

Backgrounder

Stand: April 2019

Eisenmangel

Auf einen Blick

Eine Unterversorgung mit Eisen ist weltweit die häufigste Mangelkrankung des Menschen.¹ Verschiedene Personen- und Patientengruppen mit bestimmten Grunderkrankungen oder Lebensgewohnheiten haben ein erhöhtes Risiko für Eisenmangel.¹⁻⁵ Ein Eisendefizit auch bereits ohne Anämie kann mit vielfältigen Symptomen und Folgeerscheinungen einhergehen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen.^{6,7}

Die orale Eisensubstitution ist zumeist Therapie der Wahl. Wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind, nicht angewendet werden können oder nicht vertragen werden, sollte intravenös (i.v.) substituiert werden.¹ In klinischen Studien ermöglichte beispielsweise die i.v. Eisengabe mit Eisencarboxymaltose (ferinject®) eine rasche Restitution der Eisenspeicher^{9,10} und zeigte ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil.⁹⁻¹⁶

Ursachen für Eisenmangel

Ein Eisenmangel entsteht, wenn der Organismus mehr Eisen benötigt als zur Verfügung steht.¹⁷ Die wichtigsten Ursachen sind:

- **Eisenmangel mit/ohne Anämie bei chronischer Erkrankung** (ACD: Anemia of Chronic Disease): die ACD ist die zweithäufigste Form der Anämie und entsteht bei chronischen Erkrankungen. Sie basiert primär auf einer Zytokin-vermittelten Störung der Eisenverfügbarkeit.¹⁸ Diese wird durch länger andauernde entzündliche oder maligne Prozesse verursacht, beispielsweise bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD), Autoimmunkrankheiten, Tumorerkrankungen oder Infektionen.¹⁸ Ähnliche Eigenschaften haben auch Anämien, die z.B. bei chronischer Herzinsuffizienz (CHI) oder chronischen Darmerkrankungen (CED) vorkommen.¹⁹ Die Pathogenese ist komplex und multifaktoriell. Dabei spielt insbesondere das in der Leber gebildete Protein Hcpidin eine Schlüsselrolle: Es wird bei Entzündungen vermehrt gebildet und hemmt die Eisenresorption aus dem Darm sowie die Eisensfreisetzung aus den Makrophagen.^{1,18}

Die Hcpidin-Produktion wird durch verschiedene pro-inflammatorische Mediatoren gefördert, die bei chronischen Entzündungsprozessen und im Alter vermehrt freigesetzt werden. Darüber hinaus supprimieren pro-inflammatorische Zytokine (z.B. IL-1, IL-6, TNF α) die Erythropoese im Knochenmark und verkürzen die Lebensdauer von Erythrozyten.¹⁸

- **Erhöhter Eisenbedarf:**¹ wie z.B. während der Schwangerschaft, wachstumsbedingt bei Säuglingen und Kleinkindern, aufgrund des raschen Wachstums bzw. des Einsetzens der Menarche bei Adoleszenten, im Hochleistungssport bei chronisch intravasaler Hämolyse.
- **Verminderte Aufnahme oder Mobilisierung von Eisen:**¹ bei inadäquater Ernährung (z.B. durch Diät, vegetarische Ernährung, Anorexie), Malabsorption (z.B. nach Magenresektion bzw. bariatrischen Operationen, bei CED).
- **Erhöhter Eisenverlust:**¹ durch Blutungen, insbesondere gastrointestinale Blutungen (z.B. bei Refluxösophagitis, Ulcera, Hernien, Polypen, chronischen Entzündungen) sowie in Zusammenhang mit Karzinomen, Menstruation, Dialyse und Blutspende.

Vifor Pharma Deutschland GmbH

Baierbrunner Straße 29 • 81379 München
Tel. +49 89 32 49 18 600 • Fax +49 89 32 49 18 601
www.viforpharma.com

Stadien des Eisenmangels^{1,18,20}

Abhängig von der Ausprägung des Eisenmangels werden drei Stadien unterschieden (Abb. 1):

- **Stadium I – Speichereisenmangel:** Eine negative Eisenbilanz führt zunächst zu einer Reduktion der Eisenspeicher, wobei noch ausreichend Eisen für die Erythropoese und andere Zellen des Körpers zur Verfügung steht.¹⁸ Es gibt noch keine funktionellen Auswirkungen. Labordiagnostisch manifestiert sich der Speichereisenmangel durch einen Abfall des Serum-Ferritins. Dieser Parameter korreliert mit den Eisenspeichern.
- **Stadium II – Eisendefizitäre Erythropoese:** Das Speichereisen ist aufgebraucht und der Anteil an Transport- und Funktionseisen nimmt ab. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der Erythropoese und unzureichender Versorgung von Zellen. In diesem Stadium wird der Eisenmangel zur Erkrankung und manifestiert sich mit entsprechenden Symptomen. Neben Serum-Ferritin ist nun auch die Transferrinsättigung vermindert. Das Hämoglobin (Hb) liegt in diesem Stadium noch im Normalbereich.
- **Stadium III – Eisenmangelanämie:** Die mangelhafte Eisenversorgung ist so ausgeprägt, dass Hb-Normwerte unterschritten werden. Die Erythrozyten sind in der Regel hypochrom-mikrozytär. Patienten zeigen Symptome einer Eisenmangel-Anämie.

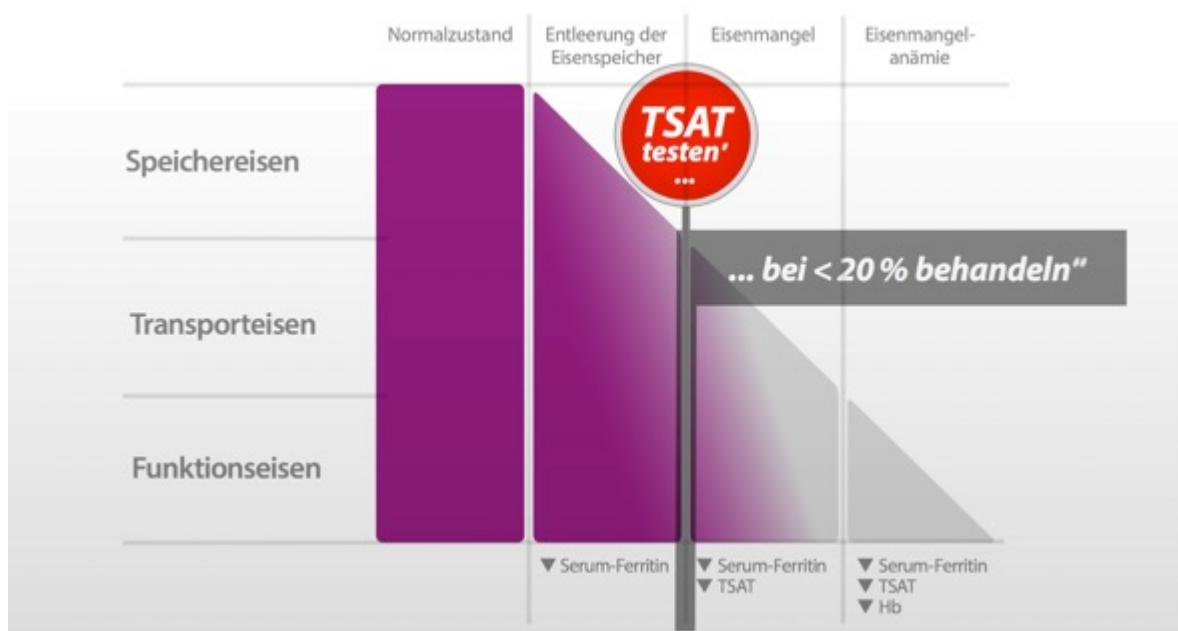


Abb. 1: Die Stadien des Eisenmangels und ihre Abbildung in Laborparametern (modifiziert nach Cappellini MD, et al. 2017;¹⁷ Tussing- Humphreys L, et al. J Acad Nutr Diet 2012;²⁰ Ponikowski P, et al. 2016²¹). Hb = Hämoglobin; TSAT = Transferrinsättigung

Epidemiologie

Der Eisenmangel ist weltweit die häufigste Mangelerscheinung beim Menschen.¹

Bei folgenden Patientengruppen findet sich zudem eine erhöhte Prävalenz:

- Patienten mit chronischen Erkrankungen: Herzinsuffizienz 50 %, ² CED 60 – 80 %, ³ onkologische Erkrankungen mehr als 42 %⁴
- Geriatrische Patienten: bis zu 40 % mit Anämie²²
- Patienten vor elektiven Operationen: ca. 35 % mit Anämie, davon etwa ein Drittel durch Eisenmangel verursacht⁵
- Schwangere: in Europa zwischen 17 – 31 % mit Anämie²³
- Frauen mit Hypermenorrhö: Eisenmangel oder Eisenmangelanämie bei 63 %²⁴

Symptome

Mögliche Symptome eines Eisenmangels sind Schwindel,⁷ Erschöpfung,¹ Müdigkeit,⁷ Kopfschmerzen,^{1,7} brüchige Nägel und Haare,¹ Kurzatmigkeit,⁷ Konzentrationsstörungen,^{1,7} kognitive Dysfunktion²⁵ und erhöhte Infektanfälligkeit.²⁵ Bereits bei einem Eisenmangel ohne eine Anämie kann der Alltag der Patienten stark beeinträchtigt sein.²⁶

Diagnostik^{1,18}

Zur Diagnostik des Eisenmangels genügen in der Regel folgende Laborparameter:

- **Transferrin-Sättigung (TSAT):** Parameter für die Versorgung aller Eisen-abhängigen Funktionen wie z.B. der Erythropoese mit Eisen (höchste Bedeutung für die Diagnose eines Eisenmangels)
- **Serum-Ferritin:** Parameter für den Status der Eisenspeicher (Der Grenzwert ist hier von der Ursache des Eisenmangels abhängig, da Ferritin ein Akut-Phase-Protein ist und aufgrund einer Entzündung/Grunderkrankung erhöht sein kann.)
- Bei aktiver Entzündung die Bestimmung des **C-reaktiven Proteins (CRP)** für die richtige Interpretation des Serum-Ferritin-Wertes.
- Der **Hb-Wert** sollte zur Abklärung einer möglicherweise zusätzlich bestehenden Anämie herangezogen werden.

Behandlung

Neben einer Behebung möglicher Ursachen sollte bei allen symptomatischen Patienten mit Eisenmangel/-anämie eine Eisentherapie eingeleitet werden. Deren Ziel ist die nachhaltige Normalisierung der Eisenspeicher und der Hb-Konzentration.⁸ Hierfür stehen orale und intravenöse Eisenpräparate zur Verfügung.*

Um das Eisendefizit mittels oraler Eisensubstitution vollständig auszugleichen, muss die Therapie über mehrere Monate erfolgen (absolute Bioverfügbarkeit ca. 10 % unter normalen Bedingungen).^{1,18,27} Hinzu kommen die verminderte enterale Resorption im Zusammenhang mit verschiedenen chronischen Erkrankungen oder infolge von Interaktionen mit Nahrung, Getränken und Arzneimitteln^{1,18} sowie gastrointestinale Unverträglichkeiten wie Übelkeit, Schmerzen, Obstipation oder Diarrhö.²⁷ Allerdings können Resorptionsraten und gastrointestinale Verträglichkeit abhängig von der Formulierung variieren.^{18,27,28} Bei ACD ist die orale Eisensubstitution aufgrund der Hepcidin-vermittelten Blockade nicht effektiv.¹⁸

Wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind, nicht angewendet werden können oder nicht vertragen werden, sollte i.v. substituiert werden.^{1,29} Mit der Anwendung moderner Eisenpräparate zur i.v. Applikation lässt sich auch ein größeres Eisendefizit selbst im Rahmen chronisch-entzündlicher Erkrankungen rasch ausgleichen. Da enterale Resorptionsstörungen umgangen werden, ist die Eisendosis, die für das Auffüllen der Eisenspeicher benötigt wird, auf Basis des Körpergewichts und des Hb-Werts leicht berechenbar. Bei Verwendung von hochmolekularen stabilen Komplexen wie z.B. Eisencarboxymaltose (ferinject®) genügen dazu oftmals zwei Anwendungen. Bei ferinject® können hohe Dosen von bis zu 1.000 mg über einen kurzen Zeitraum (mind. 15 Min. Applikation; zusätzlich 30 Min. Nachbeobachtungszeit) verabreicht werden.²⁹ Infolgedessen sind bei Eisencarboxymaltose wenige Dosen erforderlich, um die Eisenspeicher aufzufüllen.³⁰ Die geringe Anzahl von Applikationen und Arztbesuchen erleichtert die Eisentherapie für Arzt und Patienten gleichermaßen.³¹ Gegenüber einer oralen Therapie kam es zudem bei der i.v. Eisensubstitution in Studien zu einer schnelleren Verbesserung von biochemischen Parametern (Hb-Spiegeln und Eisenparametern).^{13,16,32} Ein kontrollierter *in-vivo* Test zeigte außerdem keine Kreuzreaktivität von Eisencarboxymaltose mit Anti-Dextran-Antikörpern.²⁹ Dadurch besteht kein erhöhtes Risiko für Dextran-induzierte anaphylaktische Reaktionen (DIAR)³¹ und Eisencarboxymaltose ist gut verträglich.²⁹

* Intravenöse Eisenpräparate sind zugelassen zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können.²⁹

Literatur

- 1 Hastka J, et al. Leitlinien der Fachgesellschaften für Hämatologie und Onkologie aus Deutschland (DGHO), Österreich (OeGHO) und der Schweiz (SSMO und SGH+SSH). Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Stand Dezember 2018.
- 2 Klip IT, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; 165: 575-582.
- 3 Stein J, Dignass AU. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease – a practical approach. *Ann. Gastroenterol* 2013; 26(2): 104-113.
- 4 Ludwig H, et al. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Annals of Oncology* 2013; 24: 1886-1892.
- 5 Goodnough LT, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011; 106(1): 13-22.
- 6 Comin-Colet J, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(10): 1164-1172.
- 7 Nielsen P. Diagnostik u. Therapie von Eisenmangel mit und ohne Anämie. *UNI-MED Bremen* 2009:66-69.
- 8 Dignass AU, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015; 9: 211-222.
- 9 Kulnigg S, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5): 1182-1192.
- 10 Breymann C, et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med* 2017; 45(4): 443-453.
- 11 Anker SD, et al. Ferric Carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2436-2448.
- 12 Ponikowski P, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36(11): 657-668.
- 13 Van Veldhuisen DJ, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation* 2017; 136(15): 1374-1383.
- 14 Qunibi WY, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(5): 1599-1607.
- 15 Evstatiev R, et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141(3): 846-853.
- 16 Breymann C, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101(1): 67-73.
- 17 Cappellini MD, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017; 92(10): 1068-1078.
- 18 Metzgeroth G, Hastka J. Eisenmangelanämie und Anämie der chronischen Erkrankung. *Internist* 2015; 56: 978-988.
- 19 Nairz M, et al. Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *WMW* 2016; 166: 411-423.
- 20 Tussing-Humphreys L, et al. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112(3): 391-400.
- 21 Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200.
- 22 Röhrig G, et al. Anämie und Eisenmangel in der Geriatrie. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2012; 45: 191-196.
- 23 Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Seminars in Hematology* 2015; 52(4): 339-347.
- 24 Fraser IS, et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gyn Obstet.* 2015; 128: 196-200.
- 25 Huch R, Schaefer R. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia. *Pocket Atl.* New York: Thieme Medical Publishers 2006; 1-70.
- 26 Salama-Müller A, et al. Klinische Erkenntnisse zu moderner i.v.-Eisenthherapie. *Kliniker* 2018; 47: 12-20.
- 27 Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 846-824.
- 28 Lopez A, et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; 387: 907-916.
- 29 Fachinformation ferinject®, in der jeweils gültigen Fassung.
- 30 Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs.* 2015; 75(1): 101-127.
- 31 Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert* 2009; 23: 11-16.
- 32 Van Wyck DB, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110(2 Pt 1): 267-278.