

# Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen?

## Nicht hämatologische Auswirkungen des Eisenmangels: Welche sind belegt, wann kommen sie zum Tragen?

Ferdinand Martius

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

### Quintessenz

- Nicht hämatologische Effekte des Eisenmangels sind lange bekannt. Die spezifischen Haut- und Schleimhautprobleme treten meist erst bei manifester Anämie auf. Verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, kognitive Störungen, gestörte Thermoregulation und Fatigue sind auch bei Eisenmangel ohne Anämie (EoA) beschrieben. Sie sprechen auf Eisentherapie an.
- Ferritinwerte  $<15 \mu\text{g/l}$  sprechen mit hoher Spezifität für entleerte Eisenspeicher, beweisen aber noch keinen Mangel an Funktionseisen. Werte von  $15\text{--}30 \mu\text{g/l}$  korrespondieren mit leeren oder knappen Speichern, solche von  $30\text{--}50 \mu\text{g/l}$  entsprechen einer Grauzone. Ferritinwerte über  $50 \mu\text{g/l}$  ohne gleichzeitige Entzündung entsprechen einer genügenden Eisenreserve.
- Vor Therapiebeginn sollte die Ursache des Eisenmangels geklärt sein. Zusätzliche somatische oder psychische Erkrankungen müssen ausgeschlossen werden.
- Bei EoA besteht ein Speichereisenmangel zwischen 500 und 1000 mg. Dieser sollte primär oral, und nur bei Unverträglichkeit oder Malabsorption parenteral substituiert werden.
- Eine Langzeittherapie bei normalen oder hochnormalen Ferritinwerten ohne funktionelle Eiseneinbaustörung hat keine rationale Basis und ist langfristig potentiell gefährlich.

### Summary

#### Iron deficiency without anaemia – a hot iron to grasp?

- *Non-haematological effects of iron deficiency have been known for decades. Specific skin and mucosal symptoms usually appear only in established anaemia. Impaired physical condition, cognitive impairment, disturbed thermoregulation and fatigue have also been described in non-anaemic iron deficiency. They improve in response to iron therapy.*
- *Serum ferritin levels below  $15 \mu\text{g/L}$  are highly specific for empty iron stores, but do not yet evidence lack of functional iron. Values from  $15\text{--}30 \mu\text{g/L}$  correspond to empty or limited stores, values from  $30\text{--}50 \mu\text{g/L}$  are borderline, and values above  $50 \mu\text{g/L}$  without coexisting inflammation are evidence of sufficient iron reserves.*
- *The cause of iron deficiency should be clarified before starting treatment. Coexistent somatic or psychiatric disease should be ruled out.*
- *The iron deficit in non-anaemic iron deficiency lies between 500 and 1000 mg. Oral therapy is the rule, parenteral replacement being reserved for patients with intolerance or malabsorption.*
- *Iron substitution therapy with normal or elevated ferritin values has no rational basis and is potentially harmful, except in cases of functional iron deficiency.*

### Einleitung

Ein pointierter Leitartikel in dieser Zeitschrift [1], die darauf erhaltenen Zuschriften, Artikel in der Tagespresse und Fernsehsendungen zeigen deutlich, dass das Thema aktuell und umstritten ist. Nicht zuletzt durch das Aufkommen von gut verträglichen parenteralen Eisenpräparaten hat die Diskussion an Heftigkeit gewonnen. Der potentielle Patientenmarkt ist gross. Neu ist das Konzept des Eisenmangels ohne Anämie allerdings nicht, hat doch bereits 1960 der kürzlich verstorbene prominente amerikanische Hämatologe E. Beutler eine doppelt geblindete plazebokontrollierte Studie bei Frauen mit Müdigkeit als Leitsymptom durchgeführt und dabei zeigen können, dass bei mildem Eisenmangel ohne Anämie (EoA) die Frauen Eisentabletten den Plazebotabletten vorziehen [2].

### Grundlagen

Die neuen Erkenntnisse zur Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels sind Thema eines folgenden Artikels. Einige Grundlagen seien trotzdem kurz repetiert:

Das gesamte Körpereisen bei einem gesunden Mann beträgt 3,5–4 g, bei einer Frau 2,5–3 g. Es setzt sich zusammen aus ca. 1200 mg Speichereisen, gebunden in Ferritin oder Hämosiderin, der Rest ist Funktionseisen: 2500 mg Hb-Eisen, 150 mg Myoglobineisen, 80 mg freies intrazelluläres Eisen, 8 mg Enzymeisen. Das Transportsegment umfasst ca. 3 mg transferringebundenes Eisen, dieses wird etwa 8-mal pro Tag umgesetzt, d.h. aus den RES-Speichern in die Erythropoese verschoben. Die Erythropoese braucht also jeden Tag etwa 25 mg Eisen. Die täglichen Verluste im Darm liegen bei 1–2 mg, die präzis regulierte Resorption im Darm beträgt entsprechend 1–2 mg für Männer und postmenopausale Frauen, 3–4 mg für menstruierende Frauen. 1 mg zusätzlich resorbiertes Eisen pro Tag (30 mg/Monat) kann einen menstruellen Blutverlust von ca. 70 ml kompensieren.

Eisen spielt in vielen Proteinen des Körpers als Sauerstoffbinder oder als elektronenverschiebender Katalysator eine zentrale Rolle, wobei es in verschiedener chemischer Konstellation vor-

**Tabelle 1. Einige eisenhaltige Proteine und Enzyme.**

Protein resp. Enzym	Name	Funktion
Hämhaltige Proteine (Eisen in Porphyrinring)	Hämoglobin	O <sub>2</sub> -Transport und -Speicherung,
	Myoglobin	Zellatmung, Entgiftung
	Cytochrome	Schutz vor oxidativer Schädigung
	Cytochromoxidasen	
	Peroxidasen	
Eisen-Schwefel- Verbindungen	Aconitase	Enzym des Zitronensäurezyklus, gleichzeitig ein Regulator des Eisenstoffwechsels
	Succinyldehydrogenase	
Eisen – Flavoproteine	Cytochromreduktasen	Energiestoffwechsel
	NADH-Dehydrogenase	
	Acyl-CoA-Dehydrogenase	
	Xanthinoxidase	Purinstoffwechsel

liegen kann (Tab. 1 [↩](#)). Wenn man annimmt, dass von vielen dieser Proteine in der Bevölkerung genetische Polymorphismen vorkommen, ist zumindest theoretisch erklärbar, warum bei Eisenmangel verschiedene klinische Bilder auftreten können. Man kann den Eisenmangel grob in 3 Stufen einteilen:

1. Abbau der Speicher bei negativer Eisenbilanz.
2. Leere Eisenspeicher ohne Anämie. Eisenabhängige Stoffwechselprozesse sind möglicherweise beeinträchtigt. Synonyme: Eisenmangel ohne Anämie (EoA), nonanemic iron deficiency, mild iron deficiency.
3. Manifeste Eisenmangelanämie.

Epidemiologische Untersuchungen in Europa und Amerika zeigen, dass etwa 15% aller Frauen im Menstruationsalter die Kriterien eines EoA erfüllen, etwa 3% haben eine manifeste Eisenmangelanämie [3, 4].

Schwere Eisenmangelanämien sind heute rar, entsprechend selten sieht man die klassischen nicht-hämatologischen Symptome wie brüchige Nägel, Koilonychie, Mundwinkelrhagaden, Zungenpapillentrophie, manifesten Haarausfall, Plummer-Vinson-Dysphagie, Retinablutungen, Pseudotumor Cerebri oder gar Sinusvenenthrombosen und Pica. Die klinische Erfahrung zeigt, dass in diesen schweren Eisenmangelsituationen nach Eisengabe rasch eine subjektive Besserung eintritt, bevor die Hämoglobinwerte ansteigen.

### Nicht hämatologische Effekte bei EoA

Die Datenlage, inwieweit nicht hämatologische Effekte bei EoA klinisch relevant sind, soll in der Folge kurz beleuchtet werden. Lange Zeit war der EoA vorwiegend ein Untersuchungsgegenstand der Sportmedizin, die versuchte, die Leistung von Athletinnen und Athleten zu optimieren.

#### Muskelkraft und Ausdauer

Bereits in den siebziger Jahren wurden elegante Tierversuche durchgeführt [5]. Eisenarm er-

nährte, anämische Ratten wurden auf ein Hämoglobin von 6 g/dl transfundiert, Ratten mit vollen Speichern auf denselben Wert mit Austauschtransfusionen eingestellt. Im Laufrad liefen beide Gruppen weniger als 10 Minuten bis zur Erschöpfung. Anschliessend wurden beide Gruppen sukzessive wieder auf normale Hb-Werte auftransfundiert. Nur die Gruppe mit vollen Gewebeeisenspeichern verbesserte sich bezüglich Ausdauer auf 20 Minuten, die andere blieb trotz Transfusion unverändert bei 10 Minuten. Nicht ein Myoglobinmangel, sondern ein Mangel an mitochondrialer  $\alpha$ -Glycerophosphatase korrelierte mit der mangelnden Leistungsfähigkeit. Diese Tierexperimente sind allerdings nicht tils quels auf die EoA-Situation übertragbar, da hier ein viel schwererer Gewebeeisenmangel vorlag.

Die meisten interventionellen Studien widmen sich dem Thema der muskulären Leistungsfähigkeit und Ausdauer. Da die ATP-Produktion eisenabhängig ist, besteht eine plausible Erklärung der Fe-Wirkung. Einige ältere Studien zeigen keinen Effekt, die neueren der letzten 15 Jahre in der Regel eine Verbesserung der muskulären Funktionen unter Eisensubstitution bei EoA. Tabelle 2 [↩](#) gibt einen Überblick über die randomisierten plazebo-kontrollierten Studien. Die Verblindung ist bei oraler Eisengabe wegen der Stuhlverfärbung allerdings schwierig. Bemerkenswert sind die tiefen Ferritinwerte, welche als Einschlusskriterien angewendet wurden, sowie die grosse Dosisvariabilität der Eisengaben. Trotz der tiefen Einschlusskriterien wurden teilweise nur in Untergruppen mit erhöhter Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors Unterschiede registriert.

Standardpräparat in den Studien ist FeSO<sub>4</sub>, wobei darauf geachtet werden muss, ob die Dosierung in mg FeSO<sub>4</sub> oder in mg elementarem Eisen angegeben wird. 100 mg FeSO<sub>4</sub> enthalten 20 mg elementares Eisen, umgekehrt entsprechen beispielsweise 80 mg elementares Eisen 400 mg FeSO<sub>4</sub> (inkl. Kristallwasser). Andere Eisensalze (Fumarat, Glycinat) sind gleichwertig.

#### Kognitive Funktionen und Verhalten

Intrauterin und im Kindesalter führt schwerer Eisenmangel zu Wachstumsverzögerung und gestörter ZNS-Entwicklung. Häufig ist der Eisenmangel gekoppelt mit anderen Nahrungsdefiziten, sodass eine isolierte Betrachtung schwierig ist. Nur bei Kindern über 2 Jahren liess sich eine Verbesserung durch Intervention erzielen. Ref. [13] gibt einen Überblick über die Daten, auch für EoA, wo die Effekte sehr gering sind. Für junge Erwachsene liegen zwei Interventionsstudien vor, die in Tabelle 2 aufgeführt sind. Die positiven Eisen-Effekte sind in der ersten relativ gering, aber signifikant, in der zweiten stärker ausgeprägt.

#### Restless-legs-Syndrom (RLS)

Eine Verbindung von restless legs zu niedrigen Eisenspeichern wurde lange postuliert, ebenso

**Tabelle 2. Geblindete Probandenstudien mit oraler Eisengabe vs. Placebo bei EoA.**

Erstautor	Geprüfter Parameter	Anz. Probanden/-innen	Einschlusskriterien	Intervention	Resultate
Brownlie 2002 [6]	aerobe Leistungsfähigkeit	41 untrainierte Frauen	Hb >120 g/l Ferritin <16 µg/l	20 mg element. Fe tgl. vs. Placebo oral für 6 Wo.	sign. Verbesserung in Subgruppe mit erhöhtem lösl. Transferrinrezeptor
Brownlie 2004 [7]	muskuläre Ausdauer	49 untrainierte Frauen	Hb >120 g/l Ferritin <16 µg/l	20 mg element. Fe tgl. vs. Placebo oral für 6 Wo.	sign. Verbesserung in Subgruppe mit erhöhtem lösl. Transferrinrezeptor
Brutsaert 2003 [8]	muskuläre Ermüdbarkeit	20	Hb >110 g/l Ferritin <20 µg/l	20 mg elementares Fe tgl. vs. Placebo für 6 Wo.	Ermüdbarkeit in Fe-Gruppe sign. geringer
Hinton 2007 [9]	Energieeffizienz	20 Athleten/-innen	Hb >120 g/l f Hb >130 g/l m Ferritin <16 µg/l sTfr >8 µg/l	30 mg element. Fe vs. Placebo für 6 Wo.	bessere aerobe Effizienz in der Fe-Gruppe
Friedmann 2001 [10]	max. Sauerstoffaufnahme Blutvolumen	40 Athleten/-innen	Hb >135 g/l (m) Hb >117 g/l (f) Ferritin <20 µg/l	200 mg element. Fe tgl. vs. Placebo für 12 Wo.	Blutvolumen und anaerobe Kapaz. unverändert. VO <sub>2</sub> max in Fe-Gruppe sign. verbessert
Bruner 1996 [11]	verbales Lernen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit	81 Schülerinnen	Hb >120 g/l cauc. Hb >115 g/l african Ferritin <12 µg/l	230 mg element. Fe tgl. vs. Placebo für 8 Wo.	verbales Lernen unter Fe verbessert, Aufmerksamkeit idem. Subj. Befinden und NW kein Unterschied
Murray-Kolb 2007 [12]	multiple kognitive Funktionen	75 junge Frauen in EoA-Gruppe	Hb >120 g/l und mind. 2 path. Eisenparameter	60 mg element. Fe tgl. vs. Placebo für 16 Wo.	Verbesserung von Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis unter Fe

positive Erfahrungen mit oraler Eisentherapie. Eisen spielt im ZNS eine Rolle im Dopaminstoffwechsel (Tryptophanhydroxylase) und in der Myelinisierung der Nervencheiden. Eine grosse Studie bei RLS-Patienten zeigte jedoch normale Eisenparameter im peripheren Blut [14]. Die heutige Hypothese ist eher, dass bei einem Teil der RLS-Patienten eine Störung des Transports von Fe durch die Blut-Hirn-Schranke vorliegt, die partiell durch pharmakologische Eisendosen gebessert werden kann [15].

#### Haarausfall

Sowohl bei androgenetischer Alopezie, Alopecia areata wie beim diffusen Haarausfall (chronisch telogenes Effluvium) wurden Assoziationen mit EoA gesucht. Die Arbeiten kommen zu widersprüchlichen Resultaten. Interventionsstudien haben leider nur sehr kleine Zahlen. Ein peroraler Therapieversuch bei niedrigen Ferritinwerten ist sicher gerechtfertigt. Ref. [16] gibt einen Überblick über die Studien.

#### Thermoregulation

EoA-Patienten reagieren auf Kälteexposition mit höherer Noradrenalinausschüttung und deutlich höherem Sauerstoffverbrauch als Probanden mit normalen Eisenreserven. Bei Eisenmangelanämie ist die Störung noch stärker ausgeprägt. Dies sind die Resultate einer Studie an 21 Freiwilligen, die über eine Stunde in ein Wasserbad gesetzt wurden, welches von 36 auf 28 Grad gekühlt wurde [17]. Die Autoren postulieren eine mitochondriale Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung als mögliche Ursache. Weitere Studien liegen nicht vor.

#### Infektanfälligkeit

Bei schwerem Eisenmangel sind lymphozytäre und granulozytäre Funktionen beeinträchtigt. Auf der anderen Seite ist die Eisensequestrierung eine Hauptwaffe des Körpers im Kampf gegen Bakterien. Diese widerstrebenden Mechanismen führen auch zu widersprüchlichen Daten über den bezüglich Infektabwehr optimalen Eisenstatus, vor allem in den Tropen [18]. In Frankreich zeigte sich in einer grossen prospektiven Kohortenstudie bei menstruierenden Frauen kein Unterschied bezüglich Infektanfälligkeit zwischen der Gruppe mit Eisenmangel (Ferritin 8,2±4,0 µg/l) vs. der Gruppe mit guten Eisenreserven (Ferritin 46,1±12,8 µg/l). Beide Gruppen umfassten je gegen 400 Frauen [19]. Diese assoziative Studie zeigte auch bezüglich aller weiteren erfragten Parameter kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

#### Fatigue

Müdigkeit ist ein häufiger Konsultationsgrund in der ambulanten Praxis und heute wohl in der Schweiz die häufigste Indikation zur Eisentherapie in der EoA-Gruppe. Die einzige neuere Studie zu dieser Fragestellung ist deshalb besonders oft zitiert, sie stammt aus Lausanne [20]. Frauen ohne Anämie (Hb >117 g/l), aber mit ungeklärter Müdigkeit wurden doppelblind entweder mit 80 mg Eisen oder Placebo behandelt, der Ferritinwert war kein Einschlusskriterium. 85% der Probandinnen hatten Werte unter 50 µg/l, 51% unter 20 µg/l. Ausgeschlossen wurden Probandinnen mit anderen psychischen oder somatischen Erkrankungen, auch solche mit chronic fatigue syndrome. Primärer Endpunkt war die

Messung der Fatigue auf einer visuellen Analogskala von 1–10.

Nach einem Monat Therapie ergab sich bei 136 ausgewerteten Probandinnen in der Eisengruppe eine Abnahme der Fatigue von 6,4 auf 4,5 (29%), in der Placebogruppe von 6,5 auf 5,6 Punkte (13%) mit guter Signifikanz. Der Score für Ängstlichkeit verhielt sich ähnlich, die Änderung des Depressionsscores war nicht signifikant verschieden in beiden Gruppen. Die Subgruppenanalyse ergab, dass die Unterschiede nur für Frauen mit einem Ferritin <50 µg/l zuträfen. Diese Studie ist übrigens die einzige, die den Ferritinbereich von 20 bis 50 µg/l erfasst.

Das Leitsymptom Müdigkeit erfordert natürlich auch den Ausschluss anderer Krankheiten wie Hypo- und Hyperthyreose, NNR-Insuffizienz, Diabetes mellitus, Hyperparathyreoidismus, chronische Hepatitis, Multiple Sklerose, endogene Depression – um nur die wichtigsten zu nennen.

### Abklärung des Eisenmangels ohne Anämie

#### Anamnese

Es gelten die gleichen Regeln wie bei manifester Eisenmangelanämie, und wir verweisen auf die Lehrbücher der Inneren Medizin und Hämatologie, vor allem für Listen der möglichen Blutungsquellen. Da der Eisenmangel oft multifaktoriell ist, sollen vier Faktoren systematisch erfragt werden:

1. Vermehrter Bedarf: Abschluss der Wachstumsphase? Durchgemachte und aktuelle Schwangerschaften, Geburten und Aborte? Dauer der Stillperioden?
2. Ernährungsgewohnheiten: Fleisch- und Fischkonsum? Früchte/Fruchtsäfte? Einnahme grosser Mengen von Hemmstoffen der Eisenresorption (Tee, Kaffee, pflanzliche Ballaststoffe, Kalzium)?
3. Gestörte Aufnahme: Gewichtsprobleme, Blähungen, Durchfälle, Nahrungsmittelunverträglichkeiten? Familienanamnese für Sprue oder Diabetes mellitus Typ 1? Magendarmoperationen, Einnahme von Antazida aller Klassen? Abklärung bezüglich *H. pylori*-Status.
4. Übermässige Eisenverluste: Episoden von protrahiertem Nasenbluten, Hämatemesis, Meläna, Makrohämaturie oder Hämoptoe? Ulkus- und Refluxanamnese. Ausdauersport, Spitzensport. Blutspenden. Menarche, Menstruationsdauer/intensität, Antikonception (Pille oder Spirale)?

Neuere Arbeiten zeigen, dass eine Besiedelung mit *Helicobacter pylori* auch ohne Ulkus und manifeste Gastritis zu einem auf orale Eisentherapie refraktären Eisenmangel führen kann. Die Mechanismen sind noch nicht definitiv geklärt [21].

Die autoimmune atrophische Gastritis mit Hypazidität sowie sämtliche Antazida, vor allem die Protonenpumpeninhibitoren, behindern die Eisenaufnahme, führen allein aber selten zu manifestem Eisenmangel. Auch die Inzidenz der Sprue sollte nicht unterschätzt werden. Sie beträgt in mehreren Studien um 5% aller Patienten mit unklarer oder therapierefraktärer Eisenmangelanämie. Bei postmenopausalen Frauen und Männern >40 Jahren ist eine endoskopische gastrointestinale Abklärung zwingend, sonst nur bei zusätzlichen Verdachtsmomenten.

Neben eisenarmer Ernährung steht menstrueller Blutverlust bei EoA-Patientinnen im Alltag weit im Vordergrund. Dieser ist notorisch schwierig zu beurteilen. Volumina über 80 ml gelten als Menorrhagie. Die folgenden Punkte können als Indizien für ungewöhnlich starke Periodenblutungen gewertet werden [22]:

- Tampons alleine ungenügend,
- mehr als 12 Binden / Periode (oder mehr als 4/Tag),
- Abgang von grossen Gerinnseln (>2 cm) oder Persistenz von Gerinnseln am 2. Tag,
- Dauer mehr als sieben Tage.

Nichtgestagenhaltige Spiralen erhöhen, orale Antikonceptiva verringern den Blutverlust.

#### Labor

Die hämatologischen und serumchemischen Parameter zur genaueren Charakterisierung einer Eisenmangelsituation werden in einem separaten Artikel beschrieben. Fast alle der erwähnten Studien stellen lediglich auf den Ferritinwert und das Hb ab. Zur Beurteilung der Eisenspeicher ist Ferritin am besten gegen den Standard der Eisenfärbung im Knochenmark validiert. Werte unter 15 µg/l sind hochspezifisch für leere Speicher, im Bereich 15–30 µg/l sind die Reserven leer oder knapp, zwischen 30 und 50 µg/l sind die Daten uneinheitlicher, ab 50 µg/l bestehen genügende Reserven. Ref. [23] gibt einen Überblick über die anderen gängigen Parameter.

Da Ferritin auch ein Akutphase-Protein ist, dessen Konzentration bei Entzündungsreaktionen und Leberparenchymschädigung ansteigt, sollten immer parallel mindestens ein CRP-Wert und die ALAT bestimmt werden. Ist einer dieser Werte erhöht, so kann der Ferritinwert nicht als repräsentativ für die Eisenspeicher angesehen werden, er ist relativ zu hoch. Diese Konstellation verlangt nach einer Klärung der Ursache vor einer allfälligen Eisentherapie.

### Therapie

#### Ernährungsumstellung

Es ist möglich, die Eisenreserven durch alleinige Ernährungsberatung und -umstellung zu äufnen, allerdings ist viel Geduld notwendig, und die kontinuierlichen Verluste dürfen nicht allzu gross



sein. Neben vermehrten Fisch- und Fleischgerichten, Fruchtsäften und Obst ist Reduktion der Inhibitoren der Eisenresorption angezeigt: Tee, Kaffee, pflanzliche Ballaststoffe, Milchprodukte und andere kalzium- und phosphatreiche Nahrungsmittel sollen nicht gleichzeitig mit den eisenhaltigen Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Gusseisernes Kochgeschirr ersetzt Aluminiumpfannen (besonders wirksam bei säurehaltigen Gerichten). Für Patientinnen mit Vorbehalten gegen Tabletten oder Infusionen ist dieser Ansatz eine Option. Ref. [24] gibt Detailhinweise über das Vorgehen.

### Orale Eisentherapie

Bei isoliertem Eisenmangel ohne Begleiterkrankung ist die intestinale Eisenresorption maximal stimuliert, anstelle der üblichen 10% können 20% bis 40% des zugeführten Eisens aufgenommen werden. Die orale Eisentherapie ist günstig und sicher und somit immer noch Standard der Substitutionstherapie. Der Wirkungseintritt ist zwar gegenüber parenteraler Eisentherapie verzögert, in einer Situation von EoA – in aller Regel kein medizinischer Notfall – ist er aber schnell genug. Eine optimale Resorption erfolgt bei nüchternem Magen eine Stunde vor den Hauptmahlzeiten. Zweiwertiges Eisen wird besser resorbiert als dreiwertiges, da es nicht zuvor noch reduziert werden muss. Dafür ist es schlechter verträglich. Eine hohe Protonenkonzentration verbessert die Aufnahme. Von Vorteil ist die Gegenwart von Substanzen, welche die Löslichkeit fördern wie Ascorbinsäure und tierische Eiweisse.


Die schlechte gastrointestinale Verträglichkeit (Blähungen, Schmerzen, Obstipation) wird als Argument gegen den Einsatz von Eisentabletten angegeben. Im klinischen Alltag ist mit einer Nebenwirkungsrate von ca. 20% zu rechnen, in den in Tabelle 2 aufgeführten Studien lag die Abbruchquote wegen Nebenwirkungen im Schnitt bei 5%, sie war meist in der Placebogruppe nur minim gering. A priori sollte also nie auf einen oralen Therapieversuch verzichtet werden. Eine einschleichende Dosierung mit 80–100 mg in der ersten Woche, dann erst Erhöhung auf die volle Dosis von 200 mg wird empfohlen. Bei Unverträglichkeit kann auf ein anderes Präparat gewechselt werden, allenfalls mit dreiwertigem Eisen, oder es wird mit den Mahlzeiten eingenommen. Unter oraler Eisentherapie kann das Ferritin als Verlaufsparemeter jederzeit gemessen werden. Ein Anstieg um 10 µg/l entspricht einer Zunahme des Speichereisens um ca. 100 mg.

Ein fehlender Anstieg des Hämoglobins (oder Ferritins bei EoA) trotz mehrwöchiger oraler Therapie muss eine Reevaluation auslösen: Unterschätzte persistierende Verluste? Eisenbindende Nahrungsbestandteile? Medikamentöse Interferenz? Sprue? *H. pylori* – Besiedelung? Autoimmungastritis? Compliance?

### Intravenöse Eisentherapie

Die Erinnerung an die schweren Zwischenfälle nach parenteraler Gabe von hochmolekularem Eisendextran wirkt bei der älteren Ärztegengeneration bis heute nach. Die neuen, in der Schweiz verfügbaren Präparate haben bei korrekter Anwendung sehr selten – aber nicht nie! – ernsthafte Nebenwirkungen. Eine klare Indikation bleibt also zwingend. Bei EoA ist die Indikation bei dokumentierter Unverträglichkeit, bei Malabsorption oder nicht beeinflussbarer Malcompliance gegeben. Da kein Hb-Eisen ersetzt werden muss, werden zum Auffüllen der Speicher 500–1000 mg benötigt, diese können fraktioniert in Dosen von 200 mg (Fe-Saccharose) oder bei Fe-Carboxymaltose auch in 1–2 Einzeldosen appliziert werden. Eine Kontrolle des Ferritinspiegels ist erst nach 8–12 Wochen sinnvoll, da in den ersten Wochen nach i.v.-Gabe ein vorübergehender starker Anstieg des Serumferritins erfolgt, welcher nicht mit der Menge des Speichereisens korreliert. Weitere Gaben richten sich nach den geschätzten Verlusten (100 ml Blut mit einem Hk von 0,35 enthalten 35 mg Eisen) oder besser nach dem Ferritinwert.

Für Eisengaben bei Ferritinwerten >50 µg/l gibt es keine rationale Evidenz. Angesichts der Tatsache, dass bei dem metabolischen Syndrom mit Insulinresistenz regelmässig auch ohne Hämochromatosekonstellation erhöhte Ferritinwerte gemessen werden, ist Vorsicht geboten [25]. Die Ferritinwerte entstehen hier vor allem durch die Leberentzündung und nur zum kleineren Teil durch vermehrtes Eisen; durch Aderlässe kann jedoch bei jedem Ferritinwert die Insulinresistenz deutlich verbessert werden [26–28]. Es ist durchaus denkbar, dass das um 10 Jahre verspätete Auftreten der Arteriosklerose bei Frauen zum Teil auf deren knappen Eisenspeichern beruht. Auch in Hinblick auf die negativen Daten der hochdosierten Vitaminsubstitution auf die Langzeitmortalität sollte man vorsichtig sein und bei sonst Gesunden nicht sensible körpereigene Regulationsmechanismen überspielen.

Völlig anders sieht die Situation bei Erkrankungen mit funktionellem Eisenmangel aus: Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Tumorerleiden, entzündlich-rheumatischer Erkrankung und möglicherweise auch schwerer Herzinsuffizienz mit Anämie [29]. Bei diesen Patienten ist bei normalem oder hohem Serumferritin genügend Speichereisen vorhanden, dieses steht aber für die Hämoese nicht oder nur unzureichend zur Verfügung. Die zugrundeliegenden Mechanismen werden in einem folgenden Artikel dargelegt. Bei dieser Konstellation ist die orale Eisentherapie wirkungslos, parenterales Eisen wirkt häufig gut und kann Transfusionen sparen [30]. Es handelt sich durchwegs um Erkrankungen, bei denen allfällige metabolische Spätfolgen gegenüber der akuten Verbesserung der Lebensqualität in den Hintergrund treten (Tab. 3 .

**Tabelle 3. Etablierte und in Prüfung befindliche Indikationen für eine parenterale Eisentherapie.****a) Reiner Eisenmangel**

- Störungen der Eisenresorption (z.B. Sprue, ausgedehnte Magen- oder Dünndarmresektionen, bariatrische Eingriffe)
- Eisenverluste, die mit peroraler Therapie quantitativ nicht ausgeglichen werden können (z.B. schwere Menorrhagien, rez. GI-Blutungen bei M. Osler)
- Schwere peripartale oder postoperative Blutungsanämie
- Blutungsanämie bei Zeugen Jehovas
- Unverträglichkeit der peroralen Therapie oder unbeeinflussbare Malcompliance

**b) Kombination Eisenmangel mit Zusatzfaktor oder funktioneller Eisenmangel**

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Rheumatoide Arthritis
- Niereninsuffizienz (mit oder ohne Dialysepflichtigkeit), vor allem unter Erythropoetin-Therapie
- Tumoranämie mit Eisenmangel
- (?) Schwere Herzinsuffizienz mit begleitender Anämie

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass EoA eine klinische Realität ist, die Datenlage für muskuläre Leistungsfähigkeit ist solide, für Kognition und Fatigue leider nur auf wenigen Arbeiten beruhend. Patientinnen mit Beschwerden sollten eine Therapie erhalten. Angesichts der überwiegend subjektiven Beschwerden und des grossen Placeboeffekts sind noch einige sauber randomisierte und geblindete Studien notwendig, wie bereits Beutler vor fast 50 Jahren festgestellt hat [2].

**Empfohlene Literatur**

- Streuli R. Ferrum bonum et laudabile (lucrosumque). Schweiz Med Forum. 2008;8:563.
- Beutler E, Larsh SE, Gurney CW. Iron therapy in chronically fatigued nonanemic women: a double-blind study. Ann Intern Med. 1960;52:378-94.
- McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. Am J Clin Nutr. 2007;85:931-45.
- Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. Movement disorders 2007;22:S440-S448.
- Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. J Am Acad Dermatol. 2006;54:824-44.
- Duport N, Preziosi P, Boutron-Ruault M-C, Bertrais S, Galan P, Favier A, et al. Consequences of iron depletion on health in menstruating women. Eur J Clin Nutr. 2003;57:1169-75.
- Verdon F, Burnand B, Fallab Stubi C-L, Bonard C, Graff M, Michaud A et al. Iron supplementation for unexplained fa-

- tigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. BMJ. 2003;326:1124-6.
- Heath AM, Skeaff CM, O'Brien SM, Williams SM, Gibson RS. Can dietary treatment of non-anemic iron deficiency improve iron status? J Am Coll Nutr. 2001;20:477-84.
- Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. Am J Gastroenterol. 2007;102:1251-8.
- Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. Am J Hematol. 2008;83:580-8.

**Korrespondenz:**

Dr. Ferdinand Martius  
Leitender Arzt / Chefarzt-Stv.  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital  
CH-4101 Bruderholz  
[ferdinand.martius@ksbh.ch](mailto:ferdinand.martius@ksbh.ch)

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

# Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen?

## Nichthämatologische Auswirkungen des Eisenmangels: Welche sind belegt, wann kommen sie zum Tragen?

Ferdinand Martius

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, Bruderholz

### Literatur

- 1 Streuli R. Ferrum bonum et laudabile (lucrosumque). *Schweiz Med Forum*. 2008;8:563.
- 2 Beutler E, Larsh SE, Gurney CW. Iron therapy in chronically fatigued nonanemic women: a double-blind study. *Ann Intern Med*. 1960;52:378–94.
- 3 Looker AC, Cogswell ML, Gunter MT. Iron deficiency – United States, 1999–2000. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:897–99.
- 4 Galan P, Yoon HC, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B, et al. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:383–8.
- 5 Finch CA, Miller LR, Inamdar AR, Person K, Seiler K, Mackler B. Iron deficiency in the rat. Physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. *J Clin Invest*. 1976;58:447–53.
- 6 Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:734–42.
- 7 Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:437–43.
- 8 Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:441–8.
- 9 Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:30–9.
- 10 Friedmann B, Weller E, Mairbäurl H, Bärtsch P. Effects of iron repletion on blood volume and performance capacity in young athletes. *Med Sci Sports and Exerc*. 2001;33:741–6.
- 11 Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*. 1996;348:992–6.
- 12 Murray-Kolb L, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:778–87.
- 13 McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:931–45.
- 14 Berger K, von Eckardstein A, Trenkwalder C, Rothdach A, Junker R, Weiland SK. Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population – the MEMO-Study. *J Neurol*. 2002;249:1195–9.
- 15 Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Movement disorders* 2007;22:S440–S448.
- 16 Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:824–44.
- 17 Martines-Torres C, Cubeddu L, Dillmann E, Brengelmann GL, Leets I, Layrissé M, et al. Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subjects. *Am J Physiol*. 1984;246:R380–R383.
- 18 Wander K, Shell-Duncan B, McDade TW. Evaluation of iron deficiency as a nutritional adaptation to infectious disease: an evolutionary medicine perspective. *Am J Hum Biol*. 2008; Oct 23 [pub ahead of print].
- 19 Dupont N, Preziosi P, Boutron-Ruault M-C, Bertrais S, Galan P, Favier A, et al. Consequences of iron depletion on health in menstruating women. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:1169–75.
- 20 Verdon F, Burnand B, Fallab Stubi C-L, Bonard C, Graff M, Michaud A et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2003;326:1124–6.
- 21 Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, Lahad A. Role of autoimmune gastritis, helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005;90:585–95.
- 22 Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia in Wintrobe's Clinical Hematology. Williams & Wilkins, 1999, p.987.
- 23 Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clinical Chemistry*. 2002;48:1066–76.
- 24 Heath AM, Skeaff CM, O'Brien SM, Williams SM, Gibson RS. Can dietary treatment of non-anemic iron deficiency improve iron status? *J Am Coll Nutr*. 2001;20:477–84.
- 25 Jehn M, Clark J, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004;27:2422–8.
- 26 Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1251–8.
- 27 Facchini F, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122:931–9.
- 28 Hua NW, Stoohs RA, Facchini FS. Low iron status and enhanced insulin sensitivity in lacto-ovo vegetarians. *Brit J Nutr*. 2001;86:515–9.
- 29 Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, Chapman C. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1225–7.
- 30 Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol*. 2008;83:580–8.