

Trotz hoher Prävalenz oft unerkannt

Nie mehr Eisenmangel



PD Dr. med.
Pierre-Alexandre Krayenbühl
Uznach

Daten aus Europa sowie aus der Umgebung Zürich zeigen, dass die Thematik des Eisenmangels prinzipiell gerechtfertigt ist, sie geben die Prävalenz des Eisenmangels bei Frauen vor den Wechseljahren mit circa 20% an (1, 2). Trotz der hohen Prävalenz stellt sich die Frage, ob tatsächlich wissenschaftliche Evidenz besteht, dass ein Eisenmangel, insbesondere ohne Anämie, Beschwerden verursachen kann. Der folgende Artikel geht auf die Ursachen, mögliche Auswirkungen und Therapie des Eisenmangels ein.

In den letzten Jahren ist die Thematik des Eisenmangels wieder aufgelebt. Insbesondere schossen Eisenzentren in der ganzen Schweiz aus dem Boden. Aber nicht nur die Frauen vor der Menopause sind betroffen, insbesondere auch bei Adoleszenten ist der Eisenmangel häufig. In Europa fand man bei 21% der Mädchen und 13.8% der Knaben einen Eisenmangel, d.h. einen Serumferritin-Wert unter 15 ng/ml (3). Trotz der hohen Prävalenz des Eisenmangels stellt sich die Frage, ob tatsächlich wissenschaftliche Evidenz besteht, dass ein Eisenmangel, insbesondere ohne Anämie, Beschwerden verursachen kann. Der folgende Artikel geht auf die Ursachen, mögliche Auswirkungen und die Therapie des Eisenmangels ein.

Ursachen des Eisenmangels

Als Erstes muss man sich vergewissern, ob das gemessene Serumferritin die aktuellen Eisenreserven des Körpers widerspiegelt. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass klinisch und laborchemisch keine Entzündung, Hepatopathie oder eine Hämolyse besteht. In diesen Situationen können die gemessenen Serumferritin-Werte höher sein als die tatsächlich vorhandenen Körpereisenreserven es in Wirklichkeit sind. Bestehen nun verminderte Serumferritin-Werte resp. Eisenmangel, sollte an folgende ursächliche Gründe gedacht werden:

- verminderte Eisen-Nahrungszufuhr
- verminderte Eisenaufnahme
- Eisenverluste und erhöhter Eisenbedarf

Eisen-Nahrungszufuhr

Um die täglichen Eisenverluste über Darm, Urin und Schweiß zu korrigieren, sollten die Frauen pro Tag circa 15 mg Eisen, die Männer 10 mg einnehmen. In einer grossen Studie bei 6648 Französinen im Alter von 35–60 Jahren konnte man jedoch feststellen, dass im Schnitt nur 11–12 mg Eisen pro Tag eingenommen wird, resp. dass 93% der menstruierenden Frauen nicht die empfohlene Eisentagesdosis eingenommen hatten (1). Dies konnte ebenfalls in der schon zitierten Dissertation von Andersson bei den untersuchten 176 Zürcherinnen, welche im Schnitt 10.8 mg einnahmen, bestätigt werden. Dies gilt auch für Frauen im Alter von 15–18 Jahren und insbesondere auch bei älteren Menschen (4). Denkt man an gewisse Patientengruppen, die sich fehl (Teenager, Senioren) oder sich einseitig ernähren (kein oder wenig Fleisch) oder gar an einer Essstörung leiden, wird die tägliche Eiseneinnahme bedeutend knapper sein. Mengenmässig kann man davon ausgehen dass 1000 kcal einer ausgewogenen Ernährung in etwa 6 mg elementares Eisen enthalten. Um den Tagesbedarf zu decken sollten entsprechend pro Tag mehr als 2000 kcal zu sich genommen werden, was insbesondere bei den Schlankheitsbewussten selten der Fall ist.

Eisenaufnahme

Neben der ungenügenden Nahrungszufuhr spielt vor allem die Bioverfügbarkeit des Eisens in der Nahrung eine entscheidende Rolle. Die Bioverfügbarkeit des Eisens wird im Wesentlichen durch die Nahrungszusammensetzung beeinflusst. Dabei können ubiquitär in der Nahrung vorkommende Stoffe wie Phytinsäure (z.B. in Getreide) oder Polyphenole (z.B. in Tee und Kaffee) Eisen direkt zu unlöslichen Komplexen binden und bis zu einer 50-prozentigen Verminderung der Eisenaufnahme führen (5–6). Kalzium bindet ebenfalls Eisen, somit sollte Eisen nicht mit Milch oder Käse eingenommen werden (7). Hinsichtlich Eisenaufnahme entsprechend fragwürdig sind die vielerorts angepriesenen Multivitamin-Tabletten, die meist neben Eisen auch Kalzium beinhalten. Wissenschaft-

TAB. 1 Eisen-Bioverfügbarkeit je nach Art der Nahrung

Lebensmittelgruppe	Eisen-Bioverfügbarkeit		
	tief	mittel	hoch
Zerealien	Mais, Haferflocken, Reis, Vollkornmehl	Maismehl, Weissmehl	
Früchte	Äpfel, Bananen, Trauben, Pfirsich, Birnen, Pflaumen, Erdbeeren	Ananas, Mango, Zuckermelonen	Zitronen, Orangen, Tomaten
Gemüse	Auberginen, Linsen, Spinat, Lima-, Favabohnen	Karotten, Kartoffeln	Runkelrübe, Broccoli, Kohl, Blumenkohl, Kürbis, Rüben
Nüsse	Mandeln, Kokosnüsse, Walnüsse, Erdnüsse		
Fleisch			Rind > Fisch, Geflügel
weitere eiweissreiche Lebensmittel	Milch/-produkte, Käse, Eier, Sojaprotein, Sojamehl		
Getränke	Tee, Kaffee, Softdrinks, Wasser	Rotwein	Weisswein

lich bestätigt ist, dass die Vitamin-C-Einnahme die Eisenaufnahme günstig beeinflusst (8). Hinsichtlich idealer Nahrungszusammensetzung bezüglich Eisenaufnahme verweise ich auf Tab. 1 (aus Checkliste Ernährung von Paolo M. Suter (9)). Daneben bestehen medizinische Gründe, die eine Eisenaufnahme vermindern können, diese wären insbesondere entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, gewisse Medikamente, St. n. Magenoperation und chronische Magenentzündung. Erwähnenswert ist zudem, dass im Alter das intestinale Resorptionspotential des Darmes weniger ist und zu einer verminderten Eisenaufnahme führen kann.

Eisenverluste und erhöhter Eisenbedarf

Sicherlich ist der menstruationsbedingte Eisenverlust ein wichtiger Grund für einen Eisenmangel. Die Anamnese über Dauer, Stärke und Regelmässigkeit der Menstruation ermöglicht ein grobes abschätzen, ob sich der Eisenmangel infolge der Menstruation entwickelt haben könnte oder nicht. Man sollte sich aber keinesfalls darauf verlassen, respektive sich damit begnügen, und anamnestisch stets andere Ursachen eruieren. Chronische GI-Blutung, urogenitale Blutungen, Hämodialyse und häufiges Blutspenden können ebenfalls zu einem Eisenmangel führen. Wichtig zu wissen ist, dass sich in Perioden schnellen Wachstums (z.B. in den ersten beiden Lebensjahren, in der Pubertät) bei gleichzeitiger knapper Eiseneinnahme eine negative Eisenbilanz entwickeln kann. Vermehrter Eisenverlust wird auch bei Ausdauersportlern festgestellt. Ursächlich dafür scheint unter anderem eine verminderte Eisenaufnahme infolge erhöhtem Hepcidin (Eisenhormon) zu sein (10). Daneben kommt es zum Eisenverlust im Urin, Darm und Schweiß.

Kann ein Eisenmangel ohne Anämie Beschwerden machen?

Die World Health Organisation (WHO) definiert einen Eisenmangel mit einem Serumferritin-Wert < 15 ng/ml (11). In einer eigenen placebokontrollierten Untersuchung konnten wir zeigen, dass die Müdigkeit bei prämenopausalen Frauen mit Serumferritin-Werten ≤ 15 ng/ml, jedoch normalem Hämoglobin, nach Auffüllen der Eisenspeicher mittels intravenöser Eisengabe signifikant verbesserte. In der Subgruppe von Frauen mit Serumferritin-Werten zwischen 16–50 ng/ml stellten wir keine Verbesserung der Müdigkeit fest (12). Unsere Ergebnisse konnten in einer Folgestudie an einem grösseren Kollektiv bestätigt werden. 290 prämenopausale Frauen

mit Müdigkeit und Serumferritin-Werten unter 15 ng/ml oder 50 ng/ml mit einer Transferrin-Sättigung unter 20% profitierten ebenfalls von einer Eisentherapie (13). Andere Arbeiten bei Probanden mit einem Eisenmangel ohne Anämie zeigten einen günstigen Effekt der oralen Eisentherapie auf die kognitive und körperliche Leistungsfähigkeit (14–15). Infolge der Schwarzfärbung des Stuhles und entsprechend nicht idealer Verblindung sind Studien mit oralem Eisen jedoch vorsichtig zu interpretieren (16). Insbesondere da jeweils auch in der Placebogruppe eine substantielle Verbesserung der Müdigkeit von 40–53% eintrat (Placebo Effekt) (12–13). Neuere Arbeiten belegen zudem eine günstige Wirkung der Eisentherapie bei Patienten mit knappen Eisenspeichern und einer Herzinsuffizienz NYHA II oder III. Das Auffüllen der Körpereisendepots mittels intravenöser Eisentherapie führte zu einer signifikanten Verbesserung der Dyspnoe, dies ebenfalls hämoglobinunabhängig (17). Wir beobachteten zudem, dass Patienten mit hereditärer HFE-Hämochromatose in der Schweiz, die infolge der Krankheit in Wachstumsphasen meist genügend Eisenreserven haben, durchschnittlich grösser als die gleichaltrige, gleichgeschlechtliche Schweizer Population waren (18). Zusammenfassend scheint Eisen, neben der wichtigen Funktion im Rahmen der Blutbildung und der Sauerstoffversorgung, weitere günstige Effekte im Körper auszuüben (Abb. 1). Doch wie erklärt man sich diese hämoglobinunabhängigen Effekte des Eisens? Eisen ist nicht nur Bestandteil des Häms in den Erythrozyten, sondern auch im Myoglobin und Zytochromen. Daneben ist Eisen in eine Vielzahl enzymatischer Prozesse, wie beispielsweise der ATP-Produktion in der mitochondrialen Atmungskette, involviert. Zukünftige Forschungsarbeiten werden zeigen, ob diese hypothetische Kausalität stimmt (19).

Therapie des Eisenmangels

In Anbetracht des eben Erwähnten ist eine Eisenbehandlung auch bei Fehlen einer gleichzeitigen Eisenmangelanämie zulässig. Basierend auf den wissenschaftlichen Daten empfehle ich eine Eisenbehandlung bei symptomatischen PatientInnen bei Serumferritin-Werten unter 15 ng/ml. Serumferritin-Werte zwischen 15 und 30 ng/ml widerspiegeln knappe Eisenreserven, gewisse Arbeiten weisen darauf hin, dass auch bei diesen Werten im Knochenmark eine Eisendepletion vorliegen kann (20). Bei Serumferritin-Werten über 30 ng/ml sind Symptome wenig wahrscheinlich mit „zu wenig Eisen“ zu erklären und schon gar nicht wissenschaftlich bewiesen. Entsprechend sollte an andere medizinische Ursachen für die angegebenen Beschwerden gedacht werden. Besteht gleichzeitig ein Entzündungszustand oder eine Hepatopathie, sind die Serumferritin-Werte schwieriger zu interpretieren. Auf die korrekte Interpretation der Eisenparameter in diesen Situationen wird in diesem Artikel nicht eingegangen. Die Transferrin-Sättigung als Marker für einen Eisenmangel ist weniger zuverlässig, die Bestimmung ist Tagesschwankungen unterworfen und sollte auch nur streng nüchtern erfolgen. Werte unter 20% weisen jedoch auf einen möglichen Eisenmangel hin.

Entscheidend für den Therapieerfolg ist das Wissen darum, welche gleichzeitig eingenommenen Nahrungsmittel die Bioverfügbarkeit des Eisens wie beeinflussen können (Tab. 1). Oft genügt dies jedoch nicht und eine zusätzliche Eisensupplementation ist von Nöten. Liegt keine substantielle Anämie vor, empfehle ich eine perorale Eisentherapie. Dabei ist wichtig zu wissen, dass in diesen Situationen nur ein sehr kleiner Anteil der eingenommenen Eisen-

ABB. 1 Vielfältige Funktionen des Eisens

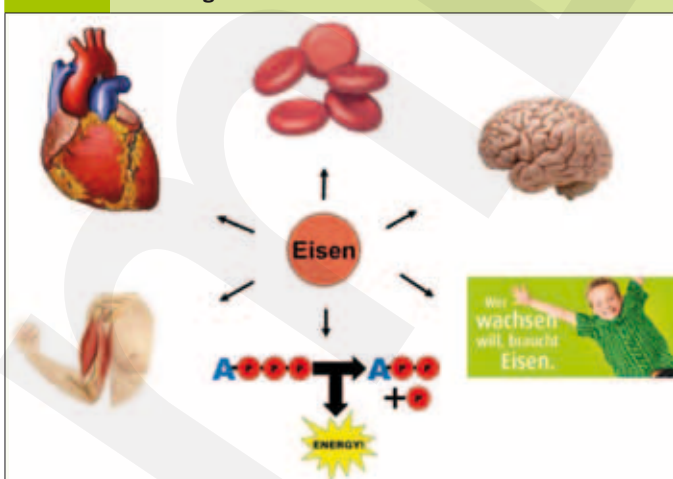


ABB. 2 Die ideale perorale Eisentherapie**PERORALE EISENTHERAPIE**

**nüchtern, tiefe Dosis, regelmässig
less is more!**

menge aufgenommen werden kann (1–2 mg). Somit sind kleinere Dosen, dafür regelmässig am Tag einzunehmen. Tiefere Dosen führen auch zu weniger potentieller lokaler Toxizität resp. Nebenwirkungen, entsprechend ist dies ebenfalls gleichzeitig ein Nutzen. Das Eisen ist streng nüchtern einzunehmen, mindestens 1 Stunde vor und nach den Mahlzeiten, allenfalls mit einem Schluck Orangensaft um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Zusammenfassend sollte die perorale Eisentherapie nüchtern, tief dosiert, regelmässig und geduldig über mehrere Wochen erfolgen (Abb. 2). Selbstverständlich muss man stets die Ursachen des Eisenmangels eruieren (vgl. oben) und allenfalls z.B. eine gynäkologische Beratung oder allenfalls endoskopische Untersuchungen initiieren. Führen diese Massnahmen wider Erwarten nicht zum Ziel, kann eine parenterale Eisentherapie erwogen werden. Diese Therapieform eignet sich

zudem bei intestinaler Eisenmalabsorption und insbesondere bei ausgeprägter Eisenmangelanämie, um die Eisenspeicher schneller aufzufüllen. Bezüglich weiteren Angaben zur intravenösen Therapie verweise ich auf die ausgezeichnete Zusammenstellung in der „pharma-kritik“ (21).

PD Dr. med. Pierre-Alexandre Krayenbühl

Chefarzt Klinik für Innere Medizin, Spital Linth
Gasterstrasse 25, 8730 Uznach
pierre-alexandre.krayenbuehl@spital-linth.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Es besteht nicht selten eine rein quantitativ verminderte tägliche Eisenzufuhr
- ◆ Eisenaufnahme ist sehr abhängig von der Nahrungszusammensetzung
- ◆ Neben dem Detektieren von Eisenverlustquellen sollte auch an vermehrten Eisenbedarf im Wachstum und Sport gedacht werden
- ◆ Die Eisentherapie sollte peroral, nüchtern, tief dosiert und regelmässig erfolgen

Literatur:

1. Galan P, Yoon HC, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B, et al. Dermining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. SUpplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants. Eur J Clin Nutr 1998;52(6):383-8.
2. Andersson 2010, Diss ETH No. 19032
3. Ferrari M, Mistura L, Patterson E, Sjöström M, Díaz LE, Stehle P et al: HELENA study group. Evaluation of iron status in European adolescents through biochemical iron indicators: the HELENA Study. Eur J Clin Nutr 2011;65(3):340-9.
4. Elmadfa I, Meyer A, Nowak V, Hasenegger V, Putz P, Verstraeten R et al. European Nutrition and Health Report 2009. Ann Nutr Metab;55 Suppl 2:1-40.
5. Hultén L, Gramatkovski E, Gleerup A, Hallberg L: Iron absorption from the whole diet. Relation to meal composition, iron requirements and iron stores. Eur J Clin Nutr 1995;49(11):794-808
6. Morck TA, Lynch SR, Cook JD. Inhibition of food iron absorption by coffee. Am J Clin Nutr 1983;37:416-20.
7. Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rossander-Hultén L. Calcium: effect of different amounts on nonheme-and heme-iron absorption in humans. Am J Clin Nutr 1991;53(1):112-9.
8. Cook JD, Monsen ER. Vitamin C, the common cold, and iron absorption. Am J Clin Nutr 1977;30(2):235-41.
9. Paolo M. Suter. Checkliste Ernährung 2002. Thieme Verlag Stuttgart / New York.
10. Peeling P: Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes. Eur J Appl Physiol 2010; 110(5):877-83.
11. WHO, UNICEF, UNU: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for pro-gramme managers. World Health Organization [2001 WHO/ NHD/01.3].
12. Krayenbühl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G: Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Blood 2011;118(12):3222-7.
13. Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women-PREFER a randomized, placebo-controlled study. PLoS One 2014;9(4):e94217.
14. Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. J Appl Physiol 2000;88(3):1103-11.
15. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. Lancet 1996;348(9033):992-6.
16. Krayenbühl PA, Heinrich H: One iron pill a day keeps fatigue away? Evid Based Med 2013;18(4):e31.
17. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. HF Trial Investigators: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009; 361(25): 2436-48.
18. Cippà PE, Krayenbuehl PA. Increased height in HFE hemochromatosis. N Engl J Med. 2013 22;369(8):785-6.
19. Drygalski A, Adamson JW. Ironing out fatigue. Blood 2011;118(12):3191-2.
20. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hultén L. Br J Haematol 1993;85(4):787-98.
21. Ritzmann P: Eisencarboxymaltose. pharma-kritik, Jahrgang 32, Nr. 8/2010