

The logo consists of the letters 'AZ' in a stylized, white, serif font on a dark blue background.

Oktober 2022

Österreichische Arztezeitung

SUPPLEMENTUM

Consensus  **Statement**

Eisenmangel

Definition, Diagnose
und Therapie

Unter Patronanz der

 **ÖGIM**
Österreichische Gesellschaft
für Innere Medizin

Autoren: Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Datz, Univ.-Prof. Dr. Christian Gasche, Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Univ.-Prof. Dr. Jens Meier, Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl, Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Priv.-Doz. Dr. Thomas Sonnweber, Univ.-Prof. Dr. Harald Zeisler, Univ.-Prof. Dr. Heinz Zoller.



Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss

Infektiologie, Immunologie, Pneumologie und Rheumatologie; Univ.-Klinik für Innere Medizin II; Department Innere Medizin, MedUni Innsbruck



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Christian Datz

Abt. für Innere Medizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, Krankenhaus Oberndorf



Univ.-Prof.
Dr. Christoph Gasche

Klin. Abt. Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MedUni Wien



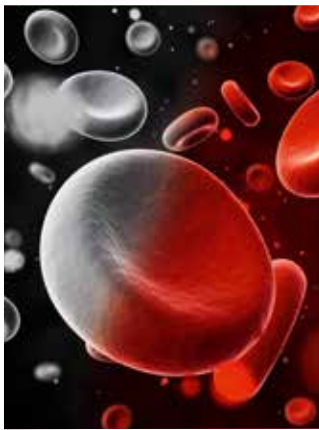
Prim. Univ.-Prof.
Dr. Felix Keil

3. Medizinische Abteilung Hämatologie und Onkologie, Hanusch-Krankenhaus Wien



Univ.-Prof.
Dr. Gert Mayer

Univ.-Klinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Department Innere Medizin, MedUni Innsbruck



Der Eisenmangel ist eine häufige Erkrankung, wird jedoch in der klinischen Praxis nicht immer als solche wahrgenommen, vor allem dann, wenn er nicht mit Anämie einhergeht. Das folgende Konsensuspapier soll den klinisch tätigen Kolleginnen und Kollegen eine Hilfestellung bieten, um diese häufige Störung besser diagnostizieren und behandeln zu können.

1. Eisenstoffwechsel – Physiologie und Pathophysiologie

1.1 Physiologie der Fe-Homöostase

Eisen (Fe) ist das vierthäufigste Element in der Erdkruste und kommt in der Umwelt zumeist in oxidierter Form vor. Eisen ist essenziell für Stoffwechsel und Wachstum aller Eukaryoten und der meisten Mikroben. Es ist zentraler Bestandteil von Enzymen der Atmungskette, des Zitratzyklus, der Hormonsynthese sowie der DNA-Replikation. Weiters ist es essenziell für den Sauerstofftransport, der über Hämoglobin und Myoglobin erfolgt. Andererseits kann Fe auch die Bildung toxischer Radikale katalysieren. Deshalb ist eine stringente Regulation der Fe-Homöostase physiologisch essenziell.

Eisen kommt in zwei Formen in der Nahrung vor: als atomares und als Häm-gebundenes Fe, wobei Letzteres besser bioverfügbar ist, aber einen geringeren Teil des in der Nahrung vorkommenden Eisens ausmacht. Pro Tag werden bei physiologischen Verhältnissen etwa 1–3mg Fe aus der Nahrung im Duodenum resorbiert. Im Plasma erfolgt die Bindung von Fe an Transferrin; in dieser Form zirkuliert Fe im Blut. Ein Großteil des Eisens wird dann von Zellen aufgenommen, vor allem im Knochenmark für die Erythropoese. Das in Erythrozyten vorhandene Eisen bildet den wesentlichen Fe-Speicher. Die roten Blutkörperchen werden am Ende ihrer Lebenszeit (HWZ ca. 120 Tage) von Phagozyten aufgenommen, die das darin enthaltene Eisen extrahieren und wieder in die Zirkulation abgeben können. Ca. 95% der täglich für die Erythropoese benötigten Eisenmenge (25–30mg) kommen aus diesem Pool, nur etwa 5% stammen aus der Nahrung [1,2].

Der menschliche Organismus verfügt über keinen speziellen Exkretionsmechanismus für Fe – Eisenverluste erfolgen lediglich in geringem Ausmaß per Desquamation über die Haut



Univ.-Prof.
Dr. Jens Meier

Univ.-Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz



Priv.-Doz.
Dr. Deddo Mörtl

Klin. Abt. für Innere Medizin 3, Universitätsklinikum St. Pölten

sowie über den Gastrointestinaltrakt und in etwas größerem Ausmaß beispielsweise über die Menstruation [3]. Ein vor 20 Jahren identifiziertes Protein, Hepcidin, ist das zentrale regulatorische Hormon der Fe-Homöostase im Plasma [4]. Hepcidin, das in der Leber gebildet wird, übt seine regulatorische Wirkung durch Bindung an Ferroportin aus. Ferroportin ist der einzige bekannte zelluläre Eisentransporter, der an der Zelloberfläche von Enterozyten und Makrophagen sitzt und dafür sorgt, dass Eisen aus der Nahrung bzw. aus Phagozyten ins Plasma gelangt. Hepcidin bindet an Ferroportin, was zur Internalisierung und zum Abbau des Hepcidin/Ferroportin-Komplexes und damit zur Reduktion des zellulären Eisenexports führt. Über komplexe Regulations- und Signaltransduktionsmechanismen, an denen unter anderem Gene wie HFE („High Fe“), TFR2 („Transferrin Receptor 2“) und HJV („Hämojuvelin“) beteiligt sind, wird die Hepcidinsynthese gesteuert (Abb. 1) [5]. Es gibt eine ganze Reihe von Faktoren, die sich positiv oder

negativ auf die Hepcidinbildung auswirken. Zu den Faktoren, welche die Hepcidinbildung fördern, gehören eine hohe Eisenkonzentration im Plasma, proinflammatorische Zytokine sowie gewisse genetische Faktoren (Varianten von TMPRSS6). Ferner führt eine eingeschränkte Nierenfunktion aufgrund der reduzierten Hepcidinexkretion zu erhöhten zirkulierenden Hepcidinspiegeln. Demgegenüber wird die Hepcidinsynthese durch eine verstärkte Erythropoese, Anämie und Hypoxie (insbesondere bei Eisenmangelanämie), Erythropoetin, Alkoholabusus, Sexualhormone (Östrogen, Testosteron) und genetische Faktoren (Varianten der Hämochromatose-Gene) gehemmt [6]. Der Körper besitzt eine Reihe von Adaptionsmechanismen, die bei Fe-Mangel greifen und den Zweck haben, einerseits die Hepcidinausschüttung zu unterdrücken, andererseits die Gewebshypoxie hintanzuhalten. So kurbelt eine verstärkte Erythropoetinausschüttung in den Nieren die Erythropoese an. Das von Erythroblasten sezernierte Erythroferron suppri-

Abb. 1: Regulation der Fe-Homöostase durch Hepcidin

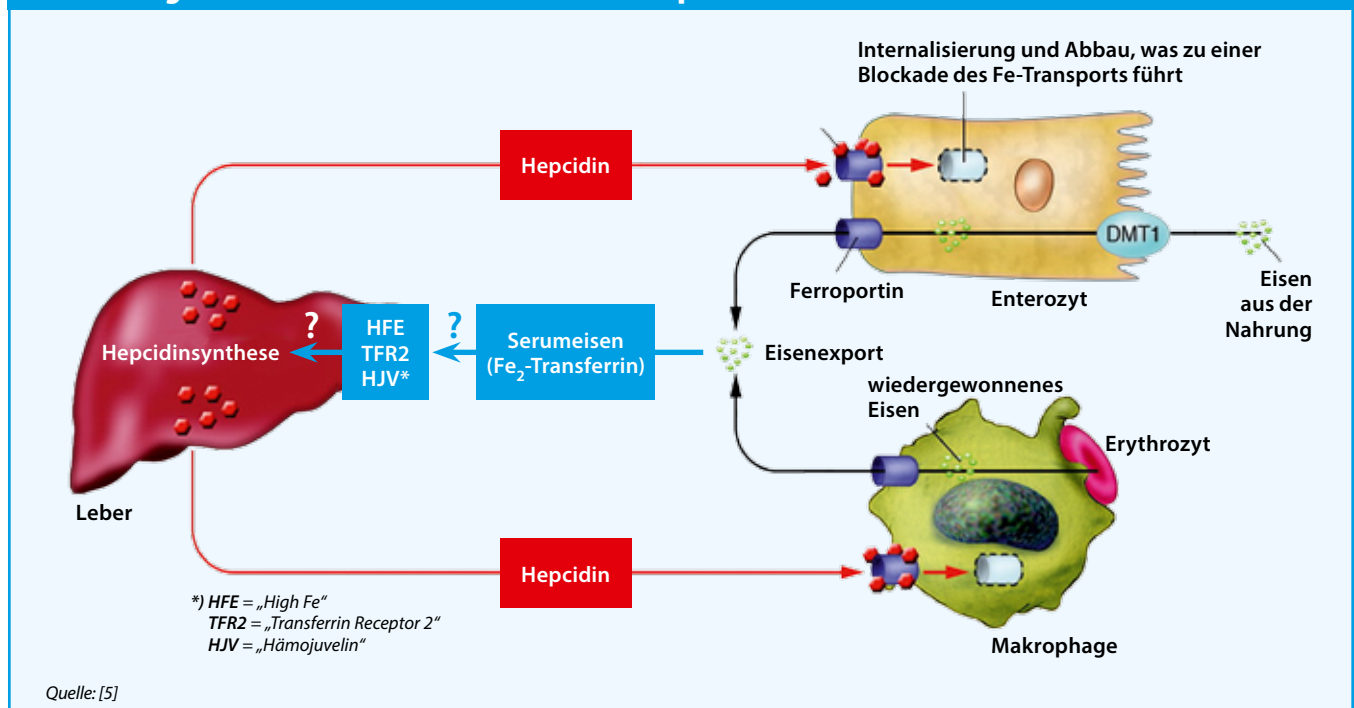




Foto: Verbitz

Univ.-Prof.
Dr. Alexander Rosenkranz
Klin. Abt. für Nephrologie,
Universitätsklinik für Innere
Medizin, MedUni Graz



Priv.-Doz.
Dr. Thomas Sonnweber
Infektiologie, Immunologie,
Pneumologie und Rheuma-
tologie; Univ.-Klinik für Innere
Medizin II; Department Innere
Medizin, MedUni Innsbruck



Univ.-Prof.
Dr. Harald Zeisler
Abt. für Lehre und post-
graduelle Fortbildung,
Univ.-Klinik für Frauen-
heilkunde, MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Heinz Zoller
Gastroenterologie, Hepato-
logie, Endokrinologie und
Stoffwechsel, Univ.-Klinik
für Innere Medizin I,
MedUni Innsbruck

miert Hepcidin und steigert die Eisenresorption aus dem Darm bzw. den Eisentransfer aus den Makrophagen. Der Hypoxie-induzierbare Faktor 2a (HIF-2a) induziert nicht nur die Produktion von Erythropoetin, sondern auch die Expression des duodenalen divalenten Metalltransporters 1 (DMT1) an der enteralen Oberfläche von Enterozyten, um die Fe-Resorption aus dem Darm zu verstärken. Durch eine Reihe weiterer, durch Hypoxie oder Erythropoese induzierbarer Faktoren wird die Hepcidinausschüttung unterdrückt [7].

1.2 Formen des Eisenmangels

Von wesentlicher Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen absolutem und funktionellem Eisenmangel, wobei eine Kombination beider Zustände möglich ist.

Ein absoluter oder „wahrer“ Eisenmangel bedeutet, dass tatsächlich zu wenig Fe im Organismus vorhanden ist, sei es durch verminderte Zufuhr oder erhöhten Verlust oder beides. Die wichtigste Folge dieses Zustands ist die Eisenmangelanämie („Iron Deficiency Anemia“ – IDA) [8].

Dem steht der funktionelle Eisenmangel gegenüber. Hier handelt es sich um einen Zustand, bei dem der Körper grundsätzlich zwar genügend Fe hätte, dieses aber ungenügend aus dem retikuloendothelialen System (RES) freigesetzt wird und aufgrund hoher Hepcidinkonzentrationen im Plasma nicht ausreichend für die Erythropoese zur Verfügung steht. Deshalb entsteht als Folge eine Anämie, die als „Anämie chronischer Erkrankungen“ („Anemia of Chronic Disease“ – ACD) oder Entzündungsanämie („Anemia of Inflammation“ – AI) bezeichnet wird, weil der funktionelle Fe-Mangel in der Regel bei entzündlichen Erkrankungen mit systemischer Immunaktivierung auftritt [9].

1.2.1 Absoluter Eisenmangel/IDA

Laut Zahlen der WHO leiden weltweit ca. 1,6 Milliarden Menschen (fast 25% der Weltbevölkerung) an Anämie, wobei die IDA bei Weitem die häufigste Ursache darstellt [10]. Hochrisikogruppen sind Kinder vor dem fünften Lebensjahr (hier beträgt die Prävalenz des Eisenmangels 43%) und prämenopausale sowie schwangere Frauen (Prävalenz 29% bzw. 38%) [11,12]. Die häufigsten Ursachen sind akute und chronische Blutungen (v.a. Menses, gastrointestinal), mangelnde Fe-Zufuhr durch die Nahrung, Resorptionsstörungen (z.B. Zöliakie, Achlorhydrie),

chronische Darminfekte (z.B. Befall durch Hakenwürmer, Lamblien etc.) und erhöhter Bedarf (in der Schwangerschaft, aber auch in der Adoleszenz oder z.B. bei Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen, kurz ESAs) [13]. Genetische Defekte als Ursache für einen Fe-Mangel sind selten.

Zu den klinischen Zeichen des Eisenmangels gehören Müdigkeit, Schwäche, Antriebslosigkeit, Veränderungen der Fingernägel (Brüchigkeit), Mundwinkelrhagaden sowie Blässe der Haut und der Schleimhäute [14].

Dass ein Eisenmangel per se, auch ohne Vorliegen einer Anämie, Symptome verursacht, zeigte u.a. eine Studie mit Herzinsuffizienzpatienten. Fe-Mangel war hier definiert als ein Serumferritin <100µg/L oder als Serumferritin 100–300µg/L, wenn die Transferrinsättigung <20% betrug. Die Studie ergab, dass ein Eisenmangel unabhängig vom Vorhandensein einer Anämie mit einer Reduktion der körperlichen Belastbarkeit einherging [15]. Der Grund dafür besteht in der entscheidenden Rolle, die Fe für den Zitratzyklus und die mitochondriale Atmungskette spielt [16].

1.2.2 Funktioneller Eisenmangel/ACD

Bei Infektionen oder anderen entzündlichen Erkrankungen kommt es durch eine Reihe von Zytokinen über verschiedene Signalwege (z.B. IL-6 oder IL-1β) zu einer Steigerung der Hepcidinproduktion, was einerseits zu einer Verminderung der Fe-Absorption im Darm, andererseits zu einer Hemmung der Abgabe des in Makrophagen gespeicherten Eisens und somit zu einer Störung der Erythropoese führt [17]. Man spricht von der Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD) oder Entzündungsanämie (AI) [18].

Die ACD ist die zweithäufigste Anämieform (ca. 40% der Anämiepatienten) und die häufigste Anämieform im Krankenhaus [18,19]. Im Gegensatz zur IDA ist die ACD zumeist normochrom und normozytär [20]. Der Grad der Anämie korreliert mit dem Ausmaß der Immunaktivierung [21,22].

Die Liste der Erkrankungen, die mit ACD einhergehen können, ist mittlerweile recht lang geworden und in Tabelle 1 dargestellt.

Inzwischen ist bekannt, dass eine ACD auch bei Herzinsuffizienz, chronischen Lungenerkrankungen (COPD, PAH), Adipositas (auch nach bariatrischer Chirurgie) sowie im höheren Lebens-

alter und bei kritischer Erkrankung vorkommen kann [9]. Die ACD entsteht aus einem Immunantwortmechanismus, der als „Nutritional Immunity“ bezeichnet wird. Deren Aufgabe ist es, den essenziellen Wachstumsfaktor Fe von eindringenden Pathogenen fernzuhalten und die Immunantwort gegen diese zu optimieren [23].

Es sollte auch nicht vergessen werden, dass absoluter und funktioneller Eisenmangel auch in Kombination auftreten können, zumal diese beiden Erkrankungen unterschiedliche Behandlungsstrategien erfordern.

Fazit:

- Eisenmangel ist sehr häufig (bis zu 25% der Weltbevölkerung sind betroffen)
- Absoluter Fe-Mangel entsteht durch Blutverluste, ungenügende Aufnahme, Mangelernährung und/oder erhöhten Bedarf.
- Funktioneller Fe-Mangel bedeutet entzündungsbedingte Umverteilung von Fe in das RES, sodass es für die Erythropoese nicht zur Verfügung steht.
- Kombinationen von absolutem und funktionellem Eisenmangel sind häufig (z.B. chronisch-entzündliche Erkrankung bei menstruierenden Frauen).

2. Eisenmangel mit und ohne Anämie – Diagnostik und Differenzialdiagnostik

2.1 Definitionen

Die WHO definiert eine Anämie bei Männern ab einem Hämoglobinwert (Hb) <13g/dL, bei Frauen ab einem Hb <12g/dL. Je nach Hb-Wert gibt es unterschiedliche Stadien. Bei Kindern unter fünf Jahren gilt für beide Geschlechter ein Hb <12g/dL als Grenzwert. In der Schwangerschaft gelten Trimesterspezifische Grenzwerte, nämlich Hb <11g/dL im ersten Trimester, <10,5g/dL im zweiten und <11g/dL im dritten Trimester sowie <10g/dL post partum [24].

Die Definition des Eisenmangels richtet sich nach der Serumferritin-Konzentration. Hier gibt die WHO als Grenzwert bei Säuglingen und Kindern bis zum Alter von fünf Jahren 12µg/L an, bei älteren Kindern und Erwachsenen 15µg/L. Bei Vorliegen von Infektionen oder Entzündungen steigt dieser

Grenzwert unterhalb von fünf Jahren auf 30µg/L, ab fünf Jahren auf 70µg/L an [12]. Dazu ist jedoch zu bemerken, dass für diese Empfehlungen ein sehr niedriger Evidenzgrad besteht (zu Ferritingrenzwerten siehe auch den folgenden Punkt 2.2).

Aktuelle Empfehlungen der Amerikanischen Gastroenterologischen Gesellschaft berücksichtigen auch Resorptionsstudien, die zeigen, dass bei einer Ferritinkonzentration von <45µg/L eine erhöhte Eisenresorption nachweisbar ist und bereits ab diesem Wert eine weiterführende Abklärung eingeleitet werden sollte [25].

2.2 Diagnostik des Eisenmangels

Ferritin im Plasma ist ein Marker für das im Körper gespeicherte Eisen und ein wichtiger Parameter für die Diagnostik des Fe-Stoffwechsels. Die Ferritinnormalwerte können je nach Population und Referenzlabor in einem Bereich von 15–400µg/L beim Mann und 10–300µg/L bei der Frau liegen. Ein Ferritin <15µg/L beweist einen absoluten Eisenmangel, allerdings weisen schon Patienten mit einem Ferritin <30µg/L Zeichen des Fe-Mangels auf; deshalb muss man schon bei Ferritinwerten <30µg/L von einem klinisch manifesten Eisenmangel ausgehen, auch wenn noch keine Anämie vorliegt [18]. Welcher Ferritingrenzwert tatsächlich am besten für die klinische Praxis geeignet ist, ist nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass im Hinblick auf den Fe-Mangel im Knochenmark bei höher angesetzten Grenzwerten zwar die Spezifität leicht abnimmt, die Sensitivität jedoch ansteigt (s. Tab. 2) [26-29].

Eisen ist in der Zirkulation an Transferrin gebunden. Die pro-

Tab. 1: Mögliche Gründe für ACD

Kategorie	Erkrankung	Prävalenz der ACD
Infektionen (akut oder chronisch)	Viral (inkl. HIV) Bakteriell Parasitär Fungal	18–95%
Maligne Erkrankungen	Hämatologisch Solide Tumoren	30–77%
Autoimmun-erkrankungen	Rheumatoide Arthritis SLE und andere Bindegewebs-erkrankungen Vaskulitis Sarkoidose Entzündliche Darmerkrankungen	8–71%
Chronische Abstoßung nach Transplantation solider Organe		8–70%
Chronische Nierenerkrankung und Inflammation		23–50%

Quelle: [18]

zentuelle Beladung von Transferrin mit dem Metall wird als Transferrinsättigung (TSAT) bezeichnet. Bei einer TSAT von unter 20% geht man von einer reduzierten Eisenverfügbarkeit für Gewebe und die Erythropoese aus. Die TSAT wird neben dem Eisenspiegel auch durch die Konzentration von Transferrin determiniert, das hauptsächlich in der Leber gebildet wird [8,9]. Zu berücksichtigen ist jedoch auch, dass die Ferritinwerte beim funktionellen Eisenmangel bzw. der ACD erheblich höher liegen können, weil Ferritin ein Akutphase-Protein ist und die Ferritinspiegel gerade bei entzündlichen Erkrankungen unabhängig vom Fe-Spiegel ansteigen.

2.3 Stadien des Eisenmangels

Der (tatsächliche, wahre) Eisenmangel lässt sich in drei Stadien einteilen, die in Tabelle 3 dargestellt sind.

Dabei ist es wichtig zu erwähnen, dass Symptome eines Eisenmangels bereits bei noch normalem Blutbild, also ohne Anämie, auftreten können.

2.4 Indikation zur Diagnostik

Eine Indikation zur Bestimmung der Serumeisen-Parameter besteht immer dann, wenn eine unklare Anämie vorliegt – insbesondere wenn diese mikrozytär ist und eine Retikulozytose fehlt, weiters aber auch dann, wenn typische Symptome eines Eisenmangels vorliegen, selbst bei noch normaler Hämoglobinkonzentration im Blut.

Bei bestimmten Hochrisikokonstellationen für Eisenmangel sollte jedenfalls der Eisenstatus wiederholt untersucht werden. Dies betrifft u.a. Schwangere, aber auch Patienten unter Therapie mit ESAs.

2.5 Abklärung der Ursache

Wird ein Fe-Mangel festgestellt, so sollte dessen Ursache abgeklärt werden. Im Vordergrund steht zunächst die Frage nach einer möglichen Blutungsquelle. Die Abklärung beginnt

Tab. 2: Ferritin und Fe-Diagnostik

Serumferritin	Prädiktion Fe-Mangel im Knochenmark	
	Spezifität	Sensitivität
<15µg/L	99%	57%
<30µg/L	98%	70%*
<45µg/L	92%	85%
<100µg/L	Bei Inflammation/Komorbiditäten	
TSAT**	<20% (<10%)	
MCV	<80fL	
CAVE! Messung morgens nüchtern!		

* In Kombination mit einer TSAT <20% steigt die Sensitivität auf 92% an.

** TSAT = Transferrinsättigung

Quellen: [26–29]

mit einer ausführlichen Anamnese. Hier sollte bei Frauen nach Metrorrhagien bzw. Hypermenorrhoe gefragt werden; weiters sollte nach besonderen Ernährungsformen (z.B. vegetarisch oder vegan) gefragt werden, und auch die Medikamentenanamnese darf nicht fehlen [26].

Weiters sollten eine Zöliakie, eine Autoimmungastritis und ev. auch der H.-pylori-Status abgeklärt werden, weiters sind ein Harnstatus und eine Nierenuntersuchung sinnvoll; auch ein Test auf okkultes Blut im Stuhl kann diagnostisch sinnvoll sein. Zur Abklärung einer möglichen gastrointestinalen Blutungsquelle dient eine bidirektionale Endoskopie bzw. auch in Ergänzung eine Kapselendoskopie [26].

Die sogenannte IDIOM-App™, mit der sich anhand einiger einfacher Parameter das Risiko für ein gastrointestinales Malignom abschätzen lässt, kann hier ev. Hilfestellung bieten [30].

In der Schwangerschaft ist an den erhöhten Fe-Bedarf zu denken. Ebenfalls noch Teil der Abklärung kann ein Therapieversuch mit oralem Eisen sein (s. Teil 4) [26].

Tab. 3: Stadien des Eisenmangels

Schweregrad	Pathologie	Laborbefunde
Stadium I	Entleerung der Fe-Speicher	<ul style="list-style-type: none"> ● Ferritin erniedrigt ● Blutbild normal
Stadium II	Fe-limitierte Hämatopoese	<ul style="list-style-type: none"> ● Ferritin und TSAT* erniedrigt ● Mikrozytäres, hypochromes Blutbild ● Normale Retikulozytenzahl ● Erhöhung des löslichen Transferrinrezeptors
Stadium III	Gestörte Hämatopoese	<ul style="list-style-type: none"> ● Ferritin und TSAT* erniedrigt ● Mikrozytäre, hypochrome Anämie ● Normale bis niedrige Retikulozytenzahl (keine Retikulozytose) ● Thrombozytose

* TSAT = Transferrinsättigung

Tab. 4: Ätiologie des Eisenmangels

Ursache	Details	
Blutung	<ul style="list-style-type: none"> ● Gynäkologisch (inkl. Entbindung) ● Gastrointestinal ● Urologisch ● Pulmonal ● Traumatisch/im Rahmen von Operationen ● Häufiges Blutspenden ● Iatrogenetischer Blutverlust (z.B. repetitive diagnostische Blutabnahmen) ● Blutverlust durch exzessive körperliche Belastung (z.B. Marathonläufer) 	
Reduzierte Fe-Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> ● Zöliakie ● Autoimmungastritis ● Atrophie Gastritis Typ B 	<ul style="list-style-type: none"> ● Bariatrische Operationen ● Medikamente, insbesondere PPI* ● Vitamin-D-Mangel
Erhöhter Fe-Bedarf	<ul style="list-style-type: none"> ● Kinder <5 Jahre ● Adoleszenz 	<ul style="list-style-type: none"> ● Schwangerschaft ● Erythropoetin und ESA**
Verminderte Zufuhr	<ul style="list-style-type: none"> ● Malnutrition ● FE-arme Ernährung 	
Erkrankungen mit funktionellem Fe-Mangel und prädisponierende Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> ● Infektionen, insbesondere mit Parasiten ● Hämatologische und maligne Erkrankungen ● Chronische Lungenerkrankungen ● Rheumatologische und Autoimmunerkrankungen ● Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen ● Herzinsuffizienz ● Chronische Nierenerkrankungen einschl. Dialyse ● Adipositas ● Multimorbidität einschl. multifaktorielle Altersanämie ● Genetische Fe-Stoffwechselerkrankungen: Fe-refraktäre Anämie (IRIDA) 	

* Protonenpumpenhemmer

** Erythropoese-stimulierende Substanzen

Tabelle 4 gibt einen Überblick der möglichen Ursachen für einen Eisenmangel.

2.6 Differenzialdiagnose IDA/ACD

Die Differenzierung zwischen Eisenmangelanämie (IDA) und

Anämie chronischer Erkrankungen (ACD) ist relativ einfach, allerdings stellt die Differenzierung einer ACD von einer kombinierten ACD/IDA oftmals ein Problem dar. Tabelle 5 gibt einen Überblick der wichtigsten Parameterkonstellationen.

Tab. 5: Differenzialdiagnostik von IDA und ACD

Variable	ACD	IDA	ACD + IDA
Serumeisen	Reduziert	Reduziert	Reduziert
Transferrin	Reduziert bis normal	Erhöht	Reduziert
TSAT	Reduziert	Reduziert	Reduziert
Serumferritin	Normal bis erhöht	Reduziert	Reduziert bis normal
sTFR	Normal	Erhöht	Normal bis erhöht
sTFR/log Ferritin	Niedrig (<1)	Hoch (>2)	Hoch (>2)
Entzündungszeichen	Erhöht	Normal	Erhöht

TSAT = Transferrinsättigung, sTFR = löslicher Transferrinrezeptor, sTFR/log Ferritin = Quotient aus sTFR und Logarithmus des Ferritinwerts

Quelle: [18]

Tab. 6: Ätiologie des Eisenmangels

Biomarker	Grenzwert	Interpretation	Limitation	Anwendung
%HYPO	6%	Fe-limitierte Hämatopoese	Verfügbarkeit	Fe-Therapieindikation Bei ESA-Therapie
CHr	Uneinheitlich (z.B. <26pg/Zelle)	Rezente Veränderung der Erythropoese	/	Monitorisierung einer Fe-Therapie
sTFR	Uneinheitlich	Fe-Bedarf erythroider Vorläuferzellen	Fehlende Standardisierung Verfügbarkeit	Inflammation Komorbiditäten
sTFR/log Ferritin	>2	Fe-Bedarf und Fe-Speicher	Fehlende Standardisierung Verfügbarkeit	Inflammation Komorbiditäten Differenzierung funktioneller und absoluter Fe-Mangel
Hepcidin	Uneinheitlich	Systemische Fe-Regulation	Fehlende Standardisierung Verfügbarkeit	Inflammation Komorbiditäten Differenzierung funktioneller und absoluter Fe-Mangel Fe-refraktäre Fe-Mangelanämie (IRIDA)
Zpp/H	Altersabhängig	Identifikation Fe-limitierter Hämatopoese	Keine Differenzierung von funktionellem und absolutem Fe-Mangel	Screening-Tool zum Ausschluss einer Fe-Mangelanämie

%HYPO = Anteil hypochromer Erythrozyten, **CHr** = Hämoglobingehalt der Retikulozyten, **sTFR** = löslicher Transferrinrezeptor, **sTFR/log Ferritin** = Quotient aus sTFR und Logarithmus des Ferritinwerts, **Zpp/H** = Ratio aus erythrozytärem Zink-Protoporphyrin und Häm

Quelle: Sonnweber, adaptiert nach [8,31]

2.7 Ergänzende Biomarker

Es gibt eine Reihe weiterer Biomarker, die für eine umfassende Diagnostik des Eisenmangels herangezogen werden können. Tabelle 6 gibt einen Überblick. Als Goldstandard zur Beurteilung des Fe-Status kann jedoch die Berliner-Blau-Färbung einer Knochenmarksbiopsie mit Quantifizierung der Ringsideroblasten gelten, wenngleich sie in der klinischen Praxis aufgrund der damit verbundenen Invasivität selten durchgeführt wird.

Fazit:

- Ferritin im Serum ist ein wichtiger Parameter bei der klinischen Diagnostik eines Eisenmangels (siehe Tabelle 2).
- Bei Vorliegen von Komorbiditäten, Entzündungsprozessen und Infekten sollte ein erweiterter Eisenstatus erhoben werden, da die Serumferritin-Konzentration durch Entzündung ansteigt.
- Eine Ursachenabklärung ist, wenn ein Fe-Mangel vorliegt, fast immer indiziert.
- Blutungen sind die häufigste Ursache für Fe-Mangel bzw. IDA.
- Die Differenzialdiagnose zwischen ACD und ACD/IDA ist eine klinische Herausforderung.

3. Eisenmangel und seine Bedeutung in verschiedenen Disziplinen

3.1 Hämatologie und Onkologie

Allgemein gilt, dass Eisenmangelanämien erheblich häufiger sind als Anämien aufgrund von hämatologischen Neoplasien; diese dürfen jedoch nicht übersehen werden. Laut Statistik Austria wurden in Österreich mit Ende 2018 28.333 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen betreut [32]. Die Inzidenz der wichtigsten hämatologischen Malignome betrug in Österreich im Jahr 2018 3.198 [33]. Die meisten dieser Erkrankungen gehen u.a. mit Anämie einher. Geht man nun von der unter Punkt 1.2.1 genannten Anämieinzidenz von 6% in der Gesamtbevölkerung aus (Studie aus Südkorea [34]), so würde das für Österreich ca. 528.000 Patienten mit Anämie (ohne hämatologische Erkrankung) ergeben. Selbst wenn alle 28.333 Patienten mit hämatologischen Neoplasien in Österreich eine Anämie hätten, wären dies nur ca. 5% aller Anämiepatienten. Im Bereich der ÖGK in Wien (Hanusch-KH und Gesundheitszentren) wurden 2019 2.221 Patienten mit Eisenmangelanämien und 859 Patienten mit Anämien anderer Genese behandelt. Eine Gruppe von 54.262 Anämiepatienten, die im Jahr 2017 bei niedergelassenen Ärzten in Wien behandelt wurden, zeigte fol-

gende Verteilung: Eisenmangelanämie 89,50%, hämolytische Anämie 4,97%, Anämie bei myeloproliferativen Erkrankungen 0,28% und Anämie im Rahmen von Leukämien 5,25% [35]. Fraglich ist, inwieweit unter der Diagnose „Eisenmangelanämie“ in diesem Kollektiv auch Patienten mit ACD inkludiert waren und diese nicht voneinander unterschieden wurden.

Fazit:

- Es gibt in Österreich vermutlich weniger als 30.000 Patienten, bei denen eine Anämie aufgrund einer malignen hämatologischen Erkrankung vorliegt (ca. 5% aller Anämiepatienten in Österreich).
- IDA und ACD sind die häufigsten Anämieformen.

3.2 Nephrologie

Trotz der relativen Häufigkeit sowohl des Eisenmangels als auch der CKD gibt es nur wenig Evidenz zu deren gemeinsamem Auftreten und den Auswirkungen. Eisenmangel wird bei CKD fast ausschließlich in Zusammenhang mit der Anämie thematisiert. Dieses Fehlen von Daten ist auch darauf zurückzuführen, dass gemäß der meisten Leitlinienempfehlungen das Erheben von Parametern des Eisenstoffwechsels auf Patienten mit Anämie beschränkt ist [36].

Eine rezente multizentrische Beobachtungsstudie aus Frankreich erhob an nicht dialysepflichtigen (ND-)CKD-Patienten (GFR >15mL/min/1,73m²) die Prävalenz eines Eisenmangels (Ferritin <100µg/L und/oder TSAT <20%) [37]. Von den 1.211 inkludierten Patienten wurde bei 47,1% ein Eisenmangel festgestellt. Weitere Daten liefert eine Auswertung von ND-Patienten der CKD-Stadien 3 bis 5 der prospektiven „Chronic Kidney Disease outcomes and practice patterns study“ (CKDOPPS) [38]. Bei jenen Patienten, für die Ferritinwerte verfügbar waren, zeigte sich, dass die medianen Werte umso höher waren, je höher das CKD-Stadium war und je niedriger die Hämoglobin-Spiegel. TSAT <20% waren 1,5- bis zweimal häufiger bei niedrigen Hämoglobinspiegeln (<10g/dL) als bei höheren (≥12g/dL).

In den KDIGO-Guidelines zur Anämiebehandlung bei CKD von 2012 wird ein Vorschlag (kenntlich gemacht in Form des vergebenen Levels 2; Level 1 ist eine Empfehlung) in Hinblick auf eine i.v. Therapie ausgesprochen [39]: „2.1.2: Bei erwachsenen CKD-Patienten mit Anämie ohne Eisen- oder ESA-Therapie schlagen wir einen Versuch mit i.v. Eisen vor (oder bei ND-CKD-Patienten alternativ einen ein- bis dreimonatigen Versuch mit oralem Eisen), wenn ein Anstieg der Hb-Konzentration ohne ESA-Start erwünscht und TSAT ≤30% und Ferritin ≤500ng/ml sind. Die Entscheidung sollte von der Schwere des Eisenmangels, der Verfügbarkeit eines venösen Zugangs, dem Ansprechen und eventuellen Nebenwirkungen auf vorangegangene Eisentherapien, Compliance und Kosten abhängig

gemacht werden (nicht bewertet).“

Ein Update der Guidelines wurde bisher nicht veröffentlicht, aber es fanden bereits Konferenzen statt, auf denen die aktuelle Evidenz besprochen und hinsichtlich offener Fragen diskutiert wurde. Im Dezember 2019 fand die erste solche Konferenz statt, die sich dem optimalen Anämiemanagement widmete, mit Fokus auf die Eisentherapie [40]. Hinsichtlich der Evidenz für ein erhöhtes Risiko einer i.v. Therapie gibt es bei ND-CKD-Patienten laut den Konferenzteilnehmern nur limitierte Daten, was Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse, Diabetes und eine CKD-Progression anlangt. Anders sei die Situation bei HD-CKD, wo die Datenlage eindeutig für eine proaktive monatliche i.v. Eisentherapie sprechen würde. Die PIVOTAL-Studie hat gezeigt, dass eine hochdosierte Eisentherapie bei einer TSAT von unter 40% und einem Serumferritin von maximal 700µg/l klinische Endpunkte wie die Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse reduziert, ohne zu einer Zunahme von Infektionen zu führen [41]. Die klinischen Auswirkungen des Eisenmangels und seiner Korrektur bei ND-CKD – unabhängig vom Vorliegen einer Anämie – wurden auf dieser Konferenz als Forschungsgebiet mit hoher Priorität definiert.

Österreichische Nephrologen haben die aktuelle Evidenz bezüglich des Auftretens und der Auswirkungen eines Eisenmangels bei ND-CKD analysiert und kommen zu dem Schluss, dass ein regelmäßiges Screening (TSAT- und Ferritinmessung) sinnvoll ist [42]. Da mit fortschreitender CKD der Eisenmangel zunimmt, ist stadienabhängig eine häufigere Bestimmung von Ferritin und TSAT sinnvoll. Auswertungen großer ND-CKD-Patientenkohorten zeigen einen Zusammenhang zwischen Eisenmangel und verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit, erhöhtem Risiko für Hospitalisierungen aufgrund von Herzproblemen und erhöhter kardiovaskulärer Ereignisrate und Gesamt mortalität. Deshalb ist eine Fe-Therapie bei Eisenmangel auch ohne bereits vorliegende Anämie indiziert. Bei ND-CKD-Patienten kann aber – nach Abschätzen des Eisenmangels und sofern kein Zeitdruck besteht – eine orale Therapie durchgeführt werden [42].

Fazit:

- Die Häufigkeit eines Fe-Mangels bei Patienten mit CKD beträgt zwischen 40 und 60%. Die Häufigkeit nimmt mit höheren CKD-Stadien zu.
- Bei allen CKD-Patienten sollten zum Fe-Mangel-Screening Ferritin und TSAT in regelmäßigen Abständen erhoben werden.
- Bei ND-CKD-Patienten mit einem Fe-Mangel ohne Anämie kann eine orale Supplementierung angeboten werden. HD-CKD-Patienten mit Eisenmangel sollten i.v. Fe erhalten.

3.3 Kardiologie

Bisher gibt es Daten zu Eisenmangel und dessen Therapie in der Kardiologie vor allem für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (HI). Bis zu 50% aller HI-Patienten haben einen Eisenmangel. Dabei steigt die Häufigkeit des Fe-Mangels mit höherer NYHA-Klasse, höheren zirkulierenden Spiegeln von natriuretischen Peptiden und höheren CRP-Werten an [43].

Klinisch erwies sich Eisenmangel mit und ohne Vorhandensein einer Anämie bei HI-Patienten als unabhängiger Prädiktor eines ungünstigen Outcomes (Tod oder Herztransplantation). Fe-Mangel war definiert als Ferritin $<100\mu\text{g/L}$ oder Ferritin $100\text{--}299\mu\text{g/L}$ bei TSAT $<20\%$ [43,44].

Grundsätzlich ist die Pathophysiologie des Eisenmangels bei HI nicht anders als bei anderen chronischen Erkrankungen [18]. Es handelt sich bei der HI auch um eine chronisch-entzündliche Erkrankung, sodass häufig eine ACD vorliegt. Dazu kommen oft zwei zusätzliche Faktoren, die auch zu einem absoluten Eisenmangel beitragen können: Viele HI-Patienten nehmen Antikoagulanzen und/oder Plättchenhemmer ein, was zu einem chronischen enteralen Blutverlust führen kann. Darüber hinaus sind HI-Patienten häufig mangelernährt [45]. In der Phase-2-Studie „IRON-OUT“ konnte mit oraler Fe-Supplementierung bei Patienten mit systolischer HI (HF_{rEF}) keine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit gezeigt werden, was höchstwahrscheinlich mit der unzureichenden Besserung des Eisenstatus zusammenhing [46]. Eine orale Eisensubstitution ist deshalb bei Herzinsuffizienz derzeit nicht empfohlen.

Eine i.v. Verabreichung von Fe bei HI war jedoch in mehreren Studien erfolgreich. Die FAIR-HF-Studie zeigte, dass bei ambulanten HI-Patienten ($n=459$) mit LVEF $\leq 45\%$, NYHA-Klasse II oder III und Eisenmangel (Ferritin $<100\mu\text{g/L}$ oder Ferritin $100\text{--}299\mu\text{g/L}$ bei TSAT $<20\%$) mit oder ohne Anämie eine Substitution mit Fe-Carboxymaltose (FCM) zu einer Verbesserung der Symptomatik, der funktionellen Kapazität und der Lebensqualität führt [47]. Eine Subanalyse bestätigte, dass auch HI-Patienten mit Eisenmangel ohne Anämie von der Substitution profitierten [48].

Die CONFIRM-HF-Studie bei ambulanten HI-Patienten mit LVEF $\leq 45\%$ ($n=304$) bestätigte nicht nur diese Ergebnisse, sondern gab auch Hinweise darauf, dass die i.v. Fe-Verabreichung zu einer signifikanten Reduktion der Hospitalisierung wegen HI-Verschlechterung führen kann [49]. Dies wurde auch in einer Metaanalyse von vier i.v. Eisenstudien mit HI-Patienten beschrieben. Insofern war es naheliegend, die i.v. Eisengabe auch bei Patienten, die wegen akuter Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, zu untersuchen: Die Rate an Eisenmangel ist in diesem Setting mit 80% sogar noch höher als im ambulanten Setting [43]. Darüber hinaus haben akute HI-Patienten eine sehr hohe Rehospitalisierungsrate, weshalb hier eine Reduktion

von Hospitalisierungen sehr positive Auswirkungen hat.

In der AFFIRM-AHF-Studie wurden Patienten mit LVEF $\leq 50\%$, die wegen akuter HI stationär aufgenommen waren, nach Stabilisierung auf i.v. FCM oder Plazebo randomisiert. Auch wenn der primäre kombinierte Endpunkt, bestehend aus HI-Hospitalisierungen und kardiovaskulärem Tod, knapp nicht signifikant reduziert wurde ($p=0,059$), zeigten zusätzliche Analysen ein klares Bild einer Reduktion der Rehospitalisierungsrate [50].

In den europäischen HI-Leitlinien wird eine regelmäßige Bestimmung des Eisenstatus und im Fall eines Eisenmangels eine Substitution mit i.v. Eisen ausdrücklich für HI-Patienten empfohlen [45].

Fazit:

- Es gibt in der Kardiologie zunehmend Daten zur Bedeutung des Eisenmangels bei HI.
- Die regelmäßige Bestimmung des Eisenstatus wird empfohlen.
- Die Definition des Eisenmangels bei HI lautet: Ferritin $<100\mu\text{g/L}$ oder Ferritin $100\text{--}299\mu\text{g/L}$, wenn gleichzeitig TSAT $<20\%$, wodurch funktioneller und absoluter Eisenmangel zusammengefasst sind.
- Intravenöse Eisensupplementierung mit FCM wird in den europäischen Herzinsuffizienz-Guidelines bei HI-Patienten mit Eisenmangel sowohl im ambulanten Setting bei LVEF $\leq 45\%$ als auch bei akut hospitalisierten Patienten mit LVEF $\leq 50\%$ zur Verbesserung der Symptomatik und Reduktion von Hospitalisierungen empfohlen.

3.4 Gastroenterologie

Es gibt eine Vielzahl von möglichen gastrointestinalen Ursachen für einen Eisenmangel, von entzündlichen Veränderungen (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) über Infektionen und Infestationen (z.B. Hakenwürmer), vaskuläre Veränderungen (z.B. Angiodysplasie, GAVE) bis hin zu Neoplasien (Adenome, Karzinome). Nicht zu vergessen sind Blutverluste durch Medikamente wie NSAR, die sowohl im oberen als auch im unteren Gastrointestinaltrakt erosive Läsionen verursachen können [51].

In den AGA-Guidelines wurde für die Definition des Eisenmangels ein Ferritingrenzwert von $45\mu\text{g/L}$ definiert, um eine erhöhte Sensitivität zu gewährleisten (s. Punkt 2.2 und Tab. 2). Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darm-erkrankungen gilt als Definition des Eisenmangels ein Ferritin $<100\mu\text{g/L}$ und eine TSAT $<20\%$ [51].

Eine endoskopische Abklärung bei bestehendem Eisenmangel sollte immer dann durchgeführt werden, wenn die Ursache des Eisenmangels mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht anders

erklärt werden kann (z.B. Hypermenorrhoe, Blutungen außerhalb des Gastrointestinaltraktes, Schwangerschaft, Adoleszenz). Diese sollte mittels einer bidirektionalen Endoskopie (d.h. Ösophago-Gastro-Duodenoskopie einerseits und Kolonoskopie andererseits) und optional auch einer Kapselendoskopie durchgeführt werden. Zusätzlich können auch nicht invasive Tests auf Zöliakie, Autoimmungastritis, H-pylori-Infektion oder okkultes Blut hilfreich sein [52].

Ein interessantes und relativ rezent publiziertes Faktum ist, dass das menschliche intestinale Mikrobiom, das ebenfalls Fe benötigt, imstande ist, die intestinale Fe-Resorption einzuschränken, um selbst mehr Fe zur Verfügung zu haben [53,54]. Zudem kann eine orale Fe-Substitution auch die Zusammensetzung des Mikrobioms verändern, was unter Umständen die Proliferation von fakultativ pathogenen Mikroben fördern könnte [54]. Es gibt erste präliminäre Daten von Patienten mit Kolorektalkarzinom, die darauf hindeuten, dass eine orale und eine i.v. Eisensubstitution sich unterschiedlich auf die Zusammensetzung des Mikrobioms auswirken [55].

Fazit:

- Die möglichen gastrointestinalen Ursachen für einen Eisenmangel sind vielfältig.
- In den AGA-Guidelines wird als Ferritingrenzwert für einen absoluten Eisenmangel $45\mu\text{g/L}$ angegeben, um die Sensitivität zu erhöhen.
- Bei Patienten mit aktiver entzündlicher Darmerkrankung ist Eisenmangel definiert als Ferritin $<100\mu\text{g/L}$ und TSAT $<20\%$.
- Eine endoskopische Abklärung sollte dann erfolgen, wenn keine eindeutige andere Ursache für den Eisenmangel wahrscheinlich ist.
- Die Eisensubstitution ist die initiale Therapie der Wahl bei Anämie im Rahmen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

3.5 Gynäkologie und Geburtshilfe

Im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe sind im Kontext des Eisenmangels zwei große Themenkreise zu nennen: einerseits die repetitiven Blutverluste im Rahmen der Menstruation, andererseits der erhöhte Fe-Bedarf in der Schwangerschaft.

Allgemein lässt sich sagen: Auch im gynäkologisch-geburtshilflichen Patientenkollektiv gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass ein Eisenmangel bereits ohne Anämie zu erheblichen Symptomen führen kann [56].

Eine dänische Studie, an der junge, nicht schwangere, menstruierende Frauen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren teilnahmen, zeigte bei 9,7% der Teilnehmerinnen eine

Eisenmangelanämie. Bei Frauen, die keine Fe-Supplemente einnahmen, korrelierte die Höhe des Serumferritins invers mit Dauer und Stärke der Menstruationsblutungen [57]. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva korrelierte invers mit Eisenmangel und Eisenmangelanämie [58].

Bei einer Blutungsdauer ab fünf Tagen und starker Blutung sollte eine Fe-Supplementierung erwogen werden.

Zur Prävalenz des Eisenmangels in der Schwangerschaft gab es bisher für Österreich so gut wie keine Daten. Eine rezent publizierte Studie zeigte, dass am Beginn der Schwangerschaft bei 12% der Frauen ein Eisenmangel vorliegt, am Ende der Schwangerschaft jedoch bei 65% [59]. Dies kann eine Reihe von negativen Folgen nach sich ziehen, z.B. neurokognitive Störungen beim Kind [60].

Kritisch anzumerken ist, dass die Definition der WHO für einen Eisenmangel, nämlich ein Ferritinwert $<15\mu\text{g/L}$, für schwangere Frauen viel zu restriktiv ist; die meisten Leitlinien ziehen hier eher einen Grenzwert von $30\mu\text{g/L}$ heran.

Eine i.v. Fe-Substitution im ersten Trimenon sollte vermieden werden, ab dem zweiten Trimenon ist sie jedoch möglich, insbesondere wenn orale Eisensupplementierungen den Eisenmangel nicht beheben können oder wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden müssen. Indikationen sind ferner eine höhergradige Anämie, der Wunsch nach einer rascheren Anämiekorrektur und mangelnde Compliance [61].

Fazit:

- Die Menstruation ist ein häufiger Grund für Fe-Mangel. Hier können orale Fe-Supplemente hilfreich sein.
- Bei starken Blutungen können orale Kontrazeptiva den Blutverlust reduzieren.
- In der Schwangerschaft sollte im ersten und zweiten Trimenon ein Ferritin-Screening (Grenzwert: $30\mu\text{g/L}$) erfolgen.
- Wenn eine orale Fe-Substitution nicht anspricht, ist ab dem zweiten Trimenon eine i.v. Substitution möglich.

3.6 Elektive Chirurgie – „Patient Blood Management“

Die erste von drei Säulen des „Patient Blood Management“ (PBM) befasst sich mit der Optimierung der Erythrozytenmasse, was das Management von Anämie und Eisenmangel beinhaltet [62-64].

Präoperative Anämien sind häufig – je nach Patientengruppe liegt ihre Prävalenz zwischen 20% und 50% [65]. Mit fallenden präoperativen Hämatokritwerten steigt die Mortalität [66].

Eine große Metaanalyse von Studien, die insgesamt fast eine Million Patienten umfassten, zeigte klar, dass das Vorliegen ei-

ner präoperativen Anämie – die bei 39% der Teilnehmer nachgewiesen wurde – die postoperativen Ergebnisse, insbesondere die Mortalität, akute Nierenschäden, Infektionen und (bei kardialen Operationen) auch Schlaganfälle, signifikant erhöhte [67]. Eine US-Studie mit über 500.000 Patienten, die sich einer primären Kniearthroplastie unterziehen mussten, fand eine Häufigkeit der präoperativen Eisenmangelanämie von 16,7% [68]. Für fast alle Outcomes fand sich für diese Patienten ein schlechteres Ergebnis bei anämischen Patienten [68].

Ein systematischer Review zeigte, dass eine präoperative Fe-Verabreichung das Risiko für allogene Bluttransfusionen signifikant senkt [69].

Eine Schweizer Studie beschreibt, dass selbst eine Vorbereitung am letzten präoperativen Tag (Verabreichung von ESA, i.v. Eisen, Vitamin B12 und Folsäure) die postoperative Transfusionshäufigkeit bis zu 90 Tage lang signifikant reduziert [70].

In der PREVENTT-Studie wurden anämische Patienten (wobei nicht explizit auf Eisenmangel untersucht wurde) zehn bis 42 Tage präoperativ entweder mit 1.000mg i.v. Eisen oder mit Placebo behandelt. Der primäre Endpunkt war das Risiko für jegliche Bluttransfusion oder Tod. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied für das Transfusionsrisiko oder die Mortalität [71].

An dieser Studie wurde jedoch heftige Kritik geübt, u.a. weil 70% der Teilnehmer keine Eisenmangelanämie hatten, es kein Transfusionsprotokoll gab und andere Aspekte der Vorbereitung, wie ESA, Vitamin B12 und Folsäure, nicht verabreicht wurden [72]. Um auch eine adäquate hämatologische Antwort auf eine Eisenapplikation zu erhalten, muss in der elektiven Chirurgie von einer Zeitdauer von mindestens zwei bis vier Wochen für ein Ansprechen auf die Eisengabe ausgegangen werden [73].

Fazit:

- Perioperative Anämien, insbesondere Eisenmangelanämie, sind häufig.
- Die präoperative Anämie erhöht die operationsassoziierte Mortalität und andere negative Outcomes und sollte deshalb abgeklärt werden.
- Je früher im Rahmen des PBM eine präoperative Abklärung und Therapie erfolgt, desto größer ist die Erfolgswahrscheinlichkeit, wobei auch eine kurzfristige Therapie erfolgreich sein kann.

4. Eisentherapie

4.1 Oral

Die Bandbreite der heute noch in Österreich verfügbaren oralen Eisenpräparate ist verhältnismäßig gering und in Tabelle 7 dargestellt. Nicht angeführt sind Nahrungsergänzungsmittel, die Eisen enthalten.

Für die oralen Eisenpräparate gilt, dass diese nur einmal täglich morgens – am besten nüchtern – eingenommen werden sollten. Vitamin C erhöht die Resorption, während Antazida oder auch Protonenpumpenhemmer die Aufnahme beeinträchtigen. Eine mehrfach tägliche Einnahme von Eisenpräparaten verschlechtert sogar die Bioverfügbarkeit, da nach erfolgter Resorption der ersten Eisendosis über die Hepcidin-Ferroportin-Achse die konsekutive Aufnahme von Eisen über einige Stunden reduziert ist [74]. Es gibt ferner einige Medikamente und Nahrungsmittel, welche die Eisenaufnahme negativ beeinflussen; hierfür wird auf die entsprechende Arzneimittelinformation verwiesen.

Tab. 7: In Österreich aktuell verfügbare orale Fe-Präparate

Wirkstoff	Gehalt an elementarem Fe (mg)	Slow Release	Produktnamen	Indikation
Fe(II)-Fumarat	100	Ja	Ferretab®	Fe-Mangel und Fe-Mangelanämie, wenn schnell freisetzende Fe-Präparate schlecht vertragen werden
Fe(II)-Gluconat	80,5	Nein	Loesferron® forte	Diagnostisch nachgewiesene Fe-Mangelzustände
Fe(II)-Sulfat	80	Ja	Tardyferon®	Fe-Mangelzustände ab 6 Jahren Latente oder manifeste Fe-Mangelanämie
	105	Ja	Ferrogradumet®	
	34,2 mg/ml	Nein	Aktiferrin Saft®	
Fe(III)-Maltol	30	Nein	Feracru®	Eisenmangel bei Erwachsenen

Quelle: Gasché, nach MEDIS 2021, sowie Fachinformationen

Tab. 8: Zu erwartendes Ansprechen auf orale Eisentherapie

Gutes Ansprechen auf orales Fe	Schlechtes Ansprechen auf orales Fe
Fe-Mangel bei Schwangeren	Renale Anämie/Dialyse
Fe-Mangel bei Kindern	Herzinsuffizienz
Keine bekannten Komorbiditäten	Rheumatologische Grunderkrankung*
Blutungsanämie mit reversibler Ursache	Kollagenosen*
Nutritiver Fe-Mangel	Malabsorptionssyndrome
	Entzündliche Darmerkrankungen
	St.p. Magen/Darm-Operationen
	Chronische Blutungen inkl. Hypermenorrhoe
	Maligne Erkrankungen

* Abhängig von der Krankheitsaktivität (je mehr Entzündung desto schlechter)

4.2 Intravenös

Es gibt im Grunde drei Indikationen für eine parenterale (d.h. intravenöse) Eisentherapie. Zum einen die Unverträglichkeit einer oralen Gabe, zum anderen deren Nichtansprechen oder Studiendaten, wie bei der Herzinsuffizienz, wo bisher nur eine Effizienz einer intravenösen Therapie nachgewiesen wurde. In Tabelle 8 werden Situationen mit voraussichtlich gutem Ansprechen auf orale Fe-Therapie solchen gegenübergestellt, in denen kein gutes Ansprechen zu erwarten ist und die daher eher für eine i.v. Behandlung infrage kommen.

Auch an intravenösen Fe-Präparaten stehen derzeit in Österreich nur noch vier Medikamente zur Verfügung (s. Tab. 9).

4.3 Neben- und Wechselwirkungen

Bei der Verträglichkeit von oralen Fe-Präparaten spielen oft gastrointestinale Nebenwirkungen eine Rolle. In einer prospektiven randomisierten Studie, an der schwangere Frauen teilnahmen, klagte die Hälfte aller Teilnehmerinnen über

gastrointestinale Nebenwirkungen, bei einem Drittel war Nonadhärenz die Folge, aber auch Zahnverfärbungen, allergische Hautreaktionen und metallischer Geschmack im Mund wurden beschrieben [75].

Bereits erwähnt wurden auch die Folgen einer oralen Fe-Gabe auf das Mikrobiom [76]. Vermindert wird die Eisenresorption durch Antazida, Kalzium (auch in Milchprodukten), Phytate (z.B. in Vollkornmüslis und dgl.), Tee und Kaffee. Orales Fe reduziert die Absorption von oralen Bisphosphonaten, Levodopa und Carbidopa, Methyldopa, Penicillamin und Schilddrüsenhormonen. Orale Chinolone und Tetracykline sowie Eisen behindern einander in der Resorption [77].

Intravenöse Fe-Formulierungen können zu anaphylaktischen Reaktionen führen. Zu bemerken ist hier, dass nicht jede Überempfindlichkeitsreaktion eine Anaphylaxie darstellt; Letztere ist genau definiert [78]. Wichtig ist hierbei, eine Risikostratifizierung von Patientinnen vorzunehmen und bei Auftreten einer Anaphylaxie auch umgehend medizinische

Tab. 9: Intravenöse Fe-Präparate

Substanz und Präparate	Fe(III) pro Ampulle	Maximale Einzeldosis	Infusionsdauer
<i>Fe-Saccharose</i>			
● Venofer®	100mg	200mg/100mL NaCl	Mindestens 30 min.
● Fermed®	100mg	200mg/200mL NaCl	Mindestens 30 min.
<i>Fe-Carboxymaltose</i>			
● Ferinject®	500mg	500mg/100mL NaCl 1.000mg/250mL NaCl	Mindestens 6 min. Mindestens 15 min.
<i>Fe-Isomaltosid</i>			
● Monofer®	500mg	>500mg/250mL NaCl >1.000mg/500mL NaCl max. Einzeldosis 20mg/kg KG	Mindestens 30 min. Mindestens 60 min.

Quelle: Gasché

Maßnahmen treffen zu können [79]. Die sogenannte Fishbane-Reaktion oder CARPA („Complement-Related Pseudo-Allergy“) wird mitunter als Anaphylaxie fehlklassifiziert, verläuft oft mild mit Hautrötungen, kann aber auch Symptome der Anaphylaxie inklusive Blutdruckabfall und Bronchospasmus aufweisen [80]. In einer Studie aus den Niederlanden traten bei 2,1% von mit Fe-Carboxymaltose (FCM) und 8,7% von mit Fe-Isomaltosid behandelten anämischen Patienten Hypersensitivitätsreaktionen auf, von denen die meisten aber mild (HSR Grad I) waren [81]. In neueren Studien war jedoch die Verträglichkeit von Fe-Isomaltosid (Monofer®) und Fe-Carboxymaltose (Ferinject®) in Bezug auf Hypersensitivitätsreaktionen vergleichbar [82]. Das Auftreten einer Hypophosphatämie ist eine spezielle Nebenwirkung, die unter FCM häufiger auftritt [83]. Eine Metaanalyse von 42 prospektiven Studien zeigte, dass Hypophosphatämie unter FCM in 47%, unter Fe-Isomaltosid nur in 4% auftrat. In anderen Studien wird eine Inzidenz der Hypophosphatämie von 50 bis 74% angegeben [84]. Eine lang andauernde schwere Hypophosphatämie kann zu Osteomalazie, Vitamin-D-Resistenz und Frakturen führen [84]. Eine retrospektive Evaluierung der Phosphatwerte von über 6.700 Patienten zeigten einen Nadir des Phosphatwertes ca. zwei Wochen nach Applikation von FCM, der sich schrittweise

normalisierte. Bei 41,4% (n=2.847) der Patienten war zu irgendeinem Zeitpunkt ein Phosphat Spiegel von <2,5mg/dL zu messen, bei 0,7% (n=49) kam es zu einem deutlichen Abfall der Phosphatwerte (<1mg/dL) [85]. Ziel laufender Studien ist es, jene Risikokonstellationen zu identifizieren, die zu einer klinisch relevanten Hypophosphatämie führen. Das Pharmakovigilanz-Komitee der Europäischen Arzneimittelbehörde empfiehlt jedenfalls bei Mehrfachgaben von FCM in höherer Dosis ein Phosphatmonitoring [86].

5. Therapiealgorithmus

Die Abbildung 2 zeigt einen diagnostischen Algorithmus, die Abbildung 3 einen Algorithmus zur Therapie eines symptomatischen Eisenmangels bzw. einer Eisenmangelanämie. ■

Abb. 2: Diagnostik des Eisenmangels/Anämie mit Eisenmangel

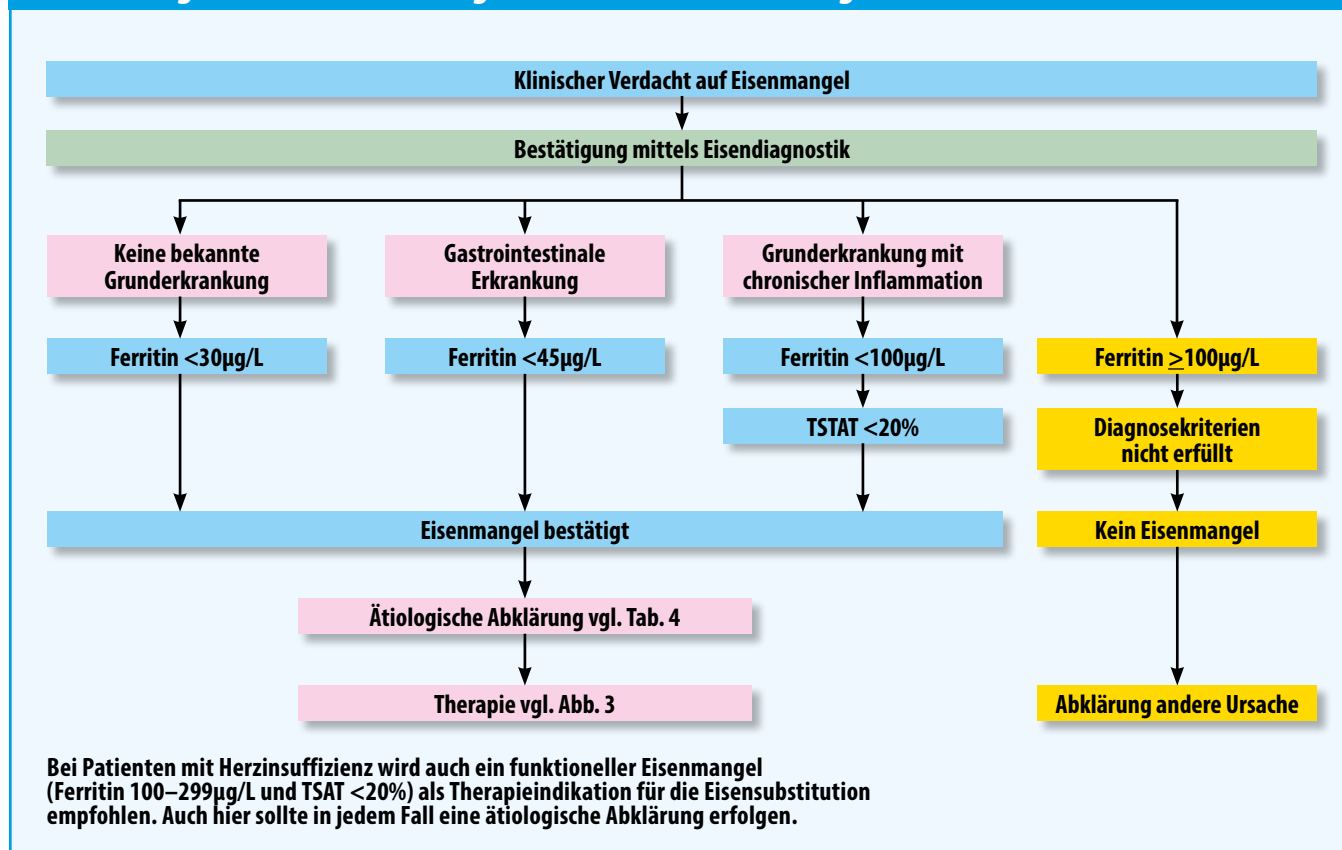
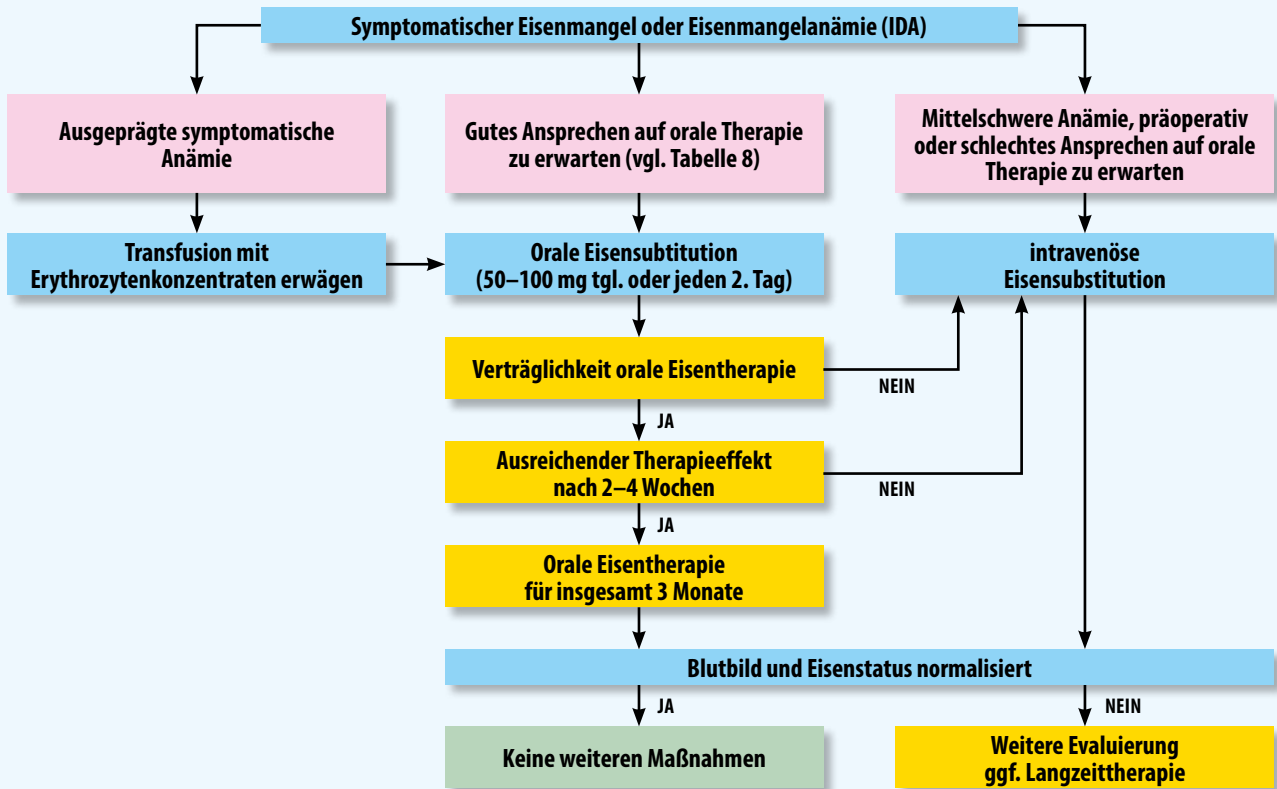


Abb. 3: Therapie des Fe-Mangels bzw. der IDA



Bzgl. des Vorgehens bei Patienten mit Herzinsuffizienz bzw. von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wird auf die entsprechenden Kapitel verwiesen. Als therapeutisches Ansprechen gilt eine Erhöhung des Ferritinwertes und/oder des Hämoglobins nach 2–4 Wochen.

Interessenkonflikte

Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss: Sprecherhonorare/

Adboard von Pharmacosmos und Vifor

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Datz: keine

Univ.-Prof. Dr. Christian Gasche: keine

Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil: keine

Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer: Sprecherhonorare und

Advisory Boards für Medice und Vifor

Univ.-Prof. Dr. Jens Meier: keine

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl, St. Pölten: Vortrags- und

Beratungshonorare von Vifor

Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz: Honorare für Adboard-Meetings von Vifor

Priv.-Doz. Dr. Thomas Sonnweber: keine

Univ.-Prof. Dr. Harald Zeisler: Honorar für Vortrags-tätigkeit Firma Vifor, Forschungsgrant Firma Vifor

Univ.-Prof. Dr. Heinz Zoller: Sprecherhonorare und Honorare für Beratungen für Pharmacosmos, Medice, Pierre Fabre und Vifor

LITERATUR:

1. Slusarczyk P und Mleczko-Sanecka K, *Genes (Basel)* 2021;12(9):1364
2. Anderson GJ und Powell LW, *J Clin Invest* 2000;105(9):1185-1186
3. Hunt JR et al., *Am J Clin Nutr* 2009;89(6):1792-1798
4. Poli M et al., *Front Pharmacol* 2014;5:86
5. Vaulont S et al., *J Clin Invest* 2005;115(8):2079-2082
6. Girelli D et al., *Blood* 2016;127(23):2809-2813
7. Camaschella C, *N Engl J Med* 2015;372(19):1832-1843
8. Camaschella C und Girelli D, *Mol Aspects Med* 2020;75:100861
9. Weiss G et al., *Blood* 2019;133(1):40-50
10. De Benoist B et al., Adresse: https://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/summary/anaemia_data_status_t2/en/. Zuletzt aufgerufen 2021/10/06.
11. Kassebaum NJ et al., *Blood* 2014;123(5):615-624
12. World Health Organization, Adresse: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>. Zuletzt aufgerufen 2021/10/11.
13. Mayo Clinic, Adresse: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/iron-deficiency-anemia/symptoms-causes/syc-20355034>. Zuletzt aufgerufen 2021/10/06.
14. Al-Naseem A et al., *Clin Med (London, England)* 2021;21(2):107-113
15. Jankowska EA et al., *J Card Fail* 2011;17(11):899-906
16. Oexle H et al., *Biochim Biophys Acta* 1999;1413(3):99-107
17. Weiss G und Schett G, *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(4):205-215
18. Weiss G und Goodnough LT, *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-1023
19. Madu AJ und Ughasoro MD, *Med Princ Pract* 2017;26(1):1-9
20. Cherayil BJ, *The J Pediatr* 2015;167(4 Suppl):S15-S19
21. Maury CP et al., *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3068-3076
22. Denz H et al., *Eur J Haematol* 1992;48(5):244-248
23. Weinberg ED, *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(7):600-605
24. Reveiz L et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):Cd003094
25. Ko CW et al., *Gastroenterology* 2020;159(3):1085-1094
26. Snook J et al., *Gut* 2021;70(11):2030-2051
27. Van den Broek NR et al., *Br J Haematol* 1998;103(3):817-824
28. Pavord S et al., *Br J Haematol* 2020;188(6):819-830
29. Short MW und Domagalski JE, *Am Fam Physician* 2013;87(2):98-104
30. Bournemouth University, Adresse: <https://www.predict-gi-risk-inda.com/>. Zuletzt aufgerufen 2022/02/16.
31. Weiss G, *Semin Hematol* 2015;52(4):313-320
32. Statistik Austria, Adresse: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheits/krebskrankungen/krebspraevaenz/055180.html. Zuletzt aufgerufen 2021/10/11.
33. Statistik Austria, Adresse: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheits/krebskrankungen/krebs_im_ueberblick/021806.html. Zuletzt aufgerufen 2021/10/11.
34. Nah EH et al., *Int J Lab Hematol* 2020;42(2):223-229
35. Zahlen der Österreichischen Gesundheitskasse
36. Wish JB et al., *Kidney Int Rep* 2021;6(11):2752-2762
37. Choukroun G et al., *Nephrol Ther* 2022;18(3):195-201
38. Wong MMY et al., *Clin Kidney J* 2020;13(4):613-624
39. KDIGO, *Kidney Int Suppl* 2012;2(4):292-298
40. Babitt JL et al., *Kidney Int* 2021;99(6):1280-1295
41. Macdougall IC et al., *N Engl J Med* 2019;380(5):447-458
42. Säemann M et al., im Druck (Stand: August 2022)
43. Jankowska EA et al., *Eur Heart J* 2010;31(15):1872-1880
44. Klip IT et al., *Am Heart J* 2013;165(4):575-582.e573
45. McDonagh TA et al., *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726
46. Lewis GD et al., *JAMA* 2017;317(19):1958-1966
47. Anker SD et al., *N Engl J Med* 2009;361(25):2436-2448
48. Filippatos G et al., *Eur J Heart Fail* 2013;15(11):1267-1276
49. Ponikowski P et al., *Eur Heart J* 2015;36(11):657-668
50. Ponikowski P et al., *Lancet* 2020;396(10266):1895-1904
51. Rockey DC et al., *Gastroenterology* 2020;159(3):1097-1119
52. Jimenez K und Gasché C, *Kompodium Gastroenterologie* 2016;12(1):50-56
53. Das NK et al., *Cell Metab* 2020;31(1):115-130.e116
54. Yilmaz B und Li H, *Pharmaceuticals (Basel)* 2018;11(4)
55. Phipps O et al., *Cancers (Basel)* 2021;13(6)
56. Gasché C et al., *Wien Klin Mag* 2021;24(2):78-84
57. Milman N et al., *Ann Hematol* 1998;77(1-2):13-19
58. Haile ZT et al., *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132(1):50-54
59. Zeisler H et al., *Food Sci Nutr* 2021;9(12):6559-6565
60. Radlowski EC und Johnson RW, *Front Hum Neurosci* 2013;7:585
61. Achebe MM und Gafter-Gvili A, *Blood* 2017;129(8):940-949
62. Spahn DR und Goodnough LT, *Lancet* 2013;381(9880):1855-1865
63. Isbister JP, *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27(1):69-84
64. Goodnough LT und Shander A, *Anesthesiology* 2012;116(6):1367-1376
65. Muñoz M et al., *Blood Transfus* 2015;13(3):370-379
66. Clevenger B et al., *Br J Surg* 2015;102(11):1325-1337
67. Fowler AJ et al., *Br J Surg* 2015;102(11):1314-1324
68. Mathew KK et al., *J Arthroplasty* 2020;35(5):1252-1256
69. Elhenawy AM et al., *Syst Rev* 2021;10(1):36
70. Spahn DR et al., *Lancet* 2019;393(10187):2201-2212
71. Richards T et al., *Health Technol Assess* 2021;25(11):1-58
72. Hardy JF et al., *Anesth Analg* 2021;132(4):1174-1177
73. Muñoz M et al., *Anaesthesia* 2018;73(11):1418-1431
74. Moretti D et al., *Blood* 2015;126(17):1981-1989
75. Khalafallah AA et al., *Semin Hematol* 2018;55(4):223-234
76. Bloor SR et al., *Microbiol Res (Pavia)* 2021;12(2):491-502
77. Campbell NR und Hasinoff BB, *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(3):251-255
78. Shaker MS et al., *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(4):1082-1123
79. Rampton D et al., *Haematologica* 2014;99(11):1671-1676
80. Auerbach M et al., *Am J Hematol* 2021;96(6):727-734
81. Mulder MB et al., *Br J Clin Pharmacol* 2019;85(2):385-392
82. Bager P et al., *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(5):1118-1125
83. Wolf M et al., *JAMA* 2020;323(5):432-443
84. Schaefer B et al., *Mol Aspects Med* 2020;75:100862
85. Rosano G et al., *J Clin Med* 2020;9(11)
86. Ferinject – aktuelle Fachinformation, Zuletzt aufgerufen 2021/10/12.

IMPRESSUM: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; Verkaufsleitung: Bernhard Mitterhauser, Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (redaktionelle Umsetzung), Schloss 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: 0699/11616333, Geschäftsführung: Karl Buresch; Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. ÖÄZ-Supplementa sind Verlagsbeilagen, die über medizinische Themen, Indikationen und einzelne Substanzen informieren. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Datz, Univ.-Prof. Dr. Christian Gasche, Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Univ.-Prof. Dr. Jens Meier, Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl, Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Priv.-Doz. Dr. Thomas Sonnweber, Univ.-Prof. Dr. Harald Zeisler, Univ.-Prof. Dr. Heinz Zoller. **Layout und DTP:** Konstantin Riemerschmid. **Fotos:** beigestellt; Titelbild: shutterstock.com; **Auflage:** 1.100 Stück; Druck: KO & KA spol. s. r. o., Bratislava, SK. Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Medical Dialogue GmbH. **Mit finanzieller Unterstützung der Firma der Firma CSL Vifor Pharma**