

Diplomarbeit

Neues und Bewährtes in der Therapie des Eisenmangels

Eine Literaturrecherche

eingereicht von

Sebastian Fritz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. Karin Amrein, MSc

und

Dr.in med.univ. Tmava-Berisha, Adelina

Buchkirchen, 30.03.2019

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 den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Buchkirchen, am 30.03.2019

Fritz Sebastian eh

I. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Frau Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. Karin Amrein, MSc und bei Frau Dr.in med.univ. Tmava-Berisha, Adelina für ihre geduldige und freundliche Betreuung und Unterstützung, für das Korrekturlesen und vor allem für die Bereitstellung dieses Themas, bedanken. Weiteres möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, unter ihrer Leitung meine Diplomarbeit zu verfassen.

Da es sich hierbei auch um die Abschlussarbeit meines Studiums handelt, möchte ich mich zudem bei meinen Eltern bedanken, die es mir ermöglichten, soweit zu kommen. Auch sei meiner Freundin Anna, die mich auf meinen Hochs und Tiefs der letzten sechs Studienjahre begleitet hat, ein großer Dank ausgesprochen.

II. Zusammenfassung

Einleitung:

Mit mehr als 2 Milliarden betroffenen Menschen weltweit ist der Eisenmangel die häufigste Ursache für eine Anämie. Die Prävalenz ist am höchsten bei prämenopausalen Frauen.

Kann der Eisenbedarf im Körper durch die Ernährung nicht mehr ausreichend gedeckt werden, sollte mit einer oralen Eisentherapie begonnen werden. Kommt es dabei zu Unverträglichkeitsreaktionen oder ausgeprägten Nebenwirkungen, sollte eine Umstellung auf eine parenterale Therapie erfolgen. Um die niedrigen Eisenspeicher wieder aufzufüllen, gibt es mehrere Möglichkeiten, das Eisen zu substituieren und somit die Gesundheit der Patientinnen/Patienten zu bewahren.

Das Ziel dieser Literaturrecherche ist eine fundierte allgemeine Übersicht über den Eisenmangel bereitzustellen. Es wird versucht in der Arbeit die neueren Therapieansätze bei einem Eisenmangel aufzuzeigen und mit bereits vorhandenen und älteren Arzneimitteln zu vergleichen. Zusätzlich werden die Vor- und Nachteile sowie die unerwünschten Nebenwirkungen von oralen und parenteralen Medikamenten zusammengefasst und gegenübergestellt.

Methoden

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zum Thema Eisenmangel mit dem Fokus auf die neuesten Therapiemöglichkeiten durchgeführt. Auf Bücher und Literaturquellen konnten über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz zugegriffen werden. Zusätzlich wurden Literaturquellen über die wissenschaftliche Online Datenbank „PubMed“ und „Google Scholar“ herangezogen. Die verschiedenen gesammelten Publikationen zu dem Thema wurden aufgearbeitet, zusammengefasst und entsprechend der Richtlinien zitiert.

Ergebnisse

Bei Vorliegen eines unkomplizierten Eisenmangels (d.h. keine chronische Entzündung oder Blutungen) gilt die Einnahme von oralem Eisen als die First Line Therapie. In vielen Fällen zeigen sich jedoch unter oraler Eisenmedikation ungünstige Nebenwirkungen, weshalb die Therapie oftmals rasch von der Patientin/dem Patienten abgebrochen wird. Bei Nichtansprechen der oralen

Medikation bzw. bei Incompliance der Patientinnen/Patienten wird vorzugsweise auf die intravenöse Medikation umgestellt. Moderne parenterale Eisenpräparate stellen eine effiziente, sichere und nebenwirkungsarme Therapiemöglichkeit dar.

Diskussion

Mit der Entwicklung von moderneren oralen und vor allem intravenösen Eisenpräparaten, welche seltener anaphylaktische Reaktionen auslösen, stellt sich heutzutage die Eisenapplikation als sichere und nebenwirkungsarme Therapiemöglichkeit dar. Mit der Entdeckung von Hcpidin im Jahre 2001 war ein weiterer wichtiger Schritt in der Diagnostik und Therapie des Eisenmangels geschaffen.

III. Abstract

Introduction

With more than 2 billion affected people worldwide, iron deficiency is the leading cause of anemia. The prevalence is highest in premenopausal women.

When dietary iron intake can no longer be adequately met, oral iron therapy should be started. In case of insufficient efficacy or side effects, a switch to parenteral therapy can be made. To replenish the low iron stores, there are several ways to substitute the iron and thus preserve the health of the patients.

The aim of this thesis is to provide a general overview of iron deficiency. An attempt is made to identify new therapy approaches for iron deficiency and to compare them with existing and older medications. In addition, the advantages and disadvantages as well as the undesirable side effects of oral and parenteral drugs are summarized and compared.

Methods

A systematic literature research on the topic of iron deficiency with a focus on the latest treatment options was carried out. Books and sources of literature were accessed through the library of the Medical University of Graz. In addition, the databases "PubMed", Google and "Google Scholar" were used. The various collected publications on the subject were processed, summarized and cited according to the guidelines.

Results

In the presence of uncomplicated iron deficiency (i.e. no chronic inflammation or bleeding), oral iron is considered to be the first line therapy. In many cases, however, adverse effects occur with oral iron and therapy is often stopped by the patient. In the case of inadequate response of the oral medication or non-compliance of the patient, it may be preferable to switch to intravenous medication.

Discussion

Modern intravenous iron preparations are efficient, safe and have few side effects. With the discovery of hepcidin in 2001, another important step in the diagnosis and therapy of iron deficiency has been accomplished.

IV. Inhaltsverzeichnis

I.	Danksagung.....	iii
II.	Zusammenfassung	iv
III.	Abstract	vi
I.	Glossar und Abkürzungen	10
II.	Abbildungsverzeichnis	11
III.	Tabellenverzeichnis.....	12
1.	Definition und Grundlagen des Eisenmangels	13
1.1.	Biochemische Abläufe und Physiologie des Eisenstoffwechsels	15
1.2.	Prävalenz	19
1.3.	Risikogruppe	20
1.4.	Ätiologie	21
1.5.	Diagnose	24
1.6.	Klinik.....	30
1.7.	Differentialdiagnose.....	31
1.8.	Die Stadien und die Referenzwerte des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie.....	33
2.	Supplementation und eisenreiche Ernährung.....	36
3.	Kausale Therapie.....	38
4.	Der Eisenmangel und die Blutspende.....	41
5.	Therapie und Prophylaxe.....	42
6.	Orale Eisensubstitution	47
6.1.	Eisensulfat.....	49
6.2.	Eisenfumarat	51
6.3.	Eisenglukonat.....	52
6.4.	Polysaccharid-Eisenkomplex	53
6.5.	Indikation, Vor- und Nachteile der oralen Einnahme	54
6.6.	Durchführung und Dauer der Einnahme.....	57
6.7.	Bioverfügbarkeit	62
6.8.	Nebenwirkungen	63
6.9.	Wechselwirkungen und Störfaktoren.....	67
7.	Parenterale Eisensubstitution	69
7.1.	Eisencarboxymaltose	72

7.2.	Niedermolekulares Eisen-Dextran.....	74
7.3.	Eisen-Saccharose	75
7.4.	Eisen-Isomaltoside	76
7.5.	Indikation, Vor- und Nachteile der parenteralen Einnahme	78
7.6.	Durchführung und Dauer der Einnahme.....	80
7.7.	Nebenwirkungen	81
7.8.	Wechselwirkungen	85
8.	Kontraindikationen der oralen und parenteralen Eisentherapie	86
9.	Hepcidin: Funktion und Wirkung	88
9.1.	Korrelation zwischen Hepcidin Produktion und Inflammation.....	90
9.2.	Hepcidin Regulierung	92
10.	Diskussion:	94
11.	Literaturverzeichnis	96

I. Glossar und Abkürzungen

μ	Mikro	L	Liter
μg	Mikrogramm	MCH	Mittleres zelluläres Hämoglobin
ALS	Advanced Life Support	MCV	Mittleres Zellvolumen
Brausetbl.	Brausetablette	mg	Milligramm
bzw.	Beziehungsweise	Mill	Millionen
ca.	circa	Min	Minuten
dl	Deziliter	mol	Mol
DMT1	divalenter Metallionentransporter	n	Anzahl an Probanden
EPO	Erythropoetin	N	normal
et al.	et alii	NPT2	Na ⁺ -phosphate cotransporter type 2
EU	Europäische Union	NW	Nebenwirkung(en)
Fe	Eisen	O ₂	Sauerstoff
FeSo ₄	Eisensulfat	pg	Pikogramm
Filmtbl	Filmtablette	pH	pondus Hydrogenii
fl	Femtoliter	POCT	Point-of-care-test
g	Gramm	RR	Blutdruck
GI	Gastrointestinal	sTfR	Serumtransferrin-rezeptoren
Hb	Hämoglobin	Tbl	Tablette
i.m.	Intramuskulär	Tf	Transferrin
i.v.	intravenös	TfS	Transferrinsättigung
Ig-E	Immunglobulin E	USA	United States of America
kDa	Kilodalton	z.B.	zum Beispiel
kg	Kilogramm	ZnPP	Zink-Protoporphyrin
KM	Knochenmark		
Kps	Kapsel		

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des Eisenstoffwechsels. (5).....	17
Abbildung 2: Genauere Darstellung der Eisenresorption im Darmepithel. (23)....	18
Abbildung 3: Mögliches Schema zur Diagnostik eines Eisenmangels. (46)	26
Abbildung 4: Strategiemöglichkeiten für die Prävention und Kontrolle des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie. (71).....	43
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Behandlung einer Eisenmangelanämie. (12) ...	46
Abbildung 6: Zeitlichen Änderung der Hämoglobinkonzentration. (92).....	50
Abbildung 7: Der Hämoglobin (Hb) Anstieg unter Eisensulfat (FeSO_4) und intravenösen Eisen (IV iron). Baseline: Ausgangswert bei Therapiebeginn. end of intervention period: Hb Wert bei Beendigung der Eisensubstituion. (100)	57
Abbildung 8: Abnahme der Eisen Bioverfügbarkeit. (101).....	60
Abbildung 9: Anstieg des Hepsidins in Zusammenhang der beiden verglichenen Therapieformen.(103).....	61
Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit einer GI Begleiterscheinung bei oraler Eisentherapie. (93).....	66
Abbildung 11: Algorithmus zur Behandlung einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion nach einer intravenösen Eiseninfusion. (145).....	83
Abbildung 12: Wechselwirkung von Ferroportin und den Makrophagen mit Hepsidin. (18).....	88
Abbildung 13: Deutlicher Abfall des Serum Eisen bei Hepsidin Gabe. (159)	90

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Eisenmangelanämie durch den Hämoglobinwert. (9–11)	14
Tabelle 2: Prävalenz der Eisenmangelanämie in den verschiedenen Regionen. (25).....	20
Tabelle 3: Eine Zusammenfassung der Eisenindikatoren. (5)	28
Tabelle 4: Interpretation der Laborwerte mit Diagnosestellung. (49).....	29
Tabelle 5: Differentialdiagnostische Erkrankungen der Eisenmangelanämie. (4). 32	
Tabelle 6: Übersicht über die Labormessgrößen in Zusammenhang mit den Stadien. (2).....	35
Tabelle 7: Eisengehalt diverser Nahrungsmittel unterteilt in Häm Eisen und Nicht- Häm Eisen. Die Eisenmenge in mg ist jeweils auf 100 g des aufgelisteten Nahrungsmittels bezogen. (57–59)	37
Tabelle 8: Veränderung der Eisenparameter unter i.v./oralen Therapie. (36)	42
Tabelle 9: Überblick über in Österreich erhältliche orale Eisenpräparate. (35).....	49
Tabelle 10: Eisenfumarat Dosierungen. (94).....	52
Tabelle 11: Nebenwirkungsrate unter Eisensulfat (FeSO_4) und parenteraler (i.v. Eisen) Eisensubstitution. (100).....	56
Tabelle 12: Nebenwirkungen unter 15/50/150 mg Eisenapplizierungen. (85)	65
Tabelle 13: Komplexstabilität und Molekulargewicht von i.v. Eisenpräparaten. (122).....	71
Tabelle 14: Zusammenfassung der parenteralen Eisenpräparate. (137)	78
Tabelle 15: Vor- und Nachteile der oralen und parenteralen Eisentherapie. (86). 80	

1. Definition und Grundlagen des Eisenmangels

Unter einem Eisenmangel versteht man die Erniedrigung des totalen Eisengehalts im menschlichen Körper. (1,2) Der Eisengehalt unseres Körpers umfasst ca. 3-4 g, wovon ca. 2,5 g an Hämoglobin (1 g Hämoglobin enthält 3,4 mg Eisen) entfallen. (3)

Der Eisengehalt unseres Körpers gliedert sich in folgende 4 Bereiche:

- Hämeisen (70 %)
- Depoteisen (18 %): intrazellulär gespeichertes Eisen in Leber, Milz und Knochenmark.
- Funktionseisen (12 %): Myoglobin und eisenhaltige Enzyme
- Transporteisen (nur 0,1 %): das an Transferrin gebundene Eisen

Der tägliche Eisenverlust ist bei Männern geringer als bei Frauen. Bei Männern werden in etwa 1 mg pro Tag, bei prämenopausalen Frauen 2 mg und schwangeren Frauen sogar 3 mg Eisenverlust verzeichnet. (4)

Während der Schwangerschaft ist der Eisengehalt, aufgrund der Beteiligung an der schnellen Zell- und Gewebeentwicklung beim wachsenden Fötus, besonders kritisch. (5,6) In Summe hat die gesamte Schwangerschaft einen Eisenverbrauch von ≈ 1.040 mg Eisen. Bei der Entbindung kommt es zu einem weiteren Verlust von mütterlichem Blut, sodass der Gesamtverbrauch in der Schwangerschaft im Endeffekt auf ≈ 1.190 mg Eisen erhöht werden. (7) Davon werden ca. 300 mg Eisen nur für den Fötus benötigt, mindestens 25 mg für die Plazenta und fast 500 mg für das erhöhte Volumen an roten Blutkörperchen. (5,7,8)

Die am häufigsten gebrauchte Definition der Anämie stammt von der World Health Organization (WHO) und vom Center for Disease Control and Prevention (CDC) und ist sowohl vom Geschlecht als auch vom Alter der Patientin/des Patienten abhängig. In Tabelle 1 ist die Definition der WHO und CDC gut ersichtlich. (9–11)

Die Weltgesundheitsorganisation definiert eine Eisenmangelanämie mit einem Hämoglobinwert (Hb) (siehe Tabelle 1) bei Männer über 15 Jahren mit unter 13 g/dl, bei nicht schwangeren Frauen über 15 Jahren unter 12 g/dl und bei schwangeren Frauen unter 11 g/dl. (12,13)

	World Health Organization WHO (Hämoglobinwert)	Center for Disease Control and Prevention CDC (Hämoglobinwert)
Säugling (0.5 bis 4.9 Jahren)	--	<11 g/dl (110 g/L)
Kinder (5.0 bis 11.9 Jahren)	--	<11.5 g/dl (115 g/L)
Menstruierende Frauen	<12 g/dl (120 g/L)	--
Schwangere Frau im ersten oder dritten Trimester	<11 g/dl	<11 g/dl
Schwangere Frauen im zweiten Trimester	<11 g/dl	<10.5 g/dl (105 g/L)
Männer	<13 g/dl (130 g/L)	--

Tabelle 1: Definition der Eisenmangelanämie durch den Hämoglobinwert. (9–11)

Für die Feststellung der Störung des Eisenstoffwechsels gibt es Laborparameter. Aufgrund der Tatsache, dass jeder Laborwert seinen eigenen biochemischen Ablauf beschreibt, besitzt jede Messgröße verglichen mit einem anderen Wert andere Eigenschaften. Daher wird sehr oft der kombinierte Einsatz von mehreren Messgrößen bevorzugt, um somit eine genauere und richtige Einschätzung der Eisenstoffwechsellaage zu erzielen. (2)

Eisen ist ein grundlegendes Element, da es eine signifikante Rolle in einigen lebenswichtigen Prozessen des Körpers spielt. Es ist an der Synthese von Häm, welches die Grundlage für das Hämoglobin liefert, an der Bildung von Myoglobin und Kollagen, an der Neurotransmitterproduktion sowie an der Funktion des Immunsystems maßgeblich beteiligt. (14,15)

Der Großteil des Eisens ist im Hämoglobin der Erythrozyten vorhanden (65 % ungefähr). Etwa 10 % sind in Muskelfasern, also im Myoglobin enthalten, während im verbliebenen Gewebe (z.B. Enzyme und Cytochrome) 350 mg vorhanden sind. Das restliche Eisen ist in der Leber (200 mg), den Makrophagen, des retikuloendothelialen Systems (500 mg) und im Knochenmark (150 mg) gelagert.

Insgesamt beträgt das Gesamteisenkörpergehalt bei einem 70 kg schweren Mann 3,5 g. Das entspricht circa 50 mg pro kg. (15)

1.1. Biochemische Abläufe und Physiologie des Eisenstoffwechsels

Das Eisen ist aufgrund seiner zentralen Rolle in biologischen Prozessen einer der wichtigsten Mikronährstoffe für den Menschen. Einer der Prozesse ist z.B. die Oxygenierung des Gewebes, die durch die roten Blutkörperchen erreicht wird. Die Herstellung von den roten Blutkörperchen erfordert den Proteinkomplex namens Hämoglobin. Eine entscheidende Komponente des Hämoglobins nimmt das Eisen ein. (5,16) Die Hämoglobinstruktur setzt sich aus 4 Hämgruppen zusammen, wobei jede Hämgruppe jeweils ein zweiwertiges Eisen-Ion bindet. Besteht nun ein Eisenmangel im Körper wird somit weniger Hämoglobin produziert, was wiederum zu einer schlechten Oxygenierung des Gewebes führt. (17)

Täglich werden bei Nahrungsaufnahme von 12-18 mg, ungefähr 1-2 mg Eisen im proximalen Duodenum resorbiert. Die Resorptionsmenge ist stark abhängig von der Füllmenge des vorhandenen Speichereisens und vom Ausmaß der Erythropoese. (3) Im Körper gehen durch eine Blutung, eine Abstoßung und/oder einem normalen Umsatz Erythrozyten verloren. Um diese verlorene Masse wieder aufzufüllen werden neue rote Blutkörperchen nachproduziert. (5,16) Solche Situationen, sowie auch das Wachstum und die zunehmende Gewebemasse eines Fötus oder Kleinkindes, erfordern eine Vermehrung von Erythrozyten und in Folge eine Erhöhung des Eisenbedarfs. (5)

Die Resorption von Eisen erfolgt hauptsächlich im Bereich des oberen Dünndarmes. (17) Der Resorptionsprozess wird dabei hauptsächlich vom Darm reguliert. Sobald das Eisen absorbiert wird, erfolgt kein Ausscheidungsmechanismus durch die Nieren oder der Leber. Deshalb ist die Eisenhomöostase im Körper streng reguliert. (5,18)

Nachdem das wichtige Spurenelement resorbiert wurde, wird es mit dem Eisentransporter Transferrin (ein Beta₁ Globulin) ins Knochenmark befördert. Dort wird es von erythroiden Vorläuferzellen aufgenommen und zur Hämoglobinsynthese genutzt. (17)

Nach der Absorption wird Eisen entweder in Ferritin gespeichert oder an Transferrin gekoppelt. Ferritin hält das Eisen innerhalb der Zelle in einem nicht reaktiven Zustand. Im Gegensatz dazu zirkuliert das an Transferrin gebundene Eisen als nicht reaktiver Zustand im Kreislauf und kann so den Zellen jederzeit zugeführt werden, wenn nötig. (5,18)

In den Zellen kann das gespeicherte Eisen im Zytoplasma, im Zellkern oder in den Mitochondrien lokalisiert werden. (5,19) Der Großteil des abgespeicherten Eisens ist im Körper als Ferritin vorzufinden. (5,20)

Das mit der Nahrung aufgenommene Eisen kommt in Form von 2-wertigen Häm- (Fleisch, Geflügel und Fisch) und als 3-wertige Nicht-Hämeisen (Gemüse) vor, wobei die Häm-Form eine höhere Bioverfügbarkeit aufweist als das Letztgenannte. (3,21)

Aufgenommen wird das Eisen hauptsächlich als Fe_{3+} , welches während der Absorption im Körper in Fe_{2+} umgewandelt wird. (21) Mithilfe eines zweiwertigen Metalltransporters 1 (DMT1) und dem Ferroportin kann das Nicht-Hämeisen über die Zellmembran transportiert werden. Der Metalltransporter DMT1 übernimmt die Importfunktion des Eisens, während das Ferroportin für den Export zuständig ist. (5,18)

Der Absorptionsmechanismus von Hämeisen ist weiterhin noch nicht zur Gänze geklärt. Die Eisenresorption erfolgt hauptsächlich im Zwölffingerdarm und ist der entscheidende Schritt in der Regulation des Eisenstoffwechsels da der Körper keine effektive Eisenausscheidung besitzt. (21)

Anschließend wird das Eisen in einer wässrigen Lösung an Transferrin gebunden. Das beladene Transferrin wird mit Hilfe eines Transferrinrezeptors in die Leber, das Herz und andere Depots transportiert. Dort angelangt, wird das Eisen im Ferritin gespeichert und aufbewahrt. (5,21)

Das Ferroportin kann durch das Protein Hepcidin gebunden werden. Durch die Bindung von den zwei Proteinen wird die Exportfunktion verhindert und somit auch der Serumeisenspiegel erniedrigt. (5,18)

Die Abbildung 1 veranschaulicht den Eisenstoffwechsel im Körper. Dabei wird im Punkt 1.) das mit der Nahrung aufgenommene Nicht-Hämeisen durch den zweiwertigen Metalltransporter 1 (DMT1) im Duodenum importiert. (5,21) Die Aufnahme von Eisen in den Darm wird durch die Ascorbinsäure (Vitamin C) unterstützt. Durch die Membranreduktase Zytochrom b mit Vitamin C als Kofaktor erfolgt die Reduktion von Fe_{3+} zu Fe_{2+} . Hingegen beeinträchtigen Stoffe wie z.B. Phosphat, Antazida, Phytate, Oxalat (enthalten z.B. im Schwarztee) und Tannine die Eisenabsorption. (3,22)

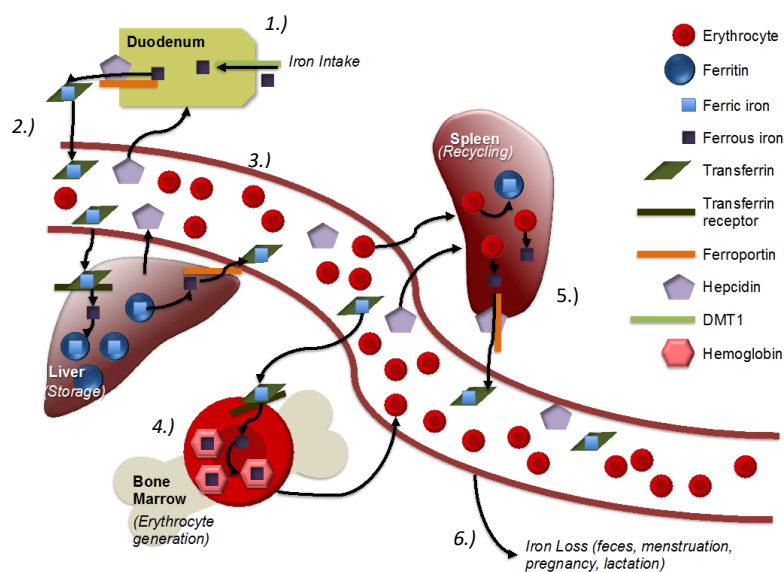


Abbildung 1: Darstellung des Eisenstoffwechsels. (5)

Nach erfolgreicher Reduzierung von Fe_{2+} zu Fe_{3+} , dargestellt im Punkt 2.), erfolgt die Exportierung durch Ferroportin. Der Eisenexport wird durch das Protein Heparin, welches von der Leber produziert wird, reguliert. Durch eine Bindung von Heparin an Ferroportin erfolgt die Hemmung der Ferroportinaktivität. Punkt 3.) In dem wässrigen Milieu wird das Eisen in Transferrin gespeichert. Anschließend wird es anhand von Transferrinrezeptoren in das Herz oder in die Leber, etc. aufgenommen und in Ferritin abgespeichert. Punkt 4.) Wird das Eisen im Knochenmark aufgenommen, wird es für den Einbau im Hämoglobin der Erythrozyten genutzt. Punkt 5.) Nach einer Lebensspanne von ungefähr 120 Tagen wird in der Milz aus den defekten Erythrozyten das Eisen wieder durch Makrophagen zurückgewonnen und recycelt. Punkt 6.) Eisen kann nicht durch die

intrazelluläre Eisen wird in Ferritin gespeichert. Anschließend erfolgt der basolaterale Eisenexport (Fe_{2+}) ausschließlich durch das Ferroportin. Bevor das Eisen an Transferrin (Tf) gebunden werden kann, erfolgt noch eine Reduktion von Fe_{2+} durch eine Ferroxidase zu Fe_{3+} . (23)

1.2. Prävalenz

Obwohl die Prävalenz der Eisenmangelanämie zurückgegangen ist, ist der Eisenmangel weltweit nach wie vor die Hauptursache für eine Anämie. Sowohl in Industrieländern als auch in einkommensschwachen Ländern hat die Eisenmangelanämie einen erheblichen Einfluss auf das Leben von Kleinkindern und prämenopausalen Frauen. (13,24)

Der Eisenmangel bei schwangeren Frauen ist ein ernstzunehmendes Problem und erhöht drastisch das Risiko der mütterlichen Sterblichkeit. Das heißt nicht automatisch, dass die Frauen bei der Geburt an der Eisenmangelanämie versterben. Vielmehr ist das Risiko der Mutter erhöht, an einem Herzversagen aufgrund des Mangels zu sterben. (25)

In Europa gilt die bewusst einseitige Mangelernährung (vegetarische oder vegane Ernährung) als eine Hauptursache für den Eisenmangel. (26)

Mehr als 35 % der Weltbevölkerung und mehr als 50 % der schwangeren Frauen ist von dem Eisenmangel betroffen. (27,28)

Gesunde alte Menschen werden nicht zu der Gruppe mit erhöhtem Eisenmangelrisiko gezählt. Die relativ hohe Häufigkeit von Anämie bei älteren Menschen resultiert z.B. aufgrund entzündlicher Geschehen. (26)

Der Eisenmangel wird bei vielen Patientinnen/Patienten nicht diagnostiziert und bleibt somit oft unbehandelt. (1) Präventionsprogramme haben zwar die Anzahl der Eisenmangelanämie-Fälle gesenkt, jedoch ist die Prävalenz in West- und Zentralafrika sowie in Südasien weiterhin noch am höchsten. (24) In Tabelle 2 wurden die Bevölkerungszahlen und die Prävalenzangaben zur Anämie von der WHO bereitgestellt und für die jeweilige Region bzw. Entwicklungsregion dargestellt. Anhand dieser Tabelle kann die hohe Prävalenzrate in Afrika (41 % Frauen und 60 % Kinder), im östlichen Mittelmeer (44 % Frauen und 63 % Kinder) und Südostasien (60 % Frauen und 66 % Kinder) gut dargestellt werden.

Vergleicht man die Entwicklungsländer mit z.B. Nordamerika (8 % Frauen und 7 % Kinder) zeigt sich ein deutlicher Unterschied. (25)

Region	Frauen	Männer	Kinder
Afrika	41 %	28 %	60 %
Latein Amerika	23 %	11 %	46 %
Östliches Mittelmeer	44 %	17 %	63 %
Südostasien	60 %	36 %	66 %
Nordamerika	8 %	5 %	7 %

Tabelle 2: Prävalenz der Eisenmangelanämie in den verschiedenen Regionen. (25)

In den Entwicklungsländern zählt zu den Hauptursachen für einen Eisenmangel sowohl eine zu niedrige Eisenaufnahme in der Nahrung als auch der parasitäre Befall des Menschen. Im Gegensatz dazu steht in wohlhabenden Ländern die Eisenmangelanämie hauptsächlich in Verbindung mit pathologischen Zuständen, die mit einer schlechten Eisenresorption und/oder einem chronischen Blutverlust einhergehen. (1)

1.3. Risikogruppe

Kommt es zu einer erhöhten Eisenanforderung, wie im Falle einer Schwangerschaft, stellt die Eisenmangelanämie einen hohen Risikofaktor dar. (10) Weltweit ist die Eisenmangelanämie die häufigste Ursache für eine Anämie während der Schwangerschaft. Die Nutrition Impact Model Studie, eine systematische Auswertung von 257 bevölkerungsrepräsentativen Datenquellen aus 107 Ländern, schätzte die weltweite Prävalenz von Anämie in der Schwangerschaft im Jahre 1995 auf 43 % und auf 38 % im Jahre 2011 mit einer Bandbreite von 17 % in wohlhabenden und von 56,4 % in Entwicklungsländern. (29,30)

Ein erhöhtes Risiko für eine Eisenmangelanämie besteht bei Frauen, vor allem bei Jugendlichen, die eine energiearme Diät machen. Verglichen mit jungen Mädchen, die sich ausgewogen ernähren, tritt eine Anämie bei Teenagern, welche in den

letzten 12 Monaten versucht haben, durch spezielle Diäten Gewicht zu verlieren, bis zu 3 Mal häufiger auf. (24,31)

Auch eine regelmäßige Blutspende kann ein erhöhtes Risiko für eine Eisenmangelanämie darstellen. Daher sollte das Blutbild und vermutlich auch der Eisenstatus regelmäßig bei Kontrollterminen überwacht werden. (24)

Weitere Erkrankungen wie z.B. das Kolonkarzinom, das Magenkarzinom, das benigne Magengeschwür und eine Angiodysplasie mit einhergehenden Blutungen und Blutverlust führen ebenfalls zu einem erhöhten Risiko für eine Eisenmangelanämie. (12)

Bei Kleinkindern und Kindern (0 -15 Jahre) werden die Eisenspeicher, welche sich in der Schwangerschaft und dem Heranreifen des Kindes angehäuft haben, durch das schnelle Wachstum des Kindes rapide verbraucht. Dies wiederum kann zu einem absoluten Eisenmangel führen. (32)

Mit Abschluss der Kindheit und dem Jugendalter sind wiederum vor allem junge Frauen von einem Eisenmangel betroffen. Das Risiko ist im gebärfähigen Alter wegen den zusätzlichen Eisenanforderungen, bedingt durch Menstruation, Schwangerschaft und Stillzeit, am höchsten. (33) Durch die Vergrößerung der mütterlichen Erythrozytenmasse und dem Wachstum von Fötus und Plazenta wird der Eisenbedarf der jungen Frau verdreifacht. (32)

Wenn man den Eisenverbrauch vergleicht, so sind stillende Mütter weniger anfällig als schwangere Frauen. Aufgrund der bei den meisten stillenden Frauen einsetzenden Amenorrhö und der geringen Eisenkonzentration in der Muttermilch, nämlich 0,20-0,80 mg/L, ist die Eisenmangelanämie-Wahrscheinlichkeit bei diesen Frauen geringer. (32,34)

1.4. Ätiologie

Der Eisenstoffwechsel ist insofern ungewöhnlich, da er sowohl durch die Absorption als auch durch die Ausscheidung gesteuert wird. Insgesamt werden bei der oralen Nahrungsaufnahme nur ca. 5 % bis maximal 10 % Eisen im Jejunum resorbiert. Durch Blutverlust und Abbau von Zellen geht das Eisen verloren. Es werden pro Tag ca. 1 mg Eisenverlust bei Männern und nicht-menstruierenden Frauen angenommen. Im Gegensatz dazu verlieren

menstruierende Frauen deutlich mehr Eisen. Sollte ein Mangel an Eisen im Körper vorhanden sein, kann die Absorption um das 3 bis 5-fache erhöht werden. Ist der Körper ausreichend mit Eisen wieder gesättigt, nimmt die Absorption schließlich ab. (10)

Die Eisenresorption kann jedoch sowohl durch medizinische als auch durch chirurgische Eingriffe beeinträchtigt werden. (1) Ist der Eisenbedarf des Körpers durch eine verminderte Eisenaufnahme aus der Nahrung nicht gedeckt, entsteht schlussendlich der Eisenmangel. Deshalb können Patientinnen/Patienten, die sich mit Eisenmangelanämie präsentieren, eine unzureichende Nahrungsaufnahme, eine beeinträchtigte Resorption oder einen physiologischen Verlust aufweisen. Die Untersuchung und Diagnosestellung ist erst dann abgeschlossen, wenn der Grund für die Eisenmangelanämie bekannt ist. (10)

Eine der wichtigsten Ursachen, welche zu einer Eisenmangelanämie führt, ist die chronisch-entzündliche Darmerkrankung (z.B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa). Durch eine Malabsorption oder eine Entzündung des Gastrointestinaltraktes (sehr oft auch in Kombination von beiden) wird die Anämie hervorgerufen. Zusätzlich führen diverse Medikamenteneinnahmen und ihre konsekutiven Nebenwirkungen (z.B. Mesalazin, Salazopyrin, Azathioprin, etc.), Vitaminmangel (Cobalamin, Folsäure) und eine Hämolyse zu einer Anämie. (35)

Des Weiteren kann die Resorption von Eisen durch einen bariatrischen Eingriff, eine Magenresektion, ein Malassimilationssyndrom oder eine Zöliakie beeinträchtigt sein. Dies wiederum zieht konsekutiv einen Eisenmangel nach sich. (4)

Wie bereits erwähnt, sind Blutungen im Gastrointestinaltrakt Risikofaktoren und zählen zu den wichtigsten Ursachen für eine Eisenmangelanämie und sollten daher ausgeschlossen werden. Darunter fallen folgende Erkrankungen: z.B. Ösophagusvarizenblutungen, Ulzera, erosive Gastritis, Karzinome, Kolondivertikulose und Hämorrhoiden. Die Helicobacter-positive Gastritis oder ein Magenlymphom sollten ausgeschlossen werden, da diese ebenfalls Ursachen für eine unklare Eisenmangelanämie sein könnten. (4)

Neben den Blutungen im Gastrointestinaltrakt können auch andere Blutungen zum Eisenmangel führen: z.B. Blutungen im Bereich des Zahnfleisches, der Lunge, der Nase, dem Oropharynx und dem Urogenitaltrakt. Hämorrhagische Diathesen sollten dabei ausgeschlossen werden, da diese in massiven nicht stillbaren Blutverlust resultieren können. Darunter fallen gerinnungsbeeinträchtigende Krankheiten wie z.B. die Hämophilie A und B, das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom oder die Verbrauchskoagulopathie. Darüber hinaus sollte die Medikamentenliste (vor allem Gerinnungshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure oder diverse orale Antikoagulanzen) der Patientin/des Patienten kontrolliert und gegebenenfalls geändert werden. (4)

In 80% der Fälle entsteht die Eisenmangelanämie durch Eisenverlust. Die häufigste Ursache ist die Menorrhagie der Frau. Bei nierenkranken Patientinnen/Patienten geht ein signifikanter Anteil des Blutes während der Hämodialyse und durch Blutproben verloren. Ungefähr 2,5 Liter Blut pro Jahr verliert eine Dialysepatientin/ein Dialysepatient. Ebenso kann durch geplante Blutspenden ein Eisenmangel verursacht werden. Die treuen Spenderinnen/Spender, welche regelmäßig Vollblut oder Blutbestandteile wie Plasma oder Plättchen spenden und kein Eisen substituieren, haben ein hohes Risiko für einen Eisenmangel. (4) Nachdem dies nicht der Fall sein sollte, sind die Bewertung von Ferritin und die Erhaltung der Eisenspeicher des Körpers durch eine Eisensupplementierung bei Blutspenderinnen/Blutspendern eine wichtige Vorgehensweise. (36) Obwohl die hohe Wahrscheinlichkeit eines Eisenmangels bei regulären Blutspenderinnen/Blutspendern seit Jahrzehnten bekannt ist, wird der Eisenstatus routinemäßig nicht beurteilt oder behandelt. (36,37) In den Blutspendeeinrichtungen wird lediglich der Hämoglobinwert durch die Blutabnahme (POCT=Point-of-care-test) bestimmt. (36,38) Bei der Diagnose eines Eisenmangels zeigt der Hämoglobinwert kaum Relevanz. Erst bei einer Eisenmangelanämie, welche die Spätmanifestation eines Eisenmangels darstellt, tritt ein veränderter Hämoglobinwert auf. (36,39–41)

In seltensten Fällen kann eine genetisch bedingte eisenrefraktäre Eisenmangelanämie („IRIDA“ = iron-resistant iron deficiency anemia) die Ursache für den niedrigen Eisenspiegel sein. (4)

Psychische Erkrankungen sollten auch nicht außer Acht gelassen werden. Bei Erkrankungen wie z.B. das Borderline-Syndrom kann es durch Impulskontrollstörungen und ein selbstverletzendes Verhalten sowie absichtlich induzierten Blutungen bei den betroffenen Personen zu einem Eisenmangel kommen. Gleichermaßen sollte auch die artifizielle Störung namens Münchhausen-Syndrom in Betracht gezogen werden. Dabei täuschen die Patientinnen/Patienten absichtlich und in wiederholten Abständen Verletzungen und Schäden vor, um eine klinische Symptomatik zu provozieren. (4)

Besteht die Möglichkeit, dass die Patientin/der Patient vor kurzem im Ausland unterwegs war, speziell in tropischen Regionen, sollten auch Krankheiten wie Malaria beachtet werden. In den meisten tropischen Regionen der Welt koexistieren die Eisenmangelanämie und die Malariaerkrankung. Malaria trägt zur Eisenmangelanämie bei, indem sie eine intravaskuläre Hämolyse mit anschließendem Verlust von Hämoglobin-Eisen im Urin verursacht. (16,42)

1.5. Diagnose

Solange die Patientin/der Patient unter keiner chronischen Infektion leidet, ist die Labordiagnose einer Eisenmangelanämie eine gut etablierte Diagnostikmöglichkeit. Bei Inflammation/Infekt kommt es jedoch durch die erhöhten Zytokin- und Hcpidin-Spiegel im Körper zu einer Fehlverteilung von Eisen, welche die diagnostischen Parameter in Folge verfälscht. (1)

Um einen echten Eisenmangel von einer entzündlich bedingten Eisensequestrierung zu differenzieren, bedarf es der Untersuchung des Serum-Ferritins. Sowohl intrazelluläre Eisenablagerungen als auch Entzündungen stimulieren die Produktion des Eisenspeicherproteins Ferritin. Deshalb erschweren eine Entzündung und ihre mit sich bringenden Komorbiditäten die Interpretation des Ferritinwertes. (43)

Der sensitivste und spezifischste Test um einen isolierten Eisenmangel zu diagnostizieren ist ein niedriger Ferritinspiegel im Serum (<30 ng/ml), da er einen niedrigen Eisenspeicher widerspiegelt. (1) Ein normaler oder hoher Ferritinspiegel kann jedoch durch Inflammation/Infekt verfälscht sein. (43)

Früher betrug der Schwellenwert für Serum-Ferritin 12 µg/ml. (44) Neueren Studien zufolge weist jedoch dieser Cut-off Wert für den Nachweis einer Eisenmangelanämie eine Sensitivität von nur 25 % auf. (45) Eine Verbesserung der Sensitivität, nämlich auf 92 %, wurde durch Anheben des Grenzwertes auf <30 µg/ml erzielt. (43)

In der Vergangenheit war die Diagnose einer Eisenmangelanämie scheinbar unkompliziert, basierend auf biochemischen Markern wie Serum-Eisen, Eisensättigung und Ferritin im Labor. Die Anämie bei einer chronischen Erkrankung wurde als eine Ausschlussdiagnose betrachtet, basierend auf einer Bewertung, die absoluten Eisenmangel und andere mögliche bekannte Ursachen für eine Anämie ausschloss. (43)

Der Eisenmangel bei Schwangeren ist der am häufigsten vorkommende Mikronährstoffmangel. Wird dieser nicht korrigiert, kann sich daraus eine Eisenmangelanämie entwickeln. Der Eisenmangel ist aufgrund seiner zeitintensiven und ressourcenverbrauchenden Diagnostik nicht immer einfach zu bestimmen. (5)

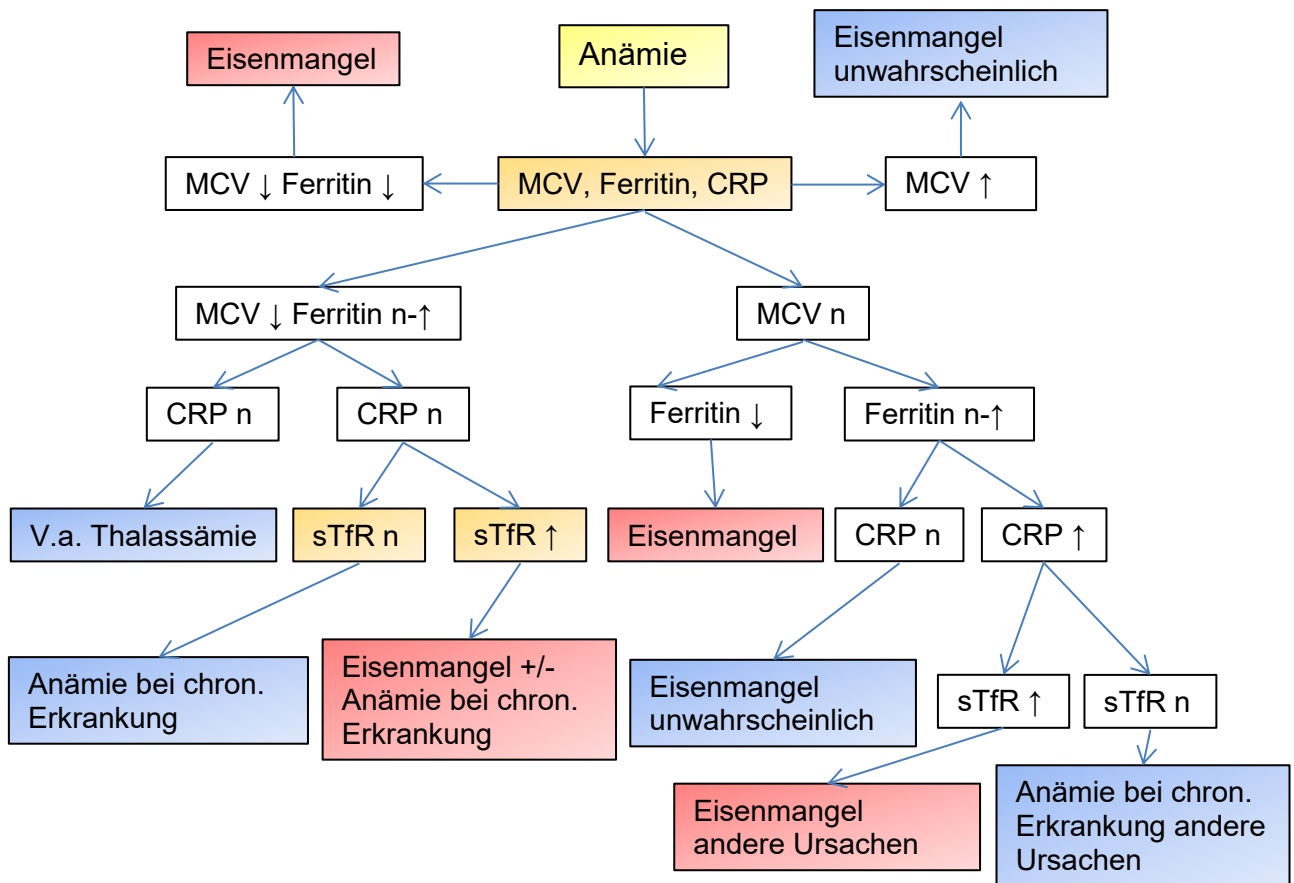


Abbildung 3: Mögliches Schema zur Diagnostik eines Eisenmangels. (46)

Die Anämie ist jedoch weder ein sensibler noch ein spezifischer Indikator für den Eisenstatus: Basierend auf den Hämoglobin Toleranzwerten wäre für manche Menschen ein Verlust von bis zu 20-30 % des Körpereisens notwendig, um überhaupt eine Anämie aufzeigen zu können. (5,47)

Für die Beurteilung eines Eisenmangels sind mehrere Biomarker nötig, von denen jeder seine eignen Vor- und Nachteile mit sich bringt. Das Hämoglobin wird zwar sehr häufig zur Beurteilung einer Anämie herangezogen, jedoch stellt es weder einen empfindlichen noch einen spezifischen Indikator für den Eisenstatus dar. Der Hämoglobinspiegel kann nicht unter den Anämie Grenzwert (z.B. <13 g/dl bei Männern) fallen, solange bis die Eisenvorräte nicht unter ein Drittel gesunken sind. (5) Im klinischen Alltag gilt das Serum-Ferritin als der primäre Eisenparameter. Es handelt sich dabei um den sensitivsten Test des Eisenstoffwechsels im Körper. Im Vergleich zu den restlichen Eisenparametern, ist es bereits mit dem Serum-Ferritin möglich einen Speichereisenmangel zu diagnostizieren. In Kombination von Serum-Ferritin mit den Laborwerten MCV und CRP lässt sich der Eisenmangel als

Ursache für eine Anämie festlegen. In Abbildung 3 ist ein mögliches Schema abgebildet wie der mögliche Diagnostikweg aussehen könnte. (46)

Es muss nicht der erniedrigte Hämoglobinwert dafür ausschlaggebend sein, dass sich eine Anämie entwickelt. Eine Anämie kann genauso durch einen anderen Mikronährstoffmangel (z.B. Folsäure oder Vitamin B12) verursacht werden. (5,47,48) Mit der Auflistung von den verschiedenen Eisenindikatoren in Tabelle 3 kann ein grober Überblick über die Vor- und Nachteile der verschiedenen Parameter gewonnen werden. Dabei werden die Indikatoren von der geläufigsten und ökonomischsten zu der teuersten und invasivsten Möglichkeit gereiht. (5)

Nachdem Kinder und Frauen einen niedrigeren Serumferritin- und Transferrin-Sättigungsgrad aufweisen als Männer oder ältere Menschen (Patientinnen/Patienten über 60 Jahre), besteht bei Kindern und Frauen ein höheres Risiko einen Eisenmangel zu entwickeln. Deshalb sind in Tabelle 3 großteils nur die Referenzwerte von Kindern und schwangeren Frauen angeführt. Die Werte der Männer sind vernachlässigbar. (48)

Biomarker	Vorteile	Einschränkungen	Referenzwerte
Hämoglobin	<ul style="list-style-type: none"> →Einfach und kostengünstig zu beurteilen →Gutes Screening-Hilfsmittel für einen starken Eisenmangel 	<ul style="list-style-type: none"> →Weder empfindlich noch spezifisch für den Eisenstatus 	Schwangere Frauen <11 g/dl Neugeborene <13 g/dl Kinder (6-24 Monate) <11 g/dl
Hämatokrit (Hkt)	<ul style="list-style-type: none"> →Relativ einfach zu messen 	<ul style="list-style-type: none"> →Liefert keine zusätzlichen Informationen über den Hämoglobin Wert 	Schwangere Frauen <33 % Kinder <32 %
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) und Erythrozytenverteilungsbreite (RDW)	<ul style="list-style-type: none"> →MCV ist erniedrigt und die RDW steigt bei einem Eisendefizit →Kann sich klinisch als nützlich erweisen 	<ul style="list-style-type: none"> →Fällt sehr spät oft auf und ist nicht von entscheidender Bedeutung bei einem Eisenmangel 	Schwangere Frauen <82 fl RDW 11-14,5 % normal
Serum oder Plasma Eisen	<ul style="list-style-type: none"> →Maß für zirkulierendes Eisen 	<ul style="list-style-type: none"> →Variiert mit der Tageszeit →Erkennt nicht das Eisen in Hämoglobin 	Erwachsene <40-50 µg/dl Kinder <50 µg/dl
Serum Ferritin (SF)	<ul style="list-style-type: none"> →Empfindlicher Marker für einen Eisenmangel. →Proportional zum Eisenspeicher in Leber →Reagiert sehr gut auf Eiseninterventionen 	<ul style="list-style-type: none"> →Steigt mit einem Entzündungsprozess im Körper; ist somit nicht spezifisch genug bei einer Inflammation 	Schwangere Frauen <12,0 µg/L Kinder (6-24 Monate) <12,0 µg/L
Transferrinsättigung (Tfs)	<ul style="list-style-type: none"> →Marker für das zirkulierende Eisen 	<ul style="list-style-type: none"> →Durch Entzündungen im Körper werden die Werte reduziert, wodurch die Spezifität abnimmt 	Schwangere Frauen <16 % Kinder (<24 Monate) <10 %
Löslicher Transferrinrezeptor (TfR)	<ul style="list-style-type: none"> →Weniger sensitiver gegenüber Entzündungen als Tfs →Sehr nützlich bei Patientinnen/Patienten mit einer chron. Inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> →Nicht sehr sensitiv. Die Werte verändern sich oft sehr spät bei einem Eisenmangel →Nicht so spezifisch wie die anderen Laborwerte 	Schwangere Frauen >8,5 mg/L Kinder (>24 Monate) >20 mg/L
Hepcidin	<ul style="list-style-type: none"> →Reflektiert die Eisenhomöostase →Kann aus Blut und Urin gewonnen werden 	<ul style="list-style-type: none"> →Erhöht bei Entzündungen 	Schwangere 2,5-17,5 µg/dl Kinder 48,5-69,3 µg/dl

Tabelle 3: Eine Zusammenfassung der Eisenindikatoren. (5)

In Abwesenheit von Entzündungen ist die Serum-Ferritin-Konzentration der aussagekräftigste Test, um einen Eisenmangel zu diagnostizieren. (12) Bei Ferritin handelt es sich um ein Akutphasenprotein, welches bei Entzündungen, Infektionen, Lebererkrankungen und Malignitäten erhöht sein kann. In Anwesenheit einer gleichzeitig bestehenden systemischen Erkrankung kann dies bei einem Eisenmangel zu falsch hohen Ferritinwerten führen. (49)

Neben einem Ferritinmangel sprechen noch folgende geringe bzw. erhöhte Serummarker für einen Eisenmangel: eine geringe Transferrinsättigung, eine erhöhte Gesamteisen-Bindungskapazität, ein erhöhtes Erythrozyten-Protoporphyrin und die erhöhten Serumtransferrinrezeptoren (sTfR). (12) Die Serumtransferrinrezeptor-Konzentration gilt bei gesunden Patientinnen/Patienten bzw. bei einem unkomplizierten Eisenmangel ohne Entzündungen als guter Marker für ein Eisendefizit. Der Nutzen für das klinische Feld ist jedoch noch zu beweisen. (12,50) Anhand Tabelle 4 kann das Ergebnis der Laborresultate ausgewertet und interpretiert werden. (49)

Diagnose	Hämo- globin	MCV/MCH	Serum Ferritin	Transferrin	Transferrin Rezeptor
Gewebeeisenmangel ohne Anämie	Normal	Normal oder niedrig	<15-30 µg/L	Normal oder hoch	Hochnormal bis hoch
Eisenmangelanämie	Niedrig	Niedrig	<15-30 Erwach. <10-12 Kinder	Hoch	Hoch
Anämie bei chron- ischen Erkrankungen oder Entzündungen	Niedrig	Normal	Normal	Normal	Normal
Eisenmangelanämie bei gleichzeitiger chronischer Erkrankung oder Entzündung	Niedrig	Niedrig	<60-100 Niedrig (oder Normal)	Normal oder hoch	Hoch
β-Thalassämie	Niedrig (oder normal)	Niedrig (oder normal)	Normal oder erhöht	Normal	Normal oder erhöht

Tabelle 4: Interpretation der Laborwerte mit Diagnosestellung. (49)

1.6. Klinik

Kommt es zu Symptomerscheinungen eines Eisenmangels noch vor dem eigentlichen Auftreten einer Anämie, spricht man von einer sogenannten Sideropenie oder von einem latenten Eisenmangel. (4)

Unterteilt werden die Erkrankungsbilder der Eisenmangelanämie in allgemeine Anämie-Symptome, in spezifische Symptome mit Schleimhaut sowie Hautsymptomen und in unspezifische psychische oder neurologische Störungen.

Zu den allgemeinen Anämie-Symptomen zählen z.B.:

- Kraftlosigkeit, Schwäche und eine damit verbundene Belastungsdyspnoe (Zahl der O₂ Trägerinnen/Träger ist durch die Anämie vermindert) sowie eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz.
- Ein mögliches systolisches Geräusch über dem Herzen, welches nicht auf eine organische Veränderung zurückzuführen ist, sondern von Strömungsturbulenzen bei verminderter Viskosität und erhöhtem Herzzeitvolumen verursacht wird.
- Eine Steigerung der Herzfrequenz (Tachykardie) um den Sauerstoffmangel zu kompensieren. Wird die Anämie bei der Patientin/dem Patienten nicht erkannt und erfolgt eine körperliche Belastung durch Sport oder Arbeit, kann es zu einer irreversiblen Tachykardie induzierten Kardiomyopathie kommen.
- Durch Vasokonstriktion der Gefäße kommt es zu einer Blässe der Haut und der Schleimhaut. Wichtig dabei ist, dass eine blasse Haut nicht automatisch mit einer Anämie assoziiert ist und umgekehrt. (4)

Zu der spezifischen Anämie-Symptomatik werden folgende Symptomenkomplexe gezählt:

- Mundwinkelrhagaden
- Chronisch-rezidivierende Aphten der Mundschleimhaut
- Nagel- und Haarveränderungen: Koilonychie (Hohlnägel), Nagelbrüchigkeit, diffuser Haarausfall
- Schlafstörungen
- Kognitive Defizite

- Trockene Haut und Pruritus
- Plummer-Vinson-Syndrom. Eine Atrophie der Mundschleimhaut, der Zunge, des Pharynx, des Ösophagus in Kombination von Zungenbrennen und einer Dysphagie. (4,35,51,52)

Des Weiteren werden zu den unspezifischen psychischen oder neurologischen Störungen folgende Symptome gezählt:

- Kopfschmerzen und eine Konzentrationsschwäche
- Leichte Erregbarkeit
- Restless-Legs-Syndrom. Eine sensomotorische Erkrankung welche mit Missempfindungen und Bewegungsdrang in Ruhe bzw. in der Nacht einhergeht. (4,53)
- Pica-Syndrom. Wenn die Eisenspeicher erschöpft sind, äußert sich ein extremer Eisenmangel durch Pagophagie (Heißhunger auf Eis) oder ein Pica-Syndrom. Dabei handelt es sich um abnorme Essgelüste auf nicht genießbare Produkte (z.B. Erde, Lehm, Eiswürfel, Maisstärke, Papier oder Kalk). Bei Beginn einer Eisentherapie sistieren innerhalb von Tagen bis Wochen diese speziellen Verlangen. (4,54,55)

Andere klassische Symptome wie die Koilonychie (der sogenannte Löffelnagel), eine Glossitis oder eine Dysphagie kommen in den Industrieländern eher selten vor. (10)

1.7. Differentialdiagnose

Bei der Diagnostik der Eisenmangelanämie ist es wichtig, andere Anämien mit einem niedrigen Serumeisengehalt auszuschließen. Darunter zählen Erkrankungen wie z.B. Entzündungsanämien oder Tumorerkrankungen mit anämischen Folgen. Bei einem Tumorgeschehen im Magen-Darm-Trakt kann oft der Eisenmangel ein erstes Indiz sein. Liegt ein unklarer Eisenmangel in Kombination mit abdominellen Beschwerden oder einer familiären Krebsanamnese bzw. Darmpolypen vor, sollte ehestmöglich eine Kolo- und Gastroskopie durchgeführt werden. (56)

Entzündungs-, Infekt- und Tumoranämien zählen neben dem Myelodysplastischen Syndrom und der Beta-Thalassämie zu den hypochromen Anämieformen und

sollten differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Tabelle 5 stellt die Eisenmangelanämie im Vergleich zu differentialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen dar. Zu den sehr seltenen hypochromen Anämieformen zählen die Bleiintoxikation, der Vitamin B6- und der Kupfermangel. Um eine Diagnose zu stellen und zwischen den seltenen Anämieformen zu differenzieren sollte eine Bestimmung der einzelnen Substanzen in Betracht gezogen werden. (4)

	Entzündungsanämie/ Tumoranämie	Myelodysplastisches Syndrom	Beta- Thalassämie	Eisenmangel- anämie
Serumeisen	Erniedrigt	Erhöht	Normal bis erhöht	Erniedrigt
Transferrin	Erniedrigt	Erniedrigt	Normal bis erniedrigt	Erhöht
Serum Ferritin	Erhöht	Erhöht	Normal bis erhöht	Erniedrigt
sTfR	Normal	Erniedrigt	Erhöht	Erhöht
KM-Befund	Eiseneinlagerung in Makrophagen	Speichereisen ist erhöht	Reichlich Speichereisen	Speichereisen fehlt
Besonder- heiten	CRP Wert erhöht	Dyshämatopoese	Hämolysezeichen	Symptome des Eisenmangels

Tabelle 5: Differentialdiagnostische Erkrankungen der Eisenmangelanämie. (4)

Weitere zwei wichtige Differentialdiagnosen sind die Schwangerschaftshydrämie und die Runner's Anemia. Bei der Schwangerschaftshydrämie wie auch bei der Runner's Anemia handelt es sich um eine Verdünnungsanämie. Generell spricht man bei schwangeren Frauen erst von einer Anämie, wenn ein Hämoglobinwert von <11 g/dl unterschritten wird. Normalerweise erfolgt bei der Schwangerschaft eine verstärkte Zunahme der Gesamthämoglobinmasse. Aufgrund eines unverhältnismäßig starken Anstiegs des Blutvolumens kommt es schließlich während der Schwangerschaft zu einer Verdünnungsanämie. (4)

Bei der Runner's Anemia erfolgt die Verdünnungsanämie (fast identisch wie bei der Schwangerschaftshydrämie) durch eine unverhältnismäßig starke Zunahme des Plasmavolumens im Vergleich zu der Gesamthämoglobinmasse. (4)

1.8. Die Stadien und die Referenzwerte des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie

Stadium I: Prälatenter Eisenmangel (Speichereisenmangel)

Dabei handelt es sich um eine Erniedrigung des Eisengehalts im Knochenmark und des Serum-Ferritins (18-120 µg/L). Eine Anämie ist in diesem Stadium nicht vorhanden und die Erythropoese wird noch mit genügend Eisen versorgt. (4,46) Die beiden Werte Mittleres Zellvolumen (MCV) (85-98 fl) und MCH (28-34 pg) sind im Normalbereich. Demgegenüber zeigen sich die Ferritinkonzentrationen erniedrigt und die Transferrinrezeptoren (0,83-1,76 mg/L) erhöht. (4)

Stadium II: Latenter Eisenmangel (eisendefizitäre Erythropoese)

Neben dem niedrigen Serum-Ferritin und den erhöhten Transferrinrezeptoren (sTfR) zeigt sich hier ein Anstieg der Transferrinsättigung (TfS) (16-45 %) und des löslichen Transferrinrezeptors. Der Prozentsatz der hypochromen Erythrozyten beträgt über 10 %. Das Serumeisen (50-150 µg/dl) zeigt sich gesamt erniedrigt. (4)

Des Weiteren kann ein Anstieg von Zink-Protoporphyrin (ZnPP) (≤ 40 µmol/mol) beobachtet werden. (46) Liegt ein Eisenmangel vor, wird ein abweichender Stoffwechselweg eingeschlagen. Anstatt Eisen wird Zink eingebaut, weshalb anstelle von Hämoglobin das Zink-Protoporphyrin gebildet wird. Tritt nun eine eisendefizitäre Erythropoese auf, steigt konsekutiv die ZnPP-Konzentration im Körper an. (4) Somit kann durch den Anstieg von Zink-Protoporphyrin und dem löslichen sTfR das Frühstadium eines Eisenmangels diagnostiziert werden, bevor überhaupt eine Anämie eintritt. (2)

Ein Anstieg von ZnPP ist somit ein Indikator, dass die Zellen zu wenig Eisen in Reserve für die Synthese von Häm haben. (2) Die Zunahme von ZnPP kann auch unter einem Myelodysplastischen Syndrom oder einer Bleivergiftung auftreten. (4)

Stadium III: Manifester Eisenmangel = Eisenmangelanämie

Wird der Referenzbereich von Hämoglobin (12-16 g/dl) unterschritten, kann von einem manifesten Eisenmangel gesprochen werden. (46) Zusätzlich zeigt sich

eine Reduzierung der Erythrozytenanzahl (4,0-5,6 Mill/ μ l), des Hämatokrit-Wertes (42-50 %), des MCVs und des MCHs. (4)

Nachdem die Hämoglobinproduktion bei der Eisenmangelanämie stärker und früher betroffen ist als die Erythrozyten-Produktion, gilt der Erythrozyten-Wert als spät reagierender Indikator für eine Eisenmangelanämie. Aufgrund dessen kann initial die Erythrozytenzahl noch im physiologischen (unteren) Referenzbereich liegen, während der Hämoglobinwert bereits ein sehr niedriges Niveau erreicht hat. (4)

Die gängigsten Laborparameter des Eisenstoffwechsels werden anhand Tabelle 6 veranschaulicht. Diese sind den Stadien entsprechend aufgelistet und schaffen einen Überblick über die vorhandenen Parameterauslenkungen. (2)

Funktioneller Eisenmangel

Ist der menschliche Körper ausreichend mit Eisen gesättigt, kann dieses jedoch verwerten, spricht man von einem funktionellen Eisenmangel. Ursprünglich bezeichnete man damit Patientinnen/Patienten mit renaler Anämie, welche trotz ausreichend vorhandenen Eisenvorräten unter einer zusätzlichen Gabe von Erythropoese stimulierenden Substanzen eine eisendefizitäre Erythropoese entwickelten. Der Körper ist von den Erythropoese stimulierenden Substanzen überfordert. Der Begriff wird als Synonym für die eisendefizitäre Erythropoese verwendet, welche trotz ausreichendem Eisengehalt im Körper entsteht. (46)

Ein funktioneller Eisenmangel tritt auf, wenn aufgrund eines chronisch-entzündlichen Geschehens das Eisen in den Monozyten bzw. Makrophagen gespeichert wird und es infolge zu einer inadäquaten Eisenversorgung des Knochenmarkes kommt. (12) Hierbei handelt es sich um einen Abwehrmechanismus des Körpers. Eine tragende Rolle nimmt dabei das Heparin ein. Wie und in welchem Ausmaß hier das Heparin in die Reaktionen eingreift, wird später im Kapitel „Korrelation zwischen Heparin Produktion und Inflammation“ genauer erläutert. (46)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Chronische Entzündung
Ferritin	↓	↓	↓	N-↑
Eisen	N	N-↓	↓	↓
Transferrin	N	N-↑	↑	N-↑
TfS	N	↓	↓	N-↑
ZnPP	N	↑	↑↑	↑
sTfR	N	↑	↑↑	↓
Hämoglobin	N	N	↓	↓
MCV	N	N	↓-N	N-↓
MCH	N	N	↓-N	N-↓

Tabelle 6: Übersicht über die Labormessgrößen in Zusammenhang mit den Stadien. (2)

2. Supplementation und eisenreiche Ernährung

Der tägliche Eisenbedarf eines Menschen hängt sowohl vom Alter, Geschlecht als auch Lebensabschnitt ab. Bis zum 50. Lebensjahr wird bei gesunden Menschen eine tägliche Dosis von 10 mg bei Männern und 15 mg bei Frauen über die Nahrungsaufnahme empfohlen. In besonderen Lebensphasen wie Wachstum oder Schwangerschaft ist mehr Eisen zuzuführen. Sind die Eisenspeicher im Körper zum Großteil entleert, kann die Eisensättigung durch eine Ernährungsumstellung nicht mehr gehoben werden. Eine medikamentöse Eisentherapie ist die Folge. (57)

Das Hämeisen ist die am besten bioverfügbare Eisenform und findet sich in Nahrungsmitteln wie Fleisch, Geflügel, Fisch und Meeresfrüchte. Das anorganische Eisen oder auch als „Nicht-Hämeisen“ bekannt, kommt vorwiegend in Brot, diversen Getreidesorten, Gemüse, Obst und Hülsenfrüchten vor. (58) Anhand Tabelle 7 werden die Nahrungsmittel nach Eisengehalt gereiht sowie in Hämeisen und in Nicht-Hämeisen aufgeteilt. (57–59) Weiters wird die Eisenresorption sowohl von der Wertigkeit des Eisens als auch durch die Anwesenheit anderer Nahrungsbestandteile beeinflusst. Das 2-wertige Eisen (Hämeisen) zeigt eine bessere Resorption als das 3-wertige Eisen (Nicht-Hämeisen) im Dünndarm. (58)

Hämeisen	Nicht-Hämeisen
<p><u>Fleisch und Innereien</u></p> <p>Schweineleber 22,1 mg Kalbsleber 7,9 mg Blutwurst 6,4 mg Leberwurst 5,2 mg Putenfleisch 3,0 mg Rindfleisch 2,9 mg Schweinefleisch 2,5 mg</p>	<p><u>Brot und Getreide</u></p> <p>Weizenkleie 16,0 mg Haferflocken 4,6 mg Vollkornbrot 1,25 mg pro Scheibe Roggenbrot 3,3 mg Reis (Vollkorn) 2,6 mg Weißbrot 1,2 mg</p>
<p><u>Fisch und Meeresfrüchte</u></p> <p>Muscheln 25 mg Austern 5,8 mg Ölsardinen 2,5 mg Thunfisch 1,2 mg Lachs 0,7 mg</p>	<p><u>Gemüse</u></p> <p>Spinat 3,5 mg Petersilie 3,3 mg Feldsalat 1,9 mg Karotten 1,7 mg Paprika 0,7 mg</p>
<p><u>Geflügel</u></p> <p>Geflügel 2,6 mg Eigelb 5,5 mg Eier 1,8 mg Eiweiß 0,1 mg</p>	<p><u>Hülsenfrüchte</u></p> <p>Linsen 6,9 mg Weiße Bohnen 6,0 mg Erbsen 5,0 mg Grüne Bohnen 1,0 mg</p>
	<p><u>Obst</u></p> <p>Getrocknete Marillen 3,8 mg Johannisbeeren (schwarz) 1,3 mg Himbeeren 1,0 mg Erdbeeren 0,9 mg</p>

Tabelle 7: Eisengehalt diverser Nahrungsmittel unterteilt in Häm Eisen und Nicht-Häm Eisen. Die Eisenmenge in mg ist jeweils auf 100 g des aufgelisteten Nahrungsmittels bezogen. (57–59)

3. Kausale Therapie

Häufig manifestiert sich ein Eisenmangel bei einer entzündlichen Darmerkrankung. Dieser ist bei Patientinnen/Patienten häufiger anzutreffen als eine Anämie. Einem Review von 2004 zufolge, lag die Prävalenz der Anämie bei Patientinnen/Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen zwischen 9 % bis 74 %. (60,61)

In einem aktuelleren Review betrug die mittlere Prävalenz von Eisenmangel bei einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ca. 45 %. Dieser Wert unterstreicht die Tatsache, dass diese Erkrankung, insbesondere in schweren Fällen, nicht die Ausnahme, sondern die Regel bildet. (51,60)

Tatsächlich ist der Eisenmangel als Folge von Diätbeschränkungen, einer Malabsorption (teilweise als Folge einer Entzündung), Darmblutungen und/oder einer unzureichenden Therapiebehandlung, die Hauptursache für die Anämie bei Patientinnen/Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung. (51)

Je schlechter die Ernährung (z.B. fleischarme Diät) und je höher die Infektionshäufigkeit, desto höher ist das Risiko einen nahrungsbedingten Eisenmangel zu entwickeln. (62)

Unter physiologischen Bedingungen liefert die Nahrung durchschnittlich 15-30 mg elementares Eisen und nur 5-10 % (1-3 mg/Tag) werden davon im Darm aufgenommen. (60) Die mit dem Eisenmangel einhergehenden Symptome hängen davon ab, wie schnell sich die Anämie bei der Patientin/dem Patienten entwickelt. Bei chronischem, langsamen Blutverlust kann sich der Körper an die zunehmende Anämie adaptieren. Die Patientin/der Patient toleriert oft die extrem niedrige Hämoglobin-Konzentrationen (beispielsweise <70 g/L) mit bemerkenswert geringen Symptomen. Wird der Verdacht auf einen Eisenmangel bestätigt, sollte die Ursache untersucht und behandelt werden. (32)

Drei Medikamentenklassen können für die Behandlung der Anämie bei entzündlichen Darmerkrankungen verwendet werden: Orales Eisen, parenterales Eisen und Erythropoietin. (60,63)

Bei der Wahl der richtigen Applikationsart sollten folgende Faktoren berücksichtigt werden: der Entzündungsstatus der Patientin/des Patienten, der Grad des Eisendefizits (d.h. die Gesamtmenge an dem wieder aufzufüllenden Eisengehalt) sowie der Zeitrahmen, der zur Verfügung steht um die Eisenspeicher wieder ausreichend aufzufüllen. (64)

Der Einsatz von oralen Eisenpräparaten bei einer entzündlichen Darmerkrankung wurde in den letzten Jahren hinterfragt. Die Eisenabsorption ist ein begrenzter Prozess, der sich gegenüber einem kontinuierlichen Eisenverlust nicht behaupten kann. (65,66) Liegt eine systemische Entzündung im Körper vor, kann der erhöhte Heparidin-Spiegel die enterozytäre Eisenabsorption durch die Internalisierung von Ferroportin noch stärker unterdrücken. (65,67)

Sprechen die Patientinnen/Patienten mit bekannter chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und Anämie auf die Behandlung mit Eisen nicht an, kann die Behandlung mit oralen Eisen und rekombinanten Erythropoetin fortgesetzt werden. Ein Anstieg des erniedrigten Hämoglobinwertes wird somit eventuell erreicht. (66)

Einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklung einer Anämie bei chronischer Erkrankung leisten die zytokingetriebene Induktion der Heparidin-Expression, die direkte negative Wirkung von Zytokinen auf den Eisentransport in den Duodenal-Enterozyten und die Eisenretention im retikuloendothelialen System hat. (68–70) Dementsprechend kommt es zu einer Begrenzung der Verfügbarkeit von Eisen für die erythroiden Vorläuferzellen. (69) Schlussendlich wird die Erythropoese aufgrund des verminderten Eisens eingeschränkt. (68–70)

Neben der Versorgung der Betroffenen/des Betroffenen mit Eisenmedikamenten, sollte auch versucht werden, die Ursachen für die Eisenmangelanämie zu beseitigen:

- Eine Helicobacter induzierte Gastritis sollte eradiziert werden. (4)
- Eine bisher streng durchgeführte vegetarische oder vegane Diät sollte überdacht und eventuell umgestellt werden. (46)

- Ein chronischer Blutverlust, z.B. Hypermenorrhoe bedingt durch Myome, Polypenabtragung im Gastrointestinaltrakt oder eine gastroduodenale Ulkuskrankheit sollte je nach Therapie der Ätiologie beseitigt werden. (4,46)

Es ist wichtig die Darmentzündung zu therapieren, jedoch reicht dies oft nicht aus um auch die Anämie unter Kontrolle zu bekommen. Deshalb sollte, weil die Anämie einen beachtenswerten Einfluss auf die Lebensqualität des Menschen hat, eine komplette Diagnostik und ein ordentlicher Therapieansatz ausgearbeitet werden, um die Patientin/den Patienten so gut wie möglich ein normales Leben zu gewährleisten. (51,52)

Sobald eine Eisenmangelanämie diagnostiziert wird, ist der Therapiebeginn mit einer Eisensupplementierung unerlässlich. Aber auch bei Patientinnen/Patienten mit einem bereits bestehenden Eisenmangel ohne einer Anämie muss eine Therapie in Erwägung gezogen werden. (60)

Das Ziel der Behandlung sollte die erfolgreiche Normalisierung des Hämoglobin- und Ferritinwertes, die Korrektur des Eisenmangels bzw. der Anämie und konsekutiv die Verbesserung der Lebensqualität der Patientin/des Patienten sein. (60)

Transfusionen

Entwickelt sich innerhalb kürzester Zeit eine gravierende Anämie, z.B. verursacht durch gastrointestinale Blutungen, kann der niedrige Hämoglobinwert am besten durch Erythrozytentransfusionen korrigiert werden. Eine Transfusion sollte für jede Patientin/jeden Patienten mit einer Eisenmangelanämie in Erwägung gezogen werden, die/der über Symptome wie Müdigkeit oder Dyspnoe bei Anstrengung klagt. Ebenfalls sollte eine Transfusion in Betracht gezogen werden, wenn der Eisenmangel zwar asymptomatisch verläuft, jedoch es sich bei der betroffenen Person um eine Herzpatientin/einen Herzpatienten handelt und der Hämoglobinwert weniger als 10 g/dl beträgt. (10) Die Leitlinien der British Society of Gastroenterology legen generell fest, dass Bluttransfusionen den Patientinnen/Patienten vorbehalten sind, die aufgrund ihrer Anämie einem hohen Risiko für eine Herz-Kreislauf-Instabilität ausgesetzt sind. (12)

4. Der Eisenmangel und die Blutspende

Ein Großteil regulärer Blutspenderinnen/Blutspender entwickelt nach der Spende eine iatrogene Eisenmangelanämie. Da dies nicht der Fall sein sollte, sind die Beurteilung von Ferritin und die konsekutive Erhaltung der Eisenspeicher des Körpers durch eine Eisensupplementierung eine wichtige Strategie.

Zufolge der im Jahr 2019 von Drexler C. et al. publizierten IronWoMan-Studie erscheint es sinnvoll, Blutspenderinnen/Blutspendern mit niedrigen Eisenwerten orales Eisen anzubieten. Eine Therapie mit intravenösen Eisen sollte in Betracht gezogen werden, wenn das orale Eisen nicht gut vertragen wird und/oder nicht ausreichend wirksam ist, um die Eisenvorräte der Spenderinnen/Spender erfolgreich wiederherzustellen. (36)

Eine Einzeldosis von 1.000 mg intravenösen Eisen ist hochwirksam gegen den iatrogenen Eisenmangel bei den Spenderinnen/Spendern. Die intravenöse Eisensupplementierung ist zwar wirksamer als die orale Therapie, aber sowohl die orale als auch parenterale Eisensubstitution ist sicher und gut verträglich.

In der zuvor erwähnten Studie handelt es sich dabei um eine prospektive, randomisierte Studie, die an der Medizinischen Universität an der Abteilung für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin durchgeführt wurde. Die 176 Teilnehmerinnen/Teilnehmer erhielten dabei entweder eine Einzeldosis von 1.000 mg Eisencarboxymaltose intravenös oder 100 Tbl. a 100 mg Eisenfumarat oral.

Zwischen 2014 und 2016 haben dabei 172 Spenderinnen/Spender die Studie erfolgreich abgeschlossen. Dabei wurde ein signifikanter Anstieg der Eisenparameter in beiden Gruppen beobachtet (siehe Tabelle 8). (36)

Im direkten Vergleich mit der oralen Therapie kann bei der parenteralen Applikation ein signifikanter Anstieg der Eisenparameter festgestellt werden. In Tabelle 8 sind die im Zuge der Therapie veränderten Eisenparameter zusammengefasst. Einer von mehreren positiven Effekten ist ein signifikant höherer Anstieg des mittleren Ferritins unter der Eisencarboxymaltose-Applikation (105 ng/ml gegenüber 25 ng/ml). (36)

	Eisenfumarat		Eisencarboxymaltose
Ferritin (ng/ml)			
30 Tage nach Spende	7 (5-10)	37 Tage nach Spende	5 (4-9)
76 Tage nach Spende	25 (17-34)	81 Tage nach Spende	105 (75-145)
Hämoglobin (g/dl)			
30 Tage nach Spende	11,7 (11,3-12,4)	37 Tage nach Spende	11,6 (11,0-12,1)
76 Tage nach Spende	13,6 (13,0-14,2)	81 Tage nach Spende	13,6 (13,0-14,4)
Transferrinsättigung (%)			
30 Tage nach Spende	9,0 (6,0-14,0)	37 Tage nach Spende	7,5 (6,0-12,0)
76 Tage nach Spende	21,0 (16,0-32,0)	81 Tage nach Spende	27,0 (23,0-35,0)
MCV (fL)			
30 Tage nach Spende	81,7 (78,7-84,6)	37 Tage nach Spende	80,1 (77,3-83,5)
76 Tage nach Spende	83,8 (81,9-86,6)	81 Tage nach Spende	83,7 (82,2-87,0)
MCH (pg)			
30 Tage nach Spende	27,1 (25,7-28,3)	37 Tage nach Spende	26,9 (25,4-28,1)
76 Tage nach Spende	28,7 (27,6-29,6)	81 Tage nach Spende	28,8 (28,1-29,7)

Tabelle 8: Veränderung der Eisenparameter unter i.v./oralen Therapie. (36)

5. Therapie und Prophylaxe

Der Eisenmangel und die Eisenmangelanämie sind eine multifaktorielle Störung, die einen mehrgleisigen Ansatz für die Prävention und Behandlung erfordert. (71) Ein Eisenmangel ohne eine Anämie ist dreimal so häufig wie eine Eisenmangelanämie, aber es besteht kein Konsens darüber, ob bei diesen Patientinnen/Patienten genauere Untersuchungen von Nöten sind. (12,72)

Generell kann z.B. durch eine rechtzeitige Identifizierung und anschließender Korrektur einer perioperativen Eisenmangelanämie vor elektiven chirurgischen Eingriffen die Erythrozytentransfusions- und Mortalitätsrate sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes reduziert werden. (73–75)

In Abbildung 4 werden Strategiemöglichkeiten dargestellt, wodurch ein beginnender Eisenmangel eventuell präventiv verhindert werden kann. (71)

Eine empirische Therapie über 3 Monate ist mit einem oralen Eisenpräparat anzustreben. Es wird empfohlen eine Verlaufskontrolle des Körpereisens für die nächsten 12 Monate durchzuführen. Dabei wird auf ein Rezidiv des Eisenmangels geachtet. (12)

Nach dem Auffinden der Ursache sollte das primäre Ziel der Behandlung darin bestehen, die Eisenvorräte aufzufüllen und die Hämoglobinkonzentration sowie

die Erythrozyten-Zusammenstellung wieder zu normalisieren. Kann dies nicht erreicht werden, müssen zusätzliche Untersuchungen in Betracht gezogen werden. (12)

Ziel ist es, neben der Behandlung der zugrunde liegenden Ursache die Eisenvorräte mittels einer Eisensupplementierung (oral oder parenteral) wieder aufzufüllen. Dies wird am einfachsten und am kostengünstigsten mit der Verabreichung von Eisensulfat (200 mg 2-Mal täglich) erreicht. Es können aber genauso auch niedrigere Dosen verabreicht werden, welche besser erduldet werden und dabei genauso wirksam sind. (12,76,77) Eine große Dosis Eisen scheint den Darm zu überfordern. (76)

Zufolge einer Studie von Crosby WH et al. aus dem Jahre 1984 zeigten Männer mit einem normalen Eisenspeicher bei einer Einnahme von 5, 10 oder 20 mg Eisen eine geringe Veränderung des Eisenplasmawertes, während Männer mit leichtem Eisenmangel dabei einen signifikanten Anstieg vorwiesen. Bei den Blutspendern mit leichter Eisenmangelanämie kehrte die Eisenkonzentration im Plasma schneller wieder auf das Ausgangsniveau zurück, als bei Patienten mit einem latenten Eisenmangel. (76)

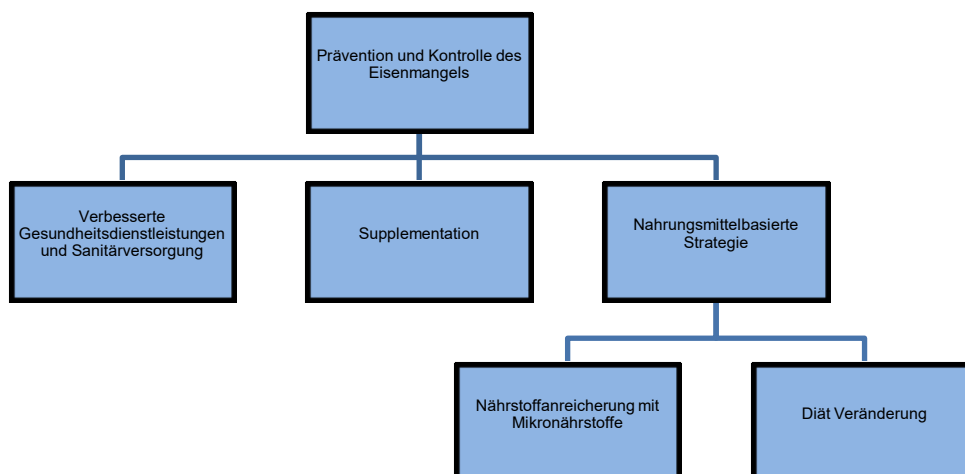


Abbildung 4: Strategiemöglichkeiten für die Prävention und Kontrolle des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie. (71)

Besteht bei einem Kind der Hinweis auf eine Eisenmangelanämie, sollte unbedingt (als Screening) eine Kontrolle des Blutbildes durchgeführt werden. Das Eisen spielt bei der Entwicklung des Gehirns eine große Rolle und darf daher nicht außer Acht gelassen werden. (78) Der Bedarf an Kalorien, Eiweiß und Mineralien steigt im Jugendalter, insbesondere bei Mädchen, aufgrund ihres schnellen somatischen Wachstums, des Anstiegs der Erythrozyten-Anzahl und der beginnenden Menstruation signifikant an. Der Eisenbedarf ist bei einer 14-Jährigen um ca. 30 % höher als der ihrer Mutter. (79)

Um eine ausreichende Eisensättigung bei Säuglingen und Kindern zu gewährleisten, sollte man unbedingt bis 4-6 Monaten nach der Geburt (ohne etwaige Zusatzflüssigkeiten oder Nahrung) stillen. (9) Der frühe Beginn und Verzehr von Vollmilch bei Kindern (d.h. vor dem 1. Lebensjahr) ist ein Risikofaktor für die Entstehung eines Eisenmangels, da Kuhmilch viel weniger Eisen als die Muttermilch enthält. (9,80)

Unter allen künstlichen Säuglingsmilchnahrungen hat die Muttermilch den höchsten Anteil an bioverfügbarem Eisen. Somit liefert diese ausreichend Eisen, um den Bedarf eines Kindes zu decken. (9,81)

Mit einem Alter von 24 Monaten sinkt durch Abnahme der Wachstumsrate der Kinder sowie eine zunehmende abwechslungsreiche Ernährung, die Gefahr einer Eisenmangelanämie. Bei diesen Kindern besteht das Risiko eines Eisenmangels unter anderem durch einen eingeschränkten Zugang zu Nahrungsmitteln. Aufgrund eines geringen Familieneinkommens, einer eisenarmen und einseitigen Ernährung oder einer Erkrankung (entzündliches Geschehen oder chronischer Blutverlust) können diese Kinder einen zu niedrigen Eisenstatus erreichen. (9)

Bei schwangeren Frauen erhöhen das Wachstum des Fötus und der Plazenta sowie die Ausdehnung des Blutvolumens um etwa 35 %, den Bedarf an Eisen im zweiten und dritten Trimenon um das Dreifache. Es werden in etwa 5,0 mg Eisen von der werdenden Mutter pro Tag benötigt. (9)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein Großteil der heranwachsenden Männer und Frauen bei ausgewogener Ernährung keine zusätzliche Eisensupplementierung benötigt. Eine bewusstere Aufnahme von eisenreichen

Nahrungsmitteln kann auf jeden Fall in Erwägung gezogen werden. (9) In Abbildung 5 wird anhand eines Diagrammes ein möglicher Algorithmus für eine Eisentherapie dargestellt. (12)

Es wäre generell sinnvoll, wenn alle Patientinnen/Patienten behandelt werden, unabhängig davon ob sich die Eisenmangelanämie symptomatisch äußert oder nicht. Die Therapie sollte sowohl durch Behebung der zugrunde liegenden Ursachen des Eisenmangels als auch durch eine ausreichende Nachfüllung der Eisenspeicher erfolgen. (73)

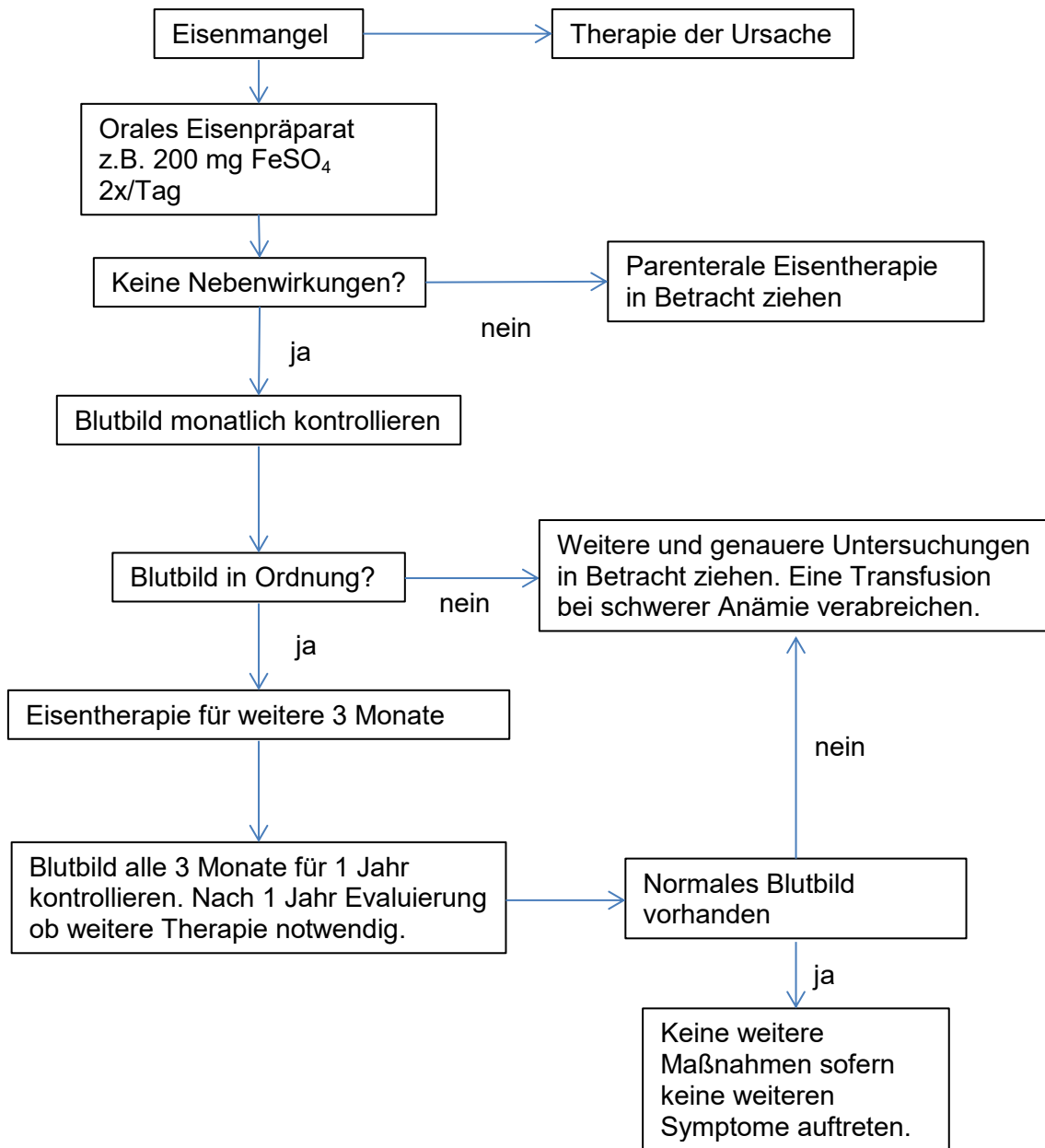


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Behandlung einer Eisenmangelanämie. (12)

6. Orale Eisensubstitution

Wird zu wenig Eisen durch die Ernährung aufgenommen bzw. sind die Eisenspeicher nicht ausreichend gefüllt, sollte bei Eisenmangelsymptomen eine Supplementierung von Eisen in Erwägung gezogen werden. Bei einer diagnostizierten Eisenmangelanämie reicht eine Eisenaufnahme über die Nahrung allein nicht mehr aus. Es sind höhere Eisendosen (oral oder parenteral) erforderlich. (82,83)

Liegt eine unkomplizierte Eisenmangelanämie vor, gilt die Einnahme von oralen Eisen als die First Line-Therapie. Unter einem unkomplizierten Eisenmangel versteht man, dass keine bariatrischen Operationen, schwere Uterusblutungen, erbliche hämorrhagische Teleangiektasien, entzündliche Darmerkrankungen in der Vorgeschichte oder andere aktive schwere Begleiterkrankungen bei den Betroffenen bekannt sind. (27,84)

Bei Erwachsenen liegt die empfohlene Dosis für die effektive Behandlung eines Eisenmangels zwischen 150 mg und 200 mg elementares Eisen täglich. (85)

Wie oben angeführt, kann die Eisenabsorption je nach Art der Ernährung und anderen Faktoren stark variieren. Die Reaktion des Knochenmarks auf das Eisen ist auf 20 mg Eisen pro Tag begrenzt. Bei einer erfolgreichen Eisentherapie wird alle zwei bis drei Wochen ein Anstieg des Hämoglobinspiegels um 1 g/dl erwartet. Nachdem das Hämoglobin korrigiert wurde, kann es jedoch insgesamt bis zu vier Monate dauern, bis sich die Eisenspeicher wieder aufgefüllt haben. (10) Einige Patientinnen/Patienten berichten jedoch bereits schon nach einigen Tagen von einem verbesserten Wohlbefinden. Kommt es innerhalb der Behandlungsphase zu keiner klinischen Besserung oder zu keinem Anstieg des Hämoglobinspiegels, kann eine andere Therapiemöglichkeit in Betracht gezogen werden. Die Ätiologie für den ausbleibenden Eisenanstieg sollte eruiert und eine intravenöse Eisensubstitution begonnen werden. (86)

Durch eine saure Magenumgebung kann die gastrointestinale Absorption von Eisen verstärkt werden. Durch eine gleichzeitige Aufnahme von Ascorbinsäure (Vitamin C) kann ein saures Milieu geschaffen werden, welches schließlich die Resorption insgesamt begünstigt. (10)

Erfolgt die Eiseneinnahme auf nüchternen Magen, erhöht dies erheblich die Resorption und Aufnahme von Eisen im Körper. Gleichzeitig steigt aber, mit der Eisentherapie auf leeren Magen, die Wahrscheinlichkeit auf gastrointestinale Nebenwirkungen. (10)

Generell sollten Lebensmittel, die reich an Phytaten (z.B. Getreide oder Kleie) oder Tannaten (z.B. Tee) sind, sowie Medikamente, welche den pH-Wert im Magen erhöhen (Antazida, Protonenpumpenhemmer, Histamin-H₂-Blocker) vermieden werden, weil sie die Eisenresorption verringern. (10,87,88) Laut einer Studie kann die Eisenresorption bei Zugabe von Kleie von 39,6 % auf 8,8 % reduziert werden. (87)

Wirkstoffklassen und Wirkstoffe (Eisensulfat, Eisenfumarat, Eisenglukonat)

Die oralen Präparate Eisensulfat, Glukonat und Fumarat sind die am weitesten verbreiteten, sichersten, kostengünstigen und bei regelmäßiger Einnahme die effektivsten oralen Eisenformulierungen. (84,89) Werden diese Medikamente von den Patientinnen/Patienten gut vertragen, kann der Eisenmangel, die Eisenmangelanämie und die damit verbundenen Beschwerden relativ rasch korrigiert werden. Es zeigen sich jedoch häufig schwerwiegende Nebenwirkungen, weshalb die weitere orale Eisentherapie von der Patientin/dem Patienten schließlich selbst beendet wird. (84)

Es gibt zahlreiche orale Eisenformulierungen, die zum größten Teil gleich stark wirksam sind, solange sie konsequent von der Patientin/von dem Patienten eingenommen werden. Das Eisen kann dabei in flüssiger Form oder anhand von Tabletten eingenommen werden. Aufgrund der einfachen Dosistitrationsmöglichkeit ist gerade bei Kindern ein Eisensaft die am besten geeignete Applikationsmöglichkeit. (90)

Bei Tabelle 9 handelt es sich um eine Übersicht der in Österreich handelsgängigen oralen Eisenmedikamente.

Wirkstoffname	Handelsname	Fe ₂₊ /Tbl.	Darreichungsform	Slow release Galenik
Eisensulfat	Aktiferrin	34,5 mg	Saft, Tropfen	-
	Tardyferon	80 mg	Retard Tbl.	+
	Ferro-Gradumet	105 mg	Matrix Filmtbl.	+
Eisenfumarat	Ferrobet	50 mg	Filmtbl.	-
	Ferretab	100 mg	Kps. (+Ascorbinsäure)	+
Eisenglukonat	Lösferron Forte	80,5 mg	Brausetbl. (+Ascorbinsäure)	-

Tabelle 9: Überblick über in Österreich erhältliche orale Eisenpräparate. (35)

6.1. Eisensulfat

Das orale Eisensulfat zählt aufgrund seiner guten Wirksamkeit und Einfachheit der Dosierung zu den am häufigsten verordneten Medikamenten für eine Eisenersatztherapie. (1,64,73)

Die Eisensulfate sind entweder als 325 mg Tabletten (elementarer Eisenanteil von 65 mg/Tablette) oder als Elixier bzw. Lösung zum Einnehmen mit einem Inhalt von 220 mg/5ml (44 mg elementares Eisen in 5 ml) oder 75 mg/ml (15 mg elementares Eisen pro ml) erhältlich. (90) Die Eisenkapseln und Tabletten sind dabei nicht magensaftresistent, da eine verzögerte Freisetzung im distalen Gastrointestinaltrakt eine verminderte Resorption mit sich zieht. Der Großteil des Eisens wird, wie oben erwähnt, im proximalen und nicht im distalen Abschnitt des Darmtraktes aufgenommen. (90)

Es wurden bereits Versuche unternommen, neue Eisenformulierungen mit besserer Absorption, geringerer Nebenwirkungsrate und enthaltenem Hämeisen einzuführen. (27) Das Hämeisen kommt vorwiegend in rotem Fleisch vor und wird im Körper besser aufgenommen als andere Eisenformulierungen. (84) Im Gegensatz dazu findet sich das Nicht-Hämeisen zum Großteil in Nahrungsmitteln wie Getreide und Gemüse. (49)

Noble E et al. zeigten 2012 in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass Hämeisen-Polypeptid im Vergleich zu Eisen (II)-Sulfat weder bei der Wirksamkeit noch bei der Verträglichkeit Unterschiede aufweist. (91) Das Ziel dieser Studie war es durch eine Hämeisen-Polypeptid Verabreichung eine Erhöhung der

Eisenspeicher zu erreichen. Die Ergebnisse wurden mit konventionellen oralen Eisenpräparaten verglichen. Der Ferritin-Spiegel im Serum war nach 6-monatiger Therapie mit Hämeisen-Polypeptiden im Vergleich zu Eisen (II)-Sulfat signifikant niedriger. (91)

Die Hämeisen-Polypeptide sind teurer als die üblichen oralen Eisenprodukte, stellen jedoch eine attraktivere Alternative für jene Patientinnen/Patienten dar, welche unter den Nebenwirkungen der Eisentabletten leiden oder die parenteralen Eisenprodukte nicht tolerieren bzw. allergisch darauf reagieren. (84)

Powers JM et al. veröffentlichten 2017 ein randomisierte klinische Studie mit 80 teilnehmenden Kindern (Durchschnittsalter 23 Monate), in welcher sie die signifikant bessere Wirksamkeit der Therapie mit Eisensulfat verglichen mit Polysaccharid-Komplexen darstellen konnten. (92) Eine Therapie mit Eisen (II)-Sulfat zeigt sich bei Kleinkindern wirksamer als mit Polysaccharid-Eisenkomplexen. (90,92)

Das Diagramm in Abbildung 6 veranschaulicht den Wirkungsunterschied von Eisensulfate und den Polysaccharid-Komplexen. Die Applikation von Eisensulfat erreicht bei Kindern nach 12 Wochen einen stärkeren Anstieg der Hämoglobinkonzentration als unter den Polysacchariden. (92)

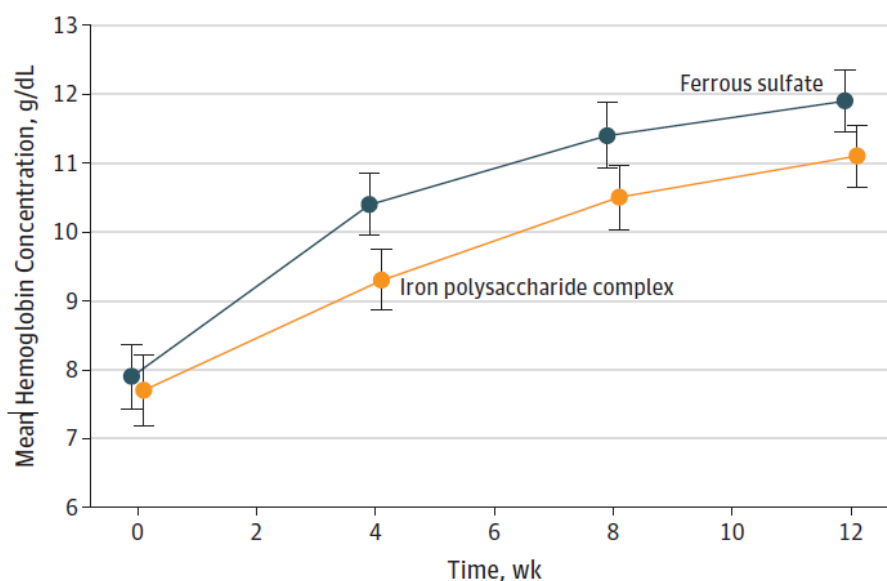


Abbildung 6: Zeitlichen Änderung der Hämoglobinkonzentration. (92)

Bei Kindern, die 12 Wochen Eisensulfat erhielten, konnte ein Anstieg der mittleren Hämoglobinkonzentration von 7,9 g/dl auf 11,9 g/dl erreicht werden. Im Vergleich dazu kam es unter Polysaccharid-Komplexen zu einem Anstieg von 7,7 g/dl auf 11,1 g/dl. (92)

Das Ergebnis der Studie zeigte zugunsten der Eisensulfate einen signifikanten Unterschied in der Änderung der Hämoglobinkonzentration zwischen den beiden Gruppen von knapp 1 g/dl (mit einem p-Wert von $<0,001$). (92)

Treten unter Eisensulfat-Therapie vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen auf, sollte auf Eisensulfate mit Mukoprotease umgestellt werden. Bei der Mukoprotease handelt es sich um eine Substanz, welche das Eisensulfat langsamer freisetzt. Die verlängerte Eisenfreisetzung im Gastrointestinaltrakt schützt sehr gut die Magenschleimhaut. Aufgrund der Mukoprotease zeigt das Eisensulfat eine bedeutend bessere Verträglichkeit als diverse andere orale Eisenmedikamente und stellt somit die geeignetste Behandlungsoption dar. Nachdem sich die Nebenwirkungen rückläufig zeigen, kann eine bessere Lebensqualität bei der Patientin/bei dem Patienten erzielt werden. Konsekutiv wird oft eine Verbesserung der Patientinnen/Patienten-Compliance geschaffen. (93)

Zusammengefasst stellt das Eisensulfat mit Mukoprotease und mit der damit verbundenen verlängerten Eisenfreisetzung das am besten verträgliche Eisenergänzungsmittel dar. Eine bessere Verträglichkeit führt zu einer gesteigerten Therapietreue der Patientin/des Patienten und zu weniger Therapieabbrüchen. Dadurch kann die Wirksamkeit der Eisensubstitution verbessert werden, was sich wiederum auf lange Sicht positiv auf die Lebensqualität der Patientin/des Patienten auswirkt. (93)

6.2. Eisenfumarat

In Österreich sind derzeit Eisenfumarat-tabletten mit 304,2 mg (100 mg elementares Eisen), 324 mg oder 325 mg (mit 106 mg elementares Eisen) vertreten. (90) Jede Eisenfumarat-tablette enthält circa 33 % elementares Eisen. Die Indikation einer Eisenfumarat-Therapie ist die Prävention und die Behandlung einer Eisenmangelanämie. (94)

Die Einnahme sollte, wie ein Großteil der oralen Eisenpräparate, auf nüchternen Magen mit Wasser oder (noch besser) mit Orangensaft erfolgen. Bei einer Therapie mit diesem Wirkstoff wird eine Dosierung für erwachsene Männer mit 11 mg pro Tag und für Frauen mit 15 mg Eisenfumarat pro Tag empfohlen. Zusätzlich empfiehlt es sich, das Eisenpräparat mit Folsäure zu kombinieren. (94)

In Tabelle 10 ist die Dosierungsmenge von Eisen-Fumarat dem Alter entsprechend aufgelistet. (94)

Dosierung	Männer	Frauen
Kinder 4-8 Jahre	10 mg/Tag	10 mg/Tag
Kinder 9-13 Jahre	8 mg/Tag	8 mg/Tag
Jugendliche u Erwachsene ab 14 Jahren	11 mg/Tag	15 mg/Tag

Tabelle 10: Eisenfumarat Dosierungen. (94)

6.3. Eisenglukonat

Eisenglukonat Tabletten sind als 240 mg Tabletten (27 mg elementares Eisen pro Tablette), 324 mg Tabletten (38 mg elementares Eisen pro Tablette) oder 325 mg Tabletten (36 mg elementares Eisen pro Tablette) am Markt präsent. (90)

Bei einer Dosisaufnahme von 325 mg Eisenglukonat liefert dies dem Körper 38 mg elementares Eisen, während 325 mg Eisensulfat 65 mg elementares Eisen zur Verfügung stellt. (10) Es wird behauptet, dass Eisenglukonat eine bessere Absorptionswirkung als Eisensulfat besitzt. (90) Generell soll zu Beginn der Therapie auf Retardtabletten verzichtet werden, da sie die Menge an Eisen reduzieren, die zur Aufnahme im Duodenum angeboten wird. (10)

Ein gutes Eisenpräparat zeichnet sich durch eine möglichst effektive Eisenresorption aus. Bei einer applizierten Tagesdosis von 100 mg sollten 10-20 mg Eisen im Körper aufgenommen werden. Aufgrund vergangener Studien ist die Wirksamkeit der oralen Eisenpräparate mannigfaltig nachgewiesen. Im Vergleich zu Eisen(II)-Glukonat zeigt sich z.B. unter einem Eisen(III)-Präparat eine deutlich schlechtere Absorption. Liegt ein pH-Wert von >3 vor (z.B. Duodenum pH-Wert 6,4) produzieren die Eisen(III)-Medikamente schwer lösliche Eisenoxidhydrate, welche die gastrointestinale Absorption stark behindern. (89)

Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungsrate und Toxizität der Eisenpräparate von der Menge des absorbierten Eisens abhängig. (95) Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind unter den Eisen(III)-Salzen (z.B. Eisen(III)-Hydroxy-Polymaltose-Komplex) stärker ausgeprägt als unter den Eisen(II)-Verbindungen und werden letztendlich von der lokalen Eisenionenkonzentration bzw. der Dosis bestimmt. In ca. 50 % der Fälle sind unter einer oralen Eisenmedikation mit Magen-Darm-Beschwerden zu rechnen, die durch eine gleichzeitige Einnahme von Nahrung gedämpft werden können. Eine gleichzeitige Applikation von Antazida senkt die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Begleiterscheinung auf praktisch 0 %. (96)

6.4. Polysaccharid-Eisenkomplex

Polysaccharid-Eisenkomplexe sind als diverse rezeptfreie Tabletten (z.B. NovaFerrum 50) verfügbar, welche 50 mg elementares Eisen pro Tablette enthalten. Diese Wirkstoffklasse ist auch als Saft erhältlich, mit einem elementaren Eisenanteil von 15 mg/ml. (90)

Neben Polysaccharid-Eisenpräparaten zählen Hämeisen-Polypeptid, Carbonyleisen, Eisencitrat, Eisencarbonat und Eisen Succinat zu den rezeptfreien Medikamenten. (84,90) Es gibt hier keine Hinweise, dass eines der Medikamente wirksamer oder mit weniger Nebenwirkungen behaftet ist als andere. (90) Auf jeden Fall zeichnen sie sich durch ihre leichte Verfügbarkeit und ihren günstigen Preis aus. Die Polysaccharid und Häm-Eisenkomplexe sind im Vergleich teurer als die rezeptfreien Medikamente, zeigen jedoch bei oraler Einnahme keinen metallischen Geschmack. (90)

Oleovital®

Eine weitere Möglichkeit zur oralen Eisensubstitution wäre z.B. das Nahrungsergänzungsmittel „Oleovital®“ Eisen von der Firma Fresenius Kabi Austria GmbH. Das Medikament führt aufgrund seines sucrosomalen Mantel (Zuckerhülle) zu keinen eisentypischen Magen-Darm-Beschwerden und zeigt somit eine sehr gute Verträglichkeit. Wegen dieser sucrosomalen Ummantelung kann es den Magen problemlos passieren, ohne dabei verändert zu werden. Die Absorption erfolgt schlussendlich im Darm. Das Medikament besteht neben der Zuckerhülle aus einer liposomalen Hülle und einem dreiwertigen Eisenkern mit

dem Wirkstoff Eisen-Pyrophosphat. Die Einnahme gestaltet sich sehr einfach und das Nahrungsergänzungsmittel kann täglich tageszeitunabhängig in Form einer Kapsel oder Sachet (ein Säckchen mit Pulver) eingenommen werden. Das Präparat ist als 12 mg oder 21 mg Säckchen oder mit 30 mg als Sachet oder Kapsel am Markt verfügbar. (97)

6.5. Indikation, Vor- und Nachteile der oralen Einnahme

Das orale Eisenpräparat kann zwar einfach und bequem eingenommen werden, jedoch gibt es zahlreiche Einschränkungen, welche seine Wirksamkeit negativ beeinflussen können (z.B. chronisch-entzündliche Erkrankungen). (64)

Orale Eisenpräparate sind auf der einen Seite kostengünstig und effektiv, auf der anderen Seite sind jedoch die gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Verstopfung (vor allem bei Schwangerschaft), Übelkeit, Magenkrämpfe, geblähtes Abdomen, Flatulenz und metallischer Geschmack häufig. (98) Während der Schwangerschaft kann die Darmperistaltik gehemmt sein. Zusätzlich wird durch den wachsenden Uterus vermehrt Druck auf das Rektum ausgeübt, weshalb eine Obstipation bei der schwangeren Frau begünstigt wird. Erfolgt nun eine orale Eisentherapie, können sich die Darmprobleme verschlimmern. (84,99,100)

Die mit der Eisentherapie einhergehenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie z.B. Übelkeit und Schmerzen, sind häufig. (73) Deshalb sind die Ärztinnen/Ärzte in der Regel, bei der Behandlung von Patientinnen/Patienten mit einem Eisenmangel, bestens mit den verbundenen Nebenwirkungen der Eisenpräparate vertraut. (98)

Zurzeit werden mehrere Eisenpräparate vermarktet, welche sich durch eine sehr gute Verträglichkeit auszeichnen. Diese Medikamente haben oft eine sehr langsame Freisetzungseigenschaft, weshalb das Eisen erst im distalen Abschnitt des Darmtraktes absorbiert werden kann. Dadurch zeigt sich eine verbesserte Verträglichkeit des Eisens mit geringeren Nebenwirkungen. Nachdem die Eisenresorptionsfähigkeit im proximalen Abschnitt des Gastrointestinaltraktes (Zwölffingerdarm und proximales Jejunum) am größten ist, kann das Spurenelement nicht so effizient von den Darmzellen im distalen Abschnitt aufgenommen werden. (84) Die Folge ist der vermehrte Verlust der noch intakten Eisentabletten über den Stuhl. (90)

Werden hohe tolerierbare Dosen von oralen Eisen appliziert, kommt es zu einer Erhöhung der Hcpidin-Konzentration für mehr als 24 Stunden. Aufgrund der hohen Hcpidinwerte wird die Eisenresorption bei weiteren Eisenapplikationen vermindert. (98,101) Die Effizienz einer täglichen Eiseneinnahme ist deshalb möglicherweise nicht ideal. Eine Eiseneinnahme jeden 2. Tag stellt eine bessere Option dar. (102)

Die Nebenwirkungen der Eisenwirkstoffe können zwar durch die Ärztinnen/Ärzte minimiert werden, jedoch stellen sie bei der Langzeittherapie für die Patientinnen/Patienten eine große Belastung dar. (98) Eine Metaanalyse von 43 randomisierten, kontrollierten Studien, durchgeführt von Tolken Z. et al. im Jahre 2015, mit einem Patientinnen-/Patientenpool von insgesamt 6.831 Teilnehmerinnen/Teilnehmern berichtet über gastrointestinale Nebenwirkungen bei ca. 75 % der Patientinnen/Patienten. (73,100)

Diese Nebenwirkungen können hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Patientinnen/Patienten von den Ärztinnen/Ärzten unterschätzt werden. Aufgrund dieser unangenehmen und unerwünschten Folgen der Eiseneinnahme können sich die Kooperation bzw. die Therapietreue und die Einnahme als äußerst schwierig gestalten. (27,73,98)

Anhand der oben erwähnten Metaanalyse von Tolken Z. et al. konnten, die durch orales Eisensulfat und parenterales Eisen verursachten gastrointestinalen Nebenwirkungen evaluiert werden. Das Ziel der Metaanalyse war, unter laufender oraler Eisentherapie (Eisen(II)-Sulfat) die Wahrscheinlichkeit von GI Nebenwirkungen bei Erwachsenen zu quantifizieren. Um die Häufigkeit von unerwünschten Folgen der oralen Eiseneinnahme aufzuzeigen wurden 23 Studien miteinander verglichen. Als orales Eisenpräparat wurde Eisen(II)-Sulfat und als Kontrollgruppe ein intravenöses Eisen appliziert. Die Einnahme von Eisen(II)-Sulfat gilt als Goldstandard bei einem Eisendefizit. (100)

Bei den 23 Studien mit 3.663 Teilnehmerinnen/Teilnehmern zeigte sich bei der Therapie mit Eisen(II)-Sulfat (und intravenöses Eisen als Kontrollgruppe) bei einer Odds-Ratio von 3,05 eine signifikant höhere Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen bei oraler Therapie (Tabelle 11). (100)

Autorin/Autor und Jahr der Veröffentlichung	Studie n-design	Alter	Eisendosis (mg/d)	FeSO ₄ Anzahl (n)	FeSO ₄ GI-NW n(%)	i.v. Eisen Anzahl (n)	i.v. Eisen GI-NW n(%)
Agarwal, 2006	Parallel	62,3	195	45	9 (20)	44	13 (30)
Auerbach, 2004	Parallel	66	130	43	1 (2)	78	0 (0)
Bhandal, 2006	Parallel	28	130	21	7 (33)	22	0 (0)
Breyman, 2008	Parallel	27,5	200	117	12 (10)	227	8 (4)
Charytan, 2005	Parallel	60	195	48	17 (35)	48	6 (13)
Guerra Merino, 2012	Parallel	30	120	7	2 (29)	6	0 (0)
Henry, 2007	Parallel	65,3	195	61	24 (39)	63	24 (38)
Mudge 2012	Parallel	46,4	210	51	6 (12)	51	3 (6)
Seid, 2008	Parallel	26,5	195	147	16 (11)	142	3 (2)
Strickland, 1977	Cross-over	NR	100	20	2 (10)	20	0 (0)
Tokars, 2010	Parallel	NR	195	91	11 (12)	91	7 (8)
Van Wyck, 2005	Parallel	63,9	195	91	16 (18)	91	8 (9)
Van Wyck, 2007	Parallel	26,1	195	178	43 (24)	174	11 (6)
Van Wyck, 2009	Parallel	39,5	195	226	32 (14)	230	8 (3)
Kochhar, 2013	Parallel	23	180	50	4 (8)	50	2 (4)
Vazquez Pacheco, 1980	Parallel	26	195	20	4 (20)	20	0 (0)
Al-Momen, 1996	Parallel	27,6	180	59	18 (31)	52	0 (0)
Bayoumeu, 2002	Parallel	23	240	25	1 (4)	25	0 (0)
Bencaiova, 2009	Parallel	15-42	80	130	23 (18)	130	0 (0)
Kulnigg, 2008	Parallel	47	200	63	4 (6)	137	4 (3)
Lindgren, 2009	Parallel	42,8	400	46	11 (24)	45	0 (0)
Reinisch, 2013	Parallel	35	200	109	4 (4)	223	3 (1)
Schroder, 2005	Parallel	33	100	24	5 (21)	22	2 (9)

Tabelle 11: Nebenwirkungsrate unter Eisensulfat (FeSO₄) und parenteraler (i.v. Eisen) Eisensubstitution. (100)

Gleichzeitig wurde unter laufender Eisensulfat-Therapie ein mittlerer Anstieg des Hämoglobins beobachtet. Insgesamt konnte unter der Eisen(II)-Sulfat-Therapie ein niedrigerer Hämoglobinanstieg als unter der parenteralen Eisenapplikation verzeichnet werden. Der Kurvenverlauf ist in Abbildung 7 ersichtlich. Sowohl eine Eisen(II)-Sulfat als auch eine intravenöse Eisen-Substitution erreichen beinahe dieselbe Konzentration des Hämoglobins im Körper. Generell zeigt sich jedoch ein schnellerer Anstieg des Hämoglobins unter der i.v. Eisenapplikation. (100)

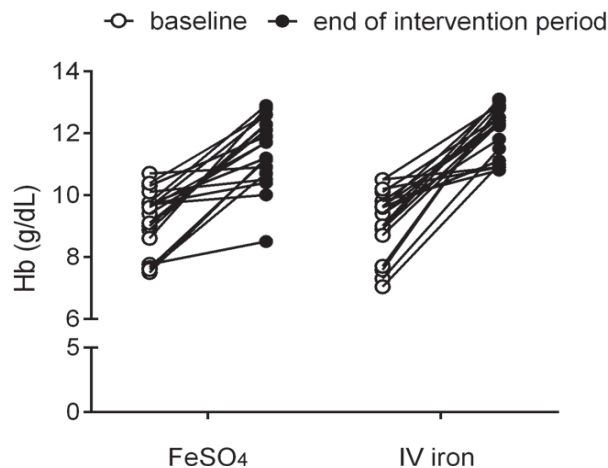


Abbildung 7: Der Hämoglobin (Hb) Anstieg unter Eisensulfat (FeSO₄) und intravenösen Eisen (IV iron).
 Baseline: Ausgangswert bei Therapiebeginn.
 end of intervention period: Hb Wert bei Beendigung der Eisensubstituion. (100)

6.6. Durchführung und Dauer der Einnahme

Idealerweise sollte das Eisen auf leeren Magen eingenommen werden, womit die Bindung von Eisen auf Aminosäuren, Zucker und Vitamin C durch die Magensäure gefördert wird. Infolgedessen wird die Umwandlung in Eisenhydroxid im proximalen Duodenum verhindert, und ein komplikationsloser Transport zum distalen Duodenum und proximalen Jejunum kann erfolgen. Dort angelangt, findet die Reduktion von Fe₃₊ zu Fe₂₊ statt, sodass das Eisen über den zweiwertigen Metalltransporter-1 (DMT1) in die Epithelzellen aufgenommen werden kann. (84)

Damit die Eisenmangelanämie vollständig behoben werden kann, ist eine Therapie mit oralen Eisen für viele Wochen indiziert. (90) Um den erniedrigten Eisenspeicher wieder ausreichend aufzufüllen, ist oft eine Langzeitbehandlung von bis zu 6 Monaten von Nöten. (73)

Nach Auerbach M. et al. wird eine Einnahme der Eisentabletten 3-mal pro Tag empfohlen. (84) Um einen Eisenmangel erfolgreich korrigieren zu können, ist eine Therapie von 0,5 mg Eisen/kg Körpergewicht täglich nötig. (96) Die übliche Dosierung entspricht dabei 50-65 mg elementaren Eisens pro Tablette. Der idealste Einnahmezeitpunkt wäre zwischen den Mahlzeiten und vor dem Schlafen gehen. Liegt eine Magenverstimmung vor, bzw. äußern sich erste, für Eisen typische, gastrointestinale Nebenwirkungen kann das Eisen auch zu den

Mahlzeiten eingenommen werden. Folglich kommt es jedoch zu einer Abnahme der Resorptionsrate von Eisen. Das Ziel der oralen Eisenersatztherapie ist eine tägliche Ergänzung von mindestens 100 mg. (84)

Die orale Eisendosis hängt vom Alter der Patientin/des Patienten, dem evaluierten Eisendefizit, den Nebenwirkungen und der Dringlichkeit, mit der korrigiert werden muss, ab. Die empfohlene Tagesdosis bei Erwachsenen für die Behandlung von Eisenmangel liegt im Bereich von 150-200 mg elementarem Eisen täglich. (90)

Der Richtwert für eine erfolgreiche Eisenmangelbehandlung ist die Erhöhung des Hämoglobins um 2 g/dl innerhalb von 3 Wochen. (90,102) Dies entspricht einem Hämoglobinanstieg um ca. 0,1 g/dl pro Tag. Nimmt man nun ein Gesamtblutvolumen von 50 Deziliter (dl) an, entspricht dies einer Zunahme von $0,1 \text{ g/dl} \times 50 \text{ dl} = 5 \text{ g}$ Gesamthämoglobin pro Tag. In 1 g Hämoglobin beträgt die Eisenmenge ungefähr 3,34 mg. Um nun die 5 g/dl Hämoglobin pro Tag zusätzlich herstellen zu können, müssen wir zusätzlich 17 mg Eisen pro Tag zu uns nehmen. (102)

Geht man nun davon aus, dass nur 80 % des resorbierten Eisens das Hämoglobin bilden kann, und zusätzlich ein fortwährender Verlust von 1 mg Eisen pro Tag auftritt, nehmen wir bei einer Applikation von 200 mg Eisensulfat nur etwa 25 mg auf. Das entspricht einem Prozentanteil von 12,5 %. Daher stellt sich die Frage, ob die (oben erwähnte) 3-mal tägliche Einnahme von 70 mg elementarem Eisens der effizienteste Weg ist, um einen Eisenmangel zu therapieren. (102)

Bei einer 3-mal täglichen Applikation einer 325 mg Eisensulfatablette, welche 65 mg elementares Eisen beinhaltet, liefert das in Summe 195 mg elementares Eisen pro Tag. Von den 195 mg verabreichten elementarem Eisen werden schließlich nur 25 mg absorbiert und zur Herstellung von Häm und anderen Molekülen verwendet. Der beste Einnahmezeitpunkt von Eisen ist bisher umstritten. (90) Immer mehr Indizien legen nahe, dass bei einer Eiseneinnahme, die jeden 2. Tag erfolgt, eine bessere Resorption verzeichnet werden kann, als unter der täglichen Eisenapplikation. Deshalb wird den Patientinnen/Patienten empfohlen, das Eisenpräparat nur jeden zweiten Tag einzunehmen. (27,90,102) Je nach Toleranz und Präferenz der Patientin/des Patienten kann der Einnahmetag von der betroffenen Person selbst festgelegt werden. Eine

Einnahme am Montag, Mittwoch und Freitag stellt einen vernünftigen Zeitplan dar, welche von den Patientinnen/Patienten leichter einzuhalten ist. (90)

Bei einer Eiseneinnahme jeden 2. Tag zeigt sich am Ende der Behandlung eine signifikant höhere Eisenabsorption (mit einem p-Wert von 0,0010) als bei einer täglichen Eisenzufuhr. (27) Durch eine niedrigere Dosierung und die Vermeidung einer zweimal täglichen Applikation der oralen Medikamente, konnte die Eisenabsorption, zufolge einer Studie von Moretti D. et al aus dem Jahre 2015, maximiert werden. (101) Mit der intermittierenden Einnahme von Eisen zeigt sich auch eine Reduzierung der Nebenwirkungsrate. (103)

Die Absorption einer großen oralen Eisendosis bewirkt eine Erhöhung des Eisens im Plasma und eine Zunahme des Hepcidinspiegels im Körper. Der erhöhte Hepcidinwert stört konsekutiv bei der darauffolgenden Eisenapplikation die Resorption erheblich, wodurch das Eisen im Gastrointestinaltrakt verbleibt. Dieser Effekt des Hepcidins, welcher die Eisenabsorption unterdrückt, kann bis zu 48 Stunden anhalten. (102) Deshalb sollte die Tagesdosierung am besten anhand einer einmaligen Gabe erreicht werden. Eine geteilte Tagesapplikation von Eisen (z.B. eine Eiseneinnahme morgens und abends) führt zu einem signifikanten Anstieg der Serum-Hepcidin-Konzentration. (27) Daher sollte bei vorliegendem Eisenmangel, anstatt einer täglichen dreimaligen Eiseneinnahme, nur jeden 2. Tag zum Frühstück eine Eisentablette eingenommen werden. (102)

Anhand Abbildung 8 kann der Anstieg von Hepcidinspiegel (A) bei 2-mal täglicher Eisenapplikation beobachtet werden. Die Einnahme von Eisen erfolgt dabei einmal um 10:00 Uhr und einmal um 16:00 Uhr. Dementsprechend kann in (B) die Abnahme der Eisenbioverfügbarkeit, bedingt durch den ansteigenden Hepcidinspiegel, beobachtet werden. (101)

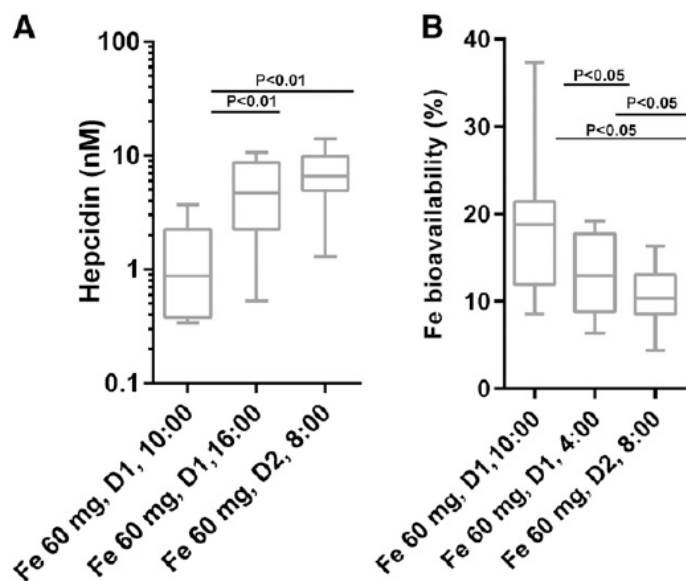


Abbildung 8: Abnahme der Eisen Bioverfügbarkeit. (101)

Nachdem die Resorption von oralen Eisentabletten durch bariatrische Eingriffe signifikant vermindert ist und eine vorbestehende entzündliche Darmerkrankung die gastrointestinalen Nebenwirkungen von Eisen nur verschlimmern würde, wird generell der Einsatz von oralen Eisenpräparaten in solchen Situationen vermieden. (84,104,105)

Liegt bei der Patientin/dem Patienten eine leichte Anämie mit einem Hämoglobinwert von 11,0-11,9 g/dl bei Frauen oder 11,0-12,9 g/dl bei Männern vor, sollte eine orale Eisenzufuhr überdacht werden. Bei solchen niedrigen Hämoglobinwerten kann die Eisenspeicherfüllung signifikant vermindert sein. Die orale Applikation würde hier die Eisensättigung im Körper zu langsam anheben, weshalb der Einsatz von i.v. Eisen einen besseren Therapieansatz bietet. (86)

Innovativer Ansatz

Wie schon im Kapitel „5.6. Durchführung und Dauer der Einnahme“ erwähnt, führt eine tägliche Eisenapplikation zu einer verringerten Resorptionsfähigkeit. Ein mit der Eisenzufuhr einhergehender Hepcidin-Anstieg ist der Grund für die Abnahme der Absorptionsrate. (101,103)

In einer im Jahr 2017 von Stoffel N. et al. durchgeführten Studie wurden 40 Frauen aufgrund der angewendeten Therapieansätze in 2 Gruppen aufgeteilt. Die 21 Frauen in der Gruppe 1 erhielten 1-mal täglich eine Eisenapplikation während

die restlichen 19 Frauen (Gruppe 2) mit der alternierenden Therapieform, bei der die Eisenapplikation nur alle 2 Tage erfolgt, behandelt wurden. Den Frauen aus Gruppe 1 wurde 14 Tage lang um 8 Uhr morgens Eisensulfat (FeSO_4) verabreicht. Den Frauen aus Gruppe 2 wurde das Medikament nur jeden 2. Tag und über eine Zeitspanne von 28 Tagen appliziert. Anschließend wurde das Ergebnis am 14. und 28. Tag ausgewertet. In den ersten 14 Tagen der Supplementierung konnte in beiden Gruppen eine Interaktion zwischen dem Anstieg von Hepcidin und der Applikation von Eisen beobachtet werden. Obwohl in beiden Gruppen ein Anstieg des Serum-Hepcidin beobachtet werden konnte, war deutlich erkennbar, dass die tägliche Eisen-Einnahme, verglichen mit der alternierenden Therapieform, in den ersten 14 Tagen zu einem höheren Serum-Hepcidin-Spiegel führte (siehe Abbildung 9). In den darauffolgenden 14 Tagen wurde jedoch in Gruppe 2 eine höhere Serum-Hepcidin-Konzentration (Hepcidin-Wert von 1,38 nM) als in Gruppe 1 (Hepcidin-Wert von 1,09 nM) nachgewiesen. Der Grund dafür könnte möglicherweise auf die längere Supplementierungsperiode zurückzuführen sein.

In der Abbildung 9 ist der Anstieg von Hepcidin in Zusammenhang mit den beiden verglichenen Therapieformen graphisch dargestellt. Dabei stellt der blaue Box-Plot/Graph die 1. Gruppe und der grüne Box-Plot/Graph die 2. Gruppe dar. Zur Bestimmung der Serum-Hepcidin-Konzentration wurde den unterschiedlich therapierten Frauen jeweils einmal während der ersten 7 und einmal während der zweiten 7 Eisenapplikationen Serum-Proben entnommen. (103)

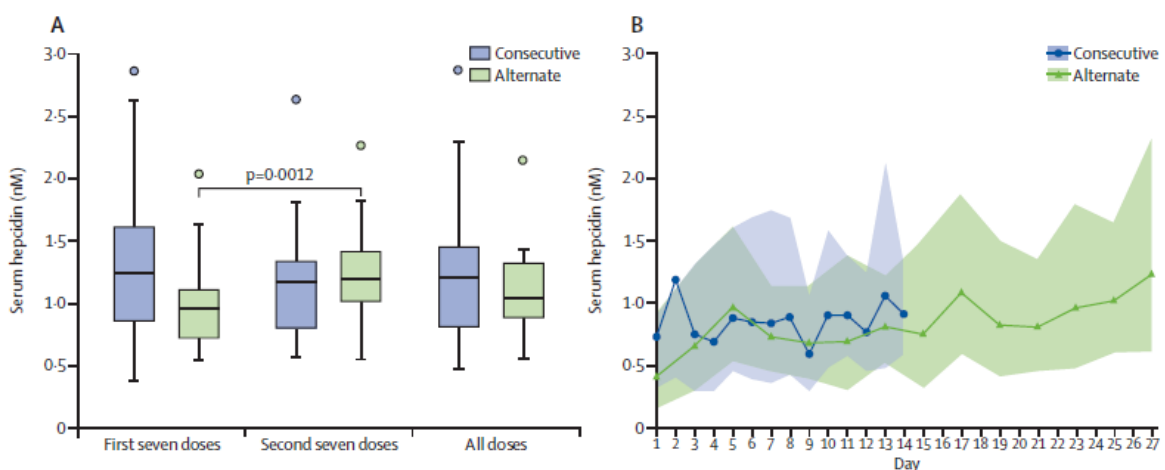


Abbildung 9: Anstieg des Hepcidins in Zusammenhang der beiden verglichenen Therapieformen.(103)

Am Ende der Behandlung betrug das geometrische Mittel der Eisenabsorption in Gruppe 1 16,3 % während in Gruppe 2 ein geometrische Mittel von 21,8 % zu verzeichnen war (mit einem p-Wert von 0,010). Im Vergleich zu der 1. Gruppe, in welcher eine Gesamteisenabsorption von 131,0 mg erreicht werden konnte, zeigte sich in Gruppe 2, mit einer Aufnahme von 175,3 mg, eine signifikant höhere Absorptionsrate (p-Wert von 0,0013).

Im Vergleich zu der täglichen Gabe von Eisen (Patientinnengruppe 1) erhöht die alternierende Verabreichung von FeSO_4 (Gruppe 2) die Eisenaufnahme signifikant. Des Weiteren konnte Stoffel et al. feststellen, dass eine Aufteilung der einmaligen Tagesdosis von 120 mg in 2 Tagesrationen zu je 60 mg zu keinem Anstieg der Gesamtabsorption führt. (103)

Auch die bereits zuvor erwähnte Studie von Moretti D. et al. zeigte einen deutlichen Anstieg des Hcpidin-Spiegels 24 Stunden nach Einnahme eines 60 mg Eisenmedikamentes. Außerdem wurde eine konsekutive Abnahme der Resorption um 35-45 % festgestellt. (101)

Dieser Effekt konnte ebenfalls im Zuge der Studie von Stoffel et al. in den darauffolgenden Wochen beobachtet werden. Dabei zeigte sich eine signifikant geringere Gesamtabsorption bei einer täglichen Eiseneinnahme als bei einer alternierende Eisentherapie. Der Unterschied der gesamten Eisenabsorption zwischen den beiden Dosierungsschemata betrug ungefähr 44 mg. (103)

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass eine alternierende Eisentherapie im Gegensatz zu einer täglichen Eiseneinnahme zu einer erhöhten Gesamtabsorptionsrate führt und somit einen guten und effektiven Ansatz zur Eisentherapie darstellt.

6.7. Bioverfügbarkeit

Ein Eisenmangel entsteht sehr oft aufgrund einer verminderten Zufuhr (z.B. über die Nahrung) in Kombination mit einer eingeschränkten Bioverfügbarkeit. (89) Die Bioverfügbarkeit und die Resorption von oralen Eisenpräparaten kann durch folgende Punkte verschlechtert bzw. unter Berücksichtigung dieser verbessert werden:

In Lebensmitteln enthaltene Phosphate, Phytate und Tannate können das Eisen

binden und die Aufnahme konsekutiv beeinträchtigen. Eine Applikation von oralen Eisenpräparaten sollte daher nicht in Kombination mit kalziumhaltigen Lebensmitteln und Getränken (z.B. Milch), Tee, Kaffee, Eiern, kohlensäurehaltige- sowie phosphathaltige- Getränke, Nahrungsergänzungsmittel mit Zink, Mangan oder Kupfer, Getreide und Ballaststoffen erfolgen. Das Eisen sollte generell nicht mit Nahrung eingenommen werden. Zudem wird das Spurenelement am besten als Eisensalz in einem schwach sauren Milieu absorbiert, weshalb magensäurehemmende Medikamente während der Eisentherapie gemieden werden sollten. Arzneimittel wie z.B. Antazida, Histaminrezeptoren- oder Protonenpumpenhemmer können die Eisenabsorption erheblich beeinträchtigen, weshalb die Eiseneinnahme 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach einem Magensäureblocker erfolgen sollte. Weitere Medikamente, die die Eisenaufnahme behindern, sind Chinolon- und Tetracyclin-Antibiotika. (90,106)

Eine verbesserte bzw. erleichterte Eisenaufnahme zeigt sich unter der Einnahme von Vitamin C (z.B. Orangen- oder Zitronensaft), sauren Lebensmitteln (z.B. Tomatensauce), nicht magensaftresistenten Tabletten und einer Applikation von Eisenpräparaten auf nüchternen Magen. (90,106)

Nachdem Eisen(II)-Salze wie z.B. Eisen(II)-Sulfat eine hohe Bioverfügbarkeit besitzen, ist die Therapie mit solchen Eisenverbindungen sehr sinnvoll. Im Vergleich dazu werden Eisen(III)-Komplexe mit einer Bioverfügbarkeit von 0,8-1,6 % nur schlecht aufgenommen.

Die beste Bioverfügbarkeit mit ca. 8 % weisen Eisenverbindungen in wässriger Lösung auf. Mit 7 % Bioverfügbarkeit stehen magensaftlösliche Kapseln an 2. Stelle. Eine beträchtlich niedrigere Bioverfügbarkeit, mit ca. 3,4-4,5 %, besitzen Retard-Tabletten. Erfolgt gleichzeitig die Einnahme von Nahrung, kann die Bioverfügbarkeit sogar auf die Hälfte bis ein Drittel gesenkt werden. (96)

6.8. Nebenwirkungen

Bei etwa 50-70 % der Menschen, die orales Eisen erhalten, tritt eine signifikante gastrointestinale Störung auf, welche schließlich die Patientinnen/Patienten-Compliance deutlich senkt. (96,107) Zu den bekannten Nebenwirkungen, bei einer laufenden oralen Eisentherapie, zählen folgende Beschwerden: Metallischer

Geschmack, Übelkeit, Flatulenz, Obstipation, Diarrhoe, schwarz/teerartige bis grüne Stühle, Juckreiz, Magenbeschwerden und/oder Emesis sowie Nausea. (90)

Studien bei Frauen und Kindern haben gezeigt, dass niedrigere orale Eisendosen genauso wirksam und mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sind. (49,108) Die Häufigkeit der Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen) sinkt ebenfalls mit geringerer Dosierung. Frauen, die 20 mg Eisen erhalten, haben ein signifikant kleineres Risiko Nebenwirkungen zu entwickeln, als Frauen, welche mit 80 mg Eisen oral therapiert werden. (108)

Bei Erwachsenen können die niedrigen Eisendosen entweder durch Tabletten mit mittlerer Dosis (30-60 mg elementaren Eisens) oder (anstatt täglicher Applikation) durch eine Einnahme jeden 2. Tag erreicht werden. Beide Ansätze erweisen sich bei Patientinnen/Patienten mit Eisenmangel als Vorteil, wenn sie durch die Eisenstandarddosen gastrointestinale Nebenwirkungen entwickelt haben. Ebenfalls können die Darmbeschwerden vermindert werden, wenn die Einnahme des Eisenmedikamentes mit einer Mahlzeit oder vor dem Schlafen gehen erfolgt. (49)

Ältere Patientinnen/Patienten (>80 Jahre) weisen durch eine orale Eisentherapie eine erhöhte Nebenwirkungsrate bzw. Toxizität als junge Erwachsene und Kinder auf. Daher wird bei dieser Altersgruppe eine niedrigere Dosierung mit Eisen empfohlen. Eine Therapie mit 15, 50 oder 150 mg elementaren Eisen zeigte sich im Vergleich zu höheren Eisendosen gleichermaßen wirksam im Ferritin- und Hämoglobinanstieg und hielt dabei die Nebenwirkungsrate deutlich niedriger. Eine randomisierte Studie von Rimón E. et al. im Jahre 2005 mit 90 teilnehmenden Patientinnen/Patienten im einem Alter von über 80 Jahren, zeigte einen Zusammenhang zwischen der verabreichten Eisendosis und ihren verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen. Die Teilnehmerinnen/Teilnehmer litten an einer Eisenmangelanämie und wurden mit einer täglichen Dosis von 15, 50 oder 150 mg elementaren Eisen für 2 Monate therapiert. In Tabelle 12 werden die verschiedenen Nebenwirkungen, aufgelistet und in Zusammenhang mit den unterschiedlich hohen Dosierungen gestellt. Je höher die Eisenkonzentration ist, umso mehr Nebenwirkungen werden bei den Patientinnen/Patienten beobachtet.

Nur unter hoher Eiseneinnahme wird von melenaartigen schwarzen Stühlen berichtet. (85)

Nebenwirkung	15 mg	50 mg	150 mg
Bauchschmerzen	6 (20 %)	18 (60 %)	21 (70 %)
Nausea u Erbrechen	4 (13 %)	11 (36 %)	20 (67 %)
Diarrhoe	4 (13 %)	16 (53 %)	21 (70 %)
Dunkler Stuhl	13 (44 %)	20 (67 %)	27 (91 %)
Schwarzer Stuhl	0	9 (30 %)	20 (67 %)
Studienabbrecherinnen /Studienabbrecher	2 (7 %)	5 (17 %)	8 (27 %)

Tabelle 12: Nebenwirkungen unter 15/50/150 mg Eisenapplizierungen. (85)

In einem Review vom Jahre 2012 von Manasanch J. et al. wurden 111 Studien mit über 10.000 Teilnehmerinnen/Teilnehmern zusammengefasst. Die Patientinnen/Patienten wurden mit verschiedenen oralen Eisenpräparaten therapiert und anschließend verglich man die unterschiedlichen stark ausgeprägten Nebenwirkungen der Medikamente untereinander. Nachdem die gastrointestinalen (GI) Erkrankungen die häufigsten Nebenwirkungen einer oralen Eisentherapie sind, wurde das Hauptaugenmerk auf die relative Häufigkeit der Magen-Darm-Beschwerden gelegt. Unter einer Eisensulfat-Therapie mit magensaftresistenten Tabletten betrug die Wahrscheinlichkeit von Magen-Darm-Verstimmungen nur 3,7 %. Im Vergleich dazu zeigte Eisen-Proteinsuccinylat eine 7,0 %-ige, Eisenglyinsulfat eine 18,5 %-ige, Eisenglukonat eine 29,9 %-ige, Eisen(II)-Sulfat eine 30,2 %-ige und Eisen(II)-Fumarat eine 43,4 %-ige Häufigkeit für eine unerwünschte Wirkung. Die verschiedenen Werte sind in der Abbildung 10 ersichtlich. (90,93)

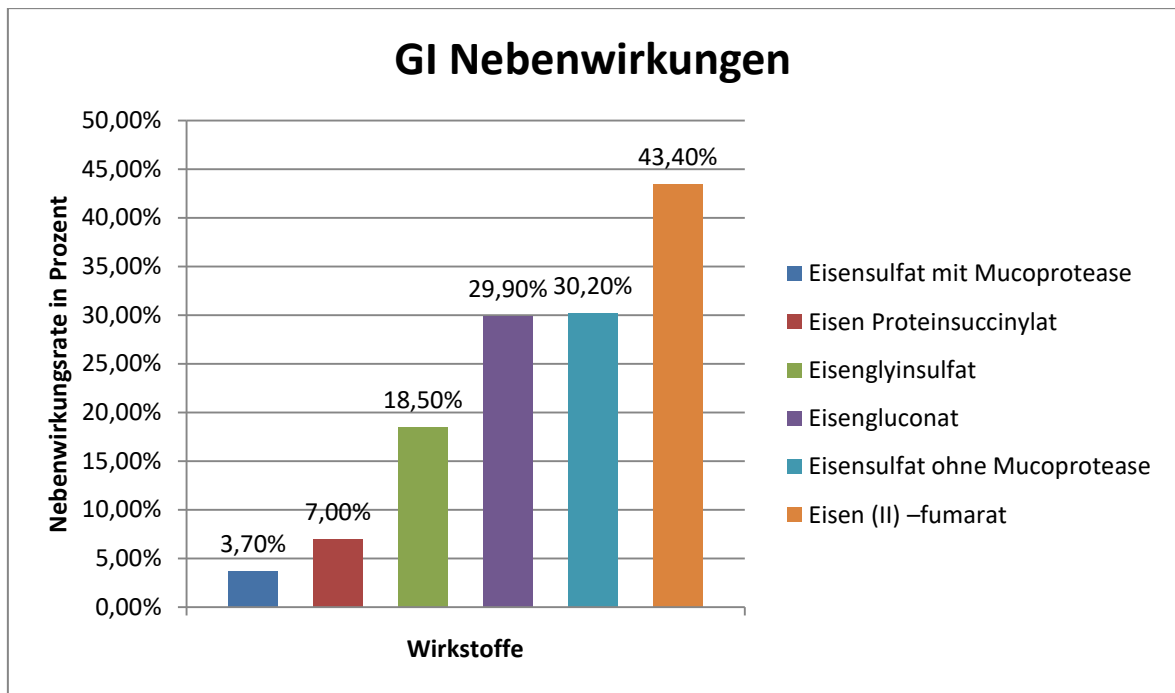


Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit einer GI Begleiterscheinung bei oraler Eisentherapie. (93)

Das beste Ergebnis liefert das Eisensulfat mit Mucoprotease. Dieses Präparat wies die geringste Inzidenz (3,70 %) einer gastrointestinalen Nebenwirkung auf. (93) Eisenpräparate wie Eisenproteinsuccinat oder Eisen(II)-Glycin Sulfat, welche eine magensaftresistente Beschichtung hatten, weisen zwar ebenfalls geringere Nebenwirkungen auf, jedoch ist bei diesen die Absorption beträchtlich vermindert. (90)

Die gastrointestinalen Symptome resultieren höchstwahrscheinlich aus einer Kombination folgender Faktoren: Freie Radikale werden aus einem Eisen induzierten Redox-Zyklus im Darmlumen und an der Schleimhautoberfläche erzeugt. Die Radikale kurbeln die Entzündungsreaktion wieder bzw. noch mehr an. (100,109–112) Des Weiteren kommt es zu Veränderungen der Darmflora oder des Stoffwechsels. (100,113,114)

Ein Großteil des oral verabreichten Eisens kann im oberen Magen-Darm-Trakt schlecht resorbiert werden, weshalb ein signifikantes Residuum in das Kolonlumen gelangt. Dort reagiert das Eisen mit Superoxid und Hydrogenperoxid, welches von den aktivierten neutrophilen Granulozyten produziert wird. Als Folge dieser sogenannten Fenton-Reaktion werden Hydroxyl-Radikale (OH^\cdot) im Körper frei. (109)

1. $O_2 \cdot + Fe_{3+} \rightarrow O_2 + Fe_{2+}$
2. $H_2O_2 + Fe_{2+} \rightarrow Fe_{3+} + OH^- + OH \cdot$

Die entstandenen Hydroxyl-Radikale sind reaktiv und können jegliche Zellformationen angreifen und dabei oxidativen Schaden verursachen. Orale Eisenpräparate können aufgrund von erhöhtem oxidativen Stress zu einer Intoleranz im Gastrointestinaltrakt und konsekutiv zu einer Verschlimmerung einer bereits existenten Krankheit führen. (109)

Nach der Behebung des Eisenmangels soll die Eisensubstitution für die nächsten 3 Monate weiter geführt werden, um die Speicher wieder vollständig aufzufüllen. (12)

Es gibt epidemiologische Belege für den Zusammenhang zwischen einem hohen Eisenspeicher im Körper und der Entstehung von Leberschäden, insbesondere durch eine juvenile Hämochromatose vor dem 30. Lebensjahr, einer Parkinsonerkrankung, einem Diabetes Mellitus Typ 2, einer Koronararterienerkrankung und wiederkehrenden Infektionen. (4,85,115–118)

6.9. Wechselwirkungen und Störfaktoren

Folgende Medikamente stehen in Interaktion mit Eisen:

- Antazida: Die Antazida neutralisieren die Säure im Magen. Aufgrund der pH- Wert-Hebung im Magen wird die Bioverfügbarkeit von Eisen vermindert. Somit sollten Antazida und Eisenmedikamente nicht gleichzeitig oder in zeitlich kurzen Abständen eingenommen werden. Zwischen den beiden Medikamenten wird empfohlen eine Pause von 2-3 Stunden einzuhalten.
- Protonenpumpenhemmer: (z.B. Omeprazol, H₂-Rezeptor Antagonisten wie Ranitidin): Diese Medikamente hemmen ebenfalls die Bildung von Magensäure. Es kommt dadurch zu Absorptionsstörungen weshalb die Remission eines Eisenmangels durch orale Eisenpräparate erschwert wird.
- L-Thyroxin: bei gleichzeitiger Einnahme von oralen Eisen wird die Aufnahme von Levothyroxin gehemmt.

- Tetracycline: Eisen bildet zusammen mit den Tetracyclinen schwer lösliche Komplexverbindungen namens Chelate. Diese können anschließend sehr schlecht vom Körper resorbiert werden.
- Weitere Interaktionen von Eisen zeigen sich unter gleichzeitiger Einnahme mit Chinolonen, Bisphosphonaten oder Levodopa. (89)

7. Parenterale Eisensubstitution

Wirkstoffe (Eisen-Dextran, Eisen-Saccharose, Eisen-Isomaltosid, Eisencarboxymaltose)

Obwohl neben der intravenösen Eisentherapie eine intramuskuläre Eiseninjektion genauso möglich wäre, wird von dieser Verabreichungsform eher abgeraten: die Verabreichung in den Muskel ist schmerzhaft und der Applikationsort ist oft mit einer permanenten Hautverfärbung verbunden. (49,119)

Die zurzeit am Markt verfügbaren intravenösen Eisenformulierungen sind sowohl effektiv als auch nebenwirkungsarm. Die intravenösen Eisenwirkstoffe sind Kolloide, die aus sphäroiden Eisenkohlenhydrat-Nanopartikeln bestehen. Im Kern jedes einzelnen Partikels befindet sich ein Eisenhydroxid-Gel. Dieser Kern ist von einer Kohlenhydratkapsel umgeben, welche das Eisenhydroxid stabilisiert und die Freisetzung von bioaktiven Eisen verlangsamt. (84,120,121)

Die toxischen Auswirkungen von intravenösen Eisenpräparaten sind angeblich, obwohl sie bisher nicht vollständig bewiesen werden konnten, auf eine freie Eisenfreisetzung zurückzuführen, die direkt proportional zur Eisenfreisetzungsrate von elementarem Eisen aus dem Kohlenhydratkern ist. (84)

Die intravenösen Eisenmedikamente weisen zwar untereinander den gleichen chemischen Aufbau des Kernes auf, unterscheiden sich jedoch durch die Größe des Kernes sowie durch die Dichte der umgebenden Kohlenhydrate voneinander. Die unterschiedlichen Kerngrößen und die differente Chemie der Kohlenhydrate bestimmen maßgeblich die Eisenfreisetzungsraten *in vitro*, die divergenten pharmakologischen Wirkungen, die Clearance-Rate nach erfolgter Injektion, sowie die maximal verträgliche Dosis und die Infusionsgeschwindigkeit. (121)

Bei den neuesten parenteralen Eisenpräparaten bindet das elementare Eisen fester an die Kohlenhydratkerne. Somit wird das labile nicht-Transferrin gebundene Eisen, welches für geringe Infusionsreaktion verantwortlich ist, gesenkt. (98)

Bei weniger stabilen Präparaten, z.B. Typ III-Eisenpräparate, kann die Eisenfreisetzung aus dem Kohlenhydratkomplex gestört werden. Erfolgt nun eine

hohe Dosierung, kann die Freisetzung von instabilen Eisen aus dem Komplex zu einer erhöhten Menge an nicht-Transferrin gebundenem Eisen führen. (122) Dieses freie Fe_{3+} wird leicht von den Zellen des endokrinen Systems, dem Herz und der Leber aufgenommen, wo es einen oxidativen Stress durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen induziert. (122,123)

Grundsätzlich können die Komplexe nach folgenden Kriterien klassifiziert werden:

- Wie stark die Liganden an das Eisen gebunden sind.
- Wieviel Energie erforderlich ist, um einen Liganden vom Eisen zu trennen.

Diese Eigenschaften bestimmen, ob es sich dabei um einen labilen oder robusten Komplex handelt. (122) Mit anderen Worten, beeinflusst das Gesamtmolekulargewicht zwei biologische Eigenschaften von parenteralen Eisenpräparate, die für die therapeutische Verwendung bei Patientinnen/Patienten relevant sind. Das Gewicht bestimmt die Freisetzungsrates von Eisen aus dem Eisen(III)-Hydroxid Kern und die Geschwindigkeit, mit welcher das Eisenmedikament aus dem Plasma eliminiert wird. (121)

Die Reaktivität jedes Kohlenhydratkomplexes korreliert indirekt proportional mit seinem Molekulargewicht das heißt, dass größere Komplexe weniger dazu neigen, signifikante Mengen an labilen Eisen freizusetzen. Je kleiner die Teilchengröße bzw. das Molekulargewicht, desto niedriger ist die Komplexstabilität. (121,122)

Typ I-Komplexe, wie Eisen-Dextran oder Eisen(III)-Carboxymaltose, haben ein hohes Molekulargewicht und eine hohe strukturelle Homogenität, weshalb die Abgabe von Eisen an Transferrin reguliert verläuft. Folglich können solche Typ I-Präparate intravenös verabreicht werden und zeigen auch bei einer hohen Dosierung eine gute klinische Verträglichkeit. (122) In Tabelle 13 sind die intravenösen Eisenpräparate anhand ihres Molekulargewichts und ihrer Komplexstabilität gereiht. Typ I-Präparate besitzen die größte Komplexstabilität und das größte Molekulargewicht während Typ III-Stoffe die niedrigste Komplexstabilität und das niedrigste Molekulargewicht aufweisen. (122)

	Typ I	Typ II	Typ III
Eisenwirkstoff	Fe-Carboxymaltose Fe-Dextran	Fe-Saccharose	Fe-Glukonat
Handelsname	Ferinject [®] , Cosmofer [®] , Imferon [®] , InFeD [®] , Dexferrum [®]	Venofer [®] , Fesin [®]	
Charakteristik	Hohe Komplexstabilität	Mittlere Komplexstabilität	Niedrige Komplexstabilität
Molekulargewicht (kDa)	>100.000	30.000-100.000	<50.000

Tabelle 13: Komplexstabilität und Molekulargewicht von i.v. Eisenpräparaten. (122)

Innerhalb von 15-60 Minuten kann dadurch ein vollständiger Eisenersatz erzielt werden. Dabei sind keine typischen durch orale Eisenapplikation verursachten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu beobachten. Das intravenöse Eisen, welches nur indirekt die Erythropoese stimuliert, kann eine Eisenmangel-assoziierte Thrombozytose rückbilden. Somit kann das Risiko einer Thromboseentwicklung gesenkt werden. Ist die orale Eisenapplikation erfolglos, sollte unter diesen Umständen auf die Notwendigkeit der intravenösen Applikation gesetzt werden. (98)

Die häufigste Indikation einer intravenösen Eisentherapie ist die Unverträglichkeit der oralen Eisenverabreichung. Mehr als ein Drittel der Patientinnen/Patienten reagiert unzureichend auf die orale Eisentherapie. Eine weitere Indikation ist eine zu weit fortgeschrittene Anämie, wie es bei einem von fünf Patientinnen/Patienten der Fall ist, und folglich eine intravenöse Behandlung zielführend ist, um die Beschleunigung der Eisenaufnahme zu erwirken. (124) Die parenteralen Eisenmedikamente sind als essenzielle Alternative zu den Erythrozyten-Transfusionen zu sehen. (98)

Trotzdem entstand ein Widerwille die intravenöse Applikation an die Spitze der Eisenmangelbehandlung zu führen. Der Grund für das zurückhaltende Einsetzen von intravenösen Eisen ist die jahrzehntelange überschätzte Wahrnehmung der Gefahren einer parenteralen Eisensubstitution. Diese wurde zusätzlich durch Fehlinterpretationen, falschen Informationen und einer inadäquaten Therapie der geringen unerwünschten Infusionsreaktionen durch Antihistaminika und

Vasopressoren stark negativ beeinflusst. Erfolgt vorrangig eine Prämedikation mit Diphenhydramin, können die Nebenwirkungen der Eisenpräparate wirksam abgewendet werden. Andererseits kann die H₁-Antagonist Applikation oft zu einer falschen Auslegung der Gefahren der parenteralen Eisentherapie führen. Diphenhydramin kann Somnolenz, Tachykardie, Schweißausbruch und Hypotonie verursachen, die irrtümlicherweise dem Eisen zugeschrieben werden. Die meisten unerwünschten Begleiterscheinungen, welche intravenös verabreichtem Eisen zugeschrieben werden, werden tatsächlich durch das Antihistamin hervorgerufen. Grundsätzlich sind alle verfügbaren intravenösen Eisenpräparate sicher und im Gegensatz zu dem oralen Eisen besser verträglich. (98)

In den letzten Jahren wurden drei neue intravenöse Eisenpräparate für Patientinnen/Patienten mit einer Eisenmangelanämie entwickelt. Bei den drei Medikamenten handelt es sich um Eisencarboxymaltose, Eisen-Isomaltoside und Ferumoxytol. Jedes dieser drei neuen Präparate schnitt besser in der Applikationssicherheit ab, als die bisherigen intravenösen Eisenmedikamente. Diese Medikamente sind aufgrund der schnellen und großen Dosierungsmöglichkeit den Vorgängern überlegen. Es besteht somit die Möglichkeit, innerhalb von 15-60 Minuten das fehlende Eisen im Körper vollständig zu ersetzen. (14)

7.1. Eisencarboxymaltose

Bei der Eisencarboxymaltose handelt es sich um ein III-wertiges und parenterales Dextran-freies Eisenprodukt mit 50 mg/ml Eisengehalt, welches für eine hochdosierte und schnelle Wiederauffüllung erschöpfter Eisenvorräte zugelassen ist. (122)

Eisencarboxymaltose umfasst einen makromolekularen Eisenhydroxid-Komplex aus mehrkernigen Eisen(III)-Hydroxiden in einer Kohlenhydratschale. Aufgrund der hohen Stabilität des Komplexes setzt das Präparat unter physiologischen Bedingungen kein ionisches Eisen frei. Das Eisenhydroxid ist fest in dem Kohlenhydratkäfig befestigt. Der Wirkstoff weist einen neutralen pH-Wert und eine physiologische Osmolarität auf, weshalb die Infusion relativ rasch erfolgen kann. Er kombiniert die positiven Eigenschaften von Eisen-Dextran und Eisen-

Saccharose. Dabei ist die Eisencarboxymaltose nicht mit den Dextran-induzierten Überempfindlichkeitsreaktionen assoziiert. (125)

Es handelt sich dabei um eine hochdosierte, gut etablierte, wirksame und sichere Option für die rasche Auffüllung der Eisenspeicher mit dem Handelsnamen Ferinject®. (122) Eine subkutane oder intramuskuläre Injektion ist bei diesem Medikament kontraindiziert. (126) Sind bei der Patientin/dem Patienten verschiedene zugrunde liegende Erkrankungen eindeutig belegt, welche einen Eisenmangel provoziert haben könnten, kann eine Korrektur des Eisenmangels durch das III-wertige Eisenpräparat erzielt werden. (14,127,128) Dabei kann eine hohe Einzeldosis von Eisencarboxymaltose parenteral infundiert werden. Die Dauer der Applikation beträgt ungefähr 15 Minuten. (128) In den USA werden bis zu 750 mg und in der EU maximal 1.000 mg (entspricht 20 ml Ferinject®) Eisen appliziert. (126,128) Infolge werden im Vergleich zu anderen intravenösen Eisenpräparaten, z.B. Eisen-Saccharose, weniger Dosen benötigt, um die Eisenspeicher aufzufüllen. (128) Die Dosierung bei Erwachsenen >50 kg Körpergewicht, liegt bei zwei Dosen von 750 mg im Abstand von 7 Tagen. Bei einem Körpergewicht <50 kg Körpergewicht werden zwei Dosen von 15 mg/kg im Abstand von 7 Tagen empfohlen. (90) Liegt eine dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung vor, sollte die Höchstdosis von Eisencarboxymaltose nicht mehr als 200 mg betragen. (126)

Die Eisencarboxymaltose ist ein Eisenkomplex, der aus einem Eisenhydroxidkern besteht. Dieser wird durch eine Kohlenhydratschale stabilisiert und weist ein sehr geringes immunogenes Potential auf, weshalb ein niedrigeres Risiko für eine anaphylaktische Reaktion besteht. (14) Eine Testdosis ist deshalb bei diesem Präparat nicht indiziert. Kommt es dennoch zur Anwendung einer Testdosis, sollte eine genaue Überwachung der Vitalparameter erfolgen. (90) Ist bei einer Patientin/einem Patienten schon ein Asthma Bronchiale, mehrfache Arzneimittelallergien oder eine entzündliche Arthritis bekannt, kann eine Methylprednisolon-Gabe vor der Eiseninfusion erwogen werden. Von einer Applikation eines H₁-Antihistaminikums, wie z.B. Diphenhydramin, wird abgeraten. (90)

Wird die Wirkung von oralen Eisenpräparaten mit der von Eisencarboxymaltose, verglichen, kann ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Unter der parenteralen Eisenapplikation kann im Hinblick auf das Hämoglobin eine schnellere und bessere Auffüllung des Körpereisens beobachtet werden als unter einer Eisen(II)-Sulfat Therapie. (14,65,129)

Nach erfolgter Verabreichung sollten die Betroffenen gut überwacht werden, um etwaige Symptome oder erste Anzeichen einer Unverträglichkeit, Überempfindlichkeitsreaktion oder eines anaphylaktischen Schocks rasch zu erkennen. Eine unmittelbare notfallmedizinische Behandlung sollte dabei jederzeit zur Verfügung stehen. (126)

7.2. Niedermolekulares Eisen-Dextran

Bei dem niedermolekularen Eisen-Dextran handelt es sich um ein intravenöses Eisenpräparat mit einer elementaren Eisenkonzentration von 50 mg/ml. Die Handelsnamen des Medikamentes lauten CosmoFer[®], InFeD[®], Imferon[®] und Dexferrum[®]. (90,122) Laut einer Studie von Bertoli LF et al. können erwachsene Patientinnen/Patienten mit bekanntem Eisenmangel und normaler Nierenfunktion, bei nicht ausreichender und erfolgreicher oraler Eisensupplementation, mit intravenösem Eisen-Dextran effektiv behandelt werden. (124) Ein Vorteil von Eisen-Dextran ist, dass große Dosen (200 mg bis 500 mg) als Einmalgabe verabreicht werden können. (10,124) Verdünnt mit 250 ml physiologischer Kochsalzlösung kann eine Einzeldosis von 1.000 mg gegeben werden. Im Vergleich zu den anderen parenteralen Eisenpräparaten, muss Eisen-Dextran langsam infundiert werden. Die Infusionsdauer sollte bei diesem Medikament mehr als 1 Stunde betragen. (90) Zusätzlich wäre eine Applizierung einer Testdosis (25 mg in 0,5 ml) vor der eigentlichen Infusion von Vorteil. Diese kann schrittweise über einen Zeitraum von 5 bis 10 Minuten gegeben werden. Zeigen sich hier bei der Patientin/dem Patienten keine Anzeichen einer Unverträglichkeit, ist es äußerst unwahrscheinlich, dass eine Infusionsreaktion auftritt. Nach erfolgter Testdosis kann der Rest von dem Medikament verabreicht werden. (90,130)

Ursprünglich wurde das Eisen-Dextran mit hohem Molekulargewicht verwendet. Nachdem dieses eine zu hohe Anzahl an schwerwiegenden Nebenwirkungen mit sich zog, einschließlich anaphylaktischer Schock mit Herz-Kreislaufversagen und

Tod in Folge, wurde das Medikament 1991 vom Markt genommen. (131–133) Aufgrund seiner Immunglobulin-E (Ig-E) vermittelten Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen werden hochmolekulare Eisen-Dextran Präparate heutzutage weiterhin nicht verabreicht. (127) Trotzdem sehen einige Ärztinnen/Ärzte und Apothekerinnen/Apotheker alle Eisen-Dextran-Produkte als gleichwertig an, egal ob es sich dabei um ein hochmolekulares oder ein niedermolekulares Eisen-Dextran-Präparat handelt. Vielen Ärztinnen/Ärzten fehlt das Wissen, um zwischen den beiden Eisen-Dextran Medikamenten zu unterscheiden. (129) Dies wiederum schafft Unsicherheit und Angst im Umgang mit parenteralem Eisen, weshalb der Gebrauch von intravenösen Eisen weiterhin aufgrund von großen Sicherheitsbedenken stark eingeschränkt ist. (129,131)

Auch hier sollten während der Infusionsdauer und nach erfolgter Applikation die Patientinnen/Patienten gut überwacht werden. Die Verabreichung kann mit Unverträglichkeiten, Überempfindlichkeitsreaktionen oder einem anaphylaktischen Schock einhergehen. (130)

7.3. Eisen-Saccharose

Ein weiteres intravenöses Präparat, welches im Jahr 2000 in den Vereinigten Staaten zugelassen wurde, ist der Wirkstoff Eisen-Saccharose. (10) Die Handelsnamen diese Wirkstoffes lauten Venofer[®] oder Fesin[®]. (122) Ist der Eisenmangel nicht mit einer Hämodialyse assoziiert, werden 200 mg fünfmal über 2 Wochen verteilt intravenös injiziert. (10) Die Konzentration des elementaren Eisens beträgt in diesem Präparat 20 mg/ml. (90) Dabei wird eine maximale Einzeldosis von 10-15 ml empfohlen. Bezogen auf eine Konzentration von 20 mg Eisen pro ml entspricht das 200 bis 300 mg elementares Eisen. Ist bei der Betrachtung des historischen Krankheitsverlaufes eine Arzneimittelallergie bekannt, sollte vorher eine Testdosierung mit 1,25 ml (entspricht 25 mg Eisen) verabreicht werden. Andernfalls ist keine Testdosis bei dem Medikament erforderlich. (90)

Die Eisen-Saccharose ist seit Jahrzehnten für die Behandlung einer Eisenmangelanämie in Europa zugelassen. (49) Der Einsatz von diesem Präparat erweist sich bei Eisenmangel-assoziierten Erkrankungen wie chronische Nierenerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Chemotherapie, induzierte

Anämie, Magenbypass und schwere Gebärmutterblutungen, als äußerst wirksam und sicher. (90)

Eisenmangelanämien, bedingt durch eine Darmentzündung, können zwar mit oralen Eisenpräparaten auch therapiert werden, jedoch zeigt sich unter Eisen-Saccharose Therapie eine bessere und schnellere Remission. Eine noch bessere Wirksamkeit erzielt dabei der Einsatz von Eisencarboxymaltose. Bei Eisenmangelanämien, bedingt durch eine Darmerkrankung, ist die Wirksamkeit von Eisen-Saccharose im Vergleich zu Eisencarboxymaltose deutlich schlechter. Zuzufolge einer Studie von Evstatiev R. et al. aus dem Jahre 2011, wird unter der Eisencarboxymaltose ein signifikant effektiverer Anstieg von Hämoglobin beobachtet. Unter der Eisencarboxymaltose zeigte sich bei 31 % der Patientinnen/Patienten eine Normalisierung des Hämoglobins und Ferritin-Levels, während unter Eisen-Saccharose nur bei 17 % (also fast die Hälfte) der Patientinnen/Patienten eine Remission der Eisenlaborparameter eintrat. (134)

Die Gesamtdosis kann nicht einmalig verabreicht werden, sondern muss aufgeteilt in mehrere kleinere intravenöse Dosen (üblicherweise 100-200 mg) appliziert werden. (49) Die maximalen Einzeldosen sind im Vergleich zum Eisencarboxymaltose und Eisen-Dextran signifikant niedriger. Ebenso ist die Verabreichungszeit drastisch verlängert. (122)

Die Gesamtdosis wird für jede Patientin/jeden Patienten individuell berechnet. Anhand des Hämoglobinspiegels und des Körpergewichts kann die benötigte Menge von Eisen-Saccharose mittels der Ganzoni-Formel berechnet werden. (135) Die Injektion bzw. die Infusion sollte nur intravenös und nicht intramuskulär erfolgen. (90,135) Während der Hämodialyse kann die Eisen-Saccharose über den venösen Bereich des Dialysegerätes verabreicht werden. (135)

7.4. Eisen-Isomaltoside

Die Konzentration des elementaren Eisens beträgt in Eisen-Isomaltosid 100 mg/ml. Es können bis zu 3 Dosen von 500 mg über 7 Tage oder eine Einzeldosis von 20 mg/kg einmalig verabreicht werden. (90) Die Infusionsgeschwindigkeit sollte bei ca. 50 mg Eisen pro Minute liegen. Bei zu schneller Applikationsgeschwindigkeit kann es zu einer hypotensiven Entgleisung und einem anaphylaktischen Schock in spe kommen. Wegen der Gefahr eines

Herz-Kreislauf-Stillstandes, sollten wie bei jedem anderem parenteralem Eisenmedikament auch hier im Vorhinein Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. (136)

Das Medikament ist nur in Europa unter dem Handelsnamen Monofer[®] erhältlich. Die Struktur des Präparats ist so konzipiert, dass das festgebundene freie Eisen nur langsam freigesetzt wird. Eine Testdosis ist bei diesem Medikament ebenfalls nicht notwendig. (90)

Konnte das Eisendefizit erfolgreich korrigiert werden, ist oft eine weitere Behandlung mit Eisen-Isomaltosid von Nöten. Damit kann die Hämoglobin-Konzentration sowie der restliche Eisenlaborparameter im physiologischen Referenzbereich gehalten werden. (136)

Das Medikament hat ein sehr geringes immunogenes Potential und kann deshalb als schnelle hochdosierte Infusion (maximal 2.000 mg) verabreicht werden. Die Eisen-Isomaltoside können somit anhand einer einzigen Infusion eine vollständige Eisenauffüllung des Körpers erzielen. Die Verfügbarkeit solcher stabilen parenteralen Eisenverbindungen kann die Therapie einer Eisenmangelanämie erheblich erleichtern. Nachdem die Patientin/der Patient weniger oft zur Ärztin/zum Arzt bestellt wird, die Injektionsfrequenz und somit auch die Nebenwirkungsrate gesenkt wird, bringt diese stabile Verbindung große Vorteile für die Patientin/den Patienten mit sich. (14)

In Tabelle 14 sind die parenteralen Eisenpräparate zusammengefasst. Die wichtigsten Eigenschaften jedes einzelnen Medikamentes werden in der Tabelle veranschaulicht. (137)

	Fe Saccharose	Hoch-molekulares Eisen-Dextran	Nieder-molekulares Eisen-Dextran	Fe Carboxymaltose	Fe-Isomaltosid
Handelsname	Venofer®	Dexferrum®	Cosmofer®	Ferinject®	Monofer®
Hersteller	Vifor	Watson	Pharma Cosmos	Vifor	Pharma Cosmos
Testdosis erforderlich	nein	ja	ja	nein	nein
Eisengehalt	20 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml
Maximale Einzeldosis	300 mg	20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg (max. 1.000)	20 mg/kg
Molekulargewicht	34-60 kDa	265 kDa	165 kDa	150 kDa	150 kDa
Hülle	Saccharose	Dextran	Dextran	Carboxymaltose	Eisen Isomaltosid

Tabelle 14: Zusammenfassung der parenteralen Eisenpräparate. (137)

7.5. Indikation, Vor- und Nachteile der parenteralen Einnahme

Ist das oral eingenommene Eisen für die Patientin/den Patienten unverträglich bzw. spricht sie/er aufgrund Resorptionsstörungen nicht darauf an, stehen verschiedenste parenterale Präparate zur Verfügung. Zwei von den, in dieser Diplomarbeit genauer erläuterten Wirkstoffe, werden intravenös verabreicht (Eisen-Saccharose (Venofer®) und Eisencarboxymaltose (Ferinject®)). Die dritte erwähnte Eisenmedikation (Eisen(III)-Hydroxid Dextran (Cosmofer®)) erfolgt entweder intravenös oder per Injektion tief intramuskulär in den M. gluteus medius. Allerdings kann die Injektion schmerzhaft sein und erfordert mehrere Applikationen. (12)

Der Hauptvorteil von Eisencarboxymaltose, im Vergleich zu Eisen-Dextran (Applikationsdauer von insgesamt 6 Stunden), ist die verkürzte Infusionsdauer von nur 15 Minuten. Die Kosten von Eisencarboxymaltose sind deutlich höher als bei Eisendextran, allerdings reduzieren sich die Aufenthaltsdauer und die Abwicklung der Patientin/des Patienten bei dieser Applikation in einer Tagesklinik oder Grundversorgungseinrichtung deutlich. (12)

Aufgrund seiner guten pharmakologischen Toleranzbreite kann die Carboxymaltose mit einer Dosierung von 15 mg/kg (1.000 mg Maximaldosis pro

Infusion) innerhalb von 15 Minuten verabreicht werden ohne dabei schwerwiegende Komplikationen befürchten zu müssen. (14,65,138)

Für die Verwendung von intravenösen Eisen sprechen sowohl eine nicht korrigierbare Blutung, eine Malabsorption, eine Unverträglichkeit gegen orale Eisenpräparate, das Nichteinhalten der verschriebenen Medikation bzw. inkompliante Patientinnen/Patienten, ein Hämoglobinwert von weniger als 60 g/L mit Anzeichen einer schlechten Durchblutung bei Patientinnen/Patienten, die normalerweise schon eine Transfusion erhalten würden (z.B. bei jenen, welche einen religiösen Einwand haben). (10)

Im Vergleich zu einem Placebo-Präparat zeigt sich unter der Eisencarboxymaltose-Therapie bei 50 % der Patientinnen/Patienten eine mäßige bis erhebliche Verbesserung der Beschwerden. Unter der Placebo-Applikation konnte nur bei 28 % der Patientinnen/Patienten eine Verbesserung beobachtet werden. Die Behandlung von Patientinnen/Patienten, welche unter einer chronischen Herzinsuffizienz und einem Eisenmangel (mit oder ohne Anämie) leiden, kann mit intravenöser Eisencarboxymaltose signifikant gebessert werden. Dabei können die Beschwerden, die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität gesteigert werden. Das Nebenwirkungsprofil zeigt sich dabei in einem akzeptablen Rahmen. (139)

In den letzten Jahren wurden die europäischen- und US-amerikanischen Richtlinien, welche die Therapie des Eisenmangels bei begleitender systolischer Herzinsuffizienz abhandeln, verändert. Der neben einer Herzinsuffizienz bestehende Eisenmangel soll mit intravenösen Eiseninjektion therapiert werden. Dadurch können Krankenhausaufenthalte aufgrund der rezidivierenden Herzinsuffizienz, reduziert werden. (98)

Beachtenswert ist auch, dass sich die Pharmakokinetik von intravenösen Eisen vollständig von der des oralen Eisen unterscheidet. Die parenteralen Eisenverbindungen werden zuerst von den Makrophagen absorbiert und dann anschließend im Blutkreislauf freigesetzt, während das oral eingenommene Eisen zuerst aus der basolateralen Membran der Zwölffingerdarmzellen freigesetzt wird und sodann an Transferrin gebunden wird - vorausgesetzt es liegt keine

Malabsorption vor, welche die Aufnahme behindern könnte (wie z.B. Gastritis oder Zölliakie) (131,140)

Anhand Tabelle 15 werden die Vor- und Nachteile einer intravenösen und oralen Eisentherapie zusammengefasst und gegenübergestellt. (86)

Orales Eisen

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> + Schnell verfügbar + Preiswert + Wirksam, wenn die Darmresorption nicht beeinträchtigt ist + Praktisch 	<ul style="list-style-type: none"> - Eine begrenzte tägliche Darmresorption führt zu einem langsameren Anstieg der Sättigung - Die Aufnahme ist im Rahmen einer Erkrankung (z.B. Zölliakie, autoimmune Gastritis) beeinträchtigt - Dosisabhängige gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation) können die Compliance der Patientin/des Patienten einschränken - Potenzielle Verschlimmerung von entzündlichen Darmerkrankungen

Intravenöses Eisen

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> + Schnelle Wiederauffüllung des Eisenspeicher + Sichere Applikation, wenn in Formulierungen Dextran vermieden wird + Genauso wirksam, wenn die Darmresorption beeinträchtigt ist 	<ul style="list-style-type: none"> - Erfordernis einer Ärztin/eines Arztes - Komplizierte Logistik - Teuer - Sicherer Venenzugang erforderlich - Potenzial für eine anaphylaktische Reaktion (vor allem mit Dextran enthaltenden Formulierungen) - Potenzial für eine Eisenüberladung - Vorübergehender Anstieg von oxidativem Stress

Tabelle 15: Vor- und Nachteile der oralen und parenteralen Eisentherapie. (86)

7.6. Durchführung und Dauer der Einnahme

Um die richtige Dosierung bei parenteralen Eisenpräparaten herauszufinden, kann die erforderlich Gesamtosis anhand der Ganzoni Formel berechnet werden.

$$\text{Gesamteisendefizit [mg]} = \text{Körpergewicht [kg]} \times (\text{Soll Hb [g/dl]} - \text{Ist Hb [g/dl]}) \times 2,4 + \text{Reserveeisen [mg]}$$

Bei einem Körpergewicht von <35 kg wird ein Soll Hb-Wert von 13 g/dl und ein Reserveeisen von 15 mg/kg angenommen.

Liegt ein Körpergewicht von >35 kg vor, wird ein Soll Hb von 15 g/dl und ein Reserveeisen von 500 mg/kg verwendet.

Nimmt man einen Hb-Wert von 7-10 g/dl und ein Körpergewicht von <70 kg an, entspricht das einer Gesamtdosis von 1.500 mg Eisen. Bei einem Körpergewicht von >70 kg würde das einer Gesamtdosis von 2.000 mg Eisen entsprechen. (89)

Nach der verabreichten Eiseninfusion sollte anschließend eine Hämoglobin Kontrolle in frühestens 4 Wochen durch die Ärztin/den Arzt wiederholt werden. Liegt aufgrund der Laborparameter weiterhin ein Eisenmangel vor, ist eine neuerliche Infusion notwendig. (141)

Um die Normalisierung des Körpereisengehaltes zu verfolgen, werden der Hämoglobin- und der Ferritinwert im Verlauf beobachtet. Eine zu frühe Messung würde das Ergebnis verfälschen, da die Laborwerte aufgrund der Substitution falsch erhöht sind. Der Zielwert von Ferritin (ca. 100 µg/l) sollte bei erfolgreicher Eisentherapie erreicht werden. (4)

Die Dauer der Eisentherapie wird auch von den Komorbiditäten der Patientin/des Patienten mitbestimmt. Handelt es sich bei dem Betroffenen z.B. um einen Dialyse- oder Krebspatientin/-patienten, sind häufigere Applikationen notwendig. Dabei werden niedrige Dosen von Eisen-Saccharose oder Eisenglukonat in kürzeren Abständen verabreicht. Bei gesunden Patientinnen/Patienten kann oft schon eine Remission durch 2 hochdosierte Eiseninfusionen erreicht werden. Die Gabe von Eisencarboxymaltose oder niedermolekularen Eisen-Dextran würde sich dabei anbieten. (90)

7.7. Nebenwirkungen

Bei einer intravenösen Eisenapplikation kann es bei einer zu hohen Dosierung zu einer Hämosiderose und unter Umständen sogar zu einer Organsiderose mit schweren Organschäden kommen. (89,142) Diese unerwünschten Begleiterscheinungen sind vor allem mit der Verabreichung von Eisen(III)-Verbindungen assoziiert. (142) Initial kann es zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Hitzegefühl, Erbrechen, Muskelschmerzen, Blutdruckabfall und/oder lokalen Schmerzen an der Einstichstelle kommen. (89,142) Die Intensität der Nebenwirkungen ist von der Infusionsgeschwindigkeit und der Dosierung abhängig. Die unerwünschten Begleiterscheinungen können durch eine verzögerte Zufuhr oder durch den Gebrauch von niedrigeren Eisendosen verhindert werden. (89)

Im schlimmsten Fall kann die Patientin/der Patient einen anaphylaktischen Schock erleiden. Bei nicht therapeutischer Gegensteuerung kann der Schock auch tödlich enden. (10) Die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad der unerwünschten Reaktionen ist jedoch oft wesentlich geringer als von den Ärztinnen/Ärzten angenommen wird. (129,143)

Eine der Möglichkeiten um die Überempfindlichkeitsreaktionen zu klassifizieren ist die Abstufung der Symptomschweregrade von Ring und Messmer aus dem Jahre 1974. Zuzufolge dieser Schweregradskala zeigt sich bei Grad I leichtes bis mildes Fieber und/oder Hautsymptome, bei Grad II gastrointestinale-(Übelkeit) und respiratorische-Störungen sowie messbare, aber nicht lebensgefährdende kardiovaskuläre Symptome (Tachykardie, Hypotonie), bei Grad III Schock und lebensbedrohende Krämpfe der glatten Muskulatur (Bronchien, Uterus, etc.) und bei Grad IV Herz- und/oder Atemstillstand. (144)

Die derzeitige Nomenklatur, die sich auf die Nebenwirkungen des intravenösen Eisens bezieht, ist verwirrend und widersprüchlich. Deshalb werden die unerwünschten Begleiterscheinungen der intravenösen Eisenapplikation als Überempfindlichkeitsreaktionen zusammengefasst und je nach klinischer Erscheinung in mild, mittelschwer oder lebensbedrohlich kategorisiert. (145) Ein Jahre 2014 veröffentlichter Algorithmus soll Abhilfe beim Management der Überempfindlichkeitsreaktionen, verursacht durch intravenös appliziertes Eisen, bringen. (98,145)

Solche Reaktionen können anhand der subjektiven Symptome, objektive Anzeichen und einer sorgfältigen Überwachung am Bett identifiziert werden. Es müssen jedoch nicht alle in Abbildung 11 dargestellten Merkmale auftreten, um eine Diagnose stellen zu können. Das Management einer solchen Nebenwirkung hängt stark vom Schweregrad des Ereignisses ab und wird anhand des Algorithmus in Abbildung 11 veranschaulicht. (145)

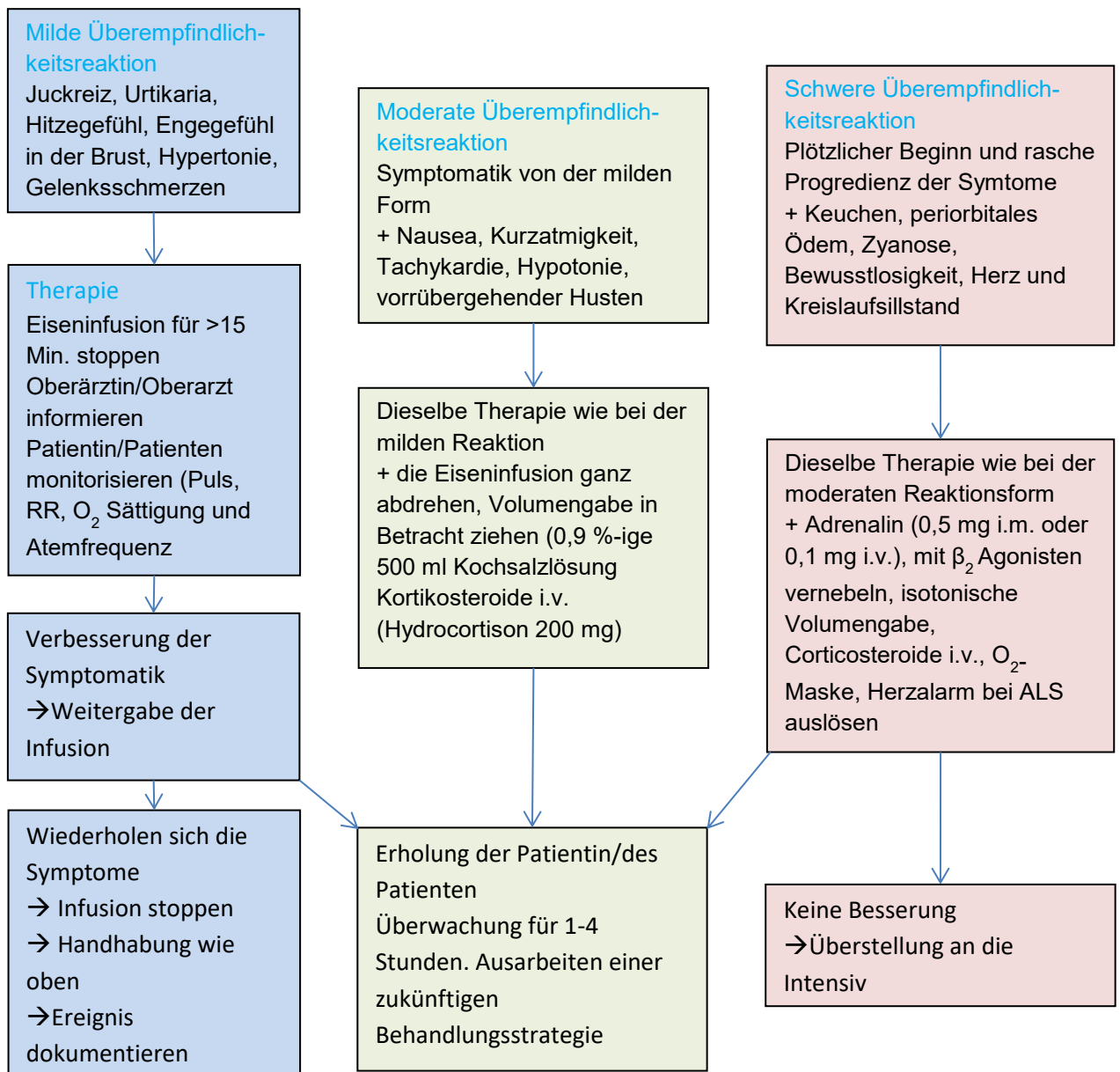


Abbildung 11: Algorithmus zur Behandlung einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion nach einer intravenösen Eiseninfusion. (145)

Weitere Nebenwirkungen (Myalgien, Kopfschmerzen und Arthralgien) können 24-48 Stunden nach der Infusion auftreten. (10) Diese unerwünschten Nebenerscheinungen werden zwar mit nichtsteroidalen Antirheumatika normalerweise gut gelindert, können sich jedoch aufgrund chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen prolongiert zeigen. (10)

Hypophosphatämie

Eine weitere Nebenwirkung der parenteralen Eisentherapie stellt die Hypophosphatämie dar. Diese ist vor allem bei hochdosierter Eisencarboxymaltose-Applikation zu beobachten. (35)

Im Jahre 2008 berichtete die Food and Drug Administration (FDA) in Amerika, dass 2,1 % der Patientinnen/Patienten, die mit Eisencarboxymaltose behandelt wurden, eine Hypophosphatämie entwickelten. Eine schwere Hypophosphatämie war ein seltenes Vorkommnis. (146)

Aufgrund der zunehmenden Verwendung von intravenösen Eisen häufen sich die Berichte von Patientinnen/Patienten, die nach der parenteralen Therapie eine Hypophosphatämie mit schweren muskuloskelettalen Komplikationen entwickelten, einschließlich Osteomalazie und Osteoporose-assoziierte Fragilitätsfrakturen. (147,148)

Bei einer anhaltenden Hypophosphatämie versucht der Körper Knochenmineralien zu mobilisieren, um somit eine Aufrechterhaltung von Serum-Phosphat zu bewerkstelligen. Im Zuge dessen kann eine Osteomalazie entstehen. (149)

Die parenteralen Eisenpräparate können durch Konzentrationserhöhung eines Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23) im Körper die Hypophosphatämie auslösen. Der molekulare Mechanismus dahinter ist jedoch noch nicht vollständig verstanden worden. (147,150–152)

Beim FGF23 handelt es sich um ein von den Osteozyten und Osteoblasten sezerniertes Phosphatonin, das durch Hemmung eines Natriumphosphat-Cotransporter (NPT2) in den proximalen Nierentubuli zu einem Phosphatverlust führt. (146,151,153,154)

Durch die Applikation von Eisencarboxymaltose wird der Abbau von FGF23 erhöht, weshalb das biologisch aktive FGF23 die Hypophosphatämie verursacht. (146)

Dabei kommt es durch die iatrogen bedingte Hypophosphatämie zu folgenden Beschwerden:

- Muskulatur: Schwäche der proximalen Skelettmuskulatur, respiratorische Insuffizienz und Rhabdomyolyse.
- Nervensystem: Krampfanfälle, Verwirrtheit, Enzephalopathie und Koma.
- Kardiovaskuläres System: Verringerte Kontraktilität des Myokards sowie Herzinsuffizienz.
- Knochen: Aufgrund der vermehrten Knochenresorption mit Freisetzung von Kalzium und Hyperkalziurie kommt es zu Osteopenie und Osteomalazie.
- Gastrointestinaltrakt: Nausea, Oberbauchschmerzen, Leberfunktionsstörungen und Inappetenz. (4)

7.8. Wechselwirkungen

Generell sollte keine gleichzeitige Verabreichung von intravenösen und oralen Eisenpräparaten erfolgen, zumal die Resorption der oralen Eisenverbindungen gehemmt wird. (126) Ein Abstand von 5 Tagen sollte zwischen oraler und parenteraler Eisentherapie eingehalten werden. (136)

Außerdem kann es unter intravenöser Eisentherapie zu falsch niedrigen Werten der Calcium-Konzentration und zu falsch erhöhten Bilirubin-Werten im Serum kommen. (136) Das Eisen sollte nicht mit anderen Medikamenten in der Infusionsflasche durchmischt werden. (89) Die parenteralen Eisenpräparate dürfen nur mit 0,9 %-iger Natriumchloridlösung und nicht mit anderen Verdünnungsflüssigkeiten vermengt werden. (136)

8. Kontraindikationen der oralen und parenteralen Eisentherapie

Die Applikation von intravenösen Eisen(III)-Verbindungen sollte nur unter bestimmten Umständen erfolgen: Besteht eine Unverträglichkeit gegenüber oralen Eisenpräparaten oder liegt ein Malabsorptionssyndrom bei der Patientin/dem Patienten vor, kann an eine Therapie mit einem parenteralen Eisenpräparat gedacht werden. (142) Zu dem Malabsorptionssyndrom zählen Krankheitsbilder wie die glutensensitive Enteropathie, Darminfektion und Parasitosen (z.B. Giardiasis oder tropische Sprue), Morbus Whipple, Morbus Crohn mit Dünndarmbeteiligung, Fruktoseintoleranz, Laktasemangel, Amyloidose des Dünndarms, MALT Lymphom des Dünndarms, Strahlenenteritis nach Radiotherapie sowie Zustand nach einer Dünndarmresektion oder einer Billroth-Operation. (4) Eine orale Therapie wäre in diesem Fall wirkungslos bzw. kontraindiziert. (142)

Patientinnen/Patienten, bei denen allergische Reaktionen oder Hypersensibilitätsreaktionen gegenüber Eisen bekannt sind, dürfen keine orale oder parenterale Eisenapplikation erhalten. Darüber hinaus ist die parenterale Eisenmedikation mit einem erhöhten Intoxikationsrisiko verbunden.

Eine weitere häufige Ursache für eine Eisenvergiftung ist die zu hohe einmalige orale Gabe von einer Eisenverbindung. Sehr oft sind auch Kinder, welche auf der Suche nach Bonbons irrtümlich auf Eisentabletten stoßen, von einer Eisenvergiftung betroffen. (155)

Die Eisenresorptionsgeschwindigkeit im Darm wird maßgeblich durch die Eisensättigung des Körpers reguliert. Ist der Eisenbedarf im Körper ausreichend gedeckt, wird das nachkommende bzw. überschüssige Eisen schlechter in den Enterozyten resorbiert. (155) Erfolgt nun eine extrem hohe Dosis eines oralen Eisenpräparats, wird der normale Resorptionsweg über die apikalen divalenten Metallionentransporter 1 (DMT1) und dem Ferroportin umgangen. (23,155)

Das Eisen diffundiert durch die Enterozyten hindurch, ohne dabei an einem Transportprotein zu binden. Somit wird das Eisen an der basolateralen Seite der Enterozyten nicht an Transferrin gebunden, sondern zirkuliert als freies Eisenmolekül im Blut durch den Körper. Durch den Überschuss an nicht-Transferrin-gebundenem Eisen kann es unter Umständen zu Organschäden und

letalen Eisenvergiftungen kommen. (155) Aufgrund der sekundären Eisenüberladung entwickelt sich eine Hämosiderose, weshalb eine weitere Eisenapplizierung kontraindiziert ist. (142)

Das freie Eisen kann auch zu einer Verschlimmerung von vorbestehenden gastrointestinalen Erkrankungen führen. Die Eisenmoleküle, welche nicht an Transferrin gebunden sind, wirken toxisch auf die Darmschleimhaut und können zu einer erhöhten Entzündungsaktivität führen. Deshalb ist bei vorliegender entzündlicher Darmerkrankung, wie z.B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa von einer oralen Eisentherapie abzuraten. (51,63)

Darüber hinaus darf keine Eisenzufuhr bei einer Thalassämie, Tumor-, Entzündungs- oder Infektanämie mit einem physiologischen Ferritinwert erfolgen. (4,142)

In der Schwangerschaft zeigt sich die Eisenmangel-Therapie nicht ganz unproblematisch. Der Gebrauch von Eisenmedikamenten sollte hier erst nach genauer Nutzen-Risiko Abwägung in Betracht gezogen werden. (156)

Generell sind intravenöse Formulierungen im ersten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert. (43)

9. Hecpidin: Funktion und Wirkung

Hepcidin ist ein Peptidhormon, welches in der Leber produziert wird. Es ist primär für die Modulierung der Eisenverfügbarkeit verantwortlich. (18)

Hepcidin bindet an das Ferroportin der Zelloberfläche von Enterozyten und löst dessen Internalisierung und anschließenden Abbau in den Lysosomen aus. Es wird nicht nur die Eisenabsorption in den Enterozyten durch Hepcidin beeinträchtigt, sondern auch der Eisenrecycling-Mechanismus der Makrophagen. Die Makrophagen sezernieren das wiederverwertbare Eisen nach erfolgreichem Recycling aus dem alten Hämoglobin via Ferroportin. Bindet nun Hepcidin an das Ferroportin der Makrophagen wird die Eisengewinnung aus den Makrophagen gehemmt. Die zwei beschriebenen Prozesse sind in Abbildung 12 dargestellt. (18,67)

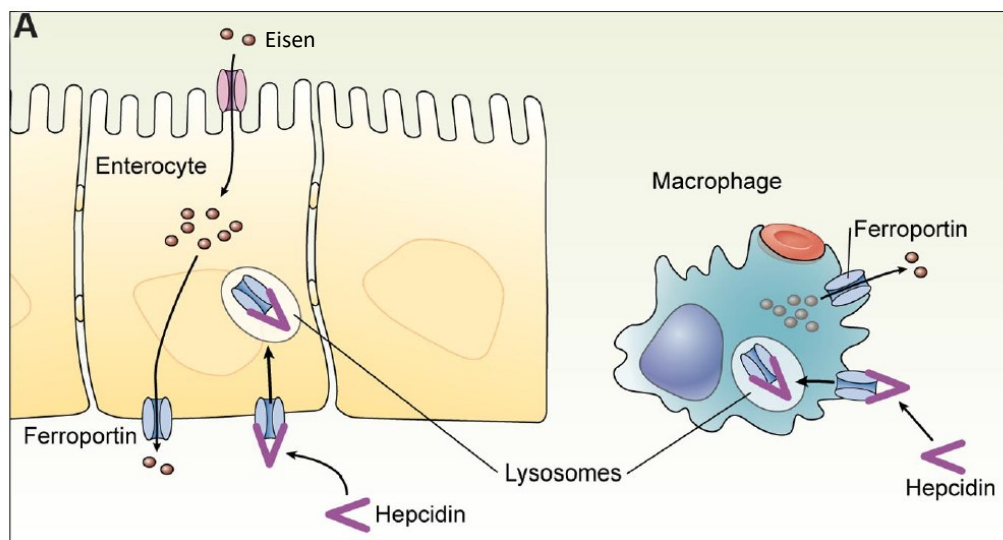


Abbildung 12: Wechselwirkung von Ferroportin und den Makrophagen mit Hepcidin. (18)

Die für den Ferroportin-Abbau erforderlichen Hepcidin-Konzentrationen liegen im Bereich von 10-100 μM . Diese Werte entsprechen ungefähr dem oberen Referenzbereich des Hepcidins im menschlichen Blutplasma. Unter diesen pathologischen Bedingungen resultiert anschließend ein Eisenmangel im Körper. (23)

Durch die Entfernung von Ferroportin an der Plasmamembran kann Hepcidin den Export von zellulären Eisen unterbrechen. Dieser Vorgang ist besonders im Darm wichtig, wo eine Inaktivierung des basolateral gelegenen Ferroportins zu einer

Retention von Eisen im Darmepithel führt. Das Ergebnis dieses Prozesses ergibt ein vermindertes Serumeisen im Körper. (18)

Aufgrund des erhöhten Heparin-Wertes, gesteigert durch eine chronische Entzündung, wird die Eisenaufnahme aus der Nahrung allmählich verringert. Die Aufnahme von 1-2 mg Nahrungseisen aus den duodenalen Enterozyten wird gehemmt. (62)

In den Enterozyten zurückgehaltenes bzw. gespeichertes Eisen kann schnell aus dem Körper verloren gehen, da die Darmzellen beim Menschen alle 2 bis 5 Tage erneuert werden. (23,157) Die Enterozyten werden anschließend über den Stuhl ausgeschieden, wobei jegliches Eisen, welches nicht in das Plasma transportiert wurde, verloren geht. (23) Somit bestimmt die Verteilung des Eisens zwischen den duodenalen Enterozyten und dem Plasma effektiv den Eisengehalt des Körpers mit. (23,158)

Durch chronische Entzündungen bzw. Erkrankungen (z.B. Krebs, Autoimmunerkrankungen) wird das Heparin hochreguliert, weshalb eine Entwicklung einer Anämie bei chronischen Erkrankungen beobachtet werden kann. Weitere Faktoren, welche die Regulation von Heparin beeinflussen, sind die Erythropoese, die Hypoxie und die Eisenverfügbarkeit. (23,128)

Die Wechselwirkung zwischen Heparin und Ferroportin, welche effektiv den Transport und die Aufnahme von Eisen steuert, konnte mittels Injektion von 1-2 µg/g synthetischen Heparins in Mäuse gut dargestellt werden. Nach der Applikation folgt eine Abnahme der Serum-Eisen-Konzentration innerhalb einer Stunde mit stundenlang persistierendem hypoferrämischen Effekt. (23,159) Heparin bindet dabei direkt an Ferroportin, wodurch die Endozytose mit anschließender Proteolyse von Ferroportin in den Lysosomen erfolgt. (23,67) In Abbildung 13 kann ein signifikanter Abfall des Serum-Eisens nach Heparin-Verabreichung beobachtet werden. Durch eine einmalige intraperitoneale Verabreichung von 50 µg synthetisch hergestellten Heparins erreicht das Serum-Eisen im Blut bereits nach 1 Stunde seinen Tiefpunkt. Dieser hypoferrämische Effekt hält zwischen 30 und 60 Minuten nach der Bolusgabe an. (159)

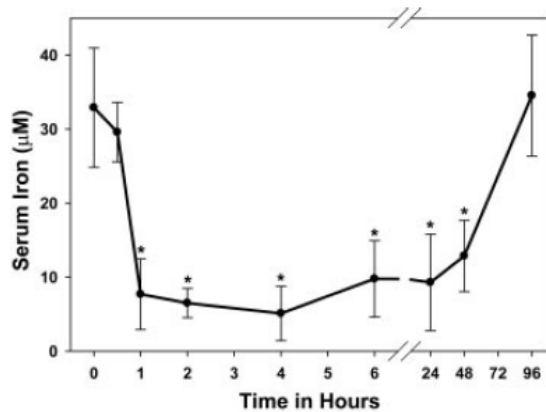


Abbildung 13: Deutlicher Abfall des Serum Eisen bei Hepcidin Gabe. (159)

Genauso konnte durch eine transgene Übertragung bzw. Überexpression von Hepcidin eine Eisenmangelanämie bei Mäusen erzielt werden. Durch die Hemmung der Eisenresorption sowie durch Einschränkung der Eisenerfreisetzung konnte der Eisenspiegel deutlich gesenkt werden. (23,160,161) Eine Hepcidin-Überexpression während der Fetalzeit kann den Eisentransfer in der ungeborenen Maus soweit beeinträchtigen, dass bei der Geburt eine schwere Eisenmangelanämie besteht, bei der die meisten Mäuse anschließend perinatal versterben. (23,160)

Andererseits kann ein Hepcidin-Mangel in Mäusen oder Menschen eine Hyperabsorption von Eisen und konsekutiv eine Eisenüberladung in parenchymalen Organen, einschließlich Leber, Pankreas und Herz, verursachen. (23,162,163)

Die oben angeführten Auswirkungen eines Hepcidin-Überschusses bzw. Mangels sind der Beweis, dass Hepcidin bei der Kontrolle der Eisenabsorption eine grundlegende Rolle spielt. (23)

9.1. Korrelation zwischen Hepcidin Produktion und Inflammation

Hepcidin ist für die Eisenregulation und für die Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase ein unerlässliches Peptidhormon. (73,164) Durch Entzündungen im Körper, insbesondere in Anwesenheit von den Zytokinen Interleukin-6, Interleukin-1 und Interferon- α , wird die Hepcidin-Produktion und -Expression in der Leber gesteigert. (73,165) Der Anstieg von Hepcidin ist bei

chronischen Entzündungen ein zugrundeliegender Mechanismus der Eisenmangelanämie. Aufgrund der erhöhten Hepcidin-Produktion wird sowohl die Aufnahme von Eisen aus der Nahrung als auch die Mobilisierung aus dem retikuloendothelialen System gehemmt. (73)

Man nimmt an, dass das Hepcidin bei Entzündungen eine entscheidende Rolle bei dem Eisenmangel und der Anämie spielt. Durch erhöhte Hepcidin-Werte wird das Eisen in den Makrophagen der Milz und Leber und den duodenalen Enterozyten sequestriert, wodurch der Export von Eisen in das Plasma gehemmt wird. (166)

Durch eine Wechselwirkung mit seinem Ferroportin-Rezeptor, einem Transmembran Eisenexporter-Protein, entfaltet Hepcidin seine Wirkung im Körper. Das Ferroportin wird reichlich auf der Zelloberflächenmembran von Makrophagen des retikuloendothelialen Systems exprimiert. Dabei handelt es sich um Makrophagen in der Leber, Milz, der basolateralen Membran, der Enterozyten im Duodenum und im Knochenmark. An dieser Stelle greift Hepcidin in den Stoffwechsel ein. Das Peptidhormon hemmt die Eisensefreisetzung durch Bindung an Ferroportin, wodurch konsekutiv eine Internalisierung und Dekomposition des Proteins erfolgt. Nachdem die Makrophagen des retikuloendothelialen Systems eine elementare Eisenquelle darstellen und eine tägliche Wiederverwendung von 20-25 mg Eisen aus alten Erythrozyten ermöglichen, kann die schnelle Wirkung von Hepcidin auf das Serum-Eisen bei Entzündungen erklärt werden. (62,167,168)

Es ist auch sehr wahrscheinlich, dass der Wirt den durch die Entzündung initiierten Eisenmangel selbst entwickelt hat. Nachdem diese pathogenen Organismen (z.B. Bakterien) das Eisen für die Replikation und andere diverse biologische Funktionen benötigen, kann der niedrige Eisengehalt im Körper ideal als Wirtsabwehr genutzt werden. (166)

In Folge dessen kommt es zu einer eingeschränkten Verfügbarkeit von Eisen im Körper, wodurch die Erythropoese enorm beeinträchtigt wird. Konsekutiv kommt es zu einem funktionellen Eisenmangel. Es sind genügend Eisenreserven vorhanden, jedoch ist die Verfügbarkeit der Speicher aufgrund des hohen Hepcidin-Spiegels vermindert. (69,73)

9.2. Hepcidin Regulierung

Die Hepcidin-Synthese wird normalerweise durch hohe Eisenspeicher in der Leber, hohe Blutplasmakonzentrationen und eine Inflammation stimuliert, während eine Hypoxie und eine erythropoetische Aktivität die Synthese hemmen. (166,169)

Vereinfacht gesagt, wird die Hepcidin-Synthese durch drei Arten von Signalen gesteuert:

- Entzündungen: Interleukin-6 nimmt bei der angeborenen, unspezifischen Immunantwort einen wichtigen Stellenwert ein. (170) Bei einer chronischen Erkrankung wird aufgrund des Anstiegs der entzündlichen Zytokine im Körper die Hepcidin-Synthese erhöht. Folglich wird die Eisenabsorption verringert. (102,171)
- Erythropoese: Durch die Erythropoese wird ein Signal gesendet, sodass der Hepcidin-Spiegel im Körper sinkt. Damit wird eine vermehrte Aufnahme von Eisen ermöglicht. Die Synthese von mehr Hämoglobin bzw. Erythrozyten ist damit gesichert. (102)
- Ferritin und Eisenspiegel im Plasma: Liegt ein Mangel von Ferritin vor, wird aufgrund einer negativen Rückkoppelung die Ausschüttung von Hepcidin verhindert. Werden der Eisen-Plasmaspiegel oder der Eisenspeicher im Blut durch applizierte Eisenmedikamente erhöht, wird die Hepcidin-Freisetzung verstärkt. Die Eisenabsorption wird blockiert, und eine ungewollte Eisenüberladung erfolgreich abgewehrt. (102,172,173)

Nachdem viele Bakterien das Eisen unbedingt benötigen, um sich erfolgreich zu vermehren und im Wirtsorganismus zu überleben, wird Hepcidin eine protektive Funktion für den Körper zugeschrieben. Es gibt Hinweise, dass durch schwere Infektionen (wie z.B. Malaria), die Hepcidin-Produktion stimuliert wird und dadurch den Bakterien das nötige Eisen genommen wird. Daher kann sich bei Patientinnen/Patienten mit einer bestehenden Entzündung relativ rasch eine Anämie entwickeln. (174)

Hypoxie und die Erythropoese:

Ein starker Regulator für den Hepcidin-Spiegel stellt die Erythropoese dar. In einer Studie mit Mäusen, durchgeführt von Nicolas G. et al. im Jahre 2002, konnte gezeigt werden, dass Erythropoetin (EPO), welches die erythropoetische Aktivität im Körper stimuliert, die Hepcidin mRNA-Expression in Mäuselebern herunterreguliert. (175,176)

Bei dem Versuch wurden 6 Mäusen 3 Tage lang EPO direkt injiziert und anschließend bestimmte man die Hepcidin-Genexpression in den Tieren. Als Kontrollgruppe dienten Mäuse, welche nur eine physiologische Kochsalzlösung erhielten. Anhand der EPO-Injektion konnte die Auswirkung einer Hypoxie nachgeahmt werden. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigten die mit EPO behandelten Mäuse eine Splenomegalie sowie eine erhöhte Erythropoese. Weiteres konnte bei der Interventionsgruppe eine signifikante Senkung der Leber-Hepcidin-Genexpression festgestellt werden. Schließlich führt eine Hypoxie über die Stimulierung von EPO einerseits zur Induktion der Erythropoese andererseits zur Herabregulierung der Hepcidin-Wirkung. (176)

10. Diskussion

Der Eisenmangel und die Eisenmangelanämie sind weltweit extrem häufig und der Eisenmangel ist bei weitem die häufigste Ursache für eine Anämie. Seit Thomas Sydenham im 17. Jahrhundert feine Eisenspäne in kaltem Wein zur Therapie der damals bekannten Bleichsucht (heutige Eisenmangelanämie) verwendete, entwickelte sich die orale Eisentherapie immer mehr zur Standardtherapie der Anämie. Im 19. Jahrhundert wurde die Eisenmangelanämie als Ursache für die Bleichsucht bestätigt. Die Beobachtung von mikrozytären Erythrozyten im peripheren Blutaussstrich untermauerte die Hypothese. Es wird angenommen, dass die ersten Eisensulfat-Formulierungen zu Beginn des 19. Jahrhunderts in Frankreich von Pierre Blaud eingeführt wurden. Die oralen Eisenpräparate wurden dabei hauptsächlich zur Behandlung von Kriegswunden verwendet. (27)

In dieser Diplomarbeit wird der aktuelle Stand der Dinge zu Eisenmangel und dessen Therapie zusammengefasst.

Orale Eisenpräparate sind weiterhin die günstigste und sehr einfach verfügbare Standardtherapie eines Eisenmangels, jedoch berichten viele Patientinnen/Patienten über Nebenwirkungen, die häufig die Compliance limitieren. Eine parenterale Eisensubstitution ist bei knapper Zeit, gastrointestinalen Unverträglichkeiten und verschiedenen Erkrankungen der oralen Eisentherapie klar überlegen. (95,177)

Obwohl früher die parenterale Eisentherapie als gefährlich und ineffizient wahrgenommen wurde, sind die modernen intravenösen Eisenpräparaten hocheffektiv, sicher und nebenwirkungsarm und erlauben eine rasche Korrektur eines Eisenmangels, wie es z.B. vor Operationen sinnvoll ist. Auch die viel gefürchteten anaphylaktischen Reaktionen sind wesentlich seltener geworden. (145,174)

Aufgrund des zunehmenden Gebrauchs von parenteralem Eisen häufen sich Patientinnen-/Patientenberichte über Hypophosphatämie nach Applikation. Die phosphatmangel-bedingten Beschwerden (Osteomalazie, Rhabdomyolyse, Osteopenie, Krampfanfälle, Enzephalopathie und Koma) sollten ernst genommen und entsprechend behandelt werden. (4,147,148)

Eine Kontrolle des Serum-Phosphats vor und nach der parenteralen Eiseninfusion wäre schließlich die logische Konsequenz. (146)

Mit der Entdeckung des Peptidhormons „Hepcidin“ im Jahre 2001, welches in der Leber produziert wird, wurde ein wichtiger Fortschritt auf dem Gebiet der Eisentherapie erreicht. Die Entdeckung dieses Proteins liefert einen entscheidenden Einblick, wie ein Eisenmangel bei einer Patientin/einem Patienten mit einer entzündlichen Erkrankung, trotz ausreichender Eisenapplikation und ohne einen offensichtlichen Eisenverlust durch Blutungen, entstehen kann. (174) Möglicherweise werden Hepcidin Messungen einmal zur Diagnose, Klassifizierung und Überwachung von Eisenstoffwechselstörungen herangezogen. (178) Ein zuverlässiger klinischer Test konnte bisher jedoch nicht etabliert werden. (174) Schließlich stellen das Hepcidin und seine Regulatoren beträchtliche potenzielle therapeutische Ziele für die Behandlung von Eisenstörungen dar. Die beiden Extreme, Eisenüberladung bei Hämochromatose und Hämosiderose sowie Eisenmangel und Anämie, könnten eventuell durch Regulation der Hepcidin-Werte erfolgreich therapiert werden. (178)

In Zukunft werden gut konzipierte Forschungsprojekte das Verständnis zur Diagnostik, der Pathophysiologie und optimalen Behandlung des Eisenmangels und der optimalen Eisentherapie verbessern. (131)

11. Literaturverzeichnis

1. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *ASH Educ Progr B*. 2015;8–13.
2. Herklotz R, Huber A. Labordiagnose von Eisenstoffwechselstörungen. *Swiss Med Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*. 2018;10(30):500–7.
3. Demarmels Biasiutti F. Die Regulation des Eisenstoffwechsels. *Schweiz Med Forum*. 2009;9(36):630–2.
4. Herold G. *Innere Medizin Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 2016th ed. Köln: Herold; 2016. 32-37 p.
5. Burke RM, Leon JS, Suchdev PS. Identification, prevention and treatment of iron deficiency during the first 1000 days. *Nutrients*. 2014;6(10):4093–114.
6. Gambling L, Lang C, Mcardle HJ. Fetal regulation of iron transport during pregnancy 1 – 4. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1903S–7S.
7. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1 SUPPL.):257S–64S.
8. Beaton GH. Iron needs during pregnancy: Do we need to rethink our targets? *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1 SUPPL.):265S–71S.
9. CDC. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47(RR-3):1–29.
10. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):671–8.
11. Mabry-Hernandez IR. Screening for iron deficiency anemia—including iron supplementation for children and pregnant women. *Am Fam Physician*. 2009;79(10):897–8.
12. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309–16.
13. 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;12(4):444–54.
14. Cançado RD, Muñoz M. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(6):461–9.
15. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4617–26.
16. Miller JL. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(7):1–13.
17. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Duale Reihe: Physiologie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. 172,173.

18. Andrews NC, DeW. Forging a field: The golden age of iron biology. *Blood*. 2008;112(2):219–30.
19. Mackenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y. Intracellular Iron Transport and Storage: From Molecular Mechanisms to Health Implications. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(6):997–1030.
20. WHO. Assessing the iron status of populations. Including literature reviews. Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. *Rep a Jt World Heal Organ Dis Control Prev Tech Consult Assess Iron Status Popul Lev*. 2004;2:1–108.
21. Escobar-Morreale HF. Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(10):509–15.
22. Tsao CS, Packer L, Fuchs J. An overview of ascorbic acid chemistry and biochemistry. *J Fac Pharm*. 2009;38(3):233–55.
23. Ganz T. Systemic Iron Homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1721–41.
24. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832–43.
25. Stoltzfus R. Iron deficiency: Global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull*. 2003;24(4):S99–103.
26. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr*. 2001;4(2b):537–45.
27. Auerbach M, Schrier S. Treatment of iron deficiency is getting trendy. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e500–1.
28. Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(suppl 2):22–33.
29. Tandon R, Jain A, Malhotra P. Management of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy in India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018;34(2):204–15.
30. Haniff J, Das A, Onn LT, Chen WS, Nordin NM, Rampal S, et al. Anemia in pregnancy in Malaysia: A cross-sectional survey. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(3):527–36.
31. Nelson M, White J, Rhodes C. Haemoglobin, ferritin, and iron intakes in British children aged 12–14 years: a preliminary investigation. *Br J Nutr*. 1993;70(1):147–55.
32. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907–16.
33. Harvey LJ, Armah CN, Dainty JR, Foxall RJ, Lewis DJ, Langford NJ, et al. Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK. *Br J Nutr*. 2005;94(4):557–64.
34. Shashiraj, Faridi MMA, Singh O, Rusia U. Mother's iron status, breastmilk

- iron and lactoferrin - Are they related? *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(7):903–8.
35. Gasche C, Evstatiev R, Haas T, Kaser A, Knoflach P, Petritsch W, et al. Diagnose und Behandlung von Eisenmangel und Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Konsensus der österreichischen Arbeitsgruppe für CED. *Z Gastroenterol.* 2011;49(5):627–32.
 36. Drexler C, Macher S, Lindenau I, Holter M, Moritz M, Stojakovic T, et al. High-dose intravenous versus oral iron in blood donors with iron deficiency: The IronWoMan randomized, controlled clinical trial. 2019;1–27.
 37. Schumann H, Peisker H, Bast G. Latente Eisenmangelschäden bei Dauerblutspendern Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie vereinigt mit Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. *Langenbecks Arch für Klin Chir.* 1956;283(10):280–90.
 38. Goldman M, Magnussen K, Gorlin J, Lozano M, Speedy J, Keller A, et al. International Forum regarding practices related to donor haemoglobin and iron. 2016;111(4):449–55.
 39. Cook J, Finch C, Labbe RF, Culala M. Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serum ferritin. *Blood.* 1977;50(3):441–7.
 40. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood.* 2003;101(9):3359–64.
 41. Radtke H, Meyer T, Kalus U, Salama A, Kiesewetter H, Latza R. Rapid identification of iron deficiency in blood donors with red cell indexes provided by Advia 120. *Transfusion.* 2005;45(1):5–10.
 42. Connolly KM. African hæmoglobinuric fever, commonly called blackwater fever. *Br Med J.* 1898;2(1969):882–5.
 43. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010;116(23):4754–61.
 44. McGinnis PL, Patel AR, Rao KR, Shah RC. Serum ferritin concentration and bone marrow iron stores. *Can Med Assoc J.* 1979;120(10):1204,1207.
 45. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C SM. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem.* 1998;44(1):45–51.
 46. Jan Hastka, Georgia Metzgeroth NG. Eisenmangel und Eisenmangelanämie [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 13]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@view/html/index.html>
 47. Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr.* 2008;99(SUPPL. 3):S2-9.
 48. Iron-Status Indicators [Internet]. 2002 [cited 2019 Jan 25]. p. 73–88. Available from: https://www.cdc.gov/nutritionreport/99-02/pdf/nr_ch3.pdf

49. Sant-Rayn S Pasricha, Stephen C Flecknoe-Brown, Katrina J Allen, Peter R Gibson, Lawrence P McMahon, John K Olynyk, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 2010;193(9):525–32.
50. Cook JD. The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci.* 1999;318(4):269–76.
51. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4659–65.
52. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhör T, Gasche C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1460–7.
53. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860–73.
54. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(4):729–45.
55. Starn AL, Udall JN. Iron deficiency anemia, pica, and restless legs syndrome in a teenage girl. *Iron Defic Anemia, Pica, Restless Legs Syndr a Teenage Girl.* 2008;47(1):83–5.
56. Arasteh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al. *Innere Medizin. 3. Auflage.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2001. 1516 p.
57. Eisenhaltige Lebensmittel - Warum eine Ernährungsumstellung alleine nicht reicht! [Internet]. 2017 [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://www.eisencheck.at/eisen-im-koerper/eisenhaltige-lebensmittel/>
58. Saller R, Römer-Lüthi C, Brignoli R, Meier R. Eisen - ein zweischneidiges Schwert? Systematischer Review zur klinischen Bedeutung eines essenziellen Spurenelements. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin / Swiss J Integr Med.* 2010;19(2):96–103.
59. Eisenhaltige Lebensmittel Tabelle [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 9]. Available from: <https://www.eisenhaltigelebensmittel.de/eisenhaltige-lebensmittel-tabelle/>
60. De La Morena López F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2008;100(5):285–93.
61. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(7 SUPPL.):44–9.
62. Thurnham DI, McCabe GP. Influence of infection and inflammation on biomarkers of nutritional status with an emphasis on vitamin A and iron.

- Priorities Assess Vitam A Iron Status Popul. 2012;63–80.
63. Oldenburg B, Koningsberger JC, Egouwen GPVNBHEN, Diseases I. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(4):429–38.
 64. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, S. P. Lam C, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1068–78.
 65. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar L V., Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (FERINJECT®) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1182–92.
 66. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasche Ch, et al. Recombinant Erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1996;334(10):619–23.
 67. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MD, Donovan A, Ward DMV, et al. Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science (80-).* 2004;306(5704):2090–3.
 68. Nielsen OH, Soendergaard C, Vikner ME, Weiss G. Rational management of iron-deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2018;10(1):1–25.
 69. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011–23.
 70. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood.* 2003;101(10):4148–54.
 71. World Health Organization. Prevention of iron deficiency anaemia in adolescents: role of weekly iron and folic acid supplementation. 2011;93.
 72. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron Deficiency and Gastrointestinal Malignancy: A Population-Based Cohort Study. *Am J Med.* 2002;113(4):276–80.
 73. Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous irons: From basic science to clinical practice. *Pharmaceuticals.* 2018;11(3):1–20.
 74. Richards T. Cornerstones of patient blood management in surgery. *Transfus Med.* 2017;28(2):1–8.
 75. 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;347(f4822 doi):1–10.
 76. Crosby WH, O’Neil-Cutting M. A Small-Dose Iron Tolerance Test an Indicator of Mild Iron Deficiency. *JAMA.* 1984;251(15):5–6.

77. Joosten E, Elst B Vander, Billen J. Small-dose oral iron absorption test in anaemic and non-anaemic elderly hospitalized patients. *Eur J Haematol.* 1997;58(2):99–103.
78. Newfield RS, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(3):416–8.
79. Soares NN, Mattar R, Camano L, Torloni MR. Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(3):343–9.
80. Pizarro F, Yip R, Dallman PR, Olivares M, Hertrampf E. Iron status with different infant feeding regimens Relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J Pediatr.* 1991;118(5):687–92.
81. Yip R. Iron Deficiency: Contemporary Scientific Issues and International Programmatic Approaches. *J Nutr.* 1994;124(Suppl 8):1479S–90S.
82. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet.* 2007;370(9586):511–20.
83. Zimmermann MB, Chaouki N, Hurrell RF. Iron deficiency due to consumption of a habitual diet low in bioavailable iron: a longitudinal cohort study in Moroccan children. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):115–21.
84. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016;91(1):31–8.
85. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med.* 2005;118(10):1142–7.
86. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency Anemia. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;11(4):241–50.
87. Hal L, Rossander L, Sk A. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man¹³. 2018;(February):988–96.
88. Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, Torrance JD, Bothwell TH, Walker RB, et al. The effect of tea on iron absorption. *Gut.* 1975;16(3):193–200.
89. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflag. Kriegel U, editor. München: Elsevier GmbH; 2013. 713-717 p.
90. Omarov SM. Treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Akush Ginekol (Mosk).* 1969;45(1):69–72.
91. Noble E, Isbel NM, van Eps CL, Campbell SB, Leary D, Hawley CM, et al. A randomized controlled trial of oral heme iron polypeptide versus oral iron supplementation for the treatment of anaemia in peritoneal dialysis patients: HEMATOCRIT trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(11):4146–53.

92. 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 - J Am Med Assoc.* 2017;317(22):2297–304.
93. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Haya-Palazuelos J, Pérez-Edo L, Palacios S, Ciria-Recasens M, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):291–303.
94. Ferrous fumarate: Drug information [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ferrous-fumarate-drug-information?topicRef=7148&source=see_link
95. Harper AJL, Editor C, Besa EC. Iron Deficiency Anemia Treatment & Management [Internet]. 2016. p. 2015–7. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/202333-treatment>
96. Lemmer B, Brune K. Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie. 13. Auflag. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. 305 p.
97. GmbH FKA. OLEOVITAL® EISEN. Folder OLEOVITAL® EISEN (für Anwender) [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 29]. Available from: https://www.oleovital.at/eisen/images/oleovital_broschuere_web.pdf
98. Auerbach M, Muñoz M, Macdougall IC. Intravenous iron: out of sight, out of mind. *Lancet Haematol.* 2018;5(1):e10–2.
99. Skeaff CM, Gibson RA, Crowther CA, Gibson RS, Makrides M. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(1):145–53.
100. 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;10(2):1–20.
101. 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;126(17):1981–9.
102. Schrier SL. So you know how to treat iron deficiency anemia. *Blood.* 2015;126(17):1971.
103. 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;4(11):e524–33.
104. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fuerger GF, et al. Intravenous Iron and Erythropoietin for Anemia Associated with Crohn Disease. *Ann Intern Med.* 1997;126(10):782–7.

105. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(11–12):1507–23.
106. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized Treatment for Iron-deficiency Anemia in Adults. *Am J Med.* 2008;121(11):943–8.
107. Auerbach M. Advances in Hematology self-test. *Postgrad Med.* 2018;16(11):712–5.
108. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Makrides M. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose – response trial. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(2):183–90.
109. 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.* 2018;132(10):3146–50.
110. 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;60(3):325–33.
111. Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(2):250–5.
112. Solomons NW, Orozco MN, Schümann K, Friel JK, de Montenegro ALM. Antioxidant-Rich Oral Supplements Attenuate the Effects of Oral Iron on in Situ Oxidation Susceptibility of Human Feces. *J Nutr.* 2010;140(6):1105–10.
113. Kortman GAM, Boleij A, Swinkels DW, Tjalsma H. Iron availability increases the pathogenic potential of *Salmonella typhimurium* and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface. *PLoS One.* 2012;7(1):1–7.
114. Jaeggi T, Hilty FM, Rossi S, Zimmermann MB, Lacroix C, Dostal A, 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;142(2):271–7.
115. Transplantation M. Reversibility of Cirrhosis in Patients Cured of Thalassemia by Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med.* 2002;136(9):667–72.
116. Montgomery EB. Heavy metals and the etiology of Parkinson's disease and other movement disorders. *Toxicology.* 1995;97(1–3):3–9.
117. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body Iron Stores in Relation to Risk of Type 2. *J Am Med Assoc.* 2004;291(6):711–7.
118. Klipstein-Grobusch K, Witteman JC, Koster JF, Boeing H, Grobbee DE, Hofman A, et al. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(6):1231–6.
119. Scott JM. Intramuscular Iron Therapy in Anaemia of Pregnancy. *Bmj.* 1956;2(4993):635–8.

120. Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: From anathema to standard of care. *Am J Hematol.* 2008;83(7):580–8.
121. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(SUPPL. 2):93–8.
122. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics.* 2011;3(1):12–33.
123. Evans RW, Rafique R, Zarea A, Rapisarda C, Cammack R, Evans PJ, et al. Nature of non-transferrin-bound iron: Studies on iron citrate complexes and thalassemic sera. *J Biol Inorg Chem.* 2008;13(1):57–74.
124. Barton JC, Barton EH, Bertoli LF, Gothard CH, Sherrer JS. Intravenous iron dextran therapy in patients with iron deficiency and normal renal function who failed to respond to or did not tolerate oral iron supplementation. *Am J Med.* 2000;109(1):27–32.
125. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert.* 2009;23(1):11–6.
126. AG V. Ferinject® Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 14]. Available from: <http://www.viforpharma.de/~ /media/Files/V/Vifor-Pharma-Germany/documents/de/products/Fachinformation Ferinject 2019 01.pdf>
127. Scott LJ. Ferric Carboxymaltose: A Review in Iron Deficiency. *Drugs.* 2018;78(4):479–93.
128. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs.* 2015;75(1):101–27.
129. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:338–47.
130. Kohlpharma. CosmoFer 50mg/ml Injektionslösung und Infusionslösung Fachinformation [Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 15]. Available from: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/72227.pdf
131. Girelli D, Marchi G, Busti F. Iron replacement therapy: Entering the new era without misconceptions, but more research is needed. *Blood Transfus.* 2017;15(5):379–81.
132. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous Iron Dextran in Clinical Medicine. *JAMA J Am Med Assoc.* 1980;243(17):1726–31.
133. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: A new paradigm. *Hematology.* 2016;2016(1):57–66.
134. 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;141(3):846–53.
135. Vifor AG. Venofer 20mg Fe/ml Injektionslösung [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 14]. Available from: <http://www.viforpharma.de/~ /media/Files/V/Vifor-Pharma-Germany/documents/de/products/Venofer FI.pdf>
 136. MEDICE. Monofer 100mg/ml Lösung zur Injektion und Infusion [Internet]. 2013 [cited 2019 Mar 15]. Available from: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/49872.pdf
 137. Muñoz M, Martín-Montañez E. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficiency anemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(6):907–21.
 138. Covic A, Mircescu G. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: A multi-centre, open-label, clinical study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2722–30.
 139. Anker SD, Dickstein K, Ponikowski P, Pocock SJ, Kirwan B-A, von Eisenhart Rothe B, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436–48.
 140. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123(3):326–33.
 141. Vifor. Ferinject 50 mg Eisen/ml Fachinformation [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 15]. Available from: <http://www.viforpharma.de/~ /media/Files/V/Vifor-Pharma-Germany/documents/de/products/Fachinformation Ferinject 2017 04.pdf>
 142. Oberdisse E, Horowski R, Keller K, Rommelspacher H. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Teil 2. Band 243. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 1986. 230-231 p.
 143. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Comment Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet*. 2007;369(9572):1502–4.
 144. Ring J, Messmer K. Incidence and Severity of Anaphylactoid Reactions to colloid Volume Substitutes. *Lancet*. 1977;1(8009):466–9.
 145. 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;99(11):1671–6.
 146. Anand G, Schmid C. Severe hypophosphataemia after intravenous iron administration. *BMJ Case Rep*. 2017;doi:10.113:1–3.
 147. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight*. 2018;3(23):1–12.
 148. Bartko J, Roschger P, Zandieh S, Brehm A, Zwerina J, Klaushofer K. Hypophosphatemia, Severe Bone Pain, Gait Disturbance, and Fatigue

- Fractures After Iron Substitution in Inflammatory Bowel Disease: A Case Report. *J Bone Min Res.* 2018;33(3):534–9.
149. Schouten BJ, Doogue MP, Soule SG, Hunt PJ. Iron polymaltose-induced FGF23 elevation complicated by hypophosphataemic osteomalacia. *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 2):167–9.
 150. Huang LL, Lee D, Troster SM, Kent AB, Roberts MA, Macdougall IC, et al. A controlled study of the effects of ferric carboxymaltose on bone and haematinic biomarkers in chronic kidney disease and pregnancy. *Nephrol Dial Transpl.* 2018;33(9):1628–35.
 151. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 Elevation and Hypophosphatemia after Intravenous Iron Polymaltose: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2332–7.
 152. Stöhr R, Sandstede L, Heine GH, Marx N, Brandenburg V. High-Dose Ferric Carboxymaltose in Patients With HFrEF Induces Significant Hypophosphatemia. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2270–1.
 153. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD, et al. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E38–49.
 154. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest.* 2003;112(5):683–92.
 155. Wellhöner H-H. *Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.* 6. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 1997. 116-120 p.
 156. FE intravenös (diverse Präparate) [Internet]. 2013 [cited 2019 Mar 12]. Available from: <https://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/fe-intravenoes-diverse-praeparate-899/>
 157. Creamer B. The turnover of the epithelium of the small intestine. *Br Med Bull.* 1967;23(3):226–30.
 158. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab.* 2005;1(3):191–200.
 159. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood.* 2005;106(6):2196–9.
 160. Beaumont C, Bennoun M, Sirito M, Porteu A, Vaulont S, Nicolas G, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(7):4596–601.
 161. Roy CN, Mak HH, Akpan I, Losyev G, Zurakowski D, Andrews NC. Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation. *Blood.* 2007;109(9):4038–45.

162. Viatte L, Bennoun M, Lou D, Ramey G, Houbron C, Hamard G, et al. Brief report Targeted disruption of the hepcidin 1 gene results in severe hemochromatosis. *Blood*. 2006;108(4):1402–5.
163. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice Gae^o. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(15):8780–5.
164. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:1–8.
165. Schmidt PJ. Regulation of iron metabolism by hepcidin under conditions of inflammation. *J Biol Chem*. 2015;290(31):18975–83.
166. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone. *Adv Nutr*. 2017;8(1):126–36.
167. Collins JF, Wessling-Resnick M, Knutson MD. Hepcidin Regulation of Iron Transport. *J Nutr*. 2008;138(11):2284–8.
168. Fleming RE. Iron and inflammation: cross-talk between pathways regulating hepcidin. *J Mol Med*. 2008;86(5):491–4.
169. 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;haematol.2018.208645.
170. Interleukin-6 [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 16]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Interleukin-6>
171. DM W, NC A. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204–9.
172. Ganz T. Review article Hepcidin and iron regulation , 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425–33.
173. Nemeth E, Valore E V., Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101(7):2461–3.
174. Keshav S, Stevens R. New concepts in iron deficiency anaemia. *Br J Gen Pract*. 2017;67(654):10–1.
175. Kemna EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: From discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008;93(1):90–7.
176. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Hepcidin , A New Iron Regulatory Peptide. *Blood Cells, Mol Dis*. 2002;29(3):327–35.
177. 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.

178. Viatte L, Vaulont S. Hepcidin, the iron watcher. *Biochimie*. 2009;91(10):1223–8.