



Günter Singbartl · Kai Singbartl *Hrsg.*

Transfusions- assoziierte Pharmakotherapie

Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie

Günter Singbartl
Kai Singbartl
(Hrsg.)

Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie

Mit 29 Abbildungen

 Springer

Herausgeber
Günter Singbartl
Soltau
Deutschland

Kai Singbartl
Department of Anesthesiology
Milton S. Hershey Medical Center
Hershey
USA

ISBN 978-3-662-47257-6
DOI 10.1007/978-3-662-47258-3

ISBN 978-3-662-47258-3 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über ► <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: (c) Thinkstock/Tomasz Gierygowski
Satz: Crest Premedia Solutions (P) Ltd., Pune, India

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer-Verlag ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Vorwort

Maßgebend für ein individuelles Transfusionskonzept sind die jeweiligen patienten- und operationsspezifischen Gegebenheiten, also die Berücksichtigung von individuellen Begleiterkrankungen und deren präoperative Optimierung/Stabilisierung, von Dauermedikation und deren prä-/perioperative Adaptierung sowie von individuellen operationsbedingten Besonderheiten, wie z. B. Art, Ausmaß und Dringlichkeit der Operation, verbleibendes Zeitintervall bis zum operativen Eingriff für evtl. notwendige Optimierungs-/Stabilisierungsmaßnahmen. Auch der Einsatz (Fremd-)Blut-sparender Alternativen, zu erwartender Blutverlust und insgesamt daraus resultierend der individuelle Transfusionsbedarf müssen bedacht werden. Alle diese Aspekte spiegeln sich in einem individuellen Ausmaß in einem individuellen patientenspezifischen Transfusionskonzept wider.

Im Idealfall, obgleich es der Normalfall sein sollte, ist bei einem transfusionsbedürftigen operativen Wahleingriff die frühzeitige, planmäßige transfusionsspezifische Vorbereitung plus Planung eines patientenspezifischen Transfusions-(Vermeidungs-)Konzeptes fester Bestandteil der anästhesiologischen und operativen Vorbereitung. Nicht selten aber bleibt ein solches Transfusionskonzept von nachgeordneter Bedeutung; zumeist aus Zeitgründen bis zur Operation. Zu leicht übersehen wird hierbei, dass es sich bei der Fremdbluttransfusion um die Transplantation eines flüssigen Organs handelt mit z. T. inhärenten immunologischen und potenziellen infektiösen Risiken. Mit Ausnahme der erythrozytären Alloantikörperbildung wird die Bedeutung sonstiger Transfusions-assoziiierter immunologischer Risiken für den klinischen »Outcome« nach wie vor kontrovers diskutiert. Gleiches gilt auch für die Bedeutung der Lagerungsdauer von Erythrozyten – der Lagerungsschaden ist unbestritten, dessen klinische Bedeutung für den Outcome derzeit noch in der Diskussion.

Unter Berücksichtigung bereits eingetretener und weiter zunehmender demographischer Veränderungen mit Rückgang der Gesamtbevölkerung, dem daraus resultierenden numerischen Rückgang der nachwachsenden Spenderpopulation bei gleichzeitig zu erwartendem erhöhtem Bedarf an Blutkomponenten infolge steigender Lebenserwartung kommt jedoch auch dem Aspekt einer »transfusionsassoziierten Pharmakotherapie« innerhalb eines individuellen Transfusionskonzeptes ggf. eine zunehmend größer werdende Bedeutung zu. Unabhängig davon, ob tatsächlich eine Knappheit an Blutkonserven/-produkten bevorsteht oder ob diese ggf. durch die zunehmend restriktivere Indikationsstellung zur Bluttransfusion zumindest z. T. kompensiert werden kann. Bei den bestehenden Unklarheiten hinsichtlich des fremden Organs »Blut« auf den klinischen Outcome, sollte eine transfusionsassoziierte Pharmakotherapie regelhafter Bestandteil in eine individuellen Transfusionskonzeptes sein.

Neben der frühzeitigen präoperativen Abklärung und Pharmakotherapie einer evtl. vorbestehenden Anämie ist auch eine pharmakologische Minimierung transfusionsbedürftiger operativer Blutverluste von Bedeutung und damit einhergehend die Vermeidung von Leistung und Organfunktionen einschränkenden niedrigen postoperativen Hb-/Hkt-Werten bzw. von vermeidbarer allogener Transfusion; zusätzlich zur etablierten Behandlung von hämostaseologischen Begleiterkrankungen sowie entsprechender präoperativer gerinnungshemmender Pharmakotherapie.

Erwartungsgemäß wird weder in der »Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) – Zweite Richtlinienanpas-

sung 2010« noch in den »Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2008 (4. Auflage 2008, zuletzt geändert Januar 2011)« auf darüber hinausgehende pharmakologische Interventionen im Detail eingegangen. Mit diesem Buch soll daher diese Lücke in der Konzipierung eines individuellen, an individuellen patienten- und operationsspezifischen Gegebenheiten orientierten Transfusionskonzeptes geschlossen und die transfusionsassoziierte Pharmakotherapie als integrativer Bestandteil eines individuellen Transfusionskonzeptes aufgezeigt werden.

»Praktisches Handeln aus wissenschaftlicher Erkenntnis« ist nicht nur eine medizinisch rationale und daher notwendige Vorgehensweise, sondern trägt auch wesentlich zur Optimierung beim Einsatz jedweder knapper Ressourcen bei. »Für viele Ärzte ist es unvorstellbar, dass zu der medizinischen Ethik auch eine ökonomische Ethik gehört.« (v. Eiff, 2000). »... ökonomisches Denken und Handeln ist ethisches Handeln, wenn es zu einer sparsamen Verwendung und weniger Verschwendung der knappen Ressourcen beiträgt. Nur bei Knappheit zeigt sich die wahre Ethik.« (v. d. Schulenburg, 1996). Diese Aussagen haben nicht nur Gültigkeit hinsichtlich der für das Gesundheitssystem makro-ökonomisch zur Verfügung stehenden Ressourcen, sondern gelten in diesem Kontext gleichermaßen auch betriebswirtschaftlich auf jeweiliger mikro-ökonomischer Klinikebene; in diesem Fall für Blutkomponenten und eine transfusionsassoziierte Pharmakotherapie. Eine Blutverlust mindernde und Blutkomponenten sparende transfusionsassoziierte Pharmakotherapie ist hierfür ein sinnvoller und effektiver Ansatz bzw. Baustein.

In einem Buch, dessen Beiträge von verschiedenen Autoren erstellt werden, lassen sich Überschneidungen sehr oft nicht vermeiden. Seitens der Herausgeber wurde diesbezüglich auf eine ‚Bereinigung‘ verzichtet, um für den interessierten Leser die einzelnen Beiträge auch unabhängig voneinander verständnisvoll lesen zu können.

In der Literatur werden z. T. in randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT), insbesondere aber in epidemiologischen Studien, beim Vergleich verschiedener Therapieverfahren sowie in Meta-Analysen deren numerische Ergebnisse mittels bestimmter statistischer Methoden analysiert und anhand entsprechender »termini technici« publiziert; diese sind ggf. dem Kliniker z. T. weniger geläufig. Anhand eines Glossars im Anhang soll der Umgang mit diesen Begriffen, den sie beschreibenden Ergebnissen sowie deren Interpretation erleichtert werden. Dem erfahrenen Kliniker mag es im Einzelfall durchaus noch einen »Aha-Effekt« vermitteln. Die hierzu zugrunde liegenden Literaturstellen sind am Ende jeder Begriffserklärung mit einem Kürzel versehen und finden sich im zugehörigen Literaturverzeichnis bzw. im entsprechenden Internet-Link. Ergänzt wird dieses Glossar durch die Zusammenstellung der in den verschiedenen Beiträgen verwendeten Abkürzungen im Frontteil des Buches.

Soltau, im Frühjahr 2015

Günter Singbartl

»Den Meinen an allen Orten, wo immer sie sein mögen.« (Heinrich Boll)

Für Christa,

Kai, Tim und Katja

Hershey, im Frühjahr 2015

Kai Singbartl

Für Karen,

Karlotta und Karolina

Inhaltsverzeichnis

1	Eisen	1
	<i>Peter Nielsen</i>	
1.1	Physiologie und Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels	2
1.2	Eisenmangel	8
1.3	Perioperative Eisensubstitution	17
1.4	Nebenwirkungen und Risiken einer Eisentherapie	25
	Literatur	28
2	Erythropoese stimulierende Pharmaka (ESP)	35
	<i>Thomas Frietsch</i>	
2.1	Erythropoetin und Physiologie der Erythropoese	36
2.2	Pharmakologie Erythropoese-stimulierender Pharmaka (ESP)	38
2.3	Klinische Anwendung Erythropoese-stimulierender Pharmaka (ESP)	44
	Literatur	66
3	Antifibrinolytika–Tranexamsäure und Aprotinin	71
	<i>Guenter Singbartl, Kai Singbartl, Hannes Todt, Ehrenfried Schindler, Klaus Martin, Peter Tassani-Prell</i>	
3.1	Einleitung	72
3.2	Pharmakologie	73
3.3	Tranexamsäure	83
3.4	Tranexamsäure in der Kardiochirurgie bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen	132
3.5	Tranexamsäure versus Aprotinin in der Kardiochirurgie	140
	Literatur	150
4	Fibrinogen (FI)	171
	<i>Dietmar Fries, Mirjam Bachler, Martin Hermann</i>	
4.1	Fibrinogen–Grundlagen	172
4.2	Fibrinogen in der akuten Blutung	175
4.3	Fibrinogen-Monitoring	179
4.4	Fibrinogenersatztherapie	180
4.5	Fibrinogen – ein Akutphaseprotein	181
	Literatur	182
5	Desmopressin	185
	<i>Jürgen Koscielny</i>	
5.1	Pharmakologie	186
5.2	Desmopressin in der physiologischen Gerinnung und Monitoring	188
5.3	Indikationen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen	189
5.4	Desmopressin bei Massivblutung	191
5.5	Desmopressin bei Medikation mit Thrombozytenfunktionshemmer u. a.	193
	Literatur	195

6	Rekombinanter Faktor VIIa	197
	<i>Bernd Pötzsch, Oliver Grottke</i>	
6.1	Zugelassene Indikationen	198
6.2	»Off-Label-Use« von rFVIIa	202
	Literatur	207

Serviceeteil

	Glossar	212
	Stichwortverzeichnis	217

Die Herausgeber



▣ Abb. 0.1 Günter Singbartl

Günter Singbartl

Facharztweiterbildung Anästhesiologie. Habilitation in Anästhesiologie und Intensivmedizin; apl. Professor an der Ruhr-Universität Bochum. Gesundheitsökonom (ebs) AIT - ENDO-Klinik Hamburg. Klinisch-wissenschaftlicher Schwerpunkte: u. a. Effektivität und Kostenanalysen sowie mathematische Modellanalysen zur Wirksamkeit der verschiedenen Verfahren der autologen Transfusion. Gutachter für verschiedene nationale und internationale Fachzeitschriften.



▣ Abb. 0.2 Kai Singbartl

Kai Singbartl

Facharztweiterbildung Anästhesiologie und spezielle anästhesiologische Intensivmedizin, WWU Münster. Habilitation für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Privat-Dozent WWU Münster 2005. European Diploma in Intensive Care (EDIC). Master of Public Health (MPH) 2011, University of Pittsburgh. Assistant & Associate Professor of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, PA, USA (2006 – 2012). 2012 – heute Donald E. Martin Professor of Anesthesia and Pain Medicine, Penn State College of Medicine, Hershey, PA, USA. Stellvertretender ärztlicher Leiter Intensivmedizin, Heart and Vascular Institute, Penn State College of Medicine, Hershey, PA USA. Fellow of the American College of Critical Care Medicine (FCCM).

Wissenschaftliche Tätigkeit auf dem Gebiet der autologen Transfusion (Kryokonservierung, mathematische Modelle zur Effektivitätsberechnung verschiedener autologer Verfahren); darüber hinaus intensive Forschungstätigkeiten und -förderungen (DFG, NIH) auf den Gebieten Entzündungsforschung, akute Nierenschädigung und Sepsis. Editor für »Intensive Care Medicine – Experimental« und Gutachter für verschiedene internationale wissenschaftliche Fachzeitschriften.

Autorenverzeichnis

MA rer. nat. Mirjam Bachler

Medizinische Universität Innsbruck
Univ.-Klinik für Allgemeine und Chirurgische
Intensivmedizin
Anichstr. 35
6020 Innsbruck

Ao.Univ. Prof. Dr. Dietmar Fries

Klinik für Allgemeine und Chirurgische Intensiv-
medizin
Medizinische Universität Innsbruck, Österreich
Anichstr. 35
6020 Innsbruck

Prof. Dr. Thomas Frietsch

Diakonissenkrankenhaus Mannheim
Anästhesie und Intensivmedizin
Speyerer Str. 91-93
68163 Mannheim

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Oliver Grottko, MPH

Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Anaesthesiologie
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Dr. med. Martin Hermann

Univ.-Klinik für Anästhesie und Allg.
Intensivmedizin
der medizinischen Universität Innsbruck
Innrain 66
6020 Innsbruck

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny

Universitätsmedizin Berlin, Universitätsklinikum
Charité,
Institut für Transfusionsmedizin
Leiter der Gerinnungsambulanz (CCM) im AGZ
(ambulanten Gesundheitszentrums)
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Priv. Doz. Dr. Klaus Martin

Stellv. Direktor
Institut für Anästhesiologie
Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München
Lazarettstr. 36
80636 München

Priv. Doz. Dr. rer. nat. Dr. med P. Nielsen

Leiter der Eisenstoffwechsellambulanz UKE
Hamburg
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Bernd Pötzsch

Institut für Exp. Hämatologie und Transfusions-
medizin
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Dr. med. Ehrenfried Schindler

Zentrum für Kinderanästhesiologie
Asklepios Klinik Sankt Augustin
Arnold-Janssen-Str. 29
53737 Sankt Augustin

Prof. (em.) Dr. med. Günter Singbartl

Facharzt f. Anästhesiologie – Gesundheitsöko-
nom (ebs)
Tannenweg 15
29614 Soltau

Kai Singbartl, Prof. Dr. med.

Donald E. Martin Professor of Anesthesia and
Pain Medicine
Fellow of the American College of Critical Care
Medicine (FCCM)
Master of Public Health (MPH)
Penn State College of Medicine
Milton S. Hershey Medical Center
Department of Anesthesiology
P.O. Box 850
H187
Hershey, PA, 17033, USA.

Prof. Dr. Peter Tassani-Prell

Direktor des Instituts für Anästhesiologie
Deutsches Herzzentrum München
Klinik an der Technischen Universität
Lazarettstr. 36
80636 München

Ao. Prof. Dr. med. Hannes Todt

Medizinische Universität Wien
Zentrum Für Physiologie und Pharmakologie
Abt. f. Neurophysiologie und Neuropharmako-
logie
Währinger Strasse 13a
1090 Wien

Verwendete Abkürzungen

ACD	Anaemia of Chonic Diseases	EPO	Erythropoetin
ACT	Activated Clotting Time	EPO-R	EPO-Rezeptor
AF	Antifibrinolytikum/-lytika	ERFE	Erythroferrone
AGEK	Autologes gewaschenes Erythrozyten Konzentrat (bei maschineller Autotransfusion)	ESA	Erythropoese-stimulierenden Agentien
α_2-M	α_2 -Makroglobulin	ESP	Erythropoese stimulierende Pharmaka
α_2-AP	α_2 -Antiplasmin	GATA-2	GATA binding protein 2
ARR	Absolute Risiko Reduktion (angegeben in Prozentpunkten)	GP Ib/IIb/IIIa	Glykoprotein Ib / IIb / IIIa
AUC	Area Under the Curve	HCP1	Heme Carrier Protein 1
BART-Trial	Blood conservation using Antifibrinolytics in a Randomized Trial	HFE	Hereditäre Hämochromatose (auch HH Typ 1 genannt)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	HIF2alpha	Hypoxie-induzierter Faktor 2 alpha
BFUE	Burst Forming Units Erythroid	HJV	Hemojuvelin
BL	Blutverlust	HLA	Human Leucocyte Antigen
BMP	Bone Morphogenetic Protein	HLM	Herz-Lungen-Maschine
CDC14A	Cell Division Cycle 14A	IAKH	Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für Klinische Hämotherapie
CERA	Continous Erythropoietin Receptor Agonists	i.artik	Intraartikulär
CFUE	Colony Forming Units Erythroid	ICB	Intracerebrale Blutung
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	IL	Interleukin
95% CI	95% Confidence Interval/95%-Vertrauensbereich	IREs	Iron Responsive Elements
CRASH-Trial	The Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage	IRP1, IRP2	Iron Regulatory Protein 1 / 2
CRD	Center for Reviews and Dissemination (► http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ResultsPage.asp)	i. v.	Intravenös
dCytB	Duodenal cytochrome B	JAK2	Janus Kinase 2
DDAV	Desamino-1-Cystein-8-D-Arginin-Vasopressin	KIU/KIE	Kallikrein-Inhibitor Units/-Einheiten
DMT	Divalenter Metall-Ionen-Transporter	LE	Lungenembolie
DVT	Deep Venous Thrombosis/Thromboembolism	MAT	Maschinelle Autotransfusion
EACA/ε-ACA	Epsilon Amino-Capron-Säure	MD	Mean Difference
eALAS	Erythroid 5-aminolevulinat synthase	NECOSAD	Netherlands COoperative Study on the Adequacy of Dialysis
EBS	(Präoperative) Eigenblutspende	NFKP	Nuclear Factor »kappa-light-chain-enhancer« of activated B-cells
EKZ	Extra-korporale Zirkulation	NMH	Niedermolekulares Heparin
EMA (EMEA)	European Medicines Agency	NNT	Number needed to treat
		NNH	Number needed to harm
		NO	Nitrous Oxide
		OPCAB	Off-Pump Coronary Artery Bypass
		OR	Odds Ratio

PAI 1 / 2	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1/Typ 2
PAMBA	p-Aminomethylbenzoesäure
PBM	Patient Blood Management
POC	Point of Care
PFA (100 / 200)	Platelet Function Analyzer (100 / 200)
QUALY(s)	Quality adjusted Life Years (saved)
RCT	Randomised Controlled Trial
rFVIIa	Rekombinanter Factor VIIa
RD	Risiko Differenz
r-HuEPO	Rekombinantes humanes Erythro- poetin
RR	Relatives Risiko (angegeben als dimensionsloser Parameter zwi- schen 0 und 1 bzw. in relativen Prozenten)
RRR	Relative Risiko Reduktion
ROTEM	Rotations-Thrombelastometrie
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	Systemic Inflammatory Respon- se Syndrome
SMD	Standardized Mean Difference (Standardisierte mittlere Diffe- renz)
STAT	Signal Transducers and Activa- tors of Transcription
sTfR	Soluble Transferrinrezeptor
TEM/TEG	Thrombelastometrie/-graphie
TfR	Transferrinrezeptor
t-PA	Tissue-type plasminogen activator
TVT	Tiefe Venenthrombose
TXA	Tranexamsäure
USD	Ultraschall-Dopplersonographie
3' UTR	3' Untranslated Region
VG	Veno-Graphie
VTE	Venous Thrombo-Embolicism
vWF/-S	von Willebrand Faktor/-Syndrom
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Difference (Gewichtete mittlere Differenz)

Eisen

Peter Nielsen

- 1.1 Physiologie und Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels – 2**
- 1.2 Eisenmangel – 8**
- 1.3 Perioperative Eisensubstitution – 17**
- 1.4 Nebenwirkungen und Risiken einer Eisentherapie – 25**
- Literatur – 28**

Praxisrelevante Fakten auf einen Blick

- Eisen ist ein essentielles Spurenelement, wichtig vor allem für die Erythropoese.
- Ein absoluter oder ein funktioneller Eisenmangel mit und ohne Anämie wird häufig vor geplanten Operationen diagnostiziert, stellt einen Risikofaktor für Morbidität und Mortalität dar und sollte vor elektiven Operationen möglichst behandelt werden.
- Eine perioperative Eisensubstitution wird aktuell in vielen Studien untersucht, wobei die Datenlage bisher sehr heterogen ist und wenig signifikante Aussagen zulässt.
- Eine Eisensubstitution ist wirksamer vor als nach einer Operation, weil die postoperative Zytokinausschüttung den Erythropoietin- und Eisenstoffwechsel hemmen kann.
- Eine orale Eisentherapie ist nur bei akutem Eisenmangel oder begleitend bei der Eigenblutgewinnung vor der OP gut wirksam, wenn der Hepcidin Spiegel niedrig ist. Postoperativ ist die Eisenabsorption einige Zeit gehemmt und eine Eisensubstitution wenig effektiv.
- Die meisten Autoren verwenden heute vorwiegend eine intravenöse Eisensubstitution in hoher Dosierung (1000 mg) mit und ohne rHuEPO-Therapie. Metaanalysen haben bisher allerdings keine positiven Ergebnisse erbracht, was den Nutzen einer solchen Therapie angeht. Bei intravenöser Eisensubstitution sind schwere anaphylaktische Reaktionen sehr selten, können aber für alle Präparate nie ausgeschlossen werden. Solange Langzeitstudien fehlen, sollte diese Therapieform mit besonderer Sorgfalt eingesetzt werden.
- Zukünftig wird eine bessere Wirksamkeit einer perioperativen Eisensubstitution von Hepcidin-Antagonisten oder Erythroferron-Agonisten erwartet, weil damit der störende Einfluss von Hepcidin kompensiert werden kann.

Das Übergangsmetall Eisen ist das vierthäufigste Element in der Erdkruste und ein essentielles Spurenelement für fast alle Lebewesen auf dieser

Erde. Eisen ist nicht nur zentraler Bestandteil des Sauerstofftransportproteins Hämoglobin, sondern ist auch für viele eisenabhängige Proteine im zellulären Energiestoffwechsel und in vielen Stoffwechselwegen wichtig. Eisenmangel war früher und ist auch heute eine sehr häufige Mangelerscheinung. Die Griechen haben Eisen dem Kriegsgott Mars zugeschrieben und es war ein Synonym für körperliche Stärke und Vitalität. Eisensalze wurde deshalb zuerst als Adstringens zur Wundheilung bei Kriegerern eingesetzt. Hippocrates beschrieb dann 400 Jahre vor Christus die »Chlorosis« (»grüne Krankheit«) bei Mädchen und jungen Frauen, die wir heute als schwerste Form der Eisenmangelanämie deuten, bei der die Haut grünlich-bleich erscheint. Solche schweren Formen kennen wir heute kaum noch, weil die Ernährung heute besser ist und schwere Fälle diagnostisch vorher erkannt werden. Im 18. Jahrhundert hat der französische Arzt Pierre Blaud 30 solcher Fälle mit Pillen behandelt, die Eisensulfat enthielten. Die Physiologie des Eisenstoffwechsels war zu dieser Zeit noch vollkommen unbekannt.

1.1 Physiologie und Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels

Eisen wird hauptsächlich für das Sauerstofftransportprotein Hämoglobin benötigt. Darüber hinaus sind aber mehrere eisenabhängige Enzyme (Oxidoreduktasen, Monooxygenasen, Dioxygenasen, 2Fe-2S-, 4Fe-4S-Enzyme) an allen wichtigen Stoffwechselzyklen beteiligt. So finden sich in der inneren Membran von Mitochondrien Cytochrome, die wesentliche Funktionen bei der oxidativen Phosphorylierung einnehmen. Zu den eisenhaltigen Oxidoreduktasen gehört z. B. die Ribonukleotidreduktase, das Schlüsselenzym der DNA-Synthese. Die Cytochrom P450-Familie katalysiert hunderte von Reaktionen im Fremdstoffmetabolismus. Fettsäuredesaturasen, Lipoxxygenasen, Peroxidasen, NO-Synthetasen, die Akonitase im Citratzyklus, die Guanylatcyclase (Signaltransduktion, second messenger) und die Aminophosphoribosyltransferase (Purinsynthese) sind gleichfalls eisenhaltige Enzyme [1, 2].

■ **Tab. 1.1** Verteilung von Eisen in verschiedenen funktionellen Eisenpools

Eisenproteine	Funktion	Konzentration			
		Frau (mg/kg)	(%)	Mann (mg/kg)	(%)
Hämoglobin	O ₂ -Transport	28	74	31	62
Myoglobin	O ₂ -Transport	4	11	5	10
Eisenenzyme	Stoffwechsel	1	2	1	2
Transferrin	Fe-Transport im Plasma	0.08	0.2	0.1	0.2
Ferritin, Hämosiderin	Fe-Speicherung	5	13	13	26
Total		38	100	50	100

Der menschliche Körper eines Erwachsenen enthält **3–5 g Eisen**, hauptsächlich in Form von Hämoglobin, als Häm- oder Nicht-Häm-Eisen-Enzymen und als Depot-Eisen, gespeichert in Ferritin und Hämosiderin (■ Tab. 1.1). Bei einem ausgeglichenen Eisenhaushalt weisen Männer einen höheren Gesamtkörpereisengehalt auf als Frauen. Das liegt zum einem an der höheren Erythrozyten- und Skelettmuskelmasse bei Männern, zum anderen auch an der höheren Menge an Speiseisen in Knochenmark, Leber und Muskulatur (Männer 500–800 mg, prämenopausale Frauen 100–400 mg). Der tägliche **physiologische Eisenverlust** in Form von abgeschilferten Epithelzellen der äußeren und inneren Körperoberflächen sowie durch Schweiß und Urin beträgt insgesamt ca. 1–2 mg und ist nicht regulierbar.

1.1.1 Intestinale Eisenabsorption

Eisen ist zwar ein häufiges Element in der Erdkruste, kommt aber in Nahrung und Trinkwasser nur in geringen Konzentrationen vor. Komplizierte Aufnahmemechanismen im Darm sind nötig, um dem Bedarf angepasste Eisenmassen (normal 1–2 mg/Tag, maximal 3–5 mg/Tag) aufzunehmen.

Ernährungsphysiologisch ist die Unterscheidung zwischen gut bioverfügbarem, tierischem Eisen (Häm-Eisen) und schlecht bioverfügbarem, pflanzlichem Nahrungseisen (Nicht-Häm-Eisen) wichtig [3, 4]. Der Hauptort für die Absorption von Eisen in allen Formen ist das Duodenum und das obere Jejunum. Bei starkem Eisenmangel können

aber auch tiefere Darmabschnitte zusätzlich substantielle Eisenmengen absorbieren.

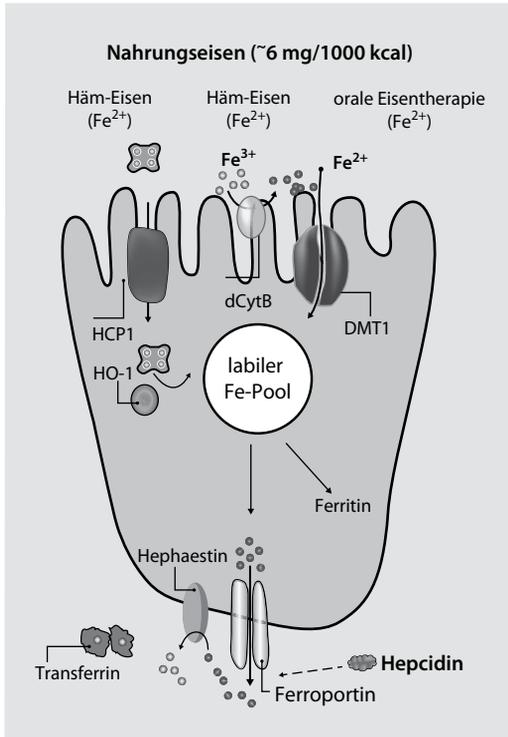
Eisenabsorption aus pflanzlicher Nahrung

Eisen aus pflanzlicher Nahrung enthält ausschließlich dreiwertiges Eisen, das im Magendarmtrakt erst löslich gemacht werden muss. Dabei spielt der saure pH im Magen eine besonders wichtige Rolle.

Ein anazider Magen, z. B. bei Patienten, die unter Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren stehen, hat Probleme mit der Zersetzung von pflanzlichem Eisen. Lösliches, ionisches Fe(II) wird beim Menschen über den divalenten Metall-Ionen-Transporter (**DMT1**) in den Enterozyten aufgenommen (■ Abb. 1.1) [5]. Dieses Protein bewirkt einen Protonen-vermittelten Kationentransport beim Menschen – vorwiegend für Fe²⁺, aber auch für Zn²⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Cd²⁺, Cu²⁺, Ni²⁺, und Pb²⁺ [6]. Die DMT1-Expression im Duodenum ist im Eisenmangel erhöht, Mutationen in DMT1 bewirken einen systemischen Eisenmangel mit Anämie. Offenbar gibt es beim Menschen verschiedene DMT1-Varianten mit und ohne 3'-IRE- oder 5'-IRE-Aktivität, die eine komplexe Regulation der Eisenaufnahme in verschiedenen Geweben bewerkstelligen können [7].

Eine große praktische Bedeutung hat die Tatsache, dass die Absorption von ionischem Nahrungseisen prinzipiell gehemmt werden kann. Bestimmte Stoffe, die in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln vorhanden sind, wie z. B.:

- pflanzliche Polyphenole in Tee (Tannine) oder Hülsenfrüchten,
- Phytate in Getreiden, Nüssen, Hülsenfrüchten,



■ **Abb. 1.1** Absorption und Prozessierung von Nahrungseisen in Dünndarmenterozyten. Hämeisen wird über einen spezifischen Transporter (Heme carrier protein 1, HCP1) aufgenommen und in der Zelle abgebaut, wobei die **Hämoxxygenase 1 (HO-1)** eine wichtige Rolle spielt. Eisen gelangt dann in den labilen Zelleisenpool, aus dem es bei Bedarf des Organismus über den Eisenexporter **Ferroportin** ins Pfortaderblut abgegeben werden kann und dabei nach Oxidation zu Fe^{3+} durch das membranständige Enzym **Hephaestin** sofort an **Apotransferrin** gebunden wird. Bei Eisenüberangebot kann Eisen aber auch in Form von **Ferritin** abgelagert werden und würde dann durch Abschilferung der Darmzellen wieder verlorengehen. Dreiwertiges Eisen, wie es in pflanzlicher Nahrung vorhanden ist, muss erst löslich gemacht werden, wobei der saure pH im Magenbereich wichtig ist. An der Bürstensaummembran würde es dann durch **dCytB** zu Fe^{2+} reduziert werden, um dann über den divalenten Metalltransporter 1 (**DMT1**) ebenfalls in den labilen Eisenpool eingespeist zu werden. Die Transkription von **DMT1** und **Ferroportin** kann durch den Eisengehalt der Zelle reguliert werden. Die wesentliche Kontrolle wird aber durch das Hormon **Hepcidin** bewirkt, was an **Ferroportin** bindet und dessen Internalisierung und lysosomalen Abbau induziert. Eine orale Eisentherapie mit typischen Mengen von 50–100 mg Fe/Dosis sollte grundsätzlich mit einem löslichen Fe^{2+} -Präparat erfolgen, weil die Reduktion solcher Mengen eines Fe^{3+} -Präparates durch **dCytB** nicht möglich ist

- pflanzliche, »Nicht-Stärke-Polysaccharide« in Getreide
- sowie Calcium und Phosphat z. B. in Milch, Cola und Limonaden

können die Absorption von ionischem Eisen effizient hemmen [3] (■ Tab. 1.2). Die Wirkung dieser Inhibitoren beruht auf einer Bindung bzw. teilweisen Ausfällung von ionischem Eisen im Gastrointestinaltrakt, sodass die Konzentration von absorbierbarem löslichem Fe(II) im Darmlumen deutlich abnimmt.

Eine Tasse schwarzen Tees zu einer Mahlzeit kann den größten Teil des pflanzlichen Eisens binden [8]. Häm-Eisen wird durch diese Hemmstoffe nicht erreicht, weil das Häm-System das Eisen vor einer solchen Komplexierung schützt. Vitamin C hingegen wirkt als Stimulator der Eisenabsorption speziell unter sonst ungünstigen Bedingungen, indem es Fe(III) reduziert und Fe(II) vor einer Oxidation schützen kann. Möglicherweise fördert ein in der Struktur noch unbekannter Faktor aus tierischen Produkten ebenfalls die Absorption von Nicht-Häm-Eisen (»Fleischeffekt«).

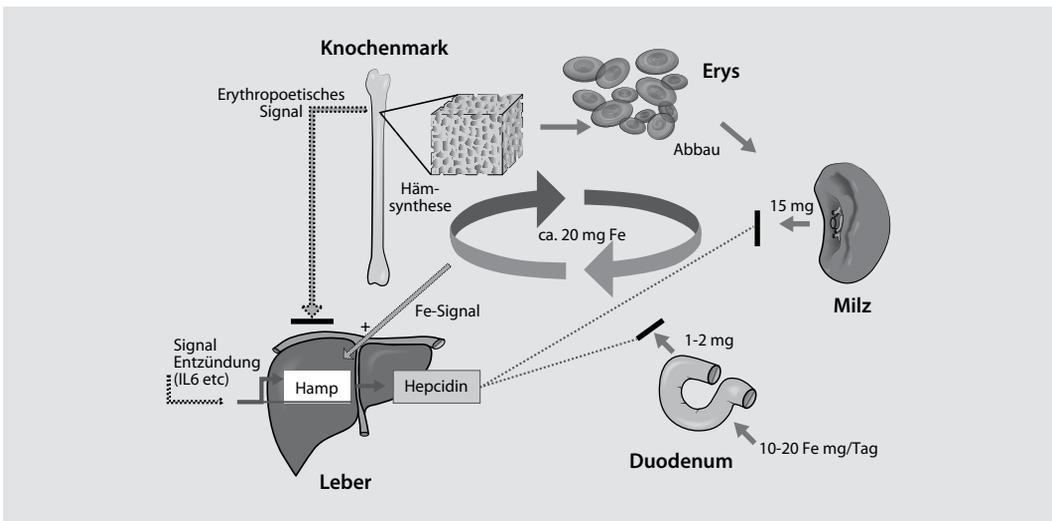
Eisenabsorption aus Fleischeisen

Rotes Fleisch enthält besonders viel Hämoglobin und ebenso wie helles Fleisch und Fisch auch Myoglobin, in dem ebenfalls Hämeisen enthalten ist. Aus einer typischen, westlichen Mischkosternährung mit 6 mg Fe/1000 kcal werden ca. 30–50 % der täglichen Nahrungseisenaufnahme aus Häm-Eisen gedeckt, obgleich nur 10–15 % des Nahrungseisens aus Häm-Fe bestehen [3]. Häm-Fe aus Fleisch wird also sehr effizient über spezifische, mukosale Bürstensaum-Rezeptoren aufgenommen [9]. Wenn Eisen im Organismus benötigt wird, dann erfolgt der Transport aus dem Enterozyten ins Pfortaderblut sehr rasch. Bei einem Überangebot von Eisen kann das zelluläre Eisen auch in Form von Ferritin gespeichert werden und würde dann durch die Abschilferung der Darmzellen nach wenigen Tagen verlorengehen (■ Abb. 1.1). Diese Rolle von Enterozyten in der Eisenaufnahme war lange bekannt (»mucosal block«), blieb aber bis zur Entdeckung des Hepcidin unerklärt.

Der basolaterale Transfer wird durch das Membranprotein **Ferroportin** bewerkstelligt [10, 11].

■ **Tab. 1.2** Stimulierende Faktoren und Hemmstoffe der intestinalen Eisenabsorption

Stimulierende Faktoren der Eisenabsorption	Hemmstoffe der Eisenabsorption
Vitamin C (Ascorbinsäure) in Früchten, Gemüse, Fruchtsäften etc.	Phenolische Verbindungen , Tannate in Tee, Kaffee, Rotwein, Hülsenfrüchten
Fleisch, Fisch, Innereien (»Fleischieffekt«)	Phytinsäure und andere Inositol-Phosphate in Getreideprodukten, Brotsorten, Cerealien, ungeschältem Reis, Nudelprodukten, Nüssen, Sojabohnen
Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure (bestimmte organische Säure)	Calcium in Milch und Käse
Vitamin A und β -Caroten	



■ **Abb. 1.2** Regulation der Eisenhomöostase im Körper. Aus einer Nahrungseisenzufuhr von 10–20 mg/Tag werden ca. 10 % im oberen Dünndarm absorbiert, um den täglichen Eisenverlust hauptsächlich durch Zellabschilferung zu kompensieren. In dem Zyklus von Erythropoese und Erythrozytenabbau zirkulieren täglich ca. 20 mg Fe im Blut. In der Leber wird bei vorhandenen Eisenspeichern **Hepcidin** gebildet, was die Funktion des Eisenexporters **Ferroportin** hemmt. Dadurch wird weniger Eisen aus Enterozyten oder aus Makrophagen von Milz und Leber ins Blut transportiert. Die Expression des **Hamp**-Gens in Hepatozyten kann in einem komplexen Netzwerk auch durch weitere Faktoren reguliert werden. So stimulieren auch Entzündungsfaktoren die Hepcidinsynthese.

Das aus dem Enterozyten ausgeschleuste zweiwertige Eisen wird über die kupferhaltige Ferroxidase **Hephaestin** oxidiert, um dann im Pfortaderblut an Apotransferrin gebunden zu werden [12].

Bei der Aufrechterhaltung des Eisenstoffwechsels spielen Darm, Leber, Knochenmark und das Monozyten-Makrophagen-System eng zusammen (■ Abb. 1.2). Ziel dabei ist, die Aufnahme des potentiell toxischen Schwermetalls auf das notwendige Maß zu begrenzen. Das wird durch die Regu-

lation der Eisenabgabe ins Blut durch den Eisenexporter **Ferroportin** bewerkstelligt. Dieser befindet sich in Enterozyten, die Nahrungseisen aufnehmen und in Makrophagen, die Eisen aus dem Hämabbau rezyklieren können. **Ferroportin** wird durch das Eisenhormon **Hepcidin** reguliert (■ Abb. 1.2), das nach Bindung zu dessen Internalisierung und Abbau führt. Hepcidin wird in Hepatozyten gebildet, wenn der Serum-Eisenspiegel ausreichend hoch ist und genügend Eisen in der Leber gespeichert wird.

Außerdem sind bis heute andere Faktoren bekannt, die auf die Expression des Hpcidin-Gens (Hamp) in der Leber einwirken.

Viele Störungen des Eisenstoffwechsels beruhen auf genetischen Veränderungen von beteiligten Proteinen, sodass die Kenntnis dieser Zusammenhänge auch zum tieferen Verständnis der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von Eisenstoffwechselkrankheiten geführt hat [11, 13].

1.1.2 Eisentransport und -speicherung

Um die intrazellulär benötigten Eisenmassen bereitstellen zu können, gibt es strikt regulierte Mechanismen für das Ein- und Ausschleusen von Eisen in Zellen. Nach der intestinalen Eisenabsorption wird Fe^{2+} über Ferroportin aus Enterozyten transportiert, von Hephaestin oxidiert und als Fe^{3+} an Apotransferrin gebunden. Transferrin, nicht aber Apotransferrin, weist eine hohe Affinität zum Zelloberflächen-Transferrinrezeptor (TfR) auf [14]. Der Transferrinrezeptor ist ein dimeres, transmembranes Glykoprotein aus zwei identischen Untereinheiten, die durch zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Transferrin wird durch Bindung an den Transferrinrezeptor und anschließende Internalisierung in Endosomen in Zellen aufgenommen. Der pH-Wert in dem internalisierten Vesikel wird auf ca. 5.5 abgesenkt und dadurch Eisen freigesetzt. Eine endosomale Reduktase (Steap3) reduziert Fe^{3+} zu Fe^{2+} , das dann durch DMT1 ins Cytosol transportiert wird, wo ein bisher unbekannter Transporter das Eisen übernimmt.

Der TfR-Trf-Komplex rezykliert an die Zelloberfläche und apo-Transferrin wird dann bei dem höheren pH zurück ins Blut entlassen. Der Transferrinrezeptor 2 ist ein Homologes des TfR1 und wird vorwiegend in Hepatozyten exprimiert. Er spielt offenbar primär eine Rolle bei Eisenüberladung, wird aber aktuell auch als wichtiger Teil eines Eisensensorsystems im blutbildenden Knochenmark diskutiert [15].

Die intrazelluläre Eisenspeicherung wird durch Ferritin und sein Abbauprodukt, Hämosiderin, bewerkstelligt. Der eisenhaltige Kern von Ferritin ist ein polymeres Ferrihydrat-Phosphat, das bis zu 4500 Atome enthält (maximale Eisen-Sättigung: 34 %). Der Ursprung des Plasma-Ferritins, das in

gewissen Bereichen eine quantitative Aussage über das vorhandene Ganzkörperspeichereisen zulässt (erschöpfte Eisenspeicher: $< 12 \mu\text{g/L}$, Eisenüberladung $> 300 \mu\text{g/L}$), ist nicht geklärt. Es werden die Meinungen vertreten, dass Serum-Ferritin aus dem RES-System stammt, oder aber auch aus parenchymalen Zellen [16].

1.1.3 Regulation der Eisenhomöostase

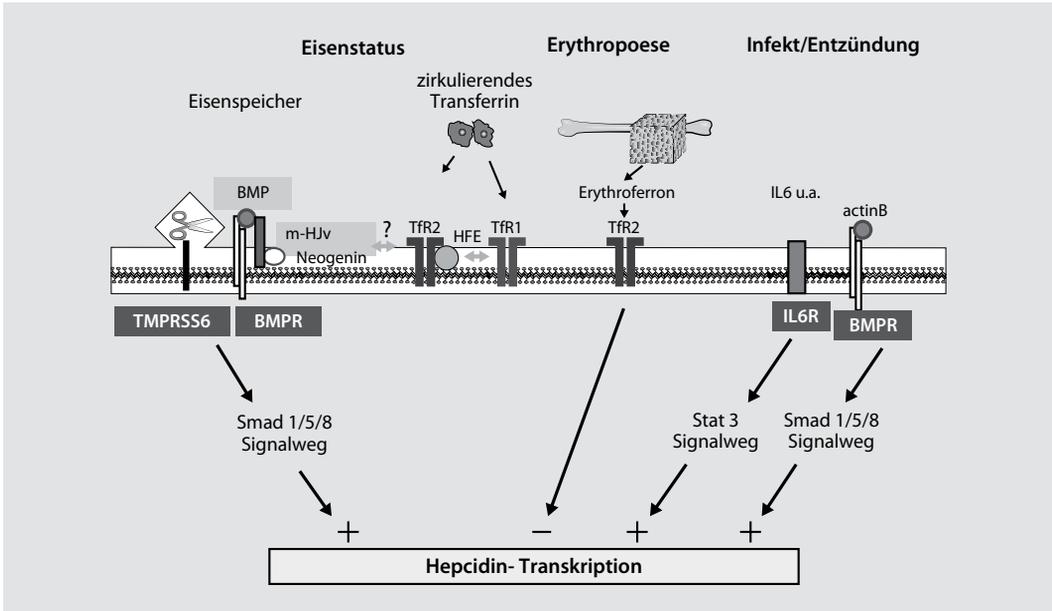
Intrazelluläre Eisenhomöostase

Die Eisenhomöostase auf zellulärem Niveau wird durch eine dem Bedarf angepasste Expression von Transferrinrezeptor und von Ferritin bewerkstelligt, die für eine adäquate Aufnahme von Eisen in die Zelle und seine Speicherung sorgt. Die Regulation der Expression dieser beiden Proteine geschieht posttranskriptional, wobei dafür zwei zytoplasmatische Proteine, IRP1 und IRP2 (IRP= iron regulatory protein), zuständig sind, die an Haarnadel-Strukturen (IREs = iron responsive elements) in der 5' oder 3'- untranslatierten Region der betreffenden mRNAs binden. Inzwischen wurden eine Reihe von Proteinen mit unterschiedlichen Funktionen gefunden, die über das IRE/IRP-Netzwerk reguliert werden können: H-Ferritin und L-Ferritin (Eisenspeicherung), eALAS (erythropetische Hämsynthese), Ferroportin (Eisenexport), HIF2alpha (Erythropoese), mAconitase (Citratzyklus); TfR1 und DMT1 (Eisenaufnahme), CDC14A (Zellzyklus) [17, 18].

Bei Eisenmangel wird die Initiation der Translation von Ferritin gehemmt. Die Wirkung auf die TfR-Biosynthese ist genau umgekehrt. Indem IRP an das IRE in der nicht-translatierten Region am 3'-Ende (3'-UTR) der mRNA bindet, wird der Nuklease-vermittelte Abbau von TfR-mRNA gehemmt und die Stabilität der TfR-mRNA damit erhöht, sodass mehr Transferrinrezeptor gebildet wird. Bei Eisenüberschuss funktioniert dieser Regelkreis so, dass die Synthese von Ferritin hochgefahren, die vom Transferrinrezeptor herunterreguliert wird.

Regulation der systemischen Eisenhomeostase

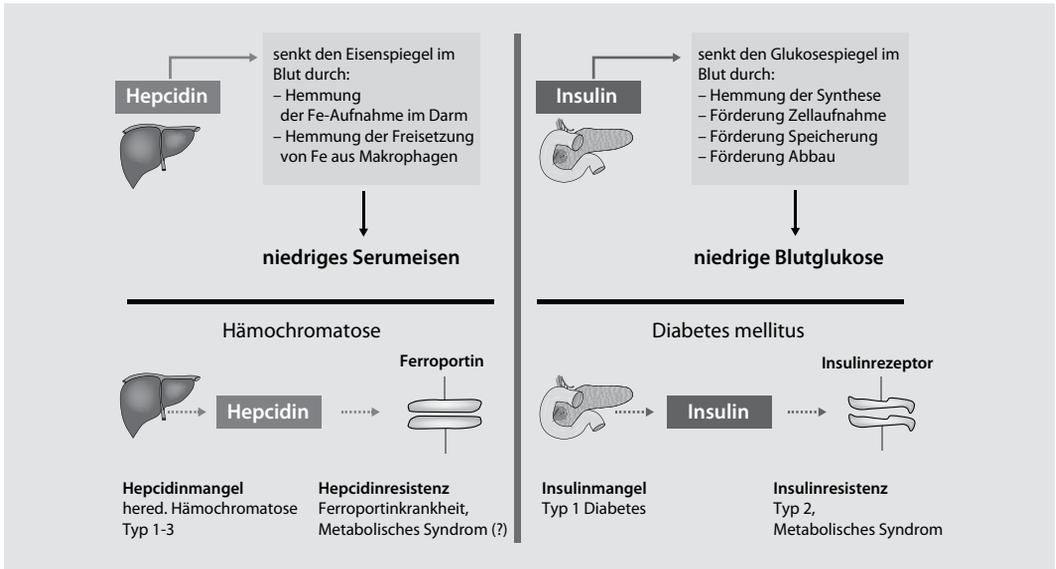
Eine systemische Regulation des Eisenstoffwechsels kontrolliert die intestinale Eisenabsorption, den Abbau von Häm in Milz und Leber, den Trans-



■ **Abb. 1.3** Model der Regulation der Signalwege für die Hepcidin-Expression. BMPs (bone morphogenetic protein) sind eine Gruppe von parakrin wirkenden Signalpeptiden. Die Expression von BMP6 wird durch den Füllungsstatus der Eisenspeicher reguliert, wobei **BMP6** in Gegenwart des Corezeptors **Hämojuvelin** (HJV) an die BMP-Rezeptoren I und –II bindet und deren Phosphorylierung initiiert (► Abschn. 1.1). Der aktivierte Rezeptorkomplex phosphoryliert die **SMAD**-Proteine 1/5/8. Diese translozieren zusammen mit **SMAD 4** in den Zellkern und aktivieren dort unter anderen Genen die Transkription des **HAMP**-Gens (Hamp, hepcidin antimicrobial peptide), das Hepcidin codiert. Der **SMAD**-Komplex bindet im Kern an das **BMP-RE I** und **II** (**BMP-response-element**) des Hepcidin-Gens. Die Synthese von Hepcidin wird auch durch **IL-6** stimuliert und durch Hypoxie, **Erythropoietin** und Eisenmangel gehemmt. Dabei spielt offenbar das kürzlich entdeckte Hormon **Erythroferron** eine entscheidende Rolle, das in Erythroblasten bei einem Blutverlust bereitgestellt wird und in der Leber durch **Tfr2**-Bindung zu einer Hemmung der Hepcidinsynthese führt [20]. Die Hemmung wird durch die transmembranöse Protease **Serin 6** (**TMRSS6**, **Matriptase-2**) vermittelt. **TMRSS6** hydrolysiert im Eisenmangel den Coreceptor **Hämojuvelin** und hemmt damit den Signalweg der Hepcidinsynthese. Das hereditäre-Hämochromatose-Protein (**HFE**; **HFE**; **High Iron Fe**, alte Bezeichnung **HLA-H**) ist ein Protein in der Zellmembran von Säugetieren, das an den Transferrinrezeptor 1 und 2 (**Tfr1**, **2**). Die Interaktion mit **Tfr2** ist offenbar notwendig für die Expression von Hepcidin in der Leber, denn ein Funktionsausfall des bindet **HFE**-Proteins ist Ursache der **Typ 1 Hämochromatose**

port von Eisen zwischen den Organen durch Transferrin, die zelluläre Aufnahme durch Transferrinrezeptoren, die ausgeprägte Utilisation von Eisen durch die Erythropoese und seine Speicherung als Ferritin und Hämosiderin. Da es keine aktive Ausscheidung von Eisen gibt, muss die Aufnahme von Eisen fein reguliert sein. Bei ausreichend vorhandenem Körpereisen wird die Eisenabsorption herunterreguliert, ein Phänomen, das lange bekannt als »Mukosablock« bezeichnet wurde. Ein neues Bild von der Regulation des Eisenstoffwechsels ergab sich durch die Entdeckung von **Hepcidin** als Hormon und negativem Regulator des Eisenstoffwechsels [13, 19]. Zusammen mit anderen Proteinen wie **HJV**, **Tfr2**, **HFE**, **BMP** bildet Hepcidin

ein fein abgestimmtes Netzwerk für die Kontrolle der Eisenhomeostase (■ Abb. 1.3). Der Eisenstoffwechsel in einer Mangelsituation unterscheidet sich von demjenigen bei ausgeglichener Eisenbilanz in zweierlei Hinsicht. Zum einen wird das Angebot von Nahrungseisen besser ausgenutzt und zum anderen ist die Überführung von Depot- in Funktionseisen, z. B. Hämoglobin und Myoglobin, beschleunigt. Im Eisenmangel beträgt die Absorptionsrate im Mittel 3,8 mg/Tag (1,8–5 mg/Tag) und kann bis 50 % und mehr des Nahrungseisens erreichen. Bei der in den USA und Europa üblichen fleischreichen Nahrung stammen bis zu 2/3 des absorbierten Eisens aus Häm, das beim Abbau von Myoglobin und Hämoglobin freigesetzt wird.



▣ **Abb. 1.4** Vergleich zwischen Hepcidin und Insulin als negative Feed-back-Regulation-Systeme des Eisen- bzw. Glukosestoffwechsels. Auch die Krankheiten Hämochromatose und Diabetes in ihren genetisch bedingten und erworbenen Formen sind gut miteinander zu vergleichen. (Modifiziert nach Pietrangelo 2007)

Hepcidin ist der zentrale Regulator des Eisenstoffwechsels. Seine Wirkung auf den Eisenspiegel im Blut kann man gut mit der Wirkung von Insulin auf den Glukosestoffwechsel vergleichen (▣ Abb. 1.4) [21]. Hepcidin bindet an seinen Rezeptor, **Ferroportin**, und bewirkt eine Internalisierung dieses Eisenexporters, sodass der basolaterale Eisentransport gedrosselt wird. Die Synthese von Hepcidin in der Leber ist abhängig von der Leber- und Plasmaeisenkonzentration, wird herunterreguliert bei Eisenmangel und ist erhöht bei Eisenüberladung. Aber auch andere Faktoren sind wichtig, die nicht unmittelbar etwas mit dem Eisenstoffwechsel zu tun haben, wie Sauerstoffmangel oder erhöhter Spiegel von Interleukin 6 (▣ Abb. 1.3).

Dies erklärt damit auch die Hemmung der Eisenabsorption bei Hypoxie, Infektionen, Entzündungen und Tumorerkrankungen. Hepcidin kann heute im Serum und Urin von Patienten zuverlässig bestimmt werden (► Abschn. 1.2.3.3) [22].

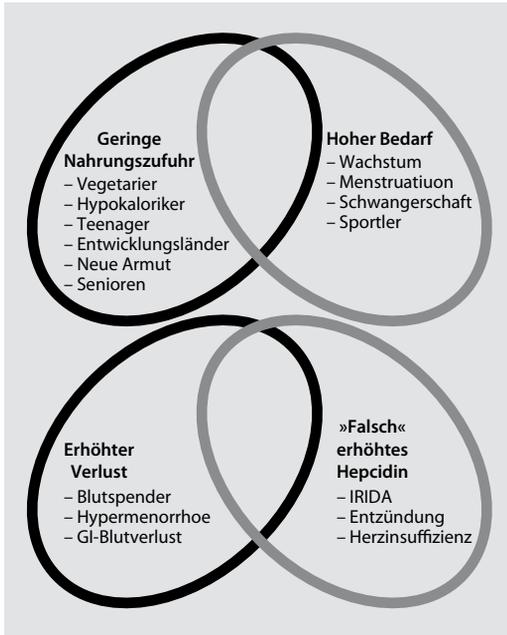
Durch eine Fehlregulation in der Achse Hepcidin-Ferroportin lassen sich alle bekannten Formen der erblichen Eisenspeicherkrankheit auf einfache Weise erklären [11, 13, 21]. Bei verschiedenen Hämochromatoseformen liegt ein Hepcidinmangel

vor, sodass HFE, Tfr2 und Hämajuvelin in der Leber direkt an der Hepcidinsynthese beteiligt sein müssen (▣ Abb. 1.4).

Eine weitere neue Entdeckung ist **TMPRSS6**, das für eine TypII-Plasmamembran Serin-Protease, **Matriptase-2**, kodiert [23]. Mutationen in diesem Protein verursachen beim Menschen eine autosomal rezessiv vererbte mikrozytäre, hypochrome Anämie (IRIDA, »iron therapy restrictive iron deficiency anemia«), die nicht adäquat auf eine orale Eisentherapie reagiert und sich nach intravenöse Eisenmedikation auch nur geringfügig bessert [24].

1.2 Eisenmangel

Zu einem Eisenmangel im Gesamtorganismus kommt es, wenn das Gleichgewicht zwischen Eisenaufnahme und Eisenbedarf über längere Zeit gestört ist (negative Eisenbilanz). Anfangs werden die physiologischen Eisenspeicher abgebaut, später kommt es dann zum Mangel in Organen und Geweben und damit zu einer Beeinträchtigung von verschiedenen Stoffwechselwegen.



■ Abb. 1.5 Ursachen von Eisenmangel als Zusammenspiel von 4 Faktoren

1.2.1 Ursachen von Eisenmangel mit und ohne Anämie

Viele Menschen leiden weltweit an Eisenmangel mit oder ohne Anämie. Global gesehen ist die häufigste Ursache eine dem normalen Eisenbedarf nicht entsprechende Ernährung mit ausreichend bioverfügbarem Eisen [25]. Diese Mangelernährung betrifft vorwiegend Kinder und Frauen in Entwicklungsländern, wo die lokal angebaute, meist einseitige Ernährung zu wenig bioverfügbares Eisen enthält [1–3]. In wirtschaftlich entwickelten Ländern ist die Ernährungssituation deutlich besser und hier finden wir einen leichten Eisenmangel vorwiegend in Risikogruppen mit individuell erhöhtem Eisenbedarf. 1 bis 3 % der erwachsenen Männer und der post-menopausalen Frauen zeigen eine Eisenmangelanämie. Wesentlich häufiger kommt aber ein Eisenmangel ohne Anämie vor. Schätzungen gehen von bis zu 30 % in Risikogruppen aus (■ Abb. 1.5).

Risikogruppen für Eisenmangel weisen einen oder eine Kombination von mehreren Faktoren auf:

- **Nicht-adäquate Nahrungseisenzufuhr:** Vegetarier insbes. Veganer, Personen mit Essstörungen wie Anorexia oder Bulimia nervosa,

Malnutrition bei niedrigem sozialem Status, »neue Armut«, bei Teenagern und Senioren, Mangel- oder Fehlernährung in Entwicklungsländern.

- **Eingeschränkte Eisenabsorption:** atrophische Gastritis bei Älteren, Zöliakie, entzündliche Darmerkrankungen, hoher Konsum von Hemmstoffen der Eisenabsorption (Phytate, Polyphenole, Sojaprotein, Calcium).
- **Gesteigerter Bedarf:** Kinder in Wachstumsphasen, schwangere Frauen, postpartum, stillende Frauen, menstruierende Frauen, Ausdauersportler, post-operative Patienten.
- **Erhöhter Eisenverlust:** Dauerblutspender, Frauen mit Hypermenorrhoe, pathologische Blutverluste.
- **Fehlregulation des Eisenstoffwechsels:** bei chronischen Krankheiten mit sekundär erhöhtem Hepcidin (IRIDA, Entzündungen, Infektionen, chronische Herzinsuffizienz, COPD).

Vegetarier und Hypokaloriker

In wirtschaftlich entwickelten Ländern gibt es den Trend hin zu einer vegetarischen Diät, die offenbar für viele Bürger gesundheitliche Vorteile bringt. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Krebserkrankungen wird bei Vegetariern langfristig als signifikant geringer eingeschätzt, als bei Personen mit fleischbasierter Ernährung. Klar ist aber auch, dass eine pflanzen-basierte Kost die Absorption von Eisen, Zink und Vitamin-B₁₂ deutlich beeinträchtigt. Vegetarier und Veganer haben niedrigere Eisenspeicher und ein höheres Risiko für Eisenmangel mit und ohne Anämie [1–3].

Kinder und Jugendliche im starken Körperwachstum

Reife Neugeborene haben keinen Eisenmangel. Bis zum Alter von 2 Jahren erfolgt dann ein erster Wachstumsschub, der mit einem hohen Eisenbedarf von bis zu 100 µg/kg/Tag verbunden ist. Danach sinkt der Eisenbedarf wieder ab, um dann in der Hauptwachstumsphase während der Pubertät erneut stark anzusteigen. Bei Mädchen setzt das Wachstum früher ein, zusätzlich kommt auch noch die Menstruation hinzu [3]. Die Häufigkeit von Eisenmangel bei Kindern in Entwicklungsländern ist erschreckend hoch und führt von Seiten der Weltgesundheitsorganisation zu vielfältigen

1
Aktivitäten in Richtung Eisenzusätzen in Grundnahrungsmitteln. In wirtschaftlich entwickelten Ländern ist die Prävalenz von Eisenmangel bei Kindern sehr viel geringer und deshalb wird hier die nicht zielgerichtete Fortifikation von Nahrungsmitteln mit Eisen eher kritisch gesehen [26].

Menstruierende Frauen

Unter allen Frauen sind menstruierende Frauen, insbesondere Teenager, am meisten gefährdet für Eisenmangel. Ursache ist der zusätzliche Eisenbedarf durch den menstruellen Blutverlust, der im Mittel 30 ml (=15 mg Eisenverlust) beträgt und über viele Jahre individuell relativ konstant bleibt [2–3]. 95 % dieser Frauen benötigen eine tägliche Eisenaufnahme von bis zu 2.8 mg, um eine ausgeglichene Eisenbilanz sicherzustellen [1–3]. Dieser tägliche Eisenbedarf ist vergleichsweise hoch, berücksichtigt man, dass Männer bei größerem Körpergewicht und meist deutlich höherer Nahrungsaufnahme nur ca. 1–1.5 mg Eisen/Tag benötigen. Bereits die normale Menstruation führt deshalb häufig zu einem leichten Eisenmangel. In einer eigenen Untersuchung an 1400 jungen Frauen in Norddeutschland zeigten ca. 40 % erschöpfte Eisenreserven (Serum-Ferritin < 30 µg/dL), 10 % wiesen keinerlei Eisenreserven auf und standen deshalb an der Schwelle zur Eisenmangelanämie [27].

Schwangerschaft, postpartum und Stillen

In der Schwangerschaft wird Eisen für das Zellwachstum und vor allem für die Blutbildung des Kindes benötigt. Zusätzlich kommt es bei der Geburt zu einem Blutverlust, außerdem geht die Plazenta verloren. Insgesamt addiert sich innerhalb einer erfolgreichen Schwangerschaft der Mehrbedarf auf 600–800 mg Eisen, das die Mutter zusätzlich aus der Nahrung aufnehmen muss [3, 28]. Der Hauptbedarf fällt im letzten Trimenon an, in dem die Blutbildung des Fötus stattfindet. Inkl. des Eigenbedarfs muss die Schwangere im Mittel ca. 5 mg Fe/Tag aufnehmen, was aus der Nahrung allein nicht zu decken ist. Postpartum besteht ein hohes Risiko für einen Eisenmangel mit und ohne Anämie der jungen Mutter. Hier wird ein Screening empfohlen (Serum-Ferritin) und dann entsprechend eine Eisentherapie.

Blutspender

Große Blutspenderzentralen haben aus naheliegenden Gründen (geringeres Infektionsrisiko, Planbarkeit) ein Interesse daran, einen festen Spenderstamm zu rekrutieren. Dabei wird durchaus angestrebt, die maximale mögliche Blutentnahmemenge von 3000 ml bei Männern und 2000 ml pro Jahr bei Frauen gemäß den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen auszuschöpfen. Das bedeutet allerdings einen erheblichen Eisenverlust (500 ml Standardblutspende= 250 mg Eisen), der aus der Nahrung allein kaum zu ersetzen ist. Blutspender, insbesondere Dauerblutspender, sind daher seit vielen Jahrzehnten ein Synonym für Personen mit obligatem Eisenmangel [29].

Diagnostisch problematisch sind Blutspender, die wegen einer Eisenmangelanämie gesperrt werden. Bei dieser Vorgeschichte ist man geneigt, die Blutspende als plausiblen Blutverlust anzuerkennen und damit nach gastrointestinalen Blutungsquellen gar nicht erst zu suchen.

Senioren, chronisch Kranke

Die Gruppe der älteren Menschen als Risikogruppe für die Entwicklung eines Eisenmangels wurde früher möglicherweise unterschätzt. Als Ursache für Eisenmangel im Alter kommen in Betracht:

- ungenügende Versorgung (< 10 mg Eisen/Tag) mit bioverfügbarem Nahrungseisen (z. B. zu wenig Fleisch) – Zahnprobleme können dafür eine einfache Erklärung bieten;
- unentdeckte gastrointestinale Blutverluste – die Einnahme von Aspirin hinterfragen!;
- sekundär erhöhte Hepcidinwerte bedingt durch chronische Krankheit mit Entzündungsparametern.

Eisenmangelanämie als Symptom

Leichte chronische Sicker-Blutverluste (bis zu ca. 4–6 ml/Tag) können aus dem Nahrungseisen mittels einer hochregulierten Eisenabsorption kompensiert werden. Ein chronischer Blutverlust oberhalb dieser Grenze führt aber ohne eine adäquate Eisentherapie zwangsweise zu einer Eisenmangelanämie. Ein schwerer Eisenmangel ist deswegen immer verdächtig auf das Bestehen eines Blutverlustes und muss unbedingt Anlass einer gründlichen Untersuchung sein [30]. Dies gilt insbesondere

re dann, wenn es sich um einen Patienten handelt, der nicht zu einer der erwähnten Risikogruppen für Eisenmangel gehört. Dazu ist im Einzelfall eine vollständige endoskopische Untersuchung (Magen- darm Spiegelung, totale Koloskopie, Videokapselendoskopie, ggf. bildgebende Verfahren) notwendig. In Studien an Männern und postmenopausalen Frauen wird bei entsprechender diagnostischer Abklärung häufig ein gastrointestinaler Blutverlust festgestellt. Ein Problem sind Blutungsquellen im Hauptteil des Dünndarms, der endoskopisch von außen nicht direkt zugänglich ist. Eine nichtinvasive Methode ist hier die Videokapselendoskopie, bei der mögliche Blutungsquellen im oberen GI-Trakt fotografiert werden können. Wenn die Blutungsquelle nach den Routineendoskopieuntersuchungen nicht gefunden werden kann, sprechen wir von einem okkulten Blutverlust. Ca. 10–20 % aller Fälle bleiben auf diese Weise meist diagnostisch unklar [31]. Bei der Hälfte der Fälle verschwindet die Blutung von allein, bei einem Teil der Patienten persistieren diese meist geringgradigen (Sicker-) Blutverluste.

1.2.2 Klinische Symptome bei Eisenmangel mit und ohne Anämie

Ein schwerer Eisenmangel führt zu einer Anämie, weil das Knochenmark dann keine Häm synthese mehr leisten kann. Bekannte Symptome sind dann Luftnot und Herzrasen bei körperlicher Anstrengung und eine bleierne Müdigkeit. Ein schwerer, chronischer Eisenmangel kann auch zu progressiven, trophischen Veränderungen und Schäden in Geweben vor allen an Haut und Schleimhäuten führen, die man am häufigsten bei stark wachsenden Kindern, aber auch bei jungen Frauen mit Eisenmangel findet wie Mundwinkelrhagaden, brüchige Nägel und Haare, Plummer-Vinson-Syndrom. Manche Patienten entwickeln eine Pica, eine seltene Essstörung, bei der Menschen Dinge zu sich nehmen, die keine Nahrungsmittel sind und allgemein als ungenießbar gelten (Kreide, Bleistifte, Tapeten etc.). Die Behandlung mit Eisen bessert diese Symptomatik in vielen Fällen [32].

■ **Tab. 1.3** Symptome von Eisenmangel mit und ohne Anämie verifiziert in Interventionsstudien

Symptom
Müdigkeit (»Fatigue«)
Beeinträchtigte kognitive Funktion (Konzentration, Gedächtnis/Aufmerksamkeit)
Verminderte aerobe Leistungsfähigkeit und/oder schnellere Muskelermüdung
Depressive Stimmung, Ängstlichkeit
Beeinträchtigung der Thermoregulation (Kältegefühl, aufsteigende Hitze)
Schäden an Haar und Nägeln
»Restless-Legs-Syndrom«
Beeinträchtigung Immunsystem
Schädigung epithelialer Gewebe: brüchige Nägel, Hohnägel (Koilonychie), Mundwinkelrhagaden (Cheilosis), atrophe Glossitis, postcricoide Membran (Plummer-Vinson-Syndrom), Haarausfall

Eine Reihe kontrollierter klinischer Studien belegen aber auch eindeutig, dass bereits ein leichter Eisenmangel ohne Anämie (Speichereisenmangel mit Serum-Ferritin-Werten < 20–35 µg/L) Symptome wie Müdigkeit, Unkonzentriertheit etc. verursachen kann (■ Tab. 1.3).

In vielen Studien wurde die Wirkung von Eisenmangel auf die kognitive Entwicklung und das Verhalten von Kindern untersucht [33]. Ein schwerer Eisenmangel führt zu teilweise irreversiblen Schädigungen des Gehirns durch Eisenmangelanämie bei Kinder < 2 Jahren. Interessanterweise kann man in Interventionsstudien einen Einfluss von Eisenmangel ohne Anämie auf die kognitiven Leistungen auch bei jungen Erwachsenen messen [34].

Häufige unspezifische Symptome bei Eisenmangel bereits ohne Anämie sind Müdigkeit, Unkonzentriertheit und besonders bei Frauen ein Haarausfall [35].

In den letzten Jahren liegt der Fokus aber auf Symptomen wie dem »Restless-Legs-Syndrom« und dem »Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom« (ADHS) bei Kindern, die bei einigen Patienten offenbar mit einem Eisenmangel im Gehirnstoffwechsel assoziiert sind [36]. Bei allen diesen Sym-