





Dr. Adrian Frick<sup>1</sup>



Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Gasche<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien; <sup>2</sup> Loha for Life, Medizinisches Kompetenzzentrum Eisenmangel, Wien

**Tab. 1:** Mögliche Ursachen für einen Eisenmangel

<b>Inadäquate Eisenaufnahme</b>	Alimentär durch Diät (Vegetarier, Veganer, nur Hühnchenfleisch), Hemmung der Eisenaufnahme durch diätetische Faktoren, Säurehemmer, Mukosadysfunktion (Autoimmungastritis, Zöliakie), chronische Entzündung (Hepcidin)
<b>Vermehrter Eisenbedarf</b>	Wachstum, Schwangerschaft, Stillen, Menstruation
<b>Verlust</b>	gastrointestinal: Angiodysplasien, arteriovenöse Malformationen, Varizen, Ulzera, CED, Tumoren etc. gynäkologisch: Menorrhagie, Von-Willebrand-Syndrom, Hämophilie, Thrombozytendysfunktion, Tumoren urologisch: Hämoglobinurie, Tumoren iatrogen: Blutspende, exzessive Blutabnahmen

Erythropoese, der durch die orale Aufnahme allein nicht zu decken ist. Die fehlende Menge wird durch die Rückgewinnung von Eisen aus alternden und in der Milz und Leber durch Makrophagen phagozytierten Erythrozyten gedeckt (**Abb. 1**). Zur Limitation bei der oralen Aufnahme kommt erschwerend hinzu, dass verschiedene (diätetische) Faktoren die Absorption durch Veränderung der Löslichkeit verhindern bzw. in einer Komplexbildung resultieren. Dazu zählen in erster Linie Antazida (Protonenpumpenhemmer, H<sub>2</sub>-Blocker etc.) oder Polyphenole wie Tannine, die vor allem in Obst und Gemüse vorkommen. Dementsprechend ist die Magensäure essenziell für die Bioverfügbarkeit von Eisen, da hierdurch eine Reduktion vom dreiwertigen zum besser absorbierbaren zweiwertigen Eisen erfolgt. In diesem Sinne verbessert beispielsweise Ascorbinsäure die Eisenaufnahme.

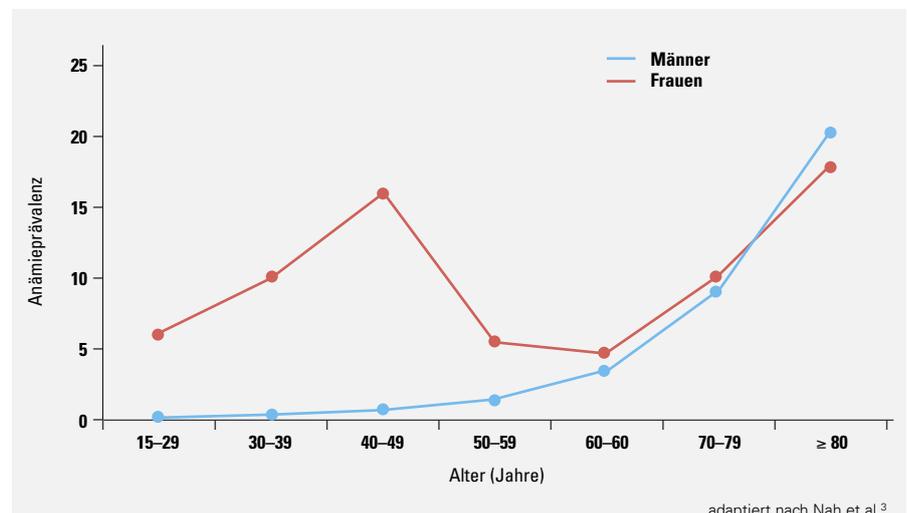
Der Mensch verfügt über keinen kontrollierten Eisen-Ausscheidungsmechanismus, und überschüssiges Eisen kann daher nicht abgegeben werden. Dementsprechend wird die Aufnahme durch den Körper stetig verändert. Das aus der Leber stammende Hepcidin stellt den Hauptregulator der Eisenhomöostase dar. Ursprünglich als antibakterielles Peptid beschrieben, konnten Studien die regulatorische Rolle von Hepcidin im Eisenmetabolismus nachweisen. Durch direkte Bindung von Hepcidin und die anschließende lysosomale Degradierung des basolateralen Eisentransporters Ferroportin 1 erfolgt eine Blockade der enteralen Eisenaufnahme. Hierbei verbleibt Eisen in Enterozyten und geht folglich durch Enterozytenabschilferung verloren. Zudem kommt es zur

verminderten Expression von dCytB und DMT1. Darüber hinaus wird Ferroportin auch in Hepatozyten und Makrophagen degradiert, sodass eine verminderte Zirkulation aus den Eisenspeicherorganen resultiert. Von Bedeutung ist, dass neben erhöhten Eisenspiegeln insbesondere auch systemische Entzündungen (via IL-6) die Expression von Hepcidin steigern.

## Eisen und Gesundheit

**Eisenmangel:** Die Symptomatik des Eisenmangels beginnt zumeist unspezifisch mit vermehrter Müdigkeit, Konzentrationsschwäche und Kopfschmerzen. Hierbei lassen sich 3 Stadien einteilen: 1. Speichereisenmangel, 2. ei-

sendefizitäre Erythropoese und 3. Eisenmangelanämie. Häufig ist eine Kombination aus verschiedenen Ursachen ausschlaggebend, z. B. ein vermehrter Verlust über den Gastrointestinaltrakt im Rahmen einer Blutung in Verbindung mit einer verminderten Aufnahme durch eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED). Zur Bestimmung des Eisenstatus gehört die Evaluierung des Serumferritins (Speichereisen), der Transferinsättigung (TfS, Ausdruck des Eisentransports) sowie des Blutbildes (Hämoglobin, MCV, MCH). Sollten neben einem verminderten Hämoglobin (> 13 g/dl für Männer, > 12 g/dl für Frauen) das Ferritin > 30 mg/dl und die TfS > 20 % sein, ist eine Eisenmangelanämie sehr wahrscheinlich und sind eine entsprechende Therapie und Ursachensuche (**Tab. 1**) einzuleiten.<sup>1</sup> Diesbezüglich ist insbesondere bei asymptomatischen prämenopausalen (jungen) Frauen die Indikation für eine gastroenterologische Ursache genau zu evaluieren; die rezentesten Guidelines der AGA empfehlen eine Gastro- bzw. Koloskopie.<sup>2</sup> Dies ist jedoch aufgrund der extrem geringen Wahrscheinlichkeit, bei jungen Frauen ein Malignom bzw. ursächliche gastrointestinale Pathologien zu detektieren, sicherlich zu hinterfragen, insbesondere da es sich um eines der größten Eisenmangelanämiekollektive handelt (**Abb. 2**).<sup>3</sup>



**Abb. 2:** Hämoglobinlevel und Anämieprävalenz, nach Geschlecht und Altersgruppe

**Tab. 2:** Verfügbare orale Eisenprodukte (Stand: Österreich 2021)

Wirkstoff	Elementares Eisen pro Kapsel	Produkte
Eisen(II)-Fumarat	100 mg	Ferretab®
Eisen(II)-Gluconat	80,5 mg	Lösferron forte®
Eisen(II)-Sulfat	80–105 mg	Tardyferon®, Ferro-Gradumet®
Eisen(III)-Maltol	30 mg	Feracru®

**Tab. 3:** Eisenzusatz für ernährungsphysiologische Zwecke, Nahrungsergänzungsmittel und neuartige Lebensmittel – Novel Foods (Stand: EU 2021)

Wirkstoff	Elementares Eisen	Produkte/Verwendung	E-Nr.
Eisen(II)-Bisglycinat	27 mg	QuattroFerrin® 21, div. OTC-Produkte	
Eisen(II)-Citrat	25 mg	div. OTC-Produkte	
Eisen(II)-Fumarat	5–25 mg	div. OTC-Produkte	
Eisen(II)-Gluconat	10–20 mg	div. OTC-Produkte, Farbstoff (Oliven)	E 579
Eisen(II)-Lactat		div. OTC-Produkte, Säfte, Farbstoff (Oliven)	E 585
Eisen(III)-Oxid		Schokoladen, Oliven, Käserinde	E 172
Eisen(III)-Pyrophosphat (Eisendi-phosphat)	12–30 mg	OLEOvital®, OgimaPro®, QuattroFerrin® 21, div. OTC-Produkte	
Eisen(III)-Saccharat	2–5 mg	div. OTC-Produkte	
Curryblatt Extrakt (VegyFerrin)	21 mg	MoFerrin® 21	
Eisen(III)-Natrium-EDTA*		Kosmetika, Arzneimittel, Nahrungsmittel	
Eisen(II)-Ammoniumphosphat*		bisher keine Verwendung	

\* Novel Food

Hier steht in erster Linie der Eisenverlust im Rahmen der Menstruation im Vordergrund.<sup>2</sup> Darüber hinaus ist leider auch der Eisenmangel ohne Anämie durch die Guidelines nicht adäquat gedeckt.

**Orale Eisentherapie:** Wie hoch der Eisenbedarf eines Menschen ist, hängt von vielen Faktoren wie etwa Alter, Geschlecht und Lebensphase ab. Bei gesunden Erwachsenen bis 50 Jahren wird eine tägliche Zufuhr von 10–15 mg empfohlen. Im Wachstum und während einer Schwangerschaft bzw. bei stillenden Müttern ist der Eisenbedarf entsprechend höher. Neben den tierischen und pflanzlichen Quellen besteht bei einer milden Eisenmangelanämie und ausgeschlossenen Kontraindikationen (CED, aktive Entzündung) die Möglichkeit der oralen Substitution. Hierfür stehen verschiedenste Präparate mit unterschiedlichen Galeniken zur Verfügung (**Tab. 2**). Insbesondere die sog. „Slow-Release-Galenik“ ist erwäh-

nenswert, da durch deren Wirkungsweise eine adäquate Aufnahme im oberen Dünndarm erschwert wird. Konsekutiv resultiert eine unphysiologisch erhöhte Eisenkonzentration in Bereichen des Darms, in denen keine Absorption mehr stattfindet. Zudem kann dies die Darmmukosa durch Radikalbildung schädigen. Generell sollten höhere Dosen vermieden werden, da diese nicht zu einer vermehrten Aufnahme bzw. einem höheren oder schnelleren Anstieg des Hämoglobins und Ferritins führen, sondern im Gegenteil mit verstärkten Nebenwirkungen (Abdominalgien, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen) einhergehen.<sup>4</sup> Die Einnahme auf nüchternen Magen verbessert die Bioverfügbarkeit, geht aber mit deutlichen gastrointestinalen Nebenwirkungen einher. Die Einnahme zeitgleich mit der Nahrungsaufnahme ist jedoch (s. o.) aufgrund der Komplexbildung wiederum mit einer verminderten Aufnahme verbunden. Dementsprechend ist die Compliance durch die Nebenwir-

kungen verständlicherweise limitiert, gekennzeichnet durch eine Therapieadhärenz von 40–60 %.<sup>5</sup> Dies ist problematisch, da eine orale Eisensubstitution zumindest 3 Monate dauert. Eine optimale Response ist gekennzeichnet durch einen Hämoglobinanstieg von 2 g/dl nach 3 Wochen, wobei das eigentliche Therapieziel das Auffüllen der Eisenspeicher sein sollte (Ferritin > 100 µg/l). Hierfür ist jedoch bisweilen eine Therapiedauer von über 3 Monaten notwendig bzw. ist dies bei fortlaufendem Eisenverlust oftmals nie zu erreichen.<sup>6</sup> Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass eine alternative Einnahme nur jeden 2. Tag die Aufnahme deutlich verbessert, vermutlich durch die veränderte Expression des Hcpidins.<sup>7</sup>

Das meistgenutzte und von verschiedenen Leitlinien empfohlene Präparat ist Eisen(II)-Sulfat, das weit verfügbar und vor allem sehr günstig ist. Derzeit gibt es nur mehr Slow-Release-Präparate am Markt. Neben diesen stehen Produkte zur Verfügung, die dreiwertiges Eisen mit einem liposomalen Mantel (Eisen(III)-Pyrophosphat) umgeben oder einen Komplex mit einem Zucker bilden (Eisen(III)-Maltol). Durch diese Eigenschaften wird ein vermindertes Nebenwirkungsprofil bei gleicher Wirksamkeit erreicht,<sup>8–12</sup> interessanterweise auch in Risikopatienten (Colitis ulcerosa). Hierfür ursächlich ist der stabile Komplex, der weder eine Redoxreaktion noch eine Interaktion mit Nahrungsbestandteilen zulässt. Darüber hinaus steht eine Vielzahl an Over-the-Counter (OTC)-Präparaten zur Auswahl (**Tab. 3**).

**Intravenöse Eisensubstitution:** Bei einer schweren Eisenmangelanämie (Hb > 10g/dl), neurologischer Symptomatik (Fatigue, Restless-Legs-Syndrom), ungenügendem Ansprechen auf die orale Therapie (Hb-Anstieg > 2 g/dl) und bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (CED, Reizdarm, „small intestinal bacterial overgrowth“ [SIBO, bakterieller Dünndarmüberwuchs]) stehen diverse intravenöse Eisenprodukte zur Auswahl (**Abb. 3, Tab. 4**). Sie alle eint die Verwendung eines Eisen(III)-Hydroxids, das von einem Kohlenhydratmantel umgeben ist. Hypersensitivitätsreaktionen sind bei diesen Produkten im Vergleich zu den früher genutzten Eisen-Dextran-Verbindungen äußerst selten. Der Vorteil der intravenösen Gabe liegt auf der Hand, da hier eine höhere Bioverfügbarkeit und damit verbunden ein sehr rascher Wirkungseintritt vor-

liegt. Im klinischen Alltag setzen sich vor allem aus Kostengründen die Eisen-Saccharose-Produkte durch. Da hier jedoch aufgrund der Maximaldosis von 200 mg Eisen pro Infusion mehrfache Gaben notwendig sind, um ein ausreichendes Auffüllen der Eisenspeicher zu erreichen, ist dies am ehesten bei stationären Patienten anwendbar. Das gut verträgliche und im Vergleich hoch dosierbare Ferinject® wird für anämische Patienten mit Herzinsuffizienz bzw. für Mütter postpartum von der Krankenkasse übernommen. Bei Eisenmangel ohne Anämie ist das Verschreiben dieser Produkte noch immer schwierig.

Zu erwähnen wäre auch der Rote-Hand-Brief der EMA bezüglich der schweren Überempfindlichkeitsreaktion auf intravenöse Eisenpräparate. Bei Patienten mit bekannten Allergien oder immunologischen Erkrankungen sollte nur nach genauer individueller Nutzen-Risikoabwägung eine i. v. Eisensubstitution erwogen werden. Wichtig ist, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion auch dann auftreten kann, wenn es bei vorherigen Testdosen keine Reaktion gab. Entsprechend sollten Patienten während und 30 min im Anschluss an eine Infusion beobachtet werden. Ein weiteres be-

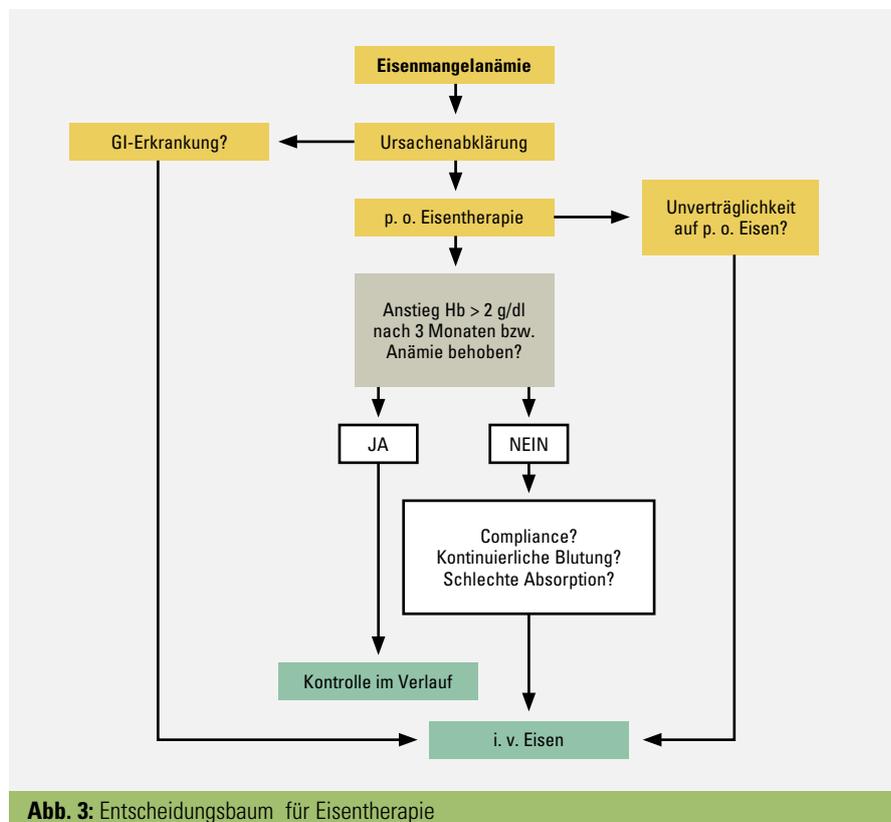


Abb. 3: Entscheidungsbaum für Eisentherapie

obachtetes Phänomen ist die Hypophosphatämie nach i. v. Eisensubstitution. In den meisten Fällen ist dies nur ein vorübergehendes

Phänomen, gegebenenfalls ist bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren eine Substitution notwendig. Ein weiteres Kriterium, das in die Überlegung zur intravenösen Substitution mit einbezogen werden sollte, ist der Venenstatus des Patienten. Ein Paravasat der derzeit verwendeten Produkte sollte möglichst vermieden werden, da dies zu Gewebnekrosen bzw. Hautsiderosen (iatrogene Tätowierung) führen kann. Die Kontraindikationen sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

**Eisen, zwei Seite einer Medaille:** Insbesondere im Rahmen der oralen Eisensubstitution ist eine hohe Dosierung oder prolongierte Therapie kritisch zu betrachten, da dies mittel- und langfristig negative Folgen haben kann. Als erster Punkt kommt hierbei der Einfluss auf das intestinale Mikrobiom ins Spiel. Alle Zellen, auch Bakterien, brauchen Eisen. Da die orale Bioverfügbarkeit von Eisen sehr schlecht ist, gibt es eine große Menge von nichtabsorbiertem Eisen im Darmlumen. Dies führt nicht nur zu einer Reduktion von kommensalen Bakterien (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), sondern es scheint auch zu einer Vermehrung von potenziell pathogenen Erregern zu kommen.<sup>13-15</sup> In Situationen, in denen bereits ein bakterielles Ungleichgewicht besteht (Dysbiose), etwa im Rahmen eines SIBO oder Biofilmbefalls, ist es diesen potenziell pathogenen

Tab. 4: Verfügbare intravenöse Eisenprodukte (Stand: Österreich 2021)

Wirkstoff	Elementares Eisen – Ampulle	Zugelassene Dosis pro Infusion	Produkte
Eisen(III)-Carboxymaltose	500 mg	1.000 mg	Ferinject®
Eisen(III)-Saccharose	100 mg	200 mg	FerMed®, Venofer®
Eisen(III)-Isomaltosid	500 mg	1.000 mg	MonoFer®

Tab. 5: Kontraindikationen für eine Eisentherapie

Per os	Intravenös
	Anämie, die nicht durch Eisenmangel bedingt ist
	Eisenüberladung (Hämochromatose, Häm siderose)
	schwere akute und chronische Infektionen (Eisen tendiert zur Akkumulation in entzündetem Gewebe)
	Hyperparathyreoidismus (Gefahr der Hypophosphatämie nach Eiseninfusion)
	erstes Trimester der Schwangerschaft: p. o. Gabe bevorzugen; in folgenden Trimestern sorgfältige Abwägung Risiken für den Fötus können schwerwiegend sein, einschließlich einer fötalen Sauerstoffunterversorgung bis zur Anoxie.
	schweres Asthma bronchiale (zusätzliches Risiko einer Unverträglichkeitsreaktion bei i. v. Gabe)

Mikrobiota möglich, das auch für sie essenzielle Element zu sequestrieren und damit dem Wirt zu entziehen.<sup>16, 17</sup> Allerdings sind hier bedeutende Unterschiede zwischen Eisen(II)-Sulfat und Eisen(III)-Maltol zu erkennen.<sup>18</sup>

Das überschüssige freie Eisen im Darmlumen begünstigt die Entstehung von freien Radikalen, die – insbesondere, wenn bereits eine Entzündung (z. B. CED) zugrunde liegt – zu vermehrter Zell- und DNA-Schädigung führt und damit unmittelbar die Krebsentstehung begünstigt.<sup>19</sup> Vermutlich ist dies auch einer der Pathomechanismen der Darmkrebsentstehung bei übermäßigem Verzehr von rotem Fleisch. Der Eisenzusatz zu ernährungsphysiologischen Zwecken in Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs ist seit 2001 erlaubt (Richtlinie 2000/15/EG bzw. 2002/46/EG). Dabei kommen ähnlich der oralen Eisentherapie die in **Tabelle 5** genannten Eisenverbindungen sowie einige andere infrage.

Es sollte auch erwähnt werden, dass inzwischen mehrere Convenience-Produkte mit Eisen angereichert sind. In Deutschland hat das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) bis vor Kurzem nur einigen Frühstückszerealien eine Ausnahme-genehmigung bzw. Allgemeinverfügung für den Zusatz von Eisen erteilt. Die Anreicherung von herkömmlichen Lebensmitteln mit Eisen – z. B. in Dänemark, wo von 1954 bis 1987 Mehl mit 30 mg/kg elementarem Eisen angereichert wurde – hat keine Vorteile hinsichtlich

des Eisenstatus der Bevölkerung. Daher wurde von Seiten des BVL die Auffassung vertreten, keine Eisenanreicherung von Lebensmitteln vorzunehmen, denn aufgrund der fehlenden Ausscheidungsregulierung des menschlichen Körpers überwiegt das potenzielle Risiko einer zu hohen Eisenzufuhr.

Hierbei kommen sog. „Novel Foods“ bzw. neuartige Lebensmittel/Nahrungsergänzungsmittel ins Spiel (**Tab. 5**). Dies sind Lebensmittel, die bis zum Jahr 1997 nicht in der EU für den menschlichen Verzehr genutzt wurden, derzeit aber in vielen Varianten als OTC-Produkte erhältlich sind. Hierzu zählt bspw. das Novel Food Eisen(III)-Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA). Es konnte rezent gezeigt werden, dass es bereits in normalen Mengen im Colitis-Mausmodell zu einer massiven Exazerbation der Entzündung und Krebsentstehung führt.<sup>20</sup> Interessanterweise findet sich Eisen(III)-EDTA nicht nur in Nahrungsmitteln, sondern auch in Zahnpasta und vielen Kosmetikprodukten.

## Fazit

Die tatsächliche Eisenaufnahme eines Menschen unterliegt deutlichen Schwankungen, die u. a. durch die Nahrungszusammensetzung, den Gesundheitszustand des Individuums sowie durch Alter und Geschlecht beeinflusst werden. Sollte ein manifester Eisenmangel oder gar eine Eisenmangelanämie festge-

stellt werden, so ist in jedem Fall eine Ursachensuche angezeigt. Eine orale Therapie sollte genau abgewogen und eventuelle Komorbiditäten bzw. Kontraindikationen sollten beachtet werden. Zu viel orale Eisensubstitution über einen zu langen Zeitraum kann auf zellulärer Ebene, aber auch am intestinalen Mikrobiom, schwere Schäden verursachen. Dementsprechend sollte individuell eine intravenöse Substitution in Betracht gezogen werden, da diese bei guter Verträglichkeit in kurzer Zeit ein adäquates Auffüllen der Eisenspeicher und eine Behebung der Anämie gewährleistet. ■

- 1 Mast AE et al., Clin Chem 1998; 44:45–51
- 2 Keefer L et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2021; S1542-3565(21)00717-5
- 3 Nah E-H et al., Int J Lab Hematol 2020; 42:223–9
- 4 Rimon E et al., Am J Med 2005; 118:1142–7
- 5 Cancelo-Hidalgo MJ et al., Curr Med Res Opin 2013; 29:291–303
- 6 Girelli D et al., Int J Hematol 2018; 107:16–30
- 7 Stoffel NU et al., Haematologica 2020; 105:1232–9
- 8 Gasche C et al., Inflamm Bowel Dis 2015; 21:579–88
- 9 Cummings JF et al., BMJ Open Gastroenterol 2021; 8:e000530
- 10 Gómez-Ramírez S et al., Pharmaceuticals (Basel) 2018; 11:97
- 11 Mafodda A et al., Support Care Cancer 2017; 25:2779–86
- 12 Pisani A et al., Nephrol Dial Transplant 2015; 30:645–52
- 13 Zimmermann MB et al., Am J Clin Nutr 2010; 92:1406–15
- 14 Jaeggi T et al., Gut 2015; 64:731–42
- 15 Lee T et al., Gut 2017; 66:863–71
- 16 Dukowicz AC et al., Gastroenterol Hepatol (NY) 2007; 3:112–22
- 17 Baumgartner M, Lang M, Holley H et al., Gastroenterology 2021; S0016-5085(21)03138-3
- 18 Mahalhal A et al., Nutrients 2021; 13:2269
- 19 Frick A et al., Mol Cancer Res 2018; 16:634–42
- 20 Evstatiev R et al., Sci Rep 2021; 11:5188