

## 4. Iron Academy

# Eisenmangel bei chronischen Erkrankungen

**Erstmals wurde dieser Anlass statt am Inselspital in Bern am Universitätsspital Zürich durchgeführt. Den Organisatoren ist es gelungen, ausgewiesene Experten aus dem In- und Ausland zu gewinnen. Die interaktive Veranstaltung, die sowohl Allgemein- und innere Mediziner, als auch Gynäkologen/Geburtshelfer, Gastroenterologen und Geriater ansprach, war denn auch ausgezeichnet besucht.**

### **Eisenmangel bei chronischen Erkrankungen – Diagnostik und Therapie**

**Prof. Dr. med. Rudolf P. Wüthrich**, Klinik für Nephrologie, USZ, gab einen Überblick über chronische Krankheiten, die mit einer Anämie einhergehen. Diese reichen von der durch Chemotherapie induzierten Anämie in der Onkologie über die chronische Nierenerkrankung mit und ohne Dialysebehandlung, die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bis zur chronischen Herzinsuffizienz. Aetiologisch ist bei der Entstehung dieser Anämie der Eisenmangel aber auch die chronische Entzündung von besonderer Bedeutung.

Die Diagnose erfolgt nach den gängigen Laborverfahren, d.h. durch Bestimmung von Ferritin, Serumeisen und der Transferrinsättigung (TSAT). Die Gründe für eine Anämie bei chronischem Nierenversagen sind

- ▶ Ungenügende Produktion von Erythropoietin
- ▶ Eisenmangel
- ▶ Inhibition der Erythropoese durch urämische Toxine
- ▶ Verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten

Dabei ist es wichtig, dass beim Vorliegen einer Entzündung der Ferritinwert erhöht ist und einen Eisenmangel nicht mehr zuverlässig anzeigt.

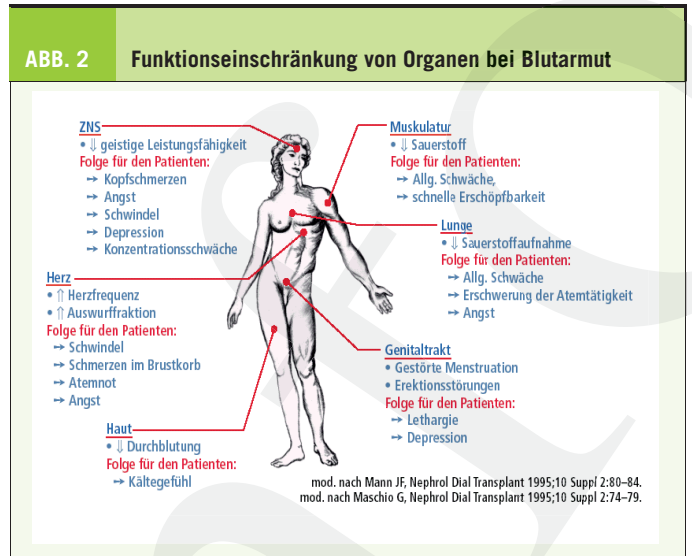
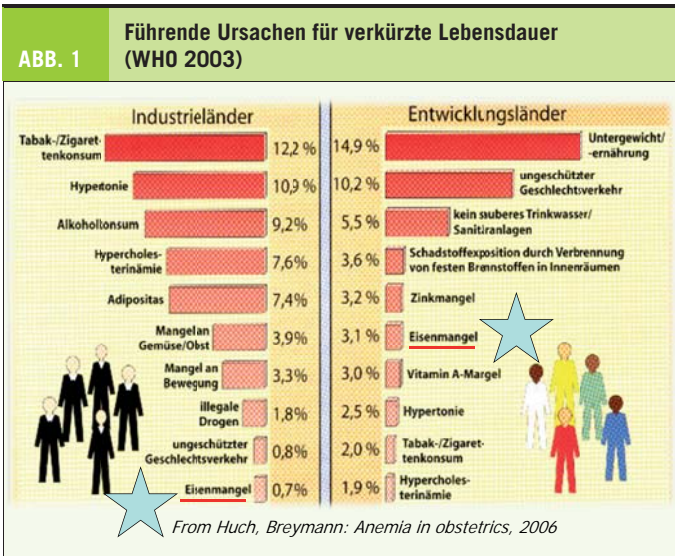
Hier können der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) und CRP hilfreich sein. Mit dem sTfR-Wert kann man den aktuellen Eisenbedarf abschätzen, während Ferritin die vorhandenen Eisenspeicher widerspiegelt.

Eine Störung des Eisenmetabolismus ist eine wichtige Teilkomponente in der Entstehung der Entzündungsanämie, wie sie im Rahmen von chronischen Entzündungskrankheiten und beim Krebs vorkommt. Hepcidin, ein vor allem in der Leber im Rahmen der Akutphasen-Reaktion synthetisiertes Peptid, ist dabei für die Inhibition der Eisenresorption im Duodenum und für die gleichzeitige Hemmung der Eisenausscheidung aus den Makrophagen-Depots und damit für den resultierenden funktionellen Eisenmangel verantwortlich.

Therapeutisch stehen gut verträgliche orale und insbesondere intravenöse Präparate, Eisensucrose und Eisenmaltose, zur Behandlung des Eisenmangels bei chronischen Nierenerkrankungen und chronischen inflammatorischen Erkrankungen zur Verfügung.

### **Fazit:**

- ▶ Der Eisenmangel oder der funktionelle Eisenmangel mit oder ohne Anämie ist bei chronischen Krankheiten häufig.
- ▶ Patienten mit Eisenmangel mit oder ohne Anämie haben eine schlechte Prognose
- ▶ Die Behandlung kann bei den verschiedenen Krankheiten unterschiedlich sein
  - Eine eher grosszügige Repletion bei Nierenversagen (Ferritin >200mcg/l)
  - Bedeutung der i.v. Eisenadministration



### Vereinfachtes Dosierungsschema mit i.v Eisen – Neue klinische Daten in der Gastroenterologie

Eisenmangel ist sehr häufig bei Patienten mit chronischen Darm-entzündungen (CED). Zum einen kann ein entzündeter Dünndarm das Eisen nur schlecht aus dem Nahrungsbrei aufnehmen. Darüber hinaus verliert der Organismus bei blutigen Durchfällen viel Eisen. Und schliesslich trägt die Entzündung auch auf systemischer Ebene dazu bei, dass dem Organismus weniger Eisen zur Verfügung steht. Die Eisensubstitution ist die wichtigste Massnahme zur Behandlung der Anämie bei CED. Internationale Richtlinien empfehlen die Gabe von i.v. Eisen, da dadurch die erkrankte Darmschleimhaut weniger belastet wird und eine hohe Effektivität erzielt werden kann.

Das Dosierungsschema richtet sich im Allgemeinen nach dem Eisenbedarf, der bislang mit Hilfe der Ganzoni Formel (Eisen-Gesamtdosis [in mg] = Körpergewicht [in kg] x (Soll-Hb minus gemessenes Hb) [in g/dl] x 2,4 + Reserveeisen) berechnet wurde. Professor Dr. med. Christoph Gasche, Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien berichtete über die FERGIcor Studie, einer multizentrischen randomisierten Studie, in welcher ein vereinfachtes Dosierungsschema mit der Berechnung nach Ganzoni verglichen wurde.

In der Ganzoni Gruppe wurde Eisensucrose zu 200mg Infusionen 2x wöchentlich bis zum Erreichen der Gesamtdosis verabreicht, während die andere Behandlungsgruppe Eisencarboxymaltose gemäss einem neuen Dosierungsplan erhielt. Dieser Dosierungsplan sieht Einzelinfusionen von 500mg oder 1000mg Eisen als Eisenmaltose wie folgt vor:

Hb (g/dl)	Körpergewicht <70kg	Körpergewicht ≥70kg
≥10	1000mg	1500mg
7-10	1500mg	2000mg

485 Patienten mit CED und Anämie wurden in 14 Ländern entweder zur Behandlung mit Eisenmaltose nach vereinfachtem Schema (244 Patienten) oder zu Eisensucrose nach herkömmlicher Berechnung (Ganzoni) randomisiert. Ein Ansprechen (Hb Anstieg >2g/dl) war unter Eisenmaltose bei 65.8% der Patienten zu beobachten, bei Eisensucrose waren es 53.6% (p=0.004). Eine Normalisierung des Hb wurde bei 72.8% bzw 61.8% erreicht (p=0.015).

### Fazit

- ▶ Über die gesamte Studie wurden grössere Verbesserungen des Eisenstatus in der Ferrinject®-Gruppe gesehen:
- ▶ Das Dosierungsschema war dem Ganzoni-basierten Verfahren überlegen
- ▶ Beide Behandlungen wurden gut vertragen
- ▶ Die Adhärenz war in der Gruppe höher (92.5% vs 79.1%, p=0.01)
- ▶ Der Unterschied in der Medikamenteneffektivität kann durch das neue Dosierungsschema oder durch verschiedene Bioverfügbarkeit bedingt sein
- ▶ Trotz der besseren Dosierung blieben die meisten Patienten Eisen-defizient. Es sind deshalb weitere Studien geplant:
- ▶ FERGImain
- ▶ Erhöhtes Fixdosisregime bei M. Crohn

### Eisenmangel ohne Anämie – neue klinische Erkenntnisse

Prof. Dr. med. Breymann referierte über Eisenmangel mit und ohne Anämie, weil der Eisenmangel weltweit zu den häufigsten Morbiditätsfaktoren zählt. Zu den Risikogruppen gehören vor allem, Frauen, Schwangere, Kinder und Jugendliche sowie mangel- und unterernährte Personen.

Unterschiede zwischen den Entwicklungs- und Industrieländern sind vorhanden (Abb. 1). In Ländern mit ausreichenden Nahrungsmittel-Ressourcen findet sich häufiger der Eisenmangel ohne Anämie (IDWA), dies als Vorstufe zum fortgeschrittenen Eisenmangel mit Anämie. Richtlinien zur Behandlung des Eisenmangels konzentrieren sich hauptsächlich auf Prävention der Anämie und weniger auf die Folgen eines isolierten Eisenmangels.

Welche Organe sind vom Eisenmangel vorallem betroffen – welche Organe erfahren Funktions-Einschränkung, bei Blutarmut? (Abb. 2) Es sind dies, ZNS, Muskulatur, Herz, Lunge, Haut und Genitaltrakt.

Im Folgenden wurden Vorteile und Nutzen der Eisenmangeltherapie demonstriert und belegt. Weiter untersucht werden noch die Symptome und Folgen sowie die Therapie des Eisenmangels ohne Anämie. Es gibt wissenschaftliche Evidenz, dass leere Ei-



Prof. Dr. Kressig



Aufmerksames Auditorium mit Herausgeber Dr. Naef



Prof. Dr. Zimmermann und Prof. Dr. Surbek

senspeicher (Ferritin  $<20\mu\text{g/L}$ ) sowie erniedrigte Eisenspeicher (Ferritin  $<20\text{--}50\mu\text{g/L}$ ), Symptome wie Fatigue, verminderte Leistungsfähigkeit, veränderte kognitive Funktionen, Restless legs, sowie Schlafstörungen zur Folge haben können.

Was ist zu tun bei entsprechender Diagnose in den Risikogruppen, die eine hohe Prävalenz an Eisenmangel ohne Anämie aufzeigen?

Prof. Breyermann empfiehlt Eisenpräparate in oraler wie parenteraler Form zur Prävention und Therapie zu verabreichen.

Laufende Studien (PREFER) Eisencarboxymaltose bei prämenopausalen Frauen mit Eisenmangel ohne Anämie, sollen klären, welches die optimale Therapieform ist – oral oder i.v. für die einzelnen Zielgruppen. In einer dieser Studie wird parenteral abgegebenes Eisen mit Placebo verglichen. Gleichzeitig will man abklären, welche Symptome positiv beeinflusst werden und welche Personen besonders von der Eisengabe profitieren.

Der Referent weist darauf hin, dass solche Studien auch enorm wichtig sind zur Abschätzung der Kosten-Nutzen Analyse um einer unselektiven und unkritischen Eisentherapie vorzubeugen.

Als Konklusion fasste Prof. Breyermann zusammen, dass mit der i.v. Eisenabgabe „Fatigue“ verbessert wird, dies sowohl bei Ferritin  $<15\text{ng/ml}$  als auch bei Ferritin unter  $50\text{ng/ml}$  und TSAT  $<20\%$ , ferner wird dieser Therapie auch eine gute Toleranz und Sicherheit attestiert.

### Die take home Message zur Therapie:

- ▶ Zuerst mit einer oralen Therapie  $80\text{--}100\text{mg/täglich}$  während 4–8 Wochen
- ▶ Zweite Option: Eisen i.v. (z.B. Eisen-Sucrose, Eisen-Carboxymaltose)

### Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft

Zur Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft sprach **Prof. Dr. med. Daniel Surbek**, Inselspital Bern. Weltweit sind schätzungsweise 30-50% aller Schwangeren von einer Eisenmangelanämie betroffen. Wie mehrere grosse Kohortenstudien und

eine Metaanalyse gezeigt haben, erhöht eine mittelschwere bis schwere Eisenmangelanämie im frühen Schwangerschaftsstadium das Risiko für Fehlgeburten und für niedriges Geburtsgewicht. Zu den langfristigen Folgen für das Neugeborene gehören kardiovaskuläre Erkrankungen und eine erhöhte Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse im späteren Leben.

Ein Screening auf Eisenmangelanämie wird bei Schwangeren allgemein empfohlen. Dabei wird in der Regel der Hämoglobinwert und eine Analyse der Erythrozytenindices durchgeführt. Messungen der Ferritinkonzentration im ersten Trimester geben zudem Aufschluss über die Füllung der Eisenspeicher und sind damit ein Prädiktor für eine Eisenmangelanämie im weiteren Schwangerschaftsverlauf. Bei der Feststellung einer Anämie sollte weiter untersucht werden, ob ein Vitamin B12 oder Folatmangel vorliegt.

Bei Schwangeren mit Ferritinwerten unter  $30\text{ ng/ml}$  im ersten Trimester sollte zur Prävention von schwangerschaftsinduzierter Eisenmangelanämie eine Eisensupplementierung erfolgen, auch wenn sich die Hb-Werte im Normalbereich bewegen. Eine manifeste Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft beinhaltet die Gabe von oralen Eisenpräparaten. Erweist sich die orale Eisensubstitution als unzureichend oder ungeeignet, ist unter Umständen eine i.v. Eisengabe erforderlich. Zu den Indikatoren dafür gehören: Unverträglichkeit, mangelnde Compliance, Malabsorption, die Notwendigkeit hoher peripartaler Hb-Werte oder einer raschen Hb-Steigerung. Im ersten Trimester sind intravenöse Eisengaben kontraindiziert.

Eine intravenöse Gabe von Eisencarboxymaltose im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimester ist hinsichtlich der Nebenwirkungen ebenso sicher wie die Eisen-Saccharose und wird in höheren Dosen besser vertragen.

### Fazit:

Ein Screening auf schwangerschaftsinduzierte Eisenmangelanämie und Eisenmangel im frühen Schwangerschaftsstadium sowie eine angemessene Eisentherapie können das Schwangerschaftsergebnis positiv beeinflussen.

## Hämatologie-Quiz

Drei interessante und lehrreiche Fälle zur Anämie-Diagnostik wurden von **Dr. med. Jeroen Goede**, Hämatologie USZ; präsentiert:

1. Subklinische Zöliakie, Eisenmangel ohne Anämie. Nach Eisensupplementierung Probleme gelöst
2. 25-jährige Frau mit Haarausfall, epileptische Anfälle, Behandlung mit Valproinsäure, Eisenmangel ungeklärt. Sequenzierung des Ferritins zeigt, dass L-Ferritin nicht vorhanden ist; dies ist die Ferritin-Form, die durch den Labortest gemessen wird
3. 50-jähriger Mann mit erhöhtem Ferritin-Wert, komplett normaler Status. Es handelt sich um eine atypische Hämochromatose, durch Phlebotomie bestätigt. Grund: Mutation im Hämochromatose-Gen

## Restless Legs Syndrom (RLS) – Pathophysiologie und die Rolle von Eisen

Das RLS, das mit einer Prävalenz von 2-9% in der europäischen Bevölkerung zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen zählt, ist häufig mit Krankheiten assoziiert, die einen Eisenmangel hervorrufen, wie Frau **Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder** von der Paracelsus-Elena-Klinik in Kassel berichtete.

Pathophysiologisch geht man derzeit beim RLS von einer Übererregbarkeit supraspinaler Systeme aus, einschliesslich des dopaminergen Systems, das zu einer verminderten spinalen Hemmung führt. Verminderte Eisenspeicher oder Eisenmangel in der Interaktion mit dem dopaminergen und opioidergen System scheinen insbesondere spinale sensible und motorische Symptome auszulösen.

Die wichtige Rolle des Eisenmangels im Gehirn, insbesondere die Erkenntnis, dass ein Eisenmangel zu vermehrter Unruhe und Übererregbarkeit führt (auch bei Kindern mit ADHD), wurde durch mehrere Studien bestätigt. Therapiestudien mit Eisen – insbesondere i.v. – zeigen eine signifikante Wirkung bei RLS-Patienten mit niedrigem Ferritin. Für Frauen mit niedrigem Ferritin zeigt insbesondere eine Therapie-Studie mit 5x200mg Eisen Sucrose einen signifikanten Therapieeffekt des RLS nach sieben Wochen. Unklar ist noch die Dosierung und welche RLS-Patienten von der Therapie profitieren.

## Risikogruppe Sportler – warum Eisenmangel im Sport weit verbreitet ist und was man dagegen tun kann

Über diese Thematik berichtete **Dr. med. Matthias Strupler** vom Schweizer Paraplegiker Zentrum, Institut für Sportmedizin, Nottwil. Der Eisenmangel scheint bei Sportlerinnen und bei Ausdauersportarten häufiger zu sein als in der Normalbevölkerung. Neuere Studien zeigen, dass das Eisen regulierende Hormon Hepcidin bei sportlicher Betätigung vermehrt von der Leber ausgeschüttet wird. Da Hepcidin die Eisenresorption vermindert und die Eisensfreisetzung aus den Makrophagen reduziert, könnte dies unter anderem ein Grund sein für den Eisenmangel.

Bei der Beurteilung von Hämoglobin und Ferritin-Werten bei Ausdauersportlern ist immer an die sogenannte Pseudoanämie zu denken. Ausdauerleistungen führen einerseits zu einer kurzzeitigen Anpassung des Plasmavolumens, andererseits kommt es zu einer andauernden Vermehrung des Plasmavolumens und der Hb-Masse. Dabei können tiefe Hb-Werte gemessen werden, obschon die absolute Hb-Masse normal oder erhöht ist. Das Verhältnis Hb-Masse zu Blutvolumen variiert bei Sportlern. Bei tiefen Hb und Hämatokrit-Werten und normalem Ferritin und Retikulozyten ist deshalb beim Ausdauersportler gelegentlich eine Messung des Blutvolumens und der Hb-Masse indiziert.

Therapeutisch ist primär auf eine genügende Nahrungszufuhr zu achten. Verschiedene Studien zeigen, dass ein Eisenmangel ohne Anämie bei Sportlern behandelt werden sollte. Die Eisensubstitution wird bei einem Ferritin <40µg/l eingeleitet. Eine Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit durch die Eisensubstitution ist bis zu Ferritin-Werten von 50µg/l zu erwarten. Die orale Therapie wird normalerweise bevorzugt. Bei sehr tiefen Eisen-Werten oder falls ein wichtiger Wettkampf kurz bevorsteht, ist die parenterale Therapie indiziert. Regelmässige Laborkontrollen sind im Spitzensport mindestens alle sechs Monate nötig, wobei Ferritin zusammen mit CRP gemessen wird. Dabei ist daran zu denken, dass nach einer Eisen-i.v.-Therapie erst nach acht bis zwölf Wochen gültige Ferritin-Werte gemessen werden können.

---

Eleonore E. Droux, Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen