



Eisenmangel bei Patienten mit chronischen Krankheiten

Der Eisenmangel ist weltweit die häufigste Ernährungsstörung. Die wichtigsten Ursachen sind Blutverlust, unzureichende Nahrung mit verminderter Eisenzufuhr sowie ein verringerter Eisenstoffwechsel durch entzündliche Zustände. Eine Gruppe deutscher und niederländischer Forscher stellte dazu ein Review vor.

Eisenmangel wird häufig bei Patienten mit chronischen Krankheiten, z. B. Herzinsuffizienz, chronische Nierenkrankheiten, entzündliche Darmkrankheiten und Krebs, beobachtet und mit schlechten klinischen Ergebnissen verbunden. Dazu gehören eine geringere Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie der erhöhte Aufenthalt im Krankenhaus und die Mortalität. Eisenmangel kann chronische Erkrankungen verschlimmern, z. B. haben Patienten mit Herzinsuffizienz und Eisenmangel mehr Symptome und schlechtere Ergebnisse, Patienten mit chronischen Nierenkrankheiten plus Eisenmangel erreichen häufiger das Endstadium. Oftmals wird der Eisenmangel jedoch übersehen, da die häufigsten Symptome, z. B. Müdigkeit, Kopfschmerzen, Haarausfall, Schlaflosigkeit, unspezifisch und oft schwer von den Symptomen der Grunderkrankung zu unterscheiden sind. Weiter sind der Eisenmangel und eine (Eisenmangel-)Anämie nicht notwendigerweise miteinander verbunden, beide können jeweils auch allein auftreten. Ein Screening der Hämoglobin-Konzentration und Erythrozyten-Indizes reicht daher nicht aus, um den Eisenmangel angemessen zu diagnostizieren. Hinzu kommen uneinheitliche Definitionen für den Eisenmangel. Für die genaue Identifizierung wären einheitliche Diagnosen nötig, die auf der spezifischen pathophysiologischen Rolle von Eisen, unabhängig von der Anämie, beruht.

Bei entzündlichen Erkrankungen ist die Verfügbarkeit von Eisen eingeschränkt. Das schließt die verminderte Bioverfügbarkeit durch eine herunterregulierte intestinale Absorption, den Transfer aus Eisenspeichern und die Verwertung im Knochenmark ein. Der Mechanismus des reduzierten Eisenstoffwechsels ist komplex und nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass das Peptid Hepcidin bei entzündlichen Krankheiten eine Schlüsselrolle bei der Regulierung der Eisenaufnahme und -verteilung hat. Studien untersuchten die Prozesse des Eisenmangels bei Entzündungen und zeigten, dass er durch proinflammatorische Zytokine (IL-6, IL-1, TNF- α) ausgelöst wird. Durch sie aktivierte Signalwege führen zur abgeschwächten Reaktion auf Erythropoietin, zur Apoptose erythroider Vorläuferzellen und zur durch Hepcidin vermittelten Malabsorption sowie zum Abfangen von Eisen im retikuloendothelialen System. Hepcidin wird vorwiegend in der Leber durch Aktivierung von Zytokinen wie IL-6 exprimiert. Es reguliert den Eisenhaus-

halt, indem es an Ferroportin (zelluläres Eisenexportprotein) bindet und dessen Internalisierung induziert. Ferroportin-Kanäle befinden sich an den basolateralen Membranen von Enterozyten, Hepatozyten und Makrophagen, erhöhte Hepcidin-Spiegel hemmen den Eisentransport. Daher kann Hepcidin als zentraler Gatekeeper betrachtet werden, der durch entzündliche Zustände ausgelöst wird und besonders bei chronischen Krankheiten zum Eisenmangel beiträgt.

Zur Definition und Diagnose des Eisenmangels

Das Verständnis der Pathophysiologie des Eisenmangels ist für die korrekte Bestimmung des Eisenstatus und die anschließende Diagnose wesentlich. Veränderungen in der Eisenverfügbarkeit können als „absoluter“ oder „funktioneller“ Eisenmangel beschrieben werden. Das verringerte gespeicherte Eisen im Monozyten-Makrophagen-System, einschließlich Knochenmark, Leber und Milz, wird als absoluter Eisenmangel bezeichnet. Es ist durch den geringen Gehalt an Speichereisen gekennzeichnet, der zu niedrigem Serum-Ferritin und verminderter Sättigung des Eisen-Transportproteins Transferrin führt (TSAT). Der funktionelle Eisenmangel wird durch normale Eisenspeicher beschrieben, aber Eisen kann durch internalisierte Ferroportin-Kanäle (durch Hepcidin) nicht ausreichend freigesetzt werden und verfügbar sein. Da Ferritin ein Akute-Phase-Protein ist, kann es sogar erhöht sein, während TSAT weniger von entzündlichen Effekten betroffen sein kann. Die geringe Eisenverfügbarkeit führt zu niedrigen TSAT-Werten. Entzündliche Prozesse sind nicht statisch, ihr Ausmaß und die Auswirkungen von chronischen Entzündungen hängen von in- und externen pathogenen Faktoren ab.

Das führt zu erheblichen Veränderungen des Entzündungsstatus und der Krankheitsaktivität, was wiederum eine veränderte Eisenverfügbarkeit zur Folge hat. Daher sollte die Definition des Eisenmangels den Eisenbedarf im Zusammenhang mit der Eisenverfügbarkeit widerspiegeln. Wichtig ist auch, den Eisenmangel klar von der Eisenmangel-Anämie abzugrenzen. Beide weisen unterschiedliche Merkmale mit individuellen Symptom-, Diagnose- und Behandlungs-Profilen auf. Als Goldstandard für die Diagnose gilt die Bestimmung des Eisengehalts im Knochenmark, dies ist jedoch in der klinischen Routinepraxis

nicht durchführbar. Daher werden verschiedene nicht-invasive biochemische Marker zur Bestimmung des Eisenmangels eingesetzt. Für die Werte von Serum-Eisen, Transferrinsättigung (TSAT, Auskunft über Eisenverfügbarkeit), Serum-Ferritin (Marker für Eisenspeicher), löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) und sTfR-Ferritin-Index werden verschiedene Kriterien vorgestellt: z. B. für Messungen, Aussagekraft einzelner Werte, häufigere Schwankungen, Einflüsse von Nahrungsaufnahmen, Entzündungen, Krankheiten, Alter, Beurteilung „falsch niedriger“ Werte sowie empfehlenswerte Kombinationen von Eisenwerten und Beurteilungen.

Trotz des fehlenden allgemeinen Konsens über die Eisenmangel-Definition und Therapie lässt sich bei den hier untersuchten Indikationen ein Trend beobachten: Serum-Ferritin und TSAT sind die am häufigsten und in allen Leitlinien hervorgehobenen Parameter zur Definition von Eisenmangel und zur Festlegung der Therapie. Die häufigsten Schwellenwerte für die Diagnose sind TSAT von $< 20\%$ und Serum-Ferritin von $< 100\text{-}300\ \mu\text{g/L}$. Beide Werte können jedoch bei entzündlichen Zuständen variieren. Studien zeigten, dass der TSAT-Wert weniger beeinflusst wird und vor allem bei Entzündungen genauer und zuverlässiger sein könnte als Serum-Ferritin. Ein niedriger Eisenstatus und vor allem ein niedriger TSAT-Wert wurde bei allen chronischen Krankheiten mit einem schlechten Ergebnis verbunden. Die routinemäßige Überwachung des Eisenstatus ist bei diesen Patienten ratsam, um einen Eisenmangel frühzeitig zu erkennen.

Eisenmangel bei verschiedenen chronischen Krankheiten

Viele Patienten mit Herzinsuffizienz leiden an Eisenmangel, dessen Ätiologie multifaktoriell ist. Dazu gehören u. a. die gestörte intestinale Absorption, gastrointestinale Blutungen (z. B. bei Aspirin-Einnahme), Urämie (z. B. chronische Nierenerkrankungen), chronische, niedriggradige Entzündungen oder Hemmung der Erythropoietin-Synthese. Die Prävalenz des Eisenmangels liegt zwischen 33% und 74% , abhängig von klinischen Studien-Merkmalen und verwendeten Eisenmangel-Definitionen. In einer Kohorte von 1.506 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde eine Eisenmangel-Prävalenz von 50% festgestellt, definiert durch Serum-Ferritin $< 100\ \mu\text{g/L}$ oder Serum-Ferritin $100\text{-}299\ \mu\text{g/L}$ mit $\text{TSAT} < 20\%$, eine Definition, die später Experten in ein Konsens-Dokument aufnahmen. Die Empfehlungen werden durch erhebliche, klinische Auswirkungen des Eisenmangels bei der Herzinsuffizienz unterstrichen, unabhängig von der Ejektionsfraktion oder Schwere der Erkrankung. Eisenmangel als medizinischer Zustand, der von der Eisenmangel-Anämie abgekoppelt ist, wurde in vielen Studien bei Herzinsuffizienz nachgewiesen und beeinflusst das Ergebnis, unabhängig von der Anämie.

Dazu gehören ein schlechterer Gesundheitszustand, höhere Morbidität und Mortalität. In einigen Studien wurden negative Ergebnisse direkt mit niedrigen TSAT-Werten verbunden, unabhängig von Ferritin. Ein andauernder Eisenmangel mit $\text{TSAT} < 20\%$ war z. B. bei Herzinsuffizienz-Patienten sowohl

zu Beginn als auch nach sechs Monaten mit einer höheren Sterblichkeit verbunden im Vergleich zu Patienten ohne Eisenmangel, und dies übertraf den Eisenmangel auf Grundlage der Serum-Ferritinwerte.

Daher kann TSAT als Marker für die Prognose bei Herzinsuffizienz-Patienten verwendet werden. Die besten klinischen Ergebnisse sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einem gesunden Eisenstatus ($\text{TSAT} > 20\%$ und Ferritin $> 100\ \mu\text{g/L}$) zu beobachten. Eisenmangel wurde allgemein bei Ferritin $< 100\ \mu\text{g/L}$ oder $100\text{-}300\ \mu\text{g/L}$ plus $\text{TSAT} < 20\%$ diagnostiziert. Der Nutzen der Eisenmangel-Therapie ist bei Herzinsuffizienz ein unabhängiges therapeutisches Ziel. Klinische Nachweise zeigen, dass seine Therapie (iv-Eisen) sich positiv auf die Ergebnisse auswirkt. Das betraf die NYHA-Klassifikation, die Distanz im 6-Minuten-Gehtest, die Lebensqualität, die Rate wiederholter Krankenhaus-Aufenthalte und die Mortalität.

Eisenmangel ist auch bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (CKD) häufig. Mehrere Faktoren, verminderte Eisenabsorption, Blutverlust, chronische Entzündungen, Hyperparathyreoidismus, Medikamente (z. B. ACE-I, ARB, Aspirin) und Erythropoietinmangel/Unempfindlichkeit gegenüber Erythropoietin, können hier die Entwicklung von Eisenmangel und -Anämie verursachen. Durch verschiedene Studiendesigns und Eisenmangel-Definitionen liegt die Prävalenz zwischen 24% und 85% , auch abhängig vom Krankheitsstadium. Bei CKD ist der Eisenmangel häufig mit negativen klinischen Auswirkungen verbunden. Es ist zu beachten, dass die Diagnose und Therapie des Eisenmangels ohne Anämie bei CKD bisher nicht gut untersucht ist. Unabhängig vom Eisenmangel mit oder ohne Anämie zeigen Studien eine Korrelation zwischen einem niedrigen Eisenstatus (Messung mit Serum-Eisen und/oder Serum-Ferritin und/oder TSAT) und klinischen Ergebnissen bei Patienten ohne Dialyse. Bei funktionellem Eisenmangel/Anämie wiesen hohe Ferritinwerte von $> 100\text{-}500$ oder $109\text{-}2783\ \mu\text{g/L}$ auf ein höheres Risiko für Mortalität und kardiovaskuläre Krankenhausaufenthalte hin.

Im Gegensatz dazu waren niedrige TSAT-Werte unabhängig von der absoluten oder funktionellen Eisenmangel/Anämie signifikant mit einem höheren Mortalitäts-Risiko verbunden. In einer Analyse von ca. 2500 CKD-Patienten (ohne Dialyse) wurde eine signifikant geringere Lebensqualität bei Eisenmangel (gemessen durch niedriges TSAT) nach Anpassung für den Hb-Wert festgestellt. In weiteren Studien wurde TSAT als Marker für den Eisenstoffwechsel untersucht, da es auch die Hb-Werte von Dialysepatienten verändert. TSAT könnte ein geeigneter Marker für die Therapie mit Eisenergänzungen sein, um klinische Verbesserungen zu erzielen. Der schlechtere Ausgang von Eisenmangel bei CKD spiegelt die große Bedeutung seiner Diagnose und Therapie wider. Dies belegt eine Studie mit Hämodialyse-Patienten. Die besten Überlebensraten zeigten sich bei normalen bis erhöhten Eisenwerten ($\text{Hb} > 12\ \text{g/dL}$, $\text{TSAT} > 25\%$, Serumferritin $> 600\ \mu\text{g/L}$).

Eisenmangel wird bei entzündlichen Darmkrankheiten vor allem durch chronische Entzündungen und eine gestörte gastrointestinale Eisenabsorption sowie durch Darmresektion und Blutungen verursacht. Die Prävalenz ist bei diesen Krankheiten nicht genau bekannt und am stärksten variabel. Sie reicht von 36 bis 90 % oder sogar von 13 bis 90 %, je nach der ausgewerteten Literatur. In einem Review zeigten sich Vorkommen von ca. 45 % bei entzündlichen Darmkrankheiten, was vermutlich auf die Auswahl einheitlicher Eisenmangel-Schwellenwerte in einigen Studien zurückzuführen war (definiert als Serum-Ferritin < 30 µg/L oder < 100 µg/L — wenn CRP > 5 mg/L oder > 10 mg/L — und TSAT < 16 % oder < 20 %). Die routinemäßige Überwachung von Serum-Ferritin und TSAT wird zur Erkennung und Therapie des Eisenmangels empfohlen.

Die Diagnose kann bei einer ruhenden entzündlichen Darmkrankung durch einen Serum-Ferritinspiegel < 30 µg/L und bei aktiver Phase durch Serum-Ferritin < 100 µg/L oder TSAT < 20 % gestellt werden. Im Fall eines erhöhten Ferritinspiegels von 100-300 µg/L sollte TSAT mit einem Cut-off-Wert von < 20% als zusätzlicher Parameter zur Bestätigung des Eisenmangels einbezogen werden. Klinische Daten über den Eisenmangel ohne Anämie sind in der Gastroenterologie noch selten. In einer Studie wurde eine Beziehung zwischen der Therapie des Eisenmangels und der verbesserten Lebensqualität von Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten festgestellt. Bei nicht anämischen Patienten mit Eisenmangel führte (intravenöses) Eisen zum signifikanten Anstieg des Hb-Wertes, des Serum-Eisens, des Serum-Ferritins und der TSAT-Werte, was zur besseren Lebensqualität führte.

Eisenmangel ist eine häufige Begleiterkrankung bei Krebs-Patienten. Eisen spielt eine wesentliche Rolle im Zellstoffwechsel und in der -homöostase, die durch Krebs und seine Therapie stark beeinträchtigt werden. Die Ursachen des Eisenmangels bei Krebs hängen von der Art, Lokalisation und Ausdehnung des Tumors sowie von der Therapie ab. Bei onkologischen Patienten wurde in einer Studie eine Eisenmangel-Prävalenz von 42,6 % festgestellt, definiert als TSAT < 20 %. Der Eisenmangel war häufiger als die Eisenmangel-Anämie mit einer Prävalenz von 33,0 % (Hb ≤ 12 g/dL). Die meisten Eisenmangel-Patienten zeigten einen funktionellen Eisenmangel (82 %; TSAT < 20 %, Serum—Ferritin ≥ 30 µg/L), während 18 % einen absoluten Eisenmangel aufwiesen. Die höchste Prävalenz gab es bei Pankreaskrebs (63,2 %), Darmkrebs (51,9 %) und Lungenkrebs (50,7 %). Eine prospektive Kohortenstudie zeigte, dass nur ein Drittel der Krebspatienten vor einer Anämie-Therapie auf Eisenparameter untersucht wurden.

Es scheint, dass die Eisenmangel-Diagnose nicht zur Routine in der Onkologie gehört, obwohl sowohl die Anämie als auch der Eisenmangel mit dem Tumorstadium und dem Krankheits-Status korrelieren und die Lebensqualität erheblich beeinflussen. Weiter wurde ein signifikanter Zu-

sammenhang zwischen dem Eisenmangel (definiert als Serum-Ferritin < 30 µg/L und TSAT < 15 % oder funktionellem Eisenmangel mit Serum-Ferritin < 800 µg/L und TSAT < 20 %) und dem Tumorsprechen beobachtet. Das Erkennen eines Eisenmangels bei krebserkrankter Anämie (sTfR/log-Ferritin-Index) zeigte im Vergleich zur Nicht-Anämie negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und das Überleben. Insgesamt zeigten Krebspatienten mit Anämie ein schlechteres Ergebnis als Patienten ohne Anämie. Das hängt mit dem fortschreitenden Krankheitsstadium und der Tatsache zusammen, dass die Anämie ein limitierender Faktor für die Krebstherapie sein kann.

Anämische Krebspatienten hatten ein höheres Risiko für Dosis-Reduzierungen und Chemotherapie-Abbruch, eine schlechtere Prognose und kürzere Gesamt-Überlebenszeit. In experimentellen Studien wurde eine antitumoröse Wirkung durch die Makrophagen-Modulation mit Eisen-Nanopartikeln entdeckt, was die Bedeutung von Eisen im Tumorstoffwechsel zeigt. Daher kann der Eisenstatus Aufschluss über das medizinische Ergebnis geben, was die Überwachung und Therapie von Eisen-Parametern unerlässlich macht. Klinische Belege deuten darauf hin, dass die Therapie des Eisenmangels mit intravenösem Eisen (mit/ohne ESAs) im Gegensatz zu oralem Eisen die Gesamtergebnisse verbesserte, ohne das Infektionsrisiko oder die kardiovaskuläre Morbidität bei onkologischen Patienten zu erhöhen. Das galt bei Chemotherapie-induzierter Anämie, aber auch bei Patienten, die mit kolorektaler Chirurgie behandelt wurden. Bei ihnen verringerte sich der Bedarf an Bluttransfusionen und der Krankenhausaufenthalt, außerdem verbesserte sich auch die Lebensqualität. Schließlich könnte der Eisenmangel auch ein Marker für die Krebserkennung sein. So zeigte eine Kohortenstudie, dass Männer und postmenopausale Frauen mit Eisenmangel, definiert als TSAT < 15 %, ein fünffach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Magen-Darm-Krebs hatten. Besonders Serum-Eisen und TSAT zeigten eine inverse Verbindung mit dem Risiko für Darmkrebs.

Die Forscher ziehen das Fazit: Der Eisenmangel bei chronischen Krankheiten ist eine multifaktorielle und komplexe Komorbidität, die durch die Kombination von Grunderkrankungen (inkl. Krankheitsstadien), Behandlungsmodalitäten und chronischen Entzündungen beeinflusst wird. Unterschiedliche Auslegungen oder Definitionen des Eisenmangels in Leitlinien und Studien führen zu verschiedenen diagnostischen Ansätzen und variablen Prävalenz-Daten. Dies könnte der Grund dafür sein, dass der Eisenmangel nicht völlig als eigenständiges Krankheitsbild anerkannt und häufig übersehen wird. Bei verschiedenen chronischen Krankheiten wurden erhebliche Unterschiede in der Definition und im Umgang mit Eisenmangel festgestellt. Für die Herzinsuffizienz liegen zahlreiche klinische Daten zur Prävalenz, zu Auswirkungen auf das Ergebnis und zur Therapie des Eisenmangels vor, besonders in Verbindung mit einem niedrigen TSAT-Wert von < 20 %.

Dagegen wird der Eisenmangel ohne Anämie z. B. bei chronischen Nierenkrankheiten, entzündlichen Darmkrankheiten und Krebs, häufig noch unterschätzt. Eine frühe Diagnose und Therapie ist wichtig, da reduzierte Eisenspiegel mit negativen klinischen Ergebnissen, z. B. höheres Risiko für Morbidität, Mortalität und geringerer Lebensqualität bei allen einbezogenen Indikationen, verbunden waren. Die Diagnose wird häufig mit durchschnittlichen TSAT-Schwellenwerten < 20 % und Serum-Ferritin < 100-300 µg/L gestellt, unabhängig von der Diagnose einer Anämie. Serum-Ferritin kann abhängig vom Entzündungs-Status variieren, daher

kann TSAT mit dem Grenzwert von < 20 % der erste Indikator für einen Eisenmangel sein, aber auch von prognostischem Wert bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, das gilt besonders bei der Herzinsuffizienz.

Quelle

How to diagnose iron deficiency in chronic disease: A review of current methods and potential marker for the outcome. In: European Journal of Medical Research, online 9.01.2023, doi: 10.1186/s40001-022-00922-6.

... und ein Hinweis von Prevent*Network*:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Iron Bisglycinat mit gut verträglichem Eisen 25 mg und Ferrasorb mit Folsäure/B12/B6/Vit C und Eisenbisglycinat 25 mg als Formel u.a. von Thorne Research).