

## State of the Art

# Eisenmangel bei gastrointestinalen Erkrankungen

Dr. Kristine Jimenez, Prof. Christoph Gasche

*Eisenmangel ist der weltweit häufigste Mangelzustand und die häufigste Ursache einer Anämie. In den Industrieländern ist die Ursache eines Eisenmangels meist manifester oder okkulten Blutverlust. Daher ist die diagnostische Aufarbeitung und Behandlung ungeklärter Eisenmangelanämien häufig im dem Gebiet der Gastroenterologie angesiedelt.*

**N**eben einer Anämie sind die Symptome eines Eisenmangels: chronische Erschöpfung, kognitive Minderleistungen, Libidoverlust, Restless-Legs-Syndrom und eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, welche in Summe die allgemeine Lebensqualität beeinträchtigen. Neurologische Symptome treten auch schon bei leichtem Eisenmangel ohne Anämie auf [1–4]. Alle diese Symptome verbessern sich unter Eisensubstitution [4–7].

Eine Anämie ist bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sehr häufig – mehr als die Hälfte davon haben diese aufgrund eines Eisenmangels [8, 9]. Eine Behandlung der Anämie verbessert die Lebensqualität und das unabhängig von der Aktivität der Krankheit [6]. Auch ohne eine Anämie ist die Lebensqualität bei CED beeinträchtigt, was sich ebenfalls durch eine Eisensubstitutionstherapie verbessert [10].

Die Verwendung von Antikoagulantien erhöhen das Risiko für gastrointestinalen (GI) Blutungen [11, 12]. Die rasch weiterverbreitete Anwendung neuer oraler Antikoagulantien (NOAK) könnte dieses Risiko noch

erhöhen. Aktuelle Studien zeigen, dass das Risiko für GI-Blutungen unter NOAK höher ist als bei der Standardtherapie [13, 14]. Dies kann besonders für ältere Patienten von Bedeutung sein und hat sich in der klinischen Praxis bestätigt.

### ■ Eisenstoffwechsel

Der Gesamteisenbestand jedes menschlichen Körpers wiegt ungefähr 4 g, etwa 65 % davon ist Bestandteil des Hämoglobins. Neben dem Sauerstofftransport ist Eisen Bestandteil weiterer wichtiger Funktionen in der Zellproliferation, DNS-Replikation und -Reparatur sowie im Energiestoffwechsel [15]. Dies erklärt, warum ein Eisenmangel neben einer Anämie auch mit einer Reihe von nicht-hämatologischen Symptomen verbunden ist. Täglich werden ca. 1 mg Eisen im Duodenum und oberem Jejunum aus der Nahrung aufgenommen, um die Verluste durch Abschilferung des Darmepithels, Haarverlust und Schweiß auszugleichen. Zusätzlich verlieren menstruiende Frauen ca. 1 mg Eisen pro Zyklus [15, 16].

Des Weiteren bewirken Mangelernährung, Zustände mit höherem

Bild: © Fotolia, psdesign1

Eisenbedarf (z. B. Schwangerschaft) oder erhöhten Verlusten (z. B. Hypermenorrhö) eine negative Eisenbilanz (Tab. 1). Krankheiten, die den Magen-pH-Wert erhöhen (z. B. Autoimmungastritis oder atrophe Typ-B-Gastritis), vermindern die Löslichkeit des oral aufgenommenen Eisens und daher auch dessen Resorption. Weiterhin wird die Eisenaufnahme bei Resektion des Duodenums (Whipple OP) bzw. bei einem Magenbypass oder Dünndarmbefall bei Morbus Crohn oder Zöliakie verhindert. Bei einem vorliegenden Eisenmangel wird die negative Eisenbilanz

erst durch Mobilisierung der körpereigenen Eisenspeicher ausgeglichen: Die Ferritinspiegel – das Eisenspeicherprotein – sinken. Der tägliche Eisenbedarf der Erythropoese (ca. 25 mg) wird jedoch hauptsächlich durch die Wiederverwertung von in Makrophagen phagozytierten Erythrozyten abgedeckt. Trotz Eisenmangel entsteht so anfänglich keine Anämie. Zirkulierendes Eisen im Blutplasma (ca. 3 mg) ist an das Glykoprotein Transferrin gebunden. Ist der Eisenspeicher aufgebraucht, sinkt die Transferrinsättigung (TSAT) und somit auch die Bereitstellung von Eisen im Knochenmark. Folglich

wird die Hämoglobinsynthese eingeschränkt und mit der Zeit entwickelt sich eine hypochrome und mikrozytäre Anämie.

Bei chronischen Erkrankungen wie z. B. CED, chronischen Nierenerkrankungen oder Tumorerkrankungen könnte ein entzündungsbedingter Anstieg des Hepcidins den Austritt des Eisens aus intestinalen Enterozyten und Makrophagen blockieren. Diese Form des Eisenmangels ist typisch für eine Entzündungsanämie. Bei CED-Patienten kann eine Entzündungsanämie gemeinsam mit einer Eisenmangelanämie auftreten [9].

**Tab. 1** Ursachen von Eisenmangel.

verminderte Aufnahme	ernährungsbedingt	
	Malabsorption	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zöliakie</li> <li>• CED (bei Beteiligung des Duodenums / Jejunums und / oder Entzündungsanämie)</li> <li>• Autoimmungastritis</li> <li>• Helicobacter pylori Gastritis</li> <li>• Resektion / Bypass des Duodenums / oberen Jejunums</li> </ul>
erhöhter Bedarf	Schwangerschaft	
	Wachstumsphasen	
	Ausdauerathleten (v. a. Marathonläufer und Triathleten)	
	Verwendung von Erythropoetin und Analoga	
erhöhter Verlust	gynäkologisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypermenorrhö</li> <li>• Malignom</li> </ul>
	gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignom</li> <li>• oberer GI-Trakt <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Angiodysplasie, vaskuläre Ektasie (Morbus Osler)</li> <li>◦ Cameron-Erosionen (bei großer Hiatushernie)</li> <li>◦ Dieulafoy-Ulkus</li> <li>◦ gastroduodenale Ulkuskrankheit</li> <li>◦ Mallory-Weiss-Syndrom</li> <li>◦ Ösophagitis, erosive Gastritis</li> <li>◦ Varizenblutung</li> <li>◦ selten: Meckel-Divertikel, seltene Gastritiden (Kollagene, eosinophile)</li> </ul> </li> <li>• unterer GI-Trakt <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Angiodysplasie</li> <li>◦ CED</li> <li>◦ Divertikulose / Divertikulitis</li> <li>◦ Hämorrhoiden, Analfissur, Rektum-Ulkus</li> <li>◦ Infektiöse Darmkrankheiten</li> <li>◦ Chirurgische Eingriffe, Trauma, Entbindung, Blutspende</li> <li>◦ Parasitose (z.B. Hakenwurm, Bandwurm)</li> </ul> </li> </ul>
seltene Ursachen	Hämorrhagische Diathesen	
	hereditärer, therapieresistenter Eisenmangel	
	idiopathische Lungenhämosiderose	

### Diagnostik des Eisenmangels

Eine Anämie besteht ab einem Hämoglobin (Hb)-Wert von <13 g/dl bei erwachsenen Männern, <12 g/dl bei erwachsenen Frauen und <11 g/dl bei schwangeren Frauen (Tab. 2). Der Hb-Wert schwankt allerdings je nach Ethnizität, Alter, Höhenlage und Rauchgewohnheit; Athleten können ebenfalls niedrigere Hb-Werte aufweisen [4]. Normale Thrombozyten- und Leukozytenzahlen können eine Panzytopenie ausschließen.

Eine Transferrinsättigung (TSAT) <20% und Ferritinspiegel <30 ng/ml sind indikativ für einen Eisenmangel (Tab. 2). Ferritin, ein Akut-Phase-Protein, ist bei chronischer Erkrankung aufgrund der Entzündung erhöht. Daher ist ein Ferritinspiegel <100 ng/ml der Grenzwert bei CED im aktiven Schub [9]. Bei einer TSAT <20% und Ferritinwerten >100 ng/ml ist eine Entzündungsanämie wahrscheinlich und bei einem Ferritinwert von 30–100 ng/ml ist eine Mischform mit Eisenmangelanämie möglich. Das C-reaktive Protein (CRP) ist in beiden Fällen meist erhöht. Der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR)-Index kann Mischformen unterscheiden, da sTfR bei Eisenmangel erhöht, aber durch Entzündungen nicht beeinflusst wird. Der sTfR-Index bei Entzündungsanämie ist <1, bei Mischformen 1–2 und bei einem Eisenmangel >2 [17].

**Tab. 2** Laborwerte zur Eisenmangel-/Anämiediagnostik.

	Normal	Eisenmangel ohne Anämie	Eisenmangelanämie	Entzündungsanämie	Eisenmangelanämie und Entzündungsanämie
<b>Hb</b>	M: ≥ 13 g/dl F: ≥ 12 g/dl	N	↓	↓	↓
<b>MCV</b>	85–98 fl	↓ bis N	↓	↓ bis N	↓ bis N
<b>MCH</b>	28–33 pg	↓ bis N	↓	↓ bis N	↓ bis N
<b>Serum Ferritin</b>	30–200 ng/ml	↓	↓	↑	N bis ↑
<b>CRP</b>	≤ 1 mg/dl*	N	N	↑ ↑	↑
<b>TSAT</b>	20–50%	↓	↓	↓	↓
<b>sTfr</b>	*	N bis ↑	↑	↓ bis N	N bis ↑
<b>sTfR-Index</b>	>2	>2	>2	<1	1–2
<b>Serum Transferrin</b>	*	N bis ↑	↑	↓ bis N	↓
<b>Serum Eisen</b>	40–160 µg/dl	↓	↓	↓	↓
<b>ZPP</b>	*	N	↑	↑	↑
<b>CHr</b>	28–35 pg	↓ bis N	↓	↓ bis N	↓ bis N

\*ausschlaggebend ist der vom Labor angegebene Referenzwert

Hb: Hämoglobin; M: Männer; F: Frauen; TSAT: Transferrin-Sättigung; sTfr: löslicher Transferrin-Rezeptor; CRP: C-reaktives Protein, MCV: mittleres Erythrozytenvolumen; MCH: mittleres korpuskuläres Hämoglobin; ZPP: Zink Protoporphyrin; CHr: mittleres Retikulozytenhämoglobin  
 $sTfR\text{-Index} = sTfR [\mu\text{g/l}] / \log \text{ Ferritinkonzentration } [\mu\text{g/l}]$ ;  $TSAT (\%) = \text{Serum Eisen } [\mu\text{g/dl}] / \text{Serum Transferrin } [\text{g/l}] \times 0,71$

Aufgrund der gehemmten Hämoglobinsynthese bei einer Eisenmangelanämie, sinken die Werte für das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) und das mittlere korpuskuläre Hämoglobin (MCH). Der Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHr) wird ebenfalls geringer. Thalassämie, eine genetisch bedingte Hämoglobinoopathie, sollte bei endemischen Populationen (z.B. Türkei, Griechenland, Italien) ausgeschlossen werden, da hierbei MCH und MCV ebenfalls verringert sind. Anders als bei einer ernährungsbedingten Eisenmangelanämie deuten die Laborwerte bei Thalassämie auch auf Hämolyse hin. Eine Hämoglobin-Elektrophorese sichert die Diagnose. Eine Kombination von Thalassämia minor (heterozygot) und Eisenmangel kommt bei menstruierenden Frauen naturgemäß vor und bedarf ebenfalls Eisen-substitution.

Allerdings kann eine Eisenmangelanämie auch normozytär auftreten wenn gleichzeitig eine makrozytäre Anämie z.B. durch einen zusätzlichen Vitamin-B12- oder Folsäuremangel vorliegt oder wenn der Blutverlust akut war. Verschiedene Medikamente (z.B. Azathioprin) können ebenfalls eine Makrozytose hervorrufen. Die Verteilungsbreite der Erythrozyten

(RDW) ist in diesen Fällen hoch, kann aber ebenfalls bei einer Thalassämie oder Entzündungsanämie erhöht sein [17].

#### ■ Endoskopische Abklärung

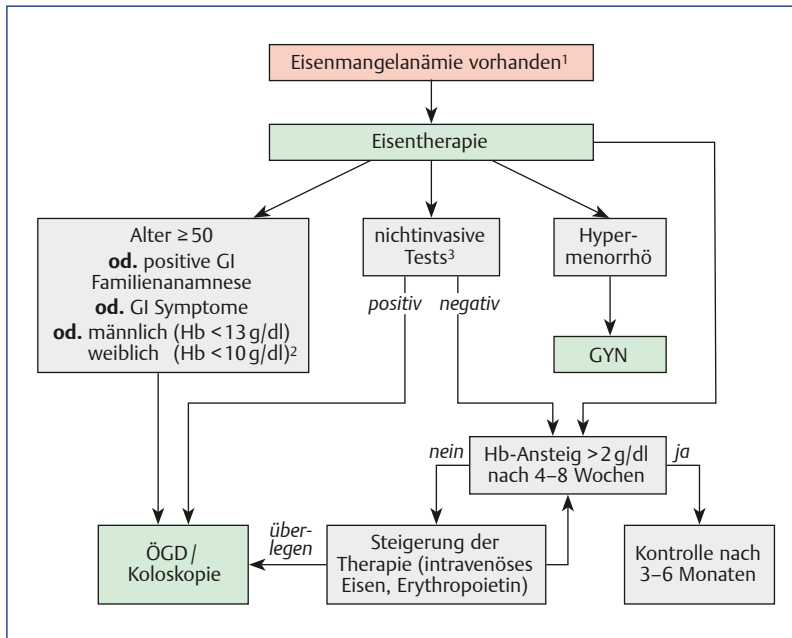
Alle Fälle von Eisenmangelanämie gehören behandelt und die Grundursache muss abgeklärt werden. Bei der Anamnese ist folgendes zu erfragen:

- Ernährungsgewohnheiten (z.B.: eisenarme Kost);
- bekannte Erkrankungen (GI oder andere),
- vorherige Diagnosen von Eisenmangelanämie,
- mögliche vorangegangene Blutverluste (z.B. Blutspende) und
- Familienanamnese bezüglich Blutungsstörungen, hämatologischen Krankheiten (z.B.: Thalassämie) oder Eisenmangelanämie (hereditäre therapieresistente Eisenmangelanämie).

Wenn Verwandte 1. Grades an einem kolorektalem Karzinom erkrankt sind, sollte eine ausführliche endoskopische Diagnostik erfolgen (Abb. 1).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (GIT) sind die Hauptursachen der Eisenmangelanämie bei Männern und nicht-menstruierenden

Frauen. Patienten mit >50 Jahren haben ein höheres Risiko für GI-Karzinome und sollten untersucht werden [18, 19]. Weitere Kriterien für eine ausführliche GI-Diagnostik sind ein Hb-Wert <13 g/dl für Männer oder <10 g/dl für Frauen [18, 20, 21]. Männer haben ein höheres Risiko für GI-Karzinome. Je niedriger der Hb-Wert, desto wahrscheinlicher eine ernsthafte Erkrankung [18]. Ebenfalls sollten Patienten mit GI-Symptomen endoskopisch untersucht werden. Insgesamt ist eine maligne Ursache des Eisenmangels nur bei etwa 5% der Patienten zu erwarten. Bei prämenopausalen Frauen ist starker Blutverlust bei der Menstruation (Hypermenorrhö) die häufigste Ursache des Eisenmangels. Der Eisenverlust ist in diesem Fall um das 5- bis 6-fache erhöht im Vergleich zu einem normalen Zyklus [16]. Hinweisend für die Hypermenorrhö ist die Verwendung von >5 Hygieneartikeln pro Tag, >20 pro Zyklus, notwendiger Wechsel (der Hygieneartikel) innerhalb von 3 Stunden oder doppelte Vorsorge (gleichzeitige Verwendung von Binden und Tampons). In diesen Fällen kann auf eine weitere Diagnostik verzichtet werden und das Ansprechen auf die Eisentherapie ist nach 4–8 Wochen



**Abb. 1** Algorithmus der Eisenmangeldiagnostik (Daten aus [4]).

<sup>1</sup>Eisenmangelanämie sollte immer behandelt werden.

<sup>2</sup>Bei Erfüllung bestimmter Kriterien und/oder positiven nicht-invasiven Tests sollten Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) und Koloskopie durchgeführt werden. In manchen Fällen (Schwangeren, bei Hypermenorrhö, Athleten) kann ein Behandlungsversuch ohne Diagnostik durchgeführt werden. Ein Gynäkologe sollte zur Behandlung der Hypermenorrhö miteinbezogen werden. Ansonsten sollte nach 4–8 Wochen das Ansprechen auf Eisentherapie geprüft werden (Hb-Anstieg > 2g/dl). Wenn kein Anstieg vorliegt, ist eine Steigerung der Therapie und eine ÖGD / Koloskopie zur Aufdeckung der Ursache empfehlenswert. Eine Hb-, Ferritin- und Transferrinsättigung-Kontrolle erfolgt nach 3–6 Monaten, um zu sehen, ob der Blutverlust anhält.

<sup>3</sup>serologische Diagnostik der Zöliakie und Autoimmungastritis, Helicobacter pylori Stuhltest und FOBT

zu kontrollieren. Zur Behandlung der Hypermenorrhö ist ein Gynäkologe einzubeziehen. Besteht Eisenmangelanämie trotz Eisentherapie und Behandlung der Hypermenorrhö wird empfohlen, nach einer möglichen GI-Ursache zu suchen. Hypermenorrhö kann gleichzeitig mit GI-Erkrankungen auftreten (Abb. 1).

In der Schwangerschaft ist zuerst das Ansprechen auf die Eisentherapie zu prüfen (keine endoskopische Untersuchungen in der Schwangerschaft), ebenfalls bei Patienten, deren Grundursache für Eisenmangel deutlich erkennbar ist und keine spezifische Behandlung erfordert (z.B. häufige Blutspende). Wenn ein Kriterium für eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) oder Koloskopie vorhanden ist, sollte dies durchgeführt werden.

Alle Patienten sollten zunächst nicht-invasiven Tests zur Abklärung einer Zöliakie, einer Helicobacter pylori (HP)-Infektion und einer Autoimmungastritis unterzogen werden. Diese häufig übersehenen Erkrankungen können symptomfrei verlaufen und die betroffenen Patienten sprechen schlecht auf orales Eisen an [22]. Bei positivem Befund kann während der ÖGD eine entsprechende Biopsie durchgeführt werden [23, 24]. Eine Autoimmungastritis kann in der Frühphase gemeinsam mit einer HP-Infektion auftreten, ebenso die Zöliakie [25, 26]. Ungeklärter Eisenmangel ist eine häufige Erstmanifestation der Zöliakie. Die immunologisch bedingte Entzündung und Zerstörung der Dünndarmschleimhaut führt zur Malabsorption mehrerer Mikronährstoffe wie z. B. Eisen, Folsäure und Vitamin

B12, welche bei der Behandlung beachtet werden sollten. Die serologische Bestimmung von Antikörpern gegen die Gewebetransglutaminase (tTG) oder deamidierte Gliadinpeptide (DGP) und eine ÖGD mit Dünndarmbiopsie sichern die Diagnose. Eine chronische Gastritis wie sie häufig bei HP-Befall oder Autoimmungastritis vorkommt, kann mit der Zeit atrophische bis neoplastische Veränderungen der Magenschleimhaut hervorrufen. Bei positivem HP-Antigen im Stuhl oder Antikörpern gegen Parietalzellen und den Intrinsic-Faktor im Serum ist eine ÖGD erforderlich. Wichtig für die histologische Beurteilung ist die Entnahme mehrerer Gewebeproben aus dem Antrum, Corpus und Fundus mit genauer Verortung. Die Autoimmungastritis ist auf Corpus und Fundus beschränkt. HP befällt meistens Antrum und/oder Corpus und seltener den Fundus.

Aufgrund des Verlusts an Parietalzellen bei einer Autoimmungastritis steigt der pH-Wert des Magensafts erheblich an. Die Bestimmung des Magensaft-pH-Werts im Rahmen der ÖGD erscheint den Autoren diagnostisch wertvoll (Abb. 2). Serumgastrin ist deutlich erhöht, was auch bei Einnahme von Protonenpumpenhemmern der Fall ist. Der Mangel an Intrinsic-Faktor und der daraus resultierende Vitamin-B12-Mangel könnten eine perniziöse Anämie und neurologische Störungen auslösen. Deshalb sollte bei der Behandlung sowohl Eisen als auch Vitamin B12 parenteral ersetzt werden.

Eisenmangel bei HP wird multifaktoriell verursacht, unter anderem durch Entzündungen, Hypochlorhydrie, verminderte Ascorbinsäure oder Ulkusblutungen. Bei Eisenmangelanämie mit HP ohne sonstige Ursache wird eine HP-Eradikation empfohlen. Zusätzlich sollte bei den nicht-invasiven Tests ein fäkaler okkultes Bluttest (FOBT) durchgeführt werden. Sobald eine der 3 Stuhlproben positiv ausfällt, sollte eine ÖGD und Koloskopie durchgeführt werden [27].

Patienten, die keine Kriterien für eine ÖGD/Koloskopie erfüllen und keine positiven nicht-invasiven Testergebnisse haben, sollten 4–8 Wochen nach Beginn der Eisentherapie zur Laborkontrolle. Bei Nichtansprechen auf eine orale Eisensubstitution ist ein Wechsel auf intravenöses (IV) Eisen und eine ÖGD/Koloskopie empfehlenswert, um mögliche Ursachen abzuklären (Abb. 1). In 70–80% der Fälle werden bei einer ÖGD und Koloskopie die Ursache des Eisenmangels aufgedeckt. Während der Untersuchung können diagnostische Gewebeproben entnommen und mögliche Blutungsquellen versorgt werden (z.B. Verödung von Angiodysplasien mittels APC-Sonde). Ein Großteil der Patienten mit gastro-intestinaler Blutung ist antikoaguliert. Bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko (diagnostische ÖGD/Koloskopie) können Warfarin (mit passendem INR-Wert) und Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Prasugrel) weiter verabreicht werden; NOAK sollten 24 Std. vor der Endoskopie abgesetzt werden. Für Eingriffe mit einem hohen Blutungsrisiko (z.B.: Polypektomie, Behandlung von Varizen) ist zu empfehlen, Warfarin und Thrombozytenaggregationshemmer 5 Tage und NOAK 2 Tage vor der Endoskopie abzusetzen. Ein hohes Thrombose-Risiko und eine frische Stentapplikation indizieren die Abstimmung mit dem behandelten Kardiologen bzw. Angiologen [28]. Bei Verdacht auf Dünndarmblutungen ist die Kapselendoskopie (KE)

nützlich, bei der am häufigsten Angiektasien entdeckt werden [27]. Dies ist besonders durch die steigende Verwendung von Antikoagulanzen klinisch relevant. Die Behandlung kann bei nachfolgender Enteroskopie erfolgen. Durch eine KE können unter anderem auch inflammatorische und tumorartige Veränderungen erkannt werden. Vor der KE sollte – so empfehlen manche Leitlinien – das Ansprechen auf eine Eisentherapie überprüft werden [29]. Dies verzögert aber die Diagnose jüngerer Patienten, bei denen Tumorerkrankungen des Dünndarms häufiger sind [27]. Andere mögliche diagnostische Verfahren sind ein Darmultraschall, die CT- oder MR-Enterographie und die Meckel-Szintigraphie zum Ausschluss eines Meckel-Divertikels.

#### ■ Eisensubstitution

Alle Patienten mit Eisenmangelanämie sollten unverzüglich behandelt werden, um sowohl den physischen und kognitiven Zustand als auch die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Zusätzlich kann die frühe Behandlung einer Eisenmangelanämie Komplikationen bei späteren Transfusionen vorbeugen. Die Behandlung von Eisenmangel ohne Anämie sollte patientenbezogen sein. Eine Eisentherapie wirkt außerdem gegen Erschöpfung und verbessert – besonders bei chronischer Herzinsuffizienz – die Lebensqualität [2, 4, 30]. Die Entscheidung zwischen oralem oder IV-Eisen basiert auf Beobachtungen zu:

- der Intaktheit der intestinalen Eisenaufnahme,
- dem Ausmaß des Eisenverlustes und
- der Verträglichkeit des oralen Eisens.

Außerdem wird IV-Eisen bei Versagen der oralen Eisentherapie eingesetzt.

Die Aufnahme oralen Eisens ist bei Achlorhydrie (z.B. Autoimmungastritis), Entzündung des Dünndarms (z.B. CED, Zöliakie), Entzündungsanämie oder Resektion des Dünndarms beeinträchtigt (Tab. 1) [22]. Auch bei CED wird IV-Eisen bevorzugt, da es effektiver wirkt und besser vertragen wird [9, 31]. Größere oder anhaltende Blutverluste z.B. nach chirurgischen Eingriffen oder GI-Blutungen können die tägliche Resorptionskapazität des Darms (ca. 25 mg Eisen pro Tag) übersteigen. GI-Nebenwirkungen wie Übelkeit, Bauchschmerzen oder Obstipation vermindern die Verträglichkeit des oralen Eisens und folglich auch die Compliance [32]. Diese Nebenwirkungen können durch mukosale Schäden und Entzündungen oder Veränderungen der Darmflora entstehen [32, 33]. Trotzdem wird orales Eisen aufgrund der Einfachheit der Einnahme und der geringeren Kosten als erstes Mittel der Wahl verschrieben.

Aufgrund des langsamen Verlaufs der Behandlung ist es ratsam, orales Eisen eher bei milder und mäßiger Anämie einzusetzen (Männer: 11,0–12,9 g/dl Hb; nicht-schwangere Frauen: 10,0–11,9 g/dl Hb). Die Präparate enthalten meist zweiwertige Eisensalze (Eisensulfat, -fumarat oder -gluconat) und die üblich verschriebene Dosis beträgt 100–200 mg Eisen pro Tag, verteilt auf 2–3 Einzeldosen. Studien zeigen allerdings, dass eine Reduzierung auf 15–50 mg Eisen pro Tag möglich ist [34–36]. Zusätzlich sollte ein Dosierungsschema mit einer mehrmals täglichen Einnahme vermieden werden, da dies durch Induktion des Hcpidins die intestinale Aufnahme verschlechtert [36].



**Abb. 2** pH-Wert des Magens bei Autoimmungastritis. Im Rahmen einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie wird Magensaft abgesaugt und mittels pH-Streifen gemessen. Beispiele von links nach rechts: Normaler pH 1–2; Anwendung von Protonenpumpenhemmer pH 3–4; Achlorhydrie bei Autoimmungastritis pH 6–7.

Die gleichzeitige Aufnahme mit Vitamin C fördert die Eisenaufnahme. Kaffee, Tee, Milchprodukte und einige Medikamente (z.B. Antazida, Protonenpumpenhemmer, Tetracycline, Penicillamin, Chinolone, Cholestyramin, Bisphosphonate) wirken hemmend auf die Resorption.

Vier bis 8 Wochen nach Therapiebeginn sollte ein Hb-Anstieg von mindestens 2 g/dl zu beobachten sein. Je nach Schwere der Anämie und Grunderkrankung kann die endgültige Normalisierung des Hämoglobins bis zu 6 Monate dauern; die Füllung des Eisenspeichers (Ferritin > 100 ng/ml) kann sogar noch länger dauern bzw. gelingt bei anhaltender Blutung meist nie. Wenn kein Hb-Anstieg stattfindet, sollte nach einer möglichen Ursache geforscht oder die Behandlung der Grundursache überprüft werden z.B. eine Intensivierung der anti-entzündlichen Therapie bei CED. Ein Umstieg auf IV-Eisen wäre in diesem Fall ratsam (Abb. 1).

Durch die parenterale Verabreichung ist IV-Eisen bei Erkrankungen mit beeinträchtigter intestinaler Eisenaufnahme und bei Unverträglichkeit auf orales Eisen indiziert. Außerdem wirkt die Behandlung schneller und größere bzw. anhaltende Eisenverluste sind ausgleichbar. Bei neueren Präparaten (z.B. Eisen-III-Carboxymaltose) kann bis zu 1000 mg Eisen als Einzeldosis verabreicht werden, was für Patienten mit höherem Eisenbedarf günstiger ausfällt.

Da Eisen nicht aktiv ausgeschieden wird, ist eine Eisenüberladung zu vermeiden. Um die optimale Dosis zu berechnen wird oft die Ganzoni-Formel (Eisen [mg] = Körpergewicht

[kg] × [Soll-Hb-Wert (g/dl) – Ist-Hb-Wert (g/dl) × 2,4] + 500) verwendet [37]. Diese Berechnung ist aber unhandlich und kann den Eisenbedarf bei Erkrankungen wie CED unterschätzen [38]. Ein einfaches Dosierungsschema wie das in Tabelle 3 erleichtert die Verwendung im klinischen Alltag und hat sich bei CED-Patienten, verglichen mit der Ganzoni-Formel, als wirksamer erwiesen [6]. Selten ist der Eisenbedarf geringer als 1000 mg.

Das Anaphylaxie-Risiko ist bei dextranshaltigen Präparaten im Vergleich zu nicht-dextranshaltigen Präparaten höher, weshalb eine Testdosis und eine langsame Verabreichung notwendig sind [39]. Eine Anaphylaxie-ähnliche Reaktion kann durch eine zu hohe Dosis oder zu schnelle Verabreichung auch bei den anderen Präparaten auftreten; diese verschwinden aber nach Unterbrechung der Infusion und treten bei korrekter Anwendung nicht wieder auf.

Wie bei oralem Eisen, sollte nach 4–8 Wochen ein Hb-Anstieg von mindestens 2 g/dl stattfinden. Ferritin bleibt bis zu 8 Wochen nach der Infusion erhöht und sollte erst später zur Beurteilung herangezogen werden. Eine TSAT > 50% deutet auf eine Eisenüberladung hin und erfordert eine Anpassung der Behandlung. Wenn der Hb-Anstieg nicht stattfindet, sollte die Grundursache nochmals untersucht werden. Es könnte eine gleichzeitige Entzündungsanämie vorliegen, welche zusätzlich die Gabe von Erythropoietin erfordert.

Bluttransfusionen sollten nur bei Kreislaufinstabilität, Myokardischä-

mie und akuter kritischer Anämie (Hb < 7 g/dl oder < 8 g/dl bei signifikanter Herz-Kreislauf-Erkrankung) oder bei Versagen aller anderen Behandlungsmöglichkeiten eingesetzt werden [40]. Viele chronisch anämische Patienten tolerieren sehr niedrige Hämoglobinspiegel ohne Zeichen einer Kreislaufinstabilität. Bei diesen Patienten ist eine parenterale Eisensubstitution den Bluttransfusionen vorzuziehen. Transfusionen sind nur eine Übergangslösung; sowohl die Grundursache als auch der Eisenmangel sollten behandelt werden, um weitere Transfusionen zu vermeiden.

### Literatur

- Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 30–39
- Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency – a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *Eur J Haematol* 2016; 96: 618–628
- Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R et al. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2009; 10: 973–975
- Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015; 11: 241–250
- Allen RP, Auerbach S, Bahrain H et al. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88: 261–264
- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 846–853
- Low MS, Speedy J, Styles CE et al. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD009747
- Filman N, Rey J, Schneeweiss S et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 936–945
- Gasche C, Berstad A, Befrits R et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545–1553
- Herrera-deGuise C, Casellas F, Robles V et al. Iron deficiency in the absence of anemia impairs the perception of

**Tab. 3** Vereinfachtes Schema zur Beurteilung des Eisenbedarfs (Daten abgewandelt aus [6]).

Schweregrad der Anämie	Hb [g/dl]	KG < 70 kg	KG ≥ 70 kg
Keine	Normal	1000 mg	1000 mg
Mild	10–12 (F) 10–13 (M)	1000 mg	1500 mg
Schwer	7–10	1500 mg	2000 mg
Kritisch	< 7	2000 mg	2500 mg

Maximale Einzeldosis: 500 mg (< 70 kg) oder 1000 mg (> 70 kg)  
KG: Körpergewicht; F: Frauen; M: Männer

- health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:1450–5
11. Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 906–912
  12. Yamaguchi D, Sakata Y, Tsuruoka N et al. Characteristics of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding taking antithrombotic agents. *Dig Endosc* 2015; 27: 30–36
  13. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145: 105–112
  14. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2015; 132: 194–204
  15. Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut* 2012; 61: 933–952
  16. Napolitano M, Dolce A, Celenza G et al. Iron-dependent erythropoiesis in women with excessive menstrual blood losses and women with normal menses. *Ann Hematol* 2014; 93: 557–63
  17. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211–222
  18. James MW, Chen CM, Goddard WP et al. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1197–1203
  19. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666–689
  20. Carter D, Maor Y, Bar-Meir S et al. Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3138–3144
  21. Carter D, Levi G, Tzur D et al. Prevalence and predictive factors for gastrointestinal pathology in young men evaluated for iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1299–1305
  22. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D et al. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica* 2005; 90: 585–595
  23. Barada K, Habib RH, Malli A et al. Prediction of celiac disease at endoscopy. *Endoscopy* 2014; 46: 110–119
  24. Vannella L, Gianni D, Lahner E et al. Pre-endoscopic screening for Helicobacter pylori and celiac infection in young anemic women. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2748–2753
  25. Fong TL, Dooley CP, Dehesa M et al. Helicobacter pylori infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. *Gastroenterology* 1991; 100: 328–332
  26. Rostami-Nejad M, Aldulaimi D, Livett H et al. H. pylori associated with iron deficiency anemia even in celiac disease patients; strongly evidence based but weakly reflected in practice. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 178–82
  27. Raju GS, Gerson L, Das A et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1694–6
  28. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016; 48: 385–402
  29. Goddard AF, James MW, McIntyre AS et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60: 1309–1316
  30. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436–2448
  31. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M et al. Intravenous versus oral iron for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2308
  32. Tolken Z, Stecher L, Mander AP et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0117383
  33. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut* 2015; 64: 731–742
  34. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA et al. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 183–190
  35. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005; 118: 1142–1147
  36. Moretti D, Goede JS, Zeder C et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126: 1981–1989
  37. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970; 100: 301–303
  38. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1182–1192
  39. Wang C, Graham DJ, Kane RC et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *JAMA* 2015; 314: 2062–2068
  40. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med* 2012; 157: 49–58

*Korrespondenz:*

Univ.-Prof. Dr. Christoph Gasche  
 Medizinische Universität Wien,  
 Abteilung für Gastroenterologie und  
 Hepatologie und Loha for Life,  
 Medizinisches Kompetenzzentrum  
 Eisenmangel  
 Heiligenstädterstraße 50–52  
 1190 Wien  
 christoph.gasche@meduniwien.ac.at

Dr. K. Jimenez gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.  
 Prof. Dr. C. Gasche gibt an Honorare für Beratertätigkeiten von Insigntra Inc. und Vifor Int. Forschungsvorhaben von ihm werden von AOP Orphan Pharmaceuticals, Biogena Naturstoffe GmbH und Shire Inc. unterstützt.