

Diplomarbeit

# **Eisenstoffwechsel und Eisenmangeltherapie**

**Eine aktuelle Orientierung**

eingereicht von

**Lukas Oberhollenzer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Klinischen Institut für Medizinische und Chemische**

**Labordiagnostik**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. Dietmar Enko, MSc, MBA, LL.M.**

**Priv.-Doz. Mag. Dr.scient.med. Andreas Meinitzer**

Wien, am 06.02.2023

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die in den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Wien, am 06.02.2023*

*Lukas Oberhollenzer eh.*

## Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich herzlich bei meinem Hauptbetreuer Herrn Dr. Enko für die geduldige Hilfe, dem Lektorat und der Korrektur meiner Diplomarbeit bedanken. Ein weiterer Dank gilt meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. Meinitzer.

Ein großes Dankeschön gilt meinen liebevollen Eltern die mich während heiteren, als auch turbulenten Phasen meiner Studienzzeit unterstützt haben und mir stets verständnisvoll zur Seite standen.

Vielen lieben Dank auch an meine Freundin Sarah für den Beistand am Fertigstellen dieser Arbeit und den Rückhalt über die letzten Jahre.

An dieser Stelle möchte ich auch meinen Geschwistern und Großeltern für Ihr Mitgefühl und Ihre Unterstützung einen Dank aussprechen.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	iii
Inhaltsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	6
Zusammenfassung .....	7
Abstract .....	9
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>13</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 Einführung in die Physiologie des Eisenstoffwechsels</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2 Funktionen: Eisen als Grundlage biochemischer Reaktionen</b> .....	<b>15</b>
3.2.1 Die Oxygenierung von Eisen: Speicherung und Transport von O <sub>2</sub> .....	15
3.2.1.1 Sauerstofftransport im Blut .....	15
3.2.1.2 Sauerstoffspeicherung in der Muskulatur .....	16
3.2.2 Elektronenübertragung in der Atmungskette .....	16
3.2.3 Eisen als essenzieller Cofaktor zur Elektronenübertragung .....	17
3.2.3.1 Eisen in Häm-Enzymen.....	17
Peroxidasen .....	17
Familie der Cytochrom P450 Enzyme .....	18
NO-Synthasen.....	18
3.2.3.2 Eisen in Nicht-Häm-Enzymen.....	19
Hydroxylasen .....	19
Lipoxygenasen .....	20
Xanthin-Oxidase .....	20
<b>3.3 Metabolismus: Der Weg des Eisens von der Nahrung in die Zelle</b> .....	<b>20</b>
3.3.1 Eisen als essenzieller Nahrungsbestandteil .....	20
3.3.2 Eisenresorption im Dünndarm .....	22
3.3.2.1 Intestinale Absorption von Nicht-Häm Eisen aus der Nahrung .....	22
Duodenales Cytochrome b (Dcytb) .....	22
Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) .....	22

3.3.2.2 Intestinale Absorption von Häm-Eisen aus der Nahrung .....	23
Proton-coupled Folate Transporter/Heme Carrier Protein 1 (PCFT/HCP1) .....	23
3.3.2.3 Einflussreiche Nahrungsbestandteile auf die Eisenresorption .....	24
3.3.3 Speicherung und Abgabe in das Blut .....	24
3.3.3.1 Ferritin (FT) .....	24
3.3.3.2 Ferroportin (FPN).....	26
3.3.4 Transport und Steuerung des Eisenmetabolismus .....	28
3.3.4.1 Transferrin, Transferrinsättigung, TfR-1/2, sTfR.....	28
Transferrin.....	28
Transferrinsättigung.....	28
Transferrin-Rezeptor-1 .....	29
Transferrin-Rezeptor-2 .....	29
Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR-1).....	30
3.3.4.2 Hepcidin, ein systemischer Eisenregulator .....	30
3.3.4.3 Zelluläre Eisensenregulation .....	31
<b>3.4 Eisenmangel .....</b>	<b>33</b>
3.4.1 Ursachen der absoluten Eisenunterversorgung.....	33
3.4.1.1 Erhöhter Blutverlust .....	33
3.4.1.2 Gesteigerter Bedarf.....	34
3.4.1.3 Verminderte Aufnahme .....	34
3.4.2 Eisenmangel und seine Formen .....	35
3.4.2.1 Stadien des Eisenmangels.....	35
3.4.2.2 Definition einer Anämie .....	36
3.4.2.3 Funktioneller Eisenmangel .....	37
3.4.3 Klinik.....	38
3.4.3.1 Spezifische Symptome eines Eisenmangels.....	39
3.4.3.2 Allgemeine Symptome einer Anämie .....	39
3.4.3.3 Besonderheiten in der Schwangerschaft, bei Säuglingen und Kleinkindern .....	39
3.4.3.4 Eisenmangelsyndrom .....	39
3.4.4 Diagnostik.....	40
3.4.4.1 Verdacht eines Eisenmangels; Anamnestischer und klinischer Fokus.....	40
3.4.4.2 Laborchemische Diagnostik und Differenzialdiagnostik; Parameter des Eisenstoffwechsels... 41	
Ferritin.....	43
Transferrinsättigung, Transferrin, Serumeisen.....	44
Hämogramm .....	44
Differenzialdiagnosen der hypochromen Anämie.....	45

Löslicher Transferrinrezeptor .....	45
sTfR-Serumferritin-Index (TfR-F-Index).....	46
Retikulozyten-Hämoglobin (Ret-Hb).....	46
Thomas-Plot .....	47
Fraktion hypochromer Erythrozyten (% Hypo-He) .....	47
Zinkprotoporphyrin/Häm (ZPP/H).....	47
Hepcidin.....	48
3.4.4.3 Diagnose Eisenmangel; Basis- und Zusatzdiagnostik der ätiologischen Klärung .....	50
<b>3.5 Eisentherapie .....</b>	<b>53</b>
3.5.1 Orale Substitution .....	53
3.5.1.1 Indikation.....	53
3.5.1.2 Auswahl zugelassener Eisen-Präparate in Österreich.....	54
Neue dreiwertige Eisen-Präparate .....	55
3.5.1.3 Anwendung .....	57
Dosis.....	57
Zeitpunkt und Frequenz der Einnahme .....	58
Dauer und Kontrolle.....	59
3.5.1.4 Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen .....	60
3.5.1.5 Vor und Nachteile .....	62
3.5.2 Intravenöse Substitution .....	62
3.5.2.1 Indikation.....	63
3.5.2.2 Zugelassene i.v. Eisenkomplexe in Österreich .....	63
3.5.2.3 Kontraindikationen.....	67
3.5.2.4 Anwendung .....	68
Ganzoni-Formel.....	68
3.5.2.5 Nebenwirkungen, Risikoabschätzung, Komplikationen und deren Management.....	68
3.5.2.6 Vor- und Nachteile .....	72
3.5.3 Orale vs. parenterale Eisensubstitutionstherapie .....	72
3.5.4 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten .....	73
3.5.5 Eisenmangel und bestimmte Krankheitsbilder.....	74
3.5.5.1 Eisenmangel assoziierte Fatigue ohne Anämie .....	74
3.5.5.2 Malignome.....	75
3.5.5.3 Nierenerkrankungen .....	75
3.5.5.4 Herzinsuffizienz .....	76
3.5.5.5 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen .....	76
3.5.6 Eisenmangel und bestimmte Rahmenbedingungen .....	77

3.5.6.1 Schwangerschaft .....	77
3.5.6.2 Perioperatives Setting .....	77
<b>3.6 Prävention .....</b>	<b>78</b>
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>79</b>
<b>5 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>81</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AI	Anämie bei Entzündung
ATP	Adenosintriphosphat
BD	Blutdruck
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BMPR	Bone Morphogenetic Protein Receptor
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CP	Ceruloplasmin
CRP	C-reaktives-Protein
CT	Computertomographie
Dcytb	Duodenal Cytochrome b
dL	Deziliter
DMT1	Divalent Metal Transporter 1
ect.	Et cetera
EDTA	Natrium-Ethylen-Diamin-Tetraacetat
EMA	European Medicines Agency
EPO	Erythropoetin
ERFE	Erythroferron
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanzen
et al.	Et alii
FDA	Food and Drug Administration
Fe	Eisen
FID	Functional Iron Deficiency
fL	Femtoliter
FLVCR1	Feline Leukemia Virus Subgroup C Receptor-Related Protein 1
FPN	Ferroportin
FT	Ferritin
g	Gramm
GI	Gastrointestinal(trakt)
h	Stunde(n)

H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HAMP	Hepcidin Antimicrobial Peptide
Hb	Hämoglobin
HClO	Hypochlorige Säure
HCP1	Heme Carrier Protein 1
HFE	Human Hemochromatosis Protein
HIF-2 $\alpha$	Hypoxie-induzierter Faktor-2 $\alpha$
HJV	Hemojuvelin
HK	Hämatokrit
HO-1	Hämoxygenase 1
HRG-1	Heme Responsive Gene 1
Hypo-He	Hypochrome Erythrozyten
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IDA	Iron Deficiency Anemia
IL	Interleukin
inkl.	Inklusive
IRE	Iron Responsive Element
IRIDA	Iron-refractory Iron Deficiency Anemia
IRP	Iron Regulatory Protein
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Liter
LPO	Laktoperoxidase
MCH	Mittlere korpuskuläre Hämoglobin
MCV	Mittlere korpuskuläre Volumen
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPO	Myeloperoxidase
Mt2	Martriptase-2
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4

ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NTBI	Non-Transferrin-Bound Iron
NW	Nebenwirkung(en)
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
Pat.	Patient*in
PCBP	Poly (rC) binding proteins
PCFT	Proton-coupled Folate Transporter
pg	Pikogramm
PGH	Prostaglandinsynthase
pH	Pondus Hydrogenii
PHD	Prolyl Hydroxylase Domain
POCT	Point-of-Care-Testing
PPI	Protonenpumpenhemmer
Präp.	Präparate
RDW	Erythrozytenverteilungsbreite
Ret-Hb	Retikulozyten-Hämoglobin
ROS	Reactive Oxygen Species
SMAD	Small Mothers Against Decapentaplegic
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
STEAP3	Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3
sTfR	Lösliche Transferrin Rezeptoren
Tbl	Tablette
Tf	Transferrin
TfR	Transferrin Rezeptor
TfS	Transferrinsättigung
tgl.	Täglich
TMPRSS6	Transmembrane Serine Protease 6
TPO	Thyreoperoxidase
u.a.	Unter anderem
unbek.	Unbekannt
v.a.	Vor allem
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	Zum Beispiel

ZNS	Zentralnervensystem
ZPP/H	Zinkprotoporphyrin/Häm
µg	Mikrogramm

## Abbildungsverzeichnis

Figur 1: Algorithmus für das Management einer Hypersensitivitätsreaktion nach i.v.  
Eisengabe (Abänderung von (156), modifiziert nach  
(176,180,181)).....71

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normwerte der wichtigsten diagnostischen Laborparameter des Eisenstoffwechsels und deren Korrelation zu den Stadien des Eisenmangels bei entsprechend pathologischer Auslenkung aus aktuellen Leitlinien (Abänderung von (79), modifiziert nach (86,96)).....	42
Tabelle 2: Einschätzung des Eisenmetabolismus inkl. Abgrenzung zur AI (Abänderung von (79), modifiziert nach (97)).....	43
Tabelle 3: Auswahl aktuell in Österreich zugelassener oraler Eisenpräparate (100). .....	55
Tabelle 4: Überblick verschiedener intravenöser Eisenformulierungen (Abänderung von (156), modifiziert nach (100,159–164)).....	65
Tabelle 5: Bestimmung des individuellen Eisenbedarfs anhand des Körpergewichts und Hämoglobin-Spiegels für Ferinject® (168).....	66
Tabelle 6: Vergleich von Vor- und Nachteilen einer oralen vs i.v. Eisensubstitution (Abänderung von (174), modifiziert nach (183,185)).....	73

# Zusammenfassung

## Einleitung

Eisenmangel zählt zu den weltweiten Hauptrisikofaktoren für Krankheitsentstehung im Allgemeinen und ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Insbesondere Eisenmangel ohne Anämie wird noch häufig unterdiagnostiziert. Daraus folgt ein inkonsequentes Vorgehen in der weiterführenden ätiologischen Abklärung. Ein Verständnis für die komplexen Zusammenhänge des Eisenmetabolismus ist essenziell. Das Ziel dieser Arbeit ist eine Übersicht über den Eisenstoffwechsel darzustellen und fundierte, individuelle Empfehlungen in der Therapie des Eisenmangels nach aktueller Literatur zu vermitteln. Speziell wird in dieser praxisbezogenen Recherche versucht, die Vor- und Nachteile von oraler und intravenöser Eisengabe zu diskutieren.

## Methoden

Es wurde eine fundierte Literaturrecherche zur Thematik Eisenstoffwechsel und Eisenmangeltherapie durchgeführt. Dafür wurden vor allem Studien über PubMed recherchiert und verglichen, die Datenbank Up-to-Date® genutzt und medizinische Fachbücher, sowie pharmakologische Fachinformationen verwendet.

## Ergebnisse

Bei fehlender Anämie wird ein Eisenmangel häufig unterschätzt. Es gibt neue Erkenntnisse für eine optimale Anwendung herkömmlicher oraler Eisenpräparate. Neuere dreiwertige Eisenformulierungen sind teuer, gelten aber als vielversprechend in der Reduktion von häufig auftretenden Nebenwirkungen und könnten eine Adhärenz-Verbesserung bewirken. Die Verträglichkeit der verschiedenen neueren Eisenformulierungen für die venöse Gabe ist ähnlich gut. Im Vergleich zu den oralen Eisenpräparaten sind venöse Eisenformulierungen wesentlich effektiver in der Therapie eines Eisenmangels. Bestimmte Eigenheiten der verschiedenen i.v. Eisenprodukte sind zu beachten.

## Diskussion

Neben der primären Bestimmung des Blutbildes, des Serum-Ferritins und der Transferrinsättigung, scheinen neuere Parameter aufgrund eines fehlenden Standards im klinischen Alltag noch eine untergeordnete Rolle zu spielen und

kommen nur bei spezifischen Fragestellungen zum Einsatz. Die Zunahme an Bedeutung von parenteralen Eiseninfusionen gelten der wachsenden Sicherheit und Effizienz in der Korrektur des Eisendefizits. Bei einer rechtzeitigen Indikationsstellung und breitflächigen Verfügbarkeit von Infusionszentren kann durch eine i.v. Eisentherapie die Betreuung von Betroffenen optimiert und das Gesundheitssystem langfristig entlastet werden. Es gilt eine individualisierte Medizin im Rahmen von Eisenmangel mit und ohne Anämie zu fördern.

# Abstract

## Introduction

In general, iron deficiency is worldwide one of the main risk factors for the development of disease and is associated with increased mortality. Even iron deficiency without anaemia leads to an impaired quality of life and is still often underdiagnosed due to different recommendations and a lack of knowledge. This leads to an inconsistent procedure of further aetiological clarification, which is becoming increasingly important in the early detection of chronic diseases. The focus of this work is on well-founded, individual recommendations in the therapy of iron deficiency according to the current literature. This work on iron deficiency attempts to discuss the pros and cons of oral and intravenous iron administration.

## Methods

For this thesis about iron deficiency, a well-founded literature research was carried out. For this purpose, mainly studies on PubMed, the Up-to-Date® database, medical textbooks and pharmacological leaflets were used.

## Results

In the absence of anaemia, iron deficiency is still underestimated. There is new evidence for the optimal use of conventional oral iron supplements. Newer ferric iron formulations are expensive but are considered promising in reducing common side effects and may improve adherence. The tolerability of the various newer iron formulations for venous administration is similar. Compared to oral iron preparations, venous iron formulations are more effective in the therapy of iron deficiency. Certain peculiarities of the various i.v. iron products should be noted.

## Discussion

In addition to the primary determination of the blood count, serum ferritin and transferrin saturation, newer parameters still seem to play a subordinate role in clinical routine due to a lack of standards and are only used for specific questions. The increasing importance of parenteral iron infusions is due to the growing safety and efficiency in the correction of iron deficiency. With timely indication and widespread availability of infusion centres, i.v. iron therapy can optimise the care of

patients and relieve the health care system in the long term. Individualised medicine should be promoted in the context of iron deficiency with and without anaemia.

# 1 Einleitung

Eisenmangel zählt zu den weltweiten Hauptrisikofaktoren für Krankheitsentstehung im Allgemeinen und ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) berichtet über etwa 30 % Betroffene weltweit, die an einer Eisenmangelanämie leiden (1). Kinder und Frauen sind von Eisenmangel und dessen Folgen besonders häufig betroffen. Insbesondere steigt die Prävalenz einer Eisenmangelanämie bei Menschen aus einkommensschwachen Ländern. Generell gelten auch für Männer ein geringer sozialer Status, ein mangelndes Gesundheitsbewusstsein und ein schlechter Gesundheitszustand als Risikofaktoren, einen Eisenmangel zu entwickeln (2). Laut Daten der WHO aus 2019 seien Kinder im Vorschulalter weltweit mit 39,8 % am häufigsten von einer Eisenmangelanämie betroffen. An zweiter Stelle stehen Schwangere mit 36,5 %, gefolgt von Frauen zwischen 15-49 Jahren, mit 29,9 % (3).

In Anbetracht der Häufigkeit und der globalen Belastung durch die Folgen eines Eisenmangels kommt es noch immer oft zu einer inadäquaten Ersatztherapie, sowie Unterschätzung der Wirksamkeit einer Substitutionstherapie. Dies gründet wahrscheinlich auf dem teils noch mangelhaften Bewusstsein bezüglich des Krankheitswerts eines Eisendefizits ohne gleichzeitig vorliegender Anämie und der komplexen Zusammenhänge des Eisenmetabolismus mit den verschiedenen menschlichen Organsystemen (4,5).

Bereits ein Eisenmangel ohne Anämie führt zur Beeinträchtigung der Lebensqualität und wird, aufgrund von unterschiedlichen Empfehlungen, sowie mangelnder fachgerechter Kenntnis, noch häufig unterdiagnostiziert. Dies führt zu einem inkonsequenten Vorgehen in der weiterführenden ätiologischen Abklärung, welche einen immer größeren Stellenwert in der Früherkennung von chronischen Erkrankungen erlangt. Die Prognose vieler Erkrankungen, kann bei rechtem Sachverstand des Eisenmetabolismus positiv beeinflusst werden.

Die Kompetenz der Ärztinnen und Ärzte zeigt sich schlussendlich in einer adäquaten, individuellen Therapieauswahl. Die Benennung möglichst klarer Indikationen für eine Eisensubstitutionstherapie ist essenziell. Der Fokus dieser Arbeit liegt, neben der Zusammenschau komplexer Zusammenhänge des Eisenmetabolismus, auf fundierte, individuelle Empfehlungen in der Therapie des

Eisenmangels nach aktueller Literatur. Speziell wird im Sinne dieses praxisbezogenem „State of the Art“ Nachschlagewerkes rund um den Eisenmangel versucht, das Für und Wider von oraler und intravenöser Eisengabe zu diskutieren.

## 2 Material und Methoden

Für die Behandlung der Thematik rund um den Eisenmangel wurde eine fundierte Literaturrecherche durchgeführt, ohne den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Dafür wurden vor allem Studien über PubMed herangezogen und verglichen, die Datenbank UptoDate® genutzt und medizinische Fachbücher, sowie pharmakologische Fachinformationen verwendet. Im Wesentlichen erfolgte der Zugang über die Datenbanken der digitalen Bibliothek der Medizinischen Universität Graz. Um einen aktuellen Wissensstand über den Eisenstoffwechsel, die diagnostische Vorgehensweise und die Eisenmangeltherapie zu vermitteln, wurden die verwendeten Quellen nach den aktuellen Richtlinien der Medizinischen Universität Graz zitiert. Als Zitationsprogramm wurde die Software Mendeley Reference Manager verwendet. Um eine aktuelle Übersicht zum Thema Eisenmangel, insbesondere im Hinblick auf die Eisenmangeltherapie, zu vermitteln, bezieht sich diese Arbeit hauptsächlich auf evidenzbasierte wissenschaftliche Studien mit möglichst großer Aussagekraft.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Einführung in die Physiologie des Eisenstoffwechsels

Eisen, mit dem chemischen Symbol Fe (lat. Ferrum), gehört zu den essenziellen Spurenelementen für beinahe alle lebenden Organismen (6). Die für den Menschen lebensnotwendige Bedeutung von Eisen gründet auf dessen Notwendigkeit vieler biochemischer Reaktionsabläufe, unter anderem ist es maßgeblich am Transport von Sauerstoff im Hämoglobin beteiligt (7). Eisen bildet aufgrund seiner Möglichkeit in den Oxidationsstufen  $Fe^{2+}$  und  $Fe^{3+}$  vorzuliegen, ein wichtiges Redoxsystem und wird somit in vielen Enzymen für die Übertragung von Elektronen gebraucht (8).

Beim gesunden Menschen liegt der Eisengesamtbestand zwischen 2,5-4 g, wobei dieser bei Frauen in der Regel etwas geringer ausfällt als bei Männern (6). Täglicher Bedarf der Körper einer Frau im gebärfähigen Alter einer Eisenaufnahme von ca. 2 mg, der eines Mannes etwa 1 mg, da auch ca. ebenso viel Eisen täglich verloren geht (7). Damit dies trotz der schlechten Bioverfügbarkeit des Eisens erreicht wird, sollte die täglich zugeführte Nahrung beim Mann insgesamt mindestens 10 mg, bei der Frau 15 mg enthalten (1, 3). Da der menschliche Körper nicht fähig ist Eisen in größeren Mengen kontrolliert auszuscheiden, ist die Steuerung der Eisenresorption wesentlich für die Regulation des Eisenstoffwechsels (7). Dies geschieht Größtenteils durch die Wirkung des in der Leber produzierten Hepcidins (9).

Der Großteil des Körpereisens befindet sich im Retikuloendothelialen System in Leber, Milz und Knochenmark, weitgehend gebunden an das Speicherprotein Ferritin. Der Rest des Körpereisens befindet sich im Myoglobin der Muskelzellen (9). Bei stark erhöhter Expression von Ferritin entsteht durch Autophagozytose mehrerer Ferritinmoleküle, im Rahmen eines zellulären Überangebots von Eisen, Hämosiderin. Es stellt somit als Abbauprodukt auch ein wichtiges Depot zur sicheren intrazellulären Aufbewahrung von Eisen dar (7).

In freier Form wirkt Eisen auf menschliche Zellen toxisch, weshalb ein gut funktionierendes, sicheres Verteilen und Speichern von Eisen Voraussetzung für einen lebensfähigen Organismus ist (7).

Die Ausgeglichenheit des Eisenstatus durch eine genaue Kontrolle und enge Regulation anhand von spezifischen Proteinen ist von höchster Wichtigkeit, um

sowohl einen Mangel als auch einen Überschuss an Eisen zu verhindern. Dadurch kann das Eisen grundlegende Funktionen eines gesunden menschlichen Körpers erfüllen (9).

## 3.2 Funktionen: Eisen als Grundlage biochemischer Reaktionen

Grundsätzlich können die Funktionen von Eisen im menschlichen Körper in drei Kategorien gegliedert werden:

1. Die Speicherung und der Transport von  $O_2$  im Blut und im Muskelgewebe.
2. Die Fähigkeit zur Elektronenübertragung und die dadurch essenzielle Rolle bei Produktion von Protonen in der Atmungskette.
3. Wichtiger Baustein von vielen enzymatischen Reaktionen zur Reduktion und Oxidation von Molekülen (6).

### 3.2.1 Die Oxygenierung von Eisen: Speicherung und Transport von $O_2$

#### 3.2.1.1 Sauerstofftransport im Blut

Eine der wesentlichsten Aufgaben des Eisens ist eine entscheidende Beteiligung am Sauerstofftransport im Blut. Dafür lagert sich  $Fe^{2+}$  im Zentrum eines Porphyrinringes an und bildet einen Häm-Komplex. Dies geschieht indem vier von den insgesamt sechs Koordinationsstellen von  $Fe^{2+}$  eine Verbindung mit jeweils einem Stickstoffatom des Porphyrins eingehen. Ein Häm geht wiederum, über die fünfte Koordinationsstelle des  $Fe^{2+}$ , eine Verbindung mit einer Globin-Kette (beim adulten Hämoglobin v.a.  $\alpha/\beta$ -Ketten) ein, wobei sich vier solche Untereinheiten zu einem Tetramer, dem Hämoglobin, verbinden. Da wir wissen, dass sich in jedem Erythrozyten ca. 300 Millionen Hämoglobinmoleküle befinden, so ergibt dies ca. 1,2 Billionen Eisenatome pro Erythrozyten. An all diese Eisenatome kann sich, über die sechste Koordinationsstelle, je ein Sauerstoffmolekül reversibel anlagern, welches bei Gebrauch auch wieder abgegeben werden kann. Unterstützt und reguliert wird dies durch die Globin-Ketten, die das  $Fe^{2+}$  vor der Oxidation zu  $Fe^{3+}$  schützen und somit die Entstehung von Methämoglobin, welches nicht mehr in der Lage ist  $O_2$  zu transportieren, größtenteils verhindern. Eisen wird also im Häm-Komplex nicht oxidiert, sondern oxygeniert und verbleibt in der Oxidationsstufe  $Fe^{2+}$  (10). Als Grundbaustein des Hämoglobins tritt die Verfügbarkeit von Fe als begrenzender Faktor der Erythropoese auf. So kommt es bei Mangelzuständen zwangsläufig zu

einer Anämie (6). Durch die Möglichkeit der Oxygenierung von  $\text{Fe}^{2+}$  ergibt sich die Fähigkeit des Sauerstofftransportes im Hämoglobin, welches die Hauptaufgabe des Eisens im menschlichen Körper darstellt (10).

### 3.2.1.2 Sauerstoffspeicherung in der Muskulatur

Das dem Hämoglobin nah verwandte Protein Myoglobin dient der Speicherung von Sauerstoff und befindet sich im Zytoplasma von Muskelzellen. Es fördert die Übertragung von  $\text{O}_2$  aus den Erythrozyten ins Zytoplasma und in die Mitochondrien. Dies wird ebenfalls durch einen Häm-Komplex ermöglicht, welcher jedoch zusammen mit nur einem einzelnen Globin die Haupteinheit bildet (6). Somit besitzt Myoglobin als Monomer eine höhere Sauerstoff-Affinität als das Tetramer Hämoglobin und wird deshalb bevorzugt oxygeniert. Demnach kommt dem Eisen eine weitere wichtige Aufgabe zu, und zwar die Kompensation von kurzen Sauerstoffengpässen in der Muskulatur, die im Rahmen von Versorgungsproblemen auftreten können (11).

Auch in der Muskulatur wirkt sich ein Eisenmangel erheblich auf die Verfügbarkeit von Myoglobin, und demnach negativ auf die  $\text{O}_2$ -abhängige Muskelkontraktionsfähigkeit aus (6).

### 3.2.2 Elektronenübertragung in der Atmungskette

Auch beim Aufbau eines Protonengradienten in den inneren Membranen der Mitochondrien ist Eisen von essenzieller Bedeutung für das Redoxsystem der Atmungskette (12).

Integriert in die Häm-haltigen Cytochrome (c, c1, b), in membranständige Häm-Gruppen (in Komplex II und IV) und in Form von Eisen-Schwefel-Komplexen (Komplex I, II und III) fungiert Eisen dabei als Elektronenüberträger, indem es zwischen den Oxidationsstufen  $\text{Fe}^{2+}$  und  $\text{Fe}^{3+}$  wechselt (13).

Übertragen werden die Elektronen dabei auf Sauerstoff, sodass dieser am Ende der Kette zu Wasser reduziert wird. Die bei der Elektronenübertragung frei werdende Energie wird in Form eines Protonengradienten zur Produktion von ATP, unserem universellen Energieträger, genutzt (12).

### 3.2.3 Eisen als essenzieller Cofaktor zur Elektronenübertragung

#### 3.2.3.1 Eisen in Häm-Enzymen

Eisen tritt, wiederum gebunden an einen Häm-Komplex, in Zusammenhang mit vielen Enzymen als Cofaktor auf. Eine Vielzahl wichtiger Redoxreaktionen nutzen die Oxidierbarkeit von Eisen zur Übertragung von Elektronen aus. Dabei wird Eisen im Ausgangsenzym in seinem dreiwertigen Zustand ( $\text{Fe}^{3+}$ ) genutzt. Im Anschluss möchte ich die Diversität von eisenhaltigen Enzymen und deren Notwendigkeit anhand von einigen wichtigen Beispielen aufzeigen.

#### Peroxidasen

Alle Peroxidasen verwenden, außer der Glutathionperoxidase, als prosthetische Gruppe einen Häm-Komplex (6). Grundsätzlich wird das giftige Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), welches beim Abbau von Superoxiden entsteht, als Oxidationsmittel genutzt.  $\text{H}_2\text{O}_2$  selbst wird dabei reduziert und somit unschädlich gemacht. Peroxidasen sind deshalb wichtige Antioxidantien (14,15).

Als Cofaktor der Katalase spielt Eisen eine wichtige Rolle bei intrazellulären Entgiftungsvorgängen in den Peroxisomen. Durch den Abbau von organischen Resten mittels peroxismaler Oxidasen, die molekularen Sauerstoff benutzen, entsteht zytotoxisches Wasserstoffperoxid. Dabei werden zwei gefährliche Moleküle  $\text{H}_2\text{O}_2$  durch das Enzym Katalase zu zwei Molekülen Wasser und Sauerstoff reduziert (16).

Des Weiteren besteht ein bedeutsamer physiologischer Zusammenhang zwischen Eisen und der Biosynthese von Schilddrüsenhormonen. Eingebaut in die membranständige Thyreoperoxidase (TPO), bewerkstelligt das  $\text{Fe}^{3+}$  in den Follikelvolumina der Schilddrüse eine Oxidation von Iodid zu Iod, welches sich dann an die Tyrosinreste des Thyreoglobulins anlagert. Dadurch entstehen die Bausteine Monoiod- und Diiodtyrosin, welche wiederum von der Thyreoperoxidase zu den essenziellen Schilddrüsenhormonen T3 und T4 verknüpft werden. Somit ist Eisen an zwei grundlegenden Schritten in der Produktion der lebensnotwendigen Schilddrüsenhormone maßgeblich involviert (17,18).

Die Myeloperoxidase (MPO) katalysiert aus  $\text{H}_2\text{O}_2$  und Halogeniden die Bildung der hypochlorigen Säure (HClO) in neutrophilen Granulozyten (19). MPO wird deshalb

sowohl in Phagosomen als auch im Plasma zur Bekämpfung von Bakterien und Viren eingesetzt und ist wichtig bei der Regulation von Entzündungsprozessen (15).

Der Eosinophilen Peroxidase, eines der Hauptenzyme der eosinophilen Granulozyten mit toxischer Wirkung auf Bakterien und körpereigene Zellen, wird eine große Bedeutung in der Entstehung von vielen allergischen Erkrankungen, wie etwa dem Asthma bronchiale, zugeschrieben (15).

Als letzte wichtige Peroxidase, möchte ich die Laktoperoxidase (LPO) nennen. Sie befindet sich in Oberflächen von Schleimhäuten, Bronchialsekret, sowie in Speichel und Tränenflüssigkeit. Durch die antimikrobielle Wirkung wird das Enzym vor allem zur mikrobiellen Abwehr in verschiedenen Sekreten benötigt (15).

Außerdem besitzt die Prostaglandinsynthase (PGH) eine Peroxidase-Aktivität, womit sie PGH 2 herstellt, ein Ausgangsprodukt für die Prostaglandin und Thromboxan Synthese, deren Funktion als Botenstoffe eine vielseitige Beteiligung an Stoffwechselfvorgängen zukommt. Unter Anderem wirken sie auf die Thrombozytenaggregation, den Muskeltonus von Blutgefäßen und Bronchien (20).

#### Familie der Cytochrom P450 Enzyme

Als weiteres Beispiel der riesigen Gruppe der Hämoproteine, möchte ich auf die Großfamilie der Cytochrom P450 Enzyme verweisen. Als Monooxygenasen spielen sie beim Einbau von einem Sauerstoffatom in ihr jeweiliges Substrat unter anderem bei Biotransformationen, also Entgiftungsvorgängen in der Leber, eine wichtige Rolle (21).

Sie sind in der Lage über eine Million Substrate zu modifizieren. Ihr wohl Bekanntester Vertreter ist das Enzym CYP3A4 mit seiner Wirkung auf den Arzneistoffmetabolismus (22). Zusätzlich sollte auch noch CYP51 genannt werden, welches neben vielen anderen Enzymen, bei der Biosynthese von Cholesterin von großer Bedeutung ist (23). Es besteht also auch zwischen der Bildung der Steroidhormonen, den Gallensäuren und Vitamin D, alles von Cholesterin abgeleitete Stoffe, und dem Körper Eisen eine wichtige Schnittstelle (24).

#### NO-Synthasen

Die NO-Synthasen, sind ebenfalls Häm-abhängige Monooxygenasen, die zur Bildung von Stickstoffmonoxid benötigt werden (25). NO ist ein wichtiger Mediator

in vielerlei Hinsicht: Im ZNS ist es als Neurotransmitter an Lernprozessen beteiligt. In den Blutgefäßen wirkt NO als schnellwirksamer Vasodilatator bei hypoxischen Zuständen. Außerdem hemmt NO die Thrombozytenaggregation.

Als giftiges Gas wird es auch im Rahmen der unspezifischen Immunantwort bei der Tötung von fremden Mikroorganismen in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten verwendet (26).

### 3.2.3.2 Eisen in Nicht-Häm-Enzymen

Neben der genannten Vielzahl an Häm-Enzymen, gibt es auch einen beträchtlichen Teil an Enzymen, welche Eisen unabhängig vom Häm-System nutzen. Prinzipiell können diese zwischen  $\text{Fe}^{2+}$  nutzende Enzyme zur Aktivierung von  $\text{O}_2$  und  $\text{Fe}^{3+}$  nutzende Enzyme zur Aktivierung von Reaktionen ihrer Substrate mit Sauerstoff, unterschieden werden (27). Im Unterschied zu Häm-Enzymen, welchen aufgrund der Eisen-Porphyrin-Bindung bloß eine Position zur  $\text{O}_2$ -Bindung zur Verfügung steht, haben Nicht-Häm- $\text{Fe}^{2+}$ -Enzyme zusätzlich mehrere austauschbare Positionen zur Substrat und/oder Cofaktor Bindung und bieten neue Koordinationsmöglichkeiten zur Sauerstoff Aktivierung (27). Zudem wirkt Eisen in Clustern zusammen mit Schwefel als Cofaktor, neben den bereits erwähnten Komplexen I, II und III der Atmungskette, auch in weiteren Enzymen.

#### Hydroxylasen

In seiner zweiwertigen Form ist Eisen als Cofaktor von den Hydroxylasen bei vielen Biosyntheseschritten von großer Bedeutung. Die Prolyl- und Lysyl-Hydroxylase ist für die Herstellung von Kollagenen wichtig. Dabei werden die Aminosäuren Prolin und Lysin hydroxyliert und zur Wasserstoffbrückenbildung fähig gemacht. Diese ist eine Voraussetzung für die Stabilität der Kollagenmoleküle (28).

Für die Bildung von Tyrosin aus Phenylalanin wird die Phenylalanin-Hydroxylase benötigt (29). Tyrosin selbst ist Vorstufe für die Produktion von Melanin, den Schilddrüsenhormonen und wird für die Bildung von L-Dopa, mittels der Tyrosinhydroxylase, benötigt (29,30). Auch Serotonin wird durch Hydroxylierung der Aminosäure Tryptophan synthetisiert. Serotonin selbst ist wiederum für die Melatoninproduktion notwendig (31). Somit sind eisenabhängige Hydroxylasen auch taktgebend bei der Synthese von Neurotransmittern.

Demethylierungsprozesse von DNA und Histonen basieren ebenfalls auf Hydroxylierung durch  $\alpha$ -Ketoglutarat-abhängige Dioxygenasen mit zu Hilfenahme von  $\text{Fe}^{2+}$  zur  $\text{O}_2$  Verwertung (32). Sowohl die TML Dioxygenase als auch die  $\gamma$ -butyrobetaine Dioxygenase sind ebenfalls  $\alpha$ -Ketoglutarat abhängig und essenziell für die Bildung von L-Carnitin. Dieses ist für den Transport von langkettigen Fettsäuren vom Zytosol in die Mitochondrien zuständig, welche dort abgebaut und zur zellulären Energiegewinnung herangezogen werden (33).

### Lipoxygenasen

$\text{Fe}^{3+}$  wird in den Lipoxygenasen zur Reaktion mit  $\text{O}_2$  zur Bildung von Zwischenprodukten genutzt, welche dann als Katalysator für weitere chemische Reaktionen dienen (34). Im Fall der 5-Lipoxygenase wird mit Hilfe des  $\text{Fe}^{3+}$  in einem ersten Schritt molekularer Sauerstoff in die Arachidonsäure eingebaut und dann durch Modifizierung der Doppelbindungen das Leukotrien A4 synthetisiert, welches wiederum in weitere Leukotriene umgewandelt werden kann. Dies geschieht vor allem in den Zellen der Immunabwehr. Leukotriene spielen bei allergischen Reaktionen und Entzündungen eine wichtige Rolle. Sie wirken chemotaktisch auf Leukozyten, erhöhen die Kapillarpermeabilität und führen zur Bronchokonstriktion (20).

### Xanthin-Oxidase

Als letztes wichtiges Beispiel der Nicht-Häm-Enzyme mit Eisen als essenziellen Kofaktor, möchte ich die Xanthin-Oxidase nennen. Sie wird für den Abbau von Purinen zu Harnsäure benötigt (35). Dabei liegt Eisen als  $2\text{Fe}-2\text{S}$  Komplex vor (36).

## 3.3 Metabolismus: Der Weg des Eisens von der Nahrung in die Zelle

### 3.3.1 Eisen als essenzieller Nahrungsbestandteil

Eine bewusste, eisenhaltige Ernährung ist von großer Bedeutung für die Funktion des menschlichen Organismus, da die physiologische Resorption von Eisen vom Eisengehalt der zugeführten Lebensmittel abhängig ist. Zusätzlich benutzt der Körper Recyclingmechanismen, welche den weitaus größten Teil zum Eisenerhalt im menschlichen Organismus beitragen (37).

Die sogenannten Kupferzellen der Leber, sowie die Makrophagen der Milz recyceln nahezu 30 mg Eisen täglich aus den alten, ausgedienten Erythrozyten und

kompensieren somit den ebenso hohen Bedarf an Eisen für eine effiziente Erythropoese (38). Nichtsdestotrotz müssen für eine ausreichende Balance ca. 5-10 % Eisen aus der Nahrung bezogen werden (37).

In der Nahrung kommt Eisen in Form von Häm oder Nicht-Häm vor. An Häm gebundenes Eisen kann vom menschlichen Organismus besser verwertet werden, da es effizienter gastrointestinal resorbiert werden kann und somit eine höhere Bioverfügbarkeit als Nicht-Häm besitzt. Häm Eisen kommt ausschließlich in tierischen Nahrungsmitteln vor, wobei davon ca. 25 % resorbiert werden können. Nicht-Häm Eisen kommt sowohl in tierischen als auch pflanzlichen Nahrungsmitteln vor und besitzt aufgrund einer größeren Abhängigkeit von Kofaktoren inklusive eines starken Einflusses von Inhibitoren, eine geringere Bioverfügbarkeit, weshalb nur etwa 17 % von dem zugeführten Nicht-Häm Eisen aufgenommen werden kann. Bei einer durchschnittlich ausgewogenen Ernährung wird letztlich weniger als 20 % von dem zugeführten Eisen resorbiert, bei rein vegetarischer Ernährung im Schnitt ca. nur ein Zehntel (37,39).

Die Gegebenheit, dass Fleisch eine optimale Eisenquelle für den Körper darstellt, darf nicht ohne Berücksichtigung der schädlichen Wirkungen eines erhöhten Fleischkonsums betrachtet werden. Eine gesteigerte Häm-Resorption führt zu einem erhöhten Risiko für Karzinome, Stoffwechselerkrankungen, sowie kardiovaskuläre Ereignisse. Deshalb empfiehlt die World Cancer Research Fund (WCRF) nicht mehr als 500 g pro Woche rotes Fleisch zu sich zu nehmen, sowie verarbeitetes Fleisch möglichst zu vermeiden (40,41).

Die Regulation der Eisenaufnahme ist im Wesentlichen abhängig vom aktuellen Eisenstatus, welcher in Abwesenheit von Entzündungsprozessen durch das Serum Ferritin am besten dargestellt wird. Somit kann v.a. die Nicht-Häm Eisenresorption bei Mangelzuständen aus der zugeführten Nahrung deutlich gesteigert werden (39).

Die Aufrechterhaltung der Eisenbilanz wird hauptsächlich durch eine strikte Regulation der Eisenaufnahme reguliert, da der menschliche Organismus keine natürliche Fähigkeit zur kontrollierten Ausscheidung von Eisen besitzt (42).

Die mit der Nahrung zu kompensierenden Eisenverluste pro Tag betragen für die gebärfähige Frau ca. 1,5 mg, also in etwa 0,5 mg mehr als für den Mann. Unter der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva verringert sich die Eisenausscheidung

etwas. Postmenopausal entspricht der Eisenverlust einer Frau in etwa dem eines Mannes (38,43).

Die Verluste entstehen überwiegend im Rahmen der Hautregeneration und der damit verbundenen Abschilferungen des Epithels der Haut, des Verdauungs-/Urogenitaltraktes, sowie der Atemwege. Wesentlich für das häufigere Auftreten eines Eisenmangels bei Frauen im gebärfähigen Alter ist der zusätzliche Eisenverlust im Rahmen der Monatsblutung, der nicht adäquat substituiert wird. Bestimmte Lebensumstände wie z. B. Wachstum und Schwangerschaft bedürfen einer erhöhten Eisenzufuhr, um eine adäquate Entwicklung und Aufrechterhaltung der Körperfunktionen zu gewährleisten (39).

### 3.3.2 Eisenresorption im Dünndarm

Die Eisenresorption aus der Nahrung findet Großteils im Duodenum und dem proximalen Jejunum statt. Eisen kann nur effizient in zweiwertiger Form oder an Häm gebunden resorbiert werden.

#### 3.3.2.1 Intestinale Absorption von Nicht-Häm Eisen aus der Nahrung

##### Duodenales Cytochrome b (Dcytb)

Das meiste Nicht-Häm Eisen in Nahrungsmittelkomplexen liegt in der dreiwertigen Form vor, welches im Vergleich zu  $\text{Fe}^{2+}$  wesentlich ineffizienter absorbiert werden kann (44). Deshalb wird mittels dem membrangebundenen Enzym Dcytb im proximalen Duodenum das  $\text{Fe}^{3+}$  von den Enterozyten, mit Hilfe des dort herrschenden sauren Milieus, zu absorbierbarem  $\text{Fe}^{2+}$  reduziert (45).

Dabei benutzt das Dcytb zytoplasmatisches Ascorbat als Elektronenspender zur transmembranösen Reduktion von  $\text{Fe}^{3+}$  im intestinale Lumen (46). Nun kann das Eisen, in Form von reduziertem  $\text{Fe}^{2+}$ , vom apikal sitzenden Divalent Metal Cation Transporter 1, in die Enterozyten aufgenommen werden (45).

##### Divalent Metal Transporter 1 (DMT1)

Als transmembranes Glykoprotein ist der DMT1 unter anderem für den Transport von zweiwertigen Metallionen verantwortlich und somit essenziell für die Aufnahme von Nicht-Häm Eisen. Zusammen mit einem  $\text{H}^+$  wird  $\text{Fe}^{2+}$  aus dem intestinalen Lumen in die Erythrozyten transportiert, weshalb ein niedriger pH-Wert wichtig für den Protonengradienten ist (47).

Die Aufrechterhaltung eines sauren Magenmilieus ist für den Eisenmetabolismus von großer Bedeutung und erklärt, weshalb eine reduzierte Säureproduktion einen negativen Einfluss auf die Eisenresorption hat (45).

Reguliert wird die Expression von Dcytb und DMT1 vor allem durch die Wechselwirkung von Iron Regulatory Proteins-1/-2 mit Iron-Responsive Elements und den Hypoxie-induzierten-Faktor 2 $\alpha$  (47). Dies wird im Kapitel „3.3.4.3 Zelluläre Eisensenregulation“ noch im Detail beschrieben.

### 3.3.2.2 Intestinale Absorption von Häm-Eisen aus der Nahrung

#### Proton-coupled Folate Transporter/Heme Carrier Protein 1 (PCFT/HCP1)

Hämoglobin und Myoglobin werden im Magen aufgrund des sauren pH-Wertes aus den zugeführten tierischen Nahrungsmitteln gelöst. Proteasen spalten daraus Häm-Moleküle ab und ermöglichen somit die enterale Absorption. Diese erfolgt wahrscheinlich größtenteils mittels dem PCFT/HCP1, alternativ kann Häm auch nach Bindung an einen Hämrezeptor internalisiert werden. Trotz der höheren Affinität des PCFT/HCP1 zu Folat, gilt dieser als wichtiger Transporter für Häm-Eisen, wobei die derzeitigen Kenntnisse über die Häm-Eisen-Absorption noch teilweise lückenhaft sind. Häm-Eisen kann nach erfolgter Absorption mittels membranständigen Hämoxigenasen in den Vesikeln bzw. im endoplasmatischen Retikulum als Fe<sup>2+</sup> gelöst und in den gesamten zytoplasmatischen Eisenvorrat der Enterozyten eingespeist werden. Des Weiteren kann Häm nach Resorption auch unverarbeitet mittels des FLVCR1 (Feline Leukemia Virus Subgroup C Receptor-Related Protein 1) direkt in die Blutbahn abgegeben oder bei Überangebot wieder zurück in das Darmlumen transportiert werden. Das HRG-1 (Heme Responsive Gene-1) scheint dabei eine wichtige Rolle für den intrazellulären Transport von Häm zu spielen. Hypoxische Zustände führen zu einer leichten Steigerung der Expression von PCFT/HCP1, jedoch wird erhöhter Eisenbedarf seitens des Körpers vor allem über den Anstieg von Dcytb und DMT1 kompensiert (41).

Bao W. et al. konnte in einer Studie eine Assoziation zwischen einer erhöhten Häm Eisenzufuhr und einem erhöhten Erkrankungsrisiko an Diabetes mellitus Typ 2 aufzeigen, fand jedoch keinen Zusammenhang mit einer vermehrten Nicht-Häm Eisenzufuhr (48).

### 3.3.2.3 Einflussreiche Nahrungsbestandteile auf die Eisenresorption

Die Ascorbinsäure erhöht die Eisenaufnahme wesentlich, wobei diese als Chelator fungiert und mit  $\text{Fe}^{3+}$  einen stabilen Komplex bildet. Somit kann die Löslichkeit des Eisens trotz ansteigendem pH-Wert im Duodenum erhalten bleiben. Vitamin C dient dem Dcytb als zytoplasmatischer Elektronenspender zur Reduktion von  $\text{Fe}^{3+}$  im intestinalen Lumen. Außerdem stimuliert Vitamin C die Ferritin-Synthese und hemmt die zelluläre Eisenausscheidung und ist somit auch aktiv an der Eisenhomöostase beteiligt (49).

Es existieren auch einige Nahrungsmittelbestandteile, welche einen negativen Einfluss auf die Eisenresorption ausüben. Dazu gehört unter anderem das Calcium, welches sich unabhängig vom vorliegenden Eisenkomplex negativ auf dessen intestinale Aufnahme auswirkt. Isoliert auf die Nicht-Häm Eisenresorption wirken unter anderem dosisabhängig viele phytathaltige Lebensmittel wie zum Beispiel Vollkornprodukte inhibierend, sowie polyphenolreiche Getränke und Nahrungsmittel wie zum Beispiel Tee, Kaffee, Rotwein und Hirse eine hemmende Wirkung haben. Des Weiteren wirken sowohl Kasein und Eiweiß als auch pflanzliche Proteine wie Soja inhibierend auf die Eisenaufnahme. Außerdem inhibiert die unter anderem in Spinat und Nüssen enthaltene Oxalsäure die Resorption von Eisen (45).

### 3.3.3 Speicherung und Abgabe in das Blut

Nach der Aufnahme von Eisen in die Enterozyten wird dieses Spurenelement entweder im Protein Ferritin gespeichert oder über die Basalmembran mittels Ferroportin in das Blut abgegeben.

#### 3.3.3.1 Ferritin (FT)

Durch die Fähigkeit der Eisenbindung, -speicherung und -bereitstellung ermöglicht das Ferritin Schutz der Zellen vor ROS-Bildung bei Eisenüberangebot, Kompensation von Eisenmangelzuständen und die Beteiligung an der Abwehr gegen pathogene Keime. Hauptsächlich findet sich FT im Zytosol, wobei es auch in Organellen wie im Zellkern, in Lysosomen und Mitochondrien, als auch in geringeren Mengen im Serum vorkommt. Die Untereinheiten H-Ferritin und L-Ferritin ermöglichen im Zusammenwirken eine effiziente und schnelle Oxidation von  $\text{Fe}^{2+}$  zu  $\text{Fe}^{3+}$ , sowie dessen Einlagerung in das Protein. Die Formation von 24 FT-Untereinheiten bilden zusammen ein FT-Protein. Mithilfe der Ferroxidase-Aktivität

von H-Ferritin erfolgt die rasche Oxidation und somit ein guter Schutz vor ROS, wohingegen L-Ferritin hauptsächlich für die Mineralisation von  $\text{Fe}^{3+}$  zuständig ist. So finden sich je nach Hauptfunktion und metabolischer Aktivität der Zellen und derer Kompartments unterschiedlich stark exprimierte Verhältnisse von H- und L-Ferritin (50).

Die Chaperone poly (rC) binding proteins 1 und 2 (PCBP1/2) steuern laut Philpott et Jadhav mit hoher Wahrscheinlichkeit die Bewegung von  $\text{Fe}^{2+}$  im Zytosol und führen es dem FT-Protein zu (51).

Das oxidierte  $\text{Fe}^{3+}$  wird an den noch unbeladenen Proteinmantel Apo-FT gebunden, wodurch Ferritin entsteht. Ein Ferritinprotein besitzt die Bindungskapazität für bis zu 4.500  $\text{Fe}^{3+}$  Moleküle, womit eine intrazelluläre Ansammlung von toxisch, ungebundenem  $\text{Fe}^{2+}$  verhindert werden kann (50).

Im Jahr 2001 wurde M-Ferritin entdeckt, welches sich in Mitochondrien befindet. Es dient weniger der Eisenspeicherung, sondern ist an der Regulation und am Schutz vor dem hohen Umsatz an freiem  $\text{Fe}^{2+}$  beteiligt (52).

Serum-Ferritin, bestehend hauptsächlich aus L-FT, gilt als wichtiger laborchemischer Parameter in der Beurteilung des Eisenstatus, da er in gewissem Ausmaß mit dem Eisenspeicher des Körpers korreliert und bei Entzündungsprozessen als Akute-Phase-Protein ansteigt. Es wird Großteils von Makrophagen bei Eisenüberangebot in das Serum sezerniert, wobei es wahrscheinlich hauptsächlich eine Transportfunktion und weniger einen Schutz gegen ROS-Bildung einnimmt (50,53).

Unabhängig vom körperlichen Eisenbestand findet sich eine vermehrte Sezernierung von Serum-FT im Rahmen von Gewebsschäden insbesondere der Leber, Entzündungen als auch bei malignen Prozessen. Aufgrund des erhöhten Energieumsatzes besteht in Tumorzellen ein gesteigerter Eisenbedarf, welcher sich u.a. durch eine vermehrte Expression von FT äußert. So implizieren erhöhte Serum-Ferritin-Werte meist eine schlechte Prognose vieler onkologischer Erkrankungen (50).

Vermindert ist Serum-FT vor allem bei Eisenmangelanämie, wobei ein erniedrigter Serum-FT-Wert zusammen mit einem erniedrigten Hb Wert für diese Anämieform

sprechen. Weiters findet man reduzierte FT-Spiegel bei Hypothyreose oder Vitamin C-Mangel, welche jedoch kaum ein differentialdiagnostisches Problem darstellen (54).

Da die laborchemische Bestimmung von Serum-FT auf teils sehr unterschiedlichen Messmethoden beruht und dabei dessen genaue Formierung und der Beladungszustand nicht mit einbezogen werden, sollte FT in der klinischen Beurteilung des Eisenstatus nicht als alleiniger Indikator herangezogen werden (50). Kamei et al. konnte durch das Benutzen von in Japan offiziell erlaubten unterschiedlichen Messmethoden von Serum-FT zeigen, dass die Variation der Messwerte von Serum-FT von Patient\*innen statistisch signifikant waren und teils auch Auswirkungen auf die Therapieentscheidung und Kosten hatten (55).

Der Nuclear Receptor Coactivator 4 (NCOA4) kann Ferritin binden und es Autophagosomen zuführen, wodurch es zum Abbau mit anschließender Freisetzung von Eisen kommt. Dieser Prozess wird als Ferritinophagie bezeichnet und stellt eine wichtige physiologische Funktion in der Eisenbereitstellung dar, besonders im Hinblick auf Eisenmangelzustände. Gleichzeitig birgt sie bei inadäquater Funktion die Gefahr der Zellschädigung durch erhöhten oxidativen Stress bis hin zum Zelltod mittels Ferroptosis in sich (56).

Laut Santana-Codina et al. besteht ein Zusammenhang von Ferritinophagie induzierter Ferroptosis mit malignen und neurodegenerativen Erkrankungen. Diese Erkenntnis könnte in Zukunft auch neue Therapieansätze bieten (57).

### 3.3.3.2 Ferroportin (FPN)

Das transmembran Protein Ferroportin ist verantwortlich, dass zelluläres Eisen in die Blutbahn gelangt und unterliegt hauptsächlich der Regulation durch Hepcidin. In seiner Funktion als Eisenexporter wird es von Zellen gebildet, die wesentlich für den Transport und die Speicherung von Eisen zuständig sind. Somit dient es der Darmschleimhaut, den Makrophagen in Leber und Milz, sowie den Hepatozyten zur Abgabe und Bereitstellung von Eisen in das Blutplasma. Dabei agiert es als Rezeptor für Hepcidin, mit welchem es zusammen eine Schlüsselrolle in der Eisenhomöostase darstellt. Die Bindung von Hepcidin an FPN führt zu deren Internalisierung und lysosomalen Abbau, wodurch die Eisenabgabe der Zelle in das Blut weiter reduziert wird. Dieser Mechanismus ist wichtig, um einen Überschuss an

zirkulierendem Eisen und der damit verbundenen Gefahr von Radikalbildung entgegenzuwirken (58).

Der verminderte Eisenexport aus den Enterozyten führt außerdem über eine Inaktivierung der Iron Regulatory Proteins 1 und 2 zur Reduktion der DMT1 Synthese. Dadurch wird eine weitere enterale Eisenresorption gehemmt (59).

Neben der regulatorischen Wirkung von Hepcidin wird die Synthese von FPN auch durch intrazelluläre Mechanismen beeinflusst, unter anderem um die Zelle vor einem Über-/ Unterangebot von Eisen zu schützen. Entzündungsreaktionen können auch direkt über Toll-Like-Rezeptoren die Ferroportinsynthese blockieren und so zu einem verringerten Eisenspiegel im Blut führen (58).

Ein effizienter Export von Fe aus den Enterozyten in das Blut wird durch die Unterstützung der membrangebundenen Ferroxidase Hephästin ermöglicht. Dieses Protein oxidiert  $\text{Fe}^{2+}$  zu  $\text{Fe}^{3+}$ , damit es an Transferrin im Blut binden kann und stabilisiert zudem FPN in der basolateralen Membran. Hephästin ist vor allem in den Enterozyten exprimiert und ähnelt in seiner Struktur stark dem Caeruloplasmin (60). Jedoch scheint die Rolle von Hephästin nicht essenziell für den Eisenexport aus dem Darmepithel zu sein, wie in der Studie von Brie K. Fuqua et al. gezeigt werden konnte (61).

Caeruloplasmin, bekannt als Kupfertransporter mit Ferroxidase-Aktivität, ist hingegen löslich und findet sich vor allem im Serum und Zellen mit erhöhtem Eisenmetabolismus und sorgt dort ebenfalls durch die Oxidation von  $\text{Fe}^{2+}$  zu  $\text{Fe}^{3+}$  für die Beladung von Transferrin, als auch Ferritin. Es scheint dabei aufgrund seines physiologisch hohen Vorkommens im Serum auch ein wichtiger Puffer im Schutz vor ungebundenem  $\text{Fe}^{2+}$  bei pathologisch plötzlich erhöhtem Eisenumsatz, beispielsweise im Rahmen einer Hämolyse, zu sein (62,63).

Des Weiteren möchte ich noch die Hämoxygenase-1 nennen, die das beim Untergang der Erythrozyten freigewordene Hb nach Aufnahme in die Makrophagen spaltet und dabei anorganisches  $\text{Fe}^{3+}$  herstellt. Dadurch ermöglicht dieses Protein den Eisenexport mittels FPN zurück ins Blut und somit dessen Wiederverwertung (64).

### 3.3.4 Transport und Steuerung des Eisenmetabolismus

#### 3.3.4.1 Transferrin, Transferrinsättigung, TfR-1/2, sTfR

Das aus den Zellen ausgeschleuste Eisen wird im Blutplasma an das Trägerprotein Transferrin gebunden und im gesamten Körper verteilt. Bei Eisenbedarf erfolgt die Aufnahme des an Tf gebundenen Eisens über die Transferrin-Rezeptoren 1 und 2 mit anschließender Internalisierung, sowie Abspaltung und Abgabe des Eisens in das Zytoplasma der Zelle. Durch Komplexbildung mit Proteinen oder Rezeptoren wirken TfR-1 und -2, neben der Funktion der Eisenaufnahme in die Zellen, auch regulatorisch auf den Eisenmetabolismus (53,58).

#### Transferrin

Das in der Leber synthetisierte Transferrin stellt das zentrale Eisentransportprotein im Blutplasma dar und besitzt zwei Bindungsstellen für je ein  $\text{Fe}^{3+}$ . Die Bindung ist stark pH-Wert abhängig, so ermöglicht ein neutraler pH-Wert ein Andocken von  $\text{Fe}^{3+}$  an Tf, wohingegen ein säuerlicher pH-Wert die Dissoziation fördert. Je nach Anzahl der besetzten Bindungsstellen mit dreiwertigen Eisen wird unterschieden zwischen einem Apotransferrin, entsprechend Tf ohne gebundenes Eisen, Monoferric Tf, also einfachgebundenes Eisen und Diferric Tf, zwei  $\text{Fe}^{3+}$  Moleküle gebunden an Tf, auch als Holo-Tf bezeichnet (53).

Eisenmangel, sowie hypoxische Zustände führen zum Anstieg der Tf-Expression. Eine Senkung von Tf tritt beispielsweise bei systemischen Entzündungen und bei chronischen Erkrankungen auf. Die Kenntnis, dass Tf zu den negativen Akute-Phase-Proteinen zählt, hilft bei der Laborinterpretation (65).

#### Transferrinsättigung

Die Transferrinsättigung (TfS) entspricht dem Prozentsatz des mit Serum-Fe beladenen Transferrins im Plasma und ist bei Eisenmangelzuständen erniedrigt. Neben der Aussagekraft über den Eisenstatus, lässt dieser Parameter auch auf die Erythropoeseaktivität schließen. Die Abnahme der TfS im Rahmen der Entwicklung einer Eisenmangelanämie hinkt der Abnahme des Ferritins nach, wobei eine erniedrigte TfS ein Zeichen für eine Dekompensation der Vorräte mit konsequentem Hb Abfall indiziert. Ferritin ist jedoch in der Diagnostik der Eisenmangelanämie der TfS überlegen. Bei erniedrigter TfS ist die Betrachtung der einzelnen Komponenten Serum Fe und Tf hilfreich zur Unterscheidung von

reduzierter Eisenbereitstellung als Antwort auf Infektionen und echten Mangelzuständen. Bei reduziertem Serum-Fe kommt es bei echtem Eisenmangel zu einem stärkeren Tf Anstieg (53,65).

Bei Eisenüberschuss nimmt ab ca. 80 % gesättigtem Tf die protektive Wirkung vor nicht-Tf-gebundenem Eisen (NTBI) im Plasma ab, wodurch es zu Organschäden kommen kann (66). Ein Zip14 Transporter sorgt laut Jenkitkasemwong et al. dabei mit hoher Wahrscheinlichkeit hauptsächlich für eine vermehrte Aufnahme von NTBI v.a. in die Leber, sowie in das Pankreas und das Herz mit konsekutiver Eisenüberladung und Schädigung (67).

### Transferrin-Rezeptor-1

Den TfR-1 findet man auf nahezu allen Zellmembranen im menschlichen Organismus und wird je nach Eisenbedarf von den einzelnen Zellen vermehrt oder vermindert exprimiert. Seine Aufgabe besteht hauptsächlich darin Tf aufzunehmen. Das  $Fe^{3+}$  wird anschließend im säuerlichen Milieu aus dem Tf-TfR-1 gelöst, mittels STEAP3-Metalloreduktase in zweiwertiges Eisen umgewandelt und via DMT1 in den Zytosolvorrat eingespeist. Das nun entstandene ungesättigte Apotransferrin wird zurück in das Blutplasma abgegeben und kann wieder verwendet werden. Die Regulation der Transkription des TfR-1 erfolgt mittels der Achsen HIF-1 $\alpha$ /2 $\alpha$  – HRE und IRP-1/2 – IRE (53,68).

Bei vermehrtem Auftreten von TfR-1 an der Zellmembran, wie es bei Erythroblasten der Fall ist, können diese auch Serum-Ferritin mittels Endozytose in die Zelle aufnehmen wie es Li et al. in einer Studie zeigen konnte (69).

### Transferrin-Rezeptor-2

Der TfR-2 ist vor allem in den Membranen der Leber- und Vorläuferzellen der Erythrozyten vorzufinden und dient unter anderem zur Detektion des aktuell zirkulierenden Eisens. Dabei konkurriert freies Hämochromatose-Protein (HFE-Protein) mit gesättigtem Tf um die Bindung an TfR-2 der Hepatozyten. Verdrängtes, also freies HFE-Protein wirkt stimulierend auf die Hepsidinsynthese, gebunden am TfR-2 wirkt es hingegen hemmend. Wie die Bindungsfähigkeit von  $Fe^{3+}$  an Tf, ist die Bindung von Tf an TfR-2 ebenso pH-Wert abhängig. So bindet Holo-Tf bei neutralem und Apo-Tf bei säuerlichem pH-Wert besser an TfR-2 (53).

### Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR-1)

Klinisch wird die Messung des löslichen sTfR-1, allgemein nur als sTfR bezeichnet, zur erweiterten Diagnostik bei einer Anämie herangezogen, um den Eisenbedarf besser abschätzen zu können (53). Der TfR-1 wird vor allem bei Eisenmangel vermehrt von blutbildenden Zellen exprimiert und ins Serum sezerniert, wo er als sTfR nachgewiesen werden kann. Besonders hilfreich ist er in der Differenzierung von Anämien aufgrund einer chronischen Erkrankung und einem Eisenmangel, da er nicht von Akute Phase Reaktionen beeinflusst wird. Jedoch muss der mögliche Anstieg im Rahmen von erhöhter oder ineffizienter Blutbildung in der Beurteilung mitberücksichtigt werden. Eine Hilfe bietet dabei der sTfR-Ferritin-Index (54).

#### 3.3.4.2 Hepcidin, ein systemischer Eisenregulator

Das Hormon Hepcidin wird in der Leber synthetisiert und bei Eisenüberschuss und/oder einer systemischen Entzündung in die Blutbahn abgegeben. Ihm kommt eine Hauptrolle in der Regulation des systemischen Eisenhaushaltes zu, da es die Fähigkeit zur Hemmung der Eisenabgabe aus eisenreichen Zellen, wie Makrophagen, Enter- und Hepatozyten in das Blutplasma besitzt. Dies erreicht es durch die bereits oben beschriebene Bindung und Internalisierung des Eisenexporters FPN (70).

Die Herstellung von Hepcidin wird durch mehrere Rückkoppelungsmechanismen reguliert. Ein erhöhter Bestand in den Eisenspeicher der Hepatozyten, als auch vermehrt zirkulierendes Holo-Tf im Blut signalisieren den Hepatozyten ein Überangebot an Eisen und stimulieren dadurch die Produktion von Hepcidin. Systemische Entzündungsreaktionen aktivieren hauptsächlich über das IL-6 die Hepcidinsynthese und reduzieren dadurch den Zugriff der pathogenen Erreger auf extrazelluläres Eisen, um sie zu schwächen. Dieser Mechanismus erklärt u.a. das Auftreten einer Anämie bei chronischen Erkrankungen. Eine erhöhte Nachfrage an Eisen zur Bildung von Hämoglobin im Rahmen der Erythropoese wird mittels Erythroferron (EREF) kommuniziert, welches hemmend auf die Hepcidinsynthese wirkt (70,71).

Sauerstoffmangelzustände aktivieren dabei über HIF-2 $\alpha$  in der Niere die Synthese von Erythropoietin, welches in den Erythroblasten zur Produktion von EREF führt (72).

Die zentrale Detektion des aktuellen körperlichen Eisenbestandes erfolgt in den Hepatozyten durch Interaktion und Komplexbildung von TfR2/HFE, sowie BMPRs/HJV. Diese kontrollieren im Wesentlichen über den BMP-SMAD Signalweg das HAMP-Gen und somit die Transkription von Hepcidin (53,73).

Bisher sind zwei Eliminationswege des Hepcidins bekannt. Einerseits durch die bereits erwähnte Internalisierung des Hepcidin-Ferroportin-Komplexes mit anschließendem lysosomalem Komplexabbau, andererseits via renaler Filtration (58).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Hepcidin auch in geringen Mengen außerhalb der Leber synthetisiert wird, unter anderem in Fett- und Herzgewebe. Man geht von einer rein lokalen Funktion aus, da es dort in weitaus geringeren Mengen synthetisiert wird (74,75).

Das proteolytische Enzym Mutriptase-2 (Mt2) ist an der Suppression der Hepcidinexpression beteiligt, indem es das Hämojuvelin, einen Membran-Co-Rezeptor, spaltet. Hämojuvelin ermöglicht zusammen mit den Bone Morphogenetic Proteins, insbesondere mit BMP-6 und -2, welche vermehrt bei Eisenüberschuss in den Hepatozyten entstehen, die Bindung an den BMP-Rezeptor. Dieser aktivierte BMPRs/HJV Komplex phosphoryliert SMAD-Proteine, welche die HAMP-Gen Transkription und somit die Hepcidinsynthese anregen (76). Eine sehr seltene Mutation im Tmprss6 Gen welches Mt2 kodiert führt zur eisenrefraktären Eisenmangelanämie, auch IRIDA-Syndrom genannt. Dieses ist aufgrund der fehlerhaften Unterdrückung von Hepcidin nicht mit oraler Eisensubstitution therapierbar (77).

#### 3.3.4.3 Zelluläre Eisensenregulation

Die Achse zwischen den Iron Regulatory Proteins 1 und 2 (IRP-1/2) und den Iron Responsive Elements (IREs) kontrolliert in erster Linie den Eisenstoffwechsel auf zellulärer Ebene und ist sehr komplex. IRPs binden bei intrazellulärem Eisenmangel mit hoher Affinität an IREs. Die Wirkung äußert sich in der Syntheseregulation von wichtigen Eisenstoffwechselproteinen wie z.B. TfR-1, FPN, FT, HIF-2 $\alpha$ , DMT1 und Dcytb. Je nachdem auf welcher Position der untranslatierten Region sich das IRE befindet, kommt es bei der Bindung von IRPs zur Induktion der Synthese von den benötigten eisenregulierenden Proteinen. So kommt es bei erhöhtem Eisenbedarf

in der Zelle zur vermehrten Stabilisation und Expression von TfR-1 und zur Reduktion von Ferritin sowie Ferroportin. In den Enterozyten kommt es vermehrt zur Expression von DMT1 und Dcytb (68).

Der Hypoxie-induzierter-Faktor  $2\alpha$  ist auch taktgebender Mediator in der Kompensation von Sauerstoff- und Eisenmangelzuständen, sowie in der Steigerung der Erythropoese und wirkt hauptsächlich in Enterozyten, Fibroblasten der Niere und Leberzellen. Er fördert einerseits die enterale Eisenresorption und Abgabe von Eisen ins Plasma mittels verstärkter Transkription von DMT1, Dcytb und FPN, andererseits wirkt er über die renale Ausschüttung von EPO (Erythropoetin) hemmend auf die Hpcidinsynthese. Beide Mechanismen tragen wesentlich zur Steigerung des Eisenserumspiegels bei. Die Stabilisation von HIF- $2\alpha$  erfolgt enzymatisch je nach intrazellulärem Sauerstoffgehalt und dessen Synthese wird v.a. negativ durch die IRP-1-IRE Achse reguliert. Durch Hydroxylierung von HIF- $2\alpha$  bei ausreichend zellulärem Sauerstoffangebot mittels Prolyl-Hydroxylase-Enzyme (PHDs) kommt es zur Interaktion mit von Hippel-Lindau Protein und consequentem Abbau von HIF- $2\alpha$ . Bei Sauerstoffmangel hingegen zur vermehrten Stabilisation. Außerdem besitzt das HIF- $2\alpha$  ein IRE, über das seine Synthese bei IRP-1 Aktivierung gehemmt wird. An IRP-1 ist bei hypoxischen Zuständen ein [4Fe-4S] Cluster gebunden, der eine Bindung an IRE verhindert. Bei Erhöhung freier Radikale kommt es zum Lösen des Clusters und somit zur Aktivierung von IRP-1. Dies führt zur Hemmung der HIF- $2\alpha$  Expression mit consequenter Inhibierung des zellulären Eisenexports. Die Interaktion zwischen HIF- $2\alpha$  und IRP-1, sowie die Wechselwirkung mit der Hpcidin/FPN Achse ergibt einen Verknüpfungspunkt zwischen systemischer und zellulärer Eisenregulation (68,72).

### 3.4 Eisenmangel

Die Bedeutung von Eisen für den menschlichen Körper mag auf den ersten Blick sehr ambivalent wirken. Einerseits wirkt es bei Überschuss äußerst toxisch, andererseits benötigt nahezu jede Körperzelle Eisen zum Überleben. Komplex entwickelte Vorgänge zum Erhalt der Balance des Eisenstoffwechsels regulieren dessen Aufnahme, Speicherung und Verteilung. Protektive Mechanismen des Körpers und eine limitierte Absorption von Eisen schützen die Zellen vor Eisenüberschuss. Gleichzeitig führt dies auch dazu, dass es unter Bestimmten Umständen häufig zu einer Entwicklung eines Körpereisenmangels bis hin zur Entstehung einer Anämie kommt (78).

#### 3.4.1 Ursachen der absoluten Eisenunterversorgung

Grundsätzlich unterscheidet man drei Ursachen in der Entstehung eines absoluten Eisenmangels. Einen erhöhten Verlust, einen gesteigerten Bedarf und eine verminderte Resorption von Eisen. Dabei kommen die zwei erstgenannten Ursachen wesentlich häufiger vor, wobei auch mehrere Ursachen parallel vorliegen können (79). Die Ursachen des funktionellen Eisenmangels werden im Kapitel „3.4.2 Eisenmangel und seine Formen“ dargestellt.

##### 3.4.1.1 Erhöhter Blutverlust

Erhöhter Eisenverlust kann via Blutverlust verursacht werden, da das Blut sehr eisenhaltig ist und keine regulierten Mechanismen für eine isolierte Eisenausscheidung existieren. Erhöhte Blutverluste verursachen ca. 80 % der absoluten Eisenmängel (80).

Frauen im gebärfähigen Alter sind primär aufgrund der Monatsblutung besonders gefährdet einen Eisenmangel zu entwickeln. Menorrhagie, sowie Hypermenorrhö gehören zu den häufigsten Ursachen eines Eisenmangels allgemein (81). Das individuelle Ausmaß des monatlichen Blutverlustes, dessen subjektive und objektive Einschätzung, sowie weitere Faktoren wie z. B. Wachstum und Ernährungsgewohnheiten können in der Entstehung eines Eisenmangels zusammenwirken. Des Weiteren sollte in der differenzialdiagnostischen Abklärung möglicher Blutungen des Urogenitaltrakts immer auch das Leisymptom Hämaturie mitbedacht werden (78,79).

Jegliche chronische Blutung, insbesondere okkulte gastrointestinale Blutungen, beispielsweise im Rahmen einer gastroduodenalen Ulkuserkrankung oder eines Karzinoms, führen häufig zu Eisendefiziten (78,79).

Des Weiteren können Blutverluste im Rahmen von Traumata oder bei Operationen, sowie bei intravasaler Hämolyse Ursache eines Eisenmangels sein (78,79).

Hämodialyse, sowie regelmäßiges Blutspenden ohne adäquate Substitution können ebenso zu einem Eisenmangel führen (78,79). Das 2021 aktualisierte deutsche Transfusionsgesetz, das für die pro Jahr gespendete Blutmenge eine Obergrenze von 1.000 mL für Frauen und 1.500 mL für Männer festlegt, soll u.a. dem Eisenmangel durch häufiges Blutspenden entgegenwirken (82).

Antikoagulantien, sowie die Dauereinnahme von NSARs, vor allem in Kombination mit anderen ulzerogenen Medikamenten, erhöhen das Risiko einer Blutung. Außerdem führen hämorrhagische Diathesen häufig zu Eisenmangel (78,79).

#### 3.4.1.2 Gesteigerter Bedarf

Ein gesteigerter Bedarf von Eisen findet sich beispielsweise im Rahmen der Schwangerschaft, bei Wachstum oder im Hochleistungssport. Als besonders vulnerabel gelten dabei Säuglinge und Kleinkinder vom 6. Lebensmonat bis zur Vollendung des 2. Lebensjahres, sowie Frauen in der Schwangerschaft. Während der Stillperiode bedarf es aufgrund des gleichzeitigen Aussetzens der Regelblutung normalerweise keiner Eisensubstitution. Außerdem steigt der Eisenbedarf bei einer Vitamin B12-Mangelanämie unter Substitution mit Vitamin B12 an (79,80).

#### 3.4.1.3 Verminderte Aufnahme

Eine verminderte Aufnahme von Eisen findet sich bei inadäquater Ernährung, beispielsweise im Rahmen einer Diät, einer Anorexie oder bei unbewusster, strikt vegetarischer Kost (78,79).

Erkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Autoimmungastritis, eine *Helicobacter pylori* Besiedelung des Magens oder ein Parasitenbefall des Darmes behindern die enterale Eisenresorption (78,79).

Gastrointestinale Operationen mit Abnahme der Resorptionsfläche, wie in der bariatrischen Chirurgie, gehen ebenfalls mit einer reduzierten Eisenaufnahme einher (78,79).

Die Dauereinnahme von Medikamenten, welche den pH-Wert des Magens anheben, wie z. B. Antazida, H<sub>2</sub>-Blocker oder hochdosierte Protonenpumpeninhibitoren, wirken sich ungünstig auf die Eisenaufnahme aus und müssen stets kritisch überprüft werden. Malassimilationsstörungen wie beispielsweise die Zöliakie, zeigen sich zusätzlich aufgrund einer defizitären Aufnahme weiterer Spurenelemente und/oder Vitamine klinisch in Form einer Kombination aus Mangelsymptomen. Das bereits erwähnte IRIDA-Syndrom führt ebenfalls zu einer Hcpidin-induzierten verminderten Eisenresorption (78,79).

### 3.4.2 Eisenmangel und seine Formen

#### 3.4.2.1 Stadien des Eisenmangels

Es werden drei Stadien des progredienten, absoluten Eisenmangels mit jeweils einhergehenden Funktionsstörungen und spezifischen Laborwertveränderungen voneinander unterschieden. Besteht im entzündungsfreien Zustand eine Diskrepanz zwischen Verfügbarkeit und Bedarf von Eisen, führt dies zunächst zu einer isolierten Abnahme des Serum-Ferritins. Dies wird als Speichereisenmangel, auch als Eisenmangel des Stadium I, definiert. Außerdem könnte man dieses Stadium mittels der mikroskopischen Knochenmarkuntersuchung diagnostizieren. In der Praxis erfolgt dies jedoch nur in Ausnahmefällen. Beim Vorliegen chronischer und/oder entzündlicher Erkrankungen kommt es trotz vorherrschendem Eisenmangel zur Normalisierung oder sogar Erhöhung des Serum-FT. Deshalb ist neben der laborchemischen Beurteilung des Serum-FT eine zusätzliche Betrachtung von Entzündungsparametern/-zeichen unerlässlich. Eine Senkung der TfS auf < 20 % und ein Anstieg der sTfR weisen beispielsweise unter diesen Umständen auf einen fortgeschrittenen Speichereisenmangel hin (79,80).

Eine fehlerhafte Erythropoese als Folge des Eisendefizits bei normalem Hb-Wert führt zum Stadium II, auch eisendefizitäre Erythropoese genannt. Dabei kommt es zum Anstieg des sTfR, Abnahme des Retikulozyten-Hämoglobins und zu einer Bildung von Zinkprotoporphyrin. Neben einem Eisenmangel kann auch eine gesteigerte Erythropoese, beispielsweise bei Hämolyse, zu einer eisendefizitären Blutbildung führen (79,80).

Im Spätstadium eines absoluten Eisenmangels, dem Stadium III, kommt es zu einem Hb-Abfall, sowie zu einem reduzierten Hämatokrit-Wert. Anfangs zeigt sich

die Anzahl der Erythrozyten meist noch im Normbereich, sinkt jedoch im Verlauf ab. Es entstehen Erythrozyten mit unterschiedlicher Größe, welche sich im Labor mit einer Erhöhung der Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) darstellt. Durch die vermehrte Bildung von kleinen Erythrozyten mit verminderten Hb-Gehalt entsteht die typische hypochrome, mikrozytäre Eisenmangelanämie. In den laborchemischen Parametern zeigt sich dies mit einer Reduktion des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) und des mittleren korpuskulären Hämoglobingehalts (MCH). Bei ausbleibender Eisensubstitution kann es im Verlauf auch zur vermehrten Thrombozytenbildung kommen (79,80).

#### 3.4.2.2 Definition einer Anämie

Die höchste Priorität der Eisenversorgung gilt dem Erhalt der Erythropoese, die in Mangelzuständen zum Nachteil anderer Systeme bevorzugt mit Eisen beliefert wird. Erst nach fortgeschrittenem Verbrauch der Eisenspeicher kommt es zu einer Hämoglobinbildungsstörung und somit zur Abnahme des Hb-Wertes. Fällt die Hämoglobinkonzentration unter einen alters-, sowie geschlechterspezifischen Grenzwert, spricht man von einer Eisenmangelanämie, im Englischen Iron Deficiency Anemia (IDA) (79).

In der Definition des unteren Grenzwertes der Hämoglobinkonzentration gibt es verschiedene Studien mit unterschiedlichen Empfehlungen (83–87). Ich möchte mich auf die Studie von Adeli et al. beziehen, in der der Grenzwert für Frauen zwischen 11-79 Jahren mit  $[Hb] < 11.9$  g/dL und für Männer zwischen 20-79 Jahren mit  $[Hb] < 13.6$  g/dL definiert wurde (86). Bei Ausdauersportlern und Schwangeren gelten teils niedrigere Grenzwerte aufgrund einer physiologisch erhöhten Blutverdünnung (80).

Im Rahmen der Schwangerschaft sollte man im ersten Trimenon ab Hb-Werten von  $< 11,0$  g/dL, im zweiten und dritten Trimenon erst bei Werten  $< 10,5$  g/dL und postpartum sogar erst ab  $[Hb] < 10$  g/L von einer Anämie sprechen (88).

Die 1968 von der WHO definierten Grenzwerte einer Anämie hinsichtlich der Hb-Konzentration bei Männern über 15 Jahren entsprechen einer  $[Hb]$  von  $< 13,0$  g/dL und für nicht schwangere Frauen über 15 Jahren einer  $[Hb]$  von  $< 12,0$  g/dL (89). Diese Grenzwerte wurden laut Beutler et Waalen ohne Berücksichtigung von Dezimalzahlen, primär für internationale Ernährungsstudien und nicht als Standard-

Richtlinien für die Anämie-Diagnostik erstellt (83). Dennoch werden die WHO-Grenzwerte sehr häufig verwendet.

Eine Senkung des Hämatokritwertes (erwachsene Frauen < 35 % und Männer < 40 %) und/oder der Erythrozytenzahl (erwachsene Frauen < 3.8 pL und Männer < 4,3 pL) wird ebenfalls in der laborchemischen Diagnostik und zur Definition einer Anämie herangezogen, wobei die Hb-Messung als zuverlässiger gilt (86,90).

Außerdem scheint sich der Hb- und Hämatokrit-Wert von gesunden Frauen und Männern im erhöhten Alter mehr anzugleichen. Allgemein sinkt deren Konzentration mit zunehmendem Alter leicht ab (91,92).

Insbesondere in der Anämie-Diagnostik von Personen ab 60 Jahren sollte das weitere Vorgehen abhängig von der Klinik, den individuellen Umständen und dem Risikoprofil der Betroffenen sein, anstelle einer strikten Abgrenzung mittels Verwendung eines altersspezifischen Hb-Cut-offs (90).

Die Diagnose Anämie fordert immer auch eine Abklärung des Eisenstatus. Kann die Anämie mittels der laborchemischen Beurteilung der Eisenstoffwechselfparameter, wie im Kapitel „3.4.4 Diagnostik“ beschrieben, erklärt werden, spricht man von einer Eisenmangelanämie.

#### 3.4.2.3 Funktioneller Eisenmangel

Bestimmte Stoffwechsellagen führen trotz ausreichendem Gesamtkörpereisen zu einer eisendefizitären Erythropoese. Dabei kann das verfügbare Eisen aufgrund einer Hepcidin vermittelten Störung nicht adäquat verwertet werden. Dieser Zustand wird als funktioneller Eisenmangel (FID) bezeichnet und ist nach Möglichkeit von einem absoluten/wirklichen Eisenmangel zu differenzieren (79).

Den wichtigsten Vertreter der funktionellen Eisenmangelerscheinungen stellt die Anämie der chronischen Erkrankungen (ACD), heute bevorzugt als Anämie bei Entzündung (AI) bezeichnet, dar. Sie ist die zweithäufigste Ursache aller Anämien nach der IDA, im klinisch-stationären Kontext sogar die häufigste Anämie-Ursache (93,94). Die AI umfasst häufige Erkrankungen wie die chronische Herz-/Niereninsuffizienz, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, chronische Infektionen und Autoimmunerkrankungen, Malignome, sowie Adipositas und postoperative Zustände. Neben dem Auslösen

eines primären funktionellen Eisenmangels, bergen die zuvor genannten Erkrankungen, aufgrund deren Pathophysiologie und therapeutischen Konsequenzen, zudem ein erhöhtes Risiko einen zusätzlichen absoluten Eisenmangels zu entwickeln (94).

Abwehrmechanismen funktionieren unter anderem mittels IL-6 über einen plasmatischen Eisenentzug, um beispielsweise pathogenen Erregern zu schädigen, hemmen dabei aber auch die Erythropoese. Dies geschieht hauptsächlich über eine zytokinvermittelte Steigerung der Hepcidinsynthese und über die Abnahme der renalen EPO-Produktion. Besteht dieser zytokinvermittelte Mechanismus länger als 6-8 Wochen, kommt es zur Anämie (79,95).

Aufgrund der Tatsache, dass ein funktioneller und ein absoluter Eisenmangel (mit/ohne Anämie) gleichzeitig vorliegen kann und diese wechselseitig ihre jeweilige Entwicklung begünstigen, ist eine klare Abgrenzung zwischen einem funktionellen und einem absoluten Eisenmangel oft schwer bis unmöglich (94).

Eine seltene funktionelle Eisenmangelstörung beschreibt das hereditäre eisenrefraktäre Eisenmangelsyndrom (IRIDA), welches aufgrund eines Enzymmangels zur erhöhten Hepcidin-Produktion führt und deshalb nicht auf eine orale Eisensubstitution anspricht (94). Die genaueren pathophysiologischen Prozesse der AI, sowie des IRIDA-Syndroms wurden im Kapitel „3.3.4.2 Hepcidin, ein systemischer Eisenregulator“ beschrieben.

Des Weiteren kann im Rahmen einer Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) ein funktioneller Eisenmangel iatrogen verursacht werden. Dies geschieht aufgrund eines akut stark erhöhten Eisenbedarfs für die Blutbildung, bei zu langsamer Mobilisierung von Eisen aus den vorhandenen Speichern (94).

### 3.4.3 Klinik

Alle Organe benötigen Eisen, weshalb sich ein Eisenmangel prinzipiell mit sehr unspezifischen, mannigfaltigen Beschwerden präsentieren kann. Typische Beschwerden lassen sich unterscheiden in Allgemeinsymptome einer Anämie und spezifischeren Symptomen eines manifesten Eisenmangels. Ein klinisch manifester Eisenmangel wird auch als Sideropenie bezeichnet (79,80).

### 3.4.3.1 Spezifische Symptome eines Eisenmangels

- Haut/Schleimhäute:
  - Mundwinkelrhagaden
  - Rezidivierende Aphthen der Mundschleimhaut
  - Plummer-Vinson-Syndrom: Schleimhautatrophie der Zunge, des Rachens und der Speiseröhre mit Brennen und Dysphagie
  - Juckreiz und Hauttrockenheit
- Nagel- und Haarveränderungen:
  - Rillenbildung der Nägel, Koilonychie (Hohlnägel), Nagelbrüchigkeit
  - Diffuser Haarausfall
- Unspezifische psychische und/oder neurologische Störungen:
  - Kopfschmerzen, kognitive Defizite und Konzentrationsstörungen
  - Schlafstörungen, depressive Verstimmung, leichte Erregbarkeit, Restless-Legs-Syndrom
  - Pica (abnorme Essgelüste z.B. auf Kalk oder Erde) (79,80)

### 3.4.3.2 Allgemeine Symptome einer Anämie

- Blasse Haut und Schleimhäute (je nach Hauttyp sehr unspezifisch)
- Erschöpfungszustände, eventuell mit Belastungsdyspnoe
- Tachykardie mit möglicher Entwicklung einer Kardiomyopathie (79,80)

### 3.4.3.3 Besonderheiten in der Schwangerschaft, bei Säuglingen und Kleinkindern

Des Weiteren besteht v.a. bei schwerer Eisenmangelanämie ( $Hb < 9 \text{ g/dL}$ ) im Rahmen einer Schwangerschaft eine erhöhte Gefahr für einen Abort, eine Frühgeburt, fetale Entwicklungsstörungen, sowie für ein erhöhtes Infektrisiko für die Mutter. Säuglinge und Kleinkinder sind bei chronischem Eisenmangel ebenfalls besonders gefährdet, da es im Verlauf zu teils irreversiblen kognitiven und neurologischen Defiziten, sowie Wachstumsstörungen kommen kann (79).

### 3.4.3.4 Eisenmangelsyndrom

Das Eisenmangelsyndrom betrifft v.a. Frauen im Menstruationsalter und beschreibt einen unspezifischen Symptomenkomplex bei Ferritinwerten im unteren Normbereich um  $50 \mu\text{g/L}$ , ohne eisendefizitärer Erythropoese. Betroffene klagen dabei über die oben geschilderten Symptome, welche sich typischerweise nach Füllung der Eisenspeicher vollständig zurückbilden (79).

### 3.4.4 Diagnostik

#### 3.4.4.1 Verdacht eines Eisenmangels; Anamnestischer und klinischer Fokus

Ergibt sich klinisch der Verdacht auf einen Eisenmangel, sollten bestimmte Aspekte der Anamnese und der klinischen Untersuchung besonders beachtet werden.

Wichtige anamnestische Aspekte, zusätzlich zu allgemeinen Fragen wie Medikationsanamnese (v.a. NSAR, Antikoagulantien, PPI, H-2 Blocker), Vorerkrankungen (z.B. Malassimilation, CED) und Operationen (z.B. Magenresektion), sollten Fragen bezüglich der Ernährungsgewohnheiten, Auffälligkeiten der Zyklusblutung, relevanter Blutungsereignisse, bestehendem Infekt, Auffälligkeiten im Stuhlgang oder bei der Miktion, sowie nach regelmäßigem Blutspenden, gestellt werden (78,79).

Bei etwa einem Drittel der Männer und postmenopausalen Frauen mit einer Eisenmangelanämie besteht ein ursächlicher Zusammenhang mit einer relevanten Pathologie, insbesondere des Gastrointestinaltraktes. Eine IDA gilt u.a. bei Risikogruppen als möglicher früher Indikator eines gastrointestinalen Malignoms, bei noch fehlender tumorspezifischer Symptomatik. Das Malignomrisiko ist bei diagnostiziertem Eisenmangel ohne Anämie hingegen niedrig (4).

Beim Erheben des körperlichen Status sollte insbesondere bei bisher fehlendem Korrelat ein spezielles Augenmerk auf die Inspektion der Analregion, insbesondere auf hämorrhoidale Leiden gelegt und das Rektum digital palpirt werden. Im Rahmen der Palpation des Abdomens sollte man besonders auf Resistenzen achten (79).

Nach gründlicher Anamnese und klinischer Untersuchung muss unabhängig der Ergebnisse eine Blutabnahme mit Bestimmung des Blutbildes, sowie des vollständigen Eisenstatus (Serum-Fe, Serum-FT, Tf, TfS) erfolgen, um den Verdacht eines Eisenmangels mit oder ohne Anämie zu bestätigen. Wurde der Eisenmangel im Rahmen eines Routinelabors oder per Zufallsbefund entdeckt, sollte eine spezifische Anamnese und klinische Untersuchung wie eben beschrieben, nachgeholt werden. Anschließend soll mit der weiteren Diagnostik, wie in „3.4.4.3 Diagnose Eisenmangel; Basis- und Zusatzdiagnostik der ätiologischen Klärung“ beschrieben, fortgesetzt werden (78,79).

#### 3.4.4.2 Laborchemische Diagnostik und Differenzialdiagnostik; Parameter des Eisenstoffwechsels

Als Goldstandart zur Einschätzung des Eisenvorrats gilt die histologische Beurteilung eines gefärbten Knochenmarkbiopsats. Da sich aussagekräftige laborchemische Parameter zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels etabliert haben, wird auf diese aufwändigere und invasive Methode nur in komplexen Fällen zurückgegriffen. Die Basis in der Beurteilung des Eisenhaushaltes bildet die Bestimmung des Serum-Ferritins, welches bereits im Stadium I eines Eisenmangels abnimmt. Um die Situation der Erythropoese in Abhängigkeit zur Eisenbereitstellung besser reflektieren zu können, helfen uns sogenannte Stadium II-Parameter. Dazu gehören TfS, sTfR, Hypo-He, Ret-Hb und ZPP/H. Charakteristische Auslenkungen im Blutbild spiegeln das Stadium III des Eisenmangels wider. Die Tabelle 2 sollte eine Übersicht und Hilfestellung in der Einschätzung des Eisenmetabolismus, inklusive der Abgrenzung zur Anämie bei Entzündung darstellen. Dieses Kapitel behandelt die klinische Bedeutung der einzelnen Parameter des Eisenmetabolismus. Detaillierte Informationen zu deren Physiologie werden im Kapitel „3.3 Metabolismus: Der Weg des Eisens von der Nahrung in die Zelle“ angeführt. Eine profane Kenntnis des Eisenmetabolismus ist wichtig für eine adäquate Zusammenschau und Interpretation der verschiedenen Messgrößen, welche niemals einzeln beurteilt werden sollten (78,79). Die Normwerte zu den jeweiligen Parametern werden in der hier angeführten Tabelle 1 dargestellt.

TABELLE 1: NORMWERTE DER WICHTIGSTEN DIAGNOSTISCHEN LABORPARAMETER DES EISENSTOFFWECHSELS UND DEREN KORRELATION ZU DEN STADIEN DES EISENMANGELS BEI ENTSPRECHEND PATHOLOGISCHER AUSLENKUNG AUS AKTUELLEN LEITLINIEN (ABÄNDERUNG VON (79), MODIFIZIERT NACH (86,96)).

Parameter	Normwert	Sensitivität bezogen auf die Stadieneinteilung eines Eisenmangels
Serum-Ferritin (Serum-FT)	45–400 µg/L	< 45 µg/L ≤ Stadium I
TfR-F-Index *	Frauen: 0,6–3,8 Männer: 0,2–3,7	> 3,8 > 3,7
Hypochrome Erythrozyten (Hypo-He)	< 2,5 %	> 2,5 %
Retikulozyten-Hämoglobin (Ret-Hb)	≥ 28 pg	< 26 pg
Transferrin (Tf)	200–400 mg/dL	> 400 mg/dL ≤ Stadium II
Transferinsättigung (TfS)	16–45 %	< 16 %
Lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) **	0,76–1,76 mg/dL	> 1,76 mg/dL
Zinkprotoporphyrin/Häm (ZPP/H) ***	≤ 40 µmol/mol Häm	> 40 µmol/mol Häm
Hämoglobin (Hb)	Frauen: 11,9–14,8 g/dL Männer: 13,6–16,9 /dL	< 11,9 g/dL < 13,6 g/dL
Hämatokrit (HK)	Frauen: 35–43 % Männer: 40–50 %	< 35 % < 40 %
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin (MCH)	27.6–33.3 pg	< 27.6 pg = Stadium III
Mittlere korpuskuläre Volumen (MCV)	82.5–98 fL	< 82.5 fL

Legende:

\* Tinaquant ® sTfR: Assay von Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland;

\*\* Dade Behring, Marburg, Deutschland;

\*\*\* Aviv front-face Hämatofluorometer, Lakewood, NJ, USA;

TABELLE 2: EINSCHÄTZUNG DES EISENMETABOLISMUS INKL. ABGRENZUNG ZUR AI (ABÄNDERUNG VON (79), MODIFIZIERT NACH (97)).

	Ferritin	Stadium II Parameter*		Hb	Hepcidin***	CRP
Eisenstoffwechsel intakt	↔	↔		↔	↔	↔
Speichereisenmangel	↓	↔		↔	↓	↔
Eisendefizitäre Erythropoese	↓	path.		↔	↓	↔
Eisenmangelanämie	↓	path., sTfR ↑		↓	↓	↔
AI**	↔ / ↑	path., sTfR ↔		↓	↑	↑
AI + absoluter Eisenmangel	path.	path.		↓	↓	↑

Legende:

\* TfS, sTfR, Hypo-He, Ret-Hb, ZPP/H;

\*\* Anämie bei Entzündung;

\*\*\* noch keine standardisierte Messung;

↓: vermindert; ↑: erhöht; ↔: normal; path.: pathologisch

## Ferritin

Serum-Ferritin korreliert gut in entzündungsfreiem Zustand mit dem aktuellen Eisenspeicher und sinkt bereits im Stadium I eines Eisenmangels ab. Die Messung des Serum-FT ermöglicht mit einer hohen Spezifität die Diagnose eines Eisenmangel (78).

Ferritin steigt bei systemischen Entzündungsreaktionen, Malignomen, sowie Lebererkrankungen an. Deshalb soll das Serum-FT zusätzlich zu anderen Eisenparametern, insbesondere der TfS, den CRP und den Transaminasen in Zusammenschau mit der Klinik beurteilt werden. Normale bis hohe Serum-FT-Werte können bei alleiniger Betrachtung ein Eisendefizit verbergen (79).

Die WHO empfiehlt den unteren Grenzwert für Ferritin von < 15 µg/L bei gesunden Individuen ab dem 5. Lebensjahr mit einer Spezifität von 99 %. Beim Vorliegen einer Entzündung wird für die genannte Altersreferenz von der WHO eine Anhebung des FT-Wertes auf < 70 µg/L empfohlen. Bei CRP-Erhöhung soll zusätzlich auf andere Eisenstoffwechselfparameter zurückgegriffen werden (98).

Die US-amerikanische gastroenterologische Gesellschaft empfiehlt, bei fehlenden systemischen Entzündungszeichen, den unteren Grenzwert des Serum-FT bereits mit  $< 45 \mu\text{g/L}$  anzusetzen, um von einem Eisenmangel zu sprechen und somit früher eine adäquate Abklärung sowie Therapie einzuleiten. Dies erhöht die Sensitivität in der Detektion eines Eisenmangels, im Vergleich zur Verwendung des Cut-offs von  $< 15 \mu\text{g/L}$ , von 59 % auf 85 %, bei einer gleichzeitigen Senkung der Spezifität um 7 % (96).

In der Studie von Peyrin-Biroulet et al. wurden internationale Leitlinien zur Diagnose eines Eisenmangels verglichen. Absoluten Konsens gibt es in der Bestimmung des Serum-FT zur Beurteilung der Eisenspeicher. In etwa die Hälfte der Leitlinien empfiehlt als alternative und/oder zusätzlich die TfS zu bestimmen. Um möglichst alle Patient\*innen auch mit funktionellem Eisenmangel zu identifizieren, wird ein Grenzwert von Serum-FT  $< 100 \mu\text{g/L}$  für Patient\*innen, die an einer chronischen Erkrankung leiden, empfohlen (99).

Das State of the Art Update der Österreichische Ärztezeitung von 2021 empfiehlt eine weiterführende Abklärung, sowie eine Substitutionstherapie mit Eisen bei einem Serum-FT von  $< 100 \mu\text{g/L}$  und zusätzlicher Senkung der Transferrinsättigung auf  $< 20 \%$  (100).

### Transferrinsättigung, Transferrin, Serumeisen

In der Beurteilung der eisendefizitären Erythropoese gilt die TfS als hilfreicher Marker. Werte von  $< 20 \%$  sprechen für die Manifestation des zweiten Stadiums eines Eisenmangels. Bestimmt wird die TfS [%] durch folgenden Quotienten:

$$\text{Serum-Eisen } [\mu\text{mol/L}] / \text{Serum-Transferrin } [\text{mg/dL}] \times 398$$

Transferrin ist ein negatives Akut-Phase-Protein, weshalb es bei Entzündungen absinkt und im Zuge eines absoluten Eisenmangels ansteigt. Das Serumeisen ist sowohl bei absolutem Eisenmangel als auch bei der AI erniedrigt. Die Betrachtung des Ausmaßes der Auslenkung von Serum-Tf kann deshalb in der Unterscheidung von einem echten und einem funktionellen Eisenmangel unterstützen (100).

### Hämogramm

Das Blutbild im Rahmen eines Eisenmangels mit Anämie (IDA) zeigt sich definitionsgemäß mit der geschlechter-, sowie altersspezifischen Reduktion der

Hämoglobinkonzentration wie im Kapitel „3.4.2.2 Definition einer Anämie“ beschrieben. Die IDA geht mit einer charakteristischen Senkung von MCH unter 27.6 pg und MCV unter 82,5 fL einher (86). Sie gehört somit zu den hypochrom-mikrozytären Anämien und ist dessen häufigste Ursache (79).

In Abwesenheit von chronischen Erkrankungen, sowie ausgeschlossenen Folsäure- und Vitamin B12-Mangel sind erniedrigte MCV- und MCH-Werte sensitive Parameter für einen Eisenmangel. Die Hypochromie ist dabei adäquater in der Diagnostik des chronischen Eisenmangels als die Mikrozytose (101).

Durch Stimulation der Hämatopoese bei Eisenmangel kann es zu einer reaktiven Thrombozytose mit hochnormalen bis erhöhten Thrombozyten kommen. Die Retikulozyten sind je nach Dauer des Eisenverlusts anfangs in der Anzahl normal, sinken im Verlauf und steigen über den Normwert bei fortbestehendem Blutverlust reaktiv an (79,80).

#### Differenzialdiagnosen der hypochromen Anämie

Wichtige differenzialdiagnostische Überlegungen einer hypochrom-mikrozytären Anämie ohne absolutes Eisendefizit sollten vor allem Störungen der Globinketten-Synthese, insbesondere die Thalassämien beinhalten. Die Anämie bei Entzündung kann sich hypochrom-mikrozytär präsentieren, in seltenen Fällen auch ein myelodysplastisches Syndrom (MDS). Erstgenanntes geht häufiger mit einem MCV und MCH im Normbereich, letztgenanntes normalerweise mit einer hyperchrom-makrozytären Anämie einher. Sehr selten steckt hinter einer Senkung von MCV und MCH ein Mangel an Kupfer, Vitaminen oder eine Intoxikation mit Aluminium oder Blei (79,80).

#### Löslicher Transferrinrezeptor

Ein weiterer wichtiger Parameter, der bei einer eisendefizitären Erythropoese ansteigt, ist der sTfR. Der sTfR ist unabhängig von chronischen Entzündungen und malignen Prozessen und hilft deshalb im Rahmen eines funktionellen Eisenmangels einen zusätzlichen absoluten Eisenmangel zu erkennen. Erhöhte Werte finden sich dabei erst ab Stadium II des Eisenmangels. Außerdem kann der sTfR im Rahmen von Blutbildungsstörungen, wie beispielsweise bei Thalassämien, erhöhte sein. Die Möglichkeiten zur laborchemischen Messung des sTfR sind mannigfaltig. Durch die fehlende Einigung auf ein internationales Messverfahren variieren die

Referenzbereiche sowie die angegebenen Einheiten stark. Aufgrund der unterschiedlichen Standards hat sich die sTfR-Bestimmung im klinischen Alltag noch nicht etabliert (79,102). Die Referenzwerte des sTfR, gemessen z. B. mit einem Analysengerät der Firma Siemens, werden mit 0,76–1,76 mg/dL in den Onkopedia Leitlinien angegeben (79).

#### sTfR-Serumferritin-Index (TfR-F-Index)

Die Division von sTfR [mg/L] durch den Logarithmus von Serumferritin [ $\mu$ g/L] ergibt abgekürzt den TfR-F-Index, welcher sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität des sTfR erhöht. Der Index hilft grundsätzlich sowohl bei Gesunden als auch bei chronisch Erkrankten einen verlässlicheren Rückschluss auf eine eisendefizitäre Erythropoese zu ziehen. Im Rahmen eines absoluten als auch funktionellen Eisenmangels zeigt sich der TfR-F-Index  $> 2$ . Insbesondere in der Erkennung eines funktionellen Eisenmangels, unabhängig von der Ursache, steigt der positive prädiktive Wert durch den TfR-F-Index im Vergleich zur alleinigen Messung mit dem sTfR, Serum-FT oder TfS (103). Eine Erhöhung des TfR-F-Index kann aber auch bei Erkrankungen mit vermehrter Erythrozytenbildung auftreten. Aufgrund der starken Variation der unterschiedlichen Hersteller in den Angaben des Normbereichs für den sTfR, muss dies bei der Indexbestimmung berücksichtigt werden. Die geschlechtsspezifischen und geräteabhängigen Referenzwerte sind in der Tabelle 1 am Anfang des Kapitels aufgelistet (79).

#### Retikulozyten-Hämoglobin (Ret-Hb)

Da Retikulozyten nur wenige Tage im Blut zirkulieren, lässt die Bestimmung der Hb-Konzentration pro Retikulozyt (Ret-Hb) auf die gegenwärtige Eisenversorgung der Erythropoese schließen. Außerdem gilt dieser Parameter im Falle einer Anämie bei Entzündung als stabiler im Vergleich zu den standardmäßig bestimmten Eisenparametern. Deshalb bietet sich das Ret-Hb als Parameter zur Früherkennung eines Stadium II Eisenmangels, in der Differenzierung eines funktionellen Eisendefizit, sowie als Kontrollgröße in der frühen Beurteilung einer Eisensubstitutions- und EPO-Therapie an (79,104).

Es gibt jedoch aktuell noch keinen international standardisierten Grenzwert. Dies erschwert die Interpretation des Ret-Hb und den Vergleich von Studien und reduziert seine Anwendung in der täglichen Praxis (104).

Laut den Onkopedia Leitlinien scheint für den Kliniker ein Ret-Hb < 26 pg als hoch sensitiver Hinweis für eine eisendefizitäre Erythropoese zu sein (79).

#### *Thomas-Plot*

Kombiniert man den TfR-F-Index unter Mitberücksichtigung des CRP-Wertes mit dem Ret-Hb und setzt sie mittels Diagramm im Bezug zueinander, erhält man den Thomas-Plot, eine zusätzliche Hilfe in der diagnostischen Stadieneinteilung eines Eisenmangels. Der Vorteil dieses diagnostischen Zugangs liegt in einer genaueren Einschätzung des Eisenstatus unabhängig vom Vorliegen einer Akuten-Phase-Reaktion. Dies erhöht den positiv prädiktiven Wert. Zu beachten sind dabei die gerätespezifischen Referenzwerte in der Bestimmung des sTfR und des Ret-Hb (103,105).

#### *Fraktion hypochromer Erythrozyten (% Hypo-He)*

Sinkt die Hämoglobinkonzentration eines Erythrozyten unter den Grenzwert, spricht man von Hypochromie. Der Anteil an hypochromen Erythrozyten (% Hypo-He) in der entnommenen Blutprobe wird in Prozent angegeben. Somit gilt er als direkte Messgröße in der Beurteilung der Erythropoese. Unter physiologischen Bedingungen werden normalerweise weniger als 2.5 % Hypo-He detektiert. Steigt der Anteil von Hypo-He auf > 10 %, suggeriert dies mit sehr hoher Sensitivität eine eisendefizitäre Erythropoese. Ein Eisenmangel könnte mittels % Hypo-He besser detektiert werden als mittels MCH. Die Fraktion hypochromer Erythrozyten dient aufgrund der langen Lebensdauer eines Erythrozyten als Langzeitparameter und wird vor allem zur Beurteilung des Eisenspeicher bei Dialysepatient\*innen und Patient\*innen mit einer chronischen Nierenerkrankung verwendet (79,106).

#### *Zinkprotoporphyrin/Häm (ZPP/H)*

Kann der Eisenbedarf für eine adäquate Blutbildung gedeckt werden, so steht ausreichend viel Eisen für die Synthese von Häm zur Verfügung. Eisen wird dabei im letzten Schritt in das Protoporphyrin eingebaut. Im Stadium II des Eisenmangels wird aufgrund des Eisendefizits an dessen Stelle Zink in das Protoporphyrin eingesetzt. Das entstandene Zinkprotoporphyrin pro Häm in den Erythrozyten kann gemessen werden und steigt unabhängig von der Ursache mit zunehmender Beeinträchtigung der Erythropoese an. So steigt das ZPP/H auch bei funktionellem Eisenmangel, MDS oder Bleivergiftung an. Diese Tatsache ermöglicht es mittels

ZPP/H-Bestimmung eindeutig zu differenzieren, ob der Eisenmetabolismus im Hinblick auf die Blutbildung eingeschränkt ist oder nicht. So kommt es bei jeglicher eisenbedingten Störung der Erythropoese zu einem Anstieg von ZPP/H, dessen Ausmaß mit dem Schweregrad der Einschränkung korreliert. ZPP/H wird deshalb zum Screening eines Eisenmangels mit pathologischer Relevanz verwendet. Die Grenzwerte variieren in Einheit und Größe je nach verwendetem Testverfahren, Gerät und Labor, weshalb es im klinischen Alltag noch kaum genutzt wird. In den Onkopedia Leitlinien wird für den Aviv Front-face-Hämatofluorometer ein ZPP/H Grenzwert von  $> 40 \mu\text{mol/mol}$  Häm zum Screening einer eisendefizitären Erythropoese empfohlen (79).

Kanuri et al. konnten in Ihrer Studie den Stellenwert der ZPP/H-Bestimmung als POCT (Point-of-Care-Testing) mittels Hämatofluorometer in Ländern mit geringem bis mittlerem Einkommen in der Diagnostik für eine Eisenmangelanämie aufzeigen. Das einfach anzuwendende Messverfahren ermöglicht einen breitflächigen Einsatz und ist beispielsweise im Vergleich zur Hepcidin-Bestimmung kostengünstiger. Dabei wurde der Grenzwert für die Detektion einer Eisenmangelanämie von ZPP/H  $> 90 \mu\text{mol/mol}$  Häm für Kinder mit einer Spezifität und Sensitivität von 96 % und 81 % empfohlen. Für Frauen wurde ein höherer Cut-off von ZPP/H  $> 107 \mu\text{mol/mol}$  Häm mit einer Spezifität von 93 % und einer Sensitivität von 73 % festgelegt (107).

### Hepcidin

Die Hepcidin Messung erfolgt grundsätzlich entweder massenspektrometrisch oder mittels Immunoassay-Verfahren. Die Bestimmung von Hepcidin ist in den meisten klinischen Labors noch nicht etabliert und bis dato noch hauptsächlich von akademischem Interesse (108,109). Eine fehlende Standardisierung der unterschiedlichen Messmethoden erschweren den internationalen Vergleich (110). Bemühungen dahingehend wurden unternommen (111,112). Die Studie von Diepeveen et al. weist hauptsächlich auf das Problem der uneinheitlichen Kalibrierung der Geräte hin und bietet diesbezüglich Lösungsvorschläge (112). Hepcidin ist bei Eisenmangel im Serum kaum bis nicht nachweisbar und scheint stark mit dem Serum-Ferritin zu korrelieren (113). Die relativ kurze Reaktionszeit von wenigen Stunden auf Änderungen des Eisenbedarfs und/oder Entzündungen sorgt für ein dynamisches Verhalten des Hepcidin-Spiegels (109). Aufgrund der

fehlenden Messstandards und Verfügbarkeit hat es aktuell in der primären klinischen Diagnostik eines Eisenmangels jedoch kaum eine Bedeutung. In der Diagnose eines IRIDA-Syndroms zeigt sich Hepcidin trotz Eisenmangelanämie normal bis erhöht und ist wichtig für die Diagnosestellung. Bei laborchemischer Bestimmbarkeit unter Berücksichtigung der methodenabhängigen Normwerte ist Hepcidin hilfreich zur Unterscheidung eines absoluten von einem funktionellen Eisenmangel. Dabei kommt es bei absolutem Eisenmangel zur Senkung und bei funktionellem Mangel zum Anstieg von Hepcidin. Besondere Aussichten bietet die Hepcidin-Bestimmung in der Identifizierung eines zusätzlich absoluten Eisenmangels bei bestehender Anämie bei Entzündung. Studien zeigen, dass beim gleichzeitigen Vorliegen eines absoluten Eisenmangels und einer chronischen Erkrankung/Entzündung die hemmende Wirkung auf die Hepcidinsynthese überwiegt (94,97). Somit deuten erhöhte Entzündungsparameter, pathologische Eisenmangel Stadium II-Parameter, in Kombination mit einer Abnahme des Hepcidins auf ein gleichzeitiges Vorliegen einer AI und eines Eisenmangels hin (79). Insbesondere bei Kindern sollten altersspezifische Schwankungen des Serum-Hepcidins berücksichtigt werden (114). Bei Frauen im gebärfähigem Alter zeigen sich niedrigere Hepcidin-Werte im Vergleich zu postmenopausalen Frauen (115). Potentielle Anwendungen der Hepcidin-Bestimmung bestehen in der Unterstützung zur Einschätzung des Erkrankungsrisikos von Morbus Alzheimer, welches mit einem erhöhten Hepcidin-Spiegel zu korrelieren scheint (116). Auch in der Intensivmedizin könnte die Hepcidin-Bestimmung einen zusätzlichen Benefit im Hinblick auf die Diagnostik und Kontrolle der Therapiewirksamkeit eines septischen Schocks sein. Dies lässt sich insbesondere auf den schnellen Anstieg der Hepcidin-Serum-Konzentration bei septischem Geschehen, sowie dessen rasches Absinken nach therapeutischem Ansprechen zurückführen (117). Diese Erkenntnisse betonen die Wichtigkeit der Etablierung internationaler, altersspezifischer Standards in der Messung des Hepcidins als wertvollen Parameter des Eisenstoffwechsels. Nicht zuletzt aufgrund der Wechselwirkung zwischen Hepcidin und zahlreichen Stoffwechselforgängen des menschlichen Körpers bei Gesundheit sowie Krankheit (109).

#### 3.4.4.3 Diagnose Eisenmangel; Basis- und Zusatzdiagnostik der ätiologischen Klärung

Wird im Rahmen der Interpretation eines Laborbefundes ein Eisenmangel diagnostiziert, muss dieser hinsichtlich seiner Ursache abgeklärt werden. Dies betrifft v.a. Fälle, in denen bei der Anamneseerhebung und klinischen Untersuchung kein offensichtliches Korrelat gefunden wurde, welches die laborchemischen Veränderungen erklären würde.

Klinisch relevant ist unter diesem Aspekt primär die Abklärung einer Blutung, der weitverbreitetsten Ursache eines Eisenmangels in den entwickelten Industrieländern. Ohne adäquater Diagnostik bleibt die Ursache des Eisenmangels häufig unentdeckt bzw. kann bei multifaktorieller Genese eine prognostisch ungünstige Pathologie übersehen werden. Bei einem neu diagnostizierten Eisenmangel ohne offensichtlicher Blutung sollte deshalb, bis zum Bewies des Gegenteiles, von einem unbekanntem Blutverlust ausgegangen werden (79).

Bis zu einem Drittel aller Frauen im gebärfähigem Alter sind von starken Menstruationsblutungen betroffen (118). Die Hypermenorrhö wurde definiert als ein totaler Blutverlust von > 80 mL im Rahmen einer Zyklusblutung (119). Das National Institute for Health and Care Excellence empfiehlt in der Beurteilung einer verstärkten Menstruationsblutung den Fokus auf die damit verbundene Beeinflussung der Lebensqualität der Patientinnen zu legen. Alle Bereiche der Lebensqualität sollten beleuchtet und ernst genommen, sowie gegebenenfalls weitführende gynäkologische Diagnostik angefordert werden (120). Gerinnungsstörungen, wie das Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, sind in ca. 16 % für eine verstärkte Menstruationsblutung verantwortlich. Aus diesem Grund sollten diese bei Verdacht abgeklärt werden (94).

Als klinische Hilfestellung zur besseren Objektivierung des Ausmaßes der Monatsblutung dient der Pictorial Blood Assessment Chart (121).

Bei jungen Frauen tritt eine Eisenmangelanämie besonders häufig auf und ist in den allermeisten Fällen auf die Zyklusblutung, Schwangerschaft und die Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen (4).

Die Erhebung des Eisenstatus und die konsequente Therapie eines Eisendefizits bei Patientinnen mit Menstruationsbeschwerden auch ohne nachgewiesener Anämie ist klinisch äußerst relevant (118,122).

Häufige Ursachen eines Eisenmangels, insbesondere bei Männern und postmenopausalen Frauen sind chronisch okkulte Blutungen des Magen-Darm-Trakts, welche beispielsweise neben einer Refluxösophagitis auch bei malignen Prozessen auftreten können. Eine rasche Diagnose ist in solchen Fällen für die Prognose von höchster Bedeutung (79).

Initial sollte bei unklarer Ätiologie des Eisenmangels mittels Hämoccult der Stuhl, sowie mittels Harnstreifen der Urin auf okkultes Blut getestet werden. In der primären Beurteilung der ableitenden Harnwege auf Blutungsquellen bei unspezifischen Symptomen reicht eine Harnanalyse oder eine Harnmikroskopie aus (4).

Sowohl die amerikanischen als auch die britischen Leitlinien der Gastroenterologie empfehlen bei neu diagnostiziertem, asymptomatischem Eisenmangel mit oder ohne Anämie, zum Ausschluss einer gastrointestinalen Blutung, primär eine bidirektionale Endoskopie durchzuführen. Diese sollte unabhängig vom Ergebnis des Hämoccult-Tests und der durchgeführten Serologie stattfinden (4,96). Liegen Kontraindikationen vor sollte alternativ eine CT-Kolonographie erfolgen (4). Ausgenommen sind dabei prämenopausale, insbesondere junge Frauen mit offensichtlichen Korrelaten zur Eisenmangelanämie und geringem Risiko eine maligne gastrointestinale Erkrankung zu entwickeln (96). Aufgrund der Seltenheit der Diagnose einer IDA bei jungen Männer, sollte das weitere Vorgehen dem der älteren Risikogruppen entsprechen (4).

Die Risikoeinschätzung eines GI-Malignoms nach diagnostizierter IDA kann mittels den Variablen Alter, Geschlecht, Hb-Konzentration und dem MCV erfolgen. Diese Prädiktoren sollten bei allgemeinen Risikoüberlegungen miteinbezogen werden (4).

Die Britischen Guidelines der Gastroenterologie empfehlen außerdem nach Diagnosesicherung eines Eisenmangels ein serologisches oder bei bereits geplanter Endoskopie ein histologisches Screening auf Zöliakie durchzuführen, da ca. in 3-5 % der Fälle ein Zusammenhang zwischen IDA und Zöliakie besteht und das Risiko bei Zöliakie für gastrointestinale Malignome erhöht ist (4).

Im Rahmen einer österreichischen Studie von Kulnigg-Dabsch et al. konnte nach diagnostiziertem Eisenmangel ein Standard-Screening auf Anti-Parietalzellen-Antikörper, insbesondere bei prämenopausalen Frauen, empfohlen werden (123). Diese Empfehlung wurde auch in das österreichische State of the Art Update des Eisenmangels von 2021 aufgenommen und sollte Zusammen mit der Zöliakie-Serologie erfolgen (100) .

Eine routinemäßige Entnahme einer Biopsie zur Abklärung einer atrophischen Gastritis wird nach aktuellen amerikanischen Leitlinien nicht empfohlen. Jedoch sollte bei weiterhin unklarer Ursache nach durchgeführter Endoskopie, ein nicht invasiver Test zur Abklärung einer Helicobacter pylori Infektion und gegebenenfalls eine Eradikation erfolgen (96).

Lässt sich des Weiteren keine Ursache finden, sollte der Eisenmangel adäquat therapiert werden. Kommt es im Verlauf erneut zum Auftreten eines Eisendefizites, sollte eine Kapselendoskopie zum Ausschluss einer Dünndarmblutung stattfinden. Besitzt das Vorliegen einer Dünndarmblutung unmittelbare therapeutische Relevanz, wie beispielsweise in der Evaluation einer gerinnungshemmenden Therapie, sollte die Kapselendoskopie jedoch unmittelbar erfolgen (96).

Zudem bietet sich die Sonographie als wertvolle Basisdiagnostik zur Detektion von Blutungsquellen an. Weitere Blutungsursachen wie Zahnfleisch- oder Nasenbluten, große Hämatome, Blutungen der Lunge sollten als mögliche Ursache für die Eisenverluste berücksichtigt werde. Eine eindeutige Ursachenklärung sollte weitestgehend stattfinden, allenfalls müssen trotz unklarer Ätiologie eine adäquate Eisensubstitutionstherapie gewählt werden und regelmäßige Kontrolluntersuchungen folgen (79,80).

## 3.5 Eisentherapie

Das Therapieziel bei Eisenmangel ist eine längerfristige Anreicherung der Eisenspeicher, um eine adäquat funktionierende Erythropoese zu ermöglichen und einer Anämie entgegenzuwirken bzw. diese zu beseitigen. Demnach sollte eine Verbesserung von eisendefizitären Symptomen und der Lebensqualität angestrebt werden. Die Elimination von Ursachen und eisenmangelbegünstigenden Umständen, sowie die medikamentöse Substitution mittels Eisenpräparaten dienen als Hauptansätze in der Therapie eines Eisenmangels (79). Bei stark ausgeprägter Anämie kommt auch, neben der oralen und intravenösen Eisengabe, die Transfusion von Blutkonserven zum Einsatz, um eine lebensbedrohlich erniedrigte Hämoglobinkonzentration anzuheben, sowie einer hämodynamischen Instabilität und schweren Anämie-Symptomen entgegenzuwirken (124).

Die Ursachen eines Eisenmangels sind im Kapitel „3.4.1 Ursachen der absoluten Eisenunterversorgung“ dargestellt. Die Speicher des Gesamtkörpereisens sind direkt mit der individuellen Lebensqualität verknüpft, weshalb eine Füllung der Eisenspeicher bei Mangelzuständen unabhängig von der Ursache mit einer Zunahme der Lebensqualität in Verbindung steht. Außerdem korreliert ein normaler Eisenstatus mit einer Verbesserung der Morbidität, einer günstigeren Prognose von chronischen Erkrankungen und mit vorteilhaften Resultaten einer Schwangerschaft für die Mutter und das Neugeborene (124). In diesem Kapitel liegt der Fokus auf den wichtigsten Aspekten der medikamentösen Eisenmangeltherapie nach aktueller Literatur.

### 3.5.1 Orale Substitution

#### 3.5.1.1 Indikation

Die orale Eisengabe gilt immer noch aufgrund seiner breitflächigen Verfügbarkeit, der geringen Kosten und der Sicherheit in der Anwendung als Standardtherapie eines absoluten Eisenmangels (4,78).

Ab dem Stadium der eisendefizitären Erythropoese sollte nach erfolgter laborchemischer Bestätigung grundsätzlich immer eine medikamentöse Eisensubstitution angestrebt werden (79). Die Ursachenklärung sollte dabei parallel zum Therapiebeginn stattfinden und diesen nicht verzögern (4). Ausgenommen ist der Vorbereitungszeitraum auf eine Koloskopie. Dabei sollte die orale

Eisensubstitution pausiert werden bzw. bei geplanter Koloskopie innerhalb der folgenden zwei Wochen nach Diagnosestellung der Darmspiegelung angeschlossen werden. Grund dafür ist eine häufige Verhärtung des Stuhls nach Eiseneinnahme, die zu ungünstigen Untersuchungsbedingungen führt (4).

Im Stadium I eines Eisenmangels ist die medikamentöse Gabe von Eisen bei Schwangeren, dialysepflichtigen Patient\*innen, Hochleistungssportler\*innen und Betroffenen mit bereits therapierter Eisenmangelanämie, welche erneut einen Speichereisenmangel entwickelt haben, indiziert. Besteht bei Frauen ein Kinderwunsch, sollten die Eisenspeicher auf Serum-FT-Werten  $> 50 \mu\text{g/L}$  gefüllt werden (79).

Bleibt die Ursache des Eisenmangels trotz durchgeführter Basisdiagnostik unklar, sollte die begonnene Substitutionstherapie fortgesetzt werden und eine Kontrolle der Therapiewirksamkeit nach etwa vier Wochen erfolgen. Bei besonders ausgeprägtem Mangel sollte eine Kontrolle bereits früher erfolgen. Nach weiteren drei Monaten sollten bei bestehenden pathologischen Eisenparametern weitere Abklärungen auf seltene Ursachen des Eisenmangels, wie beispielsweise die Kapselendoskopie zum Ausschluss einer Dünndarmblutung, eingeleitet werden (100).

#### 3.5.1.2 Auswahl zugelassener Eisen-Präparate in Österreich

Es befinden sich zahlreiche Eisenpräparate im österreichischen Handel, die sich hauptsächlich in der Zusammensetzung der Zusatzstoffe unterscheiden. Für die orale Eisentherapie sind v.a. herkömmliche zweiwertige Eisen-Salz-Präparate in Verwendung, wie beispielsweise das Eisen(II)-Sulfat. Das Hinzufügen von Aminosäuren wie Glycin erhöht die orale Bioverfügbarkeit von zweiwertigem Eisen. Andere Salze, wie z. B. Gluconat und Fumarat sind auch als Eisen(II)-Präparate erhältlich (100). In der Medizin verwendete, gängige orale Eisenpräparate in Österreich werden in Tabelle 3 dargestellt.

TABELLE 3: AUSWAHL AKTUELL IN ÖSTERREICH ZUGELASSENER ORALER EISENPRÄPARATE (100).

Handelsname	Inhaltsstoff	elementares Eisen	Dosierung
Aktiferrin®	Eisen(II)-Sulfat	34 mg	2–3 x tgl
Ferretab® und Ferretab® comp	Eisen(II)-Fumarat	100 mg	1(–2) x tgl
Ferro - Gradumet®	Eisen(II)-Sulfat	105 mg	1(–2) x tgl
Ferrograd Fol	Eisen(II)-Sulfat	105 mg	1 x tgl
FerrumAcino 100 mg®	Eisen(II)-Sulfat	100 mg	1(–2 oder 3) x tgl
Lösferron forte®	Eisen(II)-Gluconat	80,5 mg	1(–2 oder 3) x tgl
Tardyferon 80 mg Retardtabletten	Eisen(II)-Sulfat	80 mg	1(–2) x tgl
Feraccru®	Eisen(III)-Maltol	30 mg	2 x tgl
OLEOVital® Eisen Forte*	Eisen(III)-Pyrophosphat	30 mg	1 x tgl
OLEOVital® Eisen Femina*	Eisen(III)-Pyrophosphat	21 mg	1 x tgl

*Legende: \*OLEOVital® Eisen ist in Österreich nicht als Arzneimittel, sondern als Nahrungsergänzungsmittel frei verfügbar, aber auch nicht erstattungsfähig (100).*

Als Erstlinientherapie des Eisenmangels empfehlen die britischen Leitlinien der Gesellschaft für Gastroenterologie, als auch die deutschen Onkopedia-Leitlinien grundsätzlich die Verwendung von zweiwertigem Eisen-Sulfat, -Fumarat oder -Gluconat (4,79).

Wirkstoffe mit einer modifizierten Eisen-Freisetzung werden von den Leitlinien nicht empfohlen (4). Eine wesentliche Beeinflussung der gastrointestinalen Nebenwirkungen von Eisen-Sulfat-Präparaten mit modifizierter Freisetzung gelten nach Tolkien et al. als nicht bestätigt (125).

#### Neue dreiwertige Eisen-Präparate

Das Eisen(III)-Natrium-Ethylen-Diamin-Tetraacetat, auch Natrium-Eisen-EDTA genannt, wurde in einer Studie mit dem zweiwertigen Eisen-Sulfat in der Behandlung von Eisenmangelanämien bei Schwangeren verglichen. Dabei konnte

mit nahezu der halben Dosis an elementarem Eisen ein schnellerer Hb-Anstieg, sowohl nach dem ersten Monat (Hb-Anstieg: 1,28 g/dL vs. 1 g/dL), als auch dem zweiten Monat (Hb-Anstieg: 2,11 g/dL vs. 1,58 g/dL) festgestellt werden. Außerdem zeigte sich bei der Einnahme von Natrium-Eisen-EDTA eine signifikante Abnahme von Nebenwirkungen (126). Im Vereinigtem Königreich ist das Natrium-Eisen-EDTA als Sirup erhältlich, in Österreich ist es im Handel hingegen noch nicht verfügbar (124). Weitere Studien bezüglich der Effizienz und Sicherheit werden benötigt.

Das Eisen(III)-Maltol ist in Österreich als Feraccru® erhältlich und soll, aufgrund seiner Fähigkeit Eisen im Darmlumen besser binden und kontrollierter abgeben zu können, die Bildung von freiem schädlichen Eisen reduzieren. Dies geschieht bei angeblich gleichzeitiger Erhöhung der Resorption von Eisen in die Darmschleimhaut und ermöglicht somit eine bessere Bioverfügbarkeit bei weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen. Bemerkenswert ist der deutlich höhere Preis im Vergleich zu den herkömmlichen Eisen(II)-Präparaten. Studien bezüglich der Anwendung von Eisen(III)-Maltol beschränken sich hauptsächlich auf Gruppen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) (79). In einer Langzeitstudie konnte die Effektivität von Eisen(III)-Maltol bei CED-Patient\*innen aufgezeigt werden (127). Empfohlen wird eine tägliche Einnahme von zwei Kapseln Eisen(III)-Maltol auf nüchternem Magen, jeweils eine morgens und eine abends (79). Im Vergleich zur i.v. Gabe von Eisen-Carboxymaltose konnte das Eisen(III)-Maltol in der Steigerung des Hb-Wertes und der Verträglichkeit keinen wesentlichen Benefit erzielen (128). Dennoch gilt Eisen(III)-Maltol als wichtige Alternative bei Unverträglichkeit der herkömmlichen oralen Eisenpräparate, da es im Vergleich zu intravenösen Eisenformulierungen günstiger ist und ein geringeres Risikoprofil aufweist (124).

Ein weiteres neueres Präparat in der oralen Eisensubstitution ist das sucrosomale Eisen(III)-Pyrophosphat. Die Funktion des in Italien entwickelten Sucrosomial®-Eisen basiert auf einer doppelschichtigen Phospho-Lipidmembran, welche das dreiwertige Eisen-Pyrophosphat einhüllt und in eine Sucrose-Ester-Matrix einbettet. Diese Zusammensetzung sorgt für eine vesikulär vermittelte Aufnahme in die Darmschleimhaut und vermeidet dadurch die Freisetzung von freiem Eisen im Darmlumen. Das Produkt verspricht eine bessere Bioverfügbarkeit bei geringeren

Nebenwirkungen auf den Magen-Darmtrakt (129). Außerdem wird das Sucrosomial®-Eisen unabhängig von den zugenommenen Mahlzeiten im Darm resorbiert und kann somit die Anwendung für die Betroffenen erleichtern. In einem Vergleich mit einer i.v. Eisen-Glukonat-Therapie bei Eisenmangelanämie nach gastrointestinaler oder gynäkologischer Blutung, zeigte die orale Verwendung von Sucrosomial®-Eisen in der Effektivität der Normalisierung des Hb-Wertes ähnlich gute Resultate wie die intravenöse Gabe von Eisen-Glukonat (130). Sucrosomial®-Eisen gilt als Alternative für Patient\*innen, welche die herkömmlichen oralen und intravenösen Eisenpräparate schlecht vertragen, um die Infusions-Risiken vermeiden und die Adhärenz, sowie im weiteren Sinne die Lebensqualität der Betroffenen verbessern zu können (131,132).

### 3.5.1.3 Anwendung

#### Dosis

Die schlechte orale Bioverfügbarkeit von Eisenpräparaten muss in der Dosierung berücksichtigt werden, wobei sich diese immer auf den elementaren Eisengehalt bezieht (133). Die Startdosis beträgt für die in Tabelle 3 aufgelisteten Präparate meist zwischen 34,5-105 mg elementarem zweiwertigem Eisen einmalig pro Tag (100). Von den traditionellen Empfehlungen einer täglichen Eisensubstitutionsdosis von 100-200 mg elementarem Eisen wird aufgrund der geringeren Effizienz und der schlechteren Toleranz abgeraten (78).

Um eine möglichst hohe relative Eisenresorption mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu erzielen, kann nach aktueller Literatur entweder eine tägliche Dosis zwischen 40-60 mg elementarem Eisen oder eine etwas höhere Dosis zwischen 80-100 mg, die nur jeden zweiten Tag eingenommen wird, empfohlen werden. Ein Aufteilen bzw. eine Steigerung der Dosis durch die Einnahme einer zweiten Eisentablette am selben Tag sollte aufgrund der relativen Ineffizienz bei verstärkten Nebenwirkungen vermieden werden (124,134,135).

Bezogen auf den Anteil von oral zugeführtem Eisen, welcher intestinal absorbiert wird, scheint die Eisensubstitution bei einer Dosierung zwischen 40-80 mg elementarem Eisen und einem Intervall von 48 h am effektivsten zu sein (135). Dieser nachhaltige Therapieansatz mit geringeren Nebenwirkungen wird v.a. bei

milder Symptomatik ohne Anämie mit geringer Dringlichkeit eines möglichst raschen Auffüllens der Eisenspeicher empfohlen (133).

Die absolute Eisenresorption kann dennoch mit einer Erhöhung der Tagesdosis gesteigert werden. Allerdings korreliert dies mit einer Inkaufnahme vermehrter Nebenwirkungen. Dies steht wiederum mit einer Abnahme der Adhärenz in Verbindung. Eine höhere Startdosis bzw. Dosissteigerung sollte bei stark ausgeprägten Eisenmangelzuständen dennoch erwogen werden. Eine Dosis von 105 mg elementarem Eisen täglich sollte jedoch aufgrund der beschränkten Bioverfügbarkeit und der verstärkten Nebenwirkungen nicht überschritten werden (133,136).

#### Zeitpunkt und Frequenz der Einnahme

Die oralen Eisenpräparate sollten auf nüchternem Magen mit einem Abstand von etwa einer Stunde, zumindest aber 30 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen. Des Weiteren kann Eisen auch nach einer Mahlzeit substituiert werden. Dies kann eventuell zu einer Verbesserung der Verträglichkeit führen (79,100).

Der optimale Abstand zwischen einer Mahlzeit und der Eiseneinnahme ist nicht genau geklärt. Das Einhalten eines Zeitrahmens von mindestens einer Stunde zwischen der Einnahme einer eisenhaltigen Mahlzeit bzw. einer oralen Eisentablette und dem Teekonsum führt zu einer verbesserten Nicht-Häm Eisenresorption und gilt nach Möglichkeit einzuhalten (137). Demnach sollte bei oraler Eisensubstitution mindesten 1 h Abstand zur letzten Nahrungseinnahme eingehalten werden.

Der Abstand zwischen der Mahlzeit und der Eiseneinnahme ist aufgrund der Hecidin-induzierten Hemmung der enteralen Eisenresorption und den inhibitorischen Effekten vieler Nahrungsbestandteile auf die Eisenaufnahme besonders wichtig, um eine effiziente Aufnahme zu gewährleisten (79).

Nach oraler Eisensubstitution bei Frauen mit Eisenmangel ohne Anämie konnten nach 24 h erhöhte Hecidin-Spiegel nachgewiesen werden. Während dieses Zeitraums zeigte sich eine Reduktion der Eisenaufnahme um etwa 35-45 %. Bei einer Dosis von  $\geq 60$  mg elementarem Eisen täglich scheint ein 48 h Abstand zur nächsten Eisengabe ein Absinken des Plasma-Hecidins in dessen Ausgangskonzentration zu ermöglichen und die Fraktion an absorbiertem Eisen zu

erhöhen. Insbesondere konnte ein limitierender Effekt einer Zweitgabe am selben Tag von herkömmlichen Eisenpräparaten aufgezeigt werden (135).

Die Vorzüge einer täglichen Eiseneinnahme bestehen vor allem in einem schnelleren Anstieg der Hb-Konzentration, auch wenn nach langfristiger Gabe der Hb-Wert bei intermittierender Einnahme nach Erreichen derselben Gesamtdosis ebenso effektiv ansteigt. Die intermittierende Eisengabe stellt auch während der Schwangerschaft eine wichtige Option dar und kann die Adhärenz wesentlich verbessern (138,139).

Die essenzielle Rolle von Vitamin C auf die enterale Eisenresorption im Rahmen einer Substitutionstherapie bei Eisenmangelanämie scheint überschätzt worden zu sein. In einer randomisierten Studie von Nianyi et al. konnte keine Verbesserung der Eisenresorption und folglich des Hb-Anstiegs bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin C haltigen Getränken und oralen Eisenpräparaten nachgewiesen werden (140). Diese Empfehlung wurde deshalb auch teilweise aus Leitlinien gestrichen (4).

#### Dauer und Kontrolle

Die Dauer einer oralen Eisensubstitution beträgt normalerweise mindestens ein Monat, wobei die meisten Substitutionstherapien über einen längeren Zeitraum verlaufen, um die Speicher ausreichend füllen zu können (100). Bestand eine Eisenmangelanämie, wird nach Normalisierung der Hämoglobinkonzentration ein Fortsetzen der oralen Eisensubstitution für mindestens drei Monate empfohlen. Eine Kontrolle des Eisenstatus sollte nach etwa einem Monat ab Therapiebeginn erfolgen, um das Ansprechen sicherzustellen und die Therapie allenfalls zu evaluieren (79).

Bei alternierender Eiseneinnahme jeden zweiten Tag sollte eine Kontrolle der Parameter nach etwa vier Wochen erfolgen. Dabei sollte bei diesem Therapieschema ein Anstieg des Hb  $\geq 20$  g/L oder ein Erreichen des Normbereiches als ein adäquates Ansprechen gewertet werden (141,142).

Eisen(III)-Präparate zählen zu den neueren Alternativen in der oralen Eisensubstitutionstherapie und scheinen mit einer teils besseren Verträglichkeit gegenüber den zweiwertigen Präparaten zu überzeugen (100).

Bei nahezu zwei Drittel der Patient\*innen mit einer Eisenmangelanämie stieg nach den ersten zwei Wochen einer oralen Eisentherapie mit zweiwertigen Eisenpräparaten der Hb-Wert um  $\geq 10$  g/L an (142).

Ein ausbleibender Anstieg der Eisenspeicher und des Hb-Wertes während einer oralen Eisensubstitutionstherapie kann mehrere Gründe haben. Neben Malassimilationsstörungen, unerkannter Blutungsursache, systemischen Erkrankungen, schlechter Therapie-Adhärenz, kann auch eine hämatologische Erkrankung, eine Hämolyse oder ein zusätzlicher Mangel an Vitamin B12 und/oder Folsäure ursächlich sein (4). Ein Umstieg auf eine intravenöse Eisengabe ist bei einem Hb-Anstieg von weniger als 10 g/L nach zwei Wochen täglicher oraler Eisengabe zu empfehlen (143).

#### 3.5.1.4 Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen

Im Rahmen einer oralen Eisensubstitutionstherapie kann es zur Schwarzfärbung des Stuhls und, bei Auflösungen der Tablette im Mund ebenso zur Verfärbung der Zunge kommen. Fehlinterpretationen in der klinischen Untersuchung, beispielsweise eines Teerstuhls, sind durch explizites Fragen nach Einnahme von Eisenpräparaten zu vermeiden. Außerdem sind orale Eisenpräparate röntgendicht und können bei der Befundung Gallen- oder Nierensteinen ähneln. Die Gefahr einer Überdosierung besteht vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen, wie auch angesichts suizidaler oder versehentlicher Einnahme von hohen Dosen. Bei Betroffenen unter oraler Langzeitsubstitutionstherapie mit chronischen Lebererkrankungen, Alkoholabusus oder Pathologien, die zur Eisenüberladung führen, muss hauptsächlich ein Eisenüberangebot vermieden werden. Deferoxamin gilt als Antidot bei einer Eisenintoxikation, wobei eine zusätzliche Gabe von Natriumcarbonat zur Eisenkomplexbildung empfohlen wird (80).

Bis zu 50 % der Patient\*innen unter oraler Eisensubstitution klagen über gastrointestinale Beschwerden, welche oft die Therapie limitieren (144). Magenschmerzen, Blähungen, Obstipation, Übelkeit und seltener Diarrhö wenige Stunden nach oraler Eisensubstitution sind sehr häufig und stellen für viele Patient\*innen ein Adhärenz-Problem dar (125,145). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen von oralen Eisenpräparaten lassen sich weitestgehend auf die nicht resorbierten Eisenanteile im Darmlumen mit Radikalbildung,

Entzündungsreaktionen und einer Veränderung der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms zurückführen (146–148).

Eine genaue Aufklärung ist besonders wichtig, da sich die Beschwerden innerhalb einer Woche nach Einnahmebeginn oder bei Therapieadaptation verringern bzw. zurückbilden können. Kommt es hingegen zur Persistenz der Beschwerden, kann eine Einnahme vor dem zu Bette gehen ausprobiert werden (79).

Des Weiteren kann eine zeitgleiche Einnahme zur Mahlzeit versucht werden. Dabei ist mit einer wesentlichen Abnahme der Bioverfügbarkeit von bis zu 75 % zu rechnen (149).

Laut aktuellen Studien kommt es bei einer Beschränkung der Eisenpräparate-Zufuhr auf jeden zweiten Tag zu einer relativen Besserung der enteralen Eisenaufnahme, da der Hepcidin-Spiegel 48 h zum vollständigen Absinken nach Eisenpräparate-Zufuhr benötigt. Einnahmen, die jeden zweiten Tag erfolgten, führten bei steigender relativer Eisenresorption auch oft zu geringen Nebenwirkungen. Deshalb gilt das intermittierende Einnahmeschema als wichtige Option bei Unverträglichkeit, welches sich in der Effizienz als vielversprechend erweist (134,141,150).

Eine signifikante Reduktion von Übelkeit in Zusammenhang mit der Eiseneinnahme konnte durch eine einmalig erhöhte Eisenzufuhr von 120 mg alle zwei Tage im Vergleich zu einer täglichen Einnahme von zweimal 60 mg erreicht werden. Die Therapiedauer hat sich verlängert, jedoch kam es nach dem Erreichen derselben Gesamtdosis zu einem vergleichbar effizienten Therapieansprechen (150).

Ein Wechsel auf ein anderes zweiwertiges Eisenpräparat bei persistierender Unverträglichkeit ist nicht evidenzbasiert, wird dennoch von Leitlinien empfohlen (4,79). Möglichkeiten zur Verringerung von Nebenwirkungen, neben dem Wechsel des Therapieschemas, sind die Gabe von dreiwertigen Eisenpräparaten oder die Umstellung auf eine i.v. Eisen-Applikation. Beide Optionen sind mit erhöhten Produktkosten verbunden. Die Gesamtkosten und ein mögliches Ersparnis auf lange Sicht in der Verwendung von i.v. Eisenprodukten werden im entsprechenden Kapitel diskutiert. Die Wahl der besten Alternative muss individuell getroffen werden (4).

### 3.5.1.5 Vor und Nachteile

Es konnte eine signifikante Verringerung von NTBI-Bildung bei der Einnahme von Eisen-Polymaltose und Na-Fe-EDTA im Vergleich zu Eisen(II)-Sulfat festgestellt werden (151,152). Jedoch wurde in einer Studie von Powers et al. ein signifikant wirksamerer Hb-Anstieg bei der Verwendung von Eisen(II)-Sulfat im Vergleich zu den Eisen-Polysaccharose-Komplexen bei Kindern mit Eisenmangelanämie nachgewiesen. Eisen(II)-Sulfat-Präparate sollten deshalb den Eisen-Polysaccharose-Komplexen bevorzugt werden (153). Im Vergleich von Natrium-Eisen-EDTA und Eisen(II)-Sulfat hingegen zeigte sich eine effektivere Korrektur des Hb-Wertes bei geringeren Nebenwirkungen (126).

Die dreiwertigen Eisenpräparate scheinen bei ausreichender Effektivität eine bessere Verträglichkeit als die herkömmlichen zweiwertigen Eisenformulierungen aufzuweisen. Der größere Erfahrungswert mit zweiwertigen Eisenpräparaten, insbesondere in der Effektivität des Hb-Anstiegs, zusammen mit den neueren Kenntnissen einer adäquateren Dosierung und alternativer Therapieschemata zur Reduktion von Unverträglichkeitsreaktionen, sprechen für deren primären Verwendung in der oralen Therapie eines Eisenmangels. Nicht zuletzt spricht auch der etwa 7–9-mal günstigere Preis von Eisen(II)-Präparaten im Vergleich zu den Eisen(III)-Präparaten für die Verwendung von Eisensalzen als First-Line Medikamente. Weitere Studien, welche die Effektivität und Gesamtkosten der Therapien über einen längeren Zeitraum von zwei- und dreiwertigen oralen Eisenpräparaten vergleichen, werden benötigt, um fundierte Therapieempfehlungen zu ermöglichen. Die größte Chance der dreiwertigen Eisenformulierungen liegt in einer deutlichen Verbesserung der Adhärenz. Eine Zunahme an Lebensqualität und langfristige Ersparnisse im Gesundheitswesen könnten dadurch erzielt werden (154).

### 3.5.2 Intravenöse Substitution

Ein großer Vorteil der i.v. Substitution von Eisen ist ein rascherer Anstieg der Hb-Konzentration und eine Verbesserung der Adhärenz. Durch das Umgehen des Gastrointestinaltrakts mittels Infusionsgabe über die Vene entfallen die häufig limitierenden gastrointestinalen Nebenwirkungen der oralen Eisensubstitutionstherapie (124). Im Gegenzug birgt diese Applikationsart u.a. das

Risiko einer allergischen Reaktion. Durch die Verwendung neuerer Eisenformulierungen konnte die i.v. Eisengabe jedoch wesentlich an Sicherheit dazugewinnen und die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock konnte stark reduziert werden (79). Die Verwendung von Eiseninfusionen wird deshalb zunehmend beliebter (124).

#### 3.5.2.1 Indikation

Ein Wechsel von orale auf parenterale Eisenpräparate bzw. eine i.v. Eisensubstitution sollte in folgenden Situationen erwogen werden (78):

- Bei erhöhter Dringlichkeit einer schnellen Korrektur des Hämoglobins/der Eisenparameter (z.B. im zweiten/dritten Semester einer Schwangerschaft)
- Chronische Blutungen, die nicht ausreichend mittels oraler Eisenpräparate kompensiert werden können
- Bei nicht akzeptierbaren Nebenwirkungen und/oder Problemen mit der Adhärenz im Rahmen einer oralen Eisentherapie
- Bei Assimilation oder anatomischen Anomalien, die die Resorption von oral zugeführtem Eisen im Darm verhindern
- Bei IRIDA-Syndrom
- Bestehen zeitgleich eine Entzündung oder chronische Erkrankungen und ein Eisenmangel, kann nach oraler Eiseneinnahme aufgrund des erhöhten Hepcidins meist keine ausreichende Resorption stattfinden. Beispiele für eine primäre Indikation einer i.v. Eisengabe im Rahmen chronischer Erkrankungen sind (78):
  - Herzinsuffizienz mit Eisenmangel (155)
  - Patient\*innen, die unter einem Tumorleiden eine Anämie entwickeln, v.a. dann, wenn sie mittels Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) behandelt werden (79)

#### 3.5.2.2 Zugelassene i.v. Eisenkomplexe in Österreich

Neue Eisen-Präparate auf dem Gebiet der i.v. Eisensubstitutionstherapie bestehen aus Nanopartikeln, die wiederum aus Eisen(III)-Hydroxidoxid und Kohlehydraten zusammengesetzt sind. Diese Nano-Formulierungen sind aufgrund des Transferrin-gebundenen Transports von Eisen im Plasma und der ausgehenden Gefahr von NTBI notwendig. Makrophagen nehmen das infundierte Eisen auf, transportieren es

zu den Eisen bedürftigen Zellen, insbesondere an Erythrozyten und geben es unter Einfluss des plasmatischen Heparidins an diese ab. Die Heparidin abhängige Aufnahme erfordert beim Vorliegen von chronischen Erkrankungen höhere Dosen an i.v. Eisen, um eine Normalisierung des Hb-Wertes zu erreichen (156).

Aufgrund des ungünstigen Risikoprofils vorwiegend in Bezug auf Anaphylaxie, wurde das früher häufig verwendete hochmolekulare Eisen-Dextran-Präparat vom Markt genommen. Der Gebrauch von niedermolekularen Dextran-Formulierungen ist in der Korrektur des Eisenhaushaltes ebenfalls effektiv und hat im Vergleich zu dessen hochmolekularen Variante ein deutlich geringeres Risiko einer allergischen Reaktion (124,157).

Eisen-Derisomaltose, -Carboxymaltose und Ferumoxytol zählen zu den neuen Präparaten in der i.v. Eisentherapie. Eine erhöhte Stabilität der Eisenpräparate durch eine Kohlenhydrathülle bietet einen besseren Schutz vor unkontrollierte Abgabe von freiem, toxischem Eisen. Dies ermöglicht eine hoch konzentrierte Eisengabe, welche bereits nach ein bis zwei Applikationen einen ausreichenden Hb-Anstieg erzielen kann. Eine niedrigere immunogene Aktivität reduziert das Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen während und nach der Verabreichung einer Eiseninfusion (158). In Tabelle 4 werden häufig verwendete intravenöse Eisenformulierungen überblicksmäßig dargestellt und deren Eigenheiten verglichen.

TABELLE 4: ÜBERBLICK VERSCHIEDENER INTRAVENÖSER EISENFORMULIERUNGEN (ABÄNDERUNG VON (156), MODIFIZIERT NACH (100,159–164)).

	<b>Eisen-Saccharose (IS)</b>	<b>Na-Eisen-Gluconat (SFG)</b>	<b>NM-Eisen-Dextran (ID)</b>	<b>Eisen-Carboxymaltose (FCM)</b>	<b>Eisen-Derisomaltose (FDI)</b>	<b>Ferumoxytol (FMX)</b>
<b>Handelsname</b>	Venofer®, Fermed®	Ferrlecit®	Cosmofer® (EU), INFeD® (US)	Ferinject® (EU), Injectafer® (US)	Monofer® (EU), Monofer-ric (US)	Rienso® (EU), Feraheme® (US)
<b>Max. Einzeldosis</b>	200 mg	125 mg	20 mg/kg	1000 mg (EMA) 750 mg (FDA)	20 mg/kg (EMA) 1000 mg (FDA)	510 mg
<b>Max. Wochendosis</b>	500 mg	nicht festgelegt	nicht festgelegt	1000 mg (EMA) 750 mg (FDA)	20 mg/kg (EMA) nicht festgelegt (FDA)	1020 mg (EMA, FDA)
<b>Mini. Infusionsdauer bei max. Dosis</b>	30 min (EMA) 15 min (FDA)	60 min (FDA)	15 min, dann 100 mg/15 min (EMA)	15 min (EMA, FDA)	15 min (< 1000 mg), 30 min (> 1000 mg) (EMA) 20 min (FDA)	15 min (EMA)
<b>Mini. Injektionsdauer bei max. Dosis</b>	10 min (EMA) 2-5 min (FDA)	10 min (FDA)	~ 20 min (EMA) > 60 min (FDA)	15 min (EMA) 7,5 min (FDA)	250 mg/min (max. 500 mg) (EMA)	15 min (FDA)
<b>Kohlenhydrat-Ligand</b>	Saccharose	Gluconat	Dextran	Carboxymaltose	Derisomaltose	Polyglucose-Sorbitol-Carboxymethyl-Ether
<b>Molekulargewicht</b>	43 kDa	37,5 kDa	103 kDa	150 kDa	150 kDa	185 kDa
<b>Plasma-Halbwertszeit</b>	6 h	~ 1 h	5–20 h	7–12 h	20 h	~15 h
<b>Hypophosphatämierisiko</b>	< 1 %	unbek.	0 %	45–75 %	0–8 %	selten
<b>Osteomalazierisiko</b>	minimal	unbek.	unbek.	Spezielles Warning	unbek.	unbek.

Legende:

Max: Maximal; Mini.: Minimal; Na: Natrium; NM: Niedermolekular; EMA: European Medicines Agency;

FDA: Food and Drug Administration; US: United States, EU; Europa

Der Vorteil eines geringeren Anaphylaxie-Risikos bei effektivem Hb-Anstieg von Eisen-Saccharose geht mit den Nachteilen einer mehrfach benötigten Applikation pro Woche einher. Der Grund dafür ist eine maximale Einzeldosis von 200 mg Eisen und eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit verglichen mit anderen Eisen-Formulierungen. Dies bringt eine verstärkte Belastung der Patient\*innen und des Gesundheitssystems mit sich (124). Eisen-Carboxymaltose ist in Bezug auf die

Effektivität in der Normalisierung des Hb-Wertes der Eisen-Saccharose überlegen (165–167).

Die Bestimmung der benötigten Dosis für Eisen-Carboxymaltose sollte, wie in Tabelle 5 aufgezeigt, nach aktuellem Hb-Wert und Körpergewicht der betroffenen Person erfolgen (168).

TABELLE 5: BESTIMMUNG DES INDIVIDUELLEN EISENBEDARFS ANHAND DES KÖRPERGEWICHTS UND HÄMOGLOBIN-SPIEGELS FÜR FERINJECT® (168).

Hb (g/dL)	< 35 kg KG	35 kg bis < 70 kg KG	KG ≥ 70 kg
< 10 g/dL	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10–< 14 g/dL	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥ 14 g/dL	500 mg	500 mg	500 mg

*Aus Ferinject®-Fachinformation von Vifor Pharma: „Die maximal zulässige Einzeldosis Ferinject für i.v. Infusionen liegt bei 20 mg Eisen/kg Körpergewicht. Eine Einzeldosis Ferinject darf 1.000 mg Eisen nicht überschreiten. Die maximal empfohlene kumulative Dosis Ferinject beträgt 1.000 mg Eisen pro Woche“ (168).*

Zu den spezifischen Nebenwirkungen von Carboxymaltose zählen insbesondere bei Mehrfachgabe in erhöhter Dosis eine renal induzierte Hypophosphatämie mit konsequenter Osteomalazie und ein damit einhergehend erhöhtes Frakturrisiko. Dies ist insbesondere bei Patient\*innen mit Knochenerkrankungen bzw. bei einem diesbezüglich erhöhtem Risiko von Relevanz (100). Eine Kontrolle des Serumphosphats ist deshalb bei Patient\*innen mit erhöhtem Risiko einer Hypophosphatämie indiziert. Bei bestehendem erniedrigtem Phosphatspiegel sollte laut Fachinformation eine Eisen-Carboxymaltose Therapie überdacht werden (168).

Eine rezente Studie empfiehlt Serumphosphat-Kontrollen nach mehrfachen Eiseninfusionen bei einer Verschlechterung von Fatigue-Symptomen, Knochenschmerzen, einer neu aufgetretenen Muskelschwäche oder Knochenfraktur. Gegebenenfalls sollte ein Wechsel auf Eisen-Formulierungen mit einem geringeren Hypophosphatämierisiko durchgeführt werden. Bei der Angabe von Knochenschmerzen im Rahmen einer i.v. Eisentherapie sollte eine Bildgebung erfolgen. Die Gefahr von schweren und/oder länger andauernden Hypophosphatämien besteht v.a. nach Eisen-Carboxymaltose-Infusionen. Auch wenn Hypophosphatämien nach Derisomaltose-Gabe aufgetreten sind, kam es im

Vergleich zur Carboxymaltose-Gabe wesentlich seltener dazu. Insbesondere traten unter Eisen-Derisomaltose keine schweren Hypophosphatämien auf. Bei etwa 5 % der Patient\*innen bestand die Hypophosphatämie nach Eiseninfusionen für sechs Monate. Die Sinnhaftigkeit einer präventiven Vitamin D Gabe vor einer Eiseninfusionstherapie, um das Hypophosphatämie- bzw. Frakturrisiko zu verringern ist nicht eindeutig erwiesen (164). Bezogen auf die Gesamtkosten zeigte sich die Verwendung von Eisen-Carboxymaltose günstiger als die Applikation von Eisen-Saccharose (169).

Eisen-Derisomaltose füllt im Vergleich zu Eisen-Saccharose die Eisenspeicher effektiver, bei gleich geringem Risiko einer Hypersensibilitätsreaktion (170).

Bezüglich der Therapiekosten konnte bei der Verwendung von Eisen-Derisomaltose im Vergleich zu Eisen-Carboxymaltose eine Ersparnis aufgezeigt werden. Dies wird insbesondere auf eine geringere Anzahl an benötigten Infusionen für eine adäquate Korrektur des Hämoglobins zurückgeführt (171,172).

### 3.5.2.3 Kontraindikationen

Eine Assoziation zwischen einer i.v. Eisengabe und dem vermehrten Auftreten von Infektionen konnte in einer Metaanalyse von Avni et al. nicht bestätigt werden. Generell zeigte sich im genannten Review eine hohe Sicherheit in der i.v. Applikation von Eisen, insbesondere wenn Eisen-Dextran mit hochmolekularem Gewicht vermieden wird (157).

Im Vergleich dazu wurde in einer aktuelleren Metaanalyse, in der über 32.000 Teilnehmer\*innen miteinbezogen wurden, ein erhöhtes Infektionsrisiko bei parenteraler Eisengabe im Vergleich zu oraler oder keiner Eisengabe aufgezeigt. Demnach sollte eine i.v. Eisengabe nicht ohne dem Abwägen des Infektionsrisikos erfolgen (173).

Nach aktueller Literatur gibt es noch keine klaren Empfehlungen zur i.v. Eisengabe in Zusammenhang mit Infektionen. Bei akuter Infektion sollte eine parenterale Gabe erst nach ausgeheilter Infektion erfolgen. Das vermeintlich erhöhte Infektionsrisiko bei i.v. Eiseninfusionen sollte im Aufklärungsgespräch genannt und den möglichen Folgen eines Eisenmangels gegenübergestellt werden (174,175).

#### 3.5.2.4 Anwendung

Voraussetzung für die Anwendung parenteraler Eisenformulierungen ist ein entsprechend ausgebildetes Personal für die Verabreichung und das Vorhandensein von benötigten Materialien und Medikamenten (Adrenalin, Kortikosteroide, Kochsalzlösung, Beta-2-Sympathomimetika, Sauerstoff), um eine adäquate Überwachung und ein eventuelles Eingreifen im Falle einer allergischen Reaktion zu gewährleisten. Eine Nachbeobachtungszeit von 30 Minuten ist bei allen i.v. Eisenpräparaten unbedingt einzuhalten (133,176).

#### Ganzoni-Formel

Wie viel Eisen fehlt bzw. substituiert werden sollte, kann mittels der Ganzoni-Formel berechnet werden und hilft die Gefahr einer Über- als auch Unterdosierung zu reduzieren. Dabei geht man bei einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg von einem Reserveeisen von 500 mg aus. Für Personen unter dem angeführten Gewicht sollte das Reserveeisen mit 15 mg/kg Körpergewicht (KG) berechnet werden. Bei Personen, die unter Adipositas leiden, sollte das geschätzte fettfreie KG für die Berechnung herangezogen werden. Der Eisengehalt von 3,49 mg pro Gramm Hb multipliziert mit dem Blutvolumen pro kg KG (0,7 dL/kg) ergeben den Faktor 2,4 (79,177).

Eisendefizit (mg) = [Soll-Hb (g/dL) – Ist-Hb (g/dL)] x Körpergewicht (kg) x 2,4 + Reserveeisen (mg) (177)

#### 3.5.2.5 Nebenwirkungen, Risikoabschätzung, Komplikationen und deren Management

Kommt es zum Anstieg von nicht Tf-gebundenem, ionisiertem Eisen im Plasma, so treten vermehrt Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Metallgeschmack, Druck auf der Brust, Hitzegefühl über Kollaps bis hin zum anaphylaktischen Schock auf. Dies kann durch die Gabe von den neueren, stabileren Eisenformulierungen wesentlich reduziert werden (80).

Die minimalen Applikationszeiten der verwendeten i.v. Eisenformulierungen sind in Tabelle 4 angeführt und sollten eingehalten werden, u.a. um eine Flush-Symptomatik zu vermeiden (79). Eine Hypophosphatämie und dessen Folgen kommt insbesondere bei der Verwendung von Eisen(III)-Carboxymaltose

Bedeutung zu und wurde im Kapitel „3.5.2.2 Zugelassene i.v. Eisenkomplexe in Österreich“ besprochen (164).

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Aufklärung über eine i.v. Eisengabe ist die Möglichkeit einer extravasalen Applikation mit konsequenter Färbung des betroffenen Hautareals. Diese kann unter Umständen persistieren. Eine genaue Lagekontrolle der Venenverweilkanüle vor und während der Infusion ist wichtig, um das Risiko zu vermeiden. Eine Lasertherapie kann die Verfärbung größtenteils rückgängig machen (178).

Das Risiko einer schweren Reaktion auf eine Eiseninfusion bei der Verwendung von neueren i.v. Eisenformulierungen ist bei Betrachtung von prospektiven Studien laut B. Schaefer et al. geringer als 1 % (156). Dennoch zählt die Anaphylaxie mit potenziell tödlichem Ausgang zu einer gefürchteten Nebenwirkung aller erhältlichen parenteralen Eisenpräparate. Dabei ist das Risiko im Rahmen der Erstgabe am höchsten und sinkt bei folgenden i.v. Applikationen. Im Vergleich verschiedener i.v. Eisenformulierungen und deren Anaphylaxie-Risikos konnte bei einer Gabe von Eisen-Dextran-Präparaten im Vergleich zu Nicht-Dextran-Präparaten ein signifikant höheres Risiko aufgezeigt werden. Bei den Nicht-Dextran-Präparaten zeigte die Eisen-Saccharose ein nahezu viermal geringeres Risiko im Vergleich zu den Eisen-Dextran-Präparaten auf. Das errechnete Anaphylaxie-Risiko bei Gabe von insgesamt 1.000 mg Eisen in einem Zeitraum von 12 Wochen, ergab für erstgenanntes 21 Fälle, für letztgenanntes 82 Fälle pro 100.000 Personen (179).

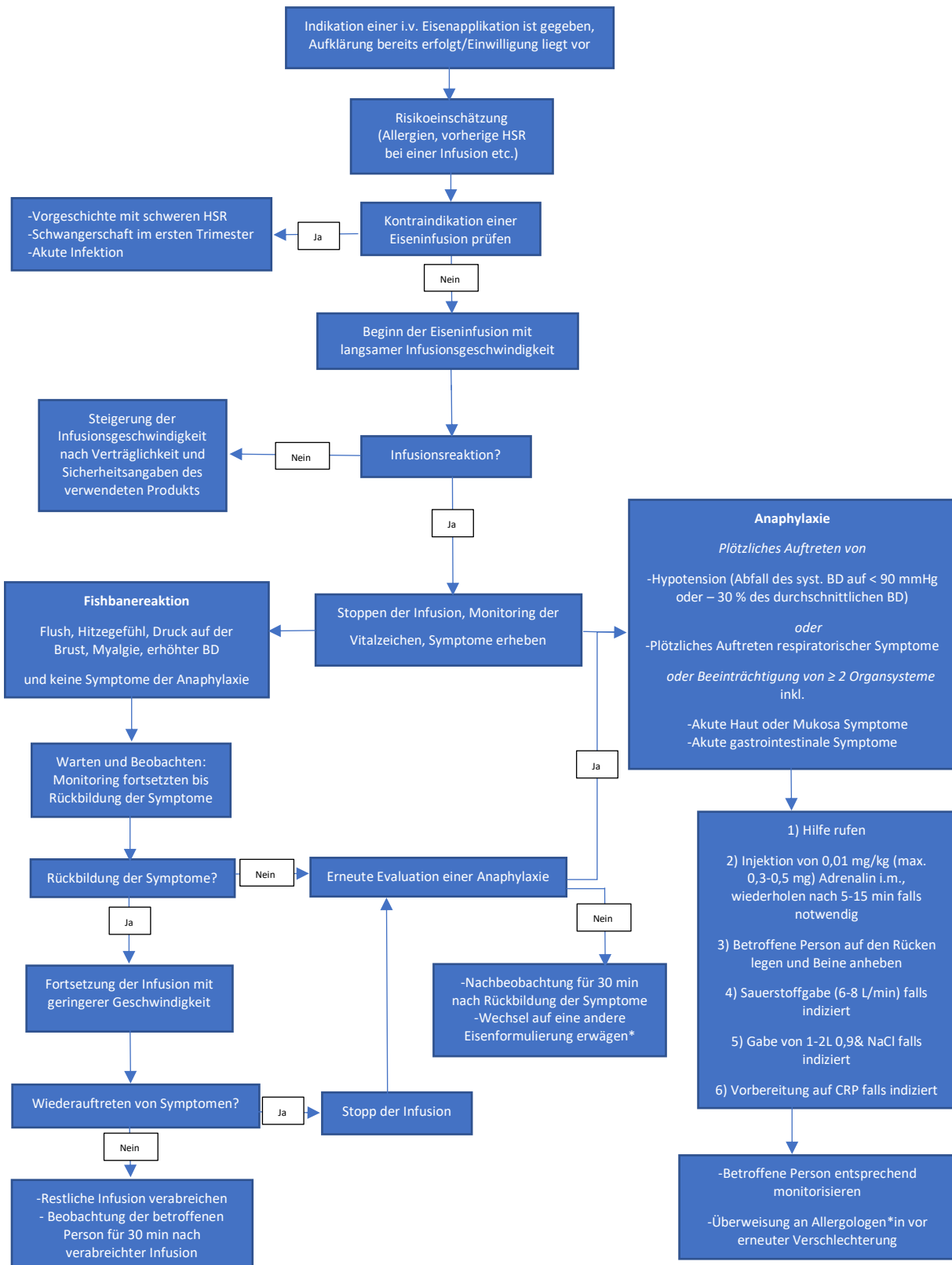
Um eine möglichst hohe Sicherheit einer Eiseninfusionstherapie zu gewährleisten, sollte vor der Applikation eine Risikoabschätzung erfolgen. Folgende Faktoren erhöhen das Risiko und/oder den Schweregrad einer Hypersensitivitätsreaktion (HSR) (176):

- Bereits stattgefundene Reaktion auf eine Eiseninfusion
- Hohe Infusionsgeschwindigkeit
- Bekannte Allergien
- Schweres Asthma oder Ekzem
- Mastozytose
- Bestehende schwere Lungen- und/oder Herzkrankheit
- Erhöhtes Alter

- Unter Therapie mit Betablocker oder ACE-Hemmer
- Schwangerschaft im ersten Trimenon (i.v. Eisengabe kontraindiziert!)
- Ängstliche Patient\*innen oder Personal (176)

Ein Algorithmus für das Vorgehen bei Infusionsreaktionen bei Eisengabe nach Schaefer et al. ist in Figur 1 dargestellt und sollte als Hilfestellung für das Einschätzen der Situation und ein adäquates Handeln gelten.

Fig. 1: Algorithmus für das Management einer Hypersensitivitätsreaktion nach i.v. Eisengabe (Abänderung von (156), modifiziert nach (176,180,181)).



Legende: BD: Blutdruck; syst.: systolisch; CRP: kardiopulmonale Reanimation; \* diese Empfehlung basiert auf klinische Erfahrung

### 3.5.2.6 Vor- und Nachteile

Auch wenn die Anschaffungskosten der neueren i.v. Eisenpräparate teurer sind, können auf längere Sicht durch eine Reduktion der Infusionszeit und eine geringere Anzahl der Sitzungen Kosten gegenüber i.v. Eisenpräparaten wie Eisen(III)-Saccharose und oralen Eisenpräparaten reduziert werden (182).

### 3.5.3 Orale vs. parenterale Eisensubstitutionstherapie

Allgemeine Überlegungen in der Entscheidungsfindung der geeigneten Applikationsform von Eisen sollten folgende Faktoren beinhalten: Geschlecht, Alter, Ursache des Eisenmangels, Lebensumstände, Schweregrad des Eisenmangels, der Anämie und der Symptome, sowie der verfügbare Zeitrahmen für eine adäquate Korrektur (183). In Anbetracht dieser Faktoren sollte gemeinsam mit dem/der Patient\*in ein Therapieziel definiert werden. Außerdem muss das Ansprechen auf bereits angewendete Eisenformulierungen, die Kosten und die Verfügbarkeit von Infusionszentren in die Entscheidungsfindung miteinfließen (124). Wichtige Vor- und Nachteile einer oralen und einer parenteralen Eisentherapie sind in Tabelle 6 dargestellt. In den Kapiteln „3.5.5 Eisenmangel und bestimmte Krankheitsbilder“ und „3.5.6 Eisenmangel und bestimmte Rahmenbedingungen“ folgen teils spezifische Empfehlungen für die Verwendung der geeigneten Applikationsform.

Eiseninfusionen sind aufgrund des schnelleren Ansprechens und der Verbesserung der Adhärenz besonders wichtig in der Prävention von notfallmäßigen Einweisungen aufgrund einer Eisenmangelanämie und dessen Folgen. Eine einheitliche, rechtzeitige Indikationsstellung, elektive Therapie und breitflächiges Angebot können wahrscheinlich trotz der teureren Anwendungskosten von intravenösen Eisenpräparaten langfristig zu einer Entlastung des Gesundheitssystems führen (124,184).

TABELLE 6: VERGLEICH VON VOR- UND NACHTEILEN EINER ORALEN VS I.V. EISENSUBSTITUTION (ABÄNDERUNG VON (174), MODIFIZIERT NACH (183,185)).

	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<b>Orale Eisengabe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oft ausreichend effektiv bei mildem bis mittelschwerem Eisenmangel</li> <li>- Sehr geringes Risiko für schwere NW</li> <li>- Sehr niedrige initiale Kosten (insb. Fe<sup>2+</sup>-Präp.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schlechte Bioverfügbarkeit</li> <li>- Reduzierte Aufnahme bei entzündlichen Prozessen im GI</li> <li>- Häufige GI-NW (weniger bei Fe<sup>3+</sup>-Präp.)</li> <li>- Adhärenz kann niedrig sein</li> <li>- Möglicherweise unzureichend insb. bei starkem/ kontinuierlichem Blutverlust</li> <li>- Lange Therapiedauer inkl. Verlaufskontrollen</li> <li>- Gesamtkosten möglicherweise höher</li> <li>- Überdosierung durch Pat. möglich</li> </ul>
<b>I.v. Eisengabe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausreichend effektiv für die meisten Betroffenen</li> <li>- Schnellere Korrektur einer Anämie und Verbesserung der Symptome</li> <li>- Möglichkeit höhere Dosen in einer Infusion zu applizieren (bis zu 1000 mg elementares Eisen)</li> <li>- Höhere Adhärenz</li> <li>- Keine gastrointestinalen NW</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Überwachung der Infusion</li> <li>- Allergische Reaktionen möglich (selten)</li> <li>- Benötigt ausgebildetes Personal zur Überwachung und Therapie möglicher Komplikationen</li> <li>- Größerer Materialaufwand</li> <li>- Initial höhere Kosten</li> <li>- Hypophosphatämie und Osteomalazie bei einigen Präp.</li> </ul>

*Legende:*

*NW: Nebenwirkungen; GI: Gastrointestinal(trakt); Präp: Präparate; Pat.: Patient\*in*

### 3.5.4 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Für die Korrektur einer Eisenmangelanämie bedarf es nur selten einer Bluttransfusion. Durch die körperliche Anpassung auf den langsam sinkenden Hb-Spiegel kommt es oft trotz tiefen Hb-Wertes zur Entwicklung einer milden bis moderaten Symptomatik. Andererseits kann bereits eine i.v. Eisengabe eine deutliche Besserung der Klinik mit Hb-Anstieg bewirken. Der Einsatzbereich von

Bluttransfusionen reduziert sich auf Betroffene mit Hb-Werten < 7 g/dL bzw. bei bestehender koronarer Herzkrankheit < 8 g/dL, mit stark ausgeprägter Anämie-Symptomatik und/oder bei hämodynamischer Instabilität. Falls eine Transfusion von Blutkonzentraten im Rahmen einer Eisenmangelanämie indiziert ist, sollte im Anschluss eine Eisensubstitutionstherapie zur adäquaten Auffüllung der Eisenspeicher erfolgen (4).

In einer Metaanalyse von randomisierten klinischen Studien konnte Litton et al. die Effektivität einer i.v. Eisentherapie, insbesondere in der Reduktion benötigter Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten aufzeigen. Demnach steht die i.v. Eisensubstitution in Verbindung mit einer Risikoreduktion für das Auftreten unerwünschter Transfusionsreaktionen (186).

### 3.5.5 Eisenmangel und bestimmte Krankheitsbilder

#### 3.5.5.1 Eisenmangel assoziierte Fatigue ohne Anämie

Die Relevanz eines individuellen Therapieansatzes bei Eisenmangel zeigt sich besonders bei Patient\*innen mit Anämie typischen Symptome wie Fatigue und geringer körperlicher Belastbarkeit, jedoch ohne laborchemischen Nachweis einer Anämie. Dies impliziert u.a. neben der essenziellen, blutbildenden Funktion des Knochenmarks die Wichtigkeit von Eisen für die Funktion diverser anderer Organsysteme (122).

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie konnte der positive Effekt auf die Fatigue-Symptomatik ohne Anämie nach i.v. Injektion von 800 mg Eisenhydroxid-Saccharose, vorwiegend bei Serum-FT  $\leq$  15 ng/mL, gezeigt werden (187).

Positive Effekte auf das subjektive Empfinden einer Fatigue-Symptomatik bei Eisenmangel ohne Anämie konnte mittels Einnahme oraler Eisenpräparate oder vermehrter Zufuhr von eisenhaltiger Nahrung erzielt werden (188).

Eine weitere Studie konnte eine objektive Verbesserung von Fatigue bei Eisenmangel mit fehlender bis milder Anämie durch eine i.v. Eisengabe aufzeigen. Dabei konnte trotz eines fehlenden signifikanten Anstiegs der Hb-Konzentration bei Frauen im gebärfähigen Alter mit ID ohne Anämie eine Verbesserung der Fatigue erzielt werden (189).

### 3.5.5.2 Malignome

Im Rahmen von Tumorerkrankungen entwickelt sich häufig ein funktioneller Eisenmangel, der vorwiegend bei chronisch blutenden Malignomen von einem absoluten Eisenmangel begleitet wird. Eine genaue Einstufung des vorliegenden Eisenmangels durch Bestimmung von Stadium II Parameter inkl. Hepcidin, wird aufgrund fehlender Standardisierung, erhöhtem Aufwand und mangelnder Verfügbarkeit der Messverfahren von den deutschen Onkologia-Leitlinien nicht empfohlen. Stattdessen sollte in der laborchemischen Beurteilung insbesondere auf die TfS geachtet werden, welche bei  $< 20\%$  auf eine eisendefizitäre Blutbildung schließen lässt. Die zu bevorzugende Applikationsart bei Patient\*innen mit Tumorleiden sei die parenterale Gabe über die Vene. Sollten die Eisenparameter hingegen deutlich auf einen vorwiegend absoluten Eisenmangel hinweisen, wäre eine orale Substitution von Eisen vertretbar. Eine zusätzliche Gabe von ESA zur Eiseninfusion, sollte bei wahrscheinlichem, primärem funktionellem Eisendefizit bedacht werden (79).

Für Krebspatient\*innen, welche unter einer Chemotherapie eine Anämie entwickeln und ESA erhalten, stellt die orale Eisensubstitution mittels Sucrosomial®-Eisen eine mögliche, effektive Alternative zur i.v. Eisensubstitution dar, ohne deren Risiken in Kauf nehmen zu müssen (132).

### 3.5.5.3 Nierenerkrankungen

Aufgrund der häufigen Assoziation von CKD-Patient\*innen sowohl mit funktionellem als auch absolutem Eisenmangel bedarf es eigener Empfehlungen für eine adäquate Eisentherapie. Die oben angeführten neueren dreiwertigen oralen Eisenpräparate können durch andere Aufnahmemechanismen möglicherweise besser resorbiert werden als die herkömmlichen oralen Eisenpräparate. Bei CKD mit mildem Eisenmangel sollte bei anamnestisch fehlender Unverträglichkeit zunächst dennoch mit den kostengünstigeren zweiwertigen Eisenformulierungen begonnen werden. Zeigen sich nach 2-3 Monaten kein Therapieerfolg oder etwaige persistierende Nebenwirkungen, sollte ein Umstieg auf orale dreiwertige Eisenpräparate oder eine i.v. Therapie erfolgen. Ein direkter Beginn insbesondere mit den neuen i.v. Eisenformulierungen wird bei ausgeprägteren Eisenmangelzuständen mit Serum-FT  $< 50\%$  und TfS  $< 15\%$  empfohlen (190).

Im Rahmen einer ESA-Therapie ermöglicht vorwiegend eine i.v. Eisengabe einen ausreichenden Eisennachschub (156).

#### 3.5.5.4 Herzinsuffizienz

Mehr als die Hälfte der Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz leiden unter Eisenmangel. Bei akuter Herzinsuffizienz sind etwa 80 % von einem Eisenmangel betroffen. Symptome einer Herzinsuffizienz, wie eine rasche Ermüdbarkeit, können zusätzlich durch einen Eisenmangel verstärkt werden. Da eine Herzinsuffizienz zu den Ursachen der AI gehört, sollte laut ESC-Leitlinien bei bekannter Herzinsuffizienz bereits bei Serum-FT-Werten von < 100 ng/mL oder zwischen 100-299 ng/mL kombiniert mit einer TfS von < 20 % von einem Eisenmangel gesprochen werden. Es wird empfohlen bei HINS-Patient\*innen regelmäßig das Blutbild, das Serum-FT und die TfS zu kontrollieren. ESA in der Therapie einer Anämie bei HINS werden nicht empfohlen. Bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von < 45 % mit Eisenmangel sollte eine i.v. Eisen(III)-Carboxymaltose Gabe in Betracht gezogen werden. Dadurch können Symptome der HINS, die körperliche Aktivität sowie die Lebensqualität verbessert werden. Eine orale Eisentherapie ist bei Eisenmangel mit HINS nicht wirksam und sollte unterlassen werden (155).

#### 3.5.5.5 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Bei Patient\*innen mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und Eisenmangel gilt eine i.v. Eisengabe als Erstlinientherapie bei moderat bis schwerer Anämie, aktiver Krankheit oder fehlendem Ansprechen bzw. geringer Adhärenz unter einer oralen Eisensubstitution (133). Bei Hb-Werten > 10 g/dL und bestätigtem Eisenmangel sollte anderenfalls eine dreimonatige orale Therapie mit herkömmlichen Eisensalzen eingeleitet werden. Treten Nebenwirkungen auf, welche nicht mittels den im Kapitel „3.5.1.3 Anwendung“ beschriebenen Anpassungsmöglichkeiten des Therapieschemas verbessert werden können, kann bei Verfügbarkeit eine tägliche Einnahme von 5 mL Eisen-EDTA versucht werden. Bei weiteren Beschwerden sollte eine gastroenterologische Begutachtung erfolgen und gegebenenfalls auf Eisen-Maltol umgestellt werden (191).

## 3.5.6 Eisenmangel und bestimmte Rahmenbedingungen

### 3.5.6.1 Schwangerschaft

In einer Studie von Peña-Rosas et al. konnte eine signifikante Abnahme von Nebenwirkungen durch eine intermittierende orale Eisengabe (2–3-mal wöchentlich, nicht aufeinander folgende Tage) während der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Die Einflüsse auf Mutter und Kind zeigten dennoch ähnliche Resultate wie bei einer täglichen Eisengabe. Das Risiko eine milde Anämie am Ende der Schwangerschaft zu entwickeln war erhöht, jedoch konnte das Risiko von zu hohen Hb-Werten während der Schwangerschaft reduziert werden (139). Nach aktuellen Empfehlungen für Schwangere sollte die orale Eisensubstitution jeden zweiten Tag erfolgen. Eine i.v. Eisengabe ist nach diagnostizierter Eisenmangelanämie bei Unverträglichkeit der oralen Eisenpräparate, Absorptionsstörungen oder ausbleibendem Therapieansprechen indiziert. Die i.v. Eisen-Applikation sollte frühestens im zweiten, nach Möglichkeit erst im dritten Trimester erfolgen (192).

### 3.5.6.2 Perioperatives Setting

Insbesondere bei größeren elektiven Operationen mit erhöhtem Risiko eines großen Blutverlustes, sollte bei Eisenmangel und/oder einer Anämie abgewartet werden, bis eine adäquate Normalisierung der Parameter erfolgt. Durch eine präoperative Eisengabe können die Verwendung von Blutkonserven und die postoperativen Komplikationen reduziert werden. Der positive Einfluss auf eine präoperative Korrektur des Eisenhaushaltes, v.a. bei Eisenmangel ohne Anämie, wird noch häufig unterschätzt (122,156). Leitlinien des britischen Komitees für Standards in der Hämatologie empfehlen bei elektiven Operationen, die mit einem durchschnittlich größeren Blutverlust (> 30 g/L Hb) einhergehen, eine präoperative Eisengabe bei Serum-FT-Werten von < 100 µg/L und TfS < 20 % (193).

Bei geringer Dringlichkeit sollte die Operation bei Eisenmangel verschoben werden. Bei einem längeren Zeitraum sollte der Eisenmangel mittels oraler Eisenpräparate therapiert werden. Der Cut-off für das Bevorzugen einer i.v. Eisensubstitution gegenüber einer oralen Therapie wird bei weniger als 6 Wochen zwischen Diagnosestellung und anstehender Operation empfohlen. Dies impliziert die

Wichtigkeit eines frühzeitigen Screenings und einer adäquaten Einschätzung der Eisenparameter für eine bessere Patient\*innen Betreuung (122).

Auch postoperativ wird bei entsprechendem Labor eine frühe parenterale Eisengabe empfohlen. Dabei sollte nach Ausschluss von Kontraindikationen eine einmalige hoch dosierte Eisengabe angestrebt werden (194).

### 3.6 Prävention

In der Prävention von Eisenmangel, insbesondere in einkommensschwachen Ländern, sollten mehrere Strategien kombiniert werden, um einen effektiven Erfolg in der Reduktion der Entwicklung einer Eisenmangelanämie zu erzielen. Dazu zählen ein breitflächiger Einsatz von Eisen-Folsäure Tabletten in vulnerablen Populationen, die Verbesserung der Diversität von Nahrungsmitteln, eine Steigerung der Ressourcen für eine adäquate orale Eisensubstitution, eine Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Eisen und eine nachhaltige Bildung zum Thema Gesundheit und ausgewogene Ernährung (2).

## 4 Diskussion

Das sich langsam entwickelnde Bewusstsein für die Wichtigkeit eines Eisenmangels auch ohne Anämie ist bis dato noch vorwiegend auf den akademischen Bereich beschränkt, deutet jedoch einen vielversprechenden Fortschritt der individualisierten Medizin an. Das große Potenzial hinsichtlich Steigerung von Lebensqualität, sowie Minderung von Leiden im Rahmen von Eisenmangelzuständen gilt es durch Vermittlung eines besseren Verständnisses des Eisenhaushaltes zu entfalten und in den klinischen Alltag vermehrt zu integrieren (122).

Die Differenzierung von funktionellem und absolutem Eisenmangel beeinflusst die Therapiewahl und setzt eine fundierte Kenntnis der Eisenparameter voraus. Die Bestimmung von Plasma-Hepcidin sollte vornehmlich im Erkennen eines zusätzlich vorliegenden absoluten Eisenmangels bei bestehender systemischer Entzündung Abhilfe verschaffen (79). Auch in der Diagnose und dem Management einer Sepsis oder in der Risikoabschätzung eines Morbus Alzheimers könnte Hepcidin in Zukunft an Wichtigkeit zunehmen (116,117). Weitere neue laborchemische Messgrößen wie hypochrome Erythrozyten, Retikulozyten-Hämoglobin, Zinkprotoporphyrin/Häm helfen beim Erkennen einer eisendefizitären Erythropoese. Fehlende Messstandards und eine teils geringe Verfügbarkeit der neueren Eisenparameter stehen ihrer breitflächigen Verwendung im klinischen Alltag noch im Weg (79). Nach diagnostiziertem Eisenmangel bei fehlender, eindeutiger Ursache sollte insbesondere eine bidirektionale Endoskopie als primäre Diagnostik zur Abklärung einer Blutung durchgeführt werden. Die Assoziation zwischen Eisenmangel und Gastrointestinaltrakt betrifft nicht zuletzt auch die Früherkennung von GI-Erkrankungen und die damit einhergehende Verbesserung von prognostischen Aussichten (4). Ein serologisches Screening auf Zöliakie und Autoimmungastritis sollte insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Eisenmangel zur Ursachenklärung durchgeführt werden (4,100).

Neue Publikationen in Bezug auf die Effizienz und die Verträglichkeit herkömmlicher oraler Eisenpräparate zeigen neue Ansätze im Bereich der Therapieschemata und Dosierungen auf (124,134,135). Die zweiwertigen oralen Eisenformulierungen gelten nach wie vor als Erstlinientherapie für die meisten Fälle eines Eisenmangels

(4). Diesbezüglich gilt v.a. eine Eiseneinnahme an jedem zweiten Tag als vielversprechend in der Reduktion der häufig auftretenden Unverträglichkeit und Steigerung der relativen Effizienz zu nennen (124).

Die in den letzten Jahren entwickelten dreiwertigen oralen Eisenformulierungen können wahrscheinlich zu einer Zunahme der Adhärenz führen, da von geringeren Nebenwirkungen bei gleicher bis besserer Effektivität gesprochen wird (126,127,129). Der wesentlich höhere Preis, die fehlende Verfügbarkeit bestimmter Präparate und der noch relativ geringe Erfahrungswert reduzieren deren aktuellen Einsatz. Direkte Vergleiche von den herkömmlichen Eisensalzen und den neuen dreiwertigen Eisenpräparaten in Bezug auf Wirksamkeit und Kosteneffizienz werden benötigt, um weitere Klarheit zu verschaffen (154).

Die primären Vorteile der Verwendung von i.v. Eisenformulierungen zeigen sich in einem schnellen Ansprechen der Therapie bei Vermeidung von Magen-Darm-Beschwerden und einer steigenden Sicherheit in der Anwendung. Im Vergleich von aktuell verfügbaren i.v. Eisenformulierungen im Hinblick auf das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion bis hin zur Anaphylaxie gibt es kaum wesentliche Unterschiede zu nennen. Das Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion kann durch eine adäquate Risikoeinschätzung weiterhin reduziert werden. Geschultes Personal, benötigte Materialien und Notfallmedikamente, sowie die Möglichkeit eines rechtzeitigen Eingreifens im Falle einer allergischen Reaktion sind Voraussetzungen für das Verabreichen von Eiseninfusionen (156). Unterschiede bei den erhältlichen i.v. Eisenprodukten beziehen sich v.a. auf den zeitlichen Aufwand, die maximale Gabe an Eisen pro Infusion und die spezifischen Nebenwirkungsprofile (156,164).

Ein breiteres Bewusstsein rund um den Eisenmangel mit und ohne Anämie verspricht insbesondere im Umgang mit bestimmten Gruppen von Patientinnen und Patienten, wie beispielsweise mit chronischer Herzinsuffizienz, die individualisierte Medizin zu fördern. Um dies zu erreichen werden weitere Anstrengungen hinsichtlich einem international einheitlichem, Evidenz-basiertem Management von Eisenmangelzuständen benötigt (124).

## 5 Literaturverzeichnis

1. World Health Organisation. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. 2011 [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>
2. Bathla S, Arora S. Prevalence and approaches to manage iron deficiency anemia (IDA). *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(32).
3. World Health Organisation. Anaemia in women and children [Internet]. World Health Organisation. 2019 [cited 2022 Dec 7]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia\\_in\\_women\\_and\\_children](https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children)
4. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021 Nov 1;70(11):2030–51.
5. Gejyo F, Saito A, Akizawa T, Akiba T, Sakai T, Suzuki M, et al. 2004 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for renal anemia in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2004;8(6):443–59.
6. Biesalski HK, Grimm P, Nowitzki-Grimm S. Mineralstoffe und Spurenelemente. In: Biesalski HK, Grimm P, Nowitzki-Grimm S, editors. *Taschenatlas Ernährung*. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 236–41.
7. Horn F. Der Eisenstoffwechsel. In: Horn F, editor. *Biochemie des Menschen*. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 646–52.
8. Hauser K. Die einzelnen Spurenelemente. In: Rassow J, Netzker R, Hauser K, Al. E, editors. *Biochemie*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 323–35.
9. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Reticulocyte hemoglobin content. Vol. 504, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2020. p. 138–45.
10. Horn F, Polzer C. Hämoglobin und Sauerstofftransport. In: Horn F, editor. *Biochemie des Menschen*. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 617–40.
11. Pritsch M. Stoffwechsel der Skelettmuskulatur. In: Horn F, editor. *Biochemie des Menschen*. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 759–62.
12. Horn F. Die Atmungskette. In: Horn F, editor. *Biochemie des Menschen*. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 262–75.
13. Rassow J. Die Atmungskette. In: Rassow J, Netzker R, Hauser K, Al. E, editors. *Duale Reihe Biochemie*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 300–13.
14. Isaac IS, Dawson JH. Haem iron-containing peroxidases. *Essays Biochem*. 1999;34:51–69.
15. Vlasova II. Peroxidase Activity of Human Hemoproteins: Keeping the Fire under Control. *Molecules*. 2018 Oct 8;23(10).
16. Hauser K. Peroxisomen. In: Rassow J, Netzker R, Hauser K, et al., editors. *Biochemie*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 389–90.
17. Horn F. Schilddrüsenhormone. In: Horn F, editor. *Biochemie des Menschen*.

- 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 463–72.
18. Deutzmann R. Schilddrüsenhormone (Thyroxin und Triiodthyronin). In: Rassow J, Netzker R, Hauser K, Al. E, editors. Duale Reihe Biochemie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 606–11.
  19. Loughran NB, O'Connor B, Ó'Fágáin C, O'Connell MJ. The phylogeny of the mammalian heme peroxidases and the evolution of their diverse functions. *BMC Evol Biol.* 2008;8(1):101.
  20. Blaeschke F. Mediatoren. In: Horn F, editor. Biochemie des Menschen. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 517–24.
  21. Rassow J. Entgiftung organischer Fremdstoffe: Biotransformation. In: Rassow J, Netzker R, Hauser K, Al. E, editors. Duale Reihe Biochemie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 739–44.
  22. Moc I, Horn F. Die Leber als Ausscheidungsorgan. In: Horn F, editor. Biochemie des Menschen. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 744–50.
  23. Debeljak N, Fink M, Rozman D. Many facets of mammalian lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase from the evolutionarily conserved cytochrome P450 family CYP51. Vol. 409, *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Academic Press; 2003. p. 159–71.
  24. Cortes VA, Busso D, Maiz A, Arteaga A, Nervi F, Rigotti A. Physiological and pathological implications of cholesterol. *Front Biosci - Landmark.* 2014 Jan 1;19(3):416–28.
  25. Rassow J. Wichtige Produkte des Aminosäureabbaus. In: Rassow J, Netzker R, Hauser K, Al. E, editors. Duale Reihe Biochemie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 168–73.
  26. Blaeschke F. Stickstoffmonoxid (NO). In: Horn F, editor. Biochemie des Menschen. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 524–6.
  27. Solomon EI, Decker A, Lehnert N. Non-heme iron enzymes: Contrasts to heme catalysis. Vol. 100, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences; 2003. p. 3589–94.
  28. Moc I, Horn F. Extrazellulärsubstanz – was zwischen den Zellen ist. In: Horn F, editor. Biochemie des Menschen. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 576–9.
  29. Horn F. Biosynthese der Aminosäuren. In: Horn F, editor. Biochemie des Menschen. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 220–3.
  30. Deutzmann R. Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. In: Rassow J, Netzker R, Hauser K, Al. E, editors. Biochemie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 595–601.
  31. Gröll M. Komplex wirkende Neurotransmitter. In: Horn F, editor. Biochemie des Menschen. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 547–9.
  32. Rassow J. Hydroxyglutarat als Onkometabolit. In: Rassow J, Netzker R, Hauser K, Al. E, editors. Duale Reihe Biochemie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2016. p. 286–8.

33. Almannaï M, Alfadhel M, El-Hattab AW. Carnitine inborn errors of metabolism. *Molecules*. 2019 Sep 6;24(18).
34. Schneider C, Pratt DA, Porter NA, Brash AR. Control of Oxygenation in Lipoxygenase and Cyclooxygenase Catalysis. *Chem Biol*. 2007 May 29;14(5):474–5.
35. Horn F. Abbau der Nukleotide. In: Horn F, editor. *Biochemie des Menschen*. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2020. p. 348–51.
36. Nishino T, Okamoto K. The role of the [2Fe-2S] cluster centers in xanthine oxidoreductase. *J Inorg Biochem*. 2000 Nov 1;82(1–4):43–9.
37. Moustarah F, Mohiuddin SS. Dietary Iron [Internet]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ; 2022 [cited 2022 Jul 22]. 27–35 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540969/>
38. Miret S, Simpson RJ, McKie AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu Rev Nutr*. 2003 Nov 28;23:283–301.
39. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010 May 1;91(5):1461S-1467S.
40. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS Med*. 2007 Dec;4(12):1973–84.
41. Hooda J, Shah A, Zhang L. Heme, an Essential Nutrient from Dietary Proteins, Critically Impacts Diverse Physiological and Pathological Processes. *Nutrients*. 2014 Mar 13;6(3):1080.
42. Han O. Molecular mechanism of intestinal iron absorption. *Metallomics*. 2011 Feb 1;3(2):103–9.
43. Hunt JR, Zito CA, Johnson LAK. Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun 1;89(6):1792–8.
44. Yanatori I, Kishi F. DMT1 and iron transport. *Free Radic Biol Med*. 2019 Mar 1;133:55–63.
45. Ems T, Lucia KS, Huecker MR. Biochemistry, Iron Absorption. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
46. Ganasen M, Togashi H, Takeda H, Asakura H, Tosha T, Yamashita K, et al. Structural basis for promotion of duodenal iron absorption by enteric ferric reductase with ascorbate. *Commun Biol*. 2018 Dec 1;1(1).
47. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. Vol. 307, *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. American Physiological Society; 2014. p. G397–409.
48. Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2012 Oct 10;10.
49. Lane DJR, Bae DH, Merlot AM, Sahni S, Richardson DR. Duodenal cytochrome b (DCYTB) in Iron metabolism: An update on function and

- regulation. Vol. 7, *Nutrients*. MDPI AG; 2015. p. 2274–96.
50. Plays M, Müller S, Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics*. 2021 May 12;13(5).
  51. Philpott CC, Jadhav S. The ins and outs of iron: Escorting iron through the mammalian cytosol. *Free Radic Biol Med*. 2019 Mar 1;133:112–7.
  52. Levi S, Ripamonti M, Dardi M, Cozzi A, Santambrogio P. Mitochondrial Ferritin: Its Role in Physiological and Pathological Conditions. *Cells* 2021, Vol 10, Page 1969. 2021 Aug 3;10(8):1969.
  53. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med*. 2019 Mar 1;133:46–54.
  54. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti S V., Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009 May 1;23(3):95–104.
  55. Kamei D, Mineshima M, Tsukada M, Miwa N, Hanafusa N, Tsuchiya K. Ferritin: Diversity and Management of Ferritin Measurement Methods. *Contrib Nephrol*. 2018;196:83–7.
  56. Tang M, Chen Z, Wu D, Chen L. Ferritinophagy/ferroptosis: Iron-related newcomers in human diseases. *J Cell Physiol*. 2018 Dec 1;233(12):9179–90.
  57. Santana-Codina N, Gikandi A, Mancias JD. The Role of NCOA4-Mediated Ferritinophagy in Ferroptosis. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1301:41–57.
  58. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 2;22(12).
  59. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2012 Sep 1;1823(9):1434–43.
  60. Anderson GJ, Frazer DM, McKie AT, Vulpe CD. The ceruloplasmin homolog hephaestin and the control of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;29(3):367–75.
  61. Fuqua BK, Lu Y, Darshan D, Frazer DM, Wilkins SJ, Wolkow N, et al. The Multicopper Ferroxidase Hephaestin Enhances Intestinal Iron Absorption in Mice. *PLoS One*. 2014 Jun 4;9(6):e98792.
  62. White KN, Conesa C, Sánchez L, Amini M, Farnaud S, Lorzoralak C, et al. The transfer of iron between ceruloplasmin and transferrins. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2012 Mar;1820(3):411–6.
  63. Vasilyev VB. Interactions of caeruloplasmin with other proteins participating in inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2010 Aug 1;38(4):947–51.
  64. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell Metab*. 2015 Nov 3;22(5):777–87.
  65. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin Saturation: A Body Iron Biomarker. *Adv Clin Chem*. 2016 Jan 1;75:71–97.
  66. Sahlstedt L, Ebeling F, Von Bonsdorff L, Parkkinen J, Ruutu T. Non-transferrin-bound iron during allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2001;113(3):836–8.

67. Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, Zhang W, Chan A, Biel T, et al. SLC39A14 Is Required for the Development of Hepatocellular Iron Overload in Murine Models of Hereditary Hemochromatosis. *Cell Metab.* 2015 Jul 7;22(1):138–50.
68. Katsarou A, Pantopoulos K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Mol Aspects Med.* 2020 Oct 1;75:100866.
69. Li L, Fang CJ, Ryan JC, Niemi EC, Lebrón JA, Björkman PJ, et al. Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Feb 23;107(8):3505–10.
70. Wang CY, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood.* 2019 Jan 3;133(1):18–29.
71. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol.* 2021 Jul 1;236(7):4888–901.
72. Renassia C, Peyssonnaud C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis. *Curr Opin Hematol.* 2019 May 1;26(3):125–30.
73. Xiao X, Alfaro-Magallanes VM, Babitt JL. Bone morphogenic proteins in iron homeostasis. Vol. 138, *Bone*. Elsevier Inc.; 2020. p. 115495.
74. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology.* 2006;131(3):788–96.
75. Merle U, Fein E, Gehrke SG, Stremmel W, Kulaksiz H. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology.* 2007 Jun;148(6):2663–8.
76. Ramsay AJ, Hooper JD, Folgueras AR, Velasco G, López-Otín C. Matriptase-2 (TMPRSS6): a proteolytic regulator of iron homeostasis. *Haematologica.* 2009 Jun 1;94(6):840–9.
77. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet.* 2008 May;40(5):569–71.
78. Camaschella C. Iron deficiency. Vol. 133, *Blood*. American Society of Hematology; 2019. p. 30–9.
79. Hastka J, Metzgeroth G, Gattermann N. Eisenmangel und Eisenmangelanämie [Internet]. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 2022 [cited 2022 Nov 7]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.html>
80. Herold G. Innere Medizin Eine vorlesungsorientierte Darstellung. 2021th ed. Köln: Herold; 2021. 32–38 p.
81. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-

- representative data. *Lancet Glob Heal*. 2013 Sep;1(1).
82. Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie), Gesamtnovelle 2017 mit Erratum und Anpassungen und umschriebener Fortschreibung 2021 Änderungsversion [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 27]. p. 23. Available from: <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/richtlinie-zur-gewinnung-von-blut-und-blutbestandteilen-und-zur-anwendung-von-blutprodukten-richtlinie-haemotherapie>
  83. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1747–50.
  84. Robins EB, Blum S. Hematologic reference values for African American children and adolescents. *Am J Hematol*. 2007 Jul 1;82(7):611–4.
  85. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 2009 Apr;12(4):444–54.
  86. Adeli K, Raizman JE, Chen Y, Higgins V, Nieuwesteeg M, Abdelhaleem M, et al. Complex Biological Profile of Hematologic Markers across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages: Establishment of Robust Pediatric and Adult Reference Intervals on the Basis of the Canadian Health Measures Survey. *Clin Chem*. 2015 Aug 1;61(8):1075–86.
  87. CDC. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. In: *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 1998 [cited 2022 Nov 17]. p. 1–29. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00051880.htm>
  88. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020 Mar 1;188(6):819–30.
  89. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland; 1968.
  90. Means RT, Brodsky RA. Diagnostic approach to anemia in adults [Internet]. Elmore JGTJSGJ, editor. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2022 [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-anemia-in-adults?csi=9616562c-4ffd-4b58-a697-cfd198247521&source=contentShare>
  91. Nilsson-Ehle H, Jagenburg R, Landahl S, Svanborg A, Westin J. Decline of blood haemoglobin in the aged: a longitudinal study of an urban Swedish Population from age 70 to 81. *Br J Haematol*. 1989 Mar 1;71(3):437–42.
  92. Patel K V. Epidemiology of Anemia in Older Adults. *Semin Hematol*. 2008 Oct 1;45(4):210–7.
  93. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*. 2005

- Mar 10;352(10):1011–23.
94. Camaschella C, Girelli D. The changing landscape of iron deficiency. *Mol Aspects Med.* 2020 Oct 1;75:100861.
  95. Camaschella C, Pagani A, Silvestri L, Nai A. The mutual crosstalk between iron and erythropoiesis. *Int J Hematol.* 2022 Aug 1;116(2):182–91.
  96. Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology.* 2020 Sep 1;159(3):1085–94.
  97. Stoffel NU, Lazrak M, Bellitir S, El Mir N, El Hamdouchi A, Barkat A, et al. The opposing effects of acute inflammation and iron deficiency anemia on serum hepcidin and iron absorption in young women. *Haematologica.* 2019 Jun 1;104(6):1143–9.
  98. WHO. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. [Internet]. WHO. 2020 [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>
  99. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015 Dec 1;102(6):1585–94.
  100. Zoller H. Eisenmangel. *Osterr Arzteztg [Internet].* 2021 [cited 2022 Nov 20];Nr. 17(DFP-Literaturstudium STATE OF THE ART):48–54. Available from: <https://aerztezeitung.at/2021/dfp/2021/dfp-literaturstudium-eisenmangel/>
  101. Jolobe OMP. Prevalence of hypochromia (without microcytosis) vs microcytosis (without hypochromia) in iron deficiency. *Clin Lab Haematol.* 2000 Apr 1;22(2):79–80.
  102. Ginzburg YZ. New diagnostic tools for delineating iron status. *Hematology.* 2019 Dec 6;2019(1):327–36.
  103. Enko D, Wagner H, Kriegshäuser G, Kimbacher C, Stolba R, Halwachs-Baumann G. Assessment of human iron status: A cross-sectional study comparing the clinical utility of different laboratory biomarkers and definitions of iron deficiency in daily practice. *Clin Biochem.* 2015 Sep 1;48(13–14):891–6.
  104. Gelaw Y, Woldu B, Melku M. The Role of Reticulocyte Hemoglobin Content for Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia, and Monitoring of Iron Therapy: a Literature Review. *Clin Lab.* 2019;65(12):2211–8.
  105. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem.* 2002;48(7):1066–76.
  106. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability. *Int J Lab Hematol.* 2013 Apr;35(2):144–9.
  107. Kanuri G, Chichula D, Sawhney R, Kuriakose K, De'Souza S, Pais F, et al. Optimizing diagnostic biomarkers of iron deficiency anemia in community-dwelling Indian women and preschool children. *Haematologica.* 2018 Dec

- 1;103(12):1991–6.
108. Saboor M, Zehra A, Hamali HA, Mobarki AA. Revisiting Iron Metabolism, Iron Homeostasis and Iron Deficiency Anemia. *Clin Lab*. 2021 Mar 1;67(3):660–6.
  109. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016 Jun 9;127(23):2809–13.
  110. Kumar S, Bhatia P, Jain R, Bharti B. Plasma Hepcidin Levels in Healthy Children: Review of Current Literature Highlights Limited Studies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Apr 1;41(3):238–42.
  111. Van Der Vorm LN, Hendriks JCM, Laarakkers CM, Klaver S, Armitage AE, Bamberg A, et al. Toward Worldwide Hepcidin Assay Harmonization: Identification of a Commutable Secondary Reference Material. *Clin Chem*. 2016 Jul 1;62(7):993–1001.
  112. Diepeveen LE, Laarakkers CMM, Martos G, Pawlak ME, Uğuz FF, Verberne KESA, et al. Provisional standardization of hepcidin assays: Creating a traceability chain with a primary reference material, candidate reference method and a commutable secondary reference material. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Jun 1;57(6):864–72.
  113. Traglia M, Girelli D, Biino G, Campostrini N, Corbella M, Sala C, et al. Association of HFE and TMPRSS6 genetic variants with iron and erythrocyte parameters is only in part dependent on serum hepcidin concentrations. *J Med Genet*. 2011 Sep;48(9):629–34.
  114. Donker AE, Galesloot TE, Laarakkers CM, Klaver SM, Bakkeren DL, Swinkels DW. Standardized serum hepcidin values in Dutch children: Set point relative to body iron changes during childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Mar 1;67(3).
  115. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, Van Tienoven D, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25).
  116. Chatterjee P, Mohammadi M, Goozee K, Shah TM, Sohrabi HR, Dias CB, et al. Serum Hepcidin Levels in Cognitively Normal Older Adults with High Neocortical Amyloid- $\beta$  Load. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):291–301.
  117. Olinder J, Börjesson A, Norrman J, West T, Carlström J, Gustafsson A, et al. Hepcidin discriminates sepsis from other critical illness at admission to intensive care. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
  118. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther*. 2021 Jan 1;38(1):201.
  119. Higham JM, Shaw RW. Clinical associations with objective menstrual blood volume. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Jan 1;82(1):73–6.
  120. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management (Updated May 2021) [Internet]. NICE guideline No.88. 2018 [cited 2022 Nov 21]. Available from:

[www.nice.org.uk/guidance/ng88](http://www.nice.org.uk/guidance/ng88)

121. Zakherah MS, Sayed GH, El-Nashar SA, Shaaban MM. Pictorial blood loss assessment chart in the evaluation of heavy menstrual bleeding: diagnostic accuracy compared to alkaline hematin. *Gynecol Obstet Invest*. 2011 Jun;71(4):281–4.
122. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med (Northfield Il)*. 2021 Mar 1;21(2):107–13.
123. Kulnigg-Dabsch S, Resch M, Oberhuber G, Klinglmueller F, Gasche A, Gasche C. Iron deficiency workup reveals high incidence of autoimmune gastritis with parietal cell antibody as reliable screening test. *Semin Hematol*. 2018 Oct 1;55(4):256–61.
124. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022 Jan 1;9(1):e000759.
125. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 20;10(2):e0117383.
126. Revankar VM, Garg A, Garg A, Revankar MG, Revankar MG. Efficacy of sodium feredetate versus ferrous sulfate in iron deficiency anemia in pregnant women. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2017 Apr 27;6(5):1978.
127. Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Howaldt S, et al. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Aug 1;44(3):259–70.
128. Howaldt S, Trialists on behalf of the A, Domènech E, Trialists on behalf of the A, Martinez N, Trialists on behalf of the A, et al. Long-Term Effectiveness of Oral Ferric Maltol vs Intravenous Ferric Carboxymaltose for the Treatment of Iron-Deficiency Anemia in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Mar 2;28(3):373–84.
129. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Dec 1;11(4).
130. Giordano G, Napolitano M, Di Battista V, Lucchesi A. Oral high-dose sucrosomial iron vs intravenous iron in sideropenic anemia patients intolerant/refractory to iron sulfate: a multicentric randomized study. *Ann Hematol*. 2021 Sep 1;100(9):2173–9.
131. Elli L, Ferretti F, Branchi F, Tomba C, Lombardo V, Scricciolo A, et al. Sucrosomial Iron Supplementation in Anemic Patients with Celiac Disease Not Tolerating Oral Ferrous Sulfate: A Prospective Study. *Nutr* 2018, Vol 10, Page 330. 2018 Mar 9;10(3):330.

132. Mafodda A, Giuffrida D, Prestifilippo A, Azzarello D, Giannicola R, Mare M, et al. Oral sucrosomial iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2017 Sep 1;25(9):2779–86.
133. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet (London, England)*. 2021 Jan 16;397(10270):233–48.
134. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020 May 1;105(5):1232–9.
135. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015 Oct 22;126(17):1981–9.
136. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohn's Colitis*. 2015 Mar 1;9(3):211–22.
137. Ahmad Fuzi SF, Koller D, Bruggraber S, Pereira DIA, Dainty JR, Mushtaq S. A 1-h time interval between a meal containing iron and consumption of tea attenuates the inhibitory effects on iron absorption: a controlled trial in a cohort of healthy UK women using a stable iron isotope. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec 1;106(6):1413–21.
138. Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. *Cochrane database Syst Rev*. 2019 Jan 31;1(1).
139. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Malave HG, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;2015(10).
140. Li N, Zhao G, Wu W, Zhang M, Liu W, Chen Q, et al. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. 2020 Nov 2;3(11):e2023644.
141. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017 Nov 1;4(11):e524–33.
142. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron Supplementation, Response in Iron-Deficiency Anemia: Analysis of Five Trials. *Am J Med*. 2017 Aug 1;130(8):991.e1-991.e8.
143. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica*. 2016;101(1):e6–7.

144. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2013 Apr;29(4):291–303.
145. Pasricha SR, Marks DC, Salvin H, Brama T, Keller AJ, Pink J, et al. Postdonation iron replacement for maintaining iron stores in female whole blood donors in routine donor practice: results of two feasibility studies in Australia. *Transfusion.* 2017 Aug 1;57(8):1922–9.
146. Werner T, Wagner SJ, Martínez I, Walter J, Chang JS, Clavel T, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut.* 2011 Mar;60(3):325–33.
147. Carrier J, Aghdassi E, Cullen J, Allard JP. Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Nutr.* 2002 Oct 1;132(10):3146–50.
148. Dostal A, Chassard C, Hilty FM, Zimmermann MB, Jaeggi T, Rossi S, et al. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. *J Nutr.* 2012 Feb 1;142(2):271–7.
149. Cook JD, Ready MB. Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(1):117–20.
150. Kaundal R, Bhatia P, Jain A, Jain A, Nampoothiri R V., Mishra K, et al. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. *Ann Hematol.* 2020 Jan 1;99(1):57–63.
151. Schümann K, Solomons NW, Romero-Abal ME, Orozco M, Weiss G, Marx J. Oral Administration of Ferrous Sulfate, but not of Iron Polymaltose or Sodium Iron Ethylenediaminetetraacetic Acid (NaFeEDTA), Results in a Substantial Increase of Non-Transferrin-Bound Iron in Healthy Iron-Adequate Men. *Food Nutr Bull.* 2012 Jun 1;33(2):128–36.
152. Schümann K, Solomons NW, Orozco M, Romero-Abal ME, Weiss G. Differences in circulating non-transferrin-bound iron after oral administration of ferrous sulfate, sodium iron EDTA, or iron polymaltose in women with marginal iron stores. *Food Nutr Bull.* 2013;34(2):185–93.
153. Powers JM, Buchanan GR, Adix L, Zhang S, Gao A, McCavit TL. Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jun 13;317(22):2297–304.
154. Culeddu G, Su L, Cheng Y, Pereira DIA, Payne RA, Powell JJ, et al. Novel oral iron therapy for iron deficiency anaemia: How to value safety in a new drug? *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Mar 1;88(3):1347–57.
155. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3668–9.
156. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron

- supplementation therapy. *Mol Aspects Med.* 2020 Oct 1;75.
157. Tomer A, Amir B, Alon G, Hefziba G, Leonard L, Anat GG. The safety of intravenous iron preparations: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015 Jan 1;90(1):12–23.
  158. Lee KH, Ho Y, Tarng DC. Iron Therapy in Chronic Kidney Disease: Days of Future Past. *Int J Mol Sci* 2021, Vol 22, Page 1008. 2021 Jan 20;22(3):1008.
  159. Pai AB. Complexity of intravenous iron nanoparticle formulations: implications for bioequivalence evaluation. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1407(1):17–25.
  160. Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S, Nawroth T, Schünemann V, Kolb U, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer®), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011 Aug;78(3):480–91.
  161. Neiser S, Rentsch D, Dippon U, Kappler A, Weidler PG, Göttlicher J, et al. Physico-chemical properties of the new generation IV iron preparations ferumoxytol, iron isomaltoside 1000 and ferric carboxymaltose. *Biometals.* 2015 Aug 27;28(4):615–35.
  162. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics.* 2011;3(1):12–33.
  163. Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018 Sep 1;11(3).
  164. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone.* 2022 Jan 1;154.
  165. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGIcor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2011 Sep 1;141(3):846-853.e2.
  166. Jose A, Mahey R, Sharma JB, Bhatla N, Saxena R, Kalaivani M, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Feb 4;19(1):1–8.
  167. Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2021 Jan 20;1(1).
  168. Vifor Pharma. Ferinject® (Eisen(III)-Carboxymaltose Injektions- und Infusionslösung) [Internet]. Fachinformationen. Frankreich: Vifor France; 2021 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://viforpharma-pro.de/downloads/ferinject-fachinformation>
  169. Calvet X, Ruíz MÀ, Dosal A, Moreno L, López M, Figuerola A, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PLoS One.*

- 2012 Sep 21;7(9).
170. Auerbach M, Henry D, DeLoughery TG. Intravenous ferric derisomaltose for the treatment of iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2021 Jun 6;96(6):727.
  171. Kassianides X, Bodington R, Bhandari S. An evaluation of ferric derisomaltose as a treatment for anemia. *Expert Rev Hematol* . 2020;14(1):7–29.
  172. Pollock RF, Muduma G. A patient-level cost-effectiveness analysis of iron isomaltoside versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in the United Kingdom. *J Med Econ*. 2020 Jul 2;23(7):751–9.
  173. Shah AA, Donovan K, Seeley C, Dickson EA, Palmer AJR, Doree C, et al. Risk of Infection Associated With Administration of Intravenous Iron: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2021 Nov 12;4(11).
  174. Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults [Internet]. Means RT, Tirnauer JS, Givens J, editors. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2022 [cited 2022 Dec 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults?csi=300d11ea-8d1d-4cfb-8fdb-49d03e3aace7&source=contentShare>
  175. Scott CR, Holbein BE, Lehmann CD. Iron should be restricted in acute infection. *Front Biosci - Landmark*. 2020 Jan 1;25(4):673–82.
  176. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. 2014 Nov 1;99(11):1671–6.
  177. Ganzoni A. M. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970;100(7):301–3.
  178. Canning ML, Gilmore KA. Iron stain following an intravenous iron infusion. *Med J Aust*. 2017 Jul 17;207(2):58-58.e1.
  179. Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, et al. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA*. 2015 Nov 17;314(19):2062–8.
  180. Lim W, Afif W, Knowles S, Lim G, Lin Y, Mothersill C, et al. Canadian expert consensus: management of hypersensitivity reactions to intravenous iron in adults. *Vox Sang*. 2019 May 1;114(4):363–73.
  181. Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13–37.
  182. Calvet X, Gené E, Àngelruíz M, Figuerola A, Villoria A, Cucala M, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose or oral iron as preoperative treatment in patients with colon cancer and iron deficiency anaemia. *Technol Health Care*. 2016 Jan 27;24(1):111–20.

183. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020 Feb 1;287(2):153–70.
184. Brookes MJ, Farr A, Phillips CJ, Trudgill NJ. Management of iron deficiency anaemia in secondary care across England between 2012 and 2018: a real-world analysis of Hospital Episode Statistics. *Frontline Gastroenterol.* 2020 Sep 1;12(5):363–9.
185. Keeler BD, Simpson JA, Ng O, Padmanabhan H, Brookes MJ, Acheson AG, et al. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2017 Feb 1;104(3):214–21.
186. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2013 Aug 15;347(7923).
187. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood.* 2011 Sep 22;118(12):3222–7.
188. Houston BL, Hurrie D, Graham J, Perija B, Rimmer E, Rabbani R, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2018 Apr 1;8(4):e019240.
189. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, Grooms L, O'Brien SH. Intravenous iron therapy in non-anemic iron-deficient menstruating adolescent females with fatigue. *Am J Hematol.* 2016 Oct 1;91(10):973–7.
190. Bazeley JW, Wish JB. Recent and Emerging Therapies for Iron Deficiency in Anemia of CKD: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2022 Jun 1;79(6):868–76.
191. Group SELIMOCIBDPD. Iron deficiency treatment pathway for patients with IBD (pathway 5) [Internet]. 2019. Available from: [https://selondonccg.nhs.uk/wp-content/uploads/dlm\\_uploads/2021/09/IBD-pathways-with-Fe-deficiency-pathway-June-2019-FINAL.pdf](https://selondonccg.nhs.uk/wp-content/uploads/dlm_uploads/2021/09/IBD-pathways-with-Fe-deficiency-pathway-June-2019-FINAL.pdf)
192. James AH. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2021 Oct 1;138(4):663–74.
193. Kotzé A, Harris A, Baker C, Iqbal T, Lavies N, Richards T, et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. *Br J Haematol.* 2015 Nov 1;171(3):322–31.
194. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia.* 2018 Nov 1;73(11):1418–31.