

- ▶ Chronischer Blutverlust über den Darm kann durch Eisenaufnahme aus der **Ernährung** nicht kompensiert werden.
- ▶ Patienten in Remission oder mit mild-aktiver Erkrankung sollten **alle 6–12 Monate eine Blutuntersuchung** durchführen lassen, Patienten mit aktiver Erkrankung zumindest **alle 3 Monate**.
- ▶ Internationale und nationale Behandlungsrichtlinien empfehlen eine **intravenöse Eisensubstitution**.



Häufige Erkrankungskomplikation: früh erkennen, adäquat behandeln

Eisenmangelanämie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Eisenmangel sowie Eisenmangelanämie ist eine der häufigsten extraintestinalen Komplikationen bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED). Ungefähr ein Drittel aller CED-Patienten leidet an Anämie, bis zu 90 % (je nach Studie) sind von Eisenmangel betroffen. Symptome wie Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel sowie reduzierte körperliche oder geistige Leistungsfähigkeit beeinträchtigen das Leben der Betroffenen und führen zu einer verminderten Lebensqualität und eingeschränkten Arbeitsfähigkeit. Die Ursachen des Eisenmangels sind vielfältig; einerseits wird vermindert Eisen über den Darm aufgenommen, andererseits kommt es zu einem kontinuierlichen Eisenverlust über Ulzerationen der Darmschleimhaut im Rahmen der Grunderkrankung. Die enterale Aufnahme kann durch Entzündungen der Darmschleimhaut bei M.-Crohn-Patienten reduziert sein, häufiger jedoch führt die chronische, systemische Inflammation (bei Patienten mit M. Crohn oder C. ulcerosa) zu einer erhöhten Zirkulation von Hepcidin, was

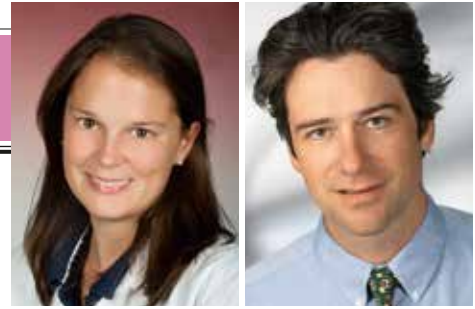
wiederum die Eisenresorption in den Enterozyten beeinträchtigt. Chronischer Blutverlust über den Darm kann durch Eisenaufnahme aus der Ernährung nicht kompensiert werden, was sich langfristig in einer negativen Eisenbilanz widerspiegelt. Es entsteht Eisenmangel, der sich lange nicht bemerkbar machen muss, aber bis hin zu lebensbedrohlicher Anämie führen kann.

Diagnostik der Eisenmangelanämie: Patienten in Remission oder mit mild-aktiver Erkrankung sollten alle 6–12 Monate eine Blutuntersuchung durchführen lassen, Patienten mit aktiver Erkrankung zumindest alle 3 Monate. Dies soll zu einer frühzeitigen Diagnose (und dementsprechend frühzeitiger Therapie) führen. Bei jeder Laboruntersuchung sollten Blutbild, Ferritin, Transferrin-Sättigung und C-reaktives Protein bestimmt werden (**Tab. 1**). Bei unklarer Ursache der Anämie (normale Eisenwerte) sollte eine weitere Abklärung mittels Vitamin-B12- und Folsäurebestimmung erfolgen. Falls diese Werte auch im Normalbereich sind,

empfiehlt sich, eine hämolytische sowie renale Anämie als seltenere Ursache auszuschließen. Differenzialdiagnostisch zu bedenken ist eine medikamenteninduzierte Anämie, wie sie bei Therapie mit Azathioprin, seltener mit Sulfasalazin und Mesalazin vorkommen kann. Hämoglobinwerte < 12,0 g/dl für Frauen und < 13,0 g/dl für Männer definieren eine Anämie (WHO). Die Diagnose eines Eisenmangels kann bei CED-Patienten etwas komplizierter sein, da bei aktiver Entzündung das Ferritin im Rahmen der Akuten-Phase-Reaktion trotz eventuell leerer Eisenspeicher erhöht sein kann. Bei Patienten in Remission ohne biochemischen oder klinischen Hinweis auf Entzündung ist ein Ferritin von < 30 µg/L oder eine Transferrin-sättigung von < 20 % Indiz für Eisenmangel. Bei aktiver Entzündung können selbst bei leeren Eisenspeichern die Ferritinwerte um 100 µg/l liegen. Wichtig zu wissen ist, dass während und bis zu 8 Wochen nach einer Therapie mit einem intravenösen Eisenpräparat das Ferritin nicht mit den Speichereisen korreliert, eine Bestimmung zur Feststellung von ausreichender Eisensubstitution macht daher erst 8 Wochen nach Ende der Eisenersatztherapie Sinn. Bei unklaren Befunden hilft der soluble Transferrin-Rezeptor, welcher ein guter Indikator für eisendefiziente Erythropoese ist, und in diesem Fall unabhängig vom Inflammationsstatus erhöht ist. Allerdings ist dieser Wert nicht überall verfügbar und in Vergleich zu anderen Parametern teurer. Moderne Blutanalysegeräte können auch andere Eisenmangelparameter darstellen wie „% hypochromic red

Tab. 1: Screening Parameter (alle 3 bzw. 6 Monate)

	Grenzwerte	Interpretation
Hämoglobin	>12 bzw. >13 g/dl	Schweregrad des Eisenmangels
Ferritin	>30 µg/l	Eisendepot
Transferrinsättigung	>20 %	Verfügbares Eisen in Zirkulation
C-reaktives Protein	< 0,5 mg/dl	Schweregrad der Entzündung



DR. STEFANIE
DABSCH

AO. UNIV.-PROF.
DR. CHRISTOPH
GASCHE

Klinische Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien,
Loha for Life, Medizinisches
Kompetenzzentrum Eisenmangel

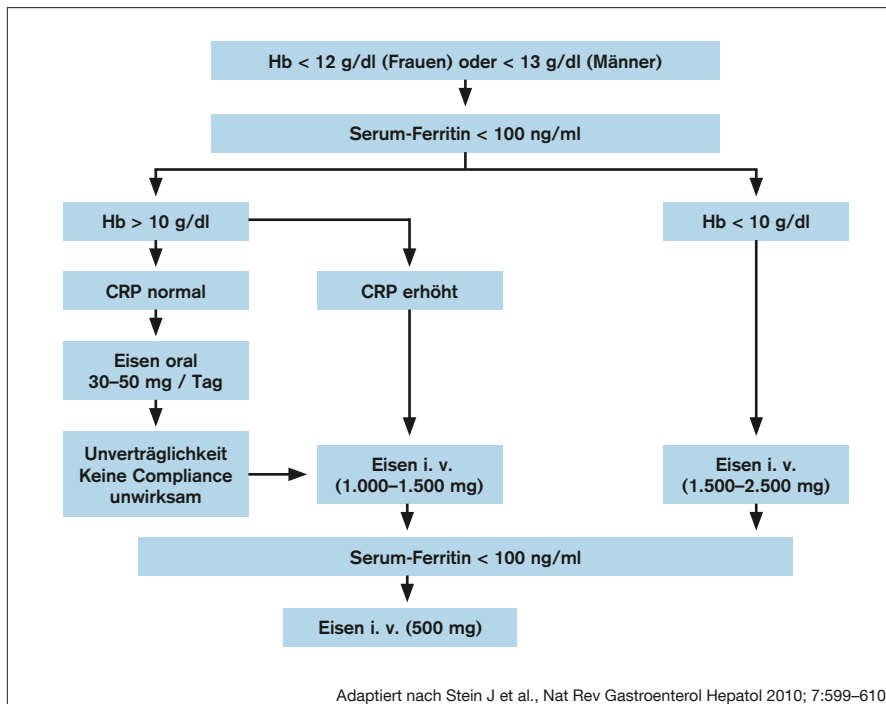


Abb. 1: Behandlungsalgorithmus: Anämie bei CED

cells“, das Retikulozytenhämoglobin und das Zinkprotoporphyrin.

Therapie-Empfehlungen: Da bereits ein Eisenmangel ohne begleitende Anämie zu neurolo-

gischen Symptomen wie Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Restless-Legs-Syndrom, Schlafstörung und beträchtlicher Einschränkung der Lebensqualität führen kann, sollte eine Therapie bei symptomatischen Patienten auch ohne

Anämie erwägt werden. Im Falle einer Eisenmangelanämie sollte eine Therapie in jedem Fall begonnen werden. Internationale und nationale Behandlungsrichtlinien empfehlen eine intravenöse Eisensubstitution. Diese ist besser verträglich und effektiver als die orale Substitution. Bei Patienten mit reinem Eisenmangel bzw. milder Anämie ohne Hinweis auf aktive Entzündung kann bei entsprechender Verträglichkeit eine orale Therapie durchgeführt werden; die Verträglichkeit und das Ansprechen auf die Therapie (Hämoglobinanstieg) sollten jedoch kurzfristig kontrolliert werden. Absolute Indikationen für intravenöse Therapie sind schwere Anämie (Hämoglobin < 10 g/dL), Unverträglichkeit oder ungenügendes Ansprechen auf orales Eisen, aktive Erkrankung sowie Begleitbehandlung mit Erythropoetin. Einen Überblick über den Therapiealgorithmus bietet **Abbildung 1**.

Bei oraler Eisensubstitution ist zu beachten, dass nur ein sehr geringer Teil über den Darm aufgenommen wird. Ungefähr 90 % werden mit dem Stuhl wieder ausgeschieden und können daher im Dün- sowie im Dickdarm zu Nebenwirkungen führen. Anders als bei Gesunden führt dies bei Patienten mit CED oft zu Durchfall und Bauchschmerzen und kann sogar die Krankheitsaktivität verstärken. Maximal können pro Tag etwa 20 mg Eisen resorbiert werden. Oft ist der Eisenverlust über chronische Blutungen jedoch größer, sodass eine orale Eisensubstitution nicht ausreichend ist. Auch in diesem Fall ist eine intravenöse Therapie vorzuziehen. Bei der Auswahl des oralen Präparates ist eine geringere Dosis einer höheren vorzuziehen, da mehr Eisen nur zu mehr Nebenwirkungen führt. Eine „Slow-release“-Galenik kann zwar zu einer besseren Magenverträglichkeit führen, fördert aber nicht die Bioverfügbarkeit, da das Eisen bei vielen Patienten oft viel zu spät freigesetzt wird (**Tab. 2**).

Tab. 2: Orale Eisenpräparate in Österreich

	mg Fe ⁺⁺ pro Tbl/Kps	„slow release“ Galenik
Eisensulfat		
Aktiferrin®	34,5	-
Tardyferon®	80	+
Ferro-Gradumet®	105	+
Eisenfumarat		
Ferretab®	100	+
Eisenglukonat		
Lösferron Forte®	80,5	-



Tardyferon* bei Patientin mit Colitis ulcerosa



Ferretab* im Appendixabgang

* entsprechend der Patientenangabe

Abb. 2: „Slow Release“ Eisentabletten im Zökum bei Patienten mit oraler Eisensubstitution

Es ist nicht ungewöhnlich, eine nicht aufgelöste „slow-release“-Tablette im Dickdarm vorzufinden (**Abb. 2**). Im Dickdarm wird Eisen nicht mehr resorbiert, sondern kann an Entzündungsstellen die Radikalbildung und so die CED-Entzündungsaktivität fördern.

Bei intravenösen Präparaten ist Eisen in dreiwertiger Form an ein Zuckermolekül gebunden. Die Größe und Art des umgebenden Zuckeranteils bestimmt die pharmakokinetischen Eigenschaften des Eisenpräparates sowie das Nebenwirkungsprofil. Stichwort anaphylaktische Reaktionen: diese sind nur bei dextran-

haltigen Verbindungen zu erwarten (CosmoFer®). Eine Testdosis ist unbedingt erforderlich. Je größer das Molekül, desto langsamer die Freigabe und desto höher kann die Dosis sein. In Österreich sind insgesamt 6 Präparate zur intravenösen Eisensubstitution zugelassen. Die meiste Erfahrung auf Basis von klinischen Studien gibt es für Eisen-Saccharose (Venofer®) und Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®). Letzteres hat den Vorteil der höheren Einzeldosis (bis zu 1.000 mg) und guter Venenverträglichkeit bei neutralem pH-Wert, ist aber in der roten Verschreibungsbox. Ersteres

ist in der hellgelben Box und somit auch gut verschreibbar. Es gibt lediglich eine Studie, die verschiedene intravenöse Eisenpräparate direkt miteinander vergleicht: Die FERGIcor-Studie testete die Effektivität von Eisen-Saccharose im Vergleich zu Eisen-Carboxymaltose mittels zweier verschiedener Therapieschemata (herkömmliche Ganzoni-Formel vs. vereinfachtes Dosierungsschema) und fand eine bessere Effektivität und Compliance bei Gabe von Eisen-Carboxymaltose mittels dem vereinfachten Dosierschema.

Zur Berechnung der notwendigen Gesamtdosis gibt es eine (recht komplizierte) Formel, die in der Praxis nur mehr selten eingesetzt wird (Ganzoni-Formel: Eisendefizit [mg] = Körpergewicht [kg] x (Ziel-Hämoglobin – aktuelles Hämoglobin) x 2,4 + 500). Zunehmend setzt sich ein vereinfachtes Dosierschema durch, das das Eisendefizit nach Körpergewicht und Hämoglobin einschätzt (**Tab. 3**). In der genannten FERGIcor-Studie war dieses einfache Schema der Ganzoni-Formel überlegen. Die Wahl des Präparates ist abhängig vom gesamten Eisendefizit, der Verfügbarkeit des Präparates und persönlicher Präferenz. Erste Studien zeigen eine bessere Kosteneffizienz der höher dosierten Präparate, auch wenn diese pro mg Eisen mehr kosten, da eine geringere Anzahl an Infusionen notwendig ist.

Fazit: Eisenmangel und die Eisenmangelanämie sind nicht nur veränderte Laborwerte, sondern trotz effektiver CED-Therapie auch weiterhin eine häufige Erkrankungskomplikation mit Beeinträchtigung der Lebensqualität. Frühes Erkennen und adäquates Handeln verbessert bei Betroffenen die Lebensqualität. ■

Tab. 3: Gesamteisendosis bei intravenöser Therapie mit Eisen-Carboxymaltose oder Eisensaccharose

Hb (g/dL) / Ferritin (µg/l)	< 70 kg	> 70 kg
> 12,0 (bzw. > 13,0)/< 30	5.00 mg–1.000 mg	1.000 mg
10,1–12,0 (bzw. 13,0)	1.000 mg	1.500 mg
7,0–10,0	1.500 mg	2.000 mg
< 7,0	2.000 mg–2.500 mg	2.500 mg–3.000 mg

www.lohatalforlife.at