Eisenmangel/-anämie: auch als Komorbidität nicht zu unterschätzen

Interdisziplinärer Wegweiser für den niedergelassenen Bereich

Autoren:
Julian Duncker[1], Jürgen Gschossmann[2], Iris Günther[3], Stefanie Howaldt[4], Tibor Kempf[5], Helmut Neumann[6], Josefine Riedel[3], Marcus Riemer[7], Frank Strutz[8]

[1] Praxis Dr. Dünnes und Kollegen, Biebertal; [2] Klinikum Forchheim, Abteilung für Innere Medizin, Forchheim; [3] Praxis für Innere Medizin, Griesheim; [4] MVZ für Immunologie, Hamburg; [5] Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover; [6] GastroZentrum Lippe, Bad Salzuflen; [7] Universitätsklinikum Halle, Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Halle/Saale; [8] Nierenzentrum Wiesbaden, Wiesbaden

Einleitender Hinweis: Bei den verwendeten Personenbezeichnungen, sofern nicht anders kenntlich gemacht, sind alle Geschlechter gemeint und angesprochen.

EINLEITUNG

Eisenmangel/-anämie stellt den häufigsten ernährungsbedingten Mangelzustand in der Welt dar. Man schätzt die Anzahl der Betroffenen weltweit auf etwa 1,62 Milliarden Menschen.[1] In Europa beträgt die Prävalenz 5–10 %.[2] Bei Frauen im gebärfähigen Alter liegt sie sogar bei 20 %.[2] Mit mindestens 50 % ist Eisenmangel die häufigste Ursache einer Anämie.[2]

Demnach handelt es sich auch in Ländern, in denen Mangel- oder Unterernährung keine Rolle spielt, um eine Gesundheitsstörung von besonderer Relevanz, die in der Hausarztpraxis einen hohen Stellenwert hat. Denn ein Eisenmangel und je nach Schweregrad eine damit verbundene Eisenmangelanämie treten in Deutschland häufig nicht isoliert auf. Vielmehr liegt dem Eisenmangel oft eine systemische Erkrankung zugrunde, wie bei einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, im Rahmen einer Tumorerkrankung oder bei chronischer Herzinsuffizienz.[3–5] Bei Frauen beeinflussen konstitutionelle Veränderungen (wie z. B. Schwangerschaft, Menstruation) die Entstehung von Eisenmangel/-anämie.[6]

Durch das kombinierte Auftreten können typische Eisenmangel- bzw. Eisenanämiesymptome durchaus in anderen Symptomatiken aufgehen und somit für die Behandelnden unsichtbar bleiben – zumal der Fokus verständlicherweise auf der Haupterkrankung bzw. der Ursache für den Arztbesuch liegt.

Gleichzeitig kann ein Eisenmangel die Symptomatik der Grunderkrankung aggravieren und neben einem Verlust an Leistungsfähigkeit und Lebensqualität zu vermehrten Krankenhausaufenthalten und einer Verkürzung der Lebenszeit führen.[7]

In diesem Artikel beschreiben wir die möglichen Auswirkungen von Eisenmangel und Eisenmangelanämie auf Lebensqualität, Krankheitsschwere und Sterblichkeit. Kollegen aus dem niedergelassenen Bereich sollen für bestimmte Konstellationen sensibilisiert und darin unterstützt werden, den Eisenmangel bzw. die mit ihm verbundene Anämie zu diagnostizieren und zu therapieren. Dies soll subgruppengerecht, evidenzbasiert, fachgerecht und ökonomisch, aber auch an den Bedürfnissen der Patienten ausgerichtet erfolgen.

Dabei erheben diese Ausführungen keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Der Rahmen ist nicht geeignet, um alle möglichen Grunderkrankungen und Fachgebiete zu berücksichtigen. Es sind entscheidende Krankheitsbilder, die vor allem im hausärztlichen Bereich wiederzufinden sind, exemplarisch herausgegriffen, bei denen das gleichzeitige Auftreten eines (nicht behandelten) Eisenmangels bzw. einer (nicht behandelten) Eisenmangelanämie einen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden der Betroffenen haben kann[3,8,9] und somit ein präventives Erkennen und Therapieren von entscheidender Bedeutung ist.

Ziel ist eine Darstellung in Form eines Wegweisers, der Vorgaben und ggf. abweichende Grenzwerte aus bestehenden Leitlinien[2,9–11] berücksichtigt, Erfahrungen aus der täglichen Praxis einfließen lässt und bestenfalls im hausärztlichen Alltag einen praktischen Nutzen liefert.

ISSN 1726-0027

EISENMANGEL ALLGEMEIN

Eisen ist ein wesentlicher Bestandteil zentraler Prozesse im Menschen.[12–15] Es ist essenziell für die Hämoglobin- und Myoglobin-Synthese und unerlässlich für verschiedene zelluläre Mechanismen wie enzymatische Prozesse, die DNA-Synthese und die mitochondriale Energiegewinnung[16] – entsprechend folgenreich kann es sein, wenn dem Körper nicht genug Eisen zur Verfügung steht.

Der normale Bestand an Eisen im menschlichen Körper beträgt 3–5 g.[2,16] Davon verlieren Männer und Frauen nach der Menopause unter physiologischen Bedingungen bis zu 1 mg pro Tag.[2] Dieser Verlust muss täglich ausgeglichen werden.[2] Da der Körper aber bedarfsorientiert nur 5–10 % einer mit der Nahrung aufgenommenen Eisenmenge resorbiert, liegt eine Tagesration an Eisen bei etwa 10–20 mg.[2]

Grundsätzlich ist ein Eisenmangel definiert als eine Verminderung des Gesamtkörpereisens.[2] Von einer Eisenmangelanämie spricht man, wenn die Hämoglobinkonzentration bedingt durch einen Eisenmangel unter einen definierten Grenzwert absinkt.[2] Dieser Grenzwert ist u. a. abhängig von Alter, Geschlecht sowie Schwangerschaft und liegt laut WHO bei:[17]

Personengruppe	Grenzwert für Hämoglobin
Kinder zwischen 6 und 59 Monaten	11,0 g/dl (6,8 mmol/l)
Kinder zwischen 5 und 11 Jahren	11,5 g/dl (7,1 mmol/l)
Kinder zwischen 12 und 14 Jahren	12,0 g/dl (7,5 mmol/l)
Frauen	12,0 g/dl (7,5 mmol/l)
Schwangere Frauen	11,0 g/dl (6,8 mmol/l)
Männer	13,0 g/dl (8,1 mmol/l)

Die deutsche Onkopedia-Leitlinie gibt Hämoglobin-Referenzwerte von 12,3 bis 15,3 g/dl (7,6 bis 9,5 mmol/l) für Frauen und 14,0 bis 17,5 g/dl (8,7 bis 10,9 mmol/l) für Männer an.[2]

CAVE: Die angegebenen Laborwerte sind für sonst gesunde Patienten ausschlaggebend. Im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen sind unter Umständen andere Grenzwerte und Parameter zu beachten (siehe folgende Kapitel).

Prinzipiell lässt sich Eisenmangel in drei Stadien unterteilen:[2]

- Speichereisenmangel (Eisenspeicher sind reduziert, für die Erythropoese steht aber noch genügend Eisen zur Verfügung, während die Herz- und Skelettmuskulatur durch die verminderte Eisenverfügbarkeit bereits funktionell beeinträchtigt sein kann)
- eisendefizitäre Erythropoese (der Hämoglobinwert liegt noch im Normbereich, aber die Versorgung der erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark ist nicht mehr ausreichend)
- Eisenmangelanämie (der Hämoglobinnormwert wird unterschritten)

Zur Diagnostik von Eisenmangel/-anämie stehen u. a. eine Reihe von Laborparametern zur Verfügung, die in der Zusammenschau eine Stadieneinteilung ermöglichen (Normwerte-Angaben sind der Onkopedia-Leitlinie[2] bzw. den Vorgaben der WHO[17] entnommen):

1. **Ferritin (Speichereisen, Normbereich 15 bis 150 µg/l [0,03 bis 0,34 nmol/l] bei Frauen und 30 bis 400 µg/l [0,07 bis 0,9 nmol/l] bei Männern)[2]**
   Als Erstlinien-Parameter des Eisenstoffwechsels wird in der Onkopedia-Leitlinie die Ferritinkonzentration im Serum empfohlen.[2] Diese korreliert mit den Eisenspeichern und wird als sensitivster Parameter bezeichnet, weil er im Unterschied zu anderen Werten bereits einen Speichereisenmangel erfasst.[2]

CAVE: Im klinischen Alltag ist besonders zu beachten: Greift man nur das Ferritin als Parameter heraus, so ist seine Aussagekraft eingeschränkt. Durch seine Eigenschaft als Akutphaseprotein ist Ferritin auch bei entzündlichen und malignen Erkrankungen erhöht. So kann ein Eisenmangel maskiert werden.[2]

2. **Hämoglobin (Hb, Grenzwerte s. o.)[17]**
   Der Hämoglobinwert gibt Aufschluss über die Ausprägung des Eisenmangels. Er ist erst im Stadium der Eisenmangelanämie erniedrigt.[2]
3. **Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV, Normbereich 80 bis 90 fl)[2]**
   Das mittlere korpuskuläre Volumen kann einen Hinweis auf eine mikrozytäre – und damit eisenbedingte – Anämie liefern.[2]

Werte im kleinen Blutbild

4. **Transferrinsättigung (TSAT, Normbereich 16 bis 45 %)[2]**
   Komplettiert wird das Bild durch die Kombination dieser Parameter, z. B. mit der Transferrinsättigung.[2] Transferrin ist das Transportprotein für Eisen. Die Transferrinsättigung gibt Aufschluss über das zur Verfügung stehende Funktionseisen und ist ein Parameter für eine eisendefizitäre Erythropoese.[2]

WICHTIG: Möglicherweise sind nicht alle Parameter auf allen Labor-Anforderungszetteln zu finden. Sprechen Sie direkt mit Ihrem Labor und erfragen Sie die Kapazitäten und Kosten für fehlende Werte.

Einen Überblick über Normwerte und Veränderungen entsprechend den Stadien zeigt **Tabelle 1.**[2,18]

Aufgrund der Priorisierung dieser Abhandlung („stumme" Fälle bzw. präventive Detektion von Eisenmangel/-anämie im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen in der hausärztlichen Praxis) wird auf die Darstellung weiterer möglicher Laborparameter oder diagnostischer Verfahren verzichtet bzw. auf eine Erwähnung in den folgenden Kapiteln verwiesen.

WICHTIG: Es gibt nicht den einen Wert, der eine Diagnose in diesem Zusammenhang ausreichend stützt. Die Betrachtung der Konstellation verschiedener Parameter (z. B. Ferritin, MCV, Hb, TSAT) und der Grenzwerte in Relation zur Klinik ist entscheidend.

Bei Frauen sollte z. B. in der Schwangerschaft der untere Ferritin-Grenzwert bei 30 µg/l (0,067 nmol/l) angesetzt werden.[19]

Die mögliche Symptomatik eines Eisenmangels bzw. einer Eisenmangelanämie ist sehr vielfältig und betrifft unterschiedliche Systeme. Zu den häufigsten Symptomen gehören Kopfschmerzen, Blässe, Müdigkeit und Dyspnoe.[16]

CAVE: Eisenmangel tritt häufig nicht isoliert, sondern assoziiert mit anderen Erkrankungen auf und bleibt dadurch möglicherweise „getarnt".

Nicht umsonst wird postuliert, dass Eisenmangel trotz seiner Prävalenz und Präsenz in unserer Gesellschaft häufig nicht diagnostiziert und therapiert wird.[20]

Eisenmangel kann aufgrund eines erhöhten Bedarfs oder einer verminderten Aufnahme sowie durch chronischen Blutverlust entstehen. Einige Personengruppen sind besonders häufig betroffen, wie z. B. Frauen, Schwangere und chronisch Kranke.[20]

Beim Nachweis eines Eisenmangels sollten neben einer Hypermenorrhö oder regelmäßigen Blutspenden vor allem auch gastrointestinale Blutungen als Ursache in Betracht gezogen werden.[18] Gastrointestinale Blutungen sind die wichtigste Ursache von Eisenmangel bei Männern und Frauen nach der Menopause.[15]

Zu den Grunderkrankungen bzw. Gesundheitszuständen, in deren Zusammenhang ein Eisenmangel häufig auftritt, leicht maskiert wird und einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und/oder Prognose der Betroffenen haben kann, gehören u. a.:

- Herzinsuffizienz (HI)[5]
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)[3]
- chronische Nierenerkrankungen (CKD)[8]
- abnorme uterine Blutungen vor der Menopause[21]
- Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit[6,19]

Auf Eisenmangel/-anämie speziell im Kontext dieser Entitäten soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Tabelle 1
Beurteilung des Eisenstoffwechsels

Stadium	Ferritin	MCV	Transferrinsättigung (TSAT)	Hämoglobin (Hb)
Speichereisenmangel	↓	Normal	Normal	Normal
Eisendefizitäre Erythropoese	↓	Leicht ↓	↓	Normal
Eisenmangelanämie	↓	↓	↓	↓

↓ = erniedrigt

Modifiziert und ergänzt nach Hastka[2] und Gattermann[18]

Dr. Josefine Riedel und Dr. Iris Günther, Internistische Gemeinschaftspraxis Griesheim:
„Ein Eisenmangel ist ein sehr häufiger Befund in der hausärztlichen Praxis. Wichtig ist es, Risikogruppen zu kennen und auf einen Eisenmangel zu untersuchen. Hierzu zählen u. a. auch Frauen vor der Menopause sowie in der Schwangerschaft (insbesondere solche, die sich rein pflanzenbasiert ernähren), Ausdauersportler, Kinder und Jugendliche während des Wachstums sowie Blutspender.
Bei der Bewertung einzelner Laborparameter zeigt sich in der Praxis immer wieder, dass sie als Gesamtbild und im klinischen Kontext betrachtet werden müssen. Grenzwerte werden unterschiedlich angegeben und können daher im Einzelfall individuell interpretiert werden."

EISENMANGEL BEI PATIENTEN MIT HERZINSUFFIZIENZ (HI)

Die HI ist ein häufiges Krankheitsbild, in dessen Zusammenhang ein Eisenmangel bzw. eine Eisenmangelanämie als Lebensqualitäts- und Prognose-beeinflussende Komorbidität auftritt.[2, 22, 23]

Neben Diabetes sowie chronischen Nieren- und Lungenerkrankungen gehört der Eisenmangel zu den häufigsten nicht kardiovaskulären Komorbiditäten einer Herzinsuffizienz.[9] Man geht davon aus, dass 30 bis 50 % der Herzinsuffizienz-Patienten einen Eisenmangel haben.[9, 22] Bei einer akuten Herzinsuffizienz liegt die Prävalenz sogar bei 50 bis 80 %.[9, 22]

WICHTIG: Bei 30–50 % der Patienten mit chronischer und 50 bis 80 % der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz liegt ein Eisenmangel vor.[22]

Eisenmangel führt bei HI-Patienten zu einer reduzierten Leistungsfähigkeit, einer verminderten Lebensqualität, einer erhöhten Mortalität und einer erhöhten (Re-)Hospitalisierungsrate – auch unabhängig vom Vorhandensein einer Anämie.[22, 24]

CAVE: Ein Eisenmangel verschlechtert die Lebensqualität und die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz.

Neben seiner Wirkung auf das Hämoglobin spielt Eisen eine wichtige Rolle für zentrale mitochondriale Prozesse in der metabolisch hochaktiven Herz- und Skelettmuskulatur.[7, 25] Eisen ist ein essenzieller Bestandteil wichtiger Enzyme im zellulären Energiestoffwechsel, weshalb ein Eisenmangel in Herzmuskelzellen zu einer mitochondrialen Dysfunktion führt.[7] Je nach Ausprägung kann dies im experimentellen Setting zu einer gestörten kontraktilen Reserve und sogar zu einer schweren Kardiomyopathie führen.[7] Auch im Skelettmuskel führt ein Eisenmangel zu einer gestörten Energetik und damit zu eingeschränkter Leistungsfähigkeit und Kraft.[7]

Aufgrund der prognostischen Konsequenzen empfehlen die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften und die nationale Versorgungsleitlinie bei allen HI-Patienten die (regelmäßige) Kontrolle von Eisenparametern im Blut.[9, 26, 27]

Denn der Nachweis eines Eisenmangels hat relevante therapeutische Konsequenzen und sollte eine Eisensupplementation vorzugsweise mit intravenösem Eisen nach sich ziehen.[7, 9, 26] Die Relevanz einer solchen Therapie bei HI-Patienten konnte durch zahlreiche Studien bestätigt werden. FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF und zuletzt IRONMAN belegen, dass eine intravenöse Eisensupplementation bei HI-Patienten zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie zu einer geringeren Symptomatik führt und mit weniger HI-bedingten Krankenhausaufnahmen und sogar weniger kardiovaskulären Todesfällen assoziiert ist.[28–31]

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der European Society of Cardiology (ESC) empfehlen folgendes Vorgehen im Rahmen der Diagnostik hinsichtlich der Detektion eines Eisenmangels:[9, 26]

Leitlinien-Empfehlung HI von DGK und ESC[9, 26]

Alle HI-Patienten mittels komplettem Blutbild, der Serumferritinkonzentration und der Transferrinsättigung (TSAT) auf das Vorliegen eines Eisenmangels und/oder einer Anämie screenen.

Im Gegensatz zu etablierten Grenzwerten bei „gesunden" Individuen ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein Eisenmangel entweder als eine Serumferritinkonzentration < 100 µg/l (0,22 nmol/l) oder als Serumferritinkonzentration von 100 bis 299 µg/l (0,22 bis 0,67 nmol/l) bei einer Transferrinsättigung < 20 % definiert.[9, 26]

MERKE: Für einen Eisenmangel im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz gelten andere Grenzwerte:

- Serumferritinkonzentration < 100 µg/l (0,22 nmol/l) **oder**
- Serumferritinkonzentration 100–299 µg/l (0,22–0,67 nmol/l) bei einer Transferrinsättigung (TSAT) < 20 %

Therapeutisch empfehlen die Experten im letzten Update der ESC-Leitlinien:[32]

- eine intravenöse Eisensubstitution bei symptomatischen Patienten mit HFrEF (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion) oder HFmrEF (Herzinsuffizienz mit mild reduzierter Ejektionsfraktion) und Eisenmangel, um die HI-Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern
- eine intravenöse Eisensubstitution mit Eisen-Carboxymaltose oder Eisen-Derisomaltose sollte bei symptomatischen Patienten mit HFrEF oder HFmrEF und Eisenmangel in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer HI-Hospitalisierung zu verringern.

Zweiwertige orale Eisensalze zur Eisensubstitution bei Herzinsuffizienz werden in den Leitlinien nicht empfohlen, weil sie sich aufgrund mangelnder Resorption als nicht wirksam erweisen konnten.[9, 33] Lediglich für dreiwertiges orales Eisen zeigen erste Ergebnisse einer Studie (ORION-PH) an einer kleinen Patientenpopulation mit pulmonaler Hypertonie und Eisenmangelanämie einen positiven Effekt auf die rechtsventrikuläre Funktion und die körperliche Leistungsfähigkeit.[34] Ob moderne, besser resorbierbare Eisenpräparate (wie Eisen-III-Maltol) eine Option bei Patienten mit HI sein könnten, wird derzeit in klinischen Studien[35] untersucht.

Obwohl die Auswirkungen eines Eisenmangels und die positiven Effekte einer (intravenösen) Substitutionstherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz bekannt sind und Diagnose- sowie Therapieempfehlungen existieren, werden diese Aspekte in der Praxis allzu oft vernachlässigt. Studienergebnissen zufolge wird nur bei etwa einem Viertel der HI-Patienten ein Eisenmangel-Screening durchgeführt und nur einer von fünf HI-Patienten mit Eisenmangel entsprechend therapiert.[36]

Prof. Dr. Tibor Kempf, leitender Oberarzt der Klinik für Kardiologie und Angiologie an der Medizinischen Hochschule Hannover:
„Ein Eisenmangel bei HI verschlechtert die eingeschränkte Leistungsfähigkeit und den Verlauf der Erkrankung. Daher gilt es, einen Eisenmangel zu diagnostizieren und mit intravenöser Eisengabe/intravenösen Eisengaben zu behandeln, um die Lebensqualität zu verbessern und HI-Hospitalisationen zu verhindern."

Julian Duncker, Facharzt für Allgemeinmedizin, Biebertal:
„Die Diagnostik kann z. B. im Rahmen eines Disease-Management-Programms (DMP), das aufgrund einer koronaren Herzkrankheit (KHK) durchgeführt wird, erfolgen – mittels Screenings in Form eines kleinen Blutbildes und entsprechender Eisenstoffwechselparameter."

Dr. Iris Günther, internistische Gemeinschaftspraxis Griesheim:
„Aufgrund oftmals mangelnder Ressourcen kann im hausärztlichen Setting leider nicht bei jedem betroffenen HI-Patienten eine i.v. Eisentherapie durchgeführt werden. Hier könnten Netzwerke oder Kooperationen etabliert werden, um die intravenöse Eisensupplementation anzubieten."

EISENMANGEL BEI PATIENTEN MIT CHRONISCH-ENTZÜNDLICHER DARMERKRANKUNG

Im Fachbereich der Gastroenterologie tritt ein Eisenmangel besonders häufig im Zusammenhang mit gastrointestinalen Blutungen auf. Sie sind bei der Mehrheit der Männer und Frauen nach der Menopause die Ursache einer Eisenmangelanämie.[37] Ursprung sind z. B. Divertikel, Polypen oder Karzinome.[38]

Ebenso kann ein Eisenmangel im Rahmen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) auftreten und hier leicht übersehen werden.[39] Zwischen 13 und 90 % der CED-Patienten – abhängig von der Studienpopulation (z. B. stationäre oder ambulante Patienten, Akutphase oder Remission, Schweregrad der Erkrankung) – leiden unter Eisenmangel.[39]

Die Hauptursachen für Eisenmangel bei CED sind v. a. die chronische Entzündung, aber auch eine gestörte Eisenresorption im Magen-Darm-Trakt, Darmresektionen, krankheitsbedingte Malnutrition und teilweise Blutverlust.[39, 40]

Eisenmangelanämie gilt als eine der häufigsten Komplikationen bei CED. Allerdings werden

über 50 % der Patienten, bei denen eine Eisenmangelanämie diagnostiziert wird, nicht behandelt.[39,41] Eisenmangel und die Auswirkungen einer Anämie führen bei CED-Patienten zu einer erheblichen, aber oft durch die Grundkrankheit noch verstärkten Beeinträchtigung der Lebensqualität – am meisten in der Akutphase, aber auch in der Remission.[42] Beeinträchtigt werden verschiedene Aspekte wie körperliche, emotionale und kognitive Funktionen, die Arbeitsfähigkeit, Krankenhausaufenthalte und Gesundheitskosten.[10] Chronische Müdigkeit, die mit Eisenmangelanämie einhergeht, gilt als Hauptursache für die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei anämischen CED-Patienten, und zwar in gleichem Maße wie andere Symptome der Grunderkrankung (z. B. Bauchschmerzen und Durchfall).[39,43]

WICHTIG: Die Symptome des Eisenmangels können die Lebensqualität von CED-Patienten ebenso stark einschränken wie die CED-typischen Krankheitssymptome Bauchschmerzen und Durchfall.

Eine Anämie bei CED ist daher nicht nur ein Laborparameter, sondern eine Komplikation bzw. Komorbidität, die angemessene diagnostische und therapeutische Ansätze erfordert.[10,44]

Die Empfehlungen der europäischen Organisation für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation) in diagnostischer Hinsicht sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.[10]

In der ECCO-Leitlinie werden auch Empfehlungen zur Prävention der Eisenmangelanämie ausgesprochen **(Tabelle 3).**[10]

Therapeutisch empfiehlt die ECCO eine Eisensubstitution bei allen CED-Patienten mit einer Eisenmangelanämie. Ziel ist die Normalisierung von Hb-Wert und Eisenspeichern.[10] Die konkreten Empfehlungen diesbezüglich sind in **Tabelle 4** angeführt.[10]

Sogar eine präventive Eisensubstitution wird empfohlen, um den Hb-Wert und das Serumferritin im Normbereich zu halten, da eine erneute Entgleisung schnell und häufig vorkommen kann.[10] Diese präventive Substitution sollte initiiert werden, sobald das Serumferritin unter einen Wert von 100 µg/l (0,225 nmol/l) oder der Hb-Wert je nach Geschlecht unter 12 oder 13 g/dl (7,4 oder 8,1 mmol/l) absinkt.[10]

Weiterführende Informationen finden Sie in der ausführlichen Leitlinie der ECCO.[10]

Tabelle 2: Wichtige Leitlinien-Empfehlung der ECCO zur Diagnostik von Eisenmangel/-anämie[10]

- Anämie:
  Alle Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung sollten auf das Vorhandensein einer Anämie untersucht werden.

Für das Laborscreening sollten verwendet werden:
  - vollständiges Blutbild
  - Serumferritin
  - C-reaktives Protein (CRP)

- Screeningintervalle:
  - alle 6 bis 12 Monate bei Patienten in Remission oder mit leichter Erkrankung
  - alle 3 Monate bei ambulanten Patienten mit aktiver Erkrankung

- Eisenmangel:
  Die diagnostischen Kriterien für Eisenmangel hängen vom Grad der Entzündung ab:
  - Serumferritin < 30 µg/l (0,067 nmol/l) ist ein geeignetes Kriterium bei Patienten ohne klinische, endoskopische oder biochemische Hinweise auf eine aktive Erkrankung
  - Serumferritin bis zu 100 µg/l (0,225 nmol/l) ist bei Vorliegen einer Entzündung immer noch mit Eisenmangel vereinbar

Tabelle 3: Wichtige Leitlinien-Empfehlung der ECCO zur Prävention von Eisenmangel/-anämie[10]

- Nach der Korrektur einer Eisenmangelanämie sollten CED-Patienten alle 3 Monate auf einen erneuten Eisenmangel hin untersucht werden, danach alle 6 bis 12 Monate.

- Das erneute Auftreten einer Anämie kann auf eine anhaltende Aktivität der Darmerkrankung hindeuten, selbst wenn eine klinische Remission vorliegt und die Entzündungsparameter (z. B. CRP) normal sind.

Tabelle 4: **Wichtige Leitlinien-Empfehlung der ECCO zur Therapie von Eisenmangel/-anämie**[10]	
• Bei Patienten mit klinisch aktiver CED, mit einer Unverträglichkeit einer früheren oralen Therapie, mit einem Hb-Wert < 10 g/dl (6,2 mmol/l) und bei Patienten, die eine Erythropoese-stimulierende Therapie benötigen, sollte intravenöses Eisen als First-Line-Therapie angewendet werden.	• Orales Eisen ist bei Patienten mit CED wirksam und kann bei leichter Anämie, klinisch inaktiver Krankheit und guter Verträglichkeit eingesetzt werden.

Prof. Dr. Jürgen Gschossmann, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin am Klinikum Forchheim – Fränkische Schweiz:
„Patienten mit abdominellen Beschwerden und Abgeschlagenheit stets auf Eisenmangel (-anämie) mituntersuchen."

Umgekehrt aber auch:

Prof. Dr. Helmut Neumann, ärztlicher Leiter GastroZentrum Lippe, Bad Salzuflen:
„Hinter jeder unklaren Eisenmangelanämie, gerade auch bei jüngeren Patienten, kann sich ein ernstes gastroenterologisches Krankheitsbild verstecken. Eine weiterführende endoskopische Diagnostik sollte somit unbedingt durchgeführt werden."

EISENMANGEL BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER, NICHT DIALYSEPFLICHTIGER NIERENERKRANKUNG

In der Nephrologie gehören Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) zu denjenigen, bei denen ein Eisenmangel/eine Eisenmangelanämie besonders häufig auftritt. Die Prävalenz wird stadienabhängig mit 24 bis 85 % angegeben und steigt mit Fortschreiten der Erkrankung an.[39]

Anämie bei CKD ist in erster Linie auf eine verminderte Produktion von Erythropoetin in der Niere und in zweiter Linie auf eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten zurückzuführen.[45] In späten Stadien der Niereninsuffizienz tragen auch Urämietoxine zur Anämie bei.[46] Außerdem können eine verringerte Eisenabsorption im Magen-Darm-Trakt, Mangelernährung und Blutverlust Gründe dafür sein.[39] Ebenso wird die Eisenverwertung und damit der Eisenbedarf durch die Applikation von Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) oder neuerdings auch von HIF-Stabilisatoren gefördert.[47]

Anämie bei CKD beeinträchtigt die Lebensqualität Betroffener erheblich. Dies wird durch Daten gestützt, die zeigen, dass eine Anhebung des Hb-Spiegels (sofern ohne ESA- oder HIF-Stabilisatortherapie erreichbar) mit signifikanten Verbesserungen der körperlichen Funktion einhergeht.[39,48] Zusätzlich hat eine Anämie Einfluss auf die Morbidität und die Mortalität von CKD-Patienten und wird häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht.[39,49]

Umso nachvollziehbarer, dass nationale und internationale Leitlinien (z. B. der KDIGO [Kidney Disease: Improving Global Outcomes] und der DEGAM [Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin]) eine ganze Reihe von Empfehlungen hinsichtlich Diagnose und Therapie von Eisenmangel/-anämie bei CKD-Patienten aussprechen.[11,50]

In einem Positionspapier hat die European-Renal-Best-Practice-(ERBP-)Gruppe unter Berücksichtigung der KDIGO-Leitlinien Vorschläge für das Vorgehen vor allem im praktischen Alltag publiziert, die sich für Europa bewährt haben und daher im Folgenden aufgeführt sind.[51]

Hinsichtlich der Diagnostik schlägt die ERBP-Gruppe vor:[51]

Empfehlung zur Diagnostik (ERBP)[51]

Die Diagnose einer Anämie sollte gestellt und weitere Untersuchungen sollten durchgeführt werden, wenn

- die Hb-Konzentration < 13,5 g/dl (8,4 mmol/l) bei erwachsenen Männern bzw. < 13,2 g/dl (8,2 mmol/l) bei Männern > 70 Jahre beträgt
- die Hb-Konzentration < 12,0 g/dl (7,4 mmol/l) bei erwachsenen Frauen aller Altersgruppen liegt

In der Praxis hat es sich bewährt, nicht nur Werte, sondern auch klinische Zeichen des Eisenmangels zu berücksichtigen und dahingehend gegebenenfalls den Eisenstatus schon früher zu bestimmen.

In Bezug auf eine Eisenmangeltherapie bei CKD-Patienten merkt die KDIGO-Leitlinie an, dass eine Korrektur des Eisenmangels durch orale oder intravenöse Eisensubstitution den Schweregrad der Anämie verringern kann.[11] Außerdem sei ein unbehandelter Eisenmangel eine wichtige Ursache für das schlechte Ansprechen auf eine ESA-Behandlung.[11] Daher sei es wichtig, Eisenmangel bei CKD zu diagnostizieren und zu behandeln, denn eine damit verbundene Anämie kann so vergleichsweise unkompliziert behoben werden.[11]

Therapeutisch schlägt die ERBP-Gruppe bei nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten das in **Tabelle 5** angeführte Vorgehen vor.[51]

Die KDIGO empfiehlt außerdem eine regelmäßige Evaluation des Eisenstatus (TSAT und Ferritin). Dieser soll während einer ESA-Therapie mindestens alle 3 Monate und zu Beginn einer ESA-Therapie bzw. bei Steigerung der Dosis, bei Blutverlust, bei der Überwachung des Ansprechens nach einer Eiseninfusion und in anderen Fällen, in denen die Eisenspeicher erschöpft sein könnten, auch häufiger kontrolliert werden.[11] Neuere Studien belegen die potenziell gute Wirksamkeit einer oralen Eisensubstitution bei der Mehrzahl der CKD-Patienten,[52] was in den aktualisierten Leitlinien sicher Berücksichtigung finden wird.

Weiterführende Informationen finden Sie im ausführlichen Positionspapier der ERBP-Gruppe.[51]

Tabelle 5: **Wichtige Empfehlungen zur Eisentherapie bei ND-CKD-Patienten (ERBP)**[51]

Bei erwachsenen CKD-Patienten mit Anämie, die keine Eisen- oder ESA-Therapie erhalten, sollte der Versuch einer Eisentherapie (entweder intravenös oder, wenn verträglich, oral als erster Schritt bei ND-CKD-Patienten) unternommen werden, wenn:	• ein absoluter Eisenmangel vorliegt (TSAT < 20 % und Serumferritin < 100 µg/l (0,225 nmol/l ODER • eine Erhöhung der Hb-Konzentration ohne Beginn einer ESA-Therapie erwünscht ist und • der TSAT < 25 % und das Serumferritin < 200 µg/l (0,449 nmol/l) beträgt Nach einer Eisenbehandlung sollten der TSAT-Grenzwert von 30 % und ein Serumferritin von 500 µg/l (1,124 nmol/l) nicht gewollt überschritten werden.
Bei erwachsenen ND-CKD-Patienten unter ESA-Therapie, die keine Eisensupplementation erhalten, sollte im ersten Schritt – wenn sie vertragen wird – mit einer oralen Eisentherapie begonnen werden, wenn:	• eine Erhöhung der Hb-Konzentration oder eine Verringerung der ESA-Dosis gewünscht wird und TSAT < 30 % und Serumferritin < 300 µg/l (0,674 nmol/l) beträgt

ND = nicht dialysepflichtig

Prof. Dr. Frank Strutz, Nierenzentrum Wiesbaden:
„Auch bei CKD-Patienten ist eine orale Eisenersatztherapie oft möglich, sofern keine ausgeprägte Anämie vorliegt."

EISENMANGEL BEI GYNÄKOLOGISCHEN UND GEBURTSHILFLICHEN PATIENTINNEN

In der Gynäkologie sind Eisenmangel und Eisenmangelanämie besonders weit verbreitet, denn Frauen sind von Natur aus deutlich häufiger betroffen als Männer. Bei Frauen mit regelmäßiger Menstruation liegt die Prävalenz des Eisenmangels etwa 10-mal höher als bei Männern im gleichen Alter.[53] Dabei nimmt die Anämiehäufigkeit mit zunehmendem menstruellen Blutverlust deutlich zu. So beträgt die Prävalenz einer Anämie bei menstruellem Blutverlust von 61 bis 80 ml pro Zyklus 10,3 % und steigt auf bis zu 50 % bei einem menstruellen Blutverlust zwischen 151 und 240 ml an.[53]

Demnach zählen zu den gynäkologischen Ursachen für Eisenmangel starke oder verlängerte Menstruati-

onsblutungen (Hypermenorrhö oder Menorrhagie) oder auch Zwischenblutungen (Metrorrhagie). Außerdem können gynäkologische Blutungen durch eine Adenomyose, Uterusmyome oder eine Endometriumhyperplasie Gründe für eine z. T. erhebliche Eisenmangelanämie sein.[53] Ebenso sind Patientinnen mit Tumorerkrankungen wie dem Mammakarzinom häufig von einer Anämie betroffen, die sowohl durch die Tumorerkrankung selbst als auch durch die Chemo- oder Radiotherapie verursacht sein kann.[54]

Durch den in der Schwangerschaft erhöhten Eisenbedarf leiden auch werdende Mütter besonders häufig unter Eisenmangel/-anämie. Die Prävalenz wird auf 30 bis 50 % geschätzt.[53]

In der Schwangerschaft ist der tägliche Eisenbedarf mit ca. 30 mg etwa doppelt so hoch wie bei nicht schwangeren Frauen zwischen 19 und 50 Jahren.[55] Dies ist bedingt durch den Bedarf des Fetus und der Plazenta, die erhöhte Erythrozytenproduktion sowie durch den Blutverlust während der Geburt.[2] Der Eisenbedarf ist während des Schwangerschaftsverlaufs nicht einheitlich, sondern steigt kontinuierlich an.[2]

In der Geburtshilfe zählt die Anämie zu den häufigsten maternalen Komorbiditäten.[19] Unbehandelt kann eine Anämie in der Schwangerschaft zu einer Zunahme von schwerwiegenden Komplikationen führen. Abhängig vom Schweregrad stellt eine Anämie einen bedeutenden Risikofaktor in Bezug auf die mütterliche und fetale Morbidität und Mortalität dar (siehe **Tabelle 6**).[19]

Kommt es vor der Geburt zu einer schweren Anämie, steigt die maternale Mortalität auf das Doppelte.[19]

CAVE: Eine Anämie während der Schwangerschaft hat je nach Schweregrad einen erheblichen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität von Mutter und Kind.

Dementsprechend wird auch vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft das Vorliegen einer Anämie (in diesem Fall wird ein Grenzwert von < 10 g/dl [6,2 mmol/l] angegeben) als ein erhöhtes Risiko für Leben und Gesundheit von Mutter und Kind angegeben und ein erhöhter Überwachungsbedarf postuliert.[56]

Aus den Risiken ergibt sich, dass sich eine effiziente Therapie einer Anämie nach entsprechender Diagnostik positiv auf das mütterliche und fetale Outcome auswirkt. Deshalb sollten alle Schwangeren zu Beginn der Schwangerschaft z. B. darauf hingewiesen werden, sich ausgewogen mit möglichst eisenhaltigen Nahrungsmitteln zu ernähren.[19]

Außerdem wird bei allen Schwangeren zu Beginn der Schwangerschaft und zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche (SSW) neben dem Hämoglobinwert eine Bestimmung des Serumferritins empfohlen.[19]

Hinsichtlich des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens während der Schwangerschaft und post partum werden die in **Tabelle 7** zusammengefassten Empfehlungen ausgesprochen.[19]

Tabelle 6
Durch Eisenmangelanämie verursachte Risiken für Fetus und Mutter

Mögliche Folgen für den Fetus	Mögliche Folgen für die Mutter
• Risiko der Frühgeburt	• Erhöhtes Infektionsrisiko
• Intrauterine Wachstumsretardierung	• Erhöhtes Risiko einer Sectio
• Ungünstige Beeinflussung der Plazentaentwicklung	• Erhöhtes Risiko für eine postpartale Hämorrhagie
• Verminderter neonataler Eisenspeicher	• Erhöhte Rate für postpartale Anämie
	• Erhöhte Rate an Bluttransfusionen
	• Kardiovaskuläre Belastung
	• Anämiesymptome
	• Verlängerte Hospitalisationsdauer
	• Verminderte Milchproduktion im Wochenbett
	• Erhöhtes Risiko für eine postpartale Depression
	• Verminderte Eisenspeicher postpartal und in der Folgezeit

CAVE:[19]

- Während der Schwangerschaft gelten andere untere Referenzwerte für die Hämoglobinkonzentration:
  - 11,0 g/dl (6,8 mmol/l) im ersten und dritten Trimenon
  - 10,5 g/dl (6,5 mmol/l) im zweiten Trimenon
- Das Serumferritin kann als Akutphaseprotein im Rahmen von Entzündungsreaktionen „falsch normal" bis „falsch hoch" sein, da es ansteigt. Deshalb wird eine gleichzeitige Bestimmung des CRP-Wertes empfohlen. Sollte der Ferritinwert (entzündungsbedingt) nicht aussagekräftig sein, kann alternativ die Transferrinsättigung bestimmt werden.

Weiterführende Informationen finden Sie in der ausführlichen Leitlinie der SGGG (Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe).[19]

Tabelle 7: **Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie einer Eisenmangelanämie während der Schwangerschaft und post partum**

• „Eisenmangel in der Schwangerschaft ist häufig und kann mittels Screenings des Serumferritins im ersten Trimester diagnostiziert werden (Grenzwert < 30 µg/l bzw. 0,067 nmol/l). Regelmäßige Hb-Kontrollen sind empfohlen."[19]
• Laut Mutterschaftsrichtlinie sind Hb-Kontrollen ab Schwangerschaftsfeststellung alle 4 Wochen und besonders ab dem 6. Monat empfohlen.[56]
• „Bei Eisenmangel mit oder ohne Anämie sollte in der Schwangerschaft primär eine Therapie mit oralen Eisenpräparaten erfolgen. Bei schwerer Eisenmangelanämie, Unverträglichkeit von oralem Eisen, fehlendem Ansprechen auf orales Eisen oder bei klinischer Notwendigkeit der raschen und effizienten Anämiekorrektur sollte eine intravenöse Eisentherapie durchgeführt werden."[19]
• „Postpartal sollte bei leichter Eisenmangelanämie (Blutungsanämie) eine Therapie mit oralem Eisen und bei mittelschweren bis schweren Anämien (Hb < 9,5 g/dl bzw. 5,9 mmol/l) eine intravenöse Eisentherapie erfolgen."[19]
• „Es stehen verschiedene i.v. Eisenpräparate zur Verfügung, mit unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil und unterschiedlicher publizierter Erfahrung, die in Studien gewonnen wurde. Bei allen i.v. Eisenpräparaten ist erhöhte Vorsicht empfohlen."[19] (Siehe hierzu auch Kapitel Therapie)

Dr. Marcus Riemer, leitender Oberarzt, Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Universitätsklinikum Halle (Saale):
„Das Risiko für Aborte und Frühgeburten durch eine Anämie während der Schwangerschaft ist nicht zu unterschätzen. Deshalb sollte bereits bei Kinderwunsch in Abhängigkeit des Hämoglobin- und Ferritinwertes auf eine eisenreiche Ernährung hingewiesen sowie ggf. eine orale Eisensubstitution begonnen werden.
Achtung gilt bei Patientinnen aus dem Mittelmeerraum, bei denen differentialdiagnostisch bei vermeintlicher Anämie auch eine Thalassämie in Betracht kommen könnte. Bei Thalassämie sollte aufgrund der Gefahr einer sekundären Hämochromatose keine Eisensubstitution erfolgen. "

EISENMANGEL IN WEITEREN AUSGESUCHTEN FÄLLEN

Zusätzlich zu den bereits genannten Entitäten sei an dieser Stelle kurz auf einige zusätzlich relevante Gesundheitszustände hingewiesen, in denen Eisenmangel/-anämie häufig als Komorbidität auftritt:

- **Übergewicht/Metabolisches Syndrom**
  Übergewicht ist durch chronische, niedriggradige, systemische Entzündungen gekennzeichnet. Es kommt zur entzündungsassoziierten Erhöhung von Ferritin bei niedriger Transferrinsättigung.
  Diese sogenannte Metaflammation, also eine durch den Metabolismus ausgelöste Inflammation, kann die Hepcidin-Konzentration erhöhen und die Eisenverfügbarkeit verringern.[12]
- **Alkoholismus**
  Übermäßiger Alkoholkonsum hat zahlreiche negative Auswirkungen auf verschiedene Blutzellen und ihre Funktionen. So haben Alkoholiker häufig defekte Erythrozyten, die vorzeitig zerstört und abgebaut werden. Alkohol selbst ist z. B. myelotoxisch und kann die Erythrozytenproduktion verlangsamen.[12] Darüber hinaus werden Malnutrition und ein Mangel an Vitaminen und Mineralien mit Alkoholismus in Verbindung gebracht. Die Kombination dieser Faktoren kann bei Alkoholikern zu einer Anämie führen.[12]
- **Alter (Multimorbidität)**
  Im Alter ist ein Eisenmangel häufig multifaktoriell bedingt, z. B. durch Malnutrition, eine inadäquate Resorption (z. B. durch PPIs), okkulte Blutungen und diverse Medikamente (z. B. NSAR oder Antithrombotika).[57] Aufgrund der typischen Multimorbidität älterer Menschen kommen häufig andere Erkrankungen, die zu einer Anämie führen können, hinzu und erschweren die Diagnose eines Eisenmangels.[57]

Julian Duncker, Facharzt für Allgemeinmedizin, Biebertal:
„Die Behebung eines Eisenmangels kann aufgrund einer aus geriatrischen Gründen ohnehin bereits vorliegenden Polypharmakotherapie, des Versorgungsaufwandes (z. B. Hausbesuche) und mangelnder Therapieadhärenz erschwert sein."

THERAPIEOPTIONEN BEI EISENMANGEL/-ANÄMIE

Eisen sollte nach Möglichkeit oral substituiert werden. Bei der Berechnung des Bedarfs ist zu beachten, dass nur 5 bis 10 % der verabreichten Dosis aufgenommen werden. Es stehen zahlreiche Präparate in unterschiedlichen Dosierungen und Formulierungen zur Verfügung. Zum Therapiestart werden zweiwertige Eisenpräparate empfohlen, die als Salze vorliegen (Sulfat, Gluconat, Chlorid oder Fumarat).[2] Hauptproblem bei der Verwendung von Eisensalzen zur Eisentherapie sind gastrointestinale Nebenwirkungen.[2,15] Sie schränken die Adhärenz ein und führen häufig zum Abbruch der Therapie.[15]

Mittlerweile stehen in diesen Fällen dreiwertige oral zu verabreichende Eisenpräparate zur Verfügung: Eisen-III-Maltol, Eisen-III-Polymaltose und Eisen-III-Pyrophosphat. Diese Eisen-III-Formulierungen weisen im Vergleich zu herkömmlichen Eisen-II-Salzen eine verbesserte Resorption auf.[58] Eine verbesserte Verträglichkeit konnte bisher nur für Eisen-III-Maltol nachgewiesen werden.[58]

Um die Verträglichkeit zu erhöhen bzw. die Eisenaufnahme zu optimieren, kann die Gabe der oralen Therapie einmal täglich, z. B. vor dem Schlafengehen oder mit den Mahlzeiten, sowie eine Substitution an alternierenden Tagen erwogen werden.[2]

Eine erfolgreiche Substitution kann anhand eines Hb-Anstiegs um 1 bis 2 g/dl (0,6 bis 1,2 mmol/l) in 4 Wochen detektiert werden.[2] Bis zur Normalisierung des Hämoglobinwertes sollten weitere Kontrollen alle 4 Wochen erfolgen.[2] Um die Eisenspeicher ausreichend aufzufüllen, wird eine Fortsetzung der oralen Eisentherapie für mindestens 3 Monate nach Korrektur einer Anämie empfohlen.[2]

In der Praxis werden bei Schwangeren die Hb-Werte oft schon nach 2 Wochen kontrolliert. Unter bestimmten Bedingungen kann auch bereits eine Aufrechterhaltung des Hb-Wertes als Zielparameter angestrebt werden.

Neben der oralen Medikation stehen verschiedene intravenöse Präparate zur Eisensubstitution zur Verfügung (z. B. Eisen-III-Gluconat-Komplex, Eisen-III-Hydroxid-Saccharose-Komplex, Eisencarboxymaltose, Eisen-III-Derisomaltose). Diese sollen angewendet werden, wenn:[2]

- zwei verschiedene orale Eisenpräparate nicht vertragen wurden
- eine Eisenresorptionsstörung vorliegt
- eine orale Medikation nicht ausreicht oder nicht toleriert wird
- ein Tumorleiden vorliegt (insbesondere dann, wenn Erythropoese-stimulierende Substanzen eingenommen werden)

Neuere Formulierungen wie Eisencarboxymaltose und Eisen-III-Derisomaltose erlauben dank ihrer hohen Stabilität eine Applikation größerer Einzeldosen, sodass in der Regel die Korrektur eines Eisenmangels in einer einzigen Sitzung möglich ist.[2] Sie weisen zudem ein gutes Sicherheitsprofil auf.[2]

Allerdings kann es zu allergischen und anaphylaktoiden Reaktionen kommen.[2] Bei zu schneller intravenöser Applikation können alle Eisenpräparate die Transferrin-Bindungskapazität überfordern und durch das freie, ungebundene Eisen eine Flush-Symptomatik hervorrufen.[2]

Deshalb sollen bei der Anwendung intravenöser Eisenpräparate verschiedene Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Dazu gehören:[2]

- die vorschriftsmäßige Anwendung entsprechend der Gebrauchs-/Fachinformation
- eine unverzügliche Verfügbarkeit von einer in der Erkennung und Behandlung anaphylaktoider Reaktionen geschulten Fachkraft
- Sicherstellung einer kardiopulmonalen Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung
- Überwachung der Patienten während der Infusion und einer Nachbeobachtungszeit von 30 Minuten

Dr. Stefanie Howaldt, MVZ für Immunologie in Hamburg:
„Wenn eine schwere Anämie vorliegt und orale neue Eisenpräparate voraussichtlich nicht ausreichen, ist eine intravenöse Eisensubstitution auch im ambulanten Bereich gut durchführbar – zumal die neuen i.v. Eisenpräparate nicht mehr dieses hohe Risikoprofil haben."

Prof. Dr. Jürgen Gschossmann, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin am Klinikum Forchheim – Fränkische Schweiz:
„Das große Plus von oralen Eisen-III-Präparaten ist ihre neue Galenik. Ihr ist es zu verdanken, dass die GI-UAWs nicht mehr im Vordergrund stehen."

HINWEISE ZUR VERORDNUNG VON EISENPRÄPARATEN IN DER PRAXIS

In der Therapie des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie sind neben medizinischen auch wirtschaftliche Aspekte bei der Wahl des Arzneimittels zu beachten.

Orale Eisen-II-Präparate stellen eine günstige Möglichkeit der Eisensubstitution dar und sollen aus wirtschaftlichen Gründen bevorzugt werden.[59] Allerdings sind orale Eisen-II-Monopräparate in der Regel nicht erstattungsfähig. Entsprechend Anlage 1 Nr. 17 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL, OTC-Übersicht) sind zweiwertige Eisenverbindungen nur zur Behandlung einer gesicherten Eisenmangelanämie (entspricht z. B. ICD-10 D50.8G) zu Lasten der GKV verordnungsfähig.[60] So müssen Patienten unter Umständen selbst für diese Therapiekosten aufkommen.

Es gibt nicht verschreibungspflichtige und verschreibungspflichtige orale Eisen-III-Präparate. Erstattungsfähig sind apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Eisen-III-Präparate nur für Kinder bis zum vollendeten 12. und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr.[59] Verschreibungspflichtige orale Eisen-III-Präparate (Eisen-III-Maltol) können unter Beachtung der allgemeinen Wirtschaftlichkeit dann verordnet werden, wenn eine medizinische Notwendigkeit besteht und apothekenpflichtige Eisen-II-Präparate nicht ausreichend wirksam sind oder nicht vertragen werden.[59] Diesbezüglich ist eine Dokumentation im Praxisverwaltungssystem zu empfehlen.

Laut z. B. der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein sollen intravenöse Eisenpräparate nur eingesetzt werden, wenn mindestens zwei orale Präparate im Vorfeld nicht vertragen wurden oder eine orale Substitution nicht erfolgreich war.[59] Eine primäre parenterale Eisengabe kann bei schweren und nicht behandelbaren Resorptionsstörungen eingesetzt werden.[59]

ERINNERUNG: Bei der intravenösen Eisenverabreichung sollen verschiedene Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden.[2]

Neuere Formulierungen weisen ein höheres Sicherheitsprofil auf.[2]

Entsprechend den Vorgaben zu einer Behandlung mit z. B. Eisen-III- oder parenteralen Präparaten ist es wichtig, vorherige Therapieansätze (insbesondere mit zweiwertigen oralen Präparaten) zu dokumentieren bzw. deren Dokumentation zu überprüfen. Dies hilft, Doppelverordnungen zu vermeiden.

Julian Duncker, Facharzt für Allgemeinmedizin, Biebertal:
„Bei der Übernahme eines Patienten aus einer ambulanten oder stationären Versorgung sollte zur Dokumentation immer auf eine vorangegangene orale Therapie mit zweiwertigen Eisenpräparaten überprüft werden bzw. der Patient dahingehend entsprechend befragt werden.
Bei Erwägung einer intravenösen Eisensubstitution sind auch die Kosten zu bedenken, die durch die Präparate, aber auch die Verbrauchsmaterialien und das benötigte Personal anfallen."

CONTRIBUTOR STATEMENT

Alle Autoren trugen im gleichen Maß an der Erstellung des Artikels mit einem fachspezifischen Fokus wie nachfolgend beschrieben bei.
Julian Duncker, Iris Günther und Josefine Riedel beurteilten die Inhalte aus hausärztlicher Sicht.
Jürgen Gschossmann, Stefanie Howaldt und Helmut Neumann haben maßgeblich zur inhaltlichen Ausgestaltung des Abschnittes „Eisenmangel bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung" beigetragen.
Tibor Kempf hat maßgeblich zur inhaltlichen Ausgestaltung des Abschnittes „Eisenmangel bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI)" beigetragen.
Marcus Riemer hat maßgeblich zur inhaltlichen Ausgestaltung des Abschnittes „Eisenmangel bei gynäkologischen und geburtshilflichen Patientinnen" beigetragen.
Frank Strutz hat maßgeblich zur inhaltlichen Ausgestaltung des Abschnittes „Eisenmangel bei Patienten mit chronischer, nicht dialysepflichtiger Nierenerkrankung" beigetragen.

DANKSAGUNG

Die Autoren danken der Firma Norgine, die durch die Planung und Durchführung eines interdisziplinären Experten-Meetings die Plattform für die Erstellung des Artikels bereitet hat.

Referenzen

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005.Public Health Nutr 2009;12(4):444–454
2. Hastka J, Metzgeroth G, Gattermann N. Onkopedia-Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Stand Juli 2022
3. Shah Y, Patel D, Khan N. Iron deficiency anemia in IBD: an overlooked comorbidity. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2021 Jul; 15(7):771–781
4. Bohlius J, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. Blood Adv 2019 Apr 23;3(8):1197–1210
5. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. ESC Heart Fail 2020 Oct;7(5):2007–2011
6. Means RT. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. Nutrients 2020;12(2):447
7. Kempf T, et al. Eisen und Digitalis bei Herzinsuffizienz. Aktuelle Kardiologie 2021;10(4):302–309
8. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. Curr Med Res Opin 2004;20(9):1501–1510
9. McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2021:42:3599–3726
10. Dignass AU, et al. ECCO Guideline/Consensus Paper. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. Journal of Crohn's and Colitis 2015;9(3):211–222
11. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements 2012;2:279–335
12. Abbaspour N, et al. Review on iron and its importance for human health. J Res Med Sci 2014;19:164–174
13. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. Int J Biochem Cell Biol 2001;33:940–59
14. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. Mol Aspects Med 2001;2:1–87
15. Pasricha SR, et al. Iron deficiency. Lancet 2021;397:233–248
16. Lopez A, et al. Iron deficiency anaemia. Lancet 2016;387: 907–916
17. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)
18. Gattermann N, et al. Abklärung von Eisenmangel und Eisenüberladung. Dtsch Arztbl Int 2021;118:847–856
19. Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal. Expertenbrief No 77. https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/77_Diagnostik_und_Therapie_der_Eisenmangelanaemie_22-11-2022.pdf. Abgerufen am 08.03.2024
20. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015;2015:8-13
21. Mansour D, et al. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. Adv Ther 2021;38:201–225
22. Rocha BML, et al. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. J Am Coll Cardiol 2018;71(7):782–793
23. Magrì D, et al. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure.

Clincal and Prognostic Role. Heart Failure Clin 2019;15:359–369

24. Alnuwaysir RIS, et al. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. J Clin Med 2022;11:25

25. Zhang H et al. Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2019;1865(7):1925–1937

26. ESC Pocket Guidelines. European Society of Cardiology (ESC). Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Akute und chronische Herzinsuffizienz. Version 2021

27. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019 [cited: 2023-06-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000482

28. Anker SD, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. N Eng J Med 2009;361:2436–2448

29. Ponikowski P, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015;36(11):657–668

30. Ponikowski P, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicenter, double-blind, randomized, controlled trial. Lancet 2020;396(10266):1895–1904

31. Kalra PR, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet 2022;400:2199–2209

32. McDonagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2023;Oct 1;44(37):3627–3639

33. Lewis GD, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. JAMA 2017;317:1958–1966

34. Olsson KM, et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. Eur Respir J 2020;56(5):2000616

35. Bauersachs J, et al. ORal IrON Supplementation With Ferric Maltol in Treating Iron Deficiency and Anaemia in Patients With Heart Failure (ORION-HF). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05697211

36. Becher PM, et al. Phenotypic heart failure patients for iron deficiency and use of intravenous iron therapy: data from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail 2021;23:1844–1854

37. El-Halabi MM, et al. Under-diagnosing and under-treating iron deficiency in hospitalized patients with gastrointestinal bleeding. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016;7(1):139–144

38. Riemann JF, et al. Gastroenterologie in Klinik und Praxis. Band 1: Intestinum. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart 2008, S. 82

39. Cappellini MD, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol 2017;92:1068–1078

40. Kucharzik T, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1). AWMF-Registriernummer: 021-009. Februar 2023

41. Ott C, et al. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. Gastroenterol Res Pract 2012;2012:595970

42. Gordon M, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease (Review). Cochrane Database Syst Rev 2021;1(1):CD013529

43. Gasche C, et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel disease. Gut 2004;53:11–1197

44. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2008;103(5):1299–1307

45. Tsagalis G. Renal anemia: a nephrologist's view. Hippokratia 2011;15:39–43

46. Hamza E, et al. Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease: A Review. Cells 2020;9(9):2039

47. Kaplan J, et al. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. Int J Mol Sci 2018;19(2):389

48. Finkelstein FO, et al. Health-related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(1):33–38

49. Thorp ML, et al. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. Nephrology 2009;14:240–246

50. Weckmann G, Chenot JF, Stracke S. S3-Leitlinie DEGAM. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. AWMF-Register-Nr. 053–048. Stand 2019

51. Locatelli F, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant 2013;28:1346–1359

52. Macdougall IC, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29:2075–2084

53. Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017 Dec 8;2017(1):152–159

54. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernummer 032-045OL. Version 4. August 2019

55. Ruisinger P, Kainer F. Eisenmangelanämie in Schwangerschaft und Wochenbett. Die Hebamme 2017;30:20–26

56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Geburt („Mutterschafts-Richtlinie"). Stand 19. Dezember 2023: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3335/Mu-RL_2023-09-28_iK-2023-12-19.pdf Abgerufen am 08.03.2024

57. Busti F, et al. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. Front Pharmacol 2014;5:83

58. Farrag K, et al. Neue Optionen der oralen Eisensubstitution. Arzneimitteltherapie 2019;37:105–112

59. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, Verordnung von Eisenpräparaten zu Lasten der GKV: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/newsletter/VIN/VIN_02_2022.pdf Abgerufen am 08.03.2024

60. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 15.04.2021

IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e. V., Lazarettgasse 19/OG 4, A-1090 Wien. www.update.europe.at; E-Mail: office@update.europe.at. Redaktionsanschrift: Update Europe – Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Lazarettgasse 19/OG 4, A-1090 Wien. Redaktion und Lektorat: Update Europe – Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH. Für den Inhalt verantwortlich: Julian Duncker, Prof. Dr. Jürgen Gschossmann, Dr. Iris Günther, Dr. Stefanie Howaldt, Prof. Dr. Tibor Kempf, Prof. Dr. Helmut Neumann, Dr. Josefine Riedel, Dr. Marcus Riemer, Prof. Dr. Frank Strutz. Auflage: 1.000 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto. Nr. 221-0517/82. *Copyright 2024 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e. V. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e. V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.* *Die vorliegende Publikation wurde mit freundlicher Unterstützung der Fa. Norgine GmbH erstellt.*

Eisenmangel als mögliche Komorbidität – ein komprimierter Überblick

Patient mit einer der folgenden Grunderkrankungen/einem der folgenden Gesundheitszustände kommt in die Praxis:

WER?

Herzinsuffizienz (HI)

Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED)

Chronische, nicht-dialysepflichtige Nierenerkrankung (CKD)

Schwangere

Bei diesen Patienten führt Eisenmangel/-anämie zu:

WARUM?

- reduzierter Leistungsfähigkeit und Lebensqualität[22, 24]
- erhöhter Letalität und Hospitalisierung[22, 24]

Beeinträchtigung z. B. der

- Lebensqualität[10, 42]
- Arbeitsfähigkeit[10]
- Krankenhausaufenthalte[10]
- Gesundheitskosten[10]

z. B. Beeinträchtigung von[39]

- Lebensqualität
- Morbidität
- Mortalität

Risikoerhöhung für z. B. Frühgeburt und postpartale Hämorrhagien[19]

Deshalb **IMMER** Eisenstoffwechsel (BB, Serumferritin, TSAT, CRP) im Blick behalten

Je nach Grundkrankheit bzw. Gesundheitszustand können andere Grenzwerte relevant sein:

WANN?

- Serumferritin < 100 µg/l (0,225 nmol/l)[9, 26] oder
- Serumferritin 100–299 µg/l (0,225–0,672 nmol/l) bei Transferritin-Sättigung (TSAT) < 20 %[9, 26]

- Serumferritin < 30 µg/l (0,067 nmol/l) bei inaktiver Erkrankung[10]
- Serumferritin bis zu 100 µg/l (0,225 nmol/l) bei vorliegender Entzündung[10]

- TSAT < 20 % und Serumferritin < 100 µg/l (0,225 nmol/l)[51] oder
- TSAT < 25 % und Serumferritin < 200 µg/l (0,449 nmol/l), sofern eine ESA-Therapie vermieden werden soll.[51]

- Serumferritin < 30 µg/l (0,067 nmol/l)[19]
- Hb-Grenzwert 1. + 3. Trimenon 11,0 g/dl (6,8 mmol/l); 2. Trimenon 10,5 g/dl (6,5 mmol/l)[19]

WIE?

i.v. Eisensubstitution bei symptomatischen Patienten mit Eisenmangel und[32]

- HI mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)
- HI mit mild reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF)

i.v. Eisen als First-Line-Therapie bei klinisch aktiver CED mit Hb-Wert < 10 g/dl (6,2 mmol/l)[10]

Orales Eisen bei leichter Anämie, klinisch inaktiver Krankheit und guter Verträglichkeit[10]

Versuch mit oralem (wenn verträglich) oder i. v. Eisen[51]

Primär orale Therapie[19]

i.v. Eisentherapie nur bei schwerer Eisenmangelanämie, Unverträglichkeit oder fehlendem Ansprechen auf orales Eisen, Notwendigkeit einer raschen Anämiekorrektur[19]