

Häufigste ernährungsbedingte Mangelerscheinung

Eisenmangel und Eisentherapie

Eisenmangel ist die häufigste Mangelkrankheit des Menschen und findet sich sowohl in hoch entwickelten Ländern als auch bei Bevölkerungen der Dritten Welt. Der Eisenmangel ist besonders häufig bei Kleinkindern, in der Adoleszenz, bei geschlechtsreifen Frauen, speziell auch während der Schwangerschaft.

Ein Zustand mit Eisenmangel kann in unterschiedlicher Form auftreten: Eisenmangel ohne Anämie, Eisenmangelanämie, funktioneller Eisenmangel und Zustand mit Eisensequestration (1). Der Eisenmangel ohne Anämie kann zu chronischer Müdigkeit, Muskelkrämpfen, verminderter Leistungsfähigkeit und Konzentrationsschwäche führen (2, 3). Die Eisenmangelanämie ist das Vollbild des Eisenmangels und gehört zur häufigsten Form der Anämien. Ein funktioneller Eisenmangel trifft zu, wenn z. B. bei einer Behandlung mit Erythropoietin der Bedarf an Eisen die unmittelbar verfügbaren Eisenreserven für die Blutbildung überschreitet (4). Bei entzündlichen Erkrankungen kann es zu einer Eisensequestration kommen; das Eisen wird in den Makrophagen festgehalten und ist nicht für die Blutbildung verfügbar (5).

Bei nachgewiesenem Eisenmangel führt die Eisensubstitution zu einer subjektiven Verbesserung der Lebensqualität, der Müdigkeit und zu einer Verbesserung der Anämie-Symptome. Umgekehrt ist ein Überschuss an Eisen toxisch für den Organismus. Ferner hat der menschliche Körper keine Möglichkeit, einen Überschuss an Eisen aktiv zu eliminieren. Die Eisensubstitution muss deshalb sorgfältig geplant werden. Zu dieser Planung gehören eine korrekte Diagnose des Eisenmangels, das Erkennen der Ursache und der Auswirkungen des Eisenmangels, eine Abschätzung des Eisenbedarfs und Entscheidungsgrundlagen für eine optimale Eisensubstitution.

Diagnose

Zur Diagnostik des Eisenmangels gehört die Bestimmung des Eisenhaushaltes, der Nachweis der Auswirkungen auf die Blutbildung und die Suche nach der Ursache des Eisenmangels (1). Bei einfachem Eisenmangel durch Mangelernährung, erhöhtem physiologischem Eisenbedarf oder chronischem Blutverlust ist die Bestimmung des Serumferritins allein meistens ausreichend. Ein tiefes Ferritin (<20 ng/ml) ist Beweis für den Eisenmangel. Wenn der Eisenmangel mit einer entzündlichen Krankheit kombiniert ist, wird die Diagnostik problematischer. Da Ferritin auch ein Akutphasenprotein ist, steigt es bei entzündlichem Prozess an, ohne dass dies die Eisenspeicher reflektiert. Ein normales oder sogar gesteigertes Ferritin schliesst dann den Eisenmangel nicht aus. Zusätzliche Eisenparameter wie Transferrin-Sättigung und löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR) werden benötigt. Bei normalem oder gesteigertem Ferritin sprechen eine tiefe Transferrin-Sättigung (<10%), ein gesteigerter sTfR und ein TfR/log-Ferritin-Index > 2 für einen Eisenmangel, wahrscheinlich kombiniert mit einer entzündlichen Erkrankung (6).

Die Auswirkung des Eisenmangels auf die Blutbildung wird mittels Analyse des Blutbildes erfasst. Bei eisenmangelnder Blutbildung werden mikrozytäre, hypochrome Erythrozyten hergestellt.



**Prof. Dr. med.
André Tichelli**
Basel

Somit charakterisiert sich das Vollbild einer Eisenmangelanämie durch eine mittelschwere bis schwere (Hämoglobin zwischen 50 und 100 g/l), mikrozytäre (tiefes MCV), hypochrome (tiefes MCHC) Anämie. Bei beginnender Eisenmangelanämie bleiben die früher gebildeten Erythrozyten normochrom und normozytär (MCV und MCHC noch normal), während neu hypochrome Retikulozyten gebildet werden (tiefes CHr, entspricht dem MCH der Retikulozyten). Zunehmend nimmt dann der Anteil hypochromer Erythrozyten zu.

Behandlung des Eisenmangels

Die Behandlung des Eisenmangels muss immer, wenn möglich, die Beseitigung der Ursache des Eisenmangels einschliessen. Bluttransfusionen gehören nicht zu den Massnahmen der Korrektur des Eisenmangels. Obwohl jede Bluteinheit circa 200 bis 250 mg Eisen enthält, ist dieses Eisen nach Transfusion nicht bioverfügbar. Bluttransfusionen sind bei Eisenmangelanämie nur indiziert, wenn der Patient wegen seiner Anämie unmittelbar bedroht ist. Bei manifester Eisenmangelanämie ist eine diätische Eisensubstitution allein nicht ausreichend.

Für die Behandlung des Eisenmangels stehen zwei Wege zu Verfügung: die orale und die intravenöse Eisensubstitution. Beide Therapiemodalitäten haben ihre Vor- und Nachteile, und bei beiden müssen bestimmte Voraussetzungen berücksichtigt werden. Eine intramuskuläre Applikation ist in jedem Fall zu vermeiden. Sie ist schmerzhaft und hinterlässt dauerhafte Ablagerungen (7).

TAB. 1 Diagnostik des Eisenmangels	
Klinische Situation	Laborkonstellation
Eisenmangel ohne Anämie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ferritin y 20 ng/ml* ▶ Hämoglobin normal ▶ MCV/MCHC normal
Eisenmangelanämie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ferritin y 20 ng/ml* ▶ Hämoglobin < 100 g/l ▶ MCV und MCHC tief
Anämie bei Entzündung	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ferritin 20–300 ng/ml ▶ Transferrin-Sättigung 10–20% ▶ Löslicher Transferrin-Rezeptor normal oder vermindert ▶ sTfR/log Ferritin Index <1
Anämie bei Entzündung und Eisenmangel	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ferritin 20–100 ng/ml ▶ Transferrin-Sättigung 1–20% ▶ Löslicher Transferrin-Rezeptor gesteigert ▶ sTfR/log-Ferritin-Index >2

Orale Eisentherapie

Die orale Eisensubstitution ist die Therapie der Wahl bei einfachem Eisenmangel ohne gleichzeitige Entzündung. Sie ist wirksam, preisgünstig und sicher. Voraussetzung für die Wirksamkeit ist eine korrekte Einnahme der Medikation. Zu Beginn der Therapie ist die Eisensubstitution am wirksamsten. Normalerweise wird zirka 10% des eingenommenen Eisen im Dünndarm resorbiert. Bei Eisenmangel steigt die Resorption des Eisens bis zu 50% an. Die gleichzeitige Nahrungseinnahme reduziert die intestinale Eisenresorption um zirka das Dreifache, führt aber zu einer besseren Verträglichkeit. Kaffee und schwarzer Tee verhindern ebenfalls die Resorption des Eisens. Es wird empfohlen, das Eisen morgens 20 bis 30 Minuten vor Nahrungseinnahme mit Wasser oder Fruchtsaft einzunehmen. Die Dauer einer oralen Eisentherapie beträgt 4 bis 6 Monate, sofern nicht ein persistierender Blutverlust besteht.

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe oder Konstipation stehen im Vordergrund der oralen Eisensubstitution und sind häufig der limitierende Faktor für eine 4- bis 6-monatige Behandlung. Die unerwünschten Auswirkungen sind dosisabhängig und können bei jedem Eisenpräparat auftreten.

Es stehen zahlreiche unterschiedliche Eisenpräparate in Form von Filmtabletten, Dragées, Kapseln, Tropfen oder Sirup zur Verfügung. Da zweiwertiges Eisen (Fe²⁺) besser als dreiwertiges Eisen (Fe³⁺) absorbiert wird, liegt das Eisen in den meisten Mitteln als Fe²⁺ vor. In flüssiger Form gibt es nur ein Präparat mit dreiwertigem Eisen. Die wichtigsten in der Schweiz erhältlichen Eisenmonopräparate sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die verschiedenen Präparate sind in entsprechenden Dosen gleichwertig. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 150 bis 200 mg elementares Eisen, verteilt auf zwei Dosen. Bei Unverträglichkeit können auch niedrigere Dosen eingesetzt werden. Eine tägliche Dosis von 100 mg Eisen ist wahrscheinlich in den meisten Fällen ausreichend. Bei oraler Substitution macht die Berechnung des Eisenbedarfs vor Beginn der Therapie nicht viel Sinn, da der Anteil des absorbierten Eisens von zahlreichen Faktoren abhängig und deshalb nicht abschätzbar ist. Ursachen für ein Nichtansprechen auf orale Eisensubstitution sind in Tabelle 3 gezeigt.

Intravenöse Eisentherapie

Lange wurde die intravenöse Verabreichung von Eisen wegen des relativ hohen Risikos von anaphylaktischen Reaktionen als ungeeignet betrachtet. Die anaphylaktischen Komplikationen traten mit hochmolekularem Eisendextran auf. Die neuen verfügbaren Eisenpräparate Eisen-Saccharat (Venofer®) und Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®) haben, wenn sie korrekt angewendet werden, selten ernsthafte Nebenwirkungen. Das CosmoFer®, ein Eisen-III-Hydroxyd-Dextran-Komplex, ist in der Schweiz nicht erhältlich. Heute kann die intravenöse Eisensubstitution als sicher und wirksam betrachtet werden. Die Indikationen für eine intravenöse Eisensubstitution sind

TAB. 2 In der Schweiz zugelassene monokomponente Eisenpräparate			
Orale Eisenpräparate			
Markenname	Kombination	Eisenverbindung	Gehalt an elementarem Eisen
Duofer	Ascorbinsäure	Fumarat und Gluconat	69 mg
Ferro-Gradumet	Retardpräparat	Sulfat	105 mg
Ferro-Sanol	-	Eisen-II-Glycin-Sulfat-Komplex	100 mg
Ferrum Hausmann	-	Fumarat	100 mg
Kendural	Ascorbinsäure, Retardpräparat	Sulfat	105 mg
Tardyferon	Retardpräparat	Sulfat	80 mg
Maltofer*	Als Tropfen, Sirup oder Tabletten	Polymaltose Komplex	100 mg
Intravenöse Eisenpräparate			
Markenname		Eisenverbindung	Empfohlene maximale Tagesdosis
Venofer		Saccharat	100–200 mg
Ferinject		Carboxymaltose	1000 mg

TAB. 3 Ursachen für ein Nichtansprechen auf orale Eisenbehandlung	
►	Schlechte Compliance und Intoleranz
►	Unkorrekte oder ungenügend lange Einnahme des Eisens
►	Kontinuierlicher Blutverlust
►	Eisenmangelanämie mit gleichzeitig entzündlicher Erkrankung
►	Falsche Diagnose oder multifaktorielle Anämie
►	Hypochlorhydrie
►	Malabsorption
►	Seltene hereditäre Erkrankungen, die zu einer gestörten Eisenverwendung führen

Eisenmangel bei entzündlicher Erkrankung (Tumor, rheumatische Erkrankung, schwere Herzinsuffizienz), chronische Magen-Darm-Erkrankungen (Crohn, Colitis ulcerosa), chronische Niereninsuffizienz, Malabsorption, Behandlung mit Erythropoietin (funktioneller Eisenmangel), kontinuierlicher chronischer Blutverlust (negative Bilanz), aber auch Unverträglichkeit auf orale Substitution.

Nebenwirkungen bei den neuen Präparaten sind Hypotonie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bradykardie, Fieber, und Gelenkschmerzen. Die intravenöse Applikation von konzentriertem Eisen kann zu Thrombophlebitis führen. Paravenöse Injektionen sind zu vermeiden, da sonst das Eisen eine anhaltende braune Verfärbung hinterlässt. Bei wiederholter unkontrollierter Applikation besteht die Gefahr einer Eisenüberladung. Aus diesem Grund muss vor Beginn der Substitution die kumulative Gesamtdosis berechnet werden. Es gibt verschiedene Formeln, welche das Körpergewicht und den Schweregrad der Anämie in Betracht ziehen; eine spezielle Formel braucht es zur Berechnung des Bedarfs bei Eisenmangel ohne Anämie (Tab. 4).

Eisen-Saccharat kann wiederholt in Dosen von 100 bis 200 mg intravenös oder besser in Kurzinfusion verabreicht werden. Eisen-Carboxymaltose kann in höheren Dosen verabreicht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 1000 mg bzw. 20 mg/kg Körpergewicht

TAB. 4 Formel zur Berechnung des Eisenbedarfs Gesamtdosis von intravenösem Eisen	
Formel bei Eisenmangelanämie	Bemerkung
Gesamteisen (mg) = Körpergewicht (kg) x [150 – Patienten Hb (g/l)] x 0.24 + Reserveeisen (mg)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Bei Körpergewicht < 35kg, Reserveeisen 15mg/kg KG ▶ Bei Körpergewicht > 35kg, Reserveeisen pauschal 500 mg
Formel bei Eisenmangel ohne Anämie Gesamteisen (mg) = [100 – aktuelles Ferritin ng/ml] x 10	Nur bei bewiesenem Eisenmangel ohne Anämie zu verwenden

und kann eine Woche später wiederholt werden. Bei Eisenmangel ohne Anämie kann eine intravenöse Eisengabe von kumulativ 800 mg innert zwei Wochen bei prämenopausalen Frauen mit einem Ferritin von ≤ 15 ng/ml zu einer Verbesserung der Müdigkeit führen. Bei höheren Ferritinwerten ist die Wirksamkeit der Eisen substitution fraglich und sollte nicht eingesetzt werden (8).

Eisensubstitution während der Schwangerschaft (9)

Während der Schwangerschaft steigt der Eisenbedarf für die Frau. Präventive tägliche orale Eisensubstitution ist effektiv und führt zu höheren Hämoglobinwerten, einer niedrigeren Anämierate und einem verminderten Risiko, ein untergewichtiges Kind zu gebären (10). Für die prophylaktische Verabreichung von Eisen während der Schwangerschaft genügen Dosen von 40 bis 60 mg/d elementares Eisen (11). Zur Behandlung des Eisenmangels kann das Eisen auch intravenös verabreicht werden. Es liegen heute genügend Daten vor, welche zeigen, dass die Verabreichung von Venofer® in der Schwangerschaft effizient und sicher ist. Diese Behandlung hat keine unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft und auf die Gesundheit des Neugeborenen. In der Schweiz ist die Anwendung während der Schwangerschaft ab dem zweiten Trimenon zugelassen. In einer Medienmitteilung empfiehlt die Swissmedic, in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft auf intravenöse Eisenpräparate aus Vorsicht zu verzichten (www.swissmedic.ch/aktuell/00003/02025). Für die Verwendung von Ferinject® während der Schwangerschaft stehen noch keine wissenschaftlichen Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung.

Therapiemonitoring

Die Wirksamkeit einer oralen Therapie kann schon nach 5 bis 10 Tagen geprüft werden. Zwar führt die Behandlung einer Eisenmangelanämie meistens nur zu einem geringen Anstieg der Retikulozyten; die Retikulozyten-Indices normalisieren sich aber rasch. Wenn das Eisen korrekt eingenommen, gut resorbiert und für die

Bildung neuer Erythrozyten verwendet wird, werden die Retikulozyten innerhalb kurzer Zeit wieder normozytär und normochrom. Entsprechend normalisiert sich das CHr. Symptome des Eisenmangels verbessern sich innerhalb von Tagen nach intravenöser Eisensubstitution, und zwar schon bevor sich die Anämie verbessert hat. Nach vier Wochen oraler oder intravenöser Behandlung sollte das Hämoglobin um 20 g/l angestiegen sein. Vier Wochen nach letzter oraler Eiseneinnahme kann das Ferritin bestimmt werden. Nach intravenöser Substitution ist es erst nach 8 bis 12 Wochen sinnvoll, das Ferritin zu bestimmen, da in den ersten Wochen nach intravenöser Applikation ein vorübergehender Anstieg des Ferritins stattfindet, welcher nicht mit der Menge des Speichereisens korreliert.

Prof. Dr. med. André Tichelli

Hämatologie
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4, 4031 Basel
 Tichelli@datacomm.ch

Take-Home Message

- ◆ Eisenmangel ist besonders häufig in weniger entwickelten Ländern. Dennoch ist er auch in den Industrieländern verbreitet
- ◆ Zur Diagnostik gehören die Bestimmung des Eisenhaushaltes, der Nachweis der Auswirkungen auf die Blutbildung und die Suche nach der Ursache
- ◆ Die Behandlung des Eisenmangels muss, wenn möglich, immer die Beseitigung der Ursache einschliessen
- ◆ Die orale Eisensubstitution ist die Therapie der Wahl bei einfachem Eisenmangel ohne gleichzeitige Entzündung
- ◆ Die intravenöse Eisensubstitution ist mit den neuen Eisenpräparaten sicher und wirksam
- ◆ Die Indikationen für die intravenöse Eisensubstitution sind Eisenmangel bei entzündlicher Erkrankung, chronische Magen-Darm-Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, Malabsorption, Behandlung mit Erythropoietin, kontinuierlicher chronischer Blutverlust und Unverträglichkeit auf orale Substitution

Literatur:

1. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116:4754–4761
2. Martius, F. Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen? *Schweiz Med Forum* 9, 294–299. 2009
3. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, Bischoff T, de VM, Studer JP, Herzog L, Chapuis C, Tissot J, Pecoud A, Favrat B. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2003;326:1124
4. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). *Transfusion*. 2012;52:1584–1592
5. Stein BL. The anemia of inflammation. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:437–442
6. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, Chamberlin JS, Sullivan LA, Bray KR, Southwick PC. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter

evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol*. 2011;86:923–927

7. Brugnara C, Beris P. Iron therapy. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C, eds. Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. The Handbook. 21. Paris: ESH; 2009:513–526
8. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breyman C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011;118:3222–3227
9. [Diagnosis and therapy of iron deficiency anemia in the pregnancy and postpartum]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2008;48:101–102
10. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004736
11. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, Hertz J. Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84:238–247