



Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Ursachen, Diagnostik, Therapie

Vorkommen und Funktion von Eisen im Organismus

Eisen ist als wichtiges Spurenelement in eine Vielzahl zellulärer Prozesse involviert und daher essenziell für einen ungestörten Ablauf der Zellfunktion. Eine wesentliche Aufgabe von Eisen ist die Bindung und der Transport von Sauerstoff (Hämoglobin, Myoglobin). Eine ausreichende Eisenverfügbarkeit ist auch Voraussetzung für eine effiziente Bildung von Erythrozyten im Knochenmark (erythropoetische Proliferation, Hämoglobinsynthese). Darüber hinaus ist Eisen Bestandteil verschiedener Enzyme. Hierzu gehören z.B. die Cytochrome, die in den Mitochondrien lokalisiert und für den Elektronentransport in der Atmungskette verantwortlich sind. Weitere Enzyme mit Eisenbestandteil sind die Ribonukleotid-Reduktase, verschiedene Nitro- und Hydrogenasen sowie die Katalase.

Vorkommen und Funktion

(Eisenbestand im Menschen: ca. 3-5g)

- Hämoglobin (65-70%): Sauerstofftransport
- Myoglobin (ca. 4%): Sauerstoffspeicherung (Funktionseisen)
- Enzyme (ca. 0,1%): Stoffwechsel (Funktionseisen)
- Eisen-Transferrin-Komplex (ca. 1%): zirkulierende Transportform (Plasmaeisen)
- Ferritin, Hämosiderin (ca. 21-25%): Eisenspeicher (Depoteisen) in Darm-Mukosazellen, Leber, Milz, Knochenmark
- Im Knochenmark (2,5-9%): Erythropoese (Depoteisen)

Eisenstoffwechsel

Eisen wird über die Nahrung im Darm aufgenommen. Dabei werden allerdings nur etwa 10% der insgesamt 10-12 mg dietätisch zugeführten Eisenmenge resorbiert. Außerdem wird durch den Abbau von gealterten Erythrozyten im retikuloendothelialen System Eisen erneut zur Verfügung gestellt (Reutilisation). Der tägliche Eisenverlust liegt bei Männern und Frauen nach der Menopause bei 1 mg. Dies gleicht den täglichen Verlust aus, der vorwiegend durch Zellabschilferung im Magen-Darm-Kanal und der Haut zustande kommt. Bei Kindern, Jugendlichen sowie Frauen im gebärfähigen Alter (Menstruation) und schwangeren Frauen ist der Eisenbedarf z.T. deutlich höher (1,2-3,7 mg).

Eisen wird im Blut an in der Leber synthetisiertes Transferrin gebunden und transportiert, da freie, ungebundene Eisenionen toxische Eigenschaften haben (Beteiligung an Bildung freier Sauerstoffradikale). Die Eisen-Transferrin-Komplexe binden an spezifische Transferrin-Zellrezeptoren, gelangen über Internalisierung ins Zellinnere (Endosome) und stellen das Eisen der eisenverwertenden Zelle (erythropoetische Knochenmarkszelle, Leberparenchymzellen) zur Verfügung.

Überschüssiges Eisen kann vom Organismus nicht aktiv über einen Exkretionsmechanismus ausgeschieden werden. Stattdessen wird es an Ferritin bzw. einer Abbauf orm von Ferritin, das unlösliche Hämosiderin, gebunden und gespeichert. Gespeichertes Eisen kann bei Bedarf hauptsächlich aus dem Ferritin-gebundenen Pool schnell mobilisiert werden. Die Depotmöglichkeiten sind limitiert, d.h. sind die Depots gefüllt, kann es bei weiterer Eisenaufnahme zur Eisenüberladung kommen. Der Organismus verfügt damit über ein System, das bedarfsgerecht ausreichend Eisen zur Verfügung stellt und gleichzeitig überschüssiges Eisen bindet und speichert und so toxische Einflüsse vermeidet. Als Störungen des Eisenhaushaltes treten Eisenmangel, Eisenüberladung (Hämochromatose, Hämsiderose) sowie Verteilungs- oder Verwertungsprobleme auf.

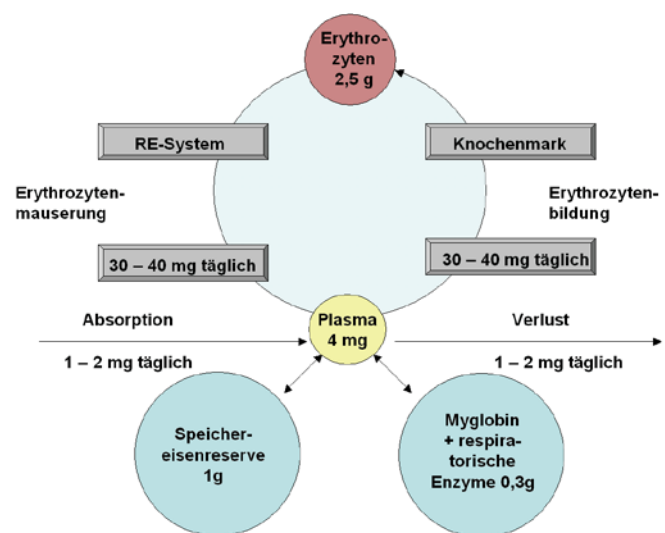


Abb. 1: Verteilung und Regulation des Gesamtkörpereisens; RE-System, retikuloendotheliales System

Hepcidin

Das Peptid Hepcidin wird in der Leber synthetisiert und gilt derzeit als das wichtigste Regulatorprotein des Eisenstoffwechsels (Aufnahme, Speicherung).

Es beeinflusst die Expression eines Metallionen-Transporters (Divalenten-Metallionen-Transporter 1/DMT-1), der für die Aufnahme von Eisen im Darm hauptverantwortlich ist. Hepcidin bewirkt eine Reduktion der intestinalen Eisenaufnahme und fördert gleichzeitig die Eisenspeicherung in Makrophagen.

Erhöhte Hepcidinspiegel resultieren im Tierexperiment in Eisenmangel, während Mutationen des Hepcidin-Gens (z.B. Hämochromatose) zu einer unkontrollierten Aufnahme führen.

Ursachen und Pathophysiologie von Eisenmangel

Der Eisenhaushalt kann z.B. durch chronische oder akute Blutverluste (Menstruation, gastrointestinale Blutungen, Blutspende), Entzündungen, Schwangerschaft, Wachstum, Störungen der Eisenaufnahme und chronische Erkrankungen aber auch durch iatrogene Faktoren (Operation, Hämodialyse, Medikamente) belastet werden.

Wird ein erhöhter Bedarf bzw. ein erhöhter Eisenverlust nicht mehr durch die Eisenaufnahme ausgeglichen bzw. liegt eine verminderte Eisenzufuhr (geringe Zufuhr, Malabsorption, Entzündung) vor, so resultiert daraus eine negative Eisenbilanz. Um dieses Defizit zu kompensieren wird zunächst gespeichertes Eisen mobilisiert.



Abb. 2+3: Mögliche Ursachen eines erhöhten Eisenverlusts, z. B. Schwangerschaft oder Blutspende.

Nach Entleerung der Speicher sinkt in Folge das Eisen im Serum ab. Ab einem Abfall der Transferrinsättigung (TSAT) auf unter 15-20% werden die Hämoglobinsynthese und damit auch die Erythropoese beeinträchtigt (eisendefiziente Erythropoese). Dabei verändert sich die Morphologie der Erythrozyten: Zellvolumen (MCV) und Hämoglobinwert (MCH) sind reduziert (mikrozytär, hypochrom).

Der Hämoglobin- und Hämatokritwert fällt im weiteren Verlauf ebenso ab wie die Erythrozytenzahl. Klinisch manifestiert sich eine Eisenmangelanämie. Eisenmangel, meist in Folge von Blutverlust (Menstruation, gastrointestinally, urogenital), ist die häufigste Ursache einer Anämie.

Neben Eisenmangel können auch andere Ursachen zu einer **hypoproliferativen Anämie** führen:

- Entzündungsbedingte Anämie (Anemia of Chronic Disease/ACD): Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis, chronische Infektionen, Neoplasien
- Nephropathien
- Hypometabolismus: endokrine Mangelzustände, Proteinmangel, Lebererkrankungen
- Knochenmarksschäden

In diesen Fällen liegt ein Erythropoesemangel vor. Zusätzlich kann krankheits- oder therapiebedingt ein Eisenmangel aufgrund von Blutungen, Reutilisations- und/oder Resorptionsstörungen bzw. eine ineffiziente Versorgung des Knochenmarks trotz ausreichender Eisenspeicher vorliegen. Weiterhin kann eine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit bei diesen Erkrankungen eine Anämie begünstigen (multifaktorielle Genese).

Renale Anämie:

Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion leiden häufig aufgrund einer reduzierten renalen Erythropoetinsynthese in den interstitiellen Zellen des Nierenkortex unter einem Erythropoetinmangel. Daraus resultiert bei einer glomerulären Filtrationsrate <30 ml/min (Norm 95-110 ml/min) eine renale Anämie (meist normochrom, normozytär). Diese wird durch weitere Faktoren bei chronisch Nierenkranken gefördert. Hierzu gehören eine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit, Proteinmangelernährung sowie Eisenmangelzustände, die durch folgende Faktoren verursacht wird: medikamentös und durch eine Darmschleimhautentzündung bedingte Resorptionsstörung, akute und chronische Blutverluste durch Dialyse, unzureichende Dialyse, Infekte, intensive Labordiagnostik, Operationen, Eisenverschiebung in retikuloendotheliale Zellen (Makrophagen) durch Immunaktivierung.

Eisenmangelzustände sollten ab einem $Hb < 11$ g/l mit Epoetin (rekombinant humanes Erythropoetin, rHu-EPO) behandelt werden. Während einer Epoetin-Therapie muss eine ausreichende Eisenversorgung gewährleistet sein, um eine effiziente Erythropoese zu ermöglichen. Eine Eisensubstitution ist ab einem Anteil hypochromer Erythrozyten $>10\%$, einem CHR <29 pg und einem Ferritinspiegel von 150-250 μ g/l indiziert. Ein Serumferritinwert >200 μ g/l und eine TSAT $>20\%$ (oder CHR $>29\%$) sind eine optimale Voraussetzung für eine effiziente Epoetin-Therapie

Neuere internationale Untersuchungen zeigen, dass die angestrebten Eisenzielwerte häufig nicht erreicht werden bzw. die empfohlene Eisensubstitution in der Praxis noch nicht ausreichend umgesetzt wird.

Gastrointestinale Ursachen:

Chronische Blutverluste durch gastrointestinale Erkrankungen sind häufig Ursache einer Anämie (hypochrom, mikrozytär). Mehr als Zweidrittel aller Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) entwickeln eine Anämie, die in der Regel auf einem Eisenmangel durch Blutverluste basiert und in 30% aller Fälle eine Therapie notwendig macht. Neben Blutverlusten fördern eine reduzierte Erythropoese und eine verkürzte Erythrozyten-Lebensdauer sowie immunsuppressive Medikamente (Azathioprin) die Entstehung einer Anämie. Auch die Eisenresorption kann bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen aufgrund von Schädigungen der Darmmukosa und Infiltration der Submukosa durch Zellen der Immunabwehr beeinträchtigt sein.

Störungen der Eisenaufnahme (Malabsorption) liegen auch bei einer Sprue oder nach einer Gastrektomie vor.

Weitere wichtige Anämieursachen:

Gynäkologie:

- Schwangerschaft (besonders vor der Geburt)
- Post partum (geburtsbedingter Blutverlust)
- (Verstärkte) Menstruationsblutung

Hämatologie-Onkologie:

- Resorptionsstörungen, Blutverluste
- Maligne Erkrankungen (Tumoranämie)
- Chemotherapie

Ältere Patienten:

- Mangelernährung
- reduzierte intestinale Eisenresorption aufgrund einer atrophischen Gastritis
- verminderte Erythropoese
- erhöhter Erythrozytenabbau

Andere Ursachen:

- Urogenitale Blutverluste
- Pulmonale Blutverluste
- Medikamente: Antazida (besonders Magnesium-, Kalzium-, oder Aluminium-haltige Präparate), Colestyramin, Chemotherapeutika, Immunsuppressiva)
- Häufiges Blutspenden
- Traumatisch bedingte Blutverluste
- Kongestive Herzinsuffizienz (meist Eisenmangel)

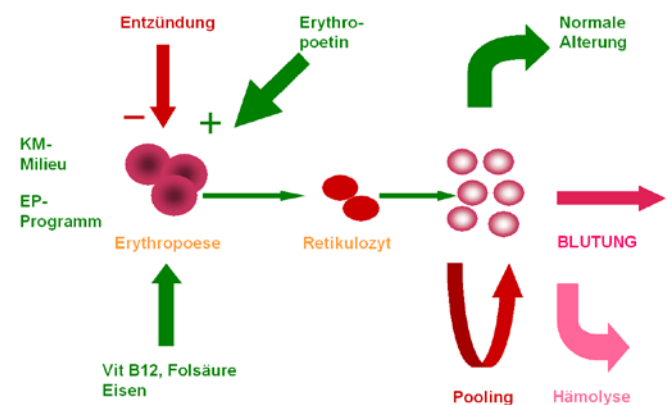


Abb. 4: Blutbildung (schematische Darstellung)

Klinische Symptomatik

Die klinischen Symptome des Eisenmangels hängen von der Schwere und Dauer des Mangels ab. Verursacht werden sie durch eine Sauerstoffunterversorgung sowie durch die Funktionsbeeinträchtigung und Verarmung eisenabhängiger und eisenhaltiger Enzyme:

- Blässe
- Leistungsminderung, Erschöpfung
- Antriebslosigkeit
- Kältegefühl
- Konzentrationsschwäche
- Schleimhautveränderungen/-atrophie
- Muskelschwäche
- Kollapsneigung
- Wachstumsstörungen von Haaren und Nägeln
- Mundwinkelrhagaden
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Tachykardie

Symptomatischer Eisenmangel kann zu erheblichen Verlusten der Lebensqualität führen. Darüber hinaus belastet eine anhaltende Anämie das Herz-Kreislaufsystem (kardiovaskulärer Risikofaktor) und kann bei chronisch Kranken (z.B. Colitis ulcerosa, Dialysepatienten,) die Hospitalisierungsrate sowie langfristig auch das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöhen.



Abb. 5: Häufigkeit des Auftretens klinischer Symptome infolge Eisenmangels

Diagnostik und Monitoring

Oft wird ein Eisenmangel bzw. eine Eisenmangelanämie trotz des häufigen Auftretens nicht erkannt. Grund sind zum einen unspezifische Symptome wie Müdigkeit oder Konzentrationsprobleme, zum anderen aber auch falsche Interpretationen der konventionellen Laborbefunde. Daher ist eine differenzierte Labordiagnostik unter Einbeziehung der Knochenmarksversorgung mit Eisen für eine sichere Diagnosestellung wichtig.

Zunächst sollte eine sorgfältige Anamnese (Symptome, Ernährung, Erkrankungen, Medikamente) durchgeführt werden. Zur Ermittlung des Eisenstatus werden sowohl der Eisenspeicher, das zirkulierende Eisen wie auch die Eisenversorgung des Knochenmarks labordiagnostisch geprüft. Liegt nach dieser Untersuchung ein

Eisenmangel bzw. eine Eisenmangelanämie vor, muss die Ursache, wenn diese nicht aufgrund der Krankengeschichte unmittelbar erkennbar ist, geklärt werden, um eine entsprechende Therapie einleiten zu können. Hierzu gehört insbesondere der Nachweis bzw. Ausschluss von Blutungsquellen (Gastroskopie, Biopsie, gynäkologische bzw. urologische Untersuchung, Hämocult).

Labordiagnostik

• Kleines Blutbild, Differenzialblutbild (Erythrozytenmorphologie, Retikulozyten)

• Eisenstatus

• Speichereisenmarker: Serumferritin

Serumferritin ist ein Marker für das intrazelluläre Speichereisen, da es direkt mit diesem korreliert (Depoteisen im retikuloendothelialen System, vornehmlich in Makrophagen). Serumferritinwerte sinken bei Eisenmangel bereits vor Auftreten von Eisenmangelsymptomen und zeigen daher ein Eisendefizit sehr früh an.

Normwerte Frauen: 20-100 µg/l

(= 200-1000 mg Speichereisen)

Normwerte Männer: 30-300 µg/l

(= 300-3000 mg Speichereisen)

Absoluter Eisenmangel: <15 µg/l

Eisendefizitäre Erythropoese: 10 µg/l

Eisenmangelanämie: <10 µg/l

Cave: Erhöhte Serumferritinwerte ohne tatsächlich vermehrte Eisenspeicher bei Malignomen, Lebererkrankungen, Infektionen, Entzündungsreaktionen!

• Zirkulierendes Eisen: Transferrin-Sättigung (TSAT)

Die Transferrin-Sättigung ist ein Parameter für zirkulierendes Eisen, das für die Erythropoese im Knochenmark benötigt wird.

TSAT = Serumeisen, Transferrin x 70,9

Normal: 35% (25-50%)

Eisenmangel: <30%

Eisendefizitäre Erythropoese: ab <20%

Eisenmangelanämie: <10%

Cave: Auch dieser Wert kann durch Entzündungsreaktionen im Organismus beeinflusst werden und dadurch zu falschen Interpretationen des Eisenstatus führen!

• Eisenversorgung der Erythropoese

Anteil hypochromer Erythrozyten (spezifischer und sensitiver Parameter)

Der Anteil hypochromer Erythrozyten (Erythrozyten-Hb<28g/dl) spiegelt direkt die Eisenversorgung des Knochenmarks wider.

Normal: 2,5%

Eisendefizitäre Erythropoese: >10%

Retikulozyten-Hämoglobin (CHr)

Auch mit dem Parameter Hämoglobin-Gehalt der Retikulozyten ist ein direkter Nachweis der Knochenmarksversorgung mit Eisen möglich.

Eisendefizitäre Erythropoese: <29 pg

Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR)

Eisen wird an Transferrin gebunden transportiert. Membranständige Transferrinrezeptoren können diese Eisen-Transportform binden und in die Zelle transportieren, wo es dem Stoffwechsel zur Verfügung gestellt wird.

Der größte Teil (80%) dieser Rezeptoren findet sich auf der Oberfläche roter Vorläuferzellen im Knochenmark. Ein Teil der Rezeptoren wird abgespalten und gelangt dann in den Blutkreislauf. Bei einer hohen zellulären Rezeptordichte findet man auch höhere Konzentrationen an freien, gelösten Rezeptoren im Blut.

Normal: 0,9-2,8 mg/l

Erhöhte Werte sind ein Indiz für einen Eisenmangel oder eine verstärkte Erythropoese, während eine Abnahme der sTfR-Konzentration eine renale bzw. aplastische Anämie indiziert.

Hinweis: Entzündungen beeinflussen diesen Parameter nicht.

Hinweis:

- Chronisch-entzündliche sowie maligne Erkrankungen können zu folgenden Veränderungen der Laborwerte für Eisen führen: Hb-Abfall, (paradoxe) Ferritinanstieg, Abfall von mittlerem Zellvolumen (MCV) und mittlerem zellulären Hb-Gehalt (MCH) der Erythrozyten oder unveränderter Blutausstrich (Entzündung).

- Bei Vorliegen einer Thalassämie findet sich eine Anämie (hypochrom, mikrozytär) bei normalen Serumferritin- und Transferrinwerten.

Einteilung des Eisenmangels**Absoluter Eisenmangel:**

- Ferritin <15 µg/l

Latenter Eisenmangel:

- Ferritin <15 µg/l, Hb >12 g/dl
- starke Reduktion des Speichereisens ohne Anämie (normochrom, normozytär)

Manifester Eisenmangel (Eisenmangelanämie):

- Ferritin <15 µg/l, Hb <12 g/dl
- Manifester Eisenmangel, Anämie; Erythrozyten meist hypochrom, mikrozytär

Funktioneller Eisenmangel:

- Ferritin normal bis erhöht, TSAT erniedrigt (oder hypochrome Erythrozyten >10% bzw. CHr <29 pg)
- Eisendefizitäre Erythropoese trotz ausreichenden Eisenspeichers (z.B. unter verstärkter Erythropoese nach Epoetin-Therapie oder bei chronischen Entzündungserkrankungen bzw. malignen Erkrankungen aufgrund der Verschiebung von Eisen in die Eisenspeicher)

Therapie

Die Therapieentscheidung wird anhand der Schwere des Eisenmangels sowie der Ursachen festgelegt. Neben der Behandlung des Eisenmangels, sollte, sofern dies möglich ist, in erster Linie die Ursache behandelt werden (Ernährung, Blutungsquellen beseitigen etc.).



Abb. 6: Bei Eisenmangel sollten bevorzugt eisenhaltige Lebensmittel verzehrt werden. Brot, Fleisch (besonders Schweineleber) und Wurstwaren sind die wichtigsten Quellen für die Versorgung mit Eisen.

Erythrozytentransfusion: ältere Patienten mit schwerer Eisenmangelanämie, ausgeprägte Anämiesymptomatik, Patienten mit kardiovaskulärer Anamnese, ausgeprägte Blutungen, akute Notfallintervention (kurzfristige Besserung)

Orale oder parenterale Eisensubstitution: Patienten mit symptomatischem Eisenmangel/Eisenmangelanämie zur langfristigen Besserung

Eine Eisentherapie ist bei Eisenmangel bzw. einem stark erhöhten Eisenbedarf indiziert, während sie bei Störungen der Eisenverwertung eher fraglich ist.

Errechnung des Eisenbedarfs:

Hämoglobin-Defizit in g/dl x 250 = mg Gesamtdosis oder

Körpergewicht in kg x 2,3 x (15 – Hb des Patienten in g/dl) + 500 oder 1000 mg (für Speicher)

Durchschnittliche Therapiedauer: 6-12 Monate

Ziel der Eisensubstitution: Ausgleich der Anämie, Auffüllen der Eisenspeicher

Orale Eisentherapie

Grundsätzlich ist eine orale Eisentherapie ausreichend, z. B. bei Patienten mit einem asymptomatischen Eisenmangel oder bei Frauen und Kindern mit einem erhöhten Eisenbedarf.

Die meisten heute verfügbaren Eisenpräparate (einfache Salze, komplexe Verbindungen) enthalten wegen ihrer besseren Bioverfügbarkeit zweiwertige Eisenionen (Fe²⁺).

Häufig enthalten sie Stabilisatoren zur Verhinderung einer Oxidation von Fe²⁺ zu Fe³⁺ oder/und organische Säuren, um die Resorption im Darm zu erhöhen.

Orale Eisen-Präparate:

- Eisen(II)-aspartat
- Eisen(II)-chlorid
- Eisen(II)-fumarat
- Eisen(II)-gluconat
- Eisen(II)-sulfat
- Eisen(II)-glycin-sulfat-Komplex
- Eisen(II)-succinat

Tägliche orale Gabe: 100-300 mg Eisen (Einnahme zu den Mahlzeiten mindert Resorption, aber auch Nebenwirkungen)

Nebenwirkungen: Magen-Darm-Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation, Krämpfe, Sodbrennen) bei 15-50% der Patienten (Noncompliance!).

Eisentoxizität

Durch die Einnahme großer Eisenmengen kommt es ab 30 Minuten nach Aufnahme aufgrund einer hämorrhagischen Gastroenteritis zu Vergiftungssymptomen (Erbrechen, starke gastrointestinale Schmerzen, Durchfall). Es kommt zur starken Gefäßdilatation und die Betroffenen erleiden einen Schock, der zum Tod führen kann. Therapeutisches Vorgehen (Eisenbindung): Einnahme von Milch, Gabe von Desferoxamin, ggfs. Magenspülung

Parenterale Eisentherapie

Eine parenterale Eisentherapie ist indiziert, wenn die orale Gabe nicht toleriert, wie z.B. bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (z.B. Colitis ulcerosa), da in diesen Fällen eine orale Gabe zur Verschlimmerung der Symptomatik führen kann. Seine Indikation zur intravenösen Eisensubstitution besteht auch, wenn eine orale Gabe nicht ausreichend effizient ist wie z.B. während einer Erythropoetin-Behandlung bei Dialysepatienten. Außerdem eignet sie sich für Patienten mit persistierenden Blutverlusten, bei denen eine schnelle und kontinuierliche Eisensubstitution klinisch erforderlich ist.

Parenterales Eisen wird in der Regel intravenös appliziert. Dabei werden entweder eine größere Menge Eisen appliziert (entsprechend Hb-Defizit und Speicherdefizit, ca. 500 mg) oder über einen größeren Zeitraum verteilt mehrere kleinere Eisenmengen gegeben.

Derzeit stehen für die parenterale Gabe drei Präparate (Eisen(III)-Verbindungen) zur Verfügung:

- Eisensaccharat
- Eisendextran
- Eisengluconat

Eisentherapie bei Niereninsuffizienz

Die Eisentherapie orientiert sich auch hier an der Schwere der Anämie. Neuere Studien weisen auf gute

Ergebnisse nach der Gabe von Hämeisen im Vergleich zu Eisensalzgaben hin (bessere Bioverfügbarkeit, keine Freisetzung von freien Eisenionen bei der Resorption). Sofern der gewünschte Effekt nicht eintritt, sollte eine parenterale Eisensubstitution begonnen werden. Bei Hämodialysepatienten ist eine orale Therapie in der Regel nicht ausreichend. Hier wird eine Gabe von 1000 mg über 4-8 Wochen (Korrekturphase während Epoetin-Therapie) empfohlen. Für die Erhaltungsphase liegen keine einheitlichen Empfehlungen vor. Es ist sowohl die Gabe 10-20 mg Eisen während der Dialysebehandlung möglich als auch eine monatliche Gabe von 250 mg. Durch diese Vorgehensweise wird ausreichend Eisen für die Epoetin-induzierte Erythropoese sowie zur Auffüllung der Eisenspeicher zur Verfügung gestellt. Außerdem kann so die zu verabreichende Epoetindosis erheblich gesenkt werden (70%).

Eisensubstitutionsindikation bei Dialysepatienten:

- Prophylaktisch entsprechend dem jährlichen Eisenverlust (1-2g oral, parenteral)
- absoluter Eisenmangel (Ferritin <100 µg/l, hypochrome Erythrozyten >5%, TSAT <20%)
- funktioneller Eisenmangel (Ferritin >100 µg/l, Transferrin <20% bzw. hypochrome Erythrozyten >10%, bevorzugt intravenös)

Eisenbedarf von Dialysepatienten= 150 mg x (Ziel-Hb - Ausgangs-Hb)

Ziel Hb: nach neueren Studien ca.11 mg/dl

Ziel Eisen: Serumferritin >200 µg/l, TSAT >20% (oder Chr >29%), optimal für Epoetin-Therapie

Eisentherapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Eine Eisensubstitution erfolgt bei Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ab einem Hb <11g/dl. Die Applikation erfolgt aufgrund der geringen Resorption im Darm sowie einer möglichen Symptomverschlechterung der Darmerkrankung durch orale Eisengaben in der Regel intravenös (Gesamtdosis mindestens 1500 mg). Ist dies nicht ausreichend kann eine Epoetin-Behandlung sinnvoll sein.

Therapie bei Krebspatienten:

Erythropoetin ab Hb 9-11 g/dl (symptomatisch), Ziel: 12-13 g/dl

Gynäkologie:

Schwangere Frauen sollten ab einem Hb von 11-13 g/dl und Frauen im Wochenbett ab einem Hb von 9,5-11 g/dl eine orale Eisentherapie erhalten (Hb 10-11 g/dl: Dosisverdopplung). Kommt es unter dieser Behandlung zu einem weiteren Abfall des Hb-Wertes auf unter 10 g/dl (Schwangerschaft) bzw. <9,5 g/dl (Wochenbett) ist eine intravenöse Eisensubstitution indiziert (Ziel 10 g/dl). Eine Epoetinbehandlung wird nur bei schweren Eisenmangelanämien (Hb <8,5 g/dl) bzw. bei Nichtansprechen auf die Eisentherapie empfohlen.

Weitere Indikationen für eine parenterale Eisensubstitution:

Tumorpatienten (ggfs. mit Epoetin), alte Menschen bei Unverträglichkeit/mangelnder Effizienz der oralen Therapie

Sicherheit der parenteralen Eisentherapie

Durch die intravenöse Gabe von Eisenpräparaten ist neben den Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Gefäßwandschädigung im Injektionsbereich) grundsätzlich eine anaphylaktische Reaktion (hohe Dosierungen) möglich, wenn sie auch nur selten auftritt. Nach hohen Dosierungen können nach einigen Tagen Symptome wie Arthralgien, Hautausschläge und erhöhte Körpertemperatur auftreten. Nach einer derartigen Reaktion ist die weitere Gabe von parenteralem Eisen allerdings nicht generell ausgeschlossen (Umstellung auf anderes Präparat, langsame Infusion bei hohen Dosierungen, höhere Verdünnung). Allerdings muss die Behandlung beim Auftreten von Brustschmerzen, Blutdruckabfall (Überschreiten der Plasma-Transferrin-Bindungs Kapazität) und Kurzatmigkeit oder anderen systemischen Reaktionen (Schock) unverzüglich abgebrochen werden. Eine langfristig erhöhte Eisenzufuhr kann zur Hämoseidrose führen.

Die Sicherheit der parenteralen Präparate hängt von der Stabilität der enthaltenen Eisenkomplexe ab. Weniger stabile Verbindungen (Eisengluconat) tragen ein höheres Risiko für eine Eisentoxizität als stabile Komplexe (Eisendextran, Eisensaccharose). Hier bestehen bei den unterschiedlichen Eisenpräparaten Unterschiede. In der Vergangenheit zeigten sich bei hochmolekularem Eisendextran häufiger anaphylaktische Reaktionen. Dies führte dazu, dass Experten für eine parenterale Eisensubstitution häufig Eisensaccharose empfehlen. Durch die Entwicklung eines niedermolekularen Nachfolgerproduktes wurde das Sicherheitsprofil allerdings deutlich verbessert. Das Nebenwirkungsprofil war in Studien der älteren Präparation deutlich überlegen (Nebenwirkungen: 0,008% vs. 0,066%) und damit auf einem mit Eisengluconat und -saccharat vergleichbaren Nebenwirkungsniveau (Fletes, 1999; Ahlmen, 2002; Chertow, 2004, 2005). In neueren Untersuchungen erwies sich niedermolekulares Eisendextran als äußerst stabil (höchste Stabilität der in Deutschland verfügbaren Präparate) und auch in Langzeitbeobachtungen als sicher (Agarwal, 2004; Auerbach 2004; Jahn, Langguth, 2006). Es konnte gezeigt werden, dass Eisendextran selektiv im RES gespeichert wird und damit weder leber- noch nierentoxisch (kein Einfluss auf MCP-1) wirkt (Geisser, 2002; Auerbach 2004; Zager, 2005). Neue Carriermoleküle sind in der Entwicklung.

Literatur

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease (NKF K/DOQI Guidelines). www.kidney.org
2. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne, N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease. *NJEM* 355 (2006): 2071-2084
3. Singh, AK, Szczech L, Tang, KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *NJEM* 355 (2006): 2085-2098
4. Covne D. Iron indices: what do they really mean? *Kidney Int Suppl* 101 (2006): S4-8
5. Besarab A. Resolving the paradigm crisis in intravenous iron and erythropoietin management. *Kidney Int Suppl* 101 (2006): S13-18
6. Roger S. The CARL guidelines. Haematological targets. *Iron. Nephrology* 11 Suppl 1 (2006): S217-229 www1.us.elsevierhealth.com/BDI/chapter_B001.php
7. Diem H, Heimpel A, Thomalla J. Erkrankungen des Blutes, des Gerinnungssystems, solide Tumore und Prinzipien der internistischen Onkologie. Leitlinien Innere Medizin – Anämien. Stand 2005. Elsevier GmbH, München, Urban und Fischer Verlag.
8. Bourquin V, Martin P-Y. Behandlung bei chronischem Nierenversagen. *Curriculum. Schweiz Med Forum* 6 (2006): 794-803
9. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR et al. Iron and the anemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin* 22 (2006):731-737
10. Locatelli F, Pisoni R, Combe C et al. Anemia in haemodialysis patients in five European countries: association with morbidity and mortality in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004): 121-132
11. Dialysestandard 2006 der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V. *Mitt Klein Nephrologie* XXXV 2006: 124 ff.
12. Weiss G, Goognoh LT. Anemia of chronic disease. *NEJM* 352 (2005): 1011-1023
13. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: update 2006. *Eur J Cancer* 12/2006 (Epub ahead of print)
14. *Harrisons Innere Medizin*. Eds. Diemel, Dudenhausen, Suttrop. McGraw-Hill, ABW Wissenschaftsverlag Berlin, Aufl. 15 (2002)
15. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Eds. Mutschler, Geisslinger, Kroemer, Schäfer-Korting. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Aufl. 8 (2001)
16. Thomas L, Thomas Ch; Heimpel H. Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen: Retikulozytenhämglobin und löslicher Transferrinrezeptor. *Deutsches Ärzteblatt* 102, Ausgabe 9 vom 04.03.2005, Seite A-580 / B-488 / C-455, MEDIZIN
17. Baldus M, Brass H. Erythropoetin- ein neues Prinzip in der Behandlung der renalen Anämie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 19 (1990): 170-177
18. Hörl WA. Europäisches Erythropoetin-Symposium in Sevilla. 11.-13. November, Workshop 5. How to get best out of rhEPO. *Spektr der Nephrol* 8 (1994): 7-8
19. Van Wyck DB, Stivelman JC, Ruiz J et al. Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int* 35 (1989): 712-715
20. Chertow GM, Mason PD, Vaagen-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* xx (2005): 1-5
21. Chertow Glenn M., *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun;19(6):1571-5. - On the relative safety of parenteral iron formulations
22. Zager Richard A. *Kidney Int.* 68 (2005): 1533-1542 - Parenteral iron treatment induces MCP-1 accumulation in plasma, normal kidneys, and in experimental nephropathy
23. Auerbach M, Winchester J, Wahab A, Richards K, McGinley M, Hall F, Anderson J, Briefel G. - *Am J Kidney Dis* 1998 Jan; 31(1):81-6-A randomized trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO-treated dialysis patients.
24. Auerbach M., *J Clin Oncol* 2004 Apr 1; 22(7):1301-7., the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial.
25. Agarwal Rajiv, 2004, Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease, *Kidney Int* 2004 Jun; 65(6):2279-89.
26. Jahn Markus; Roth Susanne; Langguth Peter, *Dtsch Apoth Ztg* 2006;146(14):62(15109)-71(1519), Parenterale kolloidale Eisenkomplexpräparate
27. Fletes ,R, Lazarus JM, Gage J, Chertow GM., Suspected iron dextran-related adverse drug events in hemodialysis patients, *Am J Kidney Dis* 2001 Apr; 37(4):743-9
28. Ahlmen J, Vaage-Nilsen O, *Nephrol Dial Transplant*, 17 Abstracts Suppl 12 (2002) Abstract M305, Seite 133, Safety evaluation of iron (ferri-lecit, Dexferum, Infed) from 21.060.000 doses administered iv in the US 1998-2000
29. Geisser P., Structure/ Histotoxicity Relationship of Parenteral Iron Preparations, *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* (1992) 42(II), 12, 1439-52

Bildquellen

- Titel © MP - fotolia.com
 Abb. 2 © oolga - fotolia.com
 Abb. 3 © Torsten Rauhut - fotolia.com
 Abb. 6 © kab-vision - fotolia.com

QR-Code zu den Prüfungsfragen



Bitte scannen Sie den Code mit einem QR-Reader auf Ihrem Mobilgerät.
Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter www.barcoo.com

Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Redaktionelle Leitung

Kerstin Depmer
Cramer PR im Gesundheitswesen
und Consultant GmbH
Rathausplatz 12 - 14
65760 Eschborn
redaktion@arztcme.de

Realisierung und Technik

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
www.arztcme.de

Details zum Sponsoring der arztCME-Fortbildungen finden Sie unter www.arztcme.de/impressum.