onkopedia

onkopedia leitlinien

Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung ... 3

2 Definition und Basisinformation ... 3

2.1 Definition ... 3

2.2 Epidemiologie ... 3

2.3 Physiologie des Eisenstoffwechsels ... 3

2.4 Ursachen des Eisenmangels ... 8

3 Diagnostik ... 9

3.1 Klinisches Bild ... 9

3.2 Differenzialdiagnose der hypochrom-mikrozytären Anämie ... 10

3.3 Einteilung des Eisenmangels ... 11

3.4 Funktioneller Eisenmangel ... 12

3.5 Parameter des Eisenstoffwechsels* ... 13

3.5.1 Blutbild ... 13

3.5.2 Hypochrome Erythrozyten ... 13

3.5.3 Retikulozytenhämoglobin ... 13

3.5.4 Knochenmark ... 14

3.5.5 Serumeisen ... 14

3.5.6 Ferritin ... 14

3.5.7 Transferrinsättigung ... 15

3.5.8 Lösliche Transferrinrezeptoren ... 15

3.5.9 TfR-F-Index ... 16

3.5.10 Zinkprotoporphyrin ... 17

3.5.11 Hepcidin ... 19

3.5.12 Eisenresorptionstest ... 19

3.5.13 Der beste Eisenparameter ... 19

3.6 Empfehlung zur Diagnostik ... 20

3.6.1 Die Wahl des Laborparameters ... 20

3.6.2 Ursachenabklärung ... 21

4 Therapie ... 22

4.1 Beseitigung von Ursache oder Mitursachen ... 22

4.2 Medikamentöse Eisensubstitution ... 22

4.2.1 Indikation ... 22

4.2.2 Orale Eisensubstitution ... 23

4.2.3 Intravenöse Eisensubstitution ... 24

4.2.4 Eisensubstitution in besonderen Situationen ... 29

4.2.4.1 Eisensubstitution während der Schwangerschaft ... 29

4.2.4.2 Eisensubstitution bei renaler Anämie ... 30

4.2.4.3 Eisenmangel bei Patienten und Patientinnen mit Tumorleiden 31
4.2.4.4 Eisenmangel bei Herzinsuffizienz 32
4.3 Überwachung der Eisensupplementierung 32
9 Literatur 33
15 Anschriften der Verfasser 36
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten 37

Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Stand: April 2025

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

Autoren: Jan Hastka, Georgia Metzgeroth, Norbert Gattermann
Vorherige Autoren: Hermann Heimpel, Martin Neuss, Ellen Wollmer

1 Zusammenfassung

Der Eisenmangel ist weltweit die häufigste Mangelerkrankung des Menschen. Dabei ist Eisen für alle lebenden Zellen ein lebenswichtiges Spurenelement. Als ein elementarer Bestandteil zahlreicher Enzyme spielt es eine Schlüsselrolle bei vielen Stoffwechselvorgängen und ist damit auch für den menschlichen Organismus unentbehrlich. Ein Mangel an Eisen bzw. eine Störung dessen Verwertung hat dementsprechend Auswirkung auf den gesamten Organismus und ist die pathophysiologische Grundlage vieler klassischer klinischer Symptome und Befunde, die nahezu alle medizinischen Fachgebiete betreffen können. Von ganz überragender Bedeutung sind Störungen des Eisenstoffwechsels jedoch für die Hämatologie, da sie zwangsläufig die Hämproduktion beeinträchtigen und früher oder später die Entwicklung einer Anämie zur Folge haben.

2 Definition und Basisinformation

2.1 Definition

Eisenmangel ist definiert als Verminderung des Gesamtkörpereisens. Eine Eisenmangelanämie liegt vor, wenn die Hämoglobinkonzentration eisenmangelbedingt unter den alters-, bzw. geschlechtsspezifischen Normwert absinkt. Dieser beträgt nach WHO 12 g/dl für Frauen und 13 g/dl für Männer.

2.2 Epidemiologie

Der Eisenmangel ist weltweit die häufigste Mangelerkrankung des Menschen und mit mindestens 50% die häufigste Ursache einer Anämie. Es wird geschätzt, dass etwa zwei Milliarden Menschen an einem Eisenmangel leiden [1]. Die Prävalenz in Europa beträgt 5-10%, bei Frauen im gebärfähigen Alter etwa 20%. Weitere Risikogruppen sind Säuglinge und Kleinkinder [2]. Bei Adoleszenten zwischen dem 13. und 15. Lebensjahr wird ein Eisenmangel in 4-8% beobachtet, wobei es sich vor allem um einen Speichereisenmangel ohne Eisenmangelanämie handelt.

2.3 Physiologie des Eisenstoffwechsels

Der normale Körperbestand an Eisen beträgt 3-5 g. Das meiste davon, etwa 3 g, stellt das Hämoglobineisen dar. Der Gehalt an Speichereisen beträgt bei Männern 500-1000 mg, bei prämenopausalen Frauen 200-400 mg. Das Plasmaeisen spielt mit 4 mg mengenmäßig keine Rolle.

Der Eisengehalt des Körpers wird ausschließlich über die Aufnahme geregelt. Eine ausgewogene mitteleuropäische Kost reicht aus, um den täglichen Bedarf zu decken und den physiologischen Eisenverlust, der bei Männern und bei Frauen nach der Menopause bis zu 1 mg pro Tag

beträgt, auszugleichen. Bei Frauen in der Menstruationsperiode ist dies bei einem täglichen Verlust von 1 bis 3 mg nicht immer der Fall. Eine Tagesration enthält etwa 10-20 mg Eisen, von dieser Menge werden bedarfsadaptiert 5-10% resorbiert. Bei einem Eisenmangel kann der Anteil des aus der Nahrung resorbierten Eisens bis auf 20-30% ansteigen. Selbst unter diesen Bedingungen bleibt jedoch der größte Teil des Nahrungseisens ungenutzt und wird mit dem Stuhl ausgeschieden.

Der beste Eisenlieferant ist Fleisch. Verglichen dazu sind Milch und Milchprodukte eisenarm (Tabelle 1). Es ist jedoch nicht nur der Eisengehalt, der über die Qualität eines Nahrungsmittels als Eisenlieferant entscheidet, sondern auch die Form, in der das Eisen vorliegt. So kommt das Eisen im Fleisch in 40-90% als zweiwertiges Hämeisen vor (Hämoglobin, Myoglobin, Cytochrome), das über einen eigenen Transporter wesentlich effektiver aufgenommen werden kann als das Non-Häm-Eisen der anderen Nahrungsmittel. Gemüse und Getreideprodukte enthalten ebenfalls reichlich Eisen, häufig sogar mehr als das Fleisch. Das „Gemüse-Eisen“ ist jedoch wesentlich schlechter bioverfügbar, weil es in dreiwertiger Form (Fe^{3+}) vorliegt und erst nach Reduktion zu zweiwertigem Eisen (Fe^{2+}) resorbiert werden kann. Die Aufnahme des ionisierten Eisens wird zudem durch zahlreiche Nahrungsmittel, bzw. Substanzen beeinträchtigt. Dazu gehören Antacida, Tannine, Phytate, Phosphate, Calcium, oder Oxalate. Verbessert wird die Eisenaufnahme des Non-Häm-Eisens durch sauren Magensaft und durch Vitamin C (z.B. Orangensaft), aber auch durch den gleichzeitigen Verzehr von Fleisch.

Tabelle 1: Eisengehalt einiger Lebensmittel

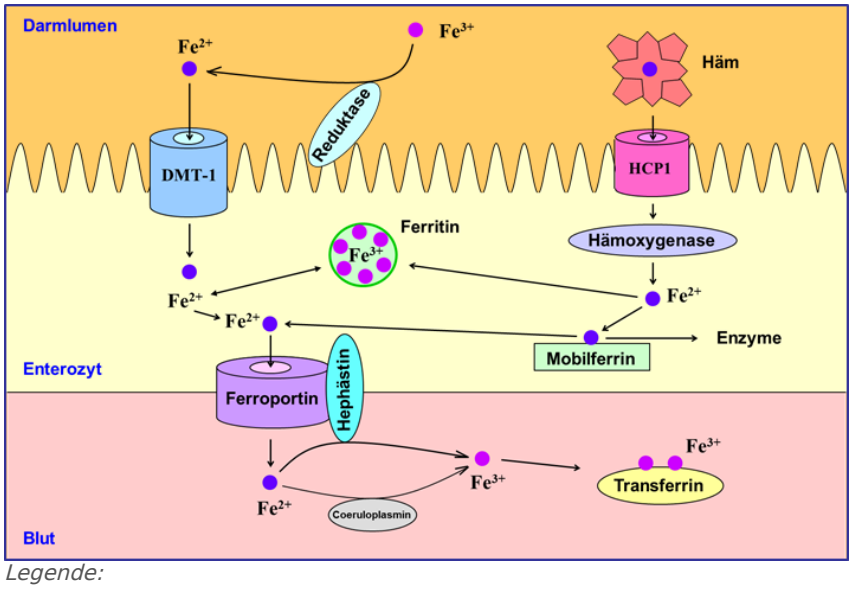
Lebensmittel	Eisen (mg/100 g)
Schweineleber	22,1
Kakaopulver	10,0
Sojabohnen	8,6
Kalbsleber	7,9
Sonnenblumenkerne	6,3
Leberwurst	5,3
Haferflocken	4,6
Spinat	4,1
Rindfleisch	3,2
Schweinefleisch	3,0
Geflügel	2,6
Weichkäse	0,2
Milch, Joghurt	0,1

Legende:
Das Eisen wird überwiegend im Duodenum, zu einem geringen Teil im oberen Jejunum resorbiert. Es wird sowohl als ionisiertes als auch als Hämeisen aufgenommen. Ionisiertes Eisen kann in Form von Fe^{2+} oder Fe^{3+} vorliegen, der überwiegende Teil des mit der Nahrung aufgenommenen Eisens liegt in der dreiwertigen Form vor. Die Aufnahme des anorganischen Eisens in die Mukosazelle erfolgt nicht durch eine einfache Diffusion, ihre Regelung bedarf eines komplexen Transportsystems [3].

Die Passage aus dem Darmlumen durch die apikale Membran der duodenalen Enterozyten wird pH-abhängig mit Hilfe eines speziellen Eisentransporters, des DMT-1 (divalent metal transporter 1) bewerkstelligt (Abbildung 1). Zuvor wird das Fe^{3+} Nahrungseisen durch eine Reduktase (DCYTB: duodenal cytochrome b) an der luminalen Darmmembran in Fe^{2+} überführt. Der Transport durch die basale Membran der Enterozyten in das Portalblut erfolgt mit Hilfe eines anderen transmembranen Eisentransporters, des Ferroportin 1. Bevor das Eisen zu den Geweben transportiert werden kann, muss ein erneuter Valenzwechsel vollzogen werden. Für diesen Valen-

zwechsel, der Fe^{2+} in Fe^{3+} überführt, ist das Hephästin zuständig - eine kupferhaltige, transmembranäre Ferroxidase an der basolateralen Membran der Enterozyten [4].

Abbildung 1: Eisenresorption im Darm



Legende:
DMT-1: Divalent metal transporter 1, HCP1: Heme carrier protein 1, HCP1: Hephästin

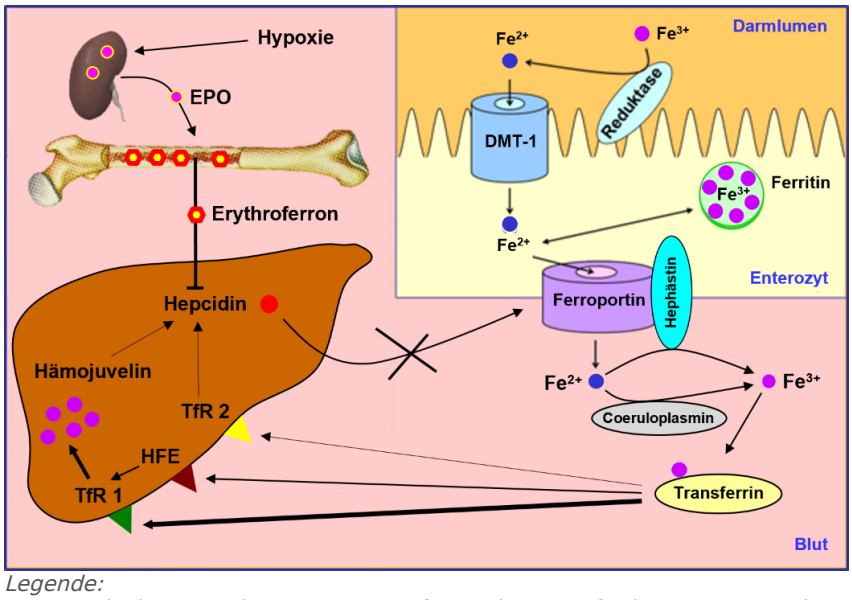
Das Hämeisens wird über einen Hämrezeptor, HCP1 (Heme carrier protein 1) aufgenommen, der an der luminalen Oberfläche der Enterozyten das Häm bindet. In der Darmzelle wird das Eisen durch eine Hämoxygenase aus dem Porphyrinring abgespalten und an ein intrazelluläres eisenbindendes Protein, das Mobilferrin abgegeben, um für die Produktion von eisenhaltigen Enzymen zur Verfügung zu stehen und bei Bedarf an den Körper abgegeben werden zu können. Die Aufnahme des Hämeisens wird durch andere Nahrungsmittel nicht beeinflusst und ist mit 15-35% wesentlich effektiver als der „anorganische Weg“. Diese Tatsache macht das Fleisch zu einem idealen Eisenlieferanten. Sie birgt jedoch möglicherweise auch Gefahren, insbesondere, wenn sehr große Mengen von rotem, verarbeitetem Fleisch (Wurst, Schinken, Salami usw.) verzehrt werden. So scheint ein übermäßiger Konsum von rotem Fleisch das Risiko von kolorektalen Karzinomen, Typ-II-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen zu erhöhen, dabei wird das Häm, bzw. seine „zu effektive“ Aufnahme ursächlich diskutiert. Deshalb empfiehlt der World Cancer Research Fund (WCRF), die wöchentlich verzehrte Menge an rotem Fleisch auf 500g zu beschränken und das Essen von verarbeitetem rotem Fleisch zu minimieren. Außerdem wird auf die Bedeutung der gemischten Kost hingewiesen, indem das intrazelluläre, freie Häm, bzw. seine toxischen Effekte durch grünes Gemüse, Calcium, Olivenöl und Antioxidanzien reduziert werden.

Eine zentrale Rolle bei der Regulation der Eisenaufnahme aus der Nahrung spielt ein in der Leber gebildetes Peptidhormon, das **Hepcidin**. Hepcidin reduziert durch Herabregulierung des DMT-1 die Eisenaufnahme in die Enterozyten und bremst durch Internalisierung und Degradation des Eisenkanals Ferroportin 1 die Eisenfreisetzung aus den Enterozyten ins portale Blut. Die Produktion und Freisetzung von Hepcidin wird durch Transferrinrezeptoren (TfR1 und TfR2), das Hereditäre-Hämochromatose-Protein (HFE) und Hämojuvelin beeinflusst (Abbildung 2). Bei einem Eisenmangel wird die Hepcidinproduktion in der Leber vermindert, um die Eisenaufnahme im Darm zu steigern. Außerdem wird die Expression von DMT-1, DCYTB, Hephästin, Ferroportin 1 und HCP1 in den Enterozyten hochreguliert, um eine höhere Resorption von Eisen zu ermöglichen. Eine Eisenüberladung bewirkt in den Hepatozyten unter dem gesteigerten Einfluß von HFE, TfR2 und Hämojuvelin eine Steigerung der Hepcidinproduktion mit konsekutiver Hemmung der enteralen Eisenresorption (Abbildung 3).

Die Expression von Hepcidin wird nicht nur durch das Körpereisen reguliert, auch die Aktivität der Erythropoese spielt dabei eine wichtige Rolle. So wurde 2014 das Proteinhormon **Erythro-**

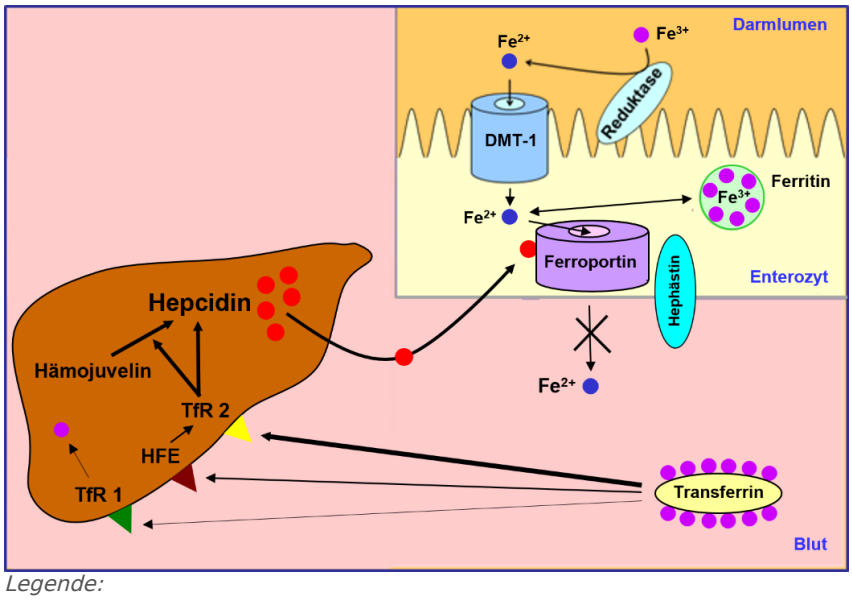
ferron (ERFE) entdeckt [5], das bei zellulärer Hypoxie unter dem Einfluss von Erythropoetin insbesondere von den basophilen und polychromatischen Erythroblasten der aktivierten Erythropoese vermehrt synthetisiert wird und in den Hepatozyten die Produktion von Hepcidin supprimiert (Abbildung 2). Physiologisch ist die Erythroferron-Hepcidin-Achse insbesondere in Notfallsituationen wie bei akuter Blutung, Hämolyse oder sonstiger „Stresserythropoese“ von zentraler Bedeutung, indem der erhöhte Eisenbedarf der gesteigerten Erythropoese durch eine unmittelbare Intensivierung der Eisenresorption gedeckt werden kann, bereits bevor es zu einem Eisenmangel kommt. Die Erythroferron-Hepcidin-Achse spielt offensichtlich auch pathophysiologisch eine wichtige Rolle. Bei Erkrankungen mit einer ineffektiven Erythropoese wie der β-Thalassämie oder MDS führt die erythroide Hyperplasie zu einer exzessiven Produktion von ERFE mit konsekutiver Suppression von Hepcidin, vermehrter Eisenresorption und Eisenüberladung des Organismus. Erkrankungen die mit einem erniedrigten oder inadäquaten Spiegel von Erythropoetin (EPO) assoziiert sind wie chronische Nierenerkrankungen oder die Anämie der chronischen Erkrankungen (ACD), weisen durch die reduzierte Erythropoese eine erniedrigte ERFE-Konzentration und ein erhöhtes Hepcidin auf, was zu einer verminderten Eisenresorption, einer reduzierten Eisenfreisetzung aus den Makrophagen und zu einem funktionellen Eisenmangel führt [6]. Die Entdeckung von ERFE war somit nicht nur für das Verständnis der Regulation des Eisenstoffwechsels von überragender Bedeutung, sie öffnete auch neue therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung von Anämien.

Abbildung 2: Regulation der Eisenresorption



Legende:
DMT-1: Divalent metal transporter 1, TfR1 und 2: Transferrinrezeptor 1 und 2; HFE: Hereditäre-Hämochromatose-Protein;
EPO: Erythropoetin

Abbildung 3: Regulatorische Anpassung des Eisenstoffwechsels bei Eisenüberladung



Legende:
DMT-1: Divalent metal transporter 1, TfR1 und 2: Transferrinrezeptor 1 und 2; HFE: Hereditäre-Hämochromatose-Protein

Die Verteilung des aus den Enterozyten stammenden Eisens und der Transport zu eisenspeichernden Zellen, wie Hepatozyten und Makrophagen, erfolgt durch Bindung des Fe^{3+} an Transferrin. Das in der Leber gebildete Apotransferrin ist in der Lage, zwei Atome Eisen zu binden. Unter physiologischen Bedingungen sind 16-45 % der Transferrinmoleküle im Plasma mit Eisen abgesättigt. Bei einer Eisenüberladung ist die Transferrinsättigung erhöht, bei einem Eisenmangel erniedrigt. Die Aufnahme des Transferrin-gebundenen Eisens in die Zelle wird über spezifische Transferrinrezeptoren (TfR1) vermittelt, die sich an der Zelloberfläche befinden. Die Dichte dieser Rezeptoren hängt vom Eisenbedarf der Zelle ab und ist dementsprechend besonders hoch in den Zellen der Erythropoese. Bei einem Eisenmangel werden die TfR1 hochreguliert, um die Eisenaufnahme zu optimieren. Jeder TfR1 kann vier eisenbeladene Transferrinmoleküle binden. Nach der Bindung wird der gesamte Komplex über Endozytose in die Zelle aufgenommen, das Eisen nach Ansäuerung des Endosoms abgespalten und mit Hilfe des Eisentransporters DMT-1 durch die endosomale Membran ins Zytoplasma befördert. Das eisenfreie Transferrin verlässt die Zelle und kann wieder mit Eisen beladen werden.

Die Speicherung des Eisens erfolgt ebenfalls mit Hilfe eines spezifischen Proteins, des Ferritins. Ferritin ist ein wasserlöslicher Komplex, der aus einer äußeren Proteinhülle, dem Apoferritin besteht, in dessen Inneren sich ein kristalliner Kern aus Eisenoxyhydroxid befindet. Das Apoferritin kann bis zu 4500 Eisenoxyhydroxidmoleküle aufnehmen. Ferritin kommt in allen Körperzellen wie auch in Körperflüssigkeiten vor. Seine Serumkonzentration korreliert bei Gesunden gut mit den Eisenspeichern, 1 µg/l Ferritin entspricht dabei 10 mg Speichereisen.

An der Eisenspeicherung beteiligt ist auch das Hämosiderin. Bei diesem unlöslichen Protein-Eisen-Komplex, der zu etwa 30% aus Eisen besteht, handelt es sich um ein Abbauprodukt des Ferritins, das mikroskopisch in den Makrophagen des Knochenmarks, der Leber und der Milz nachgewiesen werden kann.

Um Aufnahme, Speicherung und Verbrauch des Eisens aufeinander abzustimmen, verfügt jede Zelle über ein System, das die Verteilung von intrazellulärem Eisen bedarfsgerecht reguliert [3]. Die Regulation erfolgt durch eine Interaktion von speziellen zytoplasmatischen Proteinen, sogenannten „Iron regulatory proteins“ (IRP-1 und IRP-2), vermittelt durch spezifische RNA-Strukturen, die „Iron responsive elements“ (IRE), die sich innerhalb der nichttranslatierten Region der mRNA von Ferritin, DMT-1, TfR1, Transferrin und Aminolävulinsäuresynthetase, dem Schlüsselenzym der Hämbiosynthese, befinden. Die Bindungsaffinität zwischen IRE und IRP wird insbesondere durch den intrazellulären Eisenbedarf, aber auch durch Radikale und Hypoxie beein-

flusst. So kann die Translation der obengenannten Moleküle und somit die Eisenaufnahme und Eisenspeicherung bedarfsadaptiert feinreguliert werden.

2.4 Ursachen des Eisenmangels

Ein Eisenmangel entsteht durch ein Missverhältnis zwischen Eisenaufnahme und -bedarf. Dabei kann die Ursache einerseits in der ungenügenden Eisenzufuhr mit der Nahrung, andererseits im gesteigerten Bedarf oder im erhöhten Verlust des Eisens liegen (Tabelle 2). Ganz überwiegend entsteht ein Eisenmangel durch einen vermehrten Verlust oder Verbrauch, nur selten durch Resorptionsstörungen. Der menschliche Körper hat keine Möglichkeit, Eisen aktiv auszuscheiden.

Eisenmangel wird besonders häufig bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet, bei denen der wachstumsbedingte Eisenbedarf im Verhältnis zum Eisenangebot in der Nahrung zu groß ist. Problematisch ist insbesondere der Zeitraum zwischen dem 6. und dem 24. Lebensmonat, bis zum 6. Lebensmonat werden normalgewichtige Neugeborene dagegen nicht eisenarm. Gefährdet sind vor allem Säuglinge, die mit Milchersatzprodukten aus Kuhmilch ernährt werden, da die Kuhmilch verglichen mit der Muttermilch weniger Eisen enthält, das zudem durch den hohen Phosphatgehalt schlechter resorbiert wird. Durch den Zusatz von Eisen in Babynahrung konnte die Prävalenz des Eisenmangels bei dieser Bevölkerungsgruppe in den Industrieländern deutlich gesenkt werden. Bei Adoleszenten können das rasche Wachstum und das Einsetzen der Menarche die Eisenspeicher aufbrauchen [2].

Tabelle 2: Ursachen eines Eisenmangels

Verlust durch Blutung • Refluxösophagitis, Hernien, Ulcera, Polypen, • Karzinome, chronische Entzündung, Angiodysplasien, M. Osler, u.a. • Menstruation • Blutspenden • Dialyse • pulmonale Hämosiderose
erhöhter Bedarf • Schwangerschaft und Stillzeit • Wachstum • Hochleistungssport • chronische intravasale Hämolyse
verminderte Aufnahme • inadäquate Ernährung • atrophische Gastritis, Achlorhydrie, Magenresektion, bariatrische Operation • Malabsorption, Zöliakie, M. Whipple • chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Bei Frauen spielt der menstruationsbedingte Eisenverlust die wichtigste Rolle. Bei einer physiologischen Regelblutung gehen etwa 50 ml Blut und somit 25 mg Eisen monatlich verloren. Ein Verlust von mehr als 60 ml ist bereits signifikant häufiger mit einem Eisenmangel assoziiert. Etwa 15% aller Frauen leiden an einer Hypermenorrhoe, die durch einen Blutverlust von mehr als 80 ml Blut definiert ist. Die Diagnose einer Hypermenorrhoe stellt in der klinischen Praxis eine Herausforderung dar, weil starke vaginale Blutungen von den Frauen häufig als normal eingestuft werden, insbesondere wenn die Regel seit der Menarche unverändert stark ist. Als Orientierungshilfe bei der Einschätzung des Blutverlustes gilt neben der Dauer der Menstruation der Verbrauch an Hygieneartikeln. So definieren die „American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) die Hypermenorrhoe als eine Regelblutung die mehr als 7 Tage dauert, bzw. bei der über mehrere Stunden stündlich ≥1 Tampon/Vorlage benötigt wird, bei der ein nächtlicher Tampon-/Vorlage-wechsel nötig ist, oder bei der Blutkoagel auftreten die ein Viertel oder mehr der gesamten Blutmenge ausmachen [7]. Bei Frauen mit einer normalen Menstrua-

tion, die einen Eisenmangel entwickeln, scheint die kompensatorische Steigerung der enteralen Eisensubstitution nicht ausreichend zu sein, um den menstruationsbedingten Eisenverlust ausgleichen zu können. In der Schwangerschaft besteht durch den kindlichen Bedarf als auch durch die erhöhte mütterliche Erythrozytenmasse ein zusätzlicher Eisenbedarf. In dieser Zeit muss die Frau etwa 1200 mg Eisen mobilisieren, der Netto-Mehrbedarf beträgt ca. 600 mg Eisen pro Schwangerschaft [7, 8]. Ein vermehrter Eisenbedarf während der Stillperiode wird in der Regel durch die während der Laktation bestehende Amenorrhoe ausgeglichen.

Bei Nachweis eines Eisenmangels müssen in erster Linie maligne und chronisch-entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes ausgeschlossen werden. Unter Einnahme von oralen Antikoagulantien, Aspirin oder nicht-steroidalen Antiphologistika können auch sonst gesunde Menschen durch chronische gastrointestinale Blutungen einen Eisenmangel entwickeln. Besonders gefährdet sind Blutspender, da durch die Entnahme von einem halben Liter Blut dem Körper etwa 250 mg Eisen entzogen wird. Um das Risiko für die Entwicklung eines Eisenmangels zu reduzieren, darf gemäß dem Transfusionsgesetz die innerhalb von 12 Monaten entnommene Blutmenge bei Frauen 2000 ml (4 Spenden) und bei Männern 3000 ml (6 Spenden) nicht überschreiten.

Verminderte Aufnahme von Eisen kann Folge

- einer Diät
- einer Anorexie
- einer strengen vegetarischen Kost
- einer atrophischen oder Helicobacter pylori positiven Gastritis
- einer Dauertherapie mit Antazida
- einer Gastrektomie
- oder eines Parasitenbefalls des Darmes sein (in den Entwicklungsländern sind Hakenwurm-Infektionen eine häufige Ursache).

Beim Malassimilationssyndrom tritt ein Eisenmangel in der Regel in Begleitung anderer Mangelerscheinungen (u.a. Vitamin K, Vitamin B12, Calcium) auf. Mit der Nahrung zugeführtes Vitamin C fördert die Eisenresorption, während Tannine und Phytinsäure im Kaffee und schwarzen Tee als Inhibitoren der Eisenaufnahme gelten.

Seltene Formen der Anämie sind durch genetische Störungen des Eisenstoffwechsels bedingt [9]. Dazu gehört auch die Iron Refractory Iron Deficiency Anemia (IRIDA), verursacht durch Keimbahnmutationen von TMPRSS6, dem Gen für Matriptase-2. Die Mutation wird autosomal rezessiv vererbt. Der Funktionsverlust von Matriptase-2 führt zum Anstieg von Hepcidin und zur Unterdrückung der Resorption von Eisen. Die Patienten und Patientinnen (Pat.) sind refraktär gegenüber oraler Eisensubstitution, können aber auf intravenöse Eisengabe ansprechen.

3 Diagnostik

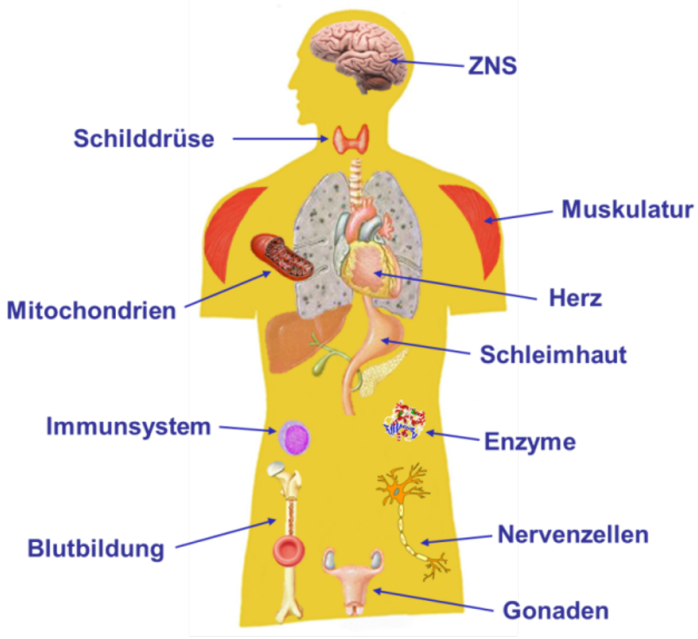
Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), https://ehaematology.com/.

3.1 Klinisches Bild

Das klinische Bild kommt durch eine Überlagerung der allgemeinen Symptome einer Blutarmut (u.a. Blässe der Konjunktiven, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Tachykardie, Schwindel, Angina pectoris) mit den spezifischen Folgen des Eisenmangels zustande. Die Ausprägung der Symptome ist einerseits von der Schwere der Anämie, andererseits von der Geschwindigkeit ihrer Entstehung abhängig.

Zu den spezifischen Folgen eines Eisenmangels gehören trophische Störungen wie die vermehrte Brüchigkeit der Fingernägel und Haare, Mundwinkelrhagaden, eine Atrophie der Zungenschleimhaut mit Dysphagie, sowie die verminderte Produktion von Hämoglobin. Besonders als Hämatologe muss man sich jedoch klarmachen, dass alle Zellen des Körpers Eisen benötigen, nicht nur die Erythropoese. Dementsprechend kann ein Eisenmangel alle Systeme des Körpers betreffen und verschiedene Symptome hervorrufen (Abbildung 4). So werden bei einem Eisenmangel auch Erschöpfungszustände, ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung), Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schlafstörungen, Kopfschmerzen oder das Restless-Legs-Syndrom beobachtet [10]

Abbildung 4: Wichtige eisenabhängige Systeme des menschlichen Organismus



In bestimmten Lebensabschnitten ist der Eisenmangel besonders problematisch. Bei Säuglingen und Kleinkindern können sich durch einen schweren chronischen Eisenmangel Wachstumsstörungen, neurologische und kognitive Defizite entwickeln, die auch irreversibel sein können [11]. Während der Schwangerschaft scheint der fetale Organismus zwar bevorzugt versorgt zu werden, indem bei einem leichten bis mittelschweren Eisenmangel der Mutter kein signifikanter Abfall der fetalen Hämoglobinkonzentration beobachtet wird. Eine schwere Eisenmangelanämie der Schwangeren ist jedoch mit einer erhöhten Aborthäufigkeit, Frühgeburtlichkeit, fetalen Entwicklungsstörungen und einem erhöhten Risiko für mütterliche Infektionen vergesellschaftet [12].

3.2 Differenzialdiagnose der hypochrom-mikrozytären Anämie

Der Eisenmangel ist zwar die häufigste, jedoch nicht die einzige Ursache einer hypochrom-mikrozytären Anämie. Differentialdiagnostisch müssen auch andere Störungen bzw. Erkrankungen berücksichtigt werden (Tabelle 3), in erster Linie Thalassämie-Syndrome und eine Eisenverwertungsstörung bei der Anämie der chronischen Erkrankungen (anemia of chronic disorders, ACD).

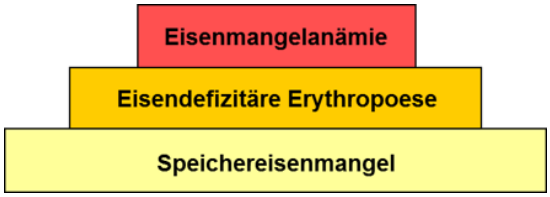
Tabelle 3: Differenzialdiagnose der mikrozytären Anämien (ohne Eisenmangel)

- Hämoglobinopathien, insbesondere Thalassämien
- Anämie der chronischen Erkrankungen
- Sideroblastische Anämien: Medikamente, hereditär
- Hypovitaminosen: Vitamin A, B_6, C, D_3
- Kupfermangel
- Bleivergiftung
- Aluminiumintoxikation

3.3 Einteilung des Eisenmangels

Es ist nicht sinnvoll, von „dem Eisenmangel“ zu sprechen, ohne dessen Ausprägung zu berücksichtigen, da dies aus klinischer Sicht von großer Bedeutung ist. Abhängig vom Schweregrad werden drei Stadien unterschieden: Speichereisenmangel, eisendefizitäre Erythropoese und Eisenmangelanämie (Abbildung 5). Die Begriffe latenter und prälatenter Eisenmangel sollten nicht mehr verwendet werden.

Abbildung 5: Stadien des Eisenmangels



Eine negative Eisenbilanz führt zunächst zu einem **Speichereisenmangel** (**Stadium I**). Dabei sind die Eisenspeicher reduziert, die Erythropoese wird jedoch noch genügend mit Eisen versorgt. Im Stadium der **eisendefizitären Erythropoese** (**Stadium II**) ist die Versorgung der erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark nicht mehr ausreichend, das Hämoglobin liegt jedoch noch im Normbereich. Wird schließlich der Hämoglobinnormwert unterschritten, so liegt eine **Eisenmangelanämie** vor (**Stadium III** des Eisenmangels).

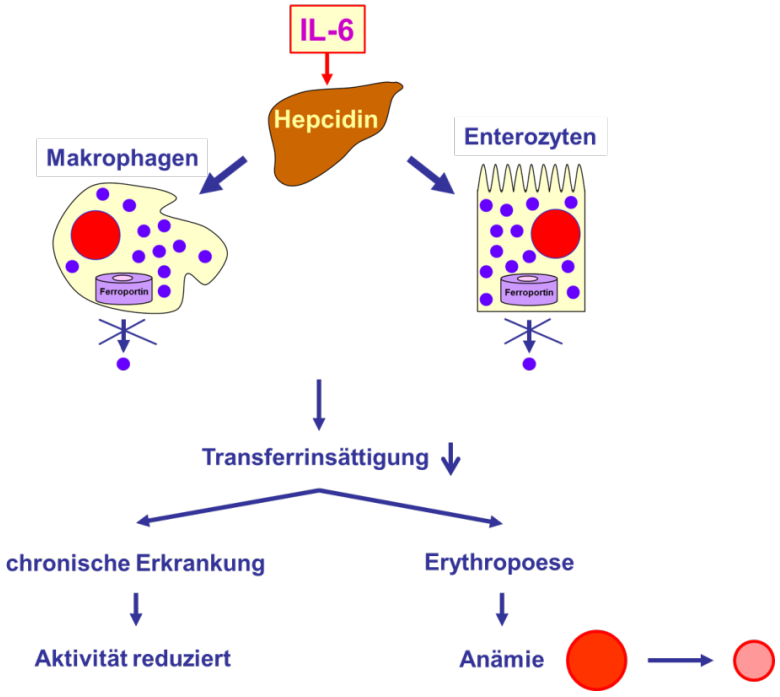
Natürlich ist diese Stadieneinteilung des Eisenmangels sehr „erythropoeseorientiert“. Das hängt einerseits damit zusammen, dass bei der Beurteilung des Eisenstoffwechsels die Knochenmarkuntersuchung historisch eine Schlüsselrolle spielte. Es ist aber insbesondere auf die Tatsache zurückzuführen, dass es genug Parameter gibt, um die Eisenversorgung der Erythropoese, zumindest bei anderweitig gesunden Personen, zuverlässig beurteilen zu können. Im Unterschied dazu können wir die Versorgung der anderen eisenabhängigen Systeme des menschlichen Organismus (Abbildung 4) nicht labortechnisch erfassen, sondern deren Minderversorgung bei entsprechenden klinischen Symptomen und deren Besserung auf Eisengabe nur vermuten. Aufgrund dieser klinischen Beobachtungen wurde in den letzten Jahren die Frage gestellt: Gibt es einen „Eisenmangel ohne Anämie?“ Auf diese Frage gibt es eine eindeutige Antwort: ja, sogar zwei Stadien – den Speichereisenmangel und das Stadium der eisendefizitären Erythropoese. Dabei ist jedoch nicht ganz klar, ob alle Zellen des menschlichen Organismus gleichzeitig und in gleichem Ausmaß vom Eisenmangel getroffen werden. Die hohe TfR-Dichte auf den roten Vorstufen weist darauf hin, dass die Erythropoese bei einem Eisenmangel bevorzugt versorgt wird. Es gibt auch klinische Hinweise darauf, dass eisenmangelbedingte Störungen bereits zu einem Zeitpunkt auftreten können, zu dem die Erythropoese noch nicht eisendefizitär ist. Das beste Beispiel dafür ist das sogenannte Eisenmangelsyndrom (Iron-Deficiency-Syndrom, IDS), das bei niedrignormalen Eisenspeichern mit Ferritinwerten um 50 µg/l überwiegend bei Frauen im Menstruationsalter auftritt, durch Erschöpfungszustände, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schlafstörungen und Kopfschmerzen charakterisiert ist und nach Eisengabe verschwindet. Auch die funktionelle Besserung einer Herzinsuffizienz oder eines Restless-Legs-Syndroms nach intravenöser Eisengabe bei Pat. ohne Anämie deutet darauf hin, dass nicht alle Systeme des menschlichen Organismus hinsichtlich der Eisenversorgung

einen so hohen Stellenwert wie die Erythropoese haben, die in der Mangelsituation anscheinend zu Lasten anderer Organsysteme mit Eisen versorgt wird.

3.4 Funktioneller Eisenmangel

Neben dem absoluten Eisenmangel, bei dem die Minderversorgung der Erythropoese und anderer Zellen des Körpers auf einem wirklichen Mangel von Eisen beruht, kommt es manchmal zu einer Stoffwechselkonstellation, bei der der menschliche Körper zwar ausreichend Eisen besitzt, dieses aber nicht verwerten kann oder die zelluläre Aufnahme sogar gezielt behindert. Historisch wurden für diesen Zustand verschiedene Begriffe verwendet wie z.B. relativer Eisenmangel, Eisenverwertungsstörung oder Sideroachresie. Inzwischen hat sich der Begriff „funktioneller Eisenmangel“ durchgesetzt. Diese Bezeichnung wurde ursprünglich für Pat. mit renaler Anämie benutzt, die trotz genügender Eisenreserven unter Gabe von Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) eine eisendefizitäre Erythropoese entwickelten, weil der Organismus mit der Versorgung der gesteigerten Blutbildung überfordert war. Inzwischen wird der Begriff für alle Fälle einer eisendefizitären Erythropoese verwendet, die trotz ausreichender Eisenreserven entstehen.

Abbildung 6: Funktioneller Eisenmangel bei chronischen Erkrankungen



Das Paradebeispiel eines funktionellen Eisenmangels ist die Anämie der chronischen Erkrankungen (ACD), die im Rahmen von chronischen entzündlichen oder malignen Prozessen auftritt [3]. Dabei handelt es sich eigentlich um eine unspezifische Abwehrmaßnahme, bei der der Körper versucht, den pathologischen Prozess zu bekämpfen, indem er ihm das lebenswichtige Eisen entzieht. Eine Schlüsselrolle spielt dabei das Hepcidin, das unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine, insbesondere des Interleukin-6, in der Leber gebildet wird [13, 14]. Hepcidin bewirkt eine Internalisierung und Degradation des Ferroportins, das in allen Körperzellen als einzige Struktur in der Lage ist, Eisen aus der Zelle zu befördern. Durch den Ferroportinabbau wird das Eisen im Zellinneren festgehalten – sowohl in den Darmzellen als auch in den Makrophagen. Infolgedessen wird weniger Eisen aus dem Darm resorbiert und das Speichereisen in den Zellen des RES blockiert, was zu einer Abnahme der Transferrinsättigung und damit der Eisenverfügbarkeit führt (Abbildung 6). Dadurch wird das Eisen dem Infektionserreger bzw. dem entzündlichen oder malignen Prozess – aber leider auch der Erythropoese – entzogen. Sie wird eisendefizitär, was zur reduzierten Produktion von Hämoglobin und nach einem längeren Verlauf von mindestens 6-8 Wochen zur Anämie führt. Diese ist zunächst normochrom-normozytär.

Erst nach längerem Verlauf der chronischen Erkrankung entwickelt sich ein hypochrom-mikrozytäres Blutbild.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass nicht jede Anämie bei einer chronischen Erkrankung einer ACD entspricht, sondern nur solche Anämien, die pathophysiologisch auf eine zytokinvermittelte, bzw. Hepcidin-getriggerte Störung der Eisenverwertung zurückzuführen sind.

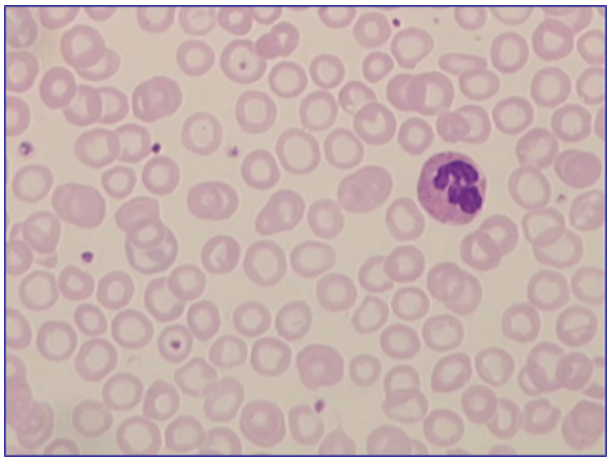
3.5 Parameter des Eisenstoffwechsels*

*siehe Tabelle 4

3.5.1 Blutbild

Die Erythrozyten sind bei einer Eisenmangelanämie typischerweise hypochrom (MCH <28 pg) und mikrozytär (MCV <80 fl). Im Ausstrichpräparat des peripheren Blutes weisen sie charakteristische Veränderungen auf (Abbildung 7). Bedingt durch den verminderten Gehalt an Hämoglobin wird die zentrale Aufhellung größer, ein Teil der Zellen weist eine Ringform auf (Anulozyten). Typisch ist auch das Auftreten sogenannter Zigarrenformen. Die absolute Retikulozytenzahl ist normal oder erniedrigt oder bei weiterbestehenden Blutungen als Ausdruck der gesteigerten Regeneration erhöht. In 20-30% findet sich eine reaktive Vermehrung von Thrombozyten.

Abbildung 7: Ausstrich des peripheren Blutes bei einer Eisenmangelanämie



3.5.2 Hypochrome Erythrozyten

Einige Blutbildgeräte können den Hämoglobingehalt in jedem einzelnen Erythrozyten messen und den Anteil hypochromer Erythrozyten (HYPO) ermitteln. Bei Personen ohne Eisenmangel und im Stadium I liegt der Anteil hypochromer Erythrozyten (Hämoglobingehalt <28 pg) unter 2,5%, Werte von >10% gelten als beweisend für eine eisendefizitäre Erythropoese. Der Anstieg der HYPO tritt vor den mikrozytären Veränderungen des Blutbildes auf. Die Bestimmung der hypochromen Erythrozyten gilt als bester Parameter zur Erfassung des Eisenmangels bei Dialysepflichtigen Pat., die mit ESA substituiert werden [15].

3.5.3 Retikulozytenhämoglobin

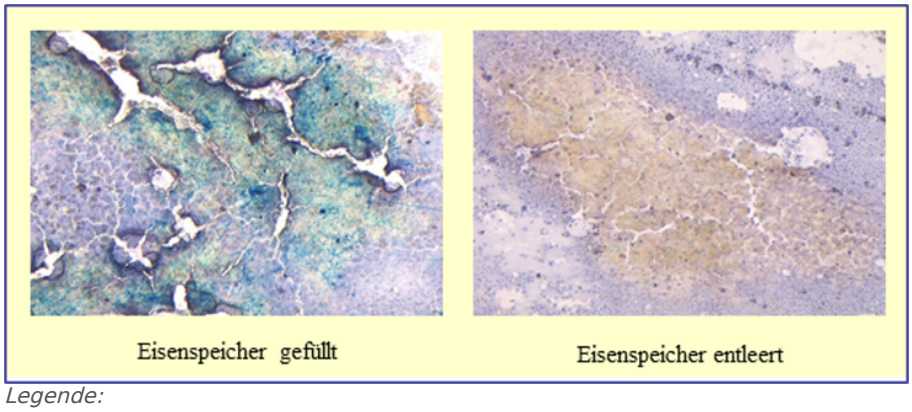
Die heute gängigen hochwertigen Blutbildgeräte sind in der Lage, die Retikulozyten hinsichtlich ihres Volumens und ihres Hämoglobingehalts, CHr (content of hemoglobin in reticulocytes) zu beurteilen. Dies erlaubt eine Momentaufnahme der Eisenversorgung der Erythropoese, indem nur die gerade gebildete Erythrozytenpopulation ausgewertet wird. Da die Retikulozyten nur

1-2 Tage im Blut zirkulieren, ist das CHr im Gegensatz zu der Bestimmung der hypochromen Erythrozyten ein früher Parameter einer eisendefizitären Erythropoese. Der empfohlene CHr-Grenzwert variiert in der Literatur zwischen 25 und 28 pg. Bester Kompromiss für die klinische Praxis scheint ein Schwellenwert von 26 pg zu sein, dessen Unterschreiten mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 80% eine eisendefizitäre Erythropoese diagnostiziert [16, 17]. Das CHr kann auch als ein früher Indikator einer erfolgreichen Therapie eingesetzt werden, indem die Werte nach einer Eiseninfusion innerhalb von 48 Stunden ansteigen [17].

3.5.4 Knochenmark

Die Untersuchung eines mit Berliner-Blau gefärbten Knochenmarkausstriches gilt zur Beurteilung des Eisengehaltes als Goldstandard, wird jedoch zu diesem Zweck nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Die Intensität der Anfärbung von Knochenmarkbröckeln erlaubt die Beurteilung der Eisenspeicher (Abbildung 8).

Abbildung 8: Berliner-Blau-Färbung des Knochenmarks



Legende:
Die Intensität der Blaufärbung der Knochenmarkbröckel spiegelt den Eisengehalt in den Speichern wider.

Die Anzahl der eisengranulahaltigen Erythroblasten, der sogenannten Sideroblasten, ist ein Maß für die Eisenversorgung der Erythropoese. Ohne Eisenmangel betragen die Sideroblasten 15-50% der roten Vorläuferzellen, bei weniger als 15% liegt eine eisendefizitäre Erythropoese vor. Die Erythropoese ist bei einem Eisenmangel kompensatorisch gesteigert, das Verhältnis der Granulopoese zu Erythropoese (G:E) kann bis zu 1:2 verschoben sein. Vor allem bei chronischen Blutungen ist die Anzahl der Megakaryozyten reaktiv erhöht.

3.5.5 Serumeisen

Das Eisen im Serum ist einem zirkadianen Rhythmus unterworfen und auch bei der ACD erniedrigt. Seine Bestimmung ist daher für Diagnostik des Eisenmangels obsolet.

3.5.6 Ferritin

Die Ferritinkonzentration im Serum korreliert bei ansonsten gesunden Menschen gut mit den Eisenspeichern, 1 µg/l Ferritin entspricht dabei 10 mg Speichereisen. Ferritin ist prinzipiell der sensitivste Eisen-Labormarker, da er den Eisenmangel bereits im Stadium I erfasst. Die Aussagekraft dieses Parameters wird jedoch durch seine Eigenschaft als Akut-Phase-Protein eingeschränkt. So führen entzündliche und maligne Erkrankungen, aber auch Lebererkrankungen, zu einem Anstieg des Serumferritins, wodurch ein bestehender Eisenmangel maskiert werden kann. Bei der Bewertung des Ferritins sollte man sich deshalb vergewissern (BKS, CRP, klinisch), dass keine wesentliche Entzündung vorliegt. Bei Menschen mit soliden und hämatologischen Neoplasien ist Ferritin als Screeningtest des Eisenstoffwechsels in der Regel unbrauchbar [18].

Die von der WHO für „apparently healthy individuals“ empfohlenen Grenzwerte für Serumferritin betragen 15 und 150 µg/L für Frauen, bzw. 15 und 200 µg/L für Männer. Ein Serumferritin <15 µg/L ist als beweisend für einen Eisenmangel zu betrachten, bei erhöhten Werten muss man eine Eisenüberladung in Erwägung ziehen [19]. In der klinischen Praxis wird man meist mit anderen, in der Regel laborspezifischen Normwerten konfrontiert, bei denen der untere Grenzwert meist geschlechtsspezifisch angegeben wird und laborabhängig bei Frauen zwischen 12 – 20 µg/L und bei Männern um 30 µg/l variiert. Diese Normwerte basieren meist auf epidemiologischen Untersuchungen und Erhebungen des jeweiligen Labors und spiegeln lediglich den durchschnittlichen Eisengehalt der Eisenspeicher der jeweiligen Bevölkerung wider, haben also nichts mit einem Idealwert zu tun. Wenn heutzutage die meisten Jugendlichen übergewichtig sind, ist es zwar normal, aber noch lange nicht gut. Angesichts der Tatsache, dass eine Schwangerschaft einen Netto-Mehrbedarf von mindestens 500 mg Eisen bedeutet, wäre zumindest bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Serumferritinwert von mindestens 50 µg/L (50 µg Ferritin ≈ 500 mg Speichereisen) als „Startkapital“ wünschenswert. Angesichts dieser klinischen Überlegungen, aber auch unterstützt durch neuere Untersuchungen wird zunehmend gefordert, den unteren Ferritingrenzwert anzuheben [20- 23]. Dabei gibt es einen zunehmenden Consensus dafür, bei den Erwachsenen geschlechtsunabhängig den Ferritinwert <30 µg/l als untere Grenze zu verwenden [7, 20, 24, 25].

3.5.7 Transferrinsättigung

Die Transferrinsättigung ist ein Maß für das zur Verfügung stehende Funktionseisen und ein Parameter der eisendefizitären Erythropoese. Sie wird nach folgender Formel berechnet:

$$Transferrinsättigung\,[\%] = \frac{Serumeisen\,[\mu mol/l]}{Serumtransferrin\,[mg/dl]} \times 398$$

Unter physiologischen Bedingungen sind 16-45% der Transferrinmoleküle im Plasma mit Eisen abgesättigt. Aufgrund epidemiologischer Untersuchungen geht man davon aus, dass bei einer Transferrinsättigung ≤15% eine eisendefizitäre Erythropoese vorliegt. Bei akuten und chronischen Entzündungen kann die Transferrinsättigung trotz normaler Eisenspeicher erniedrigt sein. Außerdem unterliegt sie wie das Serumeisen zirkadianen Schwankungen.

3.5.8 Lösliche Transferrinrezeptoren

Transferrinrezeptoren (TfR) kommen in geringer Konzentration auch frei im Serum vor. Im Unterschied zum zellulären TfR handelt es sich bei der löslichen Form um ein Monomer, in 99% um ein Bruchstück der extrazellulären Domäne. Die Konzentration der löslichen Transferrinrezeptoren (sTfR) hängt einerseits von der Aktivität der Erythropoese, andererseits vom Eisenstatus ab. Erhöhte sTfR-Werte kommen dementsprechend bei gesteigerter Erythropoese (Hämolyse, Thalassämie, Polycythaemia vera), aber auch bei einem Eisenmangel vor [26, 27]. Dabei werden jedoch erst bei einer eisendefizitären Erythropoese erhöhte sTfR-Werte festgestellt, bei einem reinen Speichereisenmangel liegen sie noch im Normbereich. Die praktische Bedeutung der sTfR-Bestimmung liegt insbesondere in der Differenzialdiagnose der eisendefizitären Erythropoese (Tabelle 6). Bei einer Eisenverwertungsstörung (einem funktionellen Eisenmangel) im Rahmen einer ACD werden zumeist normale Werte gemessen. Ein Anstieg des sTfR bei einer ACD weist auf einen zusätzlichen echten Eisenmangel hin.

Der Einsatz von sTfR in der klinischen Praxis wird durch die Tatsache behindert, dass seine Referenzwerte testabhängig sind, da die verschiedenen Bestimmungsmethoden Kalibratoren unterschiedlicher Herkunft verwenden und diese eine unterschiedliche Transferrinaffinität auf-

weisen. Bei Verwendung des Tina-quant® sTfR-Assays von Roche Diagnostics beträgt der Referenzbereich 2,2-5,0 mg/l für Männer und 1,9-4,4 mg/l für Frauen. Für den Dade Behring Test (BN ProSpec™ Nephelometer, Marburg) wird für Männer als auch für Frauen ein Referenzbereich von 0,76-1,76 mg/l angegeben.

3.5.9 TfR-F-Index

Um die Sensitivität und Spezifität des sTfR als Parameter des Eisenmangels zu verbessern, wurde eine parallele Bestimmung von sTfR und Ferritin und Ermittlung des sogenannten TfR-F-Index empfohlen [28, 29]. Dieser Parameter entspricht dem Quotienten aus der Serumkonzentration der löslichen Transferrinrezeptoren in mg/l und dem Logarithmus der Serumkonzentration von Ferritin in µg/l und wird inzwischen unter dem Synonym **Ferritin-Index** in der Labordiagnostik des Eisenmangels angeboten.

$$TfR - F - Index = \frac{löslicher\ Transferrinrezeptor\ [mg/l]}{log\ Serumferritin\ [\mu g/l]}$$

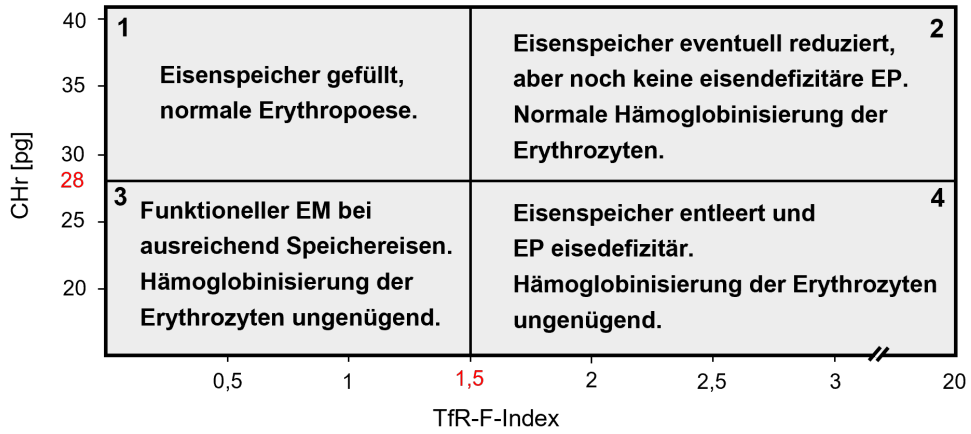
Durch Bildung des Quotienten entsteht ein Parameter, der sowohl vom Speichereisen als auch von der Eisenversorgung der Erythropoese beeinflusst wird. Eine Abnahme der Eisenspeicher und eine zunehmende Minderversorgung der Erythropoese mit Eisen spiegeln sich in ansteigendem TfR-F-Index wider. Das gilt nicht nur für sonst gesunde Menschen, sondern auch für Personen mit Infektionen oder mit entzündlichen Erkrankungen. Eine ACD, die in der Regel ein normales sTfR und ein vermehrtes Speichereisen und dementsprechend ein erhöhtes Ferritin aufweist, ist dagegen mit einem erniedrigten TfR-F-Index vergesellschaftet [29]. Nachteilig für den diagnostischen Einsatz dieses Parameters in der Eisendiagnostik sind dessen variierenden Referenzwerte. Da die sTfR-Normwerte assayabhängig sind, ist zwangsläufig auch der Referenzbereich des TfR-F-Index vom verwendeten Testverfahren abhängig. Bei Einsatz des Tina-quant® sTfR-Assay beträgt der Referenzbereich des sTfR-F-Index 0,2-3,7 für Männer und 0,6-3,8 für Frauen [28].

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss man immer berücksichtigen, dass der Test auch durch die Quantität und Qualität der Erythropoese beeinflusst wird. Dementsprechend weisen Erkrankungen mit gesteigerter Erythropoese trotz normaler Eisenspeicher ebenfalls erhöhte TfR-F-Werte auf. Generell sollte man nicht vergessen, dass der Quotient zwei aussagekräftige Parameter des Eisenstoffwechsels beinhaltet die es verdienen, individuell berücksichtigt zu werden.

Der TfR-F-Index ist auch der Schlüsselparameter der „Thomas Tafel“, die zur Beurteilung des Eisenstatus und zur Abklärung von Anämien empfohlen wird [28]. Es handelt sich um einen Vier-Felder-Plot, der in einem Koordinatensystem mit dem CHr als Abszisse und TfR-F-Index als Ordinate entsteht. CHr <28pg dient dabei als ein aktueller Indikator einer unzureichenden Erythrozyten-Hämoglobinisierung, der TfR-F-Index als ein Marker der eisendefizitären Erythropoese. Dabei spricht ein TfR-F-Index über einem definierten Grenzwert für einen echten Eisenmangel, Werte darunter für einen funktionellen Eisenmangel. Der Grenzwert ist geschlechtsunabhängig, jedoch erneut assayabhängig. Zudem verschiebt sich dieser Grenzwert bei einer vorliegenden Entzündung, die über ein CRP >5 mg/l definiert ist. Er beträgt 1,5 (bei CRP ≤5 mg/l) bzw. 0,8 (bei CRP >5 mg/l) bei dem Dade Behring sTfR-Assay, bei Messung mit Tina-quant® sTfR-Assay wird ein Grenzwert von 3,8 bzw. von 2,0 angegeben [28]. Die Lokalisation der ermittelten Daten für CHr und TfR-F-Index in einem der 4 Tafelfelder kann als Interpretationshilfe bei der Beurteilung des Eisenstatus bzw. der Erythropoese herangezogen werden (Abbildung 9). Diese schematisierte Strategie ist jedoch nicht dogmatisch zu sehen, sondern dient nur einer orientierenden Beurteilung. Wie bei dem TfR-F-Index sollte man nicht vergessen, dass der Tho-

mas-Plot vier aussagekräftige Parameter beinhaltet, die eigentlich jeder für sich interpretiert werden sollten.

Abbildung 9: Thomas-Plot



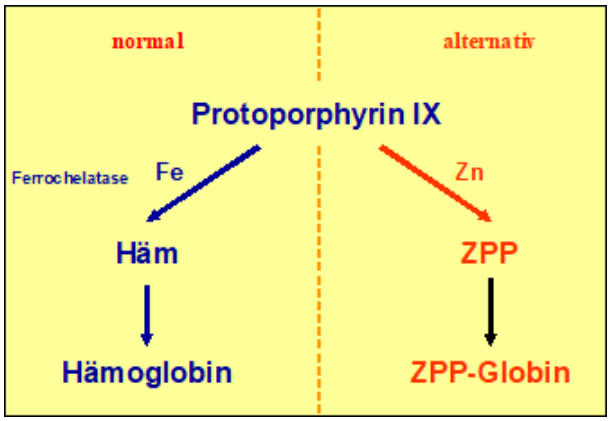
Legende:
Vierfelder-Tafel nach Thomas. EM, Eisenmangel; EP, Erythropoese, bei einem CRP >5 mg/l beträgt der Grenzwert des TfR-F Index 0,8 [28]

3.5.10 Zinkprotoporphyrin

In der letzten Phase der Hämsynthese wird unter dem Einfluss des Enzyms Ferrochelatase Eisen in Protoporphyrin IX eingebaut. Es entsteht Häm, das sich mit Globin zu Hämoglobin verbindet. Bei einem Eisenmangel gibt es einen alternativen Stoffwechselweg, in dem Zink statt Eisen eingebaut wird, so dass anstatt Häm das Zinkprotoporphyrin (ZPP) entsteht (Abbildung 10).

Solange die roten Vorstufen im Knochenmark optimal mit Eisen versorgt werden, liegen die intraerythrozytären ZPP-Werte im Normbereich. Dies gilt auch für einen reinen Speichereisenmangel, weil die Eisenversorgung der Erythropoese in diesem Stadium noch nicht beeinträchtigt ist. Mit dem Beginn der eisendefizitären Erythropoese steigt die ZPP-Konzentration kontinuierlich an. Das ZPP erlaubt damit nicht nur die Erfassung der eisendefizitären Erythropoese, sondern auch deren Quantifizierung [30- 32]. Man muss dabei jedoch berücksichtigen, dass der Parameter nicht nur die eisendefizitäre Erythropoese bei einem absoluten Eisenmangel erfasst, sondern bei allen anderen Störungen des Eisenstoffwechsels, auch bei einer ACD, einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder einer Bleivergiftung. Dies ist in der klinischen Praxis jedoch eher ein Vorteil, weil auf diese Weise der gesamte Eisenstoffwechsel überwacht werden kann (Abbildung 13). Zudem ist bisher mit Ausnahme der seltenen angeborenen erythrozytären Porphyrie keine andere Ursache für einen Anstieg des intraerythrozytären Zinkprotoporphyrins bekannt als eine eisendefizitäre Erythropoese. Damit gibt der Parameter dem Kliniker auf die Frage: „Hat die vorliegende Anämie irgendetwas mit Eisen zu tun?“ eine einfache Antwort: ja oder nein.

Abbildung 10: Entstehung von ZPP bei eisendefizitärer Erythropoese



Trotz seines großen diagnostischen Potentials wird das ZPP in der Praxis bisher nur selten genutzt. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass der Parameter mit verschiedenen Methoden ermittelt wird (Extraktion, HPLC, Spektrofluorometer, Hämatofluorometer) und die gemessene ZPP-Konzentration in unterschiedlichen Einheiten wiedergegeben wird (µg ZPP/g Hb, µg ZPP/dl Blut, µg ZPP/100 ml Erythrozyten oder µmol ZPP/mol Häm), was in einer verwirrenden Vielzahl von Labor-spezifischen Normwerten resultiert. Das meistbenutzte Verfahren ist die Hämatofluorometrie, die innerhalb weniger Sekunden an einem Tropfen Blut eine Messung des ZPP erlaubt. Die Normwerte sind für Männer, Frauen und Kinder aller Altersstufen gleich, durch Fehlen eines klar definierten biologischen Standards jedoch auch bei diesem Verfahren geräte- und laborspezifisch. Für das Aviv Front-face-Hämatofluorometer wurde ein ZPP-Normwert von ≤40 µmol/mol Häm ermittelt. Eine Anämie ist meist mit ZPP-Werten >80 µmol/mol Häm vergesellschaftet, bei schweren Eisenmangelanämien werden erythrozytäre ZPP-Konzentrationen bis 1000 µmol/mol Häm beobachtet [32].

Tabelle 4: Referenzwerte einzelner Eisenparameter

Parameter	Normwert
KM – Speichereisen*	2
KM – Sideroblasten	15 – 50 %
Hämoglobin	Frauen: 12,3 – 15,3 g/dl Männer: 14,0 – 17,5 g/dl
MCV	80 – 96 fl
MCH	28 – 33 pg
Hypochrome Erythrozyten	< 2,5 %
Retikulozytenhämoglobin	≥ 28 pg
Ferritin**	Frauen: 15 – 150 µg/l Männer: 30 – 400 µg/l
Transferrin	200 – 400 mg/dl
Transferrinsättigung	16 – 45 %
sTfR***	Frauen: 1,9 – 4,4 mg/l Männer: 2,2 – 5,0 mg/l
TfR-F Index***	< 3,8 wenn CRP ≤ 5 mg/l < 2,0 wenn CRP > 5 mg/l
ZPP****	≤ 40 µmol/mol Häm

Legende:
** Skala von 0 – 4;*
*** WHO-Guideline (WHO), siehe auch Kapitel 3.5.6*
**** die Referenzwerte sind testabhängig, hier Tinaquant ® sTfR-Assay von Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland;*
***** Aviv front-face Hämotofluorometer, Lakewood, NJ, USA;*
KM: Knochenmark; ZPP: Zinkprotoporphyrin;

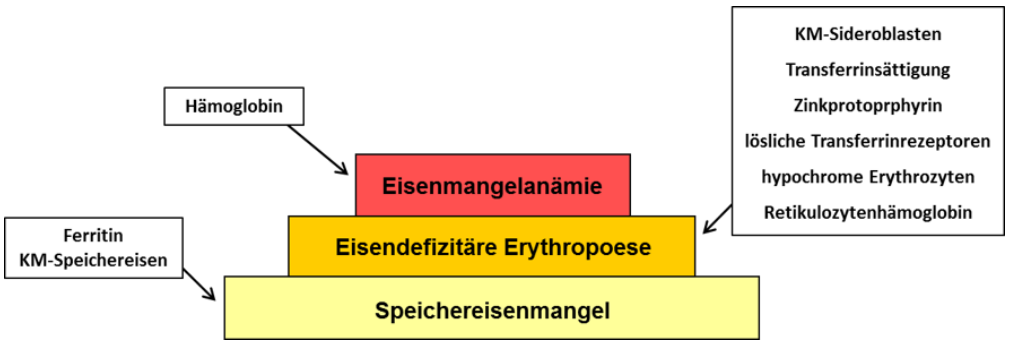
3.5.11 Hepcidin

Angesichts der Schlüsselrolle des Hepcidins bei der Regulierung des Eisenstoffwechsels (siehe Kapitel 2.3.) ist der Parameter auch diagnostisch und differentialdiagnostisch von Interesse. Er erlaubt die Abgrenzung des absoluten Eisenmangels, bei dem die Synthese von Hepcidin reduziert ist, vom funktionellen Eisenmangel bei chronischen Erkrankungen (ACD), die mit einem erhöhten Hepcidin-Spiegel vergesellschaftet sind. Außerdem könnte die Hepcidinbestimmung auch bei der problematischen Diagnose eines zusätzlichen absoluten Eisenmangels bei ACD behilflich sein, da das Hepcidin stärker vom absoluten Eisenmangel als vom funktionellen Eisenmangel bei ACD beeinflusst zu sein scheint. Die Messung des Hepcidins, für die inzwischen Testverfahren kommerziell zur Verfügung stehen, wird in Zukunft wahrscheinlich eine wichtige Rolle spielen. Bisher ist die Messung jedoch nicht standardisiert, so dass die ermittelten Werte abhängig sind von der verwendeten Methode (ELISA, Massenspektrometrie) und dem verwendeten Standard, bzw. von der jeweiligen Fähigkeit, neben dem bioaktiven Hepcidin-25 auch die Isoformen Hepcidin-20 und Hepcidin-22 zu erfassen.

3.5.12 Eisenresorptionstest

Der mit einer Eisentablette durchgeführte Resorptionstest ist für die Ursachenabklärung des Eisenmangels nicht geeignet, da er nicht die tatsächliche Aufnahme des Eisens aus der Nahrung reflektiert, welche durch multiple Faktoren beeinflusst werden kann (siehe Kapitel 2.3. und Kapitel 2.4.). Er wurde im Jahre 1952 von Crawley eingeführt, um das Ansprechen auf orale Eisensubstitution vorauszusagen [15]. Eine orale Gabe von Eisen führt zu einem Anstieg der Eisenkonzentration im Serum. Dieser Anstieg wird bereits nach 30 Minuten beobachtet und erreicht nach 2-3 Stunden sein Maximum. Die Einnahme von 4 mg/kg Körpergewicht Fe^{2+} -Sulfat auf nüchternen Magen führt bei Gesunden zu einer Erhöhung der Serumeisenkonzentration um mindestens 100 µg/dl. Bei Personen, bei denen die Testdosis die basale Eisenkonzentration im Serum um >100 µg/dl erhöht, kann man von einer erfolgreichen peroralen Eisensubstitution ausgehen.

Abbildung 11: Sensitivität der verschiedenen Eisenparameter



3.5.13 Der beste Eisenparameter

Den „besten Eisenparameter“ zur Beurteilung des Eisenstatus gibt es nicht. Alle Tests haben ihre Vorteile und ihre speziellen Probleme. Durch Verständnis der einzelnen Parameter und deren gezielten Einsatz kann man sich jedoch ein genaues Bild über den Eisenstatus der untersuchten Person verschaffen. Dabei ist die klinisch wichtige Stadieneinteilung zu beachten. Die

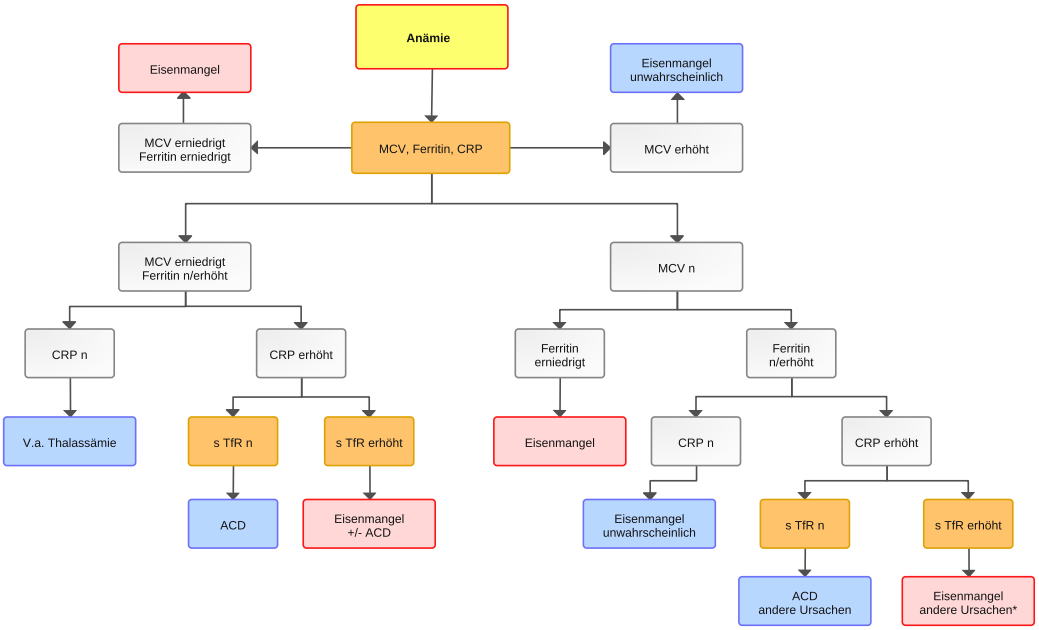
einzelnen Tests messen nicht „den Eisenmangel“, sondern sind als Parameter der Eisenspeicher, bzw. der eisendefizitären Erythropoese zu sehen (Abbildung 10 und 11).

3.6 Empfehlung zur Diagnostik

3.6.1 Die Wahl des Laborparameters

Die Wahl des verwendeten Parameters hängt von der klinischen Fragestellung und der Verfügbarkeit der einzelnen Labortests ab. Als Erstlinien-Parameter des Eisenstoffwechsels wird in der klinischen Praxis das Serumferritin empfohlen. Durch seine Korrelation mit den Eisenspeichern ist es prinzipiell der sensitivste Test des Eisenstoffwechsels, der im Unterschied zu den anderen Laborparametern bereits einen Speichereisenmangel erfasst. Mit einem diagnostischen Panel bestehend aus Ferritin, MCV und CRP lässt sich ein Eisenmangel als Ursache einer Anämie in den meisten Fällen hinreichend sicher diagnostizieren (Abbildung 12).

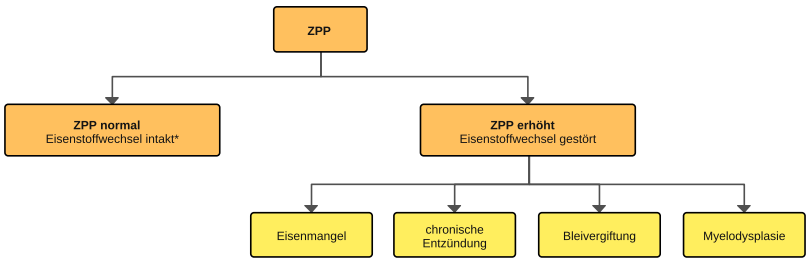
Abbildung 12: Möglicher Algorithmus zur Abklärung eines Eisenmangels



Legende:
** In erster Linie Erkrankungen mit gesteigerter Erythropoese.*

Bei hämatologischen und onkologischen Pat. sollte ergänzend zum Ferritin, das häufig „entzündlich“ angehobene Werte aufweisen kann, immer einer der Stadium-II-Parameter wie sTfR, ZPP, hypochrome Erythrozyten, das Retikulozytenhämoglobin oder die Transferrinsättigung bestimmt werden. Diese Parameter erfassen zwar im Gegensatz zum Ferritin den Eisenmangel erst bei einer eisendefizitären Erythropoese, funktionieren jedoch auch bei entzündlichen und malignen Erkrankungen. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang das ZPP, das als einziger Eisenparameter nur von der Eisenversorgung der Erythropoese abhängig ist. Es erfasst ferner nicht nur die klinisch relevanten Stadien des echten Eisenmangels (Stadium II und III), sondern auch Eisenverwertungsstörungen bei chronischen Entzündungen, Malignomen, Myelodysplasien oder bei einer Bleivergiftung und kann damit als Screeningparameter des gesamten Eisenstoffwechsels verwendet werden (Abbildung 13).

Abbildung 13: ZPP als Screeningparameter des Eisenstoffwechsels



Legende:
** **Achtung:** Speichereisenmangel wird nicht erfasst.*

Durch Kombination von Ferritin, Hämoglobin und einem „Stadium-II-Parameter“ kann man den Eisenstoffwechsel einer Person eindeutig beurteilen und bei einem Eisenmangel dessen Stadieneinteilung durchführen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Beurteilung des Eisenstoffwechsels

	Ferritin	Stadium II-Test	Hämoglobin
Keine Störung	Normal	Normal	Normal
Speichereisenmangel	↓	Normal	Normal
Eisendefizitäre-Erythropoese	↓	pathologisch	Normal
Eisenmangelanämie	↓	pathologisch	↓

Legende:
***Stadium II-Tests:** Transferrinsättigung, HYPO, CHr, sTfR, ZPP*

Bei der Abgrenzung einer echten Eisenmangelanämie von einer ACD helfen die klassischen Parameter nicht wirklich. Das Serumeisen und die Transferrinsättigung sind in beiden Fällen erniedrigt, das Ferritin insbesondere bei multimorbiden Patienten zu unsicher. Die Diagnose einer ACD wird bei einem erhöhten CRP meist eher angenommen als wirklich bewiesen. In dieser Situation ist eine zusätzliche Bestimmung von ZPP und sTfR diagnostisch wegweisend, indem das ZPP in beiden Fällen erhöht ist, die sTfR bei einer ACD jedoch im Normbereich liegen. Zukünftig wird man die Diagnose durch die Bestimmung von Hepcidin untermauern können (Tabelle 6).

Tabelle 6: Laborbefunde bei einer echten Eisenmangelanämie und bei einer ACD

	ZPP	sTfR	Hepcidin
Echte Eisenmangelanämie	↑	↑	↓
ACD	↑	normal	↑

3.6.2 Ursachenabklärung

Die Ursache des Eisenmangels (siehe Kapitel 2.4.) muss in jedem Fall geklärt werden. Wegen klinischer Relevanz muss dabei in erster Linie ein chronischer Blutverlust aus einer gastrointestinalen Blutungsquelle ausgeschlossen werden. Unter diesem Gesichtspunkt erfolgen zunächst eine gezielte Anamnese sowie die körperliche Untersuchung.

Tabelle 7: Ursachenabklärung eines Eisenmangels

Anamnese	Ernährung, Blutungen, Medikamente, Blutspenden, Infektionen, Menstruation, Operationen, Stuhlgang, Hämorrhoiden
Körperliche Untersuchung	Inspektion der Analregion, Palpation des Abdomens, rektal-digitale Untersuchung
Laboruntersuchungen	Stuhluntersuchung auf okkultes Blut
Funktionsuntersuchungen	Gastroskopie, Koloskopie, Sonographie des Abdomens,
erweiterte Diagnostik	MRT-Sellink, Kapselendoskopie, Enteroskopie, Bronchoskopie

Als Screeningmethode für eine gastrointestinale Blutung ist der Test auf okkultes Blut etabliert. Etwa bei der Hälfte aller Pat. mit einem Kolonkarzinom ist der Test jedoch negativ. Daher muss zum Ausschluss einer chronischen gastrointestinalen Blutung immer eine endoskopische Abklärung mittels Gastroskopie und Koloskopie erfolgen, wenn keine andere eindeutige Ursache des Eisenmangels vorliegt. Bei einem begründeten Verdacht und insbesondere bei Blutnachweis im Stuhl muss bei einem unauffälligen Magen und Kolon eine Blutungsquelle im Dünndarm in Betracht gezogen werden und die diagnostischen Maßnahmen entsprechend erweitert werden (MRT-Sellink, Kapselendoskopie, Enteroskopie). Bei Nachweis einer Makro-/oder Mikrohämaturie, ist eine urologische Abklärung notwendig (Tabelle 7).

4 Therapie

Das Ziel der Therapie des Eisenmangels im Stadium II und III ist die nachhaltige Normalisierung der Hämoglobinkonzentration und des Gesamtkörpereisens. Die Therapie besteht aus zwei Maßnahmen, die in der Regel parallel eingeleitet werden:

4.1 Beseitigung von Ursache oder Mitursachen

Dazu gehören:

- Beseitigung chronischer Blutverluste, z. B. durch gynäkologische Maßnahmen bei Hypermenorrhoe, vor allem bei Myomen, die Behandlung einer Refluxkrankheit mit Protonenpumpenhemmern, Polypenabtragung und Behandlung von Hämorrhoiden, oder die erfolgreiche Behandlung einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung
- Umstellung der Ernährungsgewohnheiten bei streng vegetarischer oder veganer Ernährung
- Verbesserung der Eisenresorption, bei Nachweis einer Helicobacter pylori positiven Gastritis durch Eradikation, bei Malassimilationssyndromen durch deren Behandlung.

4.2 Medikamentöse Eisensubstitution

4.2.1 Indikation

Jeder Eisenmangel, der das Stadium der eisendefizitären Erythropoese erreicht hat, ist eine Indikation zur Eisengabe. Ein Speichereisenmangel sollte nur behandelt werden:

- in der Schwangerschaft
- bei dialysepflichtigen Pat. oder bei Hochleistungssport
- bei Pat. mit einer zuvor behandelten Eisenmangelanämie bei erneutem Auftreten eines Speichereisenmangels.

Bei Frauen mit Kinderwunsch ist ein Ferritinwert >50 µg/l anzustreben. Das bestehende Eisendefizit sollte immer individuell ermittelt werden; dies kann mit Hilfe der Formel nach Ganzoni erfolgen [19]:

$$Eisendefizit\ (mg) = \left[Soll\ Hb\ \left(\frac{g}{dl}\right) - Ist\ Hb\ \left(\frac{g}{dl}\right)\right] \times Körpergewicht\ (kg) \times 2{,}4 + Speichereisen\ (mg)$$

Dabei wird das Speichereisen bei einem Körpergewicht unter 35 kg mit 15 mg/kg KG berechnet, bei Personen mit einem höheren Körpergewicht wird pauschal ein Speichereisen von 500 mg veranschlagt. Bei adipösen Menschen soll bei der Berechnung das geschätzte fettfreie Körpergewicht eingesetzt werden. Auch die Gewichtszunahme bei hydropischer Dekompensation ist bei der Bewertung des Eisenbedarfs zu berücksichtigen. Der Faktor 2,4 ergibt sich aus dem Eisengehalt des Hämoglobins (3,49 mg/g) und dem Blutvolumen pro kg Körpergewicht (0,7 dl/kg KG).

Um bei der Ermittlung des Eisendefizits die Überlegungen hinsichtlich des „Idealgewichts“ zu vermeiden, kann man bei Erwachsenen den Eisenbedarf wie folgt ermitteln:

$$Eisendefizit\ (mg) = \left[Soll\ Hb\ \left(\frac{g}{dl}\right) - Ist\ Hb\ \left(\frac{g}{dl}\right)\right] \times 200 + Speichereisen\ (mg)$$

Diese Formel beruht darauf, dass bei Erwachsenen etwa 200 mg Eisen netto benötigt werden, um den Hämoglobinwert um 1 g/dl anzuheben. So benötigt eine Person mit einem Hb von 9 g/dl mindestens 1000 mg Eisen netto, um einen Hb-Anstieg auf 12-13 g/dl zu erreichen und etwas Speichereisen anzulegen.

4.2.2 Orale Eisensubstitution

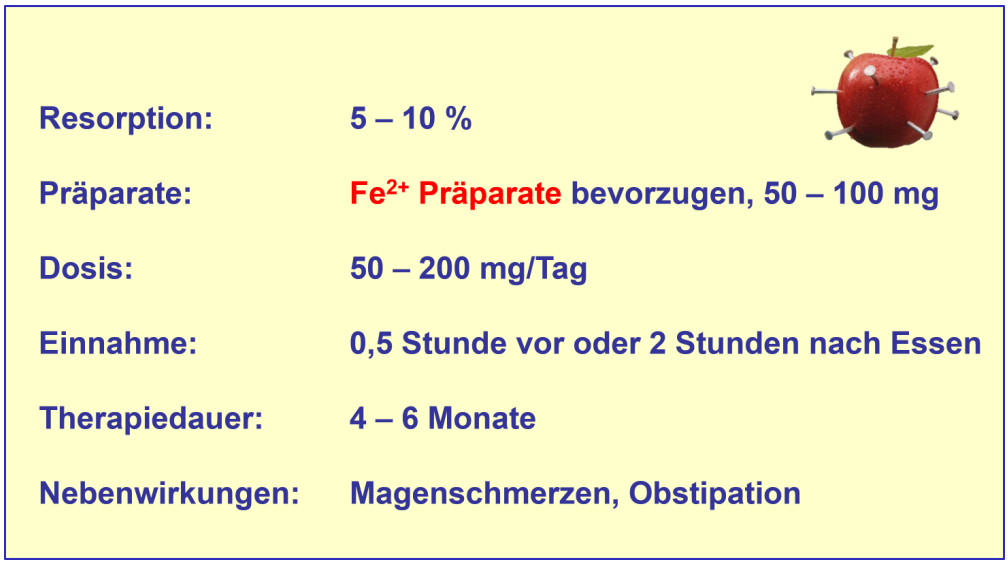
Nach Möglichkeit soll Eisen oral substituiert werden. Dabei werden jedoch nur 5-10% der Dosis aufgenommen, was bei der Berechnung des Bedarfs zu beachten ist. Zur oralen Eisensubstitution stehen zahlreiche Präparate zur Verfügung, zweiwertige Eisenpräparate sollten bevorzugt werden (siehe Kapitel 2.3., Abbildung 14). Diese liegen als Salze vor, entweder als Sulfat, Gluconat, Chlorid oder Fumarat. Der Fe^{2+}-Anteil pro Dragee schwankt in den im Handel befindlichen Präparaten zwischen 25 und 100 mg, die Anfangsdosis der peroralen Eisensubstitution beträgt 50-100 mg Fe^{2+} pro Tag. Die Einnahme sollte vorzugsweise nüchtern, mindestens 0,5 bis 1 Stunde vor oder nach dem Essen erfolgen. Da die orale Eisengabe die Hepcidinkonzentration regulatorisch erhöht und damit die Eisenaufnahme aus dem Darm für die nächsten 24 Stunden inhibiert, sollte die Tagesdosis nicht gesplittet, sondern einmal täglich verabfolgt werden. Um die Eisenaufnahme zu optimieren, wird sogar eine Substitution jeden zweiten Tag diskutiert [33].

Das Hauptproblem der oralen Eisensubstitution liegt in der schlechten Verträglichkeit der Eisenpräparate. Viele Betroffene klagen ein bis zwei Stunden nach oraler Einnahme vor allem bei einer Anfangsdosis von über 50 mg täglich auf nüchternen Magen über gastrointestinale Beschwerden und Übelkeit. Diese Beschwerden korrelieren mit dem Anteil an ionisiertem Eisen im oberen Gastrointestinaltrakt und weisen darauf hin, dass die orale Eisensubstitution trotz des physiologischen Aufnahmeweges offensichtlich „nicht ganz physiologisch“ ist. Um die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu minimieren, sollte zunächst die tägliche Einnahme auf Substitution jeden zweiten Tag umgestellt werden, bei der die gastrointestinalen Nebenwirkungen um 30% seltener sein sollen [34]. Bei fehlender Besserung kann dann die Einnahme versuchsweise vor dem Schlafengehen erfolgen. Sind die Beschwerden nach einwöchiger Einnahme immer noch vorhanden, sollte das Eisen mit den Mahlzeiten eingenommen werden, dadurch wird die Resorption des Eisens jedoch deutlich vermindert (siehe Kapitel 2.3.). Bei anhaltender Unverträglichkeit sollte nach Ausschöpfen der o.g. Kompromisse zunächst ein

anderes orales Fe(II)-Präparat verabreicht werden. Nach positiven Erfahrungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [35] wurde 2016 in der EU zunächst nur für diese Indikation ein dreiwertiges oral verfügbares Eisen, das Eisen(III)-Maltol als eine mögliche, wenn auch sehr teure Alternative zu den herkömmlichen zweiwertigen Eisenpräparaten zugelassen. Die Zulassung wurde 2019 auf alle Erwachsenen mit Eisenmangel erweitert. Dieses dreiwertige Eisenpräparat ist ebenfalls häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen vergesellschaftet, diese sollen jedoch dank der innovativen Technologie, die eine effektivere enterale Resorption ermöglicht, im Vergleich zu den Eisen(II)-Salzen nicht so ausgeprägt sein. Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Kapsel á 30 mg 2-mal täglich auf nüchternen Magen. Neben dem bereits zugelassenen Eisen(III)-Maltol befinden sich derzeit mehrere innovative orale Eisenformulierungen in klinischer Prüfung, die eine bessere Bioverfügbarkeit und damit bessere Verträglichkeit versprechen [34, 36].

Eine orale Eisentherapie sollte mindestens drei Monate nach Korrektur der Anämie fortgesetzt werden, um auch die Eisendepots ausreichend aufzufüllen. In Ausnahmefällen, wie bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (Morbus Osler), kann eine lebenslange niedrigdosierte Eisensubstitution erforderlich sein.

Abbildung 14: Orale Eisensubstitution



4.2.3 Intravenöse Eisensubstitution

Pat., die zwei verschiedene orale Eisenpräparate nicht vertragen haben, eine Eisenresorptionsstörung aufweisen oder solche, bei denen eine orale Medikation nicht ausreicht oder nicht toleriert wird, sollten intravenös substituiert werden. Auch Pat. mit Tumorleiden, insbesondere diejenigen, die zur Korrektur einer tumor- oder chemotherapiebedingten Anämie Erythropoese-stimulierende Substanzen erhalten, sollten grundsätzlich intravenös substituiert werden.

Für intravenöse Substitution stehen mehrere Präparate zur Verfügung [37]. Bei diesen handelt es sich um kolloidal gelöste Nanopartikel, die üblicherweise aus einem polymeren Eisen(III)-haltigen Kern und aus einer Kohlenhydrathülle bestehen. Nach intravenöser Verabreichung werden diese Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe vorwiegend vom retikuloendothelialen System (RES) der Leber und der Milz aufgenommen und abgebaut und das freigewordene Eisen gespeichert bzw. via Transferrin im Körper verteilt. Durch die Kohlenhydratverpackung werden toxische Konzentrationen von freiem, ungebundenem Eisen im Blut vermieden und eine kontrollierte Freigabe des Eisens ermöglicht. Die Kohlenhydrathülle ist jedoch keine reine Verpackung, sondern sie ist von erheblicher Bedeutung für die pharmakologischen Eigenschaften und damit auch für die Verträglichkeit der Präparate. So sind die gefürchteten allergischen und anaphylaktischen Reaktionen auf intravenöse Eisenpräparate zumindest partiell auf deren Kohlenhydratanteil zurück-

zuführen. Besonders problematisch ist in diesem Zusammenhang das früher verwendete hochmolekulare Dextran, das mit schweren anaphylatischen Reaktionen vergesellschaftet war. Eisenkomplexe mit niedrigmolekularem Dextran sind wesentlich verträglicher und prinzipiell gut anwendbar und werden in den amerikanischen Expertenguidelines bezüglich der Effizienz und der Sicherheit als gleichwertig mit den neuen Formulie-rungen betrachtet [37]. Dennoch behält das Präparat in den USA eine „Black-Box-Warnung“ vor Anaphylaxie, weil nach dessen Anwendung über höhere Nebenwirkungsraten berichtet wurde als bei den Dextran-freien Präparaten [38, 39].

In Deutschland sind mehrere Dextran-freie, intravenös applizierbare Eisenpräparate zugelassen (Tabelle 8): der Eisen(III)-Glukonat-Komplex, der Eisen(III)-Hydroxid-Saccharose-Komplex, die Eisencarboxymaltose und die Eisen(III)-Derisomaltose. Bei diesen Komplexen besteht eine lineare Korrelation zwischen Molekularmasse und Stabilität und damit der maximal applizierbaren Eisenmenge. Für das niedrigmolekulare Eisen-Glukonat beträgt die maximale Tagesdosis nur 62,5 mg, so dass dieses Präparat trotz guter Verträglichkeit (3,5 AEs/1 Mio 100 mg Äquivalentdosen) zunehmend an Bedeutung verliert und durch stabilere Formulierungen ersetzt wird. Weltweit am häufigsten wurde bei der intravenösen Eisensubstitution bisher wohl der Eisen(III)-Hydroxid-Saccharose-Komplex verwendet. Dieser erlaubt die Applikation von bis zu 500 mg Eisen in einer Sitzung und ist ähnlich komplikationsarm (USA: 3,5 AEs/1 Mio 100 mg Äquivalentdosen) wie das Eisen-Glukonat. In Europa liegt die berichtete Komplikationsrate zwar etwas höher (12,6 AEs/1 Mio 100 mg Äquivalentdosen), dies wird jedoch den Nachahmer-Präparaten zugeschrieben, die im Unterschied zu den USA in Europa als Generika des Originalpräparates zugelassen wurden. Diese Nachahmer unterscheiden sich zum Teil erheblich vom Original und sind mit diesem bezüglich Wirkung und Sicherheit nicht gleichzusetzen [40].

Zunehmende Bedeutung gewinnen in Europa **neuere Eisenformulierungen**, wie die 2007 zugelassene Eisencarboxymaltose und die 2012 zugelassene Eisen(III)-Derisomaltose, die dank ihrer hohen Stabilität eine Applikation wesentlich größerer Einzeldosen erlauben, so dass in der Regel die Korrektur des Eisenmangels in einer einzigen Sitzung, d.h. innerhalb von 15-30 Minuten möglich ist. Diese neuen Formulierungen weisen zudem ein hohes Sicherheitsprofil auf und erwiesen sich sogar verträglicher als die Eisen-Saccharose [37, 41-47].

Bei zu schneller intravenöser Applikation können alle Eisenpräparate die Transferrin-Bindungskapazität überfordern und durch das freie, ungebundene Eisen eine Flush-Symptomatik hervorrufen. Diese Nebenwirkung kann durch eine protrahierte Gabe vermieden werden, so dass intravenöse Eisengabe vorzugsweise als Kurzinfusion erfolgen sollte (Tabelle 8).

Für das **Eisen-Glukonat** wird vom Hersteller empfohlen, den Inhalt einer 5 ml Ampulle mit 62,5 mg in 100-250 ml 0,9% NaCl zu verdünnen und über 20-30 Minuten zu infundieren.

Die empfohlene Verdünnungsmenge für die in Europa üblicherweise verwendeten 200 mg **Eisen-Saccharose** beträgt maximal 200 ml 0,9% NaCl, die Infusionszeit mindestens 30 Minuten. Laut Produktinformation können bis zu 500 mg Eisen-Saccharose in einer Sitzung verabreicht werden. In diesem Fall muss das Präparat jedoch über 3,5 Stunden infundiert werden.

Die wesentlich stabilere **Eisencarboxymaltose** kann bis zu 200 mg als Bolusinjektion verabreicht werden, eine Testdosis ist nicht erforderlich. Höhere Einzeldosen werden als Kurzinfusion appliziert: 200-500 mg in maximal 100 ml 0,9% NaCl über mindestens 6 Minuten, 500-1000 mg in maximal 250 ml 0,9% NaCl über mindestens 15 Minuten. Höhere Verdünnungen mit weniger als 2 mg Eisen/ml sollen aus Stabilitätsgründen vermieden werden.

Bei der **Eisen-Derisomaltose** ist ein Bolus von 500 mg Eisen erlaubt, der unverdünnt oder verdünnt mit maximal 20 ml 0,9% NaCl mit maximal 250 mg/Minute 1-3x/Woche appliziert werden kann. Höhere Einzeldosen werden als eine Kurzinfusion in 0,9% NaCl appliziert (≤1000 mg über mindestens 15 Minuten, >1000 mg über mindestens 30 Minuten). Die Eisenkonzentration der Infusionslösung soll aus Stabilitätsgründen 1 mg Eisen/ml nicht unterschreiten, das Medika-

ment soll nie in mehr als 500 ml verabreicht werden. Die maximale Dosis pro Sitzung, bzw. pro Woche beträgt 20 mg/kg Körpergewicht. Auch bei der Eisen-Derisomaltose wird eine Testdosis nicht empfohlen. Bei allen intravenösen Eisengaben generell nicht mehr empfohlen wird die Gabe von H1-Antihistaminika. Diese Medikamente können die Nebenwirkungen der intravenösen Präparate noch verstärken und werden weder zur Prophylaxe noch zur Therapie der Hypersensitivitätsreaktion empfohlen. Ausnahme ist die symptomatische Urtikaria, in diesem Fall sollen jedoch nur Antihistaminika der 2. Generation wie Loratidin oder Cetirizin und in schweren Fällen 200 mg Hydrocortison intravenös zum Einsatz kommen [37, 48-50].

Tabelle 8: In Deutschland zugelassene dextranfreie Eisenkomplexe für die intravenöse Applikation.

Komplex	**Fe^{3+} -Gluconat**	**Fe^{3+} - Saccharose**	**Fe^{3+} -Carboxymaltose**	**Fe^{3+} - Derisomaltose**
Infusion				
Maximale Einzeldosis /kg Körpergewicht	_	7 mg/kg KG, jedoch max. 500 mg	20 mg/kg KG, jedoch max. 1000 mg	20 mg/kg KG
Maximale Tagesdosis	62,5 mg	>70 kg KG: 500 mg ≤70 kg KG: 7 mg/kgKG	1000 mg Dialyse: 200 mg	20 mg/kg KG Dialyse: 500 mg
Maximale Wochendosis	keine Empfehlung	>70 kg KG: 500 mg ≤70 kg KG: 7 mg/kg KG	1000 mg	20 mg/kg KG
Verdünnungsmedium	0,9% NaCl	0,9% NaCl	0,9% NaCl	0,9% NaCl
Höchstmenge Infusionsvolumen	250 ml	500 ml, Konzentration nicht <1mg Eisen/ml	250 ml, Konzentration nicht <2mg Eisen/ml	500 ml, Konzentration nicht <1mg Eisen/ml
Minimale Applikationszeit	20 Min	200 mg: 30 Min 500 mg: 3,5 Stunden	200-500 mg: 6 Min >500-1000 mg: 15 Min	≤1000 mg: ≥15 Min >1000 mg: ≥30 Min
Bolus				
Maximaler Bolus	–	200 mg über >10 Min	200 mg: Keine Mindestdauer	500 mg über >2 Min
Häufigkeit/Woche	–	1-3x	1-5x	1-3x

Im Jahr 2013 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) in einem Risikobewertungsverfahren festgestellt, dass der Nutzen der intravenösen Eisenpräparate deren mögliche Risiken überwiegt, wenn entsprechende Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Dazu gehört eine vorschriftsmäßige Anwendung entsprechend der Gebrauchsanweisung. Außerdem soll die Infusion nur vorgenommen werden, wenn in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkräfte unverzüglich verfügbar sind und die kardiopulmonale Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung sichergestellt ist. Während der Infusion sollen die Pat. überwacht werden, nach erfolgter Eisengabe wird außerdem eine Nachbeobachtungszeit von 30 Minuten empfohlen. In der Schwangerschaft sollen intravenöse Eisenpräparate nur nach Risiko-/Nutzen-Abwägung eingesetzt werden, die Gabe vor dem zweiten Trimenon ist kontraindiziert. Eine Überempfindlichkeitsreaktion nach intravenöser Eisengabe stellt laut der EMA eine Kontraindikation für eine Therapie mit jeglichen intravenösen Eisenpräparaten dar. Außerdem ist zu beachten, dass Personen mit allergischen, immunologischen und inflammatorischen Erkrankungen, sowie solche mit Asthma bronchiale, Ekzemen und anderen atopischen Erkrankungen in der Vorgeschichte, ein erhöhtes Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion aufweisen.

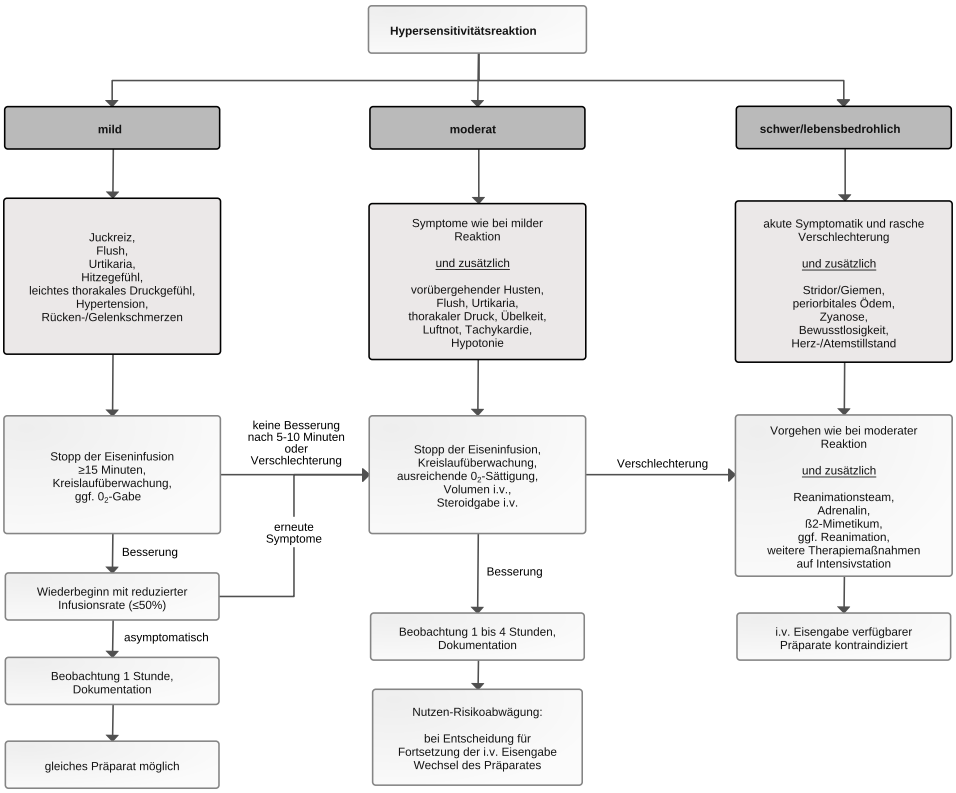
Basierend auf neuen Erkenntnissen über die zugrundeliegende Pathophysiologie wird die akute Reaktion auf eine intravenöse Eisengabe jedoch inzwischen viel differenzierter gesehen. So geht man jetzt davon aus, dass diese nicht auf einer IgE-vermittelten Typ-I-Reaktion basiert, sondern auf eine mit Aktivierung des Komplementsystems einhergehende Pseudoallergie (complement-activation related pseudoallergy, **CARPA**) zurückzuführen ist. Dementsprechend kann das Spektrum der Symptome und die daraus folgenden Konsequenzen patientenindividuell sehr

unterschiedlich ausfallen. Neben milden Reaktionen wie Juckreiz, Gesichtsrötung, Hitzewallungen, metallischem Geschmack, leichten Kopfschmerzen oder leichten Rücken- und Gelenkschmerzen, die nach kurzer Infusionspause verschwinden und bei Wiederaufnahme der Infusion nicht mehr auftreten, können auch moderate und schwere/lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktionen auftreten. Zu den Symptomen der moderaten Reaktion gehören insbesondere vorübergehender Husten, Engegefühl in der Brust und Kurzatmigkeit, während eine schwere Reaktion durch Giemen, Stridor, Müdigkeit, periorbitale Ödeme, Blässe, Zyanose und durch Herz-/Kreislaufversagen gekennzeichnet ist.

Für die Sicherheit der behandelten Person ist es wichtig, diese Symptomatik zu kennen, um den Schweregrad der Hypersensitivität – **mild, moderat oder schwer/lebensbedrohlich** – einschätzen und frühzeitig reagieren zu können. Bei dieser Einschätzung ist ein von einer Gruppe erfahrener und renommierter Eisenexperten und -expertinnen empfohlener Algorithmus zum ‚Management' akuter Hypersensitivitätsreaktionen sehr hilfreich [50] (Abbildung 15). Nach einer schweren/lebensbedrohlichen Hypersensitivitätsreaktion sind nachfolgende intravenöse Eisengaben mit jeglichen Eisenpräparaten absolut kontraindiziert. Nach einer moderaten Reaktion sollte das verwendete Präparat bei dieser Person nicht mehr zum Einsatz kommen, eine intravenöse Eisengabe mit einem anderen Präparat ist jedoch nach sorgfältiger Risiko-/Nutzen-Abwägung möglich [50].

Das Management der intravenösen Eisengabe und deren Nebenwirkungen wurde kürzlich von einer anderen Expertengruppe überarbeitet [37]. Dabei hat man insbesondere die inzwischen nicht mehr empfohlene Testdosis wiederentdeckt, so sollen alle intravenösen Eisenpräparate bei deren Erstgabe in den ersten 5-10 Minuten nur langsam appliziert werden. Für die von der EMA und von den Herstellern empfohlene 30-minütige Nachbeobachtung gibt es nach der Meinung dieser Experten keinen Grund, da die Eisenpräparate keine schwere Allergie vom Spättyp hervorrufen. Die Pat. sollen jedoch über mögliche Spätsymptome aufgeklärt werden, die mehrere Stunden bis Tage nach der Eiseninfusion auftreten können. Dazu gehören grippeähnliche Symptome, Arthralgien, Myalgien und Fieber, die bis zu 24 Stunden andauern können und mit nichtsteroidalen Antiphlogistika leicht behandelt werden können [37].

Abbildung 15: Algorithmus zum Management von akuten Hypersensitivitätsreaktionen nach intravenöser Eisengabe; adaptiert nach Rampton et al. [49]



In den letzten Jahren häuften sich Berichte über abfallende **Serum-Phosphat-Spiegel** nach intravenöser Eisengabe [51, 52]. Die Hypophosphatämie kann prinzipiell bei allen neuen Eisenpräparaten auftreten, ist jedoch nach Eisencarboxymaltose besonders häufig. So wird bei rund 50% der Patienten nach Gabe von Eisencarboxymaltose eine Verminderung des Serum-Phosphat-Spiegels unter 2,5 mg/dl beobachtet. Der Rückgang beginnt unmittelbar nach der Applikation und erreicht nach etwa 2 Wochen die Tiefstwerte, bevor es im weiteren Verlauf zu einer Normalisierung kommt. Die Hypophosphatämie ist in den meisten Fällen asymptomatisch und selbstlimitierend. Bei Risikopersonen kann sie jedoch sehr ausgeprägt sein mit Phosphatwerten <1,3 mg/dl, sie kann Wochen bis Monate anhalten und zu Fatigue, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Osteomalazie und Frakturen führen. Pathophysiologisch ist die Hypophosphatämie auf einen Anstieg des intakten Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (iFGF23) zurückzuführen, der durch eine Reduktion der Phosphatabsorption im proximalen Tubulus eine vermehrte Phosphatausscheidung im Urin bewirkt. Ein zusätzlicher Effekt entsteht durch Inhibierung der Umwandlung von 25-Hydroxy-Vitamin D zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, was eine leichte Hypokalzämie und einen Anstieg des Parathormons im Serum bewirkt, wodurch die Hypophosphatämie verstärkt und perpetuiert wird. Eine generelle Überwachung des Phosphatspiegels wird nach Eisencarboxymaltose nicht empfohlen, sie soll jedoch bei Risikopatienten erfolgen. Zu der Risikogruppe gehören entsprechend der dargestellten Pathophysiologie solche mit Vitamin-D3-Mangel, Calcium- und Phosphatmalabsorption, sekundärem Hyperparathyreoidismus, entzündlichen Darmerkrankungen, aber auch Pat., die eine Langzeitbehandlung mit höheren Dosen von Eisencarboxymaltose erfahren. Eine Serum-Phosphat-Messung soll auch bei Pat. erfolgen, die über Müdigkeit, Muskelschwäche oder Knochenschmerzen klagen; bei Knochenschmerzen wird zusätzlich eine Bildgebung empfohlen. Interessanterweise tritt bei Pat. mit Niereninsuffizienz eine Hypophosphatämie deutlich seltener auf, da aufgrund der reduzierten glomerulären Filtrationsrate weniger Phosphat ausgeschieden wird [37, 51].

4.2.4 Eisensubstitution in besonderen Situationen

4.2.4.1 Eisensubstitution während der Schwangerschaft

Die Schwangere muss in der Lage sein, während der Schwangerschaft rund 1200 mg Eisen zu mobilisieren, um den Bedarf des Fötus (270 mg) und der Plazenta (90 mg) zu decken, etwa 35% mehr Erythrozyten zu produzieren (450 mg), sowie den Blutverlust während der Geburt (150 mg) und den physiologischen Eisenverlust (230 mg) auszugleichen [8]. Diesem Mehrbedarf steht eine Ersparnis von 160 mg gegenüber, die durch den Ausfall der Menstruation zustande kommt. Außerdem wird das Blutvolumen nach der Geburt wieder reduziert und damit die für die Erythrozyten investierten 450 mg zurückgewonnen. Damit beträgt der Netto-Eisenbedarf etwa 600 mg.

Der Eisenbedarf ist im Gesamtverlauf der Schwangerschaft nicht gleich. Er steigt während der Schwangerschaft kontinuierlich an und beträgt im zweiten Trimenon 4-5 mg, im dritten Trimenon 6-7 mg pro Tag. In den letzten 6-8 Wochen kann der tägliche Eisenbedarf bis zu 10 mg betragen. Entsprechend dem steigenden Bedarf erhöht sich die Effektivität der Eisenaufnahme kontinuierlich von 7% im ersten, über 15% im zweiten, bis zu 35% im dritten Trimenon. Trotz der gesteigerten Aufnahme kann jedoch der Eisenbedarf auch bei optimaler Ernährung aus der Nahrung nicht komplett gedeckt werden, die Schwangere muss auf ihre Reserven zurückgreifen. Gemäß epidemiologischen Untersuchungen betragen die Eisenspeicher bei Frauen im reproduktiven Alter sogar in den Industrieländern meist weniger als 300 mg, was bei einer Schwangerschaft zu einer negativen Eisenbilanz und in 20-30% der Fälle zu einer Eisenmangelanämie führt. Angesichts des oben erwähnten Netto-Eisenbedarfs der Schwangerschaft wäre ein „Startkapital“ von mindestens 500 mg Speichereisen wünschenswert, was einem Serumferritin von 50 µg/l entspricht.

Bei festgestellter Schwangerschaft sollte neben dem Hämoglobinwert auch eine Ferritinbestimmung erfolgen. Bei der Beurteilung des Hämoglobins muss berücksichtigt werden, dass in der Schwangerschaft andere Referenzwerte gelten. Bedingt durch eine Vermehrung des Plasmavolumens fällt das Hämoglobin während der Schwangerschaft ab, mit dem Nadir im zweiten Trimenon. Als unterer Referenzwert der Hämoglobinkonzentration werden im ersten und im dritten Trimenon 11,0 g/dl, im zweiten Trimenon 10,5 g/dl angesehen. Eine Anämie stellt abhängig vom Schweregrad einen wichtigen Risikofaktor für die mütterliche und fetale Morbidität dar. Dazu gehören insbesondere bei Hämoglobinwerten <9 g/dl gehäufte Aborte, Frühgeburten und Wachstumsretardierung des Fötus, sowie kardiovaskuläre Belastung und Infektionen der Mutter [12].

Entsprechend dem steigenden Eisenbedarf manifestiert sich der Eisenmangel in der Regel nicht vor Beginn des zweiten Trimenons, die negative Eisenbilanz wird durch einen kontinuierlichen Abfall des Ferritinwertes deutlich. Um einer Eisenmangelanämie vorzubeugen, ist in solchen Fällen spätestens bei einem Ferritin unter 30 µg/l eine Eisensubstitution empfehlenswert, der traditionelle Grenzwert von 15 µg/l wird inzwischen als zu niedrig angesehen [7]. Die Substitution erfolgt vorzugsweise oral mit einem Fe^{2+} - Präparat, beginnend mit 50 mg/Tag. Diese Dosis erwies sich als ausreichend, um in 90% der Schwangeren einen Eisenmangel, bzw. in 95% eine Eisenmangelanämie zu vermeiden [53], sie kann jedoch bis zu 200 mg/Tag gesteigert werden.

Bei Unverträglichkeit der oralen Eisenpräparate, bei fehlender Compliance, oder bei einer fortgeschrittenen bzw. progredienten Anämie kann im zweiten und im dritten Trimenon nach sorgfältiger Risiko-/Nutzen-Abwägung auch eine intravenöse Eisensubstitution erfolgen. Im ersten Trimenon ist die intravenöse Eisengabe jedoch streng kontraindiziert.

Für die parenterale Eisensubstitution in der Schwangerschaft galt bisher das Originalpräparat der Eisen(III)-Hydroxid-Saccharose als das Medikament der Wahl. Mit diesem Präparat besteht

auch bei dieser Indikation weltweit die größte Erfahrung, bei Berücksichtigung der allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen ist die Nebenwirkungsrate gering, unerwünschte Effekte auf den Fötus sind nicht bekannt. Das Medikament wird 1- bis 2-mal wöchentlich in einer Dosis von 200 mg in maximal 200 ml 0,9% NaCl über 30 Minuten verabreicht, das Ziel-Hämoglobin beträgt >10,5 g/dl.

Auch die Eisencarboxymaltose ist für die intravenöse Eisensubstitution im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft zugelassen, wurde jedoch bisher bei dieser Indikation seltener eingesetzt. Dies lag einerseits an der guten Erfahrung mit Eisen(III)-Hydroxid-Saccharose, insbesondere jedoch an der in der Fachinformation vorliegenden Warnung, dass das aus Eisencarboxymaltose freigesetzte Eisen die Plazentaschranke überschreiten kann und dass deren Anwendung während der Schwangerschaft Auswirkungen auf die Skelettentwicklung des Fötus haben kann. Dieser Warnung liegen tierexperimentelle Ergebnisse an einem Kaninchen-Modell zugrunde, in dem maternal toxische Dosierungen der Substanz mit Skelettanomalien des Fötus assoziiert waren. Inzwischen wurden mehrere klinische Studien an insgesamt rund 600 Schwangeren publiziert, in denen die Effektivität und Verträglichkeit der Eisencarboxymaltose in der Schwangerschaft und Postpartum untersucht wurden [9, 54]. Das Medikament war effektiver als die Eisen(III)-Hydroxid-Saccharose, indem Dosen bis zu 1000 mg in einer Sitzung appliziert werden konnten, es wurden keine unerwünschten Effekte auf den Feten, bzw. auf das Neugeborene beobachtet. Anhand dieser Studien wird die Eisencarboxymaltose inzwischen in einigen Ländern für die intravenöse Eisensubstitution in der Schwangerschaft und Postpartum als das Medikament der ersten Wahl angesehen [55]. Die Höchstdosis beträgt auch in der Schwangerschaft 1000 mg (Maximum: 20 mg/kg Körpergewicht), bezogen auf das Gewicht der Schwangeren vor Beginn der Schwangerschaft. Bei einem Bedarf >1000 mg muss das Intervall der Eisensubstitution mindestens 7 Tage betragen.

Inzwischen liegen auch erste Erfahrungen mit der Anwendung von Eisen-Derisomaltose bei Schwangeren mit Eisenmangel vor, das Präparat soll auch bei diesem Kollektiv gut wirksam und gut verträglich sein [37, 56].

Bei einer Eisenmangelanämie mit einer Hämoglobinkonzentration <6 g/dl ist aufgrund des signifikant schlechteren fetalen Outcomes eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zu erwägen.

4.2.4.2 Eisensubstitution bei renaler Anämie

Die Pathogenese der renalen Anämie ist multifaktoriell, in erster Linie ist für deren Entstehung ein relativer Erythropoietinmangel verantwortlich. So spielt bei der Therapie der renalen Anämie die Gabe von Erythropoese-stimulierenden Substanzen eine zentrale Rolle. Für das Ansprechen bzw. für den ökonomischen Einsatz dieser Substanzen ist jedoch eine optimale Eisenversorgung der Erythropoese essentiell. Um diese zu gewährleisten, muss eine eisendefizitäre Erythropoese vermieden werden. Als bester Indikator einer eisendefizitären Erythropoese gelten bei renaler Anämie hypochrome Erythrozyten (HYPO) >10%. Steht dieser Parameter nicht zu Verfügung, so ist bei dieser Patientengruppe ein Ferritinabfall unter 100 µg/l zu vermeiden. Bei einem Ferritinwert unter 200 µg/l sollte eine Eisensubstitution erfolgen, sobald die Transferrinsättigung unter 20% fällt .

Vor Beginn einer Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen soll der Ferritinwert mindestens 200 µg/l betragen. Bei prädialysepflichtiger Niereninsuffizienz und bei Peritonealdialyse kann eine orale Substitution versucht werden. Bei Dialysepflichtigen soll die Eisensubstitution generell parenteral erfolgen. Dabei kann prinzipiell jedes der zugelassenen intravenösen Eisenpräparate verwendet werden. Zur Sicherstellung der Eisenversorgung der Erythropoese sollten in der Korrekturphase 1000 mg Fe^{3+} in einem Zeitraum von 6-12 Wochen verab-

reicht werden. Mit den Präparaten der III. Generation kann diese Dosis in einer einzigen Sitzung appliziert werden.

In der Erhaltungsphase beträgt der Eisenbedarf eines Hämodialysepatienten 1-3 g/Jahr. Die Erhaltungstherapie soll deshalb mit einer monatlichen Gabe von etwa 100 mg Fe^{3+} beginnen und im weiteren Verlauf dem individuellen Bedarf angepasst werden. Die Substitution erfolgt vorzugsweise während der Dialyse. Als Verlaufsparameter soll alle drei Monate eine Bestimmung des Ferritins und der HYPO erfolgen. Bei einem Ferritinabfall unter 100 µg/l, bzw. bei Anstieg der HYPO werden innerhalb der nächsten zwei Wochen 200-500 mg Fe^{3+} appliziert und die nachfolgende Erhaltungstherapie intensiviert. Bei einem Ferritinwert über 600 µg/l wird die Erhaltungstherapie für drei Monate ausgesetzt.

4.2.4.3 Eisenmangel bei Patienten und Patientinnen mit Tumorleiden

Bei Tumorerkrankungen ist ein begleitender Eisenmangel besonders häufig, die berichtete Prävalenz beträgt 30-60%. Pathophysiologisch überwiegt dabei ein funktioneller Eisenmangel, bei dem die Verfügbarkeit des Eisens im Sinne einer unspezifischen Abwehrmaßnahme eingeschränkt ist. Dabei wird unter Einfluss von Hepcidin die Eisenresorption aus dem Darm reduziert und das im Körper vorhandene Eisen im RES blockiert (siehe Kapitel 3.4.). Der funktionelle Eisenmangel wird – insbesondere bei Tumorerkrankungen, die mit Blutverlusten assoziiert sind – häufig von einem echten Eisenmangel überlagert und verstärkt.

Eine eindeutige Beurteilung des Eisenstoffwechsels und insbesondere eine sichere Einschätzung, welche Rolle der absolute und der funktionelle Eisenmangel spielen, sind in diesen Fällen mit einem großen diagnostischen Aufwand verbunden [18]. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass das routinemäßig bestimmte Ferritin wegen seiner Eigenschaft als Akut-Phase-Protein bei dieser Patientengruppe für die Abschätzung der Eisenspeicher unbrauchbar ist. So betragen die Ferritinwerte bei einem Viertel der Pat. mit nachgewiesener Eisenmangelanämie bei hämatologischen und soliden Neoplasien 100-800 µg/l, bei einem weiteren Viertel liegen sie sogar über 800 µg/l [18]. Eine niedrige Transferrinsättigung signalisiert zwar eine Minderversorgung der Erythropoese mit Eisen, kann jedoch zwischen einem absoluten und einem funktionellen Eisenmangel nicht unterscheiden. Dazu müssten aufwendige diagnostische Maßnahmen erfolgen inklusive Bestimmung weiterer Laborparameter (CRP, sTfR, HYPO, CHr, Hepcidin), sowie der Beurteilung der Eisenspeicher und der Sideroblasten im Knochenmarksausstrich. Da dieser diagnostische Aufwand nicht sinnvoll ist, wird bei Vorliegen von Neoplasien in der Regel auf eine genaue Abklärung verzichtet und ein pragmatisches Vorgehen empfohlen. Dabei spielt die Bestimmung der **Transferrinsättigung** eine Schlüsselrolle, weil deren Rückgang eine Verschlechterung der Eisenverfügbarkeit signalisiert – unabhängig davon, ob diese durch einen absoluten oder funktionellen Eisenmangel zustande kommt. So kann man mit einem einzigen Parameter den Eisenstoffwechsel ausreichend zuverlässig überwachen; bei einer Transferrinsättigung unter 20% geht man von einer eisendefiziären Erythropoese aus.

Ist die niedrige Transferrinsättigung mit einem Ferritinwert unter 30 µg/l assoziiert, so ist ein absoluter Eisenmangel sehr wahrscheinlich. Anämische Tumorpat. mit dieser Laborkonstellation sollten deshalb zunächst eine Eisensubstitution erhalten. Auf die Gabe von Erythropoese-stimulierenden Substanzen sollte zunächst verzichtet werden. Angesichts der diagnostischen Unsicherheit von Ferritin ist ein absoluter Eisenmangel bei Tumorpat. jedoch auch bei höheren Ferritinkonzentrationen möglich und der Versuch einer Anämiekorrektur durch alleinige Eisensubstitution bis zu Ferritinwerten von 100 µg/l sicher vertretbar. Ist bei Tumorpat. die niedrige Transferrinsättigung von unter 20% mit Ferritinkonzentrationen von 100-800 µg/l vergesellschaftet, so ist eine wesentliche funktionelle Komponente des Eisenmangels wahrscheinlich. Nachdem gezeigt werden konnte, dass die kombinierte Gabe von intravenösem Eisen und Erythropoese-stimulierenden Substanzen bei einem funktionellen Eisenmangel den „Hepcidinblock“ umgehen kann und zu einem Hämoglobinanstieg führt, sollte diese Therapiemaßnahme in dieser klini-

schen Situation erwogen werden. Bei Ferritinwerten über 800 µg/l oder eine Transferrinsätigung über 50% soll keine Eisensubstitution erfolgen.

Wie man sieht, basiert die in den verschiedenen Leitlinien empfohlene Diagnostik des Eisenmangels bei Menschen mit malignen Erkrankungen wie bereits vor 50 Jahren auf der Messung von Ferritin und Transferrinsättigung, was bei diesem Kollektiv bereits damals nicht wirklich funktionierte. Die neueren Eisentests werden bisher bei den Empfehlungen fast zwanghaft gemieden. Es wäre zudem wünschenswert, in dieser diagnostisch schwierigen Situation nicht auf einen einzelnen Parameter zu setzen, sondern die Diagnostik etwas umfangreicher zu gestalten. Bei einer unklaren Tumoranämie ist es auch legitim, eine niedrige Eisendosis intravenös zu applizieren, um den vermuteten Eisenmangel erfolgsbezogen nachzuweisen, am besten durch eine zeitnahe Bestimmung des CHr.

Die Eisensubstitution bei Tumorerkrankungen sollte vorzugsweise intravenös erfolgen. Lediglich bei einem absoluten Eisenmangel mit einer Transferrinsättigung unter 20% und einem Ferritinwert unter 30 µg/l ist ein Versuch mit oralen Eisenpräparaten vertretbar.

4.2.4.4 Eisenmangel bei Herzinsuffizienz

Bei einer Herzinsuffizienz scheint der Eisenmangel pathophysiologisch eine wichtige Rolle zu spielen, da er bei diesem Patientenkollektiv mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Dies gilt offensichtlich sowohl für eine Eisenmangelanämie, als auch für den präanämischen Eisenmangel, denn in beiden Fällen führte eine Eisensubstitution mit Eisencarboxymaltose zu einer Besserung der Lebensqualität, der Leistungsfähigkeit, der NYHA-Klasse und auch zu Reduktion der Hospitalisierung [59]. Die ersten Erfahrungen mit Eisen-Derisomaltose bei Menschen mit kongestiver Kardiomyopathie sind ebenfalls positiv, es wurde sogar über eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit durch kardiovaskuläre Ereignisse berichtet [60]. Basierend auf den positiven Studienerfahrungen, wird von den ESC-Guidelines bei Pat. mit Herzinsuffizienz bei einem Ferritin <100 µg/l, oder bei einem Serumferritin von 100-299 µg/l mit einer Transferrinsättigung <20% eine Gabe von Eisencarboxymaltose empfohlen, um die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität zu verbessern [61]. Die zu applizierende Eisendosis wird dabei vom Hämoglobinwert und vom Körpergewicht der zu behandelnden Person abhängig gemacht. Dieses schematische Vorgehen ist jedoch gerade bei dieser Patientengruppe nicht unproblematisch, denn es ist nicht nachvollziehbar, warum sich das Eisendefizit eines Menschen durch Ausschwemmung bzw. Einlagerung von Wasser ändern sollte.

4.3 Überwachung der Eisensupplementierung

Eine erfolgreiche Substitution der Eisenmangelanämie kann anhand des Anstiegs des CHr bereites nach 2-4 Tagen überprüft werden, der Retikulozytenanstieg beginnt in der zweiten Woche. Das Hämoglobin sollte nach 4 Wochen um 1-2 g/dl angestiegen sein. Weitere Kontrollen erfolgen alle 4 Wochen bis zur Normalisierung des Hämoglobinwertes. Die Bestimmung des Ferritins zur Kontrolle der Eisenspeicher sollte frühestens 4 Wochen nach der intravenösen Eisengabe erfolgen, davor ermittelte Werte werden durch das zirkulierende Eisen verfälscht. Auch Bestimmung der Transferrinsättigung ist frühestens 4 Wochen nach der Eiseninfusion sinnvoll. Als Behandlungsziel gilt die Normalisierung des Hämoglobins, sowie geschlechts- und altersunabhängig ein Serum-Ferritinwert von 50 µg/l [20, 37]. Nach Normalisierung des Hämoglobins sind je nach zugrundeliegendem Krankheitsbild Kontrollen von Blutbild und Ferritin in 3-monatlichen Intervallen für ca. 1 Jahr zu empfehlen.

9 Literatur

1. McLean E, Cogswell M, Egli I et al.: Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr 12(4):444-454, 2099. DOI:10.1017/s1368980008002401
2. Leung AKC, Lam JM, Wong AHC et al.: Iron Deficiency Anemia: An Updated Review. Curr Pediatr Rev 20(3):339-356, 2024. DOI:10.2174/1573396320666230727102042
3. Lanser L, Fuchs D, Kurz K et al.: Physiology and Inflammation Driven Pathophysiology of Iron Homeostasis-Mechanistic Insights into Anemia of Inflammation and Its Treatment. Nutrients 13(11), 3732, 2021. DOI:10.3390/nu13113732
4. Milto IV, Suhodolo IV, Prokopieva VD et al.: Molecular and Cellular Bases of Iron Metabolism in Humans. Biochemistry (Mosc) 81(6):549-564, 2016. DOI:10.1134/s0006297916060018
5. Kautz L, Jung G, Valore EV et al.: Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 46(7):678-684, 2014. DOI:10.1038/ng.2996
6. Babar S and Saboor M: Erythroferrone in focus: emerging perspectives in iron metabolism and hematopathologies. Blood Sci 6(4):e00198, 2024. DOI:10.1097/bs9.0000000000000198
7. Tang GH and Sholzberg M: Iron deficiency anemia among women: An issue of health equity. Blood Rev 64:101159, 2024. DOI:10.1016/j.blre.2023.101159
8. McMahon LP: Iron deficiency in pregnancy. Obstet Med 3(1):17-24, 2010. DOI:10.1258/om.2010.100004
9. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA et al.: Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth 14:115, 2014. DOI:10.1186/1471-2393-14-115
10. Fiani D, Engler S, Fields S et al.: Iron Deficiency in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, Internalizing and Externalizing Disorders, and Movement Disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 32(2):451-467, 2023. DOI:10.1016/j.chc.2022.08.015
11. Marcus WL: Development of infants with iron deficiency. N Engl J Med 326(8):575, author reply 575-576, 1992. DOI:10.1056/nejm199202203260816
12. Brabin L, Brabin BJ, Gies S: Influence of iron status on risk of maternal or neonatal infection and on neonatal mortality with an emphasis on developing countries. Nutr Rev 71(8):528-540, 2013. DOI:10.1111/nure.12049
13. Nairz M, Theurl I, Wolf D et al.: Iron deficiency or anemia of inflammation? : Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. Wien Med Wochenschr 166(13-14):411-423, 2016 DOI:10.1007/s10354-016-0505-7
14. Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease. N Engl J Med 352(10):1011-1023, 2005. DOI:10.1056/NEJMra041809
15. Bovy C, Gothot A, Delanaye P et al.: Mature erythrocyte parameters as new markers of functional iron deficiency in haemodialysis: sensitivity and specificity. Nephrol Dial Transplant 22(4):1156-1162, 2007. DOI:10.1093/ndt/gfl765
16. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J et al.: Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. Jama 281(23):2225-2230, 1999. DOI:10.1001/jama.281.23.2225
17. Fishbane S, Galgano C, Langley Jr. RC et al.: Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. Kidney Int 52(1):217-222, 1997. DOI:10.1038/ki.1997.323

18. Ludwig H, Evstatiev R, Kornekm G et al.: Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. Wien Klin Wochenschr 127(23-24):907-919, 2015. DOI:10.1007/s00508-015-0842-3

19. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. 2020, World Health Organization

20. Martens KT and DeLoughery G: Sex, lies, and iron deficiency: a call to change ferritin reference ranges. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2023(1):617-621, 2023. DOI:10.1182/hematology.2023000494

21. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M et al.: Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med 7(2):145-153, 1992. DOI:10.1007/bf02598003

22. Tarancon-Diez L, Genebat M, Roman-Enry M et al.: Threshold Ferritin Concentrations Reflecting Early Iron Deficiency Based on Hepcidin and Soluble Transferrin Receptor Serum Levels in Patients with Absolute Iron Deficiency. Nutrients 14(22):4739, 2022. DOI:10.3390/nu14224739

23. Addo OY, Mei Z, Hod EA et al.: Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in women of reproductive age who are blood donors. Blood Adv 6(12):3661-3665, 2022. DOI:10.1182/bloodadvances.2022007066

24. Naveed K, Goldberg N, Shore E et al.: Defining ferritin clinical decision limits to improve diagnosis and treatment of iron deficiency: A modified Delphi study. Int J Lab Hematol 45(3):377-386, 2023. DOI:10.1111/ijlh.14016

25. Truong J, Naveed K, Beriault D et al.: The origin of ferritin reference intervals: a systematic review. Lancet Haematol 11(7):e530-e539, 2024. DOI:10.1016/s2352-3026(24)00103-0

26. Beguin Y: Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. Clin Chim Acta 329(1-2):9-22, 2003. DOI:10.1016/s0009-8981(03)00005-6

27. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A: Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor in serum. Clin Chem 40(5):774-776, 1994. PMID:7513628

28. Thomas C and Thomas L: Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem 48(7):1066-1076, 1997. PMID:12089176

29. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A: Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 89(3):1052-1057, 1997. PMID:9028338

30. Harthoorn-Lasthuizen EJ, van't Sant P, J Lindemans J et al.: Serum transferrin receptor and erythrocyte zinc protoporphyrin in patients with anemia. Clin Chem 46(5):719-722, 2000. PMID:10794759

31. Labbé RF, Vreman HJ, Stevenson DK: Zinc protoporphyrin: A metabolite with a mission. Clin Chem 45(12):2060-2072, 1999. PMID:10585337

32. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A et al.: Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. Clin Chem 40(5):768-773, 1994. PMID:8174250

33. Nielsen OH, Coskun M, Weiss G: Iron replacement therapy: do we need new guidelines? Curr Opin Gastroenterol 32(2):128-135, 2016. DOI:10.1097/mog.0000000000000247

34. Ebea-Ugwuanyi PO, Vidyasagar S, Connor RJ et al.: Oral iron therapy: Current concepts and future prospects for improving efficacy and outcomes. Br J Haematol 204(3):759-773, 2024. DOI:10.1111/bjh.19268

35. Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z et al.: Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clini-

cal trial program. Inflamm Bowel Dis 21(3):579-588, 2015. DOI:10.1097/mib.0000000000000314

36. Pantopoulos K: Oral iron supplementation: new formulations, old questions. Haematologica 109(9):2790-2801, 2024. DOI:10.3324/haematol.2024.284967

37. Van Doren L, Steinheiser M, Boykin K et al.: Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. Am J Hematol 99(7):1338-1348, 2024. DOI:10.1002/ajh.27220

38. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O et al.: Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol Dial Transplant 21(2):378-382, 2006. DOI:10.1093/ndt/gfi253

39. Wang C, Graham DJ, Kane RC et al.: Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. JAMA 314(19):2062-2068, 2015. DOI:10.1001/jama.2015.15572

40. Toblli JE, Cao G, Oliveri L et al.: Comparison of oxidative stress and inflammation induced by different intravenous iron sucrose similar preparations in a rat model. Inflamm Allergy Drug Targets 11(1):66-78, 2012. DOI:10.2174/187152812798889358

41. Aung T and Aung ST: Iron infusion and newer intravenous iron formulations. Chin Med J (Engl) 134(15):1889-1890, 2021. DOI:10.1097/cm9.0000000000001525

42. Auerbach M, Henry D, Derman RJ et al.: A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. Am J Hematol 94(9):1007-1014, 2019. DOI:10.1002/ajh.25564

43. Bailie GR: Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in correcting iron-deficiency anemia: a review of randomized controlled trials across different indications. Arzneimittelforschung 60(6a):386-398, 2010. DOI:10.1055/s-0031-1296303

44. Bailie GR, Mason NA, Valaoras TG: Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. Hemodial Int 14(1):47-54, 2010. DOI:10.1111/j.1542-4758.2009.00409.x

45. Blumenstein I, Shanbhag S, Langguth P et al.: Newer formulations of intravenous iron: a review of their chemistry and key safety aspects - hypersensitivity, hypophosphatemia, and cardiovascular safety. Expert Opin Drug Saf 20(7):757-769, 2021. DOI:10.1080/14740338.2021.1912010

46. Fortuny J, von Gersdorff G, Lassalle R et al.: Use of intravenous iron and risk of anaphylaxis: A multinational observational post-authorisation safety study in Europe. Pharmacoepidemiol Drug Saf 30(10):1447-1457, 2021. DOI:10.1002/pds.5319

47. Pollock RF and Biggar P: Indirect methods of comparison of the safety of ferric derisomaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia. Expert Rev Hematol 13(2):187-195, 2020. DOI:10.1080/17474086.2020.1709437

48. Achebe M and DeLoughery TG: Clinical data for intravenous iron - debunking the hype around hypersensitivity. Transfusion 60(6):1154-1159, 2020. DOI:10.1111/trf.15837

49. Lim W, Afif W, Knowles S et al.: Canadian expert consensus: management of hypersensitivity reactions to intravenous iron in adults. Vox Sang 114(4):363-373, 2019. DOI:10.1111/vox.12773

50. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S et al.: Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. Haematologica 99(11):1671-1676, 2014. DOI:10.3324/haematol.2014.111492

51. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S et al.: Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. Bone 154:116202, 2022. DOI:10.1016/j.bone.2021.116202

52. Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA et al.: Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. Ther Clin Risk Manag 16:245-259, 2020. DOI:10.2147/tcrm.S243462

53. Milman N, Bergholt T, Eriksen L et al.: Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. Acta Obstet Gynecol Scand 84(3):238-247, 2005. DOI:10.1111/j.0001-6349.2005.00610.x

54. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A et al.: Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). J Perinat Med 45(4):443-453, 2017. DOI:10.1515/jpm-2016-0050

55. Breymann C, Honegger C, Hösli I et al.: Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. Arch Gynecol Obstet 296(6):1229-1234, 2017. DOI:10.1007/s00404-017-4526-2

56. Markova V, Hansen R, Thomsen LL et al.: Intravenous iron isomaltoside versus oral iron supplementation for treatment of iron deficiency in pregnancy: protocol for a randomised, comparative, open-label trial. Trials 21(1):742, 2020. DOI:10.1186/s13063-020-04637-z

57. Hastka JL, Schwarzbeck JJ, Hehlmann, A et al.: Zinkprotoporphyrin als Alternative zu Ferritin bei Steuerung der Eisensubstitution erythropoietinbedürftiger Dialysepatienten. Nieren- und Hochdruckerkrankungen 12, 1991.

58. Macdougall IC: Intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease: recent evidence and future directions. Clin Kidney J 10(Suppl 1):i16-i24, 2017. DOI:10.1093/ckj/sfx043

59. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G et al.: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 361(25):2436-2448, 2009. DOI:10.1056/NEJMoa0908355

60. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC et al.: Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet 400(10369):2199-2209, 2022. DOI:10.1016/s0140-6736(22)02083-9

61. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al.: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 14(8):803-869, 2012. DOI:10.1093/eurjhf/hfs105

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Norbert Gattermann

Prof. Dr. med. Jan Hastka
Universitätsmedizin Mannheim
Medizinischen Klinik III
Hämatologie und Intern. Onkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
jan.hastka@umm.de

Prof. Dr. med. Georgia Metzgeroth
Universitätsklinikum Mannheim
Medizinische Klinik III
Hämatologie und Intern. Onkologie
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
g.metzgeroth@medma.uni-heidelberg.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Gattermann, Norbert	Universitätsklinikum Düsseldorf Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Hastka, Jan	Universitätsmedizin Mannheim Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68167 Mannheim	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Metzgeroth, Georgia	Universitätsmedizin Mannheim	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** AD-Board Vifor	**Nein**	**Nein**	**Nein**

Legende:

[1] - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

*[2] - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

[3] - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

[4] - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

*[5] - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

*[6] - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftrags-instituts oder einer Versicherung*

[7] - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

[8] - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft