

Eisenthherapie

Eisen ist ein essentieller Wachstumsfaktor für alle proliferierenden Zellen. Der überwiegende Anteil des täglichen Eisenbedarfs resultiert aus der Wiedergewinnung von Eisen durch Makrophagen; maximal zehn Prozent werden durch Resorption aus dem Duodenum abgedeckt. Beim klinischen Management des Eisenmangels ist die Evaluierung der zugrundeliegenden Ursache von entscheidender Bedeutung. **Von Günter Weiss***

Einleitung

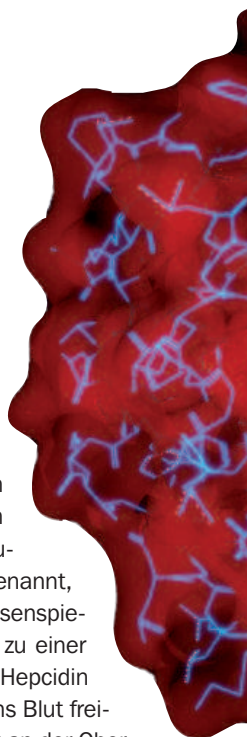
Eisen ist aufgrund seiner Fähigkeit, reversibel Elektronen aufzunehmen oder abzugeben, in viele metabolische Prozesse involviert und deshalb essentiell für zahlreiche biochemische Prozesse. Dazu gehört neben der reversiblen Bindung von Sauerstoff innerhalb von Hämoglobin oder Myoglobin die Rolle von Eisen als zentraler Bestandteil von Enzymen der Atmungskette und der oxidativen Phosphorylierung in Mitochondrien, im Citrat-Zyklus oder bei der DNA-Synthese. Ein Mangel an Eisen führt zu einer Beeinträchtigung dieser metabolischen Prozesse, während ein Zuviel an Eisen durch die katalytische Bildung von Sauerstoff beziehungsweise Hydroxyl-Radikalen über die Fenton-Reaktion zu oxidativem Stress, Gewebeschädigung und Zelltod führen kann. Eine stringente Kontrolle des Eisenstoffwechsels ist deshalb essentiell.

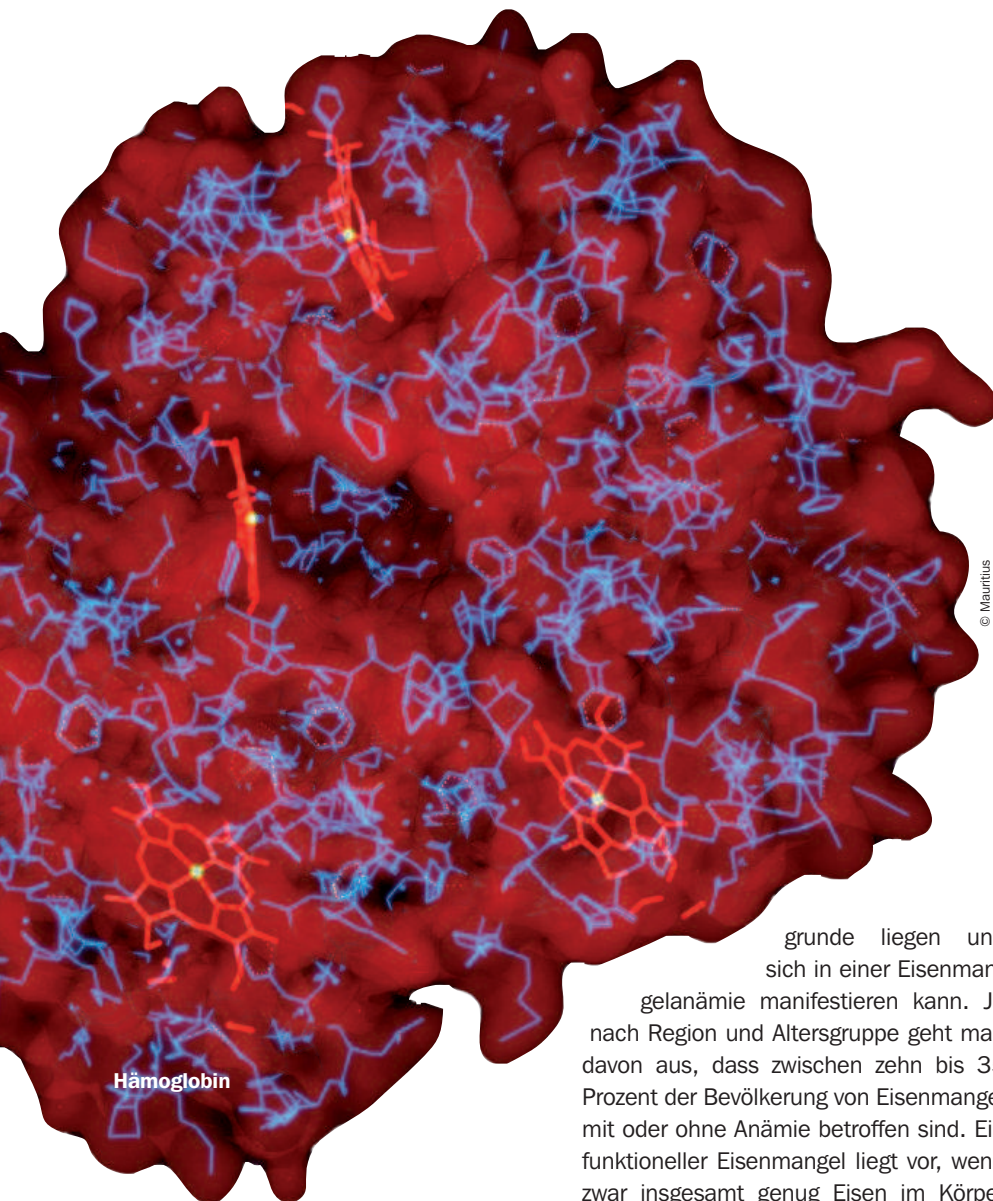
Eisen wird aus der Nahrung durch Resorption primär im Duodenum aufgenommen. In Plasma ist Eisen an Transferrin gebunden, welches von Zellen mit erhöhtem Eisenbedarf über Transferrin-Rezeptoren aufgenommen wird. Der Hauptverbraucher von Eisen ist das Knochenmark, wo dieses Metall im Rahmen der Erythropoese in Hämoglobin eingebaut wird.

Nach einer mittleren Halbwertszeit von rund 120 Tagen werden alte Erythrozyten durch Makrophagen der Milz und Leber aufgenommen (= Erythrophagozytose), die alten Erythrozyten abgebaut und Eisen wird recycelt.

Für das Verständnis verschiedener pathophysiologischer Prozesse ist es wichtig zu wissen, dass bis zu 95 Prozent des täglichen Eisenbedarfs (vor allem für die Erythropoese) aus dieser Wiedergewinnung von Eisen durch Makrophagen resultieren (entsprechend 20 bis 30 mg pro Tag), während nur fünf bis zehn Prozent des täglichen Eisenbedarfs durch die Eisenrezeption im Duodenum gedeckt werden. Aufgrund seiner essentiellen Bedeutung für die Homöostase gibt es keine effektiven Exkretionsmechanismen für Eisen im Körper, abgesehen vom Eisenverlust durch Abschieferung von Haut- und Darmzellen (rund zwei mg pro Tag). Deshalb lagert sich ein Überangebot von Eisen (zum Beispiel nach Transfusionen) oder im Rahmen von genetischen Eisenüberladungsstörungen (Hämochromatose) in verschiedenen parenchymatösen Geweben oder auch im retikuloendothelialen System ab, wo es durch die katalytische Wirkung von Eisen über die Jahre zur Gewebeerstörung und Organ-Dysfunktion kommen kann.

Die koordinierende Regulation der Anpassung der Eisenaufnahme an den Eisenbedarf wird durch ein primär in der Leber produziertes Hormon, Hepcidin genannt, wahrgenommen. Erhöhte Eisenspiegel in der Zirkulation führen zu einer vermehrten Produktion von Hepcidin in der Leber, welches dann ins Blut freigesetzt wird. Hepcidin bindet an der Oberfläche von Zellen wie Enterozyten oder Makrophagen an das einzig bekannte Eisenexport-Protein an Zellen, Ferroportin. Diese Interaktion von Hepcidin und Ferroportin führt zur Internalisierung und Degradation von Ferroportin und damit zu einer Blockade der Eisenaufnahme aus dem Darm und der Eisenrückführung aus Makrophagen. Neben einem Überangebot an Eisen können auch inflammatorische Prozesse zu einer vermehrten Hepcidin-Bildung führen, ebenso wie eine limitierte Ausscheidung des Peptids im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz. Umgekehrt führt ein niedriger Eisenspiegel zu einer Blockade der Hepcidin-Bildung. Dadurch persistiert eine erhöhte Expression von Ferroportin an Enterozyten und Makrophagen und es kommt zu einem effektiven Transfer von Eisen in die Zirkulation, was dann für metabolische Prozesse zur Verfügung steht. Neben Eisendeffi-





Hämoglobin

© Mauritius

nach repetitiven Bluttransfusionen (vor allem bei Hämoglobinopathien oder bei Chemotherapie-induzierten Anämien).

Klinik/Diagnose

Aufgrund der Fokussierung auf Eisentherapie werden im Folgenden nur klinische Krankheitsbilder besprochen, die einer Eisentherapie bedürfen.

Eisenmangel kann sich in Abhängigkeit von der Schwere unterschiedlich bemerkbar machen. Pathophysiologisch kommt es bei Eisendefizienz zu einer Einschränkung der mitochondrialen Respiration. Das spiegelt sich in einer verminderten Sauerstoffausschöpfung und kardiovaskulären Performance wider. Daneben führt Eisenmangel zu einer Änderung von metabolischen Prozessen, wie Lipid- und Glucose-Metabolismus, was derzeit Gegenstand intensiver Forschung ist. Ein manifester Eisenmangel kann letztendlich zur Entwicklung einer Eisenmangelanämie führen. An klinischen Symptomen berichten Patienten mit Eisenmangel über Müdigkeit, Leistungsminderung oder erhöhtes Schlafbedürfnis. Darüber hinaus finden sich neben einer Blässe, Veränderungen der Haut und der Fingernägel, Mundwinkelrhagaden, Tachykardie oder eine Glossitis, wobei diese Symptome meist erst bei einer manifesten Anämie auftreten.

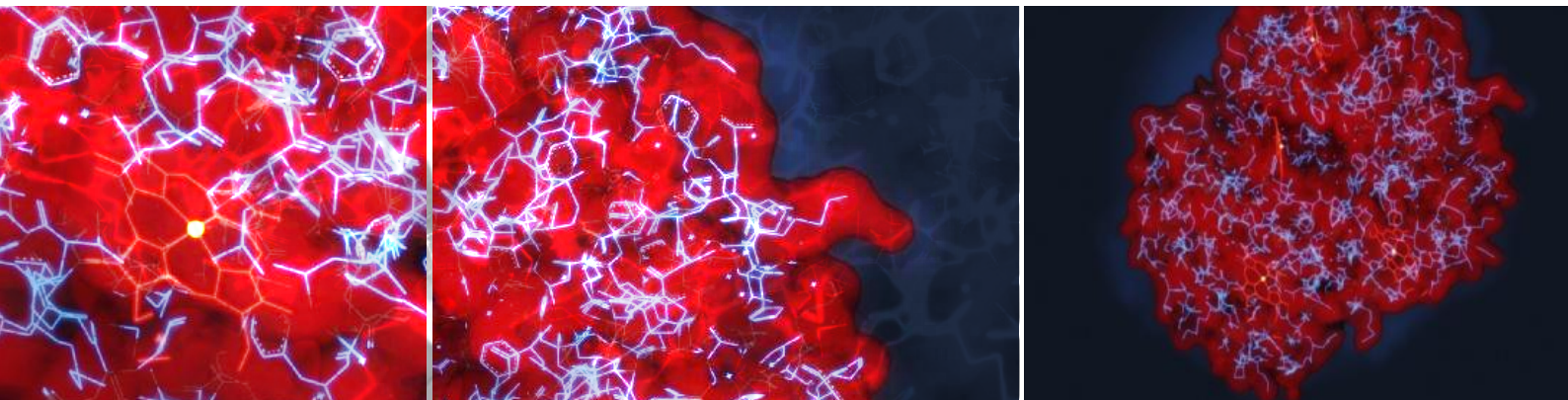
Die Diagnose eines wahren Eisenmangels kann sehr einfach aufgrund der Veränderungen im Eisenstoffwechsel gestellt werden. In der Zirkulation finden sich erniedrigte Werte von Eisen und eine reduzierte Beladung von Transferrin mit Eisen, die sogenannte Transferrin-Sättigung. Darüber hinaus ist der Wert des Eisenspeicherproteins Ferritin im Serum erniedrigt. Untere Grenzwerte für Ferritin liegen zwischen 10 und 15 μg pro Liter für Frauen beziehungsweise für Männer. Allerdings ►►

gründe liegen und sich in einer Eisenmangelanämie manifestieren kann. Je nach Region und Altersgruppe geht man davon aus, dass zwischen zehn bis 35 Prozent der Bevölkerung von Eisenmangel mit oder ohne Anämie betroffen sind. Ein funktioneller Eisenmangel liegt vor, wenn zwar insgesamt genug Eisen im Körper vorhanden ist, dieses aber nicht in ausreichender Menge für die Hämatopoese zur Verfügung steht. Dies findet sich vor allem bei entzündlichen Prozessen (Anämie chronischer Erkrankung), aber auch bei Niereninsuffizienz oder dysmetabolischen Veränderungen der Eisenhomöostase. Die Anämie chronischer Erkrankung ist ein häufiges klinisches Erscheinungsbild und wird als die häufigste Anämieform bei hospitalisierten Patienten angesehen; sie findet sich bei circa 40 Prozent aller anämischen Patienten. Demgegenüber stehen Eisenüberladungssymptome, die entweder genetisch bedingt (primär) sein können, wie verschiedene Typen der Hämochromatose oder sekundär bedingte Eisenüberladungszustände, vor allem

ziens führen auch verschiedene andere Faktoren zu einer Inhibition der Hcpidin-Bildung wie beispielsweise Erythropoetin oder durch Hypoxie und Erythropoese induzierbare Hormone wie Erythroferron, PDGF-BB aber auch Östrogen und Testosteron.

Krankheitsbilder

Die Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels umfasst im Wesentlichen drei große Entitäten. An erster Stelle ist hier der wahre Eisenmangel zu nennen, dem entweder eine verminderte Resorption von Eisen oder ein erhöhter Verlust des Metalls - vor allem durch Blutungen - zu-



► kann auf Basis großer Studien davon ausgegangen werden, dass bereits bei einem Ferritinwert von unter 30 µg pro Liter ein manifester Eisenmangel besteht. Eine Anämie im Rahmen eines Eisenmangels präsentiert sich typischerweise als hypochrom und mikrozytär (Tab. 1).

Essentiell beim klinischen Management des Eisenmangels ist die Evaluierung der zugrundeliegenden Ursache. In den meisten Fällen liegt einem Eisenmangel ein Blutverlust zugrunde, der durch die diätetische Eisenresorption nicht kompensiert werden kann. Hierfür zeichnen vor allem urogenitale und gastroenterostenale Blutungen verantwortlich, was vor Einleitung einer Therapie unbedingt abzuklären ist. Resorptionsstörungen per se sind sehr viel seltener für eine Eisenmangelanämie verantwortlich. Hierbei spielen vor allem eine Zöliakie oder eine Autoimmungastritis

eine Rolle; darüber hinaus kann eine Helicobacter pylori-Infektion vor allem bei Frauen zu einer Eisenmangelanämie führen. Spezifische Diäten allein führen selten zu einer Eisenmangelanämie; jedoch kann eine sehr eisenarme Diät dafür mitverantwortlich sein, dass Blutverlust beispielsweise durch Menstruation nicht adäquat durch die Eisenresorption aus dem Duodenum kompensiert werden kann. Genetische Defekte per se sind eine sehr seltene Ursache für eine Eisenmangelanämie und eine Abklärung diesbezüglich sollte nur bei Ausschluss anderer Ursachen und gegebenenfalls bestehender familiärer Häufung (vor allem bei pädiatrischen Patienten) erfolgen. Letztendlich kann ein manifester Eisenmangel auch durch einen vermehrten Eisenbedarf, der durch die diätetische Eisenaufnahme nicht kompensiert wird, bedingt sein, wie beispielsweise bei Schwangerschaft, starkem Wachstum,

massivem Trainings- und Muskelaufbau oder Erythropoetin-Therapie. Daneben kann auch ein Vitamin D-Mangel einer reduzierten Eisenresorption zugrunde liegen. Ursächlich dafür ist eine Hemmung der Hepcidin-Produktion durch Vitamin D, weshalb es bei Vitamin D-Defizienz aufgrund erhöhter Hepcidin-Werte zur Hemmung der Eisenresorption kommt.

Bei einem funktionellen Eisenmangel kommt es zu einer Umverteilung von Eisen im Körper, welches dann in nicht ausreichendem Maße für die Blutbildung zur Verfügung steht. Ursächlich dafür sind primär inflammatorische Prozesse wie bei Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Tumoren. Allerdings finden sich ähnliche pathologische Eisenverteilungsmuster beispielsweise auch bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz, dysmetabolischer Siderose, Adipositas oder COPD.

Exemplarische Laborparameter für die Differentialdiagnose*

Parameter im Serum	ACD	IDA	IDA+ACD
Eisenkonzentration	reduziert	reduziert	reduziert
Transferrin	reduziert bis normal	erhöht	normal bis erhöht
Transferrin-Sättigung	< 20%	< 20%	<20%
Ferritin	>100 µg/L	< 30µg/L	< 100 µg/L
Löslicher Transferrin Rezeptor (sTfR)*	normal	erhöht	normal-erhöht
sTfR/log ferritin**	niedrig (<1)	erhöht (>2)	erhöht (>2)
Hepcidin*	erhöht	niedrig	niedrig
Entzündungsmarker (CRP, IL-6,...)	erhöht	normal	erhöht

* zwischen Eisenmangelanämie (IDA), Anämie chronischer Erkrankungen (ACD) und der Kombination von beiden. Die Normalwerte können je nach verwendeten Tests oder Patientenpopulation schwanken.
 ** Bisher keine Evaluierung hinsichtlich (differential-)diagnostischer Qualität im Rahmen von prospektiven Studien.

Tab. 1

Der funktionelle Eisenmangel lässt sich laborchemisch leicht charakterisieren. Er ist durch einen niedrigen Eisenspiegel und eine niedrige Transferrin-Sättigung gekennzeichnet; allerdings sind im Unterschied zur Eisenmangelanämie die Ferritinwerte normal oder erhöht. Letzteres reflektiert die Eisenretention im retikuloendothelialen System, wofür die erhöhte Bildung von Hepcidin verantwortlich ist (Tab. 1). Eine Anämie im Rahmen eines funktionellen Eisenmangels ist meist als normochrom und normozytär zu charakterisieren. Da sowohl bei der Eisenmangelanämie als auch bei der Anämie chronischer Erkrankung die Eisenspiegel- und Transferrinsättigung erniedrigt sind und die Differenzierung primär über den Ferritinwert zu treffen ist, ist eine alleinige Bestimmung von Eisen im Serum beispielsweise im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung als nicht sinnvoll anzusehen.

Letztendlich gibt es eine noch relativ große Gruppe von Patienten, die an einer Kombination von Anämie chronischer Erkrankungen und einem wahren Eisenmangel leiden. Diese Konstellation findet sich bei Patienten mit einer inflammatorischen Erkrankung und absolutem Eisenmangel wie zum Beispiel bei Personen mit gastrointestinalen Tumoren, chronisch entzündlicher Darmerkrankung beziehungsweise bei Personen mit inflammatorischen Erkrankungen und persistierendem Blutverlust (zum Beispiel Menses, iatrogen im Rahmen von Dialyseverfahren oder begleitende gastrointestinale Blutungen) beziehungsweise bei gleichzeitig massiver Einschränkung der Eisenresorption.

Die korrekte Identifizierung dieser Personen stellt nach wie vor eine Herausforderung dar, da es in der klinischen Praxis bisher keinen Laborparameter gibt, der diese Differenzierung einwandfrei zulässt. Patienten mit einer Kombination von Anämie chronischer Erkrankungen und wahren Eisenmangel weisen erhöhte Entzündungszeichen bei gleichzeitiger Reduktion von Serumeisen, Transferrinsättigung und niedrigen oder grenzwertig normalen Ferritinspiegeln auf (maximal

100 µg/L beziehungsweise 200 µg/L bei Dialysepatienten). Auch singuläre Parameter wie der lösliche Transferrinrezeptor, der Hämoglobingehalt von Retikulozyten oder der Prozentsatz von hypochromen roten Blutzellen wurden bisher nicht prospektiv hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik dieses kombinierten Krankheitsbildes evaluiert. Mitunter ist bei diesen Patienten das rote Blutbild hypochrom und mikrozytär; jedoch gibt es auch hier große Überlappungsbereiche. Aufgrund der Pathophysiologie könnte die Bestimmung von Hepcidin in Zukunft diese Differentialdiagnose erleichtern. Die Hepcidin-Spiegel im Serum sind erniedrigt bei Eisenmangelanämie beziehungsweise bei der Anämie chronischer Erkrankung erhöht. Bei der Kombination dieser beiden Entitäten finden sich auch erniedrigte Hepcidin-Spiegel; jedoch gibt es auch hier eine nicht unbeträchtliche Überschneidung zwischen den verschiedenen Patientengruppen und eine prospektive Evaluierung dieses Parameters ist bisher nicht erfolgt. Eine Abklärung von Patienten mit Anämie und Eisenstoffwechselstörung sollte neben anderen Parametern auch die Evaluierung von wichtigen Vitaminen (vor allem Vitamin B12, Folsäure und Vitamin D3) umfassen, zumal rezente Daten zeigen, dass ein Vitamin D-Mangel mit einer Eisenmangelanämie kausal assoziiert sein kann.

Die Differenzierung zwischen Anämie chronischer Erkrankung und Anämie chronischer Erkrankung mit absolutem Eisenmangel ist auch deshalb von Bedeutung, da diese Patienten mitunter differente Strategien der Eisensubstitution benötigen.

Therapie

In diesem Zusammenhang wird ausschließlich auf die Eisentherapie eingegangen, während andere Maßnahmen zur Behandlung von Eisenmangel (+/- Anämie) oder der Anämie chronischer Erkrankungen wie diätetische Maßnahmen, Ausgleich von Vitamin-Defiziten, Gabe von erythropoetischen Wachstumsfaktoren oder Transfusionen nicht behandelt werden.

Die Wahl der Eisentherapie richtet sich einerseits nach der zugrundeliegenden Erkrankung, andererseits nach der Art des Eisenmangels (absolut versus funktionell).

Orale Eisentherapie

Die Hauptindikation für eine orale Eisensubstitution ist der wahre/absolute Eisenmangel. Dieser Therapie sollte immer die Identifikation der zugrundeliegenden Ursache vorangehen. Eine orale Eisentherapie ist bei einem Resorptionsdefekt (wie Zöliakie, Autoimmun-Gastritis, etc.) nur eingeschränkt effektiv. Selbiges gilt bei einem funktionellen Eisendefizit auf Basis einer Entzündung, da in diesem Fall die Eisenresorption aus dem Darm durch die hemmende Wirkung von Hepcidin reduziert ist, wodurch sich eine orale Eisentherapie als ineffektiv erweisen kann. Im Gegensatz dazu kann bei einem wahren Eisenmangel bei nur geringer Inflammation (zum Beispiel bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und niedriger Krankheitsaktivität) das Eisendefizit oftmals auch adäquat durch eine orale Eisengabe behoben werden, da in diesem Fall die Hepcidin-Spiegel erniedrigt sind.

In Österreich stehen derzeit verschiedene Eisenpräparate (Eisensulfat, Eisenumformat, Eisenglukonat) für die orale Therapie zur Verfügung. Es wird empfohlen diese Präparate nur einmal täglich morgens auf nüchternen Magen einzunehmen. Die zusätzliche Gabe von Vitamin C kann die Eisenresorption steigern. Die Applikation auf nüchternen Magen erhöht allerdings die Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen, die bei bis zu 30 Prozent der Patienten auftreten können. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist Dosis-assoziiert. Da die Resorption von Eisen primär im Duodenum stattfindet, sind Präparate, die eine rasche Resorption ermöglichen, vorzuziehen. Die zweimal tägliche Gabe von Eisen hat neben der Zunahme von Nebenwirkungen auch den Nachteil eines schlechteren therapeutischen Effektes. Wie eine rezente Studie aus der Schweiz zeigt, führt die Gabe von Eisen am Morgen zu einer Induktion der ►►

►► Hecpudin-Bildung in der Leber. Wenn dann eine zweite Tablette am Abend appliziert wird, wird durch die erhöhten Hecpudin-Spiegel die konsekutive Eisenresorption reduziert und Eisen verbleibt im Gastrointestinaltrakt. Diese Schweizer Studie legt auch nahe, dass es möglicherweise ausreichend sein könnte, eine höhere Eisendosis oral alle zwei Tage zu nehmen, allerdings muss das noch prospektiv untersucht werden.

Intravenöse Eisentherapie

Die Indikationen für eine intravenöse Eisentherapie sind vor allem Intoleranz gegenüber einer oralen Therapie meist auf Basis gastrointestinaler Nebenwirkungen, mangelnde Effektivität einer oralen Eisentherapie oder eine bestehende entzündliche Erkrankung mit systemischer Inflammation, die die orale Eisenresorption vor allem über die Wirkung von Hecpudin deutlich herabsetzt. Dazu kommen als weitere Faktoren für eine intravenöse Therapie das Ziel eines rascheren Ausgleichs eines Eisendefizites oder auch nicht unwesentlich der Patientenwunsch nach einer Infusion. In Österreich stehen verschiedene intravenöse Eisenpräparate zur Verfügung. Eine Testdosis muss heute nicht mehr gegeben werden. Aufgrund des sehr seltenen Auftretens von unerwünschten schweren Nebenwirkungen gab es einen Warnbrief der Europäischen Arzneimittelbehörde und eine Aussen-

derung des Bundesgesundheitsministeriums, in der festgestellt wurde, dass bei Applikation von Eisen entsprechende Einrichtungen zur Wiederbelebung vorhanden sein sollten.

Tatsächlich kommen schwere anaphylaktische Reaktionen nach intravenöser Eisengabe heutzutage extrem selten vor, während diese früher bei Verwendung der höher molekularen Dextran-Präparate noch etwas häufiger, insgesamt aber auch selten beobachtet wurden. Infusions-assoziierte Nebenwirkungen bei Eisengabe sind vor allem eine Flush-Symptomatik, Hyperventilation, Kribbeln oder auch Unwohlsein. Diese Beschwerden treten zumeist bei einer raschen Infusionsgeschwindigkeit auf beziehungsweise auch bei Patienten, die an anderen Allergien beziehungsweise Arzneimittelunverträglichkeiten leiden. Praxisgerechte Reviews über die Prävention und das Management von infusionsassoziierten Nebenwirkungen bei intravenöser Eisentherapie wurden rezent publiziert. Die Durchführung von prospektiven Studien zur Identifizierung einer spezifischen Risikopopulation für klinisch relevante Nebenwirkungen einer intravenösen Eisentherapie wird aufgrund der Seltenheit dieser Problematik wohl nie realisierbar sein. Bei einigen neueren Eisenpräparaten wurde mitunter das Auftreten einer Hypophosphatämie beschrieben; die zugrundeliegenden Mechanismen sowie die Identifizierung von Risikopatienten sind derzeit Gegenstand intensiver

Forschungstätigkeit. In Österreich stehen derzeit mehrere Präparate für die intravenöse Eisentherapie zur Verfügung, bei einigen davon können bis zu 1.000 mg in einer singulären Infusion verabreicht werden (Tab. 2). Die intravenöse Eisentherapie hat sich als effektiv für die Behandlung von funktionellem und absolutem Eisenmangel bei verschiedenen inflammatorischen Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, bei Dialysepatienten oder chronischer Herzinsuffizienz erwiesen. Die benötigte Gesamtdosis kann entweder mit der Ganzoni-Formel etwas komplex errechnet werden oder einfach mit Hilfe eines Algorithmus, basierend auf dem bestehenden Hämoglobinwert und Körpergewicht des Patienten und dem dadurch kalkulierten Eisen-Defizit.

Verlaufparameter/therapeutische Endpunkte

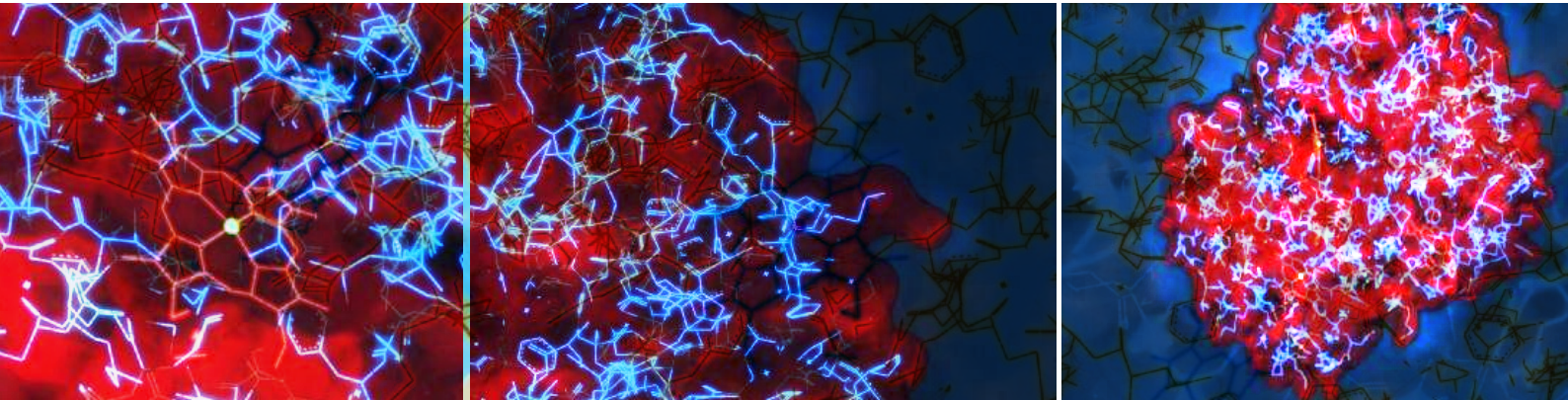
Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf Eisentherapie stehen derzeit keine verlässlichen prädiktiven Parameter zur Verfügung. Klinische Studien zeigen jedoch, dass das Ansprechen auf intravenöses Eisen (damals noch kurzkettinge Eisenzucker) bei niedrigen Transferrinspiegeln und Indikationen einer aggravierten Entzündung schlecht sind. Darüber hinaus ist festzustellen, dass es bisher kaum Untersuchungen zur Effektivität einer Eisensubstitutionstherapie bei Patienten mit starker Aktivität einer entzündlichen Erkrankung gibt. Hinsicht-

Intravenöse Eisenpräparate*

Eisenpräparat	Molekulargewicht (kDa)	Kohlenhydratmantel	Komplexstabilität	Maximal erlaubte Einzeldosis	Maximale Gesamtdosis
Eisen-Dextran	73	Dextran (verzweigtes Polysaccharid)	Hoch	200 mg (<30 min)	20 mg/kg
Eisen-Saccharose	43	Saccharose (Disaccharose)	Mittel	200 mg (≥ 30 min)	7mg/kg (300 mg in einigen Ländern)
Eisen-Glukonat	37	Glukonat (Monosaccharid)	Niedrig	62.5 mg (5-10 min)	62.5 mg (125 mg in einigen Ländern)
Ferric carboxymaltose	150	Carboxymaltose (verzweigtes Polysaccharid)	Hoch	1000 mg (≥ 30 min)	20 mg/kg
Eisen isomaltoside 1000	150	Isomaltoside (geradliniges Oligosaccharid)	Hoch	1000 mg (≥ 30 min)	20 mg/kg

Adaptiert nach Nielsen et al. Medicine 2015
*derzeit in Österreich verfügbar

Tab. 2



lich des generellen Einsatzes von Eisen in der Onkologie ist einerseits zu bemerken, dass es mehrere Studien gibt, die nachgewiesen haben, dass es durch die Applikation von Eisen zu einem Anstieg des Hämoglobin-Spiegels kommt. Andererseits gibt es bisher keine Endpunktstudien, in denen untersucht wurde, inwieweit die therapeutische Eisenapplikation einen klinisch relevanten Einfluss auf den Verlauf der Tumorerkrankung hat, zumal Eisen als essentieller Wachstumsfaktor für alle proliferierenden Zellen angesehen wird. In retrospektiven Analysen beziehungsweise Studien in Tiermodellen konnte eine Assoziation von Eisenüberladung und Tumorwachstum nachgewiesen werden. Ähnliches gilt auch für die Applikation von Eisen bei Infektionen. Die der Anämie chronischer Erkrankung zugrundeliegende Eisen-Retention ist evolutionsgeschichtlich als Immunabwehrmechanismus gegen eindringende Pathogene zu sehen, die Eisen für ihre Proliferation und Pathogenität benötigen. Prospektive, randomisierte Studien haben gezeigt, dass die Applikation von Eisen über Beimischung zur Diät in Hochendemie-Gebieten zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität an Infektionskrankheiten geführt hat. Es erscheint deshalb nicht sinnvoll beziehungsweise kontraindiziert, Patienten mit einer akuten Infektion Eisen zu applizieren. Ebenso sollte die Eisentherapie bei Patienten in einem nicht-palliativen Setting einer Tumorthherapie und mit funktionellem Eisenmangel - zumindest solange es keine klinischen Endpunktdaten gibt - sehr restriktiv gehandhabt werden.

Hinsichtlich des Monitorisierens des klinischen Ansprechens einer Eisentherapie eignet sich in erster Linie der Hämoglobinspiegel, der nach drei bis vier

Wochen mindestens um 1g/dl ansteigen sollte. Daneben können auch die Retikulozytenzahl, der Retikulozyten-Hämoglobingehalt oder Ferritin- beziehungsweise Transferrinsättigung als Indikatoren für eine effektive Eisenresorption oder effektiven Einbau von Eisen in erythroide Vorläuferzellen herangezogen werden.

Als therapeutische Endpunkte zählen bei Patienten mit einer Eisenmangelanämie die vollständige Korrektur der Anämie, während bei Patienten mit Anämie chronischer Erkrankung auf Basis einer inflammatorischen Erkrankung nach einschlägigen Richtlinien von Fachgesellschaften Hämoglobinwerte zwischen 11 und 13 g/dl als therapeutischer Endpunkte angesehen werden.

Bei Eisenmangel ohne Anämie und entsprechender Symptomatik sollte der therapeutische Endpunkt bei einem Ferritinwert von zumindest über 50 μg pro dl liegen. Bei Patienten mit inflammatorischen Erkrankungen und Eisentherapie bedarf es noch der Definition von therapeutischen Endpunkten - insbesondere bis zu welchem oberen Ferritinwert eine Eisentherapie als sicher angesehen werden kann. Derzeit laufende Studien in England bei Dialysepatienten werden hoffentlich in ein bis zwei Jahren dazu Antworten liefern können. Eine Eisentherapie bei aktiver Infektion und nicht-palliativer Tumorthherapie sollte nach dem derzeitigen Stand des Wissens möglichst vermieden werden.

Zusammenfassung

Eisenmangel und sich daraus ableitende Erkrankungen gehören zu den häufigsten klinischen Symptomen. Eine umsichtige Anamnese und Diagnose

der zugrundeliegenden Pathologie sind Voraussetzung für die Wahl der richtigen therapeutischen Strategie – nicht nur zur Behandlung des Eisenmangels sondern auch der zugrundeliegenden Erkrankung.

Aufgrund der Häufigkeit von klinisch relevanten Eisenstoffwechselstörungen und der mitunter bestehenden Problematik von Nebenwirkungen, limitierter Verfügbarkeit oder Anwendbarkeit von bestimmten Präparaten oder inadäquater therapeutischer Wirksamkeit werden derzeit neue Präparate entwickelt. Diese unterliegen entweder im Darm nicht der Regulation durch Hepsidin oder sie antagonisieren die Wirkung von Hepsidin bei funktionellem Eisenmangel und sollen so eine Freisetzung von Eisen aus Zellen des retikuloendothelialen Systems ermöglichen. Auch bei diesen neuen Präparaten gilt es aber, letztendlich nicht nur die Effektivität in Bezug auf die Behandlung der Eisendefizienz nachzuweisen, sondern auch deren Wirkung auf zugrundeliegende Erkrankungen genau unter die Lupe zu nehmen. ◀◀

**) Univ. Prof. Dr. Günter Weiss, Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck; E-Mail: guenter.weiss@i-med.ac.at*

Lecture Board

*Univ. Prof. Dr. Ivo Graziadei, LKH Hall, Tirol/Innere Medizin
Univ. Doz. Dr. Christian Datz, Krankenhaus Oberndorf, Salzburg/Innere Medizin*

*Ärztlicher Fortbildungsanbieter
Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT)*

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des State of the Art-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind. **Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, damit zwei DFP-Fachpunkte im Rahmen des Literaturstudiums anerkannt werden.**

Schicken Sie diese Seite bis 19. August 2016 entweder per Post oder Fax an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH z. H. Frau Claudia Chromy,
1010 Wien, Nibelungengasse 13, **Fax: 01/512 44 86/55**



auch online unter:

www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

1) Welches Peptid reguliert den Eisenmetabolismus im menschlichen Körper? (eine Antwort richtig)

- a) Ferritin
- b) Transferrin
- c) Hepcidin
- d) Ferroportin

2) Welches der genannten Zeichen ist laborchemisch nicht typisch für eine Eisenmangelanämie? (eine Antwort richtig)

- a) Hypochromes Blutbild
- b) Erhöhter Transferrinspiegel
- c) Verminderter Serumeisenspiegel
- d) Normaler Ferritinwert

3) Welche Aussagen über orale Eisentherapie sind richtig? (drei Antworten richtig)

- a) Einnahme auf nüchternen Magen
- b) Nur einmal tägliche Gabe
- c) Mehrmals tägliche Gabe erhöht die Eisenresorption
- d) Vitamin C fördert die Eisenresorption

4) Intravenöse Eisenpräparate sind indiziert, wenn (zwei Antworten richtig)

- a) orale Therapeutika vom Patienten nicht vertragen werden.

- b) orale Therapeutika das Eisendefizit nicht ausgleichen konnten.
- c) diese vom Patienten gewünscht werden.
- d) im ersten Trimenon der Schwangerschaft.

5) Welche der folgenden Aussagen zu Nebenwirkungen bei intravenöser Eisengabe sind richtig? (zwei Antworten richtig)

- a) Anaphylaktische Reaktionen finden sich häufig
- b) Treten bei rascher Infusionsgeschwindigkeit vermehrt auf
- c) Das Risiko für Nebenwirkungen ist bei Patienten mit bekannten Arzneimittelunverträglichkeiten oder Allergien/Autoimmunerkrankungen erhöht.
- d) Die Gabe einer Testdosis wird von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zur Identifizierung von Risikopatienten empfohlen.

6) Verlaufparameter für den therapeutischen Erfolg einer oralen/intravenösen Eisentherapie sind (drei Antworten richtig)

- a) Anstieg des Hämoglobinwertes um mindestens 1g/dl innerhalb von drei bis vier Wochen
- b) Anstieg der Retikulozyten
- c) Anstieg des Ferritinwertes bei Patienten mit Eisenmangel ohne Anämie
- d) Anstieg der Transferrinkonzentration im Blut

Bitte deutlich in Blockbuchstaben ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

Meine ÖÄK-Arztnummer:

							-		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Adresse:

E-Mail-Adresse:

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für



- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto. Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| < 30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | > 60 |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: ○

