

Eisenbrief – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie

Prof. Dr. med. R. M. Schaefer · Münster

Prof. Dr. med. C. Gasche · Wien

Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. R. Huch · Zürich

Dr. med. A. Krafft · Zürich

Zusammenfassung Die Eisenmangelanämie ist eine häufige Komplikation bei chronisch kranken Patienten, aber auch bei menstruierenden Frauen und in der Schwangerschaft. Der Eisenstatus lässt sich heute mittels Bestimmung von Serumferritin, Transferrinsättigung und gegebenenfalls von hypochromen Erythrozyten und CHr exakt und relativ unaufwendig charakterisieren. Die geringe Resorption und mangelnde Verträglichkeit limitieren in der Regel eine orale Eisensubstitution. In solchen Fällen steht zur intravenösen Eisentherapie eine Reihe von Präparaten zur Verfügung. Die Verwendung von Eisensaccharose (Venofer®) ermöglicht eine hochdosierte Eisensubstitution ohne Gefahr der Anaphylaxie (wie bei CosmoFer®) oder einer akuten Eisentoxizität (wie bei Ferrlecit®). Besondere Vorteile bestehen bei ambulanten Patienten, bei denen mit Venofer® eine hochdosierte Eiseninfusion von bis zu 500 mg möglich ist.

Pathophysiologie, Symptomatologie und Epidemiologie des Eisenmangels

Der Eisenbestand bei gesunden Normalpersonen beträgt etwa 800–1200 mg. Im Säugtierorganismus kommen Eisen drei physiologisch wichtige Funktionen zu:

1. Als Zentralatom im Porphyringerüst spielt Eisen im Hämoglobin und Myoglobin eine wichtige Rolle beim Sauerstofftransport.
2. Als Kofaktor ist Eisen für die Funktion zahlreicher Enzyme erforderlich.
3. Als Bestandteil der Zytochrome ist Eisen für den Elektronentransport innerhalb der Atmungskette verantwortlich.

Die Eisenmangelanämie ist das klinisch vorherrschende Symptom eines Eisenmangels. Daneben kann es bei Eisenmangel durch Aktivitätsminderung eisenabhängiger Enzyme in den verschiedensten Geweben zu nicht-erythropoeseassoziierten Symptomen wie Schleimhautatrophie, neurogener Dystonie und Muskelschwäche kommen.

Weltweit leiden mehr als 1,5 Milliarden Menschen an einer Eisenmangelanämie. Selbst in Westeuropa ist auch heute noch der Eisenmangel die häufigste Ursache einer Anämie. Normalerweise verlieren wir nur etwa 1 mg Eisen pro Tag, und bei einer täglichen Eisenzufuhr bei ausgeglichener Ernährung von etwa 10–20 mg Eisen ist eine ausreichende Eisenversorgung trotz der relativ geringen Resorptionsrate (10 %) des Nahrungseisens in der Regel gewährleistet. Allerdings kommt es bei größeren Eisenverlusten

im Rahmen von Blutungen oder bei verminderter Resorption relativ rasch zu einem Eisenmangel bis hin zur Eisenmangelanämie. Häufigste Ursache einer Eisenmangelanämie ist dabei der mit der Monatsblutung einhergehende Blutverlust, aber auch persistierende gastrointestinale Blutungen können einen Eisenmangel bedingen [1].

Diagnostik des Eisenstatus

Zur diagnostischen Beurteilung des Eisenhaushalts können heute alle drei Kompartimente des Eisenstoffwechsels routinemäßig überwacht werden: das Speichereisen durch Bestimmung des Serumferritins, der Eisen-transport als Transferrinsättigung und die Eisenuutilisation auf Knochenmarkebene z. B. als prozentualer Anteil der hypochromen Erythrozyten oder als Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHr).

Ferritin

Das Serumferritin ist ein relativ spezifischer Indikator für die Eisenspeicherung im retikuloendothelialen System. Die Normalwerte für Ferritin liegen für Frauen bei 20–100 µg/l, für Männer zwischen 30 und 300 µg/l, wobei eine Serumferritinkonzentration von 100 µg/l etwa 1 g Speichereisen repräsentiert. Werte unter 15 µg/l gelten als Zeichen eines absoluten Eisenmangels. Bei ausgeprägter

Eisenüberladung (Hämosiderose, Hämochromatose) können Ferritinwerte von über 10 000 µg/l vorkommen. Erhöhte Ferritinwerte finden sich darüber hinaus auch bei Lebererkrankungen, Malignomen und Infektionen bzw. Entzündungsreaktionen, ohne dass eine vermehrte Eisenspeicherung vorliegt [2].

Transferrinsättigung (TSAT)

Die Transferrinsättigung ist ein Maß für die Eisenbeladung des zirkulierenden Transferrins, welches für den Transport von Eisen aus den Speichern zum Knochenmark verantwortlich ist. Bei einer Sättigung von weniger als 20 % geht man von einer Unterversorgung des Knochenmarks mit Eisen aus, d. h. es kommt zu einer eisendefizitären Erythropoese. Eine erniedrigte Transferrinsättigung (< 20 %) hat eine relativ hohe Sensitivität (90 %) für das Erkennen von Eisenmangelzuständen, jedoch nur eine relativ niedrige Spezifität (40 %) [2].

Prozentsatz hypochromer Erythrozyten

Das Auftreten von hypochromen Erythrozyten in der Zirkulation gilt als sensitiver Parameter für das Vorliegen einer eisendefizitären Erythropoese. Der Prozentsatz der hypochromen Erythrozyten ermöglicht also – anders als die indirekten Parameter Ferritin und Transferrinsättigung – eine direkte quantitative Abschätzung, ob eine adäquate Eisenversorgung vorliegt. Aller-

dings kann dieser Parameter nur von speziellen Blutbildanalysatoren bestimmt werden: Technikon-H*3-System oder Advia 120 (Bayer Diagnostics). Als hypochrome Erythrozyten gelten solche, deren Hämoglobinkonzentration unter 28 g/dl liegt. Normalerweise finden sich in der Zirkulation weniger als 2,5 % hypochrome Erythrozyten, Werte über 10 % zeigen mit hoher Sensitivität eine eisendefizitäre Erythropoese an. Bei langanhaltender eisendefizitärer Blutbildung unter rHuEPO-Therapie kann es zu einem Anstieg dieser hypochromen Subpopulation auf mehr als 50 % kommen [3].

CHr

Moderne Blutbildanalysatoren sind heute in der Lage, individuelle Retikulozyten hinsichtlich ihres Volumens (MCVr) und ihres Hämoglobingehalts (CHr) zu beurteilen. Ein CHr-Wert < 29 pg (Technikon-H*3-System oder Advia 120) gilt als ein eindeutiger Hinweis für das Vorliegen einer eisendefizitären Erythropoese. Im Gegensatz zu den Parametern Ferritin und TSAT ist der CHr-Wert ein direkter Indikator für die Eisenversorgung des Knochenmarks, der in der Lage ist, eine eisendefizitäre Erythropoese innerhalb weniger Tage zu detektieren [4].

Einteilung des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie

Absoluter Eisenmangel

Bei einem absoluten Eisenmangel besteht eine ausgeprägte Verminderung des Speichereisens. Die Ferritinwerte liegen unter 15–20 µg/l, bei besonders schweren Fällen besteht eine Aferritinämie. In der Regel geht der absolute Eisenmangel auch mit einer Eisenmangelanämie einher. Es gibt allerdings auch Patienten mit relativ niedrigen Ferritinwerten, die noch keine Anämie entwickelt haben. In solchen Fällen spricht man auch von einem *latenten Eisenmangel* (Tab. 1).

Eisenmangelanämie

Von einer Eisenmangelanämie spricht man, wenn es bei einer Verminderung des Speichereisens zu einem Abfall der Hämoglobinkonzentration gekommen ist. Die Erythro-

zyten sind in der Regel hypochrom und mikrozytär (Tab. 1).

Funktioneller Eisenmangel

Ein funktioneller Eisenmangel besteht dann, wenn zwar die Eisenspeicher ausreichend mit Eisen gefüllt sind (Ferritin normal oder erhöht), es aber trotzdem zu einer unzureichenden Eisenversorgung der Erythropoese (eisendefizitäre Erythropoese) kommt. Die Eisenversorgung der Erythropoese läßt sich durch Bestimmung des Prozentsatzes an hypochromen Erythrozyten (Normwert < 2,5 %) oder durch Messung des retikulozytären Hämoglobingehalts CHr (Normwert > 29 pg) ermitteln. Steigt der Anteil der hypochromen Erythrozyten deutlich über 2,5 % oder kommt es zu einem Abfall des CHr unter 29 pg, so besteht eine eisendefizitäre Erythropoese. Ein solcher funktioneller Eisenmangel kann in praxi bei pharmakologischer Stimulation der Erythropoese auftreten, wenn bei höherdosierter Epoetintherapie die begrenzte Transportkapazität des Transferrins nicht mehr ausreicht, den gesteigerten Eisenbedarf des Knochenmarks zu decken (Ferritin normal, Transferrinsättigung erniedrigt). Ein funktioneller Eisenmangel findet sich darüber hinaus auch bei chronisch entzündlichen oder malignen Erkrankungen, bei denen Eisen aus der Zirkulation zurück in die Speicher verlagert wird (Ferritin erhöht, Transferrin und Serum-eisen erniedrigt) (Tab. 1).

I. Nephrologie

Renale Anämie und Eisenbedarf

Zur Entwicklung einer renalen Anämie kommt es, sobald die Kreatininclearance unter 60 ml/min abfällt. Patienten mit einer glomerulären Filtration von weniger als 30 ml/min sind in der überwiegenden Mehrzahl anämisch. Pathogenetisch liegt der renalen Anämie in erster Linie ein relativer Erythropoetinmangel durch Minderproduktion in der erkrankten Niere zugrunde. Eine Therapie der renalen Anämie mit Epoetin wird heute empfohlen, wenn ein Hämoglobinwert von 11 g/dl unterschritten wird. Für einen ökonomischen Einsatz von Epoetin ist es entscheidend, dass stets eine adäquate

Eisenversorgung der Erythropoese gewährleistet ist [5].

Bei der Behandlung mit Epoetin unterscheidet man eine Korrekturphase, in der ein Anstieg des Hämoglobinwerts angestrebt wird, von der Erhaltungsphase, wo in der Regel die Epoetindosis reduziert wird, um eine Konstanz des Hämoglobinwerts zu gewährleisten. In der Korrekturphase ist der Eisenbedarf höher als in der Erhaltungsphase. Zur Anämiekorrektur benötigt man für einen Hämoglobinanstieg um 1 g/dl etwa 150 mg Eisen. Bei einer beabsichtigten Korrektur von z. B. 3 g/dl sind zur Hämoglobinsynthese 450 mg Eisen erforderlich. Auch in der Erhaltungsphase der Epoetinbehandlung besteht nach wie vor ein gewisser Eisenbedarf, der bei Präodialysepatienten, nach Nierentransplantation und bei Peritonealdialysepatienten relativ gering sein kann, bei Hämodialysepatienten wegen des behandlungsbedingten Blutverlusts jedoch 1–3 g pro Jahr beträgt. Die Substitution solcher Eisenmengen ist in der Regel nur parenteral möglich, da die Mehrzahl der Patienten eine höherdosierte orale Eisentherapie wegen intestinaler Unverträglichkeit nicht toleriert. Das Risiko einer iatrogenen Eisenüberladung bei kontinuierlicher Substitution mit parenteralem Eisen ist gering, solange regelmäßige Ferritinkontrollen erfolgen [6].

Parenterale Eisentherapie bei Epoetinbehandlung

Zu Beginn einer Behandlung mit Epoetin sollten Ferritin und Transferrinsättigung bestimmt werden. Optimale Voraussetzung für ein Ansprechen auf Epoetin sind ein Serumferritin von mehr als 200 µg/l und eine Transferrinsättigung von über 20 %. Beide Parameter sollten in der Erhaltungsphase einer Epoetinbehandlung einmal pro Quartal kontrolliert werden. Bei funktionellem Eisenmangel hilft die Bestimmung der hypochromen Erythrozyten oder des Hämoglobingehalts der Retikulozyten (CHr) diagnostisch weiter. Liegt der Anteil der hypochromen Erythrozyten über 10 % bzw. findet sich ein CHr-Wert von weniger als 29 pg, ist die parenterale Zufuhr von Eisen indiziert. Zurückhaltung mit der Eisensubstitution sollte bei Patienten mit Hepatitis B bzw. C oder bei floriden bakteriellen Infekten geübt werden [7].

Bei Hämodialysepatienten empfiehlt es sich, in der Korrekturphase insgesamt 1000 mg

Tabelle 1: Einteilung des Eisenmangels

Absoluter Eisenmangel	Ferritin < 15 µg/l
Latenter Eisenmangel	Ferritin < 15 µg/l Hb > 12 g/dl
Eisenmangelanämie	Ferritin < 15 µg/l Hb < 12 g/dl
Funktioneller Eisenmangel	Ferritin normal oder erhöht Transferrinsättigung erniedrigt oder Anteil hypochromer Erythrozyten > 10% bzw. CHR < 29 pg

Eisen (über 6–12 Wochen) zur Sicherstellung der Eisenversorgung der durch Epoetin stimulierten Erythropoese und zur Auffüllung der Eisenspeicher zu verabreichen. Bei der Eisensubstitution in der Erhaltungsphase werden sehr unterschiedliche Applikationsregime durchgeführt. Das Spektrum reicht dabei von der Gabe kleinster Eisenmengen (10–20 mg) bei jeder Dialysebehandlung bis hin zur monatlichen Einmalgabe von 250 mg Eisensaccharose als Kurzinfusion [7].

In der Regel ist der Bedarf an Eisen in der Prädialysephase und bei Peritonealdialysepatienten wegen der weniger ausgeprägten Anämie und wegen des fehlenden Blutverlusts deutlich geringer als bei Hämodialysepatienten. Dies gilt sowohl für die Korrektur- wie auch für die Erhaltungsphase der Epoetintherapie. Deshalb ist es hierbei durchaus vertretbar, zunächst eine orale Eisentherapie zu beginnen, und erst dann die parenterale Eisensubstitution in Erwägung zu ziehen, wenn oral keine ausreichende Eisenversorgung zu erzielen ist (z. B. bei primär depletierten Eisenspeichern oder menstruierenden Frauen). In praxi hat sich gerade in diesen Fällen die Gabe von Eisensaccharose (Venofer®) im Rahmen der ambulanten Vorstellung als besonders praktikabel erwiesen, da hierbei auch größere Eisenmengen (z. B. 100–300 mg) als Kurzinfusion verabreicht werden können [8].

Mit Eisensaccharose ist eine sichere Eisensubstitution möglich, solange die Applikation streng intravenös und ausreichend langsam erfolgt. Je höher die applizierte Einzeldosis, desto langsamer sollte injiziert werden. Bei Hämodialysepatienten ist dies in praxi relativ unproblematisch, da in der Regel ein sicherer intravenöser Zugang besteht, die Eisengabe langsam während der Dialysebehandlung

erfolgen kann und nur selten höhere Einzeldosen appliziert werden müssen [9].

Nur durch parenterale Eisensubstitution ist es möglich, depletierte Eisenspeicher in kurzer Zeit wieder aufzufüllen und gleichzeitig genügend Eisen für die gesteigerte Hämoglobinsynthese bei Epoetintherapie zur Verfügung zu stellen. Dass eine adäquate Eisensubstitution (in der Regel parenteral) der entscheidende Faktor für eine optimale Nutzung von Epoetin ist, ist inzwischen durch zahlreiche Studien belegt. Im Schrifttum wurde ein Einsparpotential bei der Epoetindosis von bis zu 70% berichtet [10].

II. Gastroenterologie

Pathogenese des Eisenmangels

Blutverlust ist in der westlichen Welt die häufigste Ursache für Eisenmangel. In der Regel sind es Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (ausgenommen die Monatsblutung bei prämenopausalen Frauen), die einen pathologischen Blut- und somit auch Eisenverlust verursachen. Weit seltener sind Eisenresorp-

tionsstörungen, welche ebenfalls nur bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Zöliakie, zu finden sind.

Monitoring des Eisenhaushalts

Die Abklärung der chronischen Blutungsanämie erfolgt mittels Gastroskopie und/oder Koloskopie. Sollte dabei keine Blutungsquelle identifiziert werden, empfiehlt sich die Durchführung einer Kapselendoskopie. In der gastroenterologischen Praxis kann man zwei Patientengruppen unterscheiden, nämlich jene, die nur vorübergehend Blut verlieren und jene, die chronisch rezidivierend Blut verlieren. Nach Auffinden der Blutungsquelle bei der ersten Gruppe führt die Behandlung der Blutungsursache, wie zum Beispiel die Entfernung eines blutenden Kolonpolypen, zum Blutungsstopp. Zur zweiten Gruppe gehören typischerweise die Krankheitsbilder Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Morbus Osler. Eine umgehende kurative Therapie steht hier nicht zur Verfügung. Bei diesen Krankheitsbildern kann die Anämie die Lebensqualität stärker als die zugrundeliegende Darmerkrankung einschränken [11]. Das Monitoring beinhaltet regelmäßige Blutbild- und Ferritinkontrollen. Es gibt auch andere Ursachen, die in der Differentialdiagnostik der Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Betracht gezogen werden müssen, die in ihrer Häufigkeit aber eher unbedeutend sind (Tab. 2).

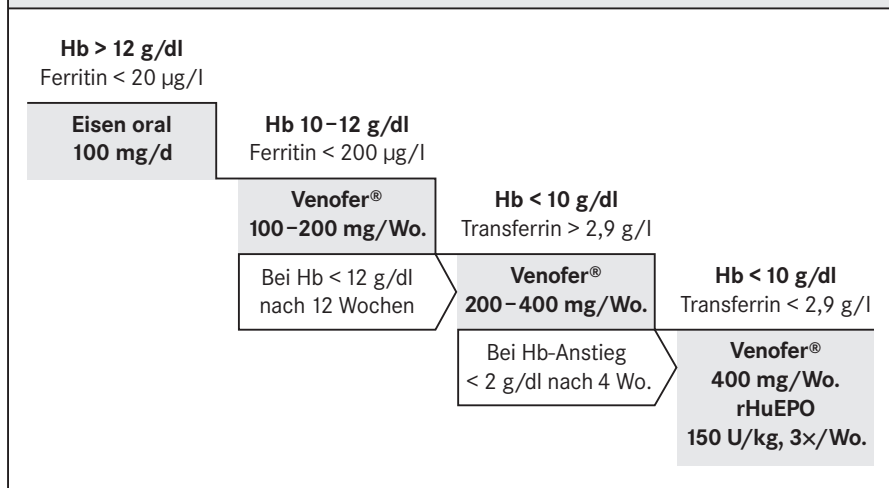
Indikationen zur intravenösen Eisensubstitution

Anders als bei gesunden Patienten führt die orale Eisensubstitution bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen. Im Vordergrund stehen die Zunahme der Diarrhöe

Tabelle 2: Ursachen der Anämie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Häufig (> 95%)	Eisenmangel Entzündungsanämie
Manchmal (< 5%)	Medikamenteninduziert (SAP, 5-ASA, 6-MP, AZA) Folsäuremangel Vitamin-B ₁₂ -Mangel
Selten (< 1%)	Autoimmunhämolyse Myelodysplastisches Syndrom Aplasie Angeboren (z. B. Gukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel)

Abbildung 1: Hämoglobinadaptierte Therapie der Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen



und der Magenbeschwerden. Untersuchungen an Tiermodellen und auch bei Morbus Crohn zeigen, dass orale Fe²⁺-Salze oxidativen Stress induzieren und die intestinale Entzündungsaktivität steigern können. Dies ist durchaus plausibel, da nur maximal 10 % der eingenommenen Eisenmenge im oberen Dünndarm resorbiert werden. 90 % passieren das terminale Ileum und das Kolon, jene Stellen also, wo die hauptsächlichsten Entzündungsareale bei diesen Darmerkrankungen lokalisiert sind. Die Unverträglichkeit bzw. Wirkungslosigkeit der oralen Eisentherapie ist daher die wichtigste Indikation für eine intravenöse Eisentherapie. Bei niedrigen Hämoglobinwerten (< 10,5 g/dl) ist die parenterale einer oralen Eisensubstitution vorzuziehen.

Therapieschema

Aufgrund der schlechten Ergebnisse einer oralen Eisensubstitution wurde in mehreren Studien die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Venofer® getestet. Venofer® hat die weit höhere Effektivität. Relevante Nebenwirkungen wurden bei den verwendeten Einzeldosen von 200 mg (verdünnt in 200 ml NaCl) nicht beobachtet [12]. Venofer® führt bei bis zu 80 % der Patienten zu einer Normalisierung des Hämoglobinwerts. 20–30 % profitieren von einer kombinierten Epoetinbehandlung, die aus Kostengründen allerdings nur bei Venofer®-Versagern oder bei Patienten mit ausgeprägter Anämie gegeben wird [13]. Mittels Transferrinbestimmung

(Transferrin < 2,9 g/l) kann diese Problemgruppe schon vor Therapiebeginn identifiziert werden (Abb. 1). Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit anderer parenteraler Eisenpräparate gibt es bislang keine Daten.

Zusammenfassung

Die Eisenmangelanämie ist typischerweise die Folge eines gastrointestinalen Blutverlusts. Die Diagnostik erfolgt mittels Gastroskopie und Koloskopie, eventuell auch Kapselfendoskopie. Bei chronisch rezidivierendem Blutverlust hat die parenterale Eisengabe mit Venofer® die beste Effektivität und Tolerabilität, insbesondere wenn ursächlich eine chronisch entzündliche Darmerkrankung vorliegt.

III. Geburtshilfe

Pathogenese des Eisenmangels

In westlichen Industrieländern ist der Eisenmangel die häufigste Mangelsituation bei Frauen im gebärfähigen Alter. Während das Problem nach der Menopause (rund 5 %) und bei Männern (unter 3 %) selten ist, beträgt die Prävalenz bei jungen Frauen 10–30 % [1]. Gründe sind in erster Linie die heutigen Ernährungsgewohnheiten und die monatlichen Regelblutungen der Frau. Verstärkte Regelblutungen, wie sie bei Antikonzepktion mit einem intrauterinen Device (IUD) vorkommen, erhöhen das Risiko für einen Eisenmangel.

In der Schwangerschaft nehmen Häufigkeit und Bedeutung eines Eisenmangels zu. Durch Wachstum und Entwicklung der fetoplazentaren Einheit und durch mütterliche Gewebeneubildung, Uteruswachstum und ausgeprägte Expansion des mütterlichen Blutvolumens steigt der Eisenbedarf der schwangeren Frau um ein Mehrfaches. Ausgehend von einem Tagesbedarf im nichtschwangeren Zustand von 1 mg steigt dieser auf 4–5 mg, möglicherweise in der Spätschwangerschaft sogar auf 6–7 mg an. Selbst bei optimaler Nahrungsauswahl und einer gesicherten Steigerung der intestinalen Absorption in der Schwangerschaft kommt es in jeder Schwangerschaft zu einer negativen Eisenbilanz. Die Folgen sind eine Entleerung der Eisenspeicher (Serumferritin < 15 µg/l) und eine qualitative und quantitative Störung der mütterlichen Erythropoese mit hypochromen und

Tabelle 3: Prävalenz depletierter Eisenspeicher und der Eisenmangelanämie bei Schwangeren in Europa (nach [1])

Länder	n	Depletierte Eisenspeicher [%]*	Eisenmangelanämie [%]**
Niederlande	796	o. A.	6–28
Großbritannien	576	25	6
Dänemark			
· Eisen supplementiert	100	54	0
· Nicht supplementiert	107	92	18
Frankreich	332	67	9
	359	77	10
	191	54	30

o. A. = ohne Angabe

* Definiert als erniedrigtes Serumferritin

** Hämoglobin < 11 g/dl

mikrozytären Erythrozyten bis zum Auftreten einer Anämie. Die WHO definiert die Schwangerschaftsanämie als Hämoglobinwert unter 11 g/dl (post partum im Wochenbett unter 10 g/dl), die Centers of Disease Control (CDC) in den USA berücksichtigen für ihre Definition den Nadir des physiologischen Hämoglobinabfalls im 2. Trimenon (Schwangerschaftsanämie: Hb < 11 g/dl im 1. und 3. Trimenon, Hb < 10,5 g/dl im 2. Trimenon). Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie ist entsprechend hoch und am ausgeprägtesten am Ende der Schwangerschaft vor der Geburt.

Ohne Eisensupplementierung fällt das Serumferritin in der Schwangerschaft kontinuierlich ab [14] (Abb. 2). Auch in unserem eigenen Spital (Zürich) hat eine kürzliche Querschnittuntersuchung gezeigt, dass 50 % der Frauen bei Geburt einen Serumferritinwert unter 15 µg/l aufweisen. Noch höhere Prävalenzen sind in einer kürzlichen europäischen Metaanalyse (Tab. 3) berichtet worden, wo gezeigt wurde, dass eine Anämie bei bis zu 30 % aller Schwangeren auftreten kann [1].

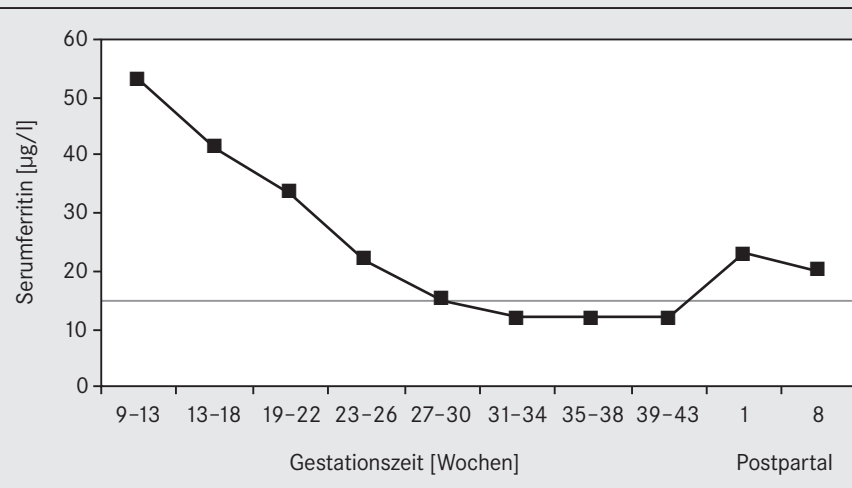
Der Zusammenhang zwischen ausgeprägter Eisenmangelanämie (Hb < 9 g/dl) und fetalen Entwicklungsstörungen sowie Schwangerschaftskomplikationen ist erwiesen. Aborthäufigkeit, Frühgeburtlichkeit, fetale Wachstumsretardierungen, mütterliche Infektionen, insbesondere Harnwegsinfektionen, und Risiken einer geringeren Toleranz gegenüber Blutverlusten bei Geburt nehmen zu.

Obwohl die Notwendigkeit einer Eisensupplementierung klar auf der Hand liegt, scheitern zahlreiche Empfehlungen und Programme an der mangelnden Compliance der Schwangeren, unter anderem weil orales Eisen die ohnehin vorhandene Obstipationsneigung in der Schwangerschaft vergrößert, und an dem Umstand, dass Serumferritin nur selten routinemäßig bestimmt wird, also frühe Signale eines Eisenmangels Wochen vor dem Auftreten einer Anämie nicht erkannt werden.

Diagnostik/Monitoring des Eisenhaushalts

Hämatologische Parameter wie Hämoglobin, mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) oder mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH) besitzen nur eine geringe Sensitivität zur Diagnostik einer Eisenmangel-

Abbildung 2: Median der Serumferritinwerte in der Schwangerschaft und im Wochenbett ohne Eisensupplementierung (modifiziert nach [14])



anämie. Goldstandard zur Feststellung ist die Ferritinbestimmung. Ein erniedrigter Wert (< 15 µg/l) ist beweisend für das Vorliegen eines Eisenmangels (bzw. einer Eisenmangelanämie, wenn auch das Hämoglobin erniedrigt ist). Bei normalen respektive erhöhten Werten ist die zusätzliche CRP-Bestimmung obligat, um eine Entzündungsreaktion (und damit falschnormale/erhöhte Ferritinwerte) auszuschließen. Dies gilt in besonderem Maße für die Diagnostik postpartal, da durch die Geburt eine Entzündungsreaktion ausgelöst wird, die durch erhöhte Akutphasenproteine (CRP, Ferritin) einen bestehenden Eisenmangel maskieren kann (Abb. 3, Ferritinspiegel prä- und postpartal, Stichprobe bei 68 Schwangeren, Klinik

für Geburtshilfe, Universitätsspital Zürich). Es ist empfehlenswert, in der Frühschwangerschaft die Eisenspeicher zu evaluieren.

Wenn vorhanden, können mittels Flowzytometrie (Advia®) zusätzliche Informationen über die Erythrozyten- und Retikulozytenpopulationen gewonnen und die Diagnostik verfeinert werden. Vitamin-B₁₂- und Folsäurebestimmungen empfehlen sich, um (seltene) Mangelzustände dieser Vitamine auszuschließen. Bei ausgeprägter Mikrozytose im Blutbild (MCV < 75 fl) und Nichtansprechen auf eine Eisentherapie sollte eine Hb-Chromatographie zum Ausschluss einer Hämoglobinopathie (z. B. Thalassämie) erfolgen. Im positiven Fall ist dann auch eine Familienabklärung obligat.

Abbildung 3: Ferritinspiegel prä- und postpartal bei einer Stichprobe von 68 Schwangeren

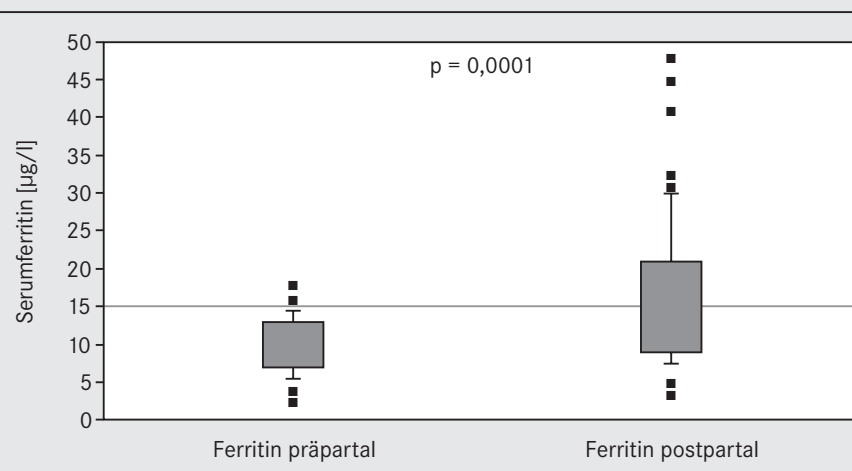
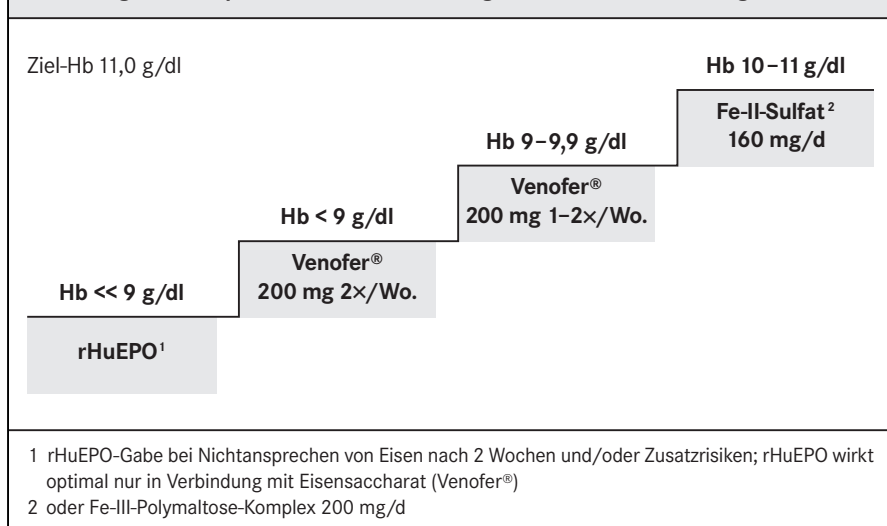


Abbildung 4: Therapieschema der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft



Eisentherapie in der Schwangerschaft

Aufgrund der oben beschriebenen physiologischen Verhältnisse empfehlen wir, in der Schwangerschaft eine Eisensubstitution durchzuführen. Bei einem Hb von 11–13 g/dl ist eine orale Substitution mit 80 mg Eisen-II-Sulfat (oder Äquivalent) oder 100 mg Fe³⁺ als Eisen-III-Polymaltose-Komplex pro Tag indiziert. Bei Hämoglobinwerten zwischen 10 und 11 g/dl sollte die Dosierung verdoppelt werden. Fällt das Hämoglobin trotz oraler Therapie unter 10 g/dl, ist auf Grund der deutlich höheren Effektivität eine intravenöse Eisentherapie mit Eisensaccharose (Venofer®) indiziert. Das Zielhämoglo-

bin beträgt 11,0 g/dl. Idealerweise werden 200 mg Eisensaccharose in 200 ml NaCl 0,9% verdünnt und als Kurzinfusion verabreicht. Eisensaccharose in der angegebenen Dosierung kann aber auch als langsame Bolusinjektion verabreicht werden (10 min). Wird bei zweimal wöchentlicher Gabe kein adäquater Hämoglobinanstieg erzielt, kann eine zusätzliche intravenöse Epoetintherapie (10000 U) in Betracht gezogen werden. Bei schweren Eisenmangelanämien (Hb < 8,5 g/dl) kann auch primär eine Kombinationstherapie aus Eisensaccharose und Epoetin begonnen werden. Insgesamt sollten nicht mehr als 1600 mg Eisensaccharose verabreicht werden. Das Therapieschema zur The-

rapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft ist in Abb. 4 dargestellt [15].

Die Verträglichkeit von Eisensaccharose ist allgemein sehr gut. Anaphylaktische Reaktionen auf Eisensaccharose wurden bisher nicht beschrieben. In einer Serie von 500 Patientinnen (insgesamt 2500 Ampullen zu jeweils 100 mg) wurden bei 7 Patientinnen milde generalisierte Hauteffloreszenzen oder Flushreaktionen registriert [16].

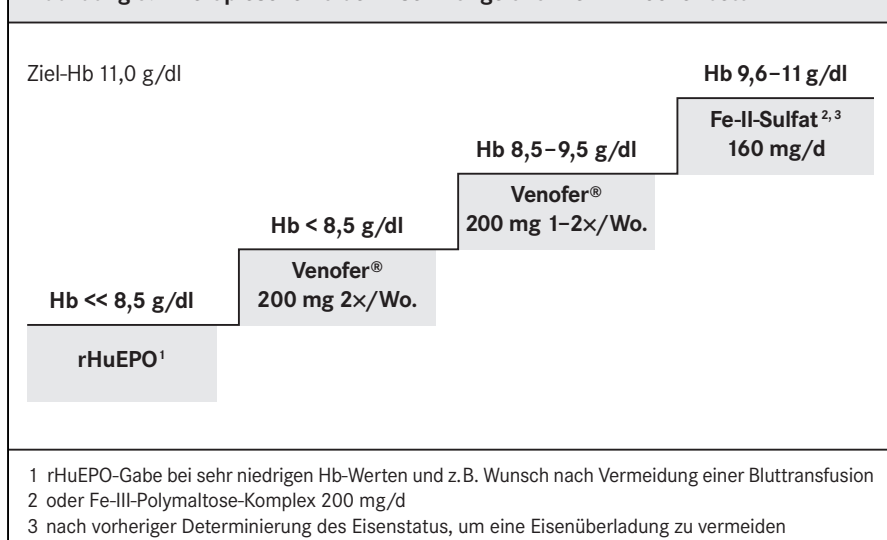
Eisentherapie im Wochenbett

Im Wochenbett empfehlen wir ebenfalls eine Stufentherapie, angepasst an den Schweregrad der Anämie. Bei einem Hämoglobin zwischen 9,5 und 11,0 g/dl ist in der Regel eine orale Substitution mit 80 mg Eisen-II-Sulfat (oder Äquivalent) oder 100 mg Fe³⁺ als Eisen-III-Polymaltose-Komplex ausreichend. Bei einem Hämoglobinwert zwischen 8,5 und 9,5 g/dl empfehlen wir, an zwei Tagen jeweils 200 mg Eisensaccharose als Kurzinfusion (s. o.) zu verabreichen. Bei einem Hämoglobin < 8,5 g/dl sind an 4 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 200 mg Eisensaccharose als Kurzinfusion indiziert. Je nach Schweregrad und Symptomatik der Anämie ist auch die zusätzliche Therapie mit Epoetin (10000 U) indiziert (Abb. 5) [17].

IV. Sicherheit von parenteralen Eisenpräparaten

In Europa stehen derzeit 3 intravenös applizierbare Eisenpräparate zur Verfügung: Ferrlecit®, Venofer® und CosmoFer®. Bei Ferrlecit® handelt es sich um Eisen-III-Gluconat, Venofer® ist Eisen-III-Hydroxid-Saccharose und CosmoFer® stellt einen Eisen-III-Hydroxid-Dextran-Komplex dar. Zwischen diesen Präparaten bestehen wesentliche Unterschiede hinsichtlich Stabilität der Eisenkomplexe und Inzidenz an anaphylaktoiden Reaktionen. Eine relativ hohe Stabilität weisen Eisendextran und Eisensaccharose auf, während Eisenguconat als Präparat mit der geringsten Stabilität angesehen wird. Dies ist klinisch nicht trivial, da Eisenpräparate mit hoher Komplexstabilität (Eisendextran und Eisensaccharose) mit weniger akuter Eisentoxizität einhergehen als solche mit geringer Stabilität (Eisenguconat), was auch

Abbildung 5: Therapieschema der Eisenmangelanämie im Wochenbett



in den von den Herstellern angegebenen maximalen Einzeldosierungen seinen Niederschlag findet: Eisendextran 1000 mg, Eisensaccharose 500 mg und Eisengluconat 62,5 mg [7].

Was das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen anbelangt, besteht für alle Eisendextranverbindungen, so auch für das CosmoFer®, ein erhöhtes Risiko. Die zahlreichen Publikationen zu anaphylaktischen Reaktionen bei der Applikation von Eisendextranen wurden in einer aktuellen Übersicht von Fishbane [18] zusammengefasst und die Inzidenz schwerer anaphylaktischer Reaktionen mit 0,6% angegeben.

Im Gegensatz hierzu ist seit der Markteinführung von Eisensaccharose (Venofer®) in den USA im Jahr 2001 bis März 2003 keine schwere Anaphylaxie berichtet worden [19]. Die Inzidenz minderschwere Nebenwirkungen liegt bei Venofer® mit 42 Fällen deutlich unter derjenigen von Eisengluconat (Ferrlecit®) mit 85 Fällen (bei ca. 4 Mio. Applikationen p. a.) (Abb. 6). In der größten Analyse zum Einsatz von Eisensaccharose von 1992–2001 an insgesamt 1004 477 Patienten weltweit wurde kein einziger Todesfall berichtet [20].

Insofern wundert es auch nicht, dass nach Angaben des Herstellers von CosmoFer® eine Testdosis von 25 mg appliziert werden muss. Erst wenn 60 min lang keine Nebenwirkungen aufgetreten sind, darf die restliche Dosis injiziert werden. Allerdings schließt eine initial negative Testung Reaktionen zu einem spä-

teren Applikationszeitpunkt nicht aus, weshalb bei jeder Verabreichung von CosmoFer® Vorrichtungen zur kardiopulmonalen Reanimation bereitgehalten werden müssen [21]. Für die Eisenpräparate Venofer® [22] und Ferrlecit® [23] bestehen keine derartigen Risiken oder Bedenken, so dass keine Testdosis notwendig ist.

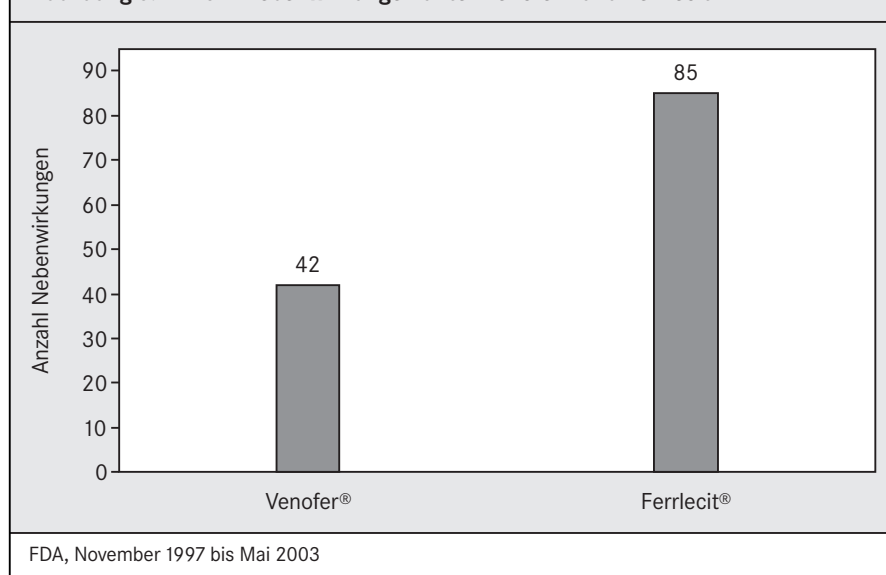
Zusammenfassung

Die Eisenmangelanämie ist eine häufige Komplikation bei chronisch kranken Patienten, aber auch bei menstruierenden Frauen und in der Schwangerschaft. Der Eisenstatus lässt sich heute mittels Bestimmung von Serumferritin, Transferrinsättigung und gegebenenfalls von hypochromen Erythrozyten und CHr exakt und relativ unaufwendig charakterisieren. Die geringe Resorption und mangelnde Verträglichkeit limitieren in der Regel eine orale Eisensubstitution. In solchen Fällen steht zur intravenösen Eisentherapie eine Reihe von Präparaten zur Verfügung. Die Verwendung von Eisensaccharose (Venofer®) ermöglicht eine hochdosierte Eisensubstitution ohne Gefahr der Anaphylaxie (wie bei CosmoFer®) oder einer akuten Eisentoxizität (wie bei Ferrlecit®). Besondere Vorteile bestehen bei ambulanten Patienten, bei denen mit Venofer® eine hochdosierte Eiseninfusion von bis zu 500 mg möglich ist.

Literatur

- 1 Hercberg S, Preziosi P, Galan P: Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001;4(2B):537–545.
- 2 Kaltwasser JP, Gottschalk R: Erythropoietin and iron. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S49–S56.
- 3 Schaefer RM, Schaefer L: Hypochromic red blood cells and reticulocytes. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S44–S48.
- 4 Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J: A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60(6):2406–2411.
- 5 European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 Suppl 5:1–50.
- 6 Kosch M, Schaefer RM, Bahner U: Substitution mit Mineralstoffen und Spurenelementen. *Internist (Berl)* 2002;43(10):1299–1307.
- 7 Kosch M, Schaefer RM: Indikation und praktische Durchführung der parenteralen Eisentherapie. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115(11):380–384.
- 8 Kosch M, Bahner U, Bettger H, Matzkies F, Teschner M, Schaefer RM: A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose (Venofer) vs iron gluconate (Ferrlecit) in haemodialysis patients treated with rHuEpo. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(6):1239–1244.
- 9 Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC: Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5):988–991.
- 10 Schaefer RM, Schaefer L: Management of iron substitution during rEPO therapy in chronic renal failure patients. *Erythropoiesis* 1992;3:71–75.
- 11 Dejaco C, Gasche C: Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Ein oft unterschätztes Problem. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127(15):805–808.
- 12 Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, Petritsch W; Austrian Inflammatory Bowel Diseases Study Group: Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001;96(8):2382–2387.
- 13 Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, Gangl A, Lochs H: Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(10):782–787.
- 14 Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Graudal N: Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(9):749–757.
- 15 Breyman C, Visca E, Huch R, Huch A: Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):662–667.

Abbildung 6: Anzahl Nebenwirkungen unter Venofer® und Ferrlecit®



16 Perewusnyk G, Huch R, Huch A, Breymann C: Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. Br J Nutr 2002; 88(1):3–10.

17 Krafft A, Breymann C, Quack K, Huch R: Severe anemia in the puerperium: selective use of recombinant human erythropoietin (rhEPO) and iron sucrose in the avoidance of blood transfusion. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine 2002;4 Suppl 2:75–76.

18 Fishbane S: Safety in iron management. Am J Kidney Dis 2003;41(5 Suppl):18–26.

19 FDA: Adverse Event Reporting System (AERS), Freedom of Information (FOI) Report, from: 01-Nov-1997 to: present.

20 Macdougall I, Bailie G, Richardson D et al.: World-wide safety profile of iron sucrose injection (Venofer): Analysis of 1,004,477 patients from 1992 to 2001. Presented at the ASN World Congress of Nephrology, Oct. 13–17, 2001, San Francisco, CA.

21 Fachinformation: CosmoFer®. GRY-Pharma GmbH, Juni 2001.

22 Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB: Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. Am J Kidney Dis 2001;37(2):300–307.

23 Fishbane S, Wagner J: Sodium ferric gluconate complex in the treatment of iron deficiency for patients on dialysis. Am J Kidney Dis 2001;37(5): 879–883.

Impressum

Eisenbrief – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie

© 2003

Prof. Dr. med. R. M. Schaefer · Prof. Dr. med. C. Gasche · Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. R. Huch · Dr. med. A. Krafft

Prof. Dr. med. Roland M. Schaefer

Universitätsklinikum Münster (UKM) · Innere Medizin D · Albert-Schweitzer-Straße 33 · D-48149 Münster

Prof. Dr. med. Christoph Gasche

Allgemeines Krankenhaus Wien · Universitätsklinik für Innere Medizin IV · Währinger Gürtel 18–20 · A-1090 Wien

Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Renate Huch

Universitätsspital Zürich · Departement für Frauenheilkunde – Klinik für Geburtshilfe · Frauenklinikstraße 10 · CH-8091 Zürich

Dr. med. Alexander Krafft

Universitätsspital Zürich · Departement für Frauenheilkunde – Klinik für Geburtshilfe · Frauenklinikstraße 10 · CH-8091 Zürich