

Eisensubstitution – Empfehlungen für die tägliche Praxis

Vorgängige Ursachenabklärung obligat

Der Eisenmangel ist eine in der täglichen Praxis regelmässig anzutreffende Diagnose und die häufigste Ursache der Anämie. Für die Therapie des Eisenmangels stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Mit dem vorliegenden Artikel möchten wir einen Überblick über die therapeutischen Möglichkeiten sowie auch praktische Tipps zu deren Anwendung vermitteln. Eine weitere Publikation, welche auf die Ursachen und die Diagnostik eingehen wird, ist zu einem späteren Zeitpunkt geplant.

Indikation

Die Indikation zur Eisensubstitution sollte erst gestellt werden nachdem eine umfassende Ursachenabklärung und allenfalls deren Korrektur stattgefunden hat. Eine Eisensubstitution ohne nachgewiesenen Eisenmangel ist klar kontraindiziert. Leider kommen Fälle von iatrogener Eisenüberladung wegen «blinder» Eisensubstitution bei Müdigkeit oder unklarer Anämie vor, ohne dass ein Eisenmangel vorliegt und ohne dass eine Erfolgskontrolle der Therapie stattfindet.

Ein asymptomatischer latenter Eisenmangel stellt zudem keine Indikation zur Therapie dar. Bei symptomatischem Eisenmangel ohne Anämie ist die Indikation schwieriger zu stellen, da die Symptome oft sehr unspezifisch sind. Für diese Indikation konnte in der randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten FERRIM-Studie eine Symptomverbesserung der intravenösen Eisensubstitution lediglich bei Ferritinwerten unter 15 µg/L nachgewiesen werden (1). Aus unserer Sicht ist eine Eisensubstitution bei Ferritinwerten über 50 µg/L nicht indiziert. Bei Werten zwischen 15–50 µg/L kann ein Therapieversuch unternommen werden. Ferritinwerte unter 15 µg/L stellen bei symptomatischen Patienten eine Indikation zur Eisensubstitution dar.

Diätetische Massnahmen

Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Haem-Eisen sind rotes Fleisch, Geflügel und Fisch. Allerdings sind auch Getreide, Kräuter, getrocknete Früchte und Nüsse gute Eisenquellen – mit deutlich geringerer Bioverfügbarkeit. Die Eisenaufnahme mit der Nahrung kann durch Vitamin C und organische Säuren gefördert

werden, wohingegen Milchprodukte, Kaffee und Tee die Resorption hemmen. Eine tabellarische Auflistung von Nahrungsmitteln mit Angabe der Bioverfügbarkeit findet sich auch im Artikel von P.A. Krayenbühl in der Ausgabe «der informierte Arzt» vom Dezember 2015. Diätetische Massnahmen können in leichten Fällen von Eisenmangel vor einer allfälligen medikamentösen Therapie durchaus versucht werden.

Perorale Therapie

Indikation

Die Indikation zur peroralen Eisensubstitution kann gestellt werden bei symptomatischem Eisenmangel mit oder ohne Anämie, wenn diätetische Massnahmen ohne Erfolg geblieben sind und keine Notwendigkeit eines raschen therapeutischen Effektes besteht. Bei Hinweisen für eine intestinale Resorptionsstörung (z. B. bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) soll eine parenterale Eisensubstitution ins Auge gefasst werden. Allerdings stellt die chronisch-entzündliche Darmerkrankung nicht per se eine Indikation für eine parenterale Substitution dar. Auch die perorale

Eisengabe kann in dieser Situation effektiv und verträglich sein (2).

Grundsätzliche Punkte zur peroralen Eisensubstitution

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen Präparaten mit zwei- respektive dreiwertigem Eisen – sogenannten Eisen(II)- und Eisen(III)-Präparaten. Dreiwertiges Eisen muss durch die Fe-Reduktase im Dünndarm zu zweiwertigem Eisen reduziert werden, da es nur in dieser Form intestinal resorbiert werden kann.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenstellung von in der Schweiz zugelassenen peroralen Eisenmono-



Dr. med. Lucas Simeon
Luzern



Dr. med. Axel Rüfer
Luzern

TAB. 1 In der Schweiz zugelassene perorale Eisenmonopräparate

Markenname	Wirkstoff	Darreichungsform	Einnahme
Ferro-Gradumet®	Eisen(II)-Sulfat	Depottablette	nüchtern
Ferrum Hausmann®	Eisen(II)-Fumarat	Kapsel	nüchtern
ferro sanol®	Eisen(II)-Glycin-Sulfat	Kapsel	nüchtern
Maltofer®	Eisen(III)- Hydroxid Polymaltose	Tabletten, Tropfen, Sirup, Trinklösung	mit oder nach einer Mahlzeit
Tardyferon®	Eisen(II)-Sulfat	Depot-Dragee	nüchtern

TAB. 2 Indikation zur parenteralen Eisensubstitution

Schwere Eisenmangelanämie mit Notwendigkeit eines raschen therapeutischen Effektes oder bei unkontrolliertem Blutverlust
Intestinale Resorptionsstörung z.B. bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen
Intoleranz für eine perorale Eisensubstitution
Ineffektivität einer peroralen Eisensubstitution
Non-Compliance bei peroraler Eisensubstitution
Therapie mit Erythropoietin bei chronischen Nierenerkrankungen

präparaten. Zusätzlich werden v.a. für zweiwertiges Eisen verschiedene Kombinationspräparate angeboten, z.B. mit Vitamin C (Duofer®, Kendural®), mit Folsäure (gyno-Tardyferon®), mit L-Serin (Aktiferrin®) sowie Mehrfachkombinationen (Duofer® Fol, Fero-Folic-500®).

Die Therapiedauer zur Rekonstitution leerer Eisenspeicher beträgt drei bis sechs Monate nach Hämoglobin-Normalisierung. Bei persistierendem Blutverlust ist von einer längeren Dauer auszugehen. Um eine optimale Resorption der zweiwertigen Eisenpräparate zu erreichen sollen diese grundsätzlich auf nüchternen Magen und nicht zusammen mit Kaffee, Tee, Milch oder Antazida eingenommen werden.

Die Hauptnebenwirkung der peroralen Eisenpräparate sind gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Obstipation und Abdominalschmerzen. Die typische Dunkelverfärbung des Stuhls führt nicht zu falsch positiven Ergebnissen in der Testung auf okkultes Blut. Aufgrund der Nebenwirkungen empfiehlt es sich, Eisenpräparate zu Beginn eher niedrig zu dosieren, z.B. 100 mg täglich in der ersten Woche, und danach eine Dosissteigerung auf 200 mg vorzunehmen. Eine kürzlich publizierte Studie konnte zudem aufzeigen, dass der Anteil des absorbierten Eisens bei niedriger Dosis höher ist und daher eine perorale Eisensubstitution jeden zweiten Tag ausreichend sein mag (3).

Wird ein perorales Präparat nicht toleriert, empfehlen wir folgende Massnahmen:

- Dosisreduktion respektive Gabe jeden zweiten Tag,
- Einnahme auch von zweiwertigen Eisenpräparaten mit einer kleinen Mahlzeit, im Wissen, dass die Resorption dadurch um etwa zwei Drittel verringert wird,

Take-Home Message

- ◆ Vor Beginn einer Eisensubstitution muss die Diagnose des Eisenmangels gesichert sein und eine Ursachenabklärung und -behandlung erfolgen
- ◆ Diätetische Massnahmen stellen bei einem leichten Eisenmangel eine therapeutische Option dar
- ◆ Die Verträglichkeit einer peroralen Eisensubstitution kann durch Anpassung der Therapie (Dosisreduktion, Einnahme alle zwei Tage, Einnahme mit der Nahrung, Wechsel des Präparates) verbessert werden
- ◆ Die parenterale Eisensubstitution stellt bei schweren Eisenmangel, intestinaler Resorptionsstörung und Intoleranz der peroralen Eisentherapie eine gute und sichere Therapieform dar
- ◆ Nach parenteraler Eisengabe kommt es zu einem überschüssigen Anstieg von Serum-Ferritin, was nicht als Hyperferritinämie fehlinterpretiert werden darf

- Wechsel auf ein alternatives Präparat, z.B. Eisen (III)-Hydroxid Polymaltose, welches mit der Nahrung eingenommen werden soll,
- Evaluation einer parenteralen Eisensubstitution.

Parenterale Therapie

Indikation

Die Indikation zur parenteralen Eisensubstitution ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Grundsätzliche Punkte zur parenteralen Substitution

Die erforderliche Dosis einer parenteralen Eisensubstitution kann am einfachsten mit der im Arzneimittel-Kompendium angegebenen Ganzoni-Formel berechnet werden (4).

Auch wenn allergische/anaphylaktische Reaktionen selten sind, empfehlen wir die Patienten während und über mindestens 30 Minuten nach der Applikation zu überwachen. Für die Behandlung einer allergischen Sofortreaktion muss der behandelnde Arzt mit Vorrichtungen zur Reanimation eingerichtet sein.

Die (akzidentelle) subkutane Gabe von Eisenpräparaten muss unbedingt verhindert werden, da dadurch Entzündungen, Gewebnekrosen und schwer therapierbare, kosmetisch sehr störende bräunliche Hautveränderungen auftreten.

Die Gabe in den letzten beiden Trimestern der Schwangerschaft und in der Stillzeit darf als sicher angesehen werden.

Präparate

In der Schweiz stehen mit Venofer® und Ferinject® zwei Präparate zur parenteralen Eisensubstitution zur Verfügung.

Ferinject® (Eisen-Carboxymaltose-Komplex)

Ferinject kann in einer wöchentlichen Maximaldosierung von 20 mg/kg, respektive 1000 mg total, über 15 Minuten intravenös verabreicht werden.

Venofer® (Eisen-Saccharose-Komplex)

Venofer kann als Bolus langsam i.v. oder Kurzinfusion verabreicht werden, wobei wir aus Sicherheitsgründen die Gabe als Kurzinfusion über 30 Minuten in einer maximalen Dosierung von 200 mg vorziehen. Die Verabreichung einer Testdosis ist prinzipiell nicht notwendig.

Nebenwirkungen und Risiko für allergische Reaktionen

Grundsätzlich stellen parenterale Eisenpräparate sichere Therapien dar. Mögliche Nebenwirkungen können sein: Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome, Myalgien, Hautausschlag, Flushsymptomatik (v.a. bei zu schneller Infusion) oder Hypophosphatämie (5). Bei persistierender Müdigkeit nach parenteraler Eisensubstitution sollte an eine Hypophosphatämie gedacht und ein allfälliges Defizit korrigiert werden. Die Inzidenz für schwere anaphylaktische Reaktionen ist sehr tief und liegt z.B. beim Venofer® unter 0.01% (6). Das Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen muss v.a. in Betracht gezogen werden z.B. bei vorbekannter Allergie, schwerem Asthma, systemischer Mastozytose (7,8).

Grundsätzlich sollte bei einer Unverträglichkeit gegenüber einer parenteralen Eisensubstitution die Möglichkeit einer peroralen Substitution reevaluiert werden. Nach einer anaphylaktischen Sofortreaktion raten wir von einer parenteralen Eisengabe ab. Bei einer «unspezifischen» Arzneimittelreaktion kann die Umstellung von Ferinject® auf Venofer® (und umgekehrt) eine therapeu-

tische Option darstellen, welche gemäss unseren Erfahrungen gut praktikabel ist. Dieses Vorgehen impliziert, dass die Nebenwirkungen gut dokumentiert werden müssen. In jedem Falle sind erhöhte Vorsichtsmassnahmen notwendig und die Vorrichtungen zur Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion müssen vorhanden sein.

Monitoring der Eisensubstitution und Follow-up

Die Wirkung der Eisensubstitution sollte etwa 14 Tage nach deren Beginn (bei parenteraler Substitution auch früher) durch einen Anstieg der Retikulozyten und des Hämoglobins überprüft werden. Als Faustregel kann ein Hämoglobin-Anstieg von etwa 2 g/L innerhalb von vier Wochen erwartet werden.

Nach erfolgter parenteraler Eisensubstitution kommt es zu einem überschüssenden Ferritin-Anstieg, was oft fälschlicherweise als Übersubstitution oder Eisenüberladung interpretiert wird. In dieser Situation korreliert das hohe Ferritin nicht mit dem Speichereisen. Eine Ferritin-Bestimmung ist daher frühestens zwei bis drei Monate nach letzter parenteraler Eisensubstitution sinnvoll.

Nach erfolgter Eisensubstitution empfehlen wir Verlaufskontrollen von Hämoglobin und Ferritin – je nach zugrundeliegendem Krankheitsbild – etwa alle drei bis sechs Monate.

Dr. med. Lucas Simeon

Dr. med. Axel Rüfer

Abteilung für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor
Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern 16
lucas.simeon@luks.ch

Wir danken Herrn Prof. Dr. Dr. med. W. A. Willemin, Chefarzt der Abteilung Hämatologie des Luzerner Kantonsspitals für die Durchsicht des Manuskripts.

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Krayenbuehl, P.A., et al., Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*, 2011. 118(12): p. 3222-7.
2. Gisbert, J.P., et al., Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. 15(10): p. 1485-91.
3. Moretti, D., et al., Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*, 2015. 126(17): p. 1981-9.
5. Hardy, S. and X. Vandemergel, Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice. *Int J Rheumatol*, 2015. 2015: p. 468675.
6. Fishbane, S., Safety in iron management. *Am J Kidney Dis*, 2003. 41(5 Suppl): p. 18-26.
7. Rampton, D., et al., Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica*, 2014. 99(11): p. 1671-6.
8. Camaschella, C., Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*, 2015. 372(19): p. 1832-43.