholecalciferol; iFGF23 = FGF23 intakt; cFGF23 = FGF 23 c-terminal; AP = Alkalische Phosphatase; PINP = Serum-Prokollagen Typ 1 N Propeptid; DPD = Urin Desoxypyridinolin; PYD = Urin Pyridinolin; LVMI = Linksventrikulärer Massenindex; LAVI = Linksatrialer Volumenindex; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; E/e´ = diastolische linksventrikuläre Funktion; SVES = Supraventrikuläre Extrasystolen; VES = Ventrikuläre Extrasystolen [41].

Zum Zeitpunkt von Baseline korrelierte der Plasma Phosphatspiegel negativ mit Serum 1,25-DHC ( $r = -0,522$ ;  $p = 0,006$ ). Serum 25-HC-Spiegel korrelierten moderat positiv mit Plasma Ferritin ( $r = 0,451$ ;  $p = 0,021$ ). Plasma Ferritin zeigte eine starke positive Korrelation mit TFS ( $r = 0,717$ ;  $p = < 0,001$ ). Serum log<sub>c</sub>FGF23-Spiegel korrelierten zum Zeitpunkt von Baseline moderat positiv mit Serum 1,25-DHC ( $r = 0,467$ ;  $p = 0,019$ ) und negativ mit TFS ( $r = -0,467$ ;  $p = 0,019$ ) sowie auch negativ mit Plasma Ferritin ( $r = -0,481$ ;  $p = 0,015$ ), während Serum log<sub>i</sub>FGF23 weder mit Serum 1,25-DHC, TFS noch mit Plasma Ferritin korrelierte. Einen Überblick zu den Korrelationskoeffizienten der einzelnen Laborparameter gibt folgende Tabelle 6 [42].

Tabelle 6: Korrelation der Parameter des Eisenstoffwechsels mit den Parametern des Knochen- und Elektrolytstoffwechsels

		1,25-DHC	Kalzium	Phosphat	TFS	Ferritin	25-HC	PTH	logcFGF23	logiFGF23
1,25-DHC	r		0,068	-0,522	-0,130	-0,266	-0,007	0,335	0,467	0,026
	p		0,747	<b>0,006</b>	0,526	0,190	0,974	0,095	<b>0,019</b>	0,901
Kalzium	r	0,068		-0,209	-0,123	0,123	0,200	-0,167	-0,177	0,009
	p	0,747		0,317	0,558	0,557	0,338	0,424	0,408	0,966
Phosphat	r	-0,522	-0,209		0,292	0,173	-0,041	-0,191	-0,293	0,021
	p	<b>0,006</b>	0,317		0,147	0,399	0,843	0,351	0,156	0,921
TFS	r	-0,130	-0,123	0,292		0,717	0,257	-0,148	-0,467	0,048
	p	0,526	0,558	0,147		<b>&lt; 0,001</b>	0,205	0,470	<b>0,019</b>	0,818
Ferritin	r	-0,266	0,123	0,173	0,717		0,451	-0,238	-0,481	0,146
	p	0,190	0,557	0,399	<b>&lt; 0,001</b>		<b>0,021</b>	0,242	<b>0,015</b>	0,485
25-HC	r	-0,007	0,200	-0,041	0,257	0,451		-0,310	-0,119	0,321
	p	0,974	0,338	0,843	0,205	<b>0,021</b>		0,124	0,571	0,118
PTH	r	0,335	-0,167	-0,191	-0,148	-0,238	-0,310		0,287	0,024
	p	0,095	0,424	0,351	0,470	0,242	0,124		0,165	0,910
logcFGF23	r	0,467	-0,177	-0,293	-0,467	-0,481	-0,119	0,287		0,124
	p	<b>0,019</b>	0,408	0,156	<b>0,019</b>	<b>0,015</b>	0,571	0,165		0,554
logiFGF23	r	0,026	0,009	0,021	0,048	0,146	0,321	0,024	0,124	
	p	0,901	0,966	0,921	0,818	0,485	0,118	0,910	0,554	

Dargestellt sind die univariablen Pearson Korrelationskoeffizienten zum Zeitpunkt von Baseline. Dabei gibt r den Korrelationskoeffizienten nach Pearson an. p-Werte in fetter Schrift sind signifikant. Bei mit log gekennzeichneten Parametern handelt es sich um eindeutig nicht normalverteilte Werte, weswegen hier der logarithmierte Korrelationskoeffizient angewendet wurde. Die Parameter Kalzium, Phosphat und Ferritin wurden dabei im Plasma, die Parameter 1,25-DHC, 25-HC, PTH, cFGF23 und iFGF23 im Serum bestimmt. 1,25-DHC = 1,25-Dyhydroxycholecalciferol; TFS = Transferrinsättigung; 25-HC = 25-Hydroxycholecalciferol; PTH = Parathormon; cFGF23 = FGF23 c-terminal; iFGF23 = FGF23 intakt [42].

## 5.2 Veränderung der Parameter des Eisenstoffwechsels

Die zu erwartenden Veränderungen der Parameter des Eisenstoffwechsels nach Gabe der beiden Eisenpräparate FCM und IIM zeigten sich in beiden Gruppen. Plasma Eisen, Hb, Plasma Ferritin, Serum Hepsidin-25 und TFS stiegen nach Eisengabe in beiden Gruppen an, Plasma Transferrin sank erwartungsgemäß nach Eisengabe ab. Einen Überblick über den Verlauf der einzelnen Laborparameter während der Visiten zeigen die folgenden dargestellten Tabellen (Tabelle 7 und Tabelle 8).

**Tabelle 7: Veränderung der Eisenparameter in der FCM Gruppe**

Mittelwert zu Visite	V2 vE (n = 13)	V3	V4 (n = 12)	V5 (n = 12)
Eisen [ $\mu\text{g/dl}$ ]	26 $\pm$ 16	544 $\pm$ 88***	134 $\pm$ 83	69 $\pm$ 30
Hb [g/dl]	10 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1*	11 $\pm$ 1	13 $\pm$ 1
Ferritin [ng/ml]	6,9 $\pm$ 3,7	168 $\pm$ 53***	766 $\pm$ 297	124 $\pm$ 80
Hepsidin-25 [ng/ml]	0,7 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 2,5**	29 $\pm$ 25	12 $\pm$ 11
Transferrin [mg/dl]	344 $\pm$ 37	329 $\pm$ 32**	286 $\pm$ 34	242 $\pm$ 22
TFS [%]	5,2 $\pm$ 2,8	119 $\pm$ 22**	33 $\pm$ 19	20 $\pm$ 9

Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung der Eisenparameter. Die Parameter Eisen, Ferritin und Transferrin wurden dabei im Plasma, der Parameter Hepsidin-25 im Serum bestimmt. \* entspricht n = 11; \*\* entspricht n = 12; \*\*\* entspricht n = 13. FCM = Ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); Hb = Hämoglobin; TFS = Transferrinsättigung; n = Anzahl; V2 vE = Visite 2 vor Eisengabe, Tag 0 = Baseline; V3 = Visite 3, Tag 1; V4 = Visite 4, Tag 7  $\pm$  2; V5 = Visite 5, Tag 35  $\pm$  2.

**Tabelle 8: Veränderung der Eisenparameter in der IIM Gruppe**

Mittelwert zu Visite	V2 vE (n = 13)	V3 (n = 13)	V4 (n = 12)	V5 (n = 13)
Eisen [ $\mu\text{g/dl}$ ]	27 $\pm$ 15	597 $\pm$ 59	111 $\pm$ 25	79 $\pm$ 27
Hb [g/dl]	11 $\pm$ 1	11 $\pm$ 1	11 $\pm$ 1***	13 $\pm$ 1
Ferritin [ng/ml]	10 $\pm$ 9	182 $\pm$ 88	489 $\pm$ 166	124 $\pm$ 83
Hepsidin-25 [ng/ml]	1,4 $\pm$ 3,8	17 $\pm$ 21*	29 $\pm$ 31	15 $\pm$ 18
Transferrin [mg/dl]	325 $\pm$ 34	310 $\pm$ 48	282 $\pm$ 27	242 $\pm$ 38
TFS [%]	5,7 $\pm$ 3,1	139 $\pm$ 19	28 $\pm$ 7	24 $\pm$ 8

Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung der Eisenparameter. Die Parameter Eisen, Ferritin und Transferrin wurden dabei im Plasma, der Parameter Hepsidin-25 im Serum bestimmt. \* entspricht n = 11; \*\*\* entspricht n = 13. IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose); Hb = Hämoglobin; TFS = Transferrinsättigung; n = Anzahl; V2 = Visite 2 vE, Tag 0 = Baseline; V3 = Visite 3, Tag 1; V4 = Visite 4, Tag 7  $\pm$  2; V5 = Visite 5, Tag 35  $\pm$  2.

### 5.3 Veränderungen der Parameter des Knochen- und Elektrolytstoffwechsels

Der vordefinierte primäre Endpunkt einer Hypophosphatämie ( $< 2$  mg/dl) nach Applikation der jeweiligen Eisenpräparate bis Tag  $35 \pm 2$  wurde von 9 der 12 Frauen in der FCM Gruppe und bei einer von 13 Frauen der IIM Gruppe ( $p = 0,001$ ) erreicht.

Bei der Analyse der Veränderungen des Plasma Phosphatspiegels während der gesamten Studienperiode, welche als sekundärer Endpunkt definiert waren, war eine Abnahme des Plasma Phosphats im Vergleich zum Baselinewert signifikant in beiden Gruppen (ANOVA mit Messwiederholung:  $p < 0,001$ ) zu erkennen. Die niedrigsten Werte fanden sich bei V4. Beim Vergleich der Abnahme zeigten sich die Werte bei V4 signifikant deutlicher ausgeprägt ( $p = 0,005$ ), bei V3 und V5 jedoch nicht.

Diese Abnahme des Plasma Phosphatspiegels war mit einer Steigerung der FePi während der Studienperiode vergesellschaftet. Diese erreichte ihr Maximum ebenfalls zum Zeitpunkt von Visite 4 in beiden Gruppen. Zu diesem Zeitpunkt waren die Veränderungen im Vergleich zu Baseline in der FCM Gruppe deutlicher ausgeprägt als in der IIM Gruppe ( $p = 0,021$ ).

Dazu konnte ein signifikanter Anstieg von Serum iFGF23 in der FCM Gruppe ( $p < 0,001$ ) beobachtet werden, aber nicht in der IIM Gruppe. Im Gegensatz dazu fiel das mittlere Serum cFGF23 nach der Eisengabe von erhöhten Werten zum Zeitpunkt von Baseline auf physiologische Werte zum Zeitpunkt von V5 in beiden Gruppen ab ( $p = 0,012$  für beide Gruppen).

Keine signifikanten Veränderungen über die Studienperiode wurden für Serum PTH und Plasma Kalzium beobachtet. Ein geringer, nicht signifikanter Anstieg von Serum PTH in der FCM Gruppe und ein geringer Abfall in der IIM Gruppe machte den Vergleich zwischen den Gruppen bei V5 signifikant.

In beiden Studiengruppen fiel das Serum 1,25-DHC signifikant über den Verlauf der Studie ( $< 0,001$  für beide Gruppen) ab. Dieser Abfall war unter FCM Gabe deutlicher ausgeprägt (V2:  $< 0,001$ ; V3:  $p = 0,002$ ) und zeigte signifikant niedrigere Werte von Serum 1,25-DHC zum Zeitpunkt von V4 als in der IIM Gruppe ( $13 \pm 4$  pg/l vs.  $25 \pm 12$  pg/l;  $p = 0,002$ ). Die Serum 25-HC-Spiegel veränderten sich nicht signifikant in der FCM Gruppe, aber in der IIM Gruppe ( $p = 0,025$ ), wohingegen sich die relativen Veränderungen der beiden Behandlungsgruppen nicht als signifikant unterschiedlich erwiesen.

Serum Hecpidin-25 stieg signifikant während der Studienperiode und erreichte sein numerisches Maximum zum Zeitpunkt von V4 in beiden Gruppen.

In beiden Behandlungsarmen sank Serum PINP nach Verabreichung des Studienmedikaments ( $p = 0,001$  für beide Studiengruppen); das Ausmaß dieses Abfalls unterschied sich nicht zwischen den beiden Studiengruppen. Die Werte von Alkalischer Phosphatase (AP) im Plasma, Urin Pyridinolin (PYD) und Urin Desoxypyridinolin (DPD) veränderten sich nicht über die Zeit.

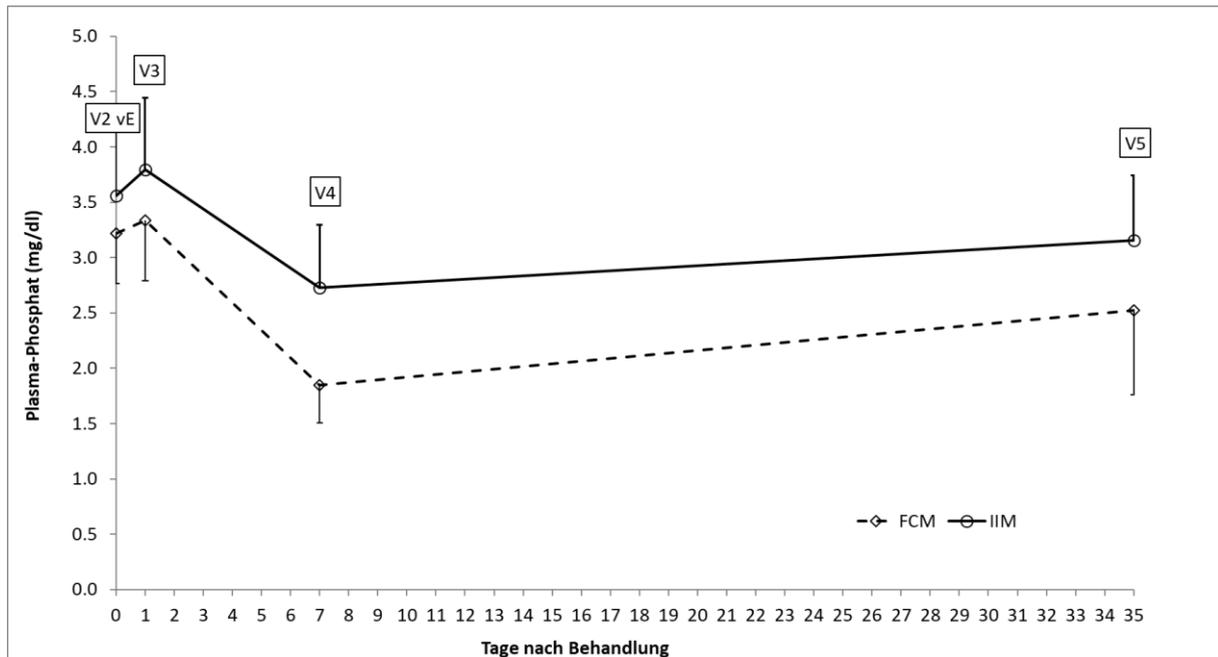
**Tabelle 9: Parameter des Eisen-, Knochen- und Elektrolytstoffwechsels zu den Zeitpunkten der vier Studienvisiten, unterteilt in zwei Behandlungsarme, wie auch die relativen Veränderungen der zwei Behandlungsarme zwischen den Kontrollvisiten und Baseline**

	A										B		
	FCM					IIM					Relative Veränderungen zu V2		
	V2	V3	V4	V5	p	V2	V3	V4	V5	p	p [V3]	p [V4]	p [V5]
Phosphat [mg/dl]	3,2 ± 0,4	3,3 ± 0,5	1,9 ± 0,3	2,5 ± 0,8	<b>&lt; 0,001</b>	3,6 ± 0,6	3,8 ± 0,7	2,7 ± 0,6	3,2 ± 0,6	<b>&lt; 0,001</b>	0,537	<b>0,005</b>	0,249
FePi [%]	12 ± 6	14 ± 6	21 ± 10	15 ± 10	<b>0,005</b>	14 ± 9	12 ± 8	16 ± 8	11 ± 6	<b>0,040</b>	0,274	<b>0,021</b>	0,253
iFGF23 [pg/mL]	49 [42; 60]	169 [131; 201]	103 [87; 166]	57 [37; 70]	<b>&lt; 0,001</b>	47 [40; 58]	40 [33; 53]	79 [47; 103]	47 [43; 51]	0,140	<b>&lt; 0,001</b>	0,187	0,191
cFGF23 [RU/mL]	384 [199; 998]	192 [138; 317]	103 [79; 183]	65 [44; 122]	<b>0,012</b>	451 [190; 840]	79 [71; 88]	96 [55; 107]	61 [54; 76]	<b>0,012</b>	<b>0,049</b>	0,177	0,733
Kalzium [mmol/l]	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	0,643	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	0,602	0,900	0,237	0,876
PTH [pg/mL]	40 [37; 55]	43 [31; 54]	42 [36; 53]	47 [41; 68]	0,231	40 [33; 52]	44 [34; 56]	35 [23; 48]	34 [26; 47]	0,114	0,194	0,128	<b>0,018</b>
1,25-DHC [ng/l]	55 ± 15	33 ± 9	13 ± 4	44 ± 17	<b>&lt; 0,001</b>	50 ± 15	60 ± 23	25 ± 12	49 ± 15	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,002</b>	0,159
25-HC [ng/mL]	19 [10; 22]	18 [9; 25]	16 [11; 27]	12 [9; 26]	0,498	24 [21; 29]	25 [19; 32]	25 [21; 36]	23 [16; 29]	<b>0,025</b>	0,902	0,447	0,200

	V2	V3	V4	V5	p	V2	V3	V4	V5	p	p [V3]	p [V4]	p [V5]
AP [U/l]	67 ± 21	63 ± 20	71 ± 23	67 ± 23	0,334	63 ± 28	61 ± 24	59 ± 21	56 ± 19	0,196	0,565	0,557	0,351
Hepcidin-25 [ng/ml]	0,9 [0,4; 1,4]	2,5 [1,6; 6,7]	26,5 [3,3; 49,6]	8,6 [3,9; 25,9]	<b>0,045</b>	0,6 [0,1; 1,1]	8,0 [1,6; 24,1]	17,8 [2,7; 54,6]	6,7 [2,2; 36,6]	<b>0,025</b>	0,342	0,929	0,924
PINP [µg/L]	51 [32; 63]	n.a.	35 [28; 47]	40 [26; 54]	<b>0,001</b>	57 [40; 74]	n.a.	41 [30; 49]	50 [33; 83]	<b>0,001</b>	n.a.	0,903	0,866
PYD [µg/g Kreatinin]	176 [138; 187]	n.a.	168 [126; 191]	163 [142; 193]	0,651	176 [153; 236]	n.a.	147 [133; 163]	207 [148; 258]	0,255	n.a.	0,372	0,693
DPD [µg/g Kreatinin]	36 [31; 42]	n.a.	36 [24; 45]	39 [25; 46]	0,563	46 [27; 58]	n.a.	31 [25; 50]	46 [30; 60]	0,386	n.a.	0,939	0,517

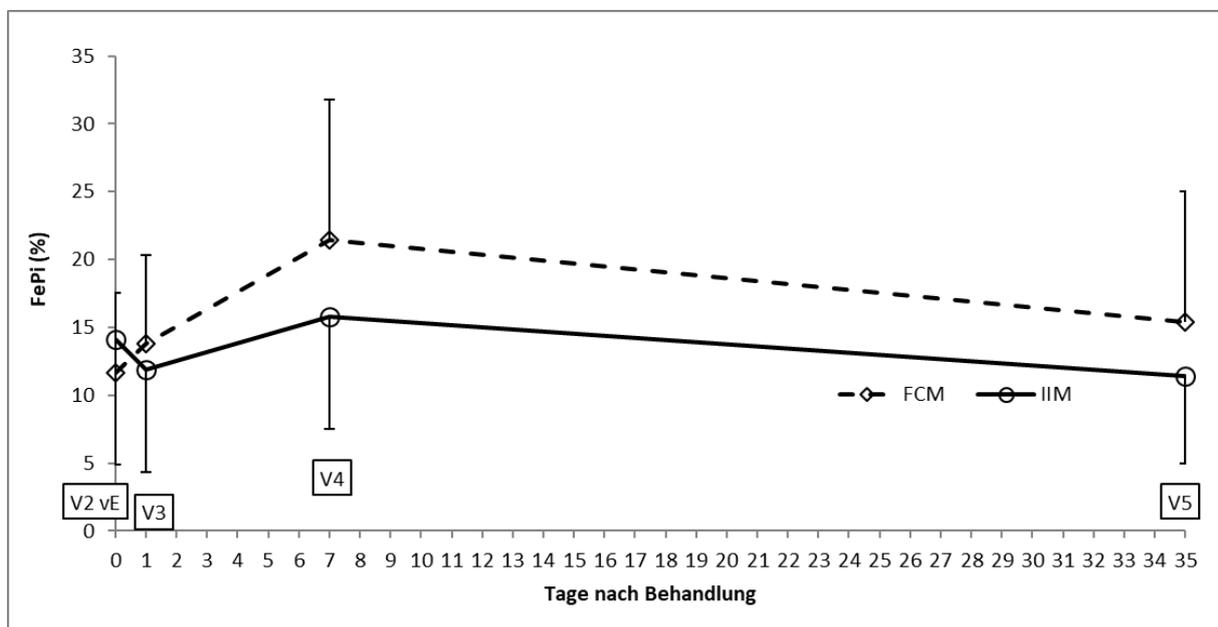
Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand]. Längsveränderungen während des Untersuchungszeitraums wurden zunächst innerhalb jeder Gruppe separat unter Verwendung von ANOVA with repeated measures (Teil A) berechnet. Ferner wurden die relativen Änderungen von Baseline zu den einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkten zwischen den beiden Behandlungsarmen unter Verwendung von gepaartem t-Test (Teil B) verglichen. Die Parameter Phosphat, Kalzium und AP wurden dabei im Plasma, die Parameter iFGF23, cFGF23, PTH, 1,25-DHC, 25-HC, Hepcidin-25 sowie PINP im Serum, PYD und DPD im Urin bestimmt. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose); n.a. = nicht verfügbar; FePi = fraktionelle Phosphatausscheidung; cFGF23 = c-terminales FGF23; iFGF = intaktes FGF23; PTH = Parathormon; 1,25-DHC = 1,25-Dihydroxycholecalciferol; 25-HC = 25-Hydroxycholecalciferol, AP = Alkalische Phosphatase; PINP = Prokollagen Typ 1 N Propeptid; PYD = Pyridinolin; DPD = Desoxypyridinolin. Fettgedruckte p-Werte sind signifikant. V2 = Visite 2, Tag 0 = Baseline; V3 = Visite 3, Tag 1; V4 = Visite 4, Tag 7 ± 2; V5 = Visite 5, Tag 35 ± 2.

Eine graphische Darstellung des Verlaufs der Parameter des Eisen-, Knochen- und Elektrolytstoffwechsels aus eben dargestellter Tabelle folgt in den Abbildungen 2-14 sowie eine Beschreibung deren Verläufe über die Zeit.



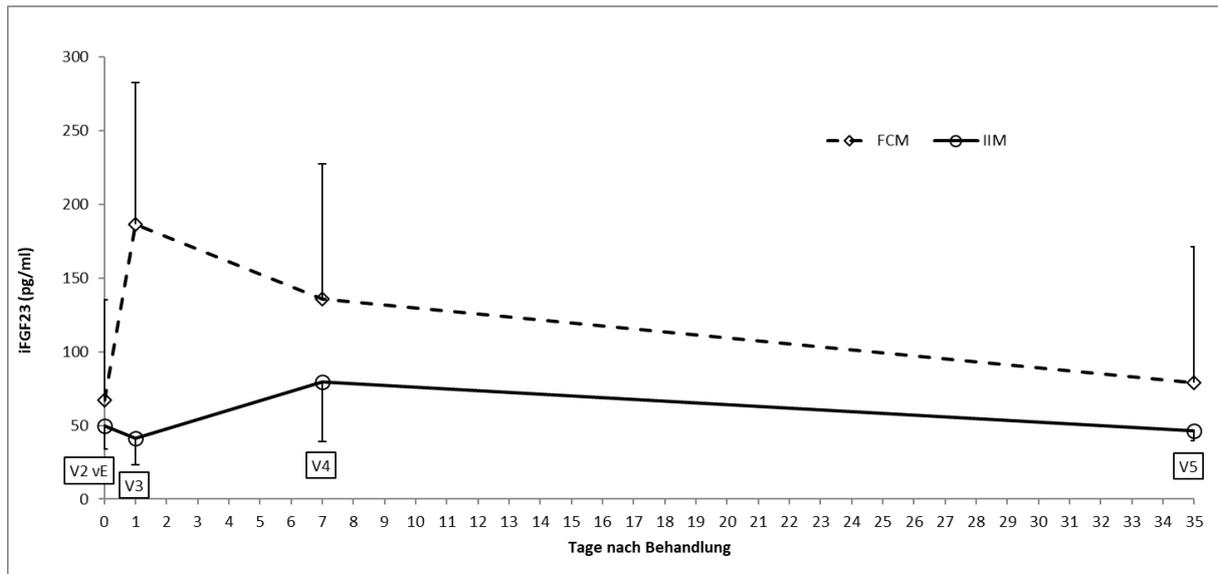
**Abbildung 2: Plasma Phosphat**

Plasma Phosphat [mg/dl] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Plasma Phosphat in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7  $\pm$  2 (Visite 4) und Tag Tag 35  $\pm$  2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose) [41].



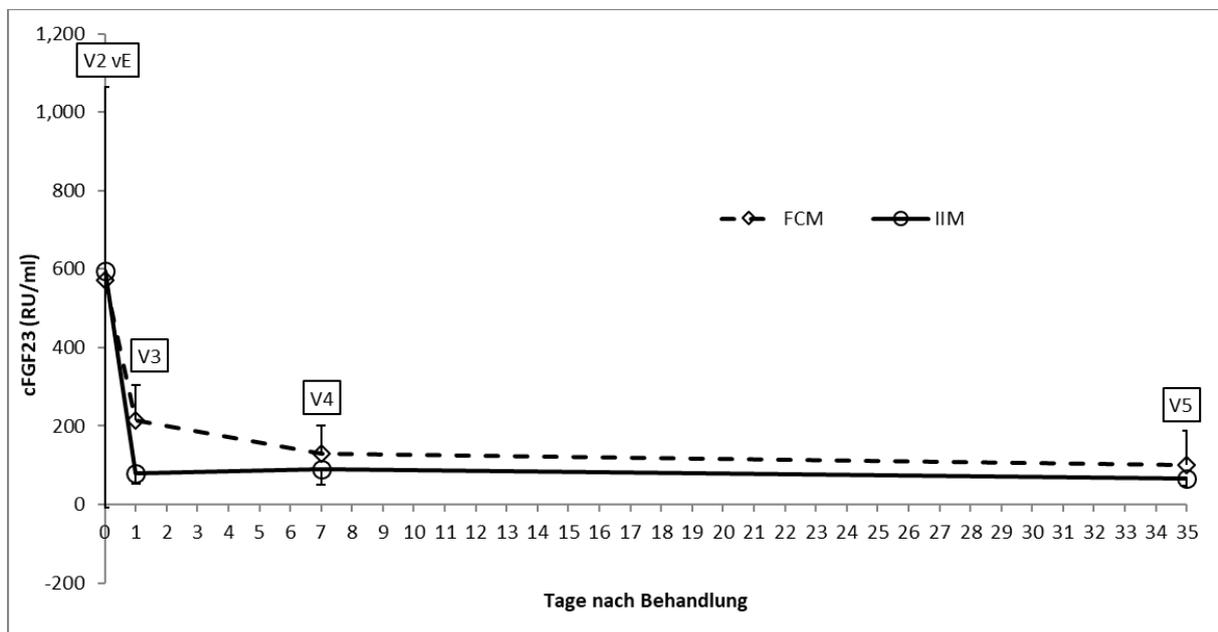
**Abbildung 3: Fraktionelle Phosphatausscheidung**

Fraktionelle Phosphatausscheidung (FePi) [%] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von FePi in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7  $\pm$  2 (Visite 4) und Tag Tag 35  $\pm$  2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose).



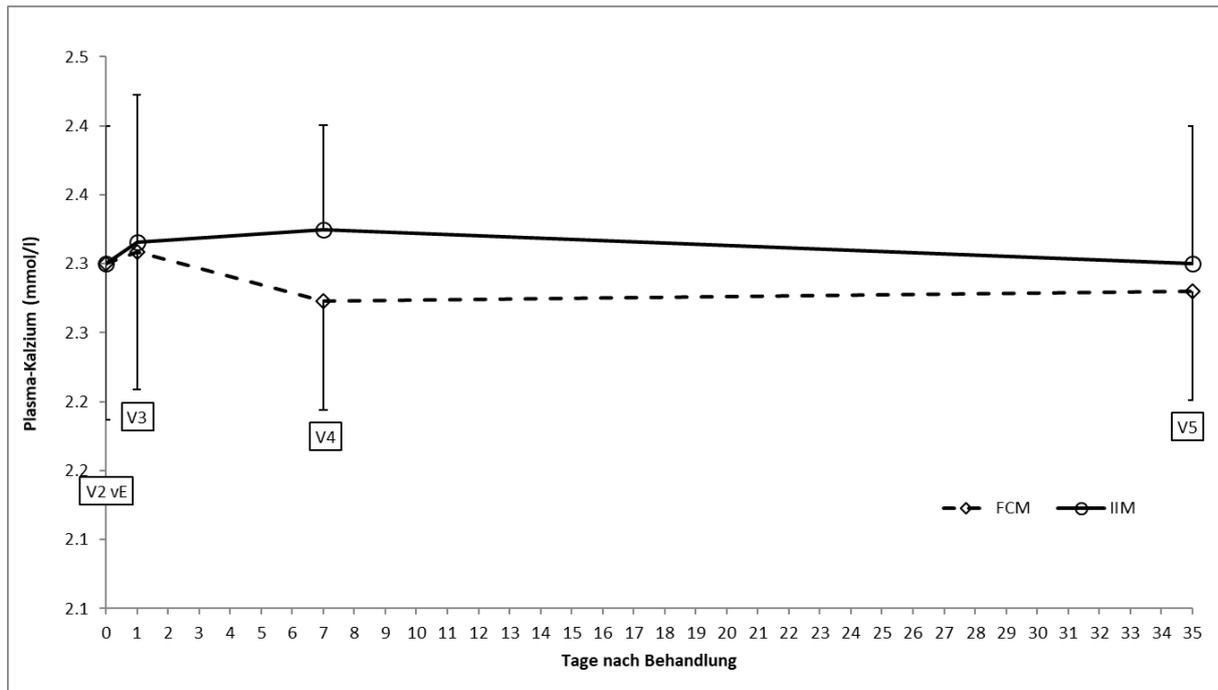
**Abbildung 4: intaktes FGF23**

Intaktes FGF23 (iFGF23) [pg/ml] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Serum iFGF23 in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7 ± 2 (Visite 4) und Tag Tag 35 ± 2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose) [41].



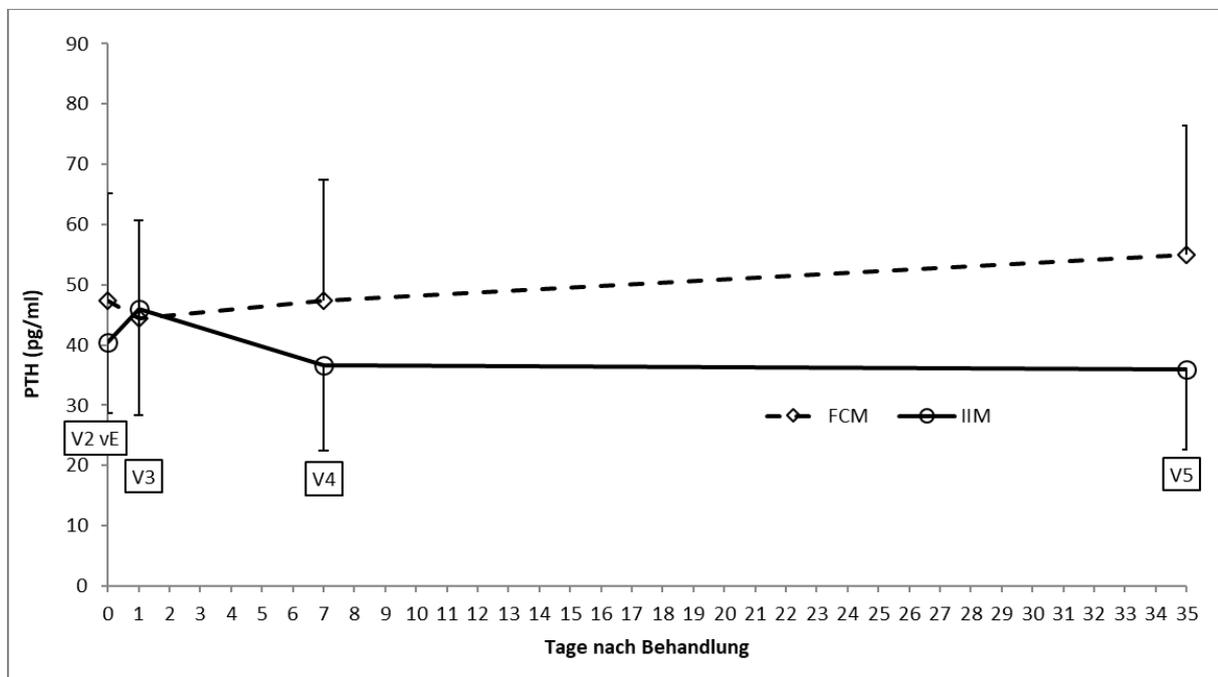
**Abbildung 5: Serum Fibroblast Growth Factor 23 c-terminal**

Serum Fibroblast Growth Factor 23 c-terminal (cFGF23) [RU/ml] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Serum cFGF23 in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7 ± 2 (Visite 4) und Tag Tag 35 ± 2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose) [41].



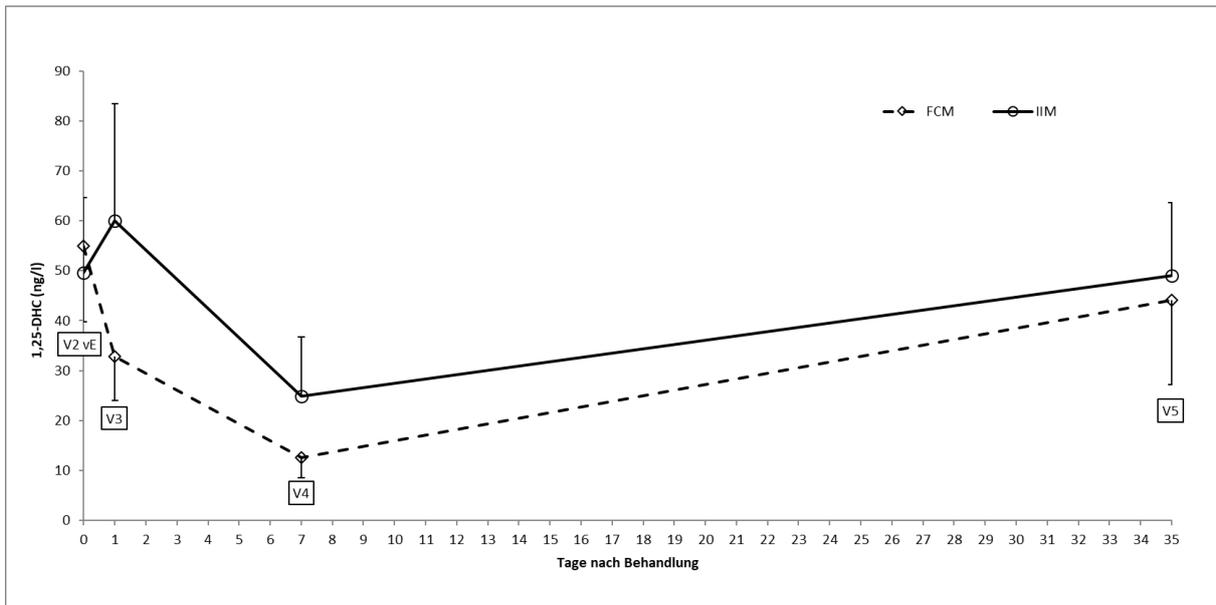
**Abbildung 6: Plasma Kalzium**

Plasma Kalzium [mmol/l] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Plasma Kalzium in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7 ± 2 (Visite 4) und Tag Tag 35 ± 2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose).



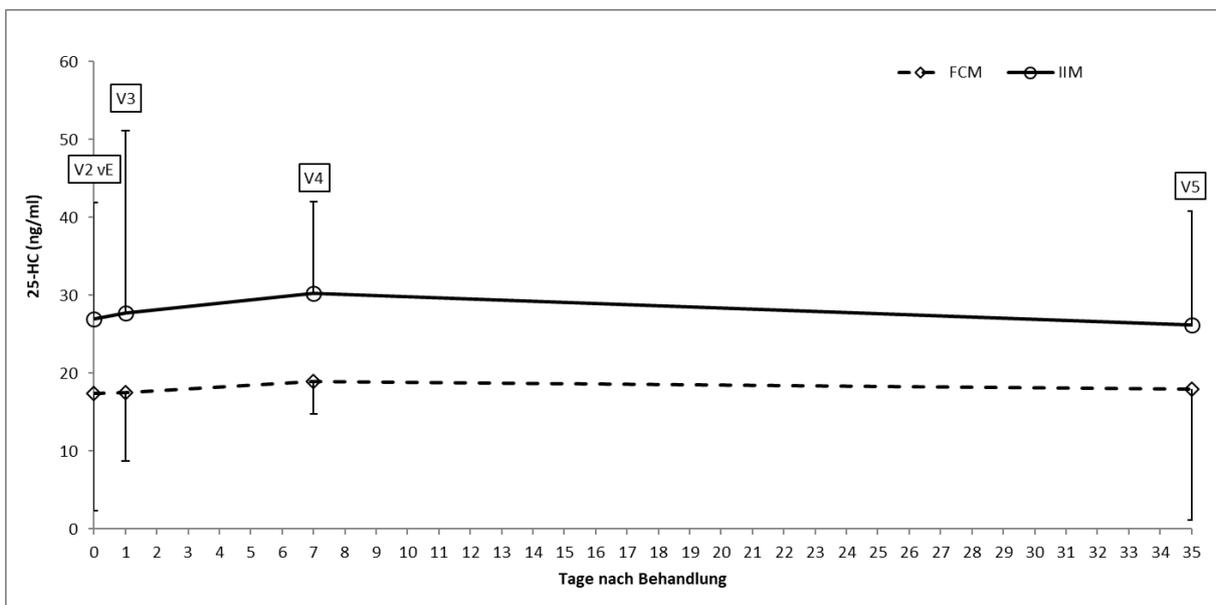
**Abbildung 7: Serum Parathormon**

Serum Parathormon (PTH) [pg/ml] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Serum PTH in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7 ± 2 (Visite 4) und Tag Tag 35 ± 2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose) [41].



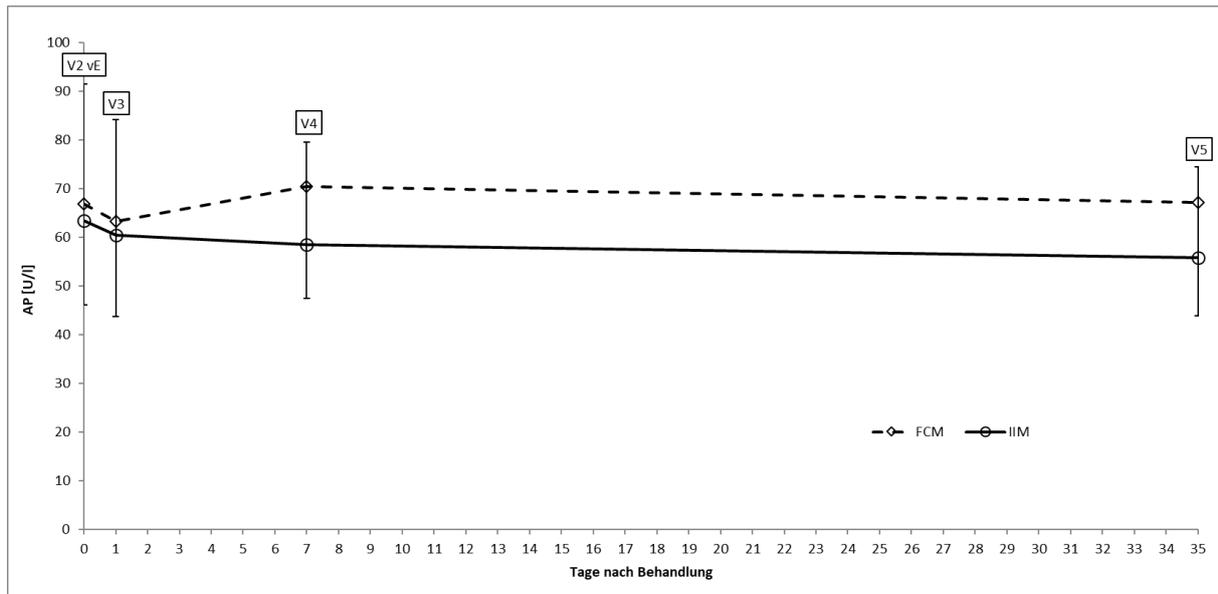
**Abbildung 8: Serum 1,25-Dihydroxycholecalciferol**

Serum 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-DHC) [ng/l] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Serum 1,25-DHC in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7 ± 2 (Visite 4) und Tag Tag 35 ± 2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose) [41].



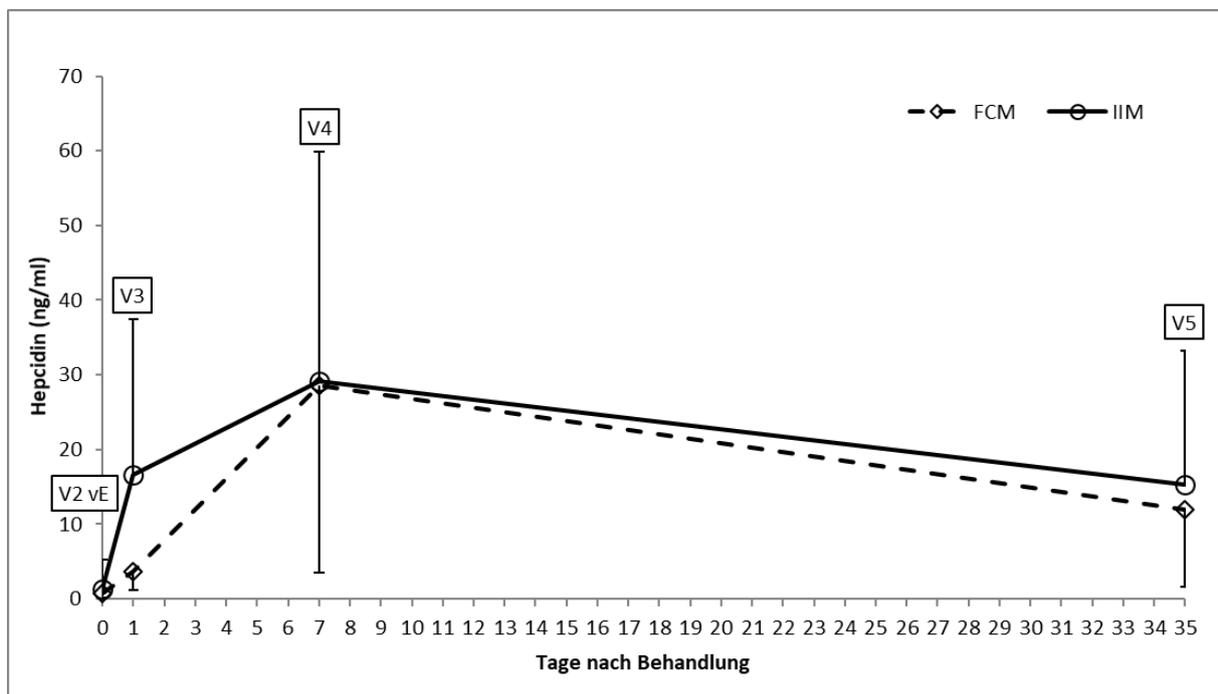
**Abbildung 9: Serum 25-Hydroxycholecalciferol**

Serum 25-Hydroxycholecalciferol (25-HC) [ng/ml] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Serum 25-HC in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7 ± 2 (Visite 4) und Tag Tag 35 ± 2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose)



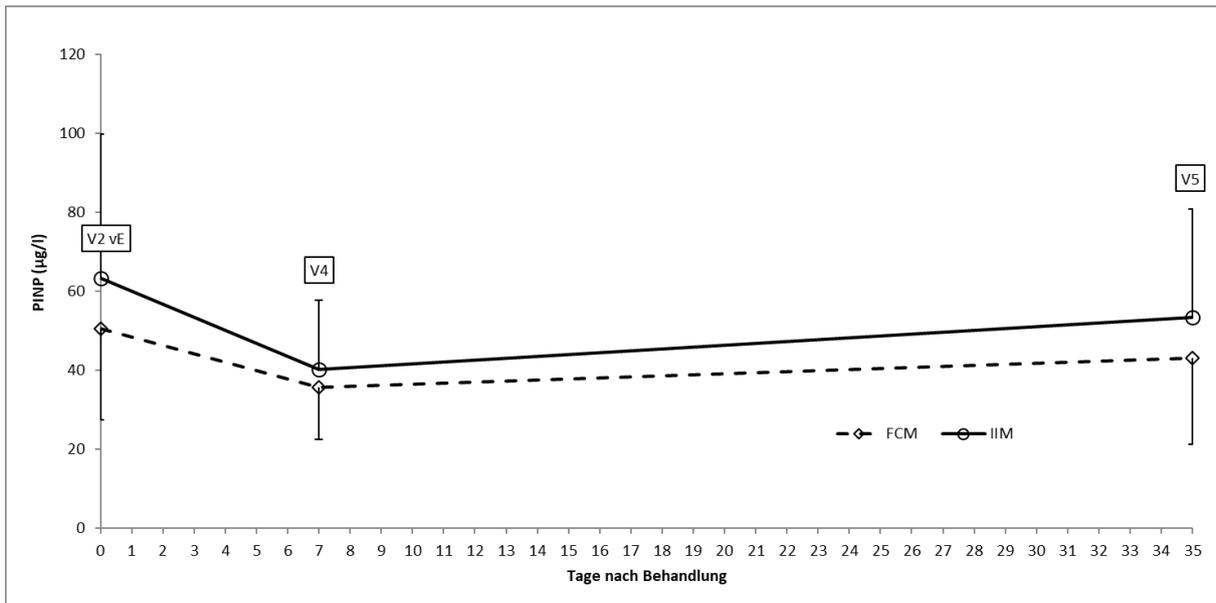
**Abbildung 10: Plasma Alkalische Phosphatase**

Plasma Alkalische Phosphatase (AP) [U/l] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Plasma AP in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7 ± 2 (Visite 4) und Tag Tag 35 ± 2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose).



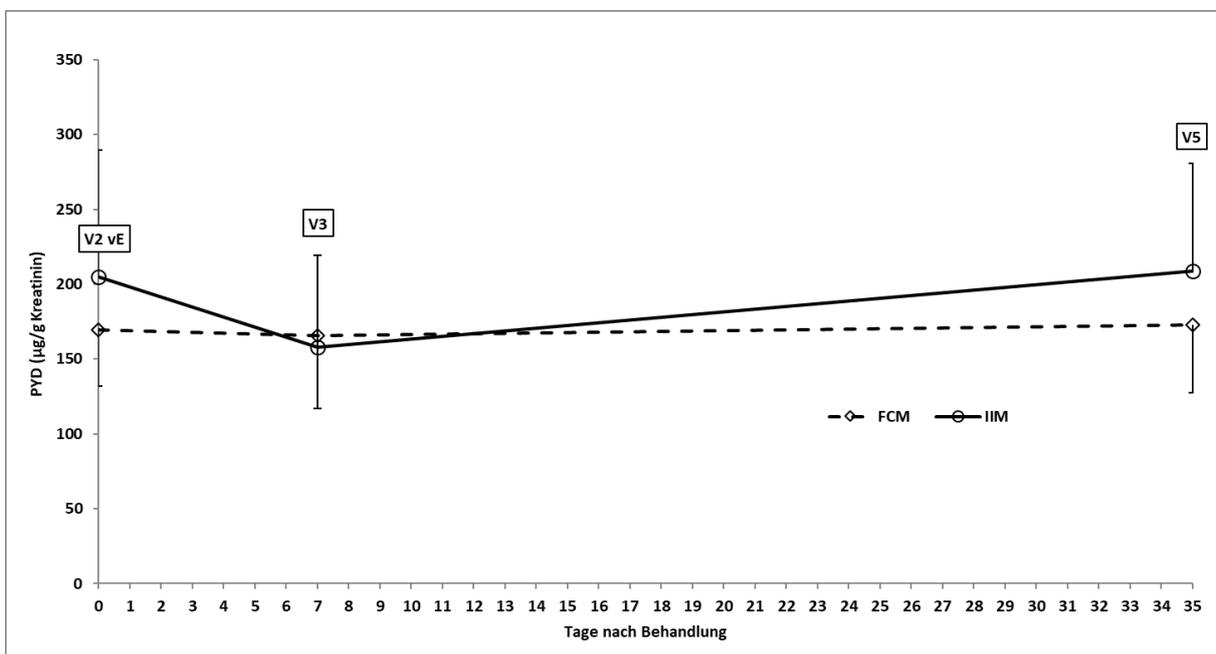
**Abbildung 11: Serum Hepcidin-25**

Serum Hepcidin-25 [ng/ml] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Serum Hepcidin-25 in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7 ± 2 (Visite 4) und Tag Tag 35 ± 2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose)



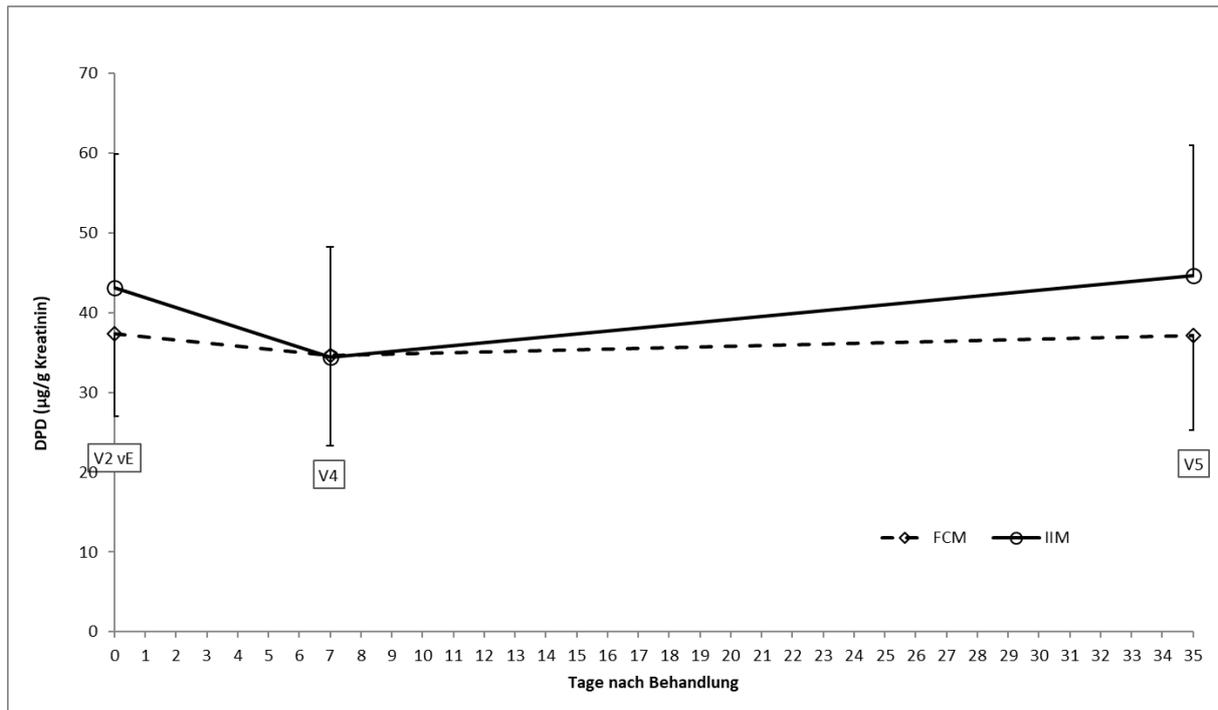
**Abbildung 12: Serum Prokollagen Typ 1 N-terminal Propeptid**

Serum Prokollagen Typ 1 N-terminal Propeptid (PINP) [ $\mu\text{g/l}$ ] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Serum PINP in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7  $\pm$  2 (Visite 4) und Tag Tag 35  $\pm$  2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose).



**Abbildung 13: Urin Pyridinolin**

Urin Pyridinolin (PYD) [ $\mu\text{g/g}$  Kreatinin] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Urin PYD in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag 7  $\pm$  2 (Visite 4) und Tag Tag 35  $\pm$  2 (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose).



**Abbildung 14: Urin Desoxyypyridinolin**

Urin Desoxyypyridinolin (DPD) [ $\mu\text{g/g}$  Kreatinin] nach Gabe des Eisenpräparats an Tag 0. Dargestellt ist der Spiegel von Urin DPD in den zwei Behandlungsarmen über den Studienverlauf. Die markierten Punkte stellen dabei die Studienvisiten dar, welche an Tag 0 (Visite 2 = Baseline); Tag 1 (Visite 3); Tag  $7 \pm 2$  (Visite 4) und Tag  $35 \pm 2$  (Visite 5) stattfanden. FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose).

## 5.4 Veränderung der Parameter von Echo- und Elektrokardiographie

Echokardiographische und elektrokardiographische Parameter veränderten sich im Verlauf der Studie nicht signifikant in den jeweiligen Behandlungsgruppen.

Dargestellt sind in folgender Tabelle (Tabelle 10 [41]) die Parameter von Echokardiographie, 24h-EKG und 12-Kanal EKG zum Zeitpunkt von zwei Studienvisiten, unterteilt in zwei Behandlungsarme, sowie relative Veränderungen von Baseline zu den einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkten zwischen den zwei Behandlungsarmen.

**Tabelle 10: Echo- und elektrokardiographische Parameter vor (V2) und nach (V4) Eisensubstitution**

	A				B
	FCM		IIM		Relative Veränderungen zu V2
	V2	V4	V2	V4	p
<b>Echokardiographie:</b>					
VMI [g/m <sup>2</sup> ]	69 ± 13	63 ± 12	67 ± 10	60 ± 9	0,843
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	42 ± 10	46 ± 9	38 ± 6	39 ± 6	0,960
E/e´	6,9 ± 1,5	6,1 ± 1,3	6,0 ± 1,4	6,0 ± 1,3	0,089
LVEF [%]	62 ± 8	64 ± 5	61 ± 5	64 ± 4	0,892
<b>24h EKG:</b>					
Herzfrequenz [1/min]	77 ± 9	73 ± 11	79 ± 11	80 ± 11	0,256
SVES [n]	2 [0; 6]	5 [0; 22]	4 [0; 52]	6 [2; 14]	0,117
VES [n]	8 [0; 37]	7 [1; 15]	2 [0; 8]	3 [0; 7]	0,177
<b>12-Kanal EKG:</b>					
korrigierte QT- Zeit [ms]	406 ± 20	425 ± 19	403 ± 22	414 ± 22	0,064
QT Dispersion [ms]	45 ± 18	42 ± 19	44 ± 17	40 ± 9	0,862

Dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung (Teil A) oder Median und Interquartilsabstand. Relative Veränderungen von Baseline zu V4 wurden zwischen den beiden Behandlungsarmen unter Verwendung von gepaartem t-Test (Teil B) verglichen. LVMI = Linksventrikulärer Massenindex; LAVI = Linksatrialer Volumenindex; E/e´ = diastolische linksventrikuläre Funktion; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SVES = Supraventrikuläre Extrasystolen; VES = Ventrikuläre Extrasystolen; n = absolute Zahlen, V2 = Visite 2; V4 = Visite 4 [41].

## 5.5 Psychische Veränderungen

Alle Teilnehmer berichteten, dass sich funktionelle Beeinträchtigung, Fatigue und Lebensqualität nach der Infusion mit dem Eisenpräparat verbessert hätten. Diese Veränderungen waren bei allen Teilnehmern für alle Tests (SF-36, MFI und SDS) in beiden Behandlungsarmen von Baseline V2 zu V5 statistisch signifikant. Ein Unterschied in der Verbesserung zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde nicht beobachtet.

Im Folgenden sind diese Veränderungen der Ergebnisse der einzelnen Fragebögen zu Lebensqualität und der Vergleich der beiden Behandlungsarme tabellarisch dargestellt. Dabei ist jeweils zuerst der Vergleich der beiden Behandlungsarme bei Baseline dargestellt und dann die Veränderungen der beiden Behandlungsarme von Baseline zu V5.

### 5.5.1 Veränderungen im SF-36

In den meisten Kategorien des SF-36 gab es bei V2 keine signifikanten Unterschiede. Lediglich in der Kategorie „körperliche Schmerzen“ wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt. Probanden in der IIM Gruppe waren weniger von körperlichen Schmerzen betroffen als Probanden in der FCM Gruppe ( $p = 0,04$ ).

Bei V2 wurde die wahrgenommene Veränderung des Gesundheitszustands in der letzten Woche mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bei Visite 2 ( $p = 0,24$ ).

Details sind in folgender Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Vergleich der Ergebnisse im SF-36 zwischen den beiden Behandlungsarmen bei V2**

Kategorie	FCM			IIM			p
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Körperliche Funktionsfähigkeit	13	65,77	28,35	13	81,54	23,66	0,14
Körperliche Rollenfunktion	13	59,62	43,94	13	67,31	29,55	0,61
Körperliche Schmerzen	13	66,69	25,78	13	86,31	19,88	<b>0,04</b>
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	13	60,38	17,33	13	73,23	15,16	0,06
Vitalität	13	35,38	22,68	13	39,62	20,25	0,62
Soziale Funktionsfähigkeit	13	69,23	33,31	13	79,81	18,07	0,32
Emotionale Rollenfunktion	13	61,54	46,84	13	87,18	25,60	0,10
Psychische Ergebnisse Zusammenfassung	13	60,08	21,82	13	74,15	15,54	0,07
Körperliche Ergebnisse Zusammenfassung	13	44,29	12,25	13	49,05	7,88	0,25
Psychische Gesundheit Komponenten Score	13	41,93	12,61	13	48,07	8,72	0,16

SF-36 = Short Form-36 Health Survey; V2 = Visite 2; FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose); n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; fettgedruckte p-Werte sind signifikant.

Der SF-36 wurde bei V5 erneut von den Probandinnen ausgefüllt. Mit Ausnahme der Kategorie „Emotionale Rollenfunktion“ in der IIM Gruppe verbesserten sich alle Ergebnisse erheblich. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Verbesserung der Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden.

Die Änderung der wahrgenommenen Veränderung des Gesundheitszustands in der letzten Woche von V2 zu V5 wurde unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ( $p = 0,81$ ).

Die absoluten Veränderungen in den einzelnen Kategorien zwischen V2 und V5 sind in Tabelle 12 dargestellt.

**Tabelle 12: Vergleich der absoluten Veränderungen der Ergebnisse im SF-36 von V2 zu V5 zwischen den beiden Behandlungsarmen**

Kategorie	FCM			IIM			p
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Körperliche Funktionsfähigkeit	12	20,00	24,31	13	12,69	17,15	0,391
Körperliche Rollenfunktion	12	12,50	44,59	13	26,92	36,03	0,381
Körperliche Schmerzen	12	11,08	28,38	13	5,23	16,40	0,54
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	12	10,00	12,89	13	3,15	8,77	0,132
Vitalität	12	23,33	28,23	13	24,23	23,26	0,931
Soziale Funktionsfähigkeit	12	17,71	39,33	13	12,50	11,41	0,666
Emotionale Rollenfunktion	12	25,00	51,49	13	-2,56*	44,02	0,163
Psychisches Wohlbefinden	12	21,58	21,73	13	8,92	12,77	0,086
Körperliche Ergebnisse Zusammenfassung	12	3,90	11,61	13	5,59	8,27	0,676
Psychische Ergebnisse Zusammenfassung	12	10,86	14,66	13	3,81	9,86	0,168

\*eine negative absolute Veränderung des MWs deutet auf eine Verschlechterung des Zustandes hin. SF-36 = Short Form-36 Health Survey; V2 = Visite 2; V5 = Visite 5; FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose); n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; keine signifikanten p-Werte.

### 5.5.2 Veränderungen im MFI

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei V2 hinsichtlich Fatigue, die mittels der deutschen Version des MFI beurteilt wurde. Details dazu sind in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13: Vergleich der Ergebnisse im MFI zwischen den beiden Behandlungsarmen bei V2**

Kategorie	FCM			IIM			p
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Allgemeine Fatigue	13	14,77	3,96	13	14,38	4,05	0,81
Körperliche Fatigue	13	12,31	3,30	13	11,23	4,66	0,50
Reduzierte Aktivität	13	11,31	3,79	13	11,85	4,16	0,73
Reduzierte Motivation	13	11,08	3,40	12	10,92	3,58	0,91
Psychische Fatigue	13	11,77	3,92	13	11,23	4,59	0,75

MFI = Multidimensional Fatigue Inventory; V2 = Visite 2; FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose); n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; keine signifikanten p-Werte.

In beiden Behandlungsarmen verbesserten sich die Ergebnisse nach der Behandlung. Das Ausmaß der Verbesserung unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht signifikant. Details dazu sind in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14: Vergleich der absoluten Veränderungen der Ergebnisse im MFI von V2 zu V5 zwischen den beiden Behandlungsarmen**

Kategorie	n	FCM		N	IIM		p
		MW	SD		MW	SD	
Allgemeine Fatigue	12	-4,17*	4,55	13	-4,92*	5,19	0,703
Körperliche Fatigue	12	-4,00*	4,79	13	-3,77*	3,56	0,892
Reduzierte Aktivität	12	-2,75*	4,39	13	-3,92*	4,15	0,499
Reduzierte Motivation	12	-2,08*	4,36	12	-3,92*	4,17	0,304
Psychische Fatigue	12	-4,00*	4,22	13	-3,85*	5,37	0,938

\*eine negative absolute Veränderung des MWs deutet auf eine Verbesserung des Zustandes hin. MFI = Multidimensional Fatigue Inventory; V2 = Visite 2; V5 = Visite 5; FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose); n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; keine signifikanten p-Werte.

### 5.5.3 Veränderungen im SDS

Es gab keinen signifikanten Unterschied im SDS zwischen den beiden Behandlungsarmen bei V2. Die Ergebnisse des Vergleichs bei V2 sind in folgender Tabelle 15 dargestellt.

**Tabelle 15: Vergleich der Ergebnisse im SDS zwischen den beiden Behandlungsarmen bei V2**

Kategorie	FCM			IIM			p
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Arbeit und Schule	12	4,67	2,934	13	2,69	2,287	0,072
Soziales Leben	12	5,00	3,411	13	3,08	2,565	0,123
Familiäres Leben	12	4,67	3,367	13	2,62	2,785	0,109
Summen Score	12	14,33	8,139	13	8,38	6,764	0,058

SDS = Sheehan Disability Scale; V2 = Visite 2; FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose); n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; keine signifikanten p-Werte.

In beiden Gruppen stiegen die Werte im SDS nach der Behandlung. Das Ausmaß der Verbesserung unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Details sind in Tabelle 16 dargestellt.

**Tabelle 16: Vergleich der absoluten Veränderungen der Ergebnisse im SDS von V2 zu V5 zwischen den beiden Behandlungsarmen**

Kategorie	FCM			IIM			p
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Arbeit und Schule	11	-1,45*	3,42	13	-0,92*	2,75	0,68
Soziales Leben	11	-1,91*	3,24	13	-1,85*	2,67	0,96
Familiäres Leben	11	-2,09*	2,63	13	-1,69*	2,75	0,72
Summen Score	11	-5,45*	7,50	13	-1,69*	7,41	0,75

\*eine negative absolute Veränderung des MWs deutet auf eine Verbesserung des Zustandes hin. SDS = Sheehan Disability Scale; V2 = Visite 2; V5 = Visite 5; FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose); n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; keine signifikanten p-Werte.

#### 5.5.4 Zusammenfassung der Psychischen Veränderungen

Insgesamt ließen sich in allen psychischen Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen beobachten, die nach Eisengabe eine Hypophosphatämie aufwiesen und solchen, bei denen sich keine zeigte. In beiden Behandlungsarmen gaben die Patientinnen in allen drei Selbsteinschätzungsfragebögen Besserungen in den Bereichen Lebensqualität, Fatigue und Lebens Einschränkungen an, die den Vergleich zu Baseline signifikant machten. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Vergleich von V5 zu V2 gab es aber keine.

#### 5.6 Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs)

Bei 7 Probandinnen (53,8 %) in der FCM Gruppe zeigten sich 25 TEAEs nach dem Kodierungswörterbuch MedDRA [43]. 17 dieser Vorfälle wurden als unerwünschte Arzneimittelwirkung gewertet. Bei 10 Probandinnen (76,9 %) in der IIM Gruppe zeigten sich 27 TEAEs. 15 von diesen Vorfällen wurden als unerwünschte Arzneimittelwirkung gewertet<sup>1</sup>. Keine der TEAEs waren schwer. Es gab keine Todesfälle, keine schweren unerwünschten Ereignisse (SAEs), keine Abbrüche oder Dosisreduktionen aufgrund der in dieser Studie berichteten unerwünschten Ereignisse.

Folgende Tabelle (Tabelle 17) zeigt die TEAEs unter der Behandlung mit FCM und IIM im Überblick.

In darauffolgender Tabelle (Tabelle 18) sind die durch die Probandinnen genannten TEAEs hinsichtlich ihrer beschriebenen Auftretenswahrscheinlichkeit beurteilt. Mit möglich / unwahrscheinlich ist dabei angegeben, ob das jeweilige behandlungsbedingte unerwünschte Ereignis als unerwünschte Arzneimittelwirkung des jeweiligen Eisenpräparats zu werten ist oder nicht.

---

<sup>1</sup> Bei der Beurteilung ob unerwünschte Ereignisse mit der jeweiligen Behandlung in Verbindung stehen, fanden die Fachinformationen von Ferinject® und MonoFer® Verwendung. Als mögliche unerwünschte Ereignisse wurden hierbei die unerwünschten Ereignisse gewertet, die in der Fachinformation des Herstellers als unerwünschte Arzneimittelwirkung des Präparats beschrieben sind.

Tabelle 17: TEAEs unter Behandlung mit MedDRA Begriff

MedDRA Begriff	Behandlung		
	FCM	IIM	Insgesamt <sup>2</sup>
Infektion der Atemwege	2	4	6
Kopfschmerzen	3	3	6
Übelkeit	4	1	5
Fatigue	2	2	4
Schwindel	1	3	4
Hypersomnie	1	2	3
Schüttelfrost	3	0	3
Fremdkörpergefühl	0	2	2
Diarrhoe	1	1	2
Erbrechen	1	0	1
Harnwegsinfekt	1	0	1
Trommelfellperforation	1	0	1
Sinusitis	1	0	1
Fieber	0	1	1
Abnahme der Thrombozytenzahl	0	1	1
Palpitationen	0	1	1
Mundschmerzen	0	1	1
Orale Helmintheninfektion	1	0	1
Gliederschmerzen	0	1	1
Hypotension	0	1	1
Hyperhidrosis	1	0	1
Hitzewallungen	0	1	1
Gastroösophageale Refluxkrankheit	1	0	1
Gastroenteritis	0	1	1
Blutdruckentgleisung	1	0	1
Arthralgie	0	1	1
<b>Insgesamt</b>	<b>25</b>	<b>27</b>	<b>52</b>

TEAEs = behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose) [48].

<sup>2</sup> Die Begriffe sind in der Gesamtspalte von hoher nach niedriger Inzidenz sortiert.

**Tabelle 18: TEAEs unter Behandlung mit MedDRA Begriff und Beurteilung einer möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkung des Prüfpräparats**

MedDRA bevorzugter Begriff	Ursache	Behandlung		
		FCM	IIM	Insgesamt
Erbrechen	Möglich	1	0	1
Harnwegsinfekt	Unwahrscheinlich	1	0	1
Trommelfellperforation	Unwahrscheinlich	1	0	1
Sinusitis	Unwahrscheinlich	1	0	1
Fremdkörpergefühl	Möglich	0	2	2
Infektion der Atemwege	Unwahrscheinlich	2	4	6
Fieber	Möglich	0	1	1
Abnahme der Thrombozytenzahl	Unwahrscheinlich	0	1	1
Palpitationen	Möglich	0	1	1
Mundschmerzen	Möglich	0	1	1
Orale Helmintheninfektion	Unwahrscheinlich	1	0	1
Übelkeit	Möglich	3	0	3
	Unwahrscheinlich	1	1	2
Gliederschmerzen	Möglich	0	1	1
Hypotension	Unwahrscheinlich	0	1	1
Hypersomnie	Möglich	1	2	3
Hyperhidrosis	Möglich	1	0	1
Hitzewallungen	Möglich	0	1	1
Kopfschmerzen	Möglich	3	2	5
	Unwahrscheinlich	0	1	1

MedDRA bevorzugter Begriff	Ursache	Behandlung		
		FCM	IIM	Insgesamt
Gastroösophageale Refluxkrankheit	Unwahrscheinlich	1	0	1
Gastroenteritis	Unwahrscheinlich	0	1	1
Fatigue	Möglich	2	1	3
	Unwahrscheinlich	0	1	1
Schwindel	Möglich	1	2	3
	Unwahrscheinlich	0	1	1
Diarrhoe	Möglich	1	1	2
Schüttelfrost	Möglich	3	0	3
Blutdruckentgleisung	Möglich	1	0	1
Arthralgie	Unwahrscheinlich	0	1	1
<b>Insgesamt</b>	<b>Möglich</b>	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>32</b>

TEAEs = behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose) [43].

## 5.7 Zusammenfassung Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich beobachten, dass sich nach Gabe beider Präparate die Eisenparameter erwartungsgemäß positiv veränderten. Die Inzidenz einer Hypophosphatämie und die Inzidenz eines signifikanten Anstiegs von Serum iFGF23 und eines Abfalls von Serum 1,25-DHC traten in Verbindung mit der Gabe von FCM signifikant stärker auf als mit der Gabe von IIM. Signifikante Veränderungen weiterer Laborparameter wie Serum PTH oder Plasma Kalzium beobachteten wir nicht. Auch fanden wir keine klinisch relevanten Veränderungen aufgrund der Hypophosphatämie oder dem Abfall eben genannter Laborparameter. Insbesondere konnten wir keine negativen kardialen oder psychischen Veränderungen feststellen. Bei keiner der Probandinnen traten schwere unerwünschte Ereignisse nach Verabreichung des Präparats auf.

## 6. Diskussion

In der vorgelegten Promotionsarbeit wurde in einer randomisierten, doppelt verblindeten Interventionsstudie der Effekt einer intravenösen Eisengabe mittels FCM im Vergleich zu IIM bei Frauen mit einer nachgewiesenen Eisenmangelanämie im Hinblick auf Änderungen im Knochenstoffwechsel überprüft.

Wie bereits vermutet, zeigten sich Veränderungen der Parameter des Knochenstoffwechsels nach Gabe von FCM bzw. IIM unterschiedlich. Die teilnehmenden Probandinnen erhielten eine intravenöse Einmalgabe von 1000 mg des entsprechenden Eisenpräparats und wurden anschließend für  $35 \pm 2$  Tage nachbeobachtet.

Der vordefinierte Endpunkt einer Hypophosphatämie ( $< 2$  mg/dl) zum Zeitpunkt irgendeiner Studienvsiste nach Gabe der Medikamenteninfusion wurde häufiger in der FCM Gruppe ( $n = 9/12$ ) als in der IIM Gruppe ( $n = 1/13$ ) erreicht. Der Nadir zeigte sich hierbei eine Woche nach Medikamentengabe. Diese Hypophosphatämie war von einer gesteigerten Phosphatausscheidung im Urin begleitet.

Das biologisch inaktive phosphaturische Hormon cFGF23 sank in beiden Gruppen nach Eisenapplikation ab und erreichte wieder physiologische Werte  $35 \pm 2$  Tage nach Eisengabe. Einen Anstieg des biologisch aktiven Hormons iFGF23 konnte hingegen nur unter FCM-Gabe beobachtet werden, in der IIM Gruppe blieben die Werte stabil. Der maximale Serum iFGF23 Wert wurde ebenfalls eine Woche nach Eisenapplikation erreicht (FCM  $186 \pm 96$  pg/ml). Serum 1,25-DHC sank nach intravenöser Eisengabe in beiden Gruppen und erreichte seinen Nadir  $7 \pm 2$  Tage nach Medikamentengabe. Der Spiegel von Serum 25-HC zeigte hingegen keine signifikanten Veränderungen in der FCM Gruppe. In der IIM Gruppe fielen Serum 25-HC Werte signifikant ab und zeigten ihren Nadir zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums an Tag  $35 \pm 2$ . Veränderungen von Serum PTH und Plasma Kalzium blieben aus. Des Weiteren zeigten sich bei den Messungen von AP, Urin PYD und Urin DPD keine signifikanten Veränderungen im Studienverlauf. Serum PINP fiel in beiden Behandlungsarmen signifikant ab und zeigte seinen Nadir in beiden Gruppen  $7 \pm 2$  Tage nach Medikamentengabe.

Zusammenfassend konnten wir in HOME aFers zeigen, dass es unter der Gabe von FCM zu einer signifikant vermehrten Hypophosphatämie im Vergleich zu einer Gabe von IIM kommt. Dieser Phosphatspiegelabfall scheint durch einen verstärkten Phosphatverlust über den Urin bedingt zu sein, welcher durch die intakte Form des phosphaturischen Hormons FGF23 getriggert wird.

## 6.1 Intravenöse Eisensubstitution bei Eisenmangelanämie

Intravenöse Eisensubstitutionen stellen nach der aktuellen Leitlinie die Behandlungsalternative zu oralem Eisen immer dann dar, wenn orales Eisen schlecht vertragen wird oder es durch die Einnahme von oralem Eisen nicht zu einer suffizienten Auffüllung der Eisenspeicher kommt [4].

Vorteil der intravenösen Applikation ist, dass eine wesentlich seltenere Gabe ausreicht um den Hb Wert zu normalisieren (die Eisenspeicher aufzufüllen) - manchmal reicht eine Einmalgabe bereits aus, wodurch die Compliance der Patienten insbesondere durch die Verringerung der Tablettenlast erheblich gesteigert werden kann [8,9].

Trotz dieses Vorteils finden zurzeit intravenöse Eisenpräparate nur als Reservemedikamente Anwendung [4]. Die Folgen der länger bestehenden Anämie bei oraler Medikation sind hierbei aber nicht zu unterschätzen, da Symptome und Komorbiditäten der Anämie bei langsamerem Auffüllen der Eisenspeicher ebenfalls länger bestehen bleiben [17].

## 6.2 Hypophosphatämie als Fallberichte nach intravenöser Eisengabe

Neben der Gefahr der weitläufig bekannten und schweren unerwünschten Arzneimittelwirkung von Überempfindlichkeitsreaktionen bei Gabe von intravenösem Eisen, beobachtete man nach dessen Applikation auch eine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkung: die Hypophosphatämie [8]. In mehreren Fallberichten beschrieben verschiedene Autoren das Auftreten einer Hypophosphatämie nach der Verabreichung von diversen intravenösen Eisenpräparaten. Betroffen waren in diesen Fallberichten verschiedene Wirkstoffe, im Besonderen die Präparate von Eisen Saccharose und FCM.

Dabei wurde bei den meisten jüngsten Fallberichten, in denen eine Hypophosphatämie nach intravenöser Eisensubstitution beschrieben worden ist, das Präparat von FCM verwendet. Diese Hypophosphatämie – insbesondere nach rezidivierenden Eisengaben - wurde mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Störungen im Knochenstoffwechsel, wie der Osteomalazie und / oder pathologischer Frakturen, assoziiert [38].

Eine mögliche Erklärung für das verstärkte Auftreten einer Hypophosphatämie nach einer intravenösen Eisengabe beschrieben Wolf et. al. 2014 [33]. So beobachteten sie bei Patienten mit autosomal dominant vererbter hypophosphatämischer Rachitis (ADHR), dass Eisenmangel ein Faktor ist, der die FGF23 Expression und eine Hypophosphatämie bei diesen Patienten stimuliert. Bei Patienten mit ADHR liegt eine Störung vor, so dass iFGF23 nicht wie bei Gesunden in ausreichendem Sinne in cFGF23 gespalten werden kann. So kam es bei diesen Patienten im Zuge der Stimulation von FGF23 zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphat über die Nieren. Aus Tiermodellen weiß man, dass Eisenmangel und Hypoxie Stimulationsfaktoren für die Expression von FGF23 sind [33]. Physiologischerweise führt diese

Stimulation aber auch zu einer vermehrten Spaltung von iFGF23, so dass es nicht zu einer vermehrten Phosphatausscheidung mit dem Urin kommt. So schlossen Wolf et. al., dass diverse intravenöse Eisenpräparate wahrscheinlich eine ähnliche Wirkung auf den Organismus hätten, so dass nur die Expression, nicht aber die Spaltung von FGF23 gesteigert wird, wie das bei ADHR der Fall ist.

Die Wirkungsweise von FGF23 soll in der weiteren Diskussion näher beleuchtet werden.

### **6.3 Hypophosphatämie nach intravenöser Eisengabe in klinischen Studien**

Die oben beschriebene Theorie konnte in klinisch randomisierten Studien im Zeitraum von 2013 bis 2020 bestätigt werden [32,34,35]. Drei Studien konnten zeigen, dass die Gabe von FCM einen Einfluss auf den Phosphatspiegel im Blut hat. Dabei wurden die Veränderungen diverser intravenöser Eisenpräparate auf den Phosphatspiegel sowie weitere Parameter des Elektrolyt- und Knochenstoffwechsel analysiert. Verglichen wurde dabei jeweils FCM mit einem weiteren intravenösen Eisenpräparat [32,34,35]. 2013 beobachteten Wolf et. al. erstmals das Auftreten einer Hypophosphatämie nach Gabe von FCM. Als Vergleichspräparat in dieser Studie diente ein Präparat von hochmolekularem Eisen Dextran, Dexferrum® (DEX) [32].

2018 beurteilten Wolf et. al. Unterschiede im Auftreten einer Hypophosphatämie nach Gabe von FCM und FERUMOXYTOL (FER) [34]. In der jüngsten Publikation 2020 veröffentlichten Wolf et. al. Ergebnisse zum Auftreten einer Hypophosphatämie nach Gabe von FCM und IIM [35]. Einen Überblick zu diesen drei Vergleichsstudien, Ähnlichkeiten und Unterschieden gibt folgende Tabelle 19.

**Tabelle 19: Überblick über Vergleichsstudien von Myles Wolf et. al. zu FCM mit einem weiteren intravenösen Eisenpräparat**

Studie	Pilotstudie [32]	FIRM-Studie [34]	Jüngste Studie [35]
<b>Datum der Veröffentlichung</b>	2013	2018	2020
<b>Vergleichspräparat zu FCM</b>	DEX	FER	IIM
<b>Anzahl der Probanden, die die Studie beendet haben</b>	39	1883 Substudie: 185	231
<b>Patientencharakteristik</b>	Frauen mit starken gynäkologischen Blutverlusten	CKD, starke gynäkologische Blutungen, gastrointestinale Blutverluste, weitere Ursachen	mehrheitlich Frauen mit unterschiedlichen Ursachen der Anämie, vorwiegend starken gynäkologischen Blutverlusten
<b>Dosierung</b>	Einmalgabe 15 mg/kg KG DEX oder FCM	Zweimalgabe 510 mg FER oder Zweimalgabe 750 mg FCM jeweils im Abstand von einer Woche	Einmalgabe 1000 mg IIM oder Zweimalgabe 750 mg FCM im Abstand von einer Woche
<b>Nachbeobachtungszeitraum</b>	35 Tage	35 Tage	35 Tage
<b>Endpunkte</b>	Serum Phosphat < 2,0 mg/dl	Serum Phosphat < 2,0 mg/dl und < 1,3 mg/dl	Serum Phosphat < 2,0 mg/dl
	Erste Studie in diesem Format	Kleinere Substudie zur Analyse weiterer Laborparameter, Vergleich nierenkranker und nierengesunder Probanden	Zwei parallele gleich entworfene Studien, Untersuchung direkter Veränderungen des Knochenstoffwechsels

DEX = hochmolekulares Eisen Dextran (Dexferum®); FCM = ferric carboxymaltose (Eisen Carboxymaltose; Ferinject®); FER = Ferumoxytol (Rienso®); IIM = iron isomaltoside (Eisen Derisomaltose; MonoFer®); CKD = chronische Nierenerkrankung; KG = Körpergewicht. Aufgrund bestimmter Sicherheitsbedenken wird DEX heutzutage aber nur noch selten verwendet, in Deutschland ist es nicht mehr zugelassen, ebenfalls auch nicht mehr FER [7,10].

In der Pilotstudie von Wolf et. al. zeigte sich das Auftreten einer Hypophosphatämie, definiert als Serum Phosphat < 2,0 mg/dl, ausschließlich in der FCM Gruppe bei 10 Probandinnen [32]. Der Nadir wurde dabei zwei Wochen nach Medikamentengabe beobachtet. Spätestens 80 Tage nach Verabreichung des Präparats hatten die Phosphatspiegel wieder ihren Ausgangswert erreicht. Ein Anstieg von FePi über die Zeit zeigte sich ebenfalls signifikant nur in der FCM Gruppe ab Tag 7 nach Baseline. Plasma cFGF23 Werte fielen in beiden Vergleichsgruppen ähnlich stark ab. Zusätzlich zeigte sich ein Anstieg von Serum iFGF23 nur in der FCM Gruppe, jedoch nicht in der DEX Gruppe. Der Anstieg erfolgte hier ab Tag 1 und war auch an Tag 7 und Tag 14 nach Medikamentengabe zu sehen. Werte in der Größenordnung von Baseline wurden bei Serum iFGF23 an Tag 35 wieder erreicht.

In der HOME aFers Studie zeigten die Laborparameter von Plasma Phosphat, FePi, Serum cFGF23 und Serum iFGF23 einen ähnlichen Verlauf. Dabei war die Veränderung eben genannter Parameter mit Ausnahme von Serum cFGF23 bei V4 eine Woche nach Eisengabe am stärksten. Der Spiegel von Serum cFGF23 zeigte um Tag 35 bei V5 wieder physiologische Werte. Auch konnten keine signifikanten Veränderungen von Serum PTH beobachtet werden.

Unverändert blieben in der Pilotstudie in beiden Gruppen die Spiegel von Serum 25-HC. In der HOME aFers Studie zeigte sich der Verlauf dieser verschieden. Dabei wurden in der FCM Gruppe keinerlei Veränderungen beobachtet. In der IIM Gruppe war hingegen ein fallender Spiegel von Serum 25-HC signifikant.

Serum 1,25-DHC Werte fielen in der Pilotstudie nur in der FCM Gruppe signifikant ab, während solche Veränderungen in der DEX Gruppe ausblieben. Schon einen Tag nach Eisengabe konnte dieser Effekt beobachtet werden und erreichte seinen Nadir an Tag 7 nach Eisengabe, kehrte aber ebenfalls an Tag 35 auf Ausgangsniveau zurück.

Die Entwicklung der Werte von Serum 1,25-DHC zeigte sich in der HOME aFers Studie anders. In beiden Gruppen fielen signifikant die Werte von Serum 1,25-DHC über den Nachbeobachtungszeitraum der Studie (Nadir an Tag 7).

In der DEX Gruppe der Pilotstudie zeigte sich ein Anstieg von Kalziumwerten im Serum innerhalb von 24 Stunden, der zum Messzeitpunkt an Tag 7 wieder auf sein Anfangsniveau zurückging. In der FCM Gruppe zeigte sich nach Gabe des Medikamentes ebenfalls ein kurzer Anstieg des Serum Kalziumspiegels in den ersten 24 Stunden. Darauf folgte hingegen ein signifikanter Abfall der Werte unter den Ausgangswert an Tag 7, der zum Ende der Studie aber wieder auf Baselinenniveau abfiel. Serum PTH-Spiegel zeigten keinerlei signifikante Veränderungen in beiden Gruppen. Eine Tendenz für einen Anstieg von Serum PTH im Beobachtungszeitraum zeichnete sich jedoch in der FCM Gruppe ab.

Bei HOME aFers konnte man keine signifikanten Veränderungen des Kalzium- sowie des PTH-Spiegels feststellen.

In der FIRM Studie zeigte sich eine Hypophosphatämie  $< 2.0$  mg/dl bei 50,8 % der Patienten in der FCM Gruppe, jedoch nur bei 0,9 % der Patienten in der FER Gruppe [34]. Eine Hypophosphatämie  $< 1,3$  mg/dl fand sich bei 10,0 % der Patienten in der FCM Gruppe, jedoch bei keinem einzigen Patienten der FER Gruppe. Der Nadir des Phosphatspiegels wurde dabei zwei Wochen nach Medikamentengabe in der FCM Gruppe erreicht.

Der größte Risikofaktor für das Auftreten einer Hypophosphatämie war die Verabreichung von FCM. Weitere Risikofaktoren für das Auftreten dieser Hypophosphatämie waren ein niedriges KG und eine höhere eGFR oder höhere Hb Werte. Auch gingen niedrigere Phosphatwerte zu Beginn der Studie oder vermehrte gynäkologische Blutungen mit einem erhöhten Risiko einer Hypophosphatämie einher. Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung zeigten ein geringeres Risiko für das Auftreten einer Hypophosphatämie.

Persistierende niedrige Phosphatspiegel zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums zeigten sich vermehrt bei Patienten mit niedrigem KG und niedrigen Phosphatausgangswerten, zusätzlich aber auch bei Patienten afroamerikanischer Ethnizität. Beschriebene Risikofaktoren zeigten sich sowohl bei Patienten mit als auch ohne Nierenfunktionseinschränkung.

In der Substudie von FIRM, in der bei 185 Probanden der beiden Behandlungsarme FCM und FER zusätzlich die Parameter von FGF23, 1,25-DHC und PTH gemessen wurden, korrelierten hohe Plasma cFGF23-Spiegel zu Beginn der Studie in beiden Gruppen mit niedrigen Eisenstoffwechselfparametern (Hb und Ferritin) [34]. Im Verlauf der Studie nahm die Konzentration von Plasma cFGF23 in beiden Gruppen gleichermaßen bis zu seinem Nadir fünf Wochen nach Medikamentengabe ab.

Hohe Serum iFGF23-Spiegel zeigten sich zu Beginn der Studie vermehrt bei Patienten mit einem niedrigen Serum Phosphatspiegel und chronischer Nierenfunktionseinschränkung. Auf die Plasma cFGF23-Spiegel hatte die Nierenfunktion hingegen keinerlei Einfluss.

Neben dem Serum Phosphat veränderten sich in der FER Gruppe auch die Werte von FePi nicht signifikant. In der FCM Gruppe sank der Phosphatspiegel und zeigte seinen Nadir in der zweiten Woche nach Verabreichung des Medikaments. Die Hypophosphatämie war dabei bei Nierengesunden mehr ausgeprägt, zeichnete sich aber auch bei Probanden mit einer eingeschränkten Nierenleistung ab. Dem gegenüber stiegen im Zeitverlauf nach Medikamentengabe die Werte von FePi auf ihren Höhepunkt am Ende von Woche zwei an. Zusätzlich stieg die Konzentration von iFGF23 in der FCM Subgruppe an, jedoch nicht in der FER Subgruppe, und erreichte seinen Höhepunkt ebenfalls in Woche zwei nach Medikamentenapplikation.

Serum 1,25-DHC nahm in der FCM Gruppe signifikant ab (Nadir in Woche zwei), jedoch nicht in der FER Gruppe. Der Spiegel von Serum 25-HC veränderte sich im Verlauf der Studie in keiner der beiden Gruppen signifikant.

In HOME aFers zeigte sich ein signifikanter Abfall von Serum 1,25-DHC nicht nur in der FCM Gruppe allein, sondern auch in der IIM Gruppe. Zusätzlich konnte man solch einen signifikanten Abfall auch bei den Werten von Serum 25-HC in der IIM Gruppe beobachten.

Neben diesen Veränderungen nahm Serum Kalzium in der FCM Gruppe der Substudie signifikant ab (Nadir in Woche zwei) und PTH stieg signifikant an. PTH erreichte in der fünften Woche nach Medikamentengabe seinen Höhepunkt. Beide Laborparameter änderten sich in der FER Gruppe im Verlauf nicht.

In der HOME aFers Studie blieben signifikante Veränderungen von Serum PTH und Plasma Kalzium aus.

Eine mögliche Begründung für derartige Unterschiede der beiden Studien scheint in der niedrigeren Fallzahl von HOME aFers zu liegen. So blieben auch in der Pilotstudie von Wolf et. al., die eine etwas größere Anzahl an auswertbaren Probandendaten aufwies ( $n = 39$  vs.  $n = 25$ ), signifikante Veränderungen von Serum PTH aus, obgleich sich dort eine steigende Tendenz von Serum PTH zeigte. Diese Beobachtung unterstreicht die Hypothese zur Begründung der Unterschiede der Laborparameter von HOME aFers im Vergleich zur FIRM- und deren Substudie. Wir vermuten, dass sich eben beschriebene Veränderungen der Parameter von Kalzium und PTH in der FIRM Studie bei einem größeren Probandenkollektiv bei HOME aFers ebenfalls als signifikant gezeigt hätten. Auch interpretieren wir den signifikanten Abfall von Serum 25-HC in der IIM Gruppe als ursächlich in der kleinen Fallzahl der Studie liegend. Im Studienprotokoll wurde der Wunsch festgehalten, 60 Probandinnen für die Studie zu rekrutieren. Dabei sollte eine Zwischenanalyse der Daten erfolgen, sobald die Hälfte der Probandinnen die Studienvisiten durchlaufen hätten. Die monozentrische Durchführung der Studie limitierte die Rekrutierung passender Probandinnen. So wurde bereits nach der Rekrutierung von 26 geeigneten Patientinnen überprüft, ob es einen signifikanten Unterschied im Auftreten einer Hypophosphatämie in den beiden Behandlungsgruppen gab. Dieser zeigte sich bei Analyse der Daten der 26 Probandinnen, so dass keine weitere Rekrutierung von Probandinnen nach dieser Zwischenanalyse mehr erfolgte.

Umso aussagekräftiger zeigen sich für uns aber die Ergebnisse der Zwischenanalyse, in der sich das Auftreten einer Hypophosphatämie in der FCM Gruppe als signifikant erwies. So waren diese Ergebnisse nach dem vordefinierten Endpunkt schon bei der Zwischenanalyse signifikant. Dem zufolge untermauern die beiden eben beschriebenen Studien unsere Vermutung, dass die Ursache der Veränderungen von Plasma Phosphat, FePi und Serum iFGF23 in der FCM Gruppe unserer Studie auch in Verbindung mit dem Medikament FCM stehen.

In der jüngsten Publikation von Wolf et. al. zum Auftreten einer Hypophosphatämie nach Verabreichung eines intravenösen Eisenpräparats zeigte sich eine Hypophosphatämie zu irgendeinem Zeitpunkt im Nachbeobachtungszeitraum der Studie bei 7,9 % in der IIM Gruppe und 75,0 % in der FCM Gruppe der Studie A, und 8,1 % in der IIM Gruppe und 73,7 % der FCM Gruppe der Studie B [35]. Der Nadir zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen zwei Wochen nach Baseline. Dabei war FePi in der FCM Gruppe signifikant höher und zeigte ebenfalls 14 Tage nach Medikamentengabe seinen Höhepunkt. iFGF23 Werte stiegen signifikant in der FCM Gruppe an und erreichten ihren Höhepunkt an Tag 8, kurz nach Verabreichung der zweiten Dosis von FCM. Bis Tag 35 sank der Spiegel von iFGF23 in der FCM Gruppe wieder, doch war dieser auch dann noch signifikant höher als in der IIM Gruppe. Die Spiegel von cFGF23 fielen in beiden Gruppen innerhalb von 24 Stunden nach Medikamentengabe. Im Unterschied zu der IIM Gruppe stieg in der FCM Gruppe cFGF23 zwischen Tag 8 und 21 jedoch wieder an.

Die Ergebnisse von HOME aFers zeigen eine ähnliche Entwicklung bei den Parametern Phosphat, FePi, Serum iFGF23 und Serum cFGF23.

In beiden Behandlungsgruppen dieser jüngsten Studie blieben die Spiegel von Serum 25-HC über den Verlauf der Studie ähnlich. Im Vergleich zur IIM Gruppe fielen die Kalziumwerte in der FCM Gruppe der Studie von Wolf et. al. signifikant an den Tagen 7, 8 und Tag 21. Auch stiegen PTH Werte ab Tag 7 signifikant in der FCM Gruppe an. Ab Tag 14 bis zum Ende der Studie blieben PTH Konzentrationen in der FCM Gruppe signifikant höher.

Schon in den oberen Studienvergleichen beschriebene Beobachtungen der Laborparameter 25-HC, Kalzium sowie PTH, die sich in dieser Studie ähnlich abzeichneten - bei HOME aFers hingegen anders – scheinen, durch die Ergebnisse bekräftigt, ursächlich in der Limitation der kleinen Fallzahl von HOME aFers Studie zu liegen.

Serum 1,25-DHC-Spiegel fielen in der jüngsten Studie von Wolf et. al. in beiden Gruppen ab. Dabei war der Abfall in der FCM Gruppe jedoch signifikant stärker ausgeprägt (Nadir von Tag 8 bis 14) und blieb auch bis zum Ende der Studie unter den Ausgangswerten, wohingegen in der IIM Gruppe nach dem Nadir an Tag 7 die Werte bis zum Ende der Studie wieder auf Ausgangswerte anstiegen. Zusätzlich wurde der Wert von 24,25-Dihydroxycholecalciferol (24,25-DHC) bestimmt – einem inaktiven Metaboliten von Serum 1,25-DHC. Dieser stieg signifikant in der FCM Gruppe ab Tag 7 an und hatte seinen Höhepunkt an Tag 14, der mit dem Nadir von Serum 1,25-DHC zusammenfiel. Signifikante Veränderungen zeigten sich in der IIM Gruppe hierbei nicht.

Einen möglichen Zusammenhang dieser Ergebnisse sehen die Autoren der Studie in der reaktiven Ausschüttung von PTH in Folge des erniedrigten Kalziumspiegels durch die

erniedrigte Konzentration von 1,25-DHC. Durch die phosphaturischen Eigenschaften von PTH würde die Hypophosphatämie verstärkt werden.

In HOME aFers sank Serum 1,25-DHC in beiden Gruppen und erreichte seinen Nadir  $7 \pm 2$  Tage nach Medikamentengabe in beiden Gruppen. Da in HOME aFers keine zwei weiteren Messungen nach Tag 7 erfolgten, wie das in der Vergleichsstudie der Fall war (Tag 8 und Tag 14), spiegeln diese Ergebnisse eben beschriebene Veränderungen sehr gut wider.

Die in der Arbeit von Wolf et. al. beschriebene Limitation der Studienergebnisse, wonach die Hälfte der Probanden eine Zweimalgabe von FCM erhielt, während die Probanden in der IIM Gruppe nur eine Einmalgabe des Medikaments erhielten, weist die HOME aFers Studie nicht auf. Der Unterschied liegt darin begründet, dass die Zulassung in den USA nur eine Verabreichung von maximal 750 mg FCM pro Gabe vorsieht, während in Deutschland eine Gabe von bis zu 1000 mg auf einmal erlaubt ist [29,30]. Da bei HOME aFers keine unterschiedliche Dosierung der Präparate vorgenommen werden musste, unterstreichen die in HOME aFers im Vergleich zu dieser jüngsten Studie ähnlich beschriebenen Ergebnisse von Laborwertveränderungen die Validität der Studie trotz der unterschiedlichen Dosierungen von FCM und IIM.

Neben der erstmaligen Beobachtung von 24,25-DHC Werten in dieser jüngsten Studie wurden auch direkte Knochenstoffwechselfparameter bestimmt und Veränderungen hier zum ersten Mal beschrieben. In der FCM Gruppe zeigte sich ein signifikanter Anstieg sowohl von gesamtter als auch von knochenspezifischer AP (APKN) zu mehreren Messzeitpunkten im Serum im Nachbeobachtungszeitraum.

AP ist ein Enzym, das in allen Geweben des menschlichen Körpers vorkommt. Da es auch von den Osteoblasten im Knochen gebildet wird, stellt es ein Markerenzym für die Osteoblastenaktivität dar. Die APKN und die in der Leber vorkommende AP halten sich bei Lebergesunden die Waage. Deswegen kann der Laborwert der gesamten AP auch einen Rückschluss auf den Knochenmetabolismus geben. [19]

Auch kam es im Nachbeobachtungszeitraum unter FCM Gabe zu einem Abfall carboxyterminaler Kollagen-Crosslinks (CKCs) im Serum sowie von Serum PINP bei mehreren Messzeitpunkten.

CKCs stellen ein Spaltprodukt des Kollagens dar. Dieses entsteht beim Abbau von Knochensubstanz, weswegen erhöhte Werte dieses Markers einen erhöhten Knochenumsatz darstellen. Verminderte Werte deuten umgekehrt auf einen verringerten Knochenumsatz hin. PINP ist das N-terminale Propeptid des Prokollagen Typ I und entsteht bei der Bildung von Knochen. Somit stellt es einen Marker für die Knochensynthese dar. [19]

In HOME aFers wurden ebenfalls direkte Knochenstoffwechselfparameter bestimmt. Im Unterschied dazu zeigten hier Messungen von Plasma AP keinerlei signifikante Veränderungen zu irgendeinem Messzeitpunkt in einer der beiden Gruppen. In HOME aFers wurden keine CKCs bestimmt, jedoch geben die Werte von Urin PYD und Urin DPD ebenfalls Auskunft über den Kollagenumsatz. Sie sind kurze Kollagenfragmente, die beim Abbau von reifem Kollagen gebildet werden [19]. Im Studienverlauf zeigten sich jedoch keinerlei signifikante Veränderungen dieser in beiden Behandlungsgruppen. Ein Unterschied zeigte sich bei den Werten von Serum PINP. In HOME aFers konnten signifikante Veränderungen ( $p < 0,001$ ) in beiden Gruppen beobachtet werden.

Die beobachtete signifikante Erniedrigung von Serum PINP ( $p < 0,001$ ) in HOME aFers in beiden Gruppen im Vergleich zu den nur in der FCM Gruppe erniedrigten Serum PINP Werten in der jüngsten Studie von Wolf et. al. fordert weitere klinische Tests. Physiologisch kann man einen Zusammenhang von Serum PINP mit Serum 1,25-DHC sehen. Da sowohl erniedrigte als auch erhöhte Serum 1,25-DHC Werte mit einer erhöhten Knochenbrüchigkeit einhergehen, ist also auch ein Zusammenhang von erniedrigten Serum 1,25-DHC Werten und erniedrigten Serum PINP Werten denkbar. [16]

So könnten die in HOME aFers beobachteten signifikanten Veränderungen von Serum PINP und Serum 1,25-DHC in beiden Gruppen vielleicht auch auf einen bisher noch nicht beschriebenen Zusammenhang dieser beiden Parameter in der IIM Gruppe hinweisen.

In diesen beiden Studien wurde als Vergleichspräparat IIM herangezogen. Auch wurden in beiden Studien einige der spezifischeren Knochenmetabolismusmarker (AP/APKN, CKCs, Urin PYD, Urin DPD, Serum PINP) untersucht, was so bei den anderen diskutierten Studien nicht geschehen ist. Trotzdem ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse schwer, da in jeder der beiden Studien bei den Probanden nur ein Teil der eben beschriebenen Knochenstoffwechselfmarker untersucht worden ist. Festzustellen ist dennoch, dass durch beide Studien klar ersichtlich wird, dass intravenöse Eisenpräparate einen Einfluss auf verschiedene Marker des Knochenmetabolismus zu haben scheinen.

Weitere Studien mit großen Studienpopulationen zu intravenösen Eisenpräparaten mit der Analyse noch nicht häufig untersuchter Parameter des Knochenstoffwechsels könnten spannende Erkenntnisse zum Wirkmechanismus intravenöser Eisenpräparate auf den Knochenmetabolismus liefern. Um direkte Erkenntnisse über Veränderungen des Knochenmetabolismus gewinnen zu können, könnte möglicherweise eine Knochenbiopsie Antworten auf ungelöste Fragen liefern. Da diese Methode jedoch invasiv ist, müsste der Einsatz dieser Untersuchungsmethode vor Anwendung wesentlich schärfer hinsichtlich deren Risiken und Nutzen beurteilt werden als die Methoden, die in den bisher stattgefundenen Studien zu intravenösen Eisenpräparaten Anwendung fanden.

## 6.4 Hypophosphatämie und FGF23

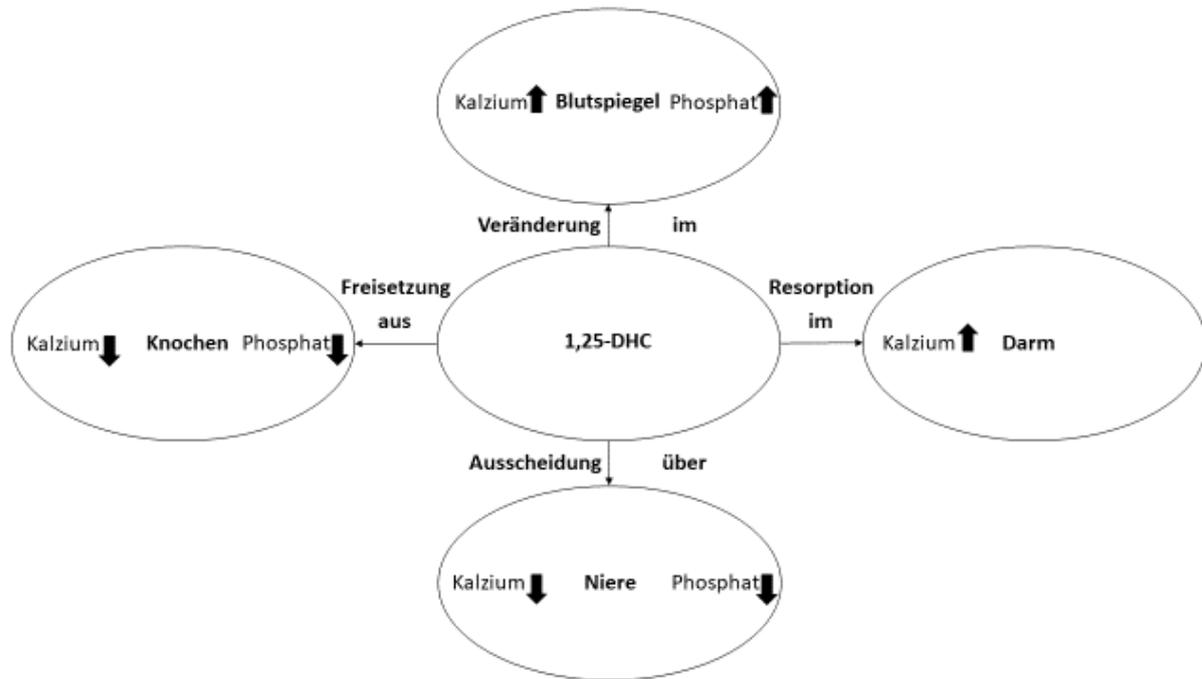
Wie in dieser Dissertationsarbeit dargelegt worden ist, haben in den letzten Jahren Forschungen zum Wirkmechanismus des Knochenstoffwechsels zahlreiche neue Erkenntnisse geliefert. Dabei konnte durch Tierexperimente auch der Zusammenhang von Eisenmangel auf FGF23 gezeigt werden. So führt ein Eisenmangel zu einer gesteigerten Expression von FGF23 in Osteozyten. Gleichzeitig wird aber auch ein vermehrter Abbau von iFGF23 gefördert. Dadurch steigt bei Eisenmangel der Spiegel von cFGF23 sehr stark an, wohingegen solche Veränderungen beim Spiegel von iFGF23 ausbleiben.

Dieser bei Mäusen gezeigte Mechanismus scheint bei Menschen ähnlich zu sein. [32]

Erhöhte iFGF23-Spiegel gingen in den oben beschriebenen drei Studien von Wolf et. al. mit erniedrigten 1,25-DHC-Spiegeln im Blut einher [32,34,35]. Aus Untersuchungen zu seltenen erblichen und erworbenen Zuständen eines Überschusses an primärem FGF23 weiß man, dass die Erhöhung von iFGF23 eine Hypophosphatämie verursacht - nämlich durch die Reduzierung der proximalen tubulären Reabsorption von gefiltertem Phosphat und die verminderte Bildung von 1,25-DHC [33]. Der erniedrigte 1,25-DHC-Spiegel verhindert die kompensatorisch vermehrte Absorption von Phosphat sowie von Kalzium aus der Nahrung. Durch die reaktive Ausschüttung von PTH versucht der Körper den Kalziumspiegel im Normbereich zu halten. Aus diesem Grund kommt es aber über die phosphaturischen Eigenschaften von PTH zu einer Steigerung der Hypophosphatämie. Tierversuche haben gezeigt, dass FGF23 den 1,25-DHC-Spiegel durch Verringerung seiner Produktion mittels Hemmung von Cyp27b (1 $\alpha$ -Hydroxylase) und durch Beschleunigung seines Abbaus mittels Stimulation von Cyp24a1 (24-Hydroxylase) senkt. Die Erhöhung von 24,25-DHC bei FCM Gabe in der jüngsten Studie von Wolf et. al. spiegelt eine erhöhte 24-Hydroxylase-Aktivität wider.

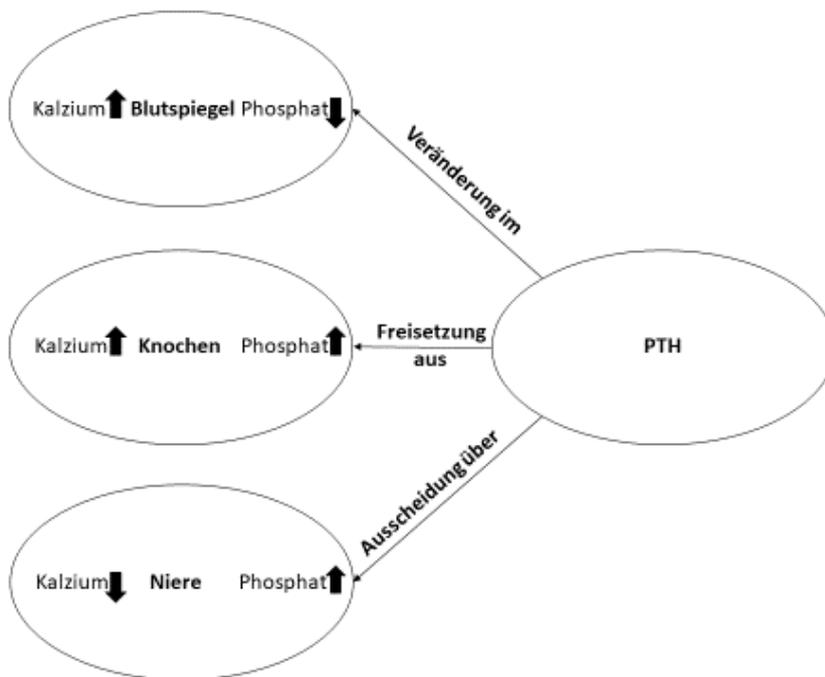
Dies führt folglich auch zu einer Verminderung des Kalziumspiegels. Als Reaktion auf den niedrigen Kalziumspiegel könnte die reaktive Veränderung von PTH gesehen werden. [35]

Einen Überblick über die grundsätzliche Wirkungsweise von PTH und 1,25-DHC in der Homöostase von Kalzium und Phosphat geben die Abbildungen 15 und 16.



**Abbildung 15: Homöostase von Kalzium und Phosphat durch 1,25-DHC**

Dargestellt ist die physiologische Wirkung von 1,25-DHC auf die vier dargestellten Organsysteme, über welche iFGF23 seine Wirkung entfalten kann. Zu sehen ist, wie sich das Verhältnis von Kalzium und Phosphat durch eine Erhöhung von 1,25-DHC verändert. iFGF23 = Fibroblast Growth Factor 23 intakt; 1,25-DHC = 1,25-Dihydroxycholecalciferol.



**Abbildung 16: Homöostase von Kalzium und Phosphat durch PTH**

Dargestellt ist die physiologische Wirkung von PTH auf die drei dargestellten Organsysteme, über welche iFGF23 seine Wirkung entfalten kann. Zu sehen ist, wie sich das Verhältnis von Kalzium und Phosphat durch eine Erhöhung von PTH verändert. iFGF23 = Fibroblast Growth Factor 23 intakt; PTH = Parathormon.

Die spannende Frage, die sich nach Betrachtung der diskutierten Studien stellt, ist, wie es zu der nach Verabreichung von FCM beschriebenen Hypophosphatämie kommt.

In der 2013 veröffentlichten Studie von Wolf et. al. wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den Kohlenhydrateinheiten der Präparate und den Veränderungen der Parameter des Knochen- und Elektrolytstoffwechsels postuliert. Die Kohlenhydrateinheiten stellen einen der größten Unterschiede zwischen den intravenösen Eisenpräparaten dar. Deswegen steht die Überlegung im Raum, dass der Kohlenhydratträger von Eisen in FCM auf irgendeine Weise die Spaltung von FGF23 hemmt, die normalerweise parallel zu einer erhöhten FGF23-Genexpression bei Eisenmangel hochreguliert ist. [35]

Folgende Theorien sind hierzu denkbar [32]:

1. Eine Verstärkung der schon in der Literatur zuvor beschriebenen posttranslationalen O-Glykosylierung von FGF23 führt zu einer Verminderung der Spaltung von FGF23. Somit würde vermindert FGF23 abgebaut werden. Dieser Mechanismus könnte entweder durch eine Verringerung der Aktivität des bis heute nicht ausreichend bekannten Systems, das für den Abbau von FGF23 zuständig ist, oder über eine Beschleunigung der iFGF23-Sekretion (bevor dieses abgebaut werden kann), hervorgerufen werden.
2. Unterschiedliche Eisenpräparate können unterschiedlich den peripheren Abbau oder die Spaltung von zirkulierendem iFGF23 nach dessen Sekretion durch die Osteozyten verringern.
3. Gewisse Eisenpräparate können eine ektope Produktion von FGF23 (z.B. in Leber oder lymphatischem System) induzieren.

## 6.5 Klinische Implikationen der Hypophosphatämie

Eine Hypophosphatämie kann sich klinisch unterschiedlich äußern. Schmerzen, Übelkeit und Muskelschwäche können sich als unspezifische Beschwerden bei den betroffenen Patienten zeigen. Zu den schwerwiegenden Folgen zählen Veränderungen des Knochenstoffwechsels wie einer Osteomalazie oder sogar Knochenfrakturen. [38]

In HOME aFers gaben die meisten Probandinnen an, dass sich ihre Lebensqualität nach der Gabe des intravenösen Eisenpräparats verbessert habe. Somit konnten keine unspezifischen Beschwerden, die auf eine Hypophosphatämie zurückgeführt werden konnten, detektiert werden. Diese eindeutig zu detektieren, wäre in diesem Studienformat nur eingeschränkt möglich gewesen, da das Vorliegen einer Anämie zu ähnlichen unspezifischen Beschwerden führen kann. Schwerwiegende Folgen auf den Knochenstoffwechsel zeigten sich ebenfalls bei

keiner der Probandinnen, wenn auch der Nachbeobachtungszeitraum der Studie mit  $35 \pm 2$  Tagen limitiert war.

Durch HOME aFers konnte kein Zusammenhang zwischen einer Hypophosphatämie und elektro- oder echokardiografischen Veränderungen festgestellt werden. In der Literatur wird ein Zusammenhang von Adenosintriphosphat (ATP)-Spiegeln und einer Hypophosphatämie beschrieben. So beobachteten Ariyoshi et. al. bei Patienten mit einer Kardiomyopathie, dass eine Hypophosphatämie zu einer Erschöpfung von ATP in den Herzmuskelzellen führt [2]. Pesta et. al. beschrieben ebenfalls den Zusammenhang einer Hypophosphatämie und einer verminderten Synthese von Muskel ATP [20]. Neben verschiedenen Nebenwirkungen einer schwerwiegenden Hypophosphatämie, die bis hin zu schwierigem Weaning bei beatmeten intensivmedizinischen Patienten reichen können, berichten Amanzadeh und Reilly ebenfalls von einer Rhabdomyolyse als Komplikation [1]. Anhalte dafür geben Beobachtungen im Tierexperiment nach einer verminderten Phosphatzufuhr bei Hunden, aber auch Beobachtungen in verschiedenen klinischen Untersuchungen. So deuten diese Publikationen auf den Zusammenhang hin, dass eine Hypophosphatämie auch zu einem Phosphatmangel in den Muskelzellen führen und einen Energiemangel bedingen könnte [1].

Psychische Veränderungen wurden bei den Probandinnen von HOME aFers nicht entdeckt.

Soweit wir wissen, ist in der HOME aFers Studie das erste Mal untersucht worden, ob intravenöse Eisenpräparate, die eine Hypophosphatämie induzieren, dadurch auch einen Einfluss auf die Psyche der Patienten haben. Wie schon in der Einleitung erwähnt, gibt es einzelne Berichte, die einen Zusammenhang zwischen einer Hypophosphatämie sowie neurologischen oder psychischen Veränderungen beschrieben haben. So beschrieben Barras et. al. retrospektiv einen Zusammenhang von sehr niedrigen Blutphosphatspiegeln ( $< 0,6$  mmol/l  $\cong < 1,9$  mg/dl) und einem stattgehabten epileptischen Anfall [3].

Wir haben uns die Frage gestellt, ob eine Hypophosphatämie möglicherweise zu psychischen Veränderungen wie einer Minussymptomatik führt. Diese vermuteten wir in einer vermehrten Abgeschlagenheit oder einer verringerten Lebensqualität der Probandinnen nach Medikamentengabe detektieren zu können. Zur Überprüfung fanden, im Material- und Methodenteil ausführlich beschriebene Fragebögen Anwendung. Mit Hilfe derer zeigte sich zu Beginn der Studie bei keiner der in die Studie eingeschlossenen Probandinnen ein Hinweis auf das Vorliegen einer psychischen Störung, jedoch eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität und vermehrte Anzeichen einer Fatigue. Es wird vermutet, dass diese Einschränkungen in Verbindung mit der Anämie der Probandinnen standen. Da sich die Werte der Fragebögen im Vergleich zu Baseline nach Eisengabe bei der letzten Studienvisite erheblich gebessert hatten, sehen wir diese Vermutung als wahrscheinlich an. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigten sich dabei keine. So konnten

wir in unserer Studie keinen Anhalt dafür finden, dass eine Hypophosphatämie einen Einfluss auf die Psyche der Patienten hat.

Eine große Limitierung der Aussagekraft der Ergebnisse dieser Fragebögen liegt darin, dass die Fragebögen eine subjektive Selbsteinschätzung der Probandinnen wiedergeben. Problematisch ist hierbei zu sehen, dass die Gabe von Eisenpräparaten zu einer zu erwartenden Besserung der Anämie führt und damit auch ein größerer positiver Effekt auf Fatigue und Lebensqualität zu vermuten ist, als dass eine Hypophosphatämie zu einer Verschlechterung dieser führt. Ob bei einer Verbesserung der Anämie-induzierten Lebensbeeinträchtigung die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen mittels eines subjektiven Tests überhaupt entdeckt werden könnten, so dass eine eingeschränkte Verbesserung der Lebensqualität bei Probandinnen mit Hypophosphatämie festgestellt werden kann, bleibt ungewiss.

Festzustellen ist, dass Störungen des Knochenmetabolismus die schwerwiegendsten Folgen einer Hypophosphatämie nach intravenöser Eisensubstitution zu sein scheinen. So nennen Zoller et. al. Osteomalazie als schwerwiegendste langfristige, unerwünschte Arzneimittelwirkung einer Hypophosphatämie in Folge der Gabe intravenöser Eisenpräparate [38]. Diese Folgen auf den Knochenstoffwechsel beschreiben die Autoren Wolf et. al. in den letzten beiden ausführlich diskutierten Studien ebenfalls [34,35]. Im Zusammenhang mit den Veränderungen von direkten Parametern des Knochenstoffwechsels, die in der jüngsten Studie von Wolf et. al. und HOME aFers beschrieben worden sind, unterstreichen diese laborchemischen Ergebnisse die klinischen Befunde der zuvor beschriebenen Knochenstoffwechselstörungen. Auch hier verheißt die weitere Durchführung von Studien spannende Antworten auf bisher ungeklärte Fragen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im klinischen Alltag unter der Behandlung mit FCM das Augenmerk bei der Detektion von unerwünschten Ereignissen mehr auf den Knochenmetabolismus als auf die Psyche gerichtet werden sollte.

## **6.6 Konsequenz**

Eine Hypophosphatämie kann sich klinisch sehr heterogen manifestieren. Es stellt sich die Frage, wie man im klinischen Alltag solchen unerwünschten Folgen einer Hypophosphatämie richtig vorbeugen kann. In den verglichenen Studien normalisierte sich der Phosphatspiegel im Nachbeobachtungszeitraum wieder. Dementsprechend ist bisher von keiner akuten Gefährdung für Patienten aufgrund erniedrigter Phosphatspiegel nach einer intravenösen Eisengabe bekannt. Bei Patienten, bei denen eine Einmalgabe von intravenösem Eisen

ausreicht, um den Eisenhaushalt wieder zu normalisieren, kann auf eine Kontrolle des Phosphatspiegels verzichtet werden.

In der Literatur wird eine Hypophosphatämie anhand ihrer Schwere eingestuft. Dabei findet man eine Unterteilung in mild ( $> 2,5$  mg/dl;  $> 0,8$  mmol/l), mäßig ( $< 2,5 - 2,0$  mg/dl;  $< 0,8 - 0,6$  mmol/l), schwer ( $< 2,0 - 1,0$  mg/dl;  $< 0,6 - 0,3$  mmol/l) oder möglicherweise lebensbedrohlich ( $< 1,0$  mg/dl;  $< 0,3$  mmol/l; lebensbedrohliche Folgen) [38]. Bei rezidivierenden Gaben, die eine schwere Hypophosphatämie nach sich ziehen, kann Phosphat oral oder intravenös substituiert werden. Hierzu gibt es bis jetzt noch keine evidenzbasierten Empfehlungen, entscheidend für die Therapie ist aber das klinische Erscheinungsbild und die Schwere der Hypophosphatämie. Das Auffüllen der Phosphatspeicher wird als schwierig und langwierig beschrieben [38]. Bei einem begleitenden Calciferol Mangel kann eine Substitution mit beispielsweise 1,25-DHC erfolgen. Je nach Schwere des klinischen Erscheinungsbildes kann auch eine Schmerztherapie notwendig werden. Um Frakturen zu vermeiden, die in Folge einer erhöhten Knochenbrüchigkeit bei Osteomalazie auftreten, können zusätzlich Bisphosphonate eingesetzt werden. [38]

## 6.7 Zusammenfassung, Limitationen und Ausblick

Die Erkenntnis der vermehrten Gefahr einer Hypophosphatämie nach der Gabe von FCM hat trotz der Publikationen von Wolf et. al. bisher zu keiner veränderten Therapieempfehlung in den Leitlinien zu der intravenösen Behandlung einer Eisenmangelanämie geführt. Lediglich eine Beschreibung dieser Nebenwirkung kann man heute in der Fachinformation von FCM lesen [29]. Die vorliegende Arbeit untermauert die Empfehlung, nach Gabe von FCM den Phosphatspiegel zu überwachen. Es bedarf weiterer Studien zur Untersuchung der Relevanz von Veränderungen des Knochenstoffwechsels nach intravenöser Eisensubstitution. Generell bleibt der genaue Wirkmechanismus von FCM und anderen intravenösen Eisenpräparaten auf den Eisen- und Knochenmetabolismus unklar und sollte Gegenstand weiterer Forschungen sein.

Bei Patienten, die wiederholt intravenöse Eisenapplikationen in kurzen Zeitintervallen benötigen, sollte man an Hypophosphatämie-bedingte Nebenwirkungen denken und auf alternative Präparate zurückgreifen. Da wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt von keinen Beobachtungsstudien wissen, die die Phosphatspiegel von Patienten untersuchen, die wiederholte intravenöse Eisengaben erhalten, könnten solche Studien sinnvoll sein um schwerwiegende Folgen der Hypophosphatämie vorbeugen und bei Bedarf rechtzeitig behandeln zu können.

Eine Limitation unserer Ergebnisse sehen wir in der kleinen Probandenzahl unserer Studie. Auch repräsentieren die ausschließlich weiblichen Probanden kaukasischer Ethnizität, die alle eine Eisenmangelanämie aufgrund vermehrter gynäkologischer Blutungen aufwiesen, nur einen kleinen Ausschnitt des komplexen Krankheitsbildes der Eisenmangelanämie. Ebenfalls können die langfristigen klinischen Folgen der festgestellten Laborparameterveränderungen während des recht kurzen Nachbeobachtungszeitraums unserer Studie nicht beurteilt werden. Trotz dieser Limitationen kann HOME aFers als randomisiert, kontrollierte Interventionsstudie eindeutig den Zusammenhang aufzeigen, dass eine mit einer intravenösen Eisengabe in Verbindung stehende Erhöhung von iFGF23 im Blut eine vermehrte Ausscheidung von Phosphat über die Nieren bedingt.

## 7. Literatur

1. Amanzadeh J, Reilly RF (2006) Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:136-148.
2. Ariyoshi N, Nogi M, Ando A, Watanabe H, Umekawa S (2017) Cardiovascular consequences of hypophosphatemia. *Panminerva Med* 59:230-240.
3. Barras P, Siclari F, Hügli O, Rossetti AO, Lamy O, Novy J (2019) A potential role of hypophosphatemia for diagnosing convulsive seizures: A case-control study. *Epilepsia* 60:1580-1585.
4. Behnisch W, Muckenthaler M, Kulozik A (2016) Eisenmangelanämie. S1-Leitlinie, AWMF-Reigsternummer 025-021. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-021I\\_S1Eisenmangelanaemie\\_2016-01-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-021I_S1Eisenmangelanaemie_2016-01-abgelaufen.pdf).
5. Biggar P, Hahn K-M (2013) Bedeutung der verschiedenen i.v.-Eisengenerationen für den medizinischen Alltag. *MMW Fortschr Med* 155 Suppl 1:18-24.
6. Bullinger M, Kirchberger I, Morfeld M (2011) SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2., ergänzte und überarbeitete Auflage. edition. Goettingen: Hogrefe.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2014) Rienso® (Ferumoxytol): Risiko schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen.
8. Camaschella C (2015) Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 372:1832-1843.
9. Damineni SC, Thunga S (2016) IV Ferric Carboxymaltose Vs Oral Iron in the Treatment of Post-partum Iron Deficiency Anaemia. *J Clin Diagn Res* 10:QC08-QC10
10. DeLoughery TG (2019) Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol* 142:8-12.
11. Deutsche Herzstiftung (2016) Deutscher Herzbericht 2016.
12. Ellermann IC (2018) Die Arzneimittelsicherheit einer intravenösen Eisengabe (Dissertation, klinische Pharmazie). Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. [https://www.akwl.de/download/sonstige/Dissertation\\_Ines\\_Ellermann\\_2018.pdf](https://www.akwl.de/download/sonstige/Dissertation_Ines_Ellermann_2018.pdf).
13. European Medicines Agency (EMA) (2012) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rienso 30 mg / ml Injektionslösung.
14. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ (2010) Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care* 14:R147.
15. Håglin L (2016) Using phosphate supplementation to reverse hypophosphatemia and phosphate depletion in neurological disease and disturbance. *Nutr Neurosci* 19:213-223.
16. Heinrich C, Müller M, Graeve L (2014) Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. edition. Springer.
17. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L (2016) Iron deficiency anaemia. *Lancet* 387:907-916.
18. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (2019) Fachinformation FerMed 20 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand: Dezember 2019.
19. Obermayer-Pietsch B, Schwetz V (2016) Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung. *Z Rheumatol* 75:451-458.

20. Pesta DH, Tsirigotis DN, Befroy DE, Caballero D, Jurczak MJ, Rahimi Y, Cline GW, Dufour S, Birkenfeld AL, Rothman DL, Carpenter TO, Insogna K, Petersen KF, Bergwitz C, Shulman GI (2016) Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis. *FASEB J* 30:3378-3387.
21. Pharmacosmos A/S (2014) Fachinformation CosmoFer® 50 mg/ml Injektionslösung und Infusionslösung. Stand: Februar 2014.
22. Pharmacosmos A/S (2020) Fachinformation MonoFer 100 mg/ml Lösung zur Injektion/Infusion. Stand: Februar 2020.
23. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2020) Fachinformation Ferrlecit® 40 mg/Ferrlecit® 62,5 mg Stand: März 2020.
24. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA (1996) The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol* 11 Suppl 3:89-95.
25. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC (1995) The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 39:315-325.
26. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB (1999) Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 282:1737-1744.
27. Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M (1989) The Medical Outcomes Study: An Application of Methods for Monitoring the Results of Medical Care. *JAMA* 262:925-930.
28. Vifor Pharma (2020) Fachinformation Venofer 20 mg Fe/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2020.
29. Vifor Pharma (2020) Fachinformation Ferinject 50 mg Eisen/ml. Stand: Juli 2020.
30. Vifor Pharma (2020) Prescribing Information INJECTAFER® (ferric carboxymaltose injection), for intravenous use. Revised: 02/2020.
31. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K (2017) Electrophysiology of Hypokalemia and Hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 10:e004667.
32. Wolf M, Koch TA, Bregman DB (2013) Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res* 28:1793-1803.
33. Wolf M, White KE (2014) Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 23:411-419.
34. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W (2018) Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight* 3:e124486.
35. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, Thomsen LL, Carpenter TO, Weber T, Brandenburg V, Zoller H (2020) Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA* 323:432-443.
36. World Health Organization (WHO) (2002) The World Health Report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life.

37. World Health Organization (WHO) (2011) Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.
38. Zoller H, Schaefer B, Glodny B (2017) Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 26:266-275.
39. Adaptiert nach Emrich, I.E. et.al. Additional file 1: Table S1. Exclusion criteria. Publication: Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose—the randomized controlled HOME aFers study (2020). *BMC Med* 18:178.
40. Adaptiert nach Emrich, I.E. et.al. Additional file 2: Figure S1A. Screening, randomization and follow up. Publication: Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose—the randomized controlled HOME aFers study (2020). *BMC Med* 18:178.
41. Adaptiert nach Emrich, I.E. et.al. Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose—the randomized controlled HOME aFers study (2020). *BMC Med* 18:178.
42. Adaptiert nach Emrich, I.E. et.al. Additional file 4: Table S3: Correlations between parameters of iron metabolism and bone and mineral metabolism. Publication: Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose—the randomized controlled HOME aFers study (2020). *BMC Med* 18:178.
43. Freie deutsche Übersetzung: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.0. 2019.

## 8. Anhang

Tabelle 20: Kategorien und Bedeutung des erzielten Punktwertes des SF-36

Kategorie	Niedrig	Hoch
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	Starke Einschränkung in der Ausführung aller Arten von körperlichen Aktivitäten wie Baden oder Anziehen.	Ausführung aller Arten von körperlichen Aktivitäten einschließlich der schwierigsten ohne Einschränkungen aus gesundheitlichen Gründen.
<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	Probleme mit der Arbeit oder täglichen Aktivitäten in Folge des körperlichen Gesundheitszustandes.	Keine Probleme mit der Arbeit oder täglichen Aktivitäten in Folge des körperlichen Gesundheitszustandes.
<b>Körperliche Schmerzen</b>	Sehr starke und extrem einschränkende Schmerzen.	Keine Schmerzen oder Einschränkungen durch diese in den vergangenen 4 Wochen.
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</b>	Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes als schwach mit Verschlechterungstendenz.	Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes als exzellent.
<b>Vitalität</b>	Beständiges Gefühl von Müdigkeit und Erschöpfung.	Beständiges Gefühl von vollem Elan und voller Energie.
<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	Extreme und häufige Störungen normaler sozialer Aktivitäten aufgrund von körperlichen und emotionalen Problemen.	Ausführung normaler sozialer Aktivitäten ohne Störungen aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen.
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	Probleme mit der Arbeit oder täglichen Aktivitäten in Folge von emotionalen Problemen.	Keine Probleme mit der Arbeit oder täglichen Aktivitäten in Folge von emotionalen Problemen.
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>	Ständiges Gefühl von Nervosität und Niedergeschlagenheit.	Ständiges Gefühl von Friede, Glück und Ruhe.

SF-36 = Short Form-36 Health Survey [6].

## 9. Danksagung

Dass ich diese Promotionsarbeit so fertigstellen konnte, verdanke ich einer Reihe von Personen, ohne die das so nicht möglich gewesen wäre. Hierbei gilt mein ganz besonderer Dank:

Professor Heine, vielen Dank, dass Sie mir diese Promotionsarbeit ermöglicht haben! Es war eine besondere Ehre für mich unter Ihrer Leitung zu lernen! Ich kenne keinen Arzt, der so breit internistisch und differentialdiagnostisch aufgestellt ist wie Sie!

Insa, Du warst die beste Betreuerin, die ich mir hätte wünschen können! Es war ein unglaubliches Vorrecht für mich unter Deiner Betreuung angeleitet zu werden! Vielen Dank für Deine ganze Zeit, Ausdauer, Mühe, die Du mit Herz in mich investiert hast!

Fabio, Du bist einfach großartig und jeder weiß, dass ohne Dich diese Studie niemals hätte umgesetzt werden können, geschweige denn ein Ergebnis zu Papier gekommen wäre! Unser freundschaftlicher und wissenschaftlicher Austausch hat mir immer wieder aufs Neue viel Freude bereitet! Vielen Dank für Deine Hilfe und Unterstützung!

Anja, vielen Dank, dass Du mir von der Doktorarbeit erzählt hast und mir den Vorschlag gemacht hast, in dieses super Team miteinzusteigen! Und wirklich Hut ab vor Deinem Mut, den ich während meiner Auswertung der Ergebnisse erlebt habe und nach wie vor sehe!

Andrea, Dein Wissen und Dein praktisches Können waren mir eine riesengroße Hilfe bei den Auswertungen und Darstellungen der Ergebnisse! Vielen Dank für Deine tolle Unterstützung! Dich als Tante und Freundin zu haben ist einfach ein unglaublicher Segen!

Erhard und Eberhard, ohne Eure Leidenschaft zur Medizin hätte mich niemals so schnell die Begeisterung für diesen wunderschönen Beruf – wahrscheinlich den schönsten der Welt – entflammt! Damit habt Ihr wirklich einen großen Anteil an dieser fertigen Arbeit!

Meine Omas und Opas, es war ein unglaubliches Geschenk für mich während der Zeit der Doktorarbeit, und natürlich nicht nur da, mit Euch zu reden! Es ist einfach ein so großes Privileg für mich Euch zu haben, und es tut so gut zu spüren und zu wissen, dass Ihr Freude an mir habt! Vielen Dank, lieber Opa, dass Du meine fertige Arbeit Korrektur gelesen hast.

Papa und Mama, das Wissen darum, dass Ihr unendlich stolz auf mich seid – einfach so – hat mir die Freiheit gegeben voller Freude und mit Begeisterung an dieser Doktorarbeit zu schreiben! Vielen Dank, dass Ihr mir die Rückendeckung gebt, meinen Weg so zu gehen wie ich ihn gehe, und dass ich durch eure Unterstützung einfach so studieren kann!

Johanna, Du weißt, dass Du die allerbeste Schwester für mich bist, auch wenn ich es Dir oft so schwer mache, dass Du das spüren kannst! Danke für Deine Geduld mit mir! Unser Austausch während dem Verfassen dieser Arbeit hat mir große Freude gemacht! Ich bin wirklich stolz auf Dich!

Mattias und Christine, den größten Teil der Arbeit habe ich wahrscheinlich bei Euch in Birkenfeld geschrieben;-). Vielen Dank dafür! Ihr wisst, dass ich sehr stolz darauf bin solche tollen zukünftigen Schwiegereltern zu haben!

Danke, meinen Freunden von Campus für Christus in Homburg! Ihr seid eine echt tolle Studentengruppe und habt mir immer einen super Ausgleich zu dieser Arbeit gegeben!

Meine Louisa, ohne Dich hätte ich zwar Medizin studiert und wahrscheinlich auch diese Doktorarbeit geschrieben, ohne Dich wäre die Zeit in Homburg aber auf keinen Fall halb so schön und besonders gewesen, wie sie eben nur mit Dir gewesen ist! Ich mag Dich unglaublich gerne und hab Dich sooooo lieb! Du bist die tollste Freundin, die es gibt! Ich bin unendlich dankbar meinen Lebensweg mit Dir an meiner Seite gehen zu dürfen!

Jesus, Du bist die Liebe meines Lebens! Jeden Atemzug, den ich beim Erstellen dieser Arbeit gemacht habe, war ein Geschenk von Dir! Nirgends habe ich solch einen Sinn und solch eine Erfüllung im Leben gefunden als nur in Dir! Danke, dass ich Dein geliebtes Kind bin! Und ich kann es gar nicht so richtig fassen wie reich Du mich in dem ganzen Prozess der Doktorarbeit gesegnet hast! Es ist so schön auf dem Weg mit Dir unterwegs zu sein!

## 10. Publikation

Die zentralen Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden im Juli 2020 in BMC Medicine veröffentlicht:

Emrich IE, Lizzi F, Siegel JD, et. al. Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose-the randomized controlled HOMe aFers study. BMC Med. 2020;18(1):178. Published 2020 Jul 13. doi:10.1186/s12916-020-01643-5.

## **11. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

