

Diagnose und Behandlung von Eisenmangel und Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Konsensus der österreichischen Arbeitsgruppe für CED

Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. Consensus of the Austrian IBD Working Party

Authors

C. Gasche^{1,2}, R. Evstatiev¹, T. Haas³, A. Kaser⁴, P. Knoflach⁵, W. Petritsch⁶, G. Weiss⁷, W. Reinisch¹

Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- Colitis ulcerosa
- extraintestinale Manifestation
- Morbus Crohn
- chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Eisenmangel

Key words

- ulcerative colitis
- extraintestinal manifestations
- Crohn's disease
- inflammatory bowel disease
- Iron deficiency

Zusammenfassung

Eisenmangel mit und ohne Anämie ist ein häufiges Problem bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und kann mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit verbunden sein. Die Arbeitsgruppe für CED der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) erarbeitete 5 Konsensus-Statements zu folgenden Inhalten: Diagnose von Eisenmangel und Anämie, Screening auf Eisenmangel, Behandlung von Eisenmangel und Behandlungsziele. Die klinische Bedeutung der intravenösen Eisensubstitution bei CED in Bezug auf Effektivität und Compliance wurde diskutiert.

Einleitung

Eisenmangel ist der häufigste Mangelzustand bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) [1, 2]. Viele Studien haben sich mit den epidemiologischen, ätiologischen und therapeutischen Aspekten dieser Erkrankung auseinandergesetzt [3, 4]. Die wichtigsten Ursachen der Anämie bei CED sind Eisenmangel (durch Verlust und Malabsorption) sowie Entzündungsanämie (anemia of chronic disease; ACD), wobei typischerweise fast immer eine Kombination von beiden vorliegt [2, 5]. Ausreichende Eisensubstitution ist die Voraussetzung für ein adäquates Ansprechen, wobei auch die antiinflammatorische Therapie der zugrunde liegenden CED adäquat umgesetzt werden muss. Andere Ursachen einer Anämie bei CED umfassen Vitaminmangel (Cobalamin, Folsäure), Medikamentennebenwirkungen (Salazopyrin, Mesala-

Abstract

Iron deficiency with and without anaemia is a common burden of patients with inflammatory bowel diseases (IBD) and has considerable impact on their quality of life and the ability to perform. The IBD working group of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology developed five consensus statements on the following topics: (i) diagnosis of iron deficiency and (ii) anaemia, (iii) screening of iron deficiency, (iv) treatment of iron deficiency and (v) therapeutic goals. The clinical importance of intravenous iron replacement therapy in IBD with regard to effectiveness and compliance was discussed.

zin, 6-Mercaptopurin, Azathioprin, Methotrexat), Hämolyse, Niereninsuffizienz, myelodysplastische und myeloproliferative Erkrankungen oder angeborene genetische Defekte (z.B. Hämoglobinopathien) [1, 2].

Eine internationale Gruppe von Experten hat im Jahr 2007 einen Konsensus erarbeitet, der Richtlinien zur Diagnose und Management von Eisenmangel und Anämie bei CED vorgibt [6]. Dieser Konsensus soll in weiterer Folge von Arbeitsgruppen bzw. Organisationen auf die spezifischen landeseigenen Situationen adaptiert werden. Im Rahmen der 43. Jahrestagung der österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) haben Vertreter der Arbeitsgruppe CED unter Vorsitz von W.R. und C.G. dieses Thema diskutiert und die folgenden Statements im Konsens auf Basis der Oxford-Klassifikation (● Tab. 1) beschlossen.

received 2.12.2010
accepted 15.3.2011

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1273324>
Published online 27.4.2011
Z Gastroenterol 2011; 49: 627–632 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Correspondence

Dr. Christoph Gasche
KIM3, Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien
Österreich
christoph.gasche@meduniwien.ac.at

Tab. 1 Evidenz- und Empfehlungsgrade basierend auf dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine.¹

Evidenzgrad	
1a	Systematischer Review mit Homogenität randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
1b	Individuelle randomisierte, kontrollierte Studie (mit engem Konfidenzintervall)
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien
2b	Kohortenstudien (inkl. RCT mit mäßigem Follow-up RCT; z. B. < 80%)
2c	Outcome-Research-Studien
3a	Systematischer Review von Fallkontrollstudien
3b	Individuelle Fallkontrollstudie
4	Fallserien (einschließlich schlechter Kohorten- und Fallkontrollstudien)
5	Expertenmeinungen ohne explizite kritische Bewertung, physiologische Modelle, Vergleiche oder Grundsätze
Empfehlungsgrade	
A	Konsistente Grad-1-Studien
B	Konsistente Grad-2- oder 3-Studien ODER Extrapolationen von Grad-1-Studien
C	Grad-4-Studien ODER Extrapolationen von Grad-2- oder -3-Studien
D	Grad-5-Studien ODER inkonsistente und inkonklusive Studien irgendeines Grades

¹ Quelle: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.

Diagnose von Eisenmangel und Anämie

Statement 1

Für nicht schwangere Frauen ist der untere normale Hämoglobin Grenzwert 12 g/dl, für schwangere Frauen 11 g/dl und für Männer 13 g/dl. (4, C).

Erläuterung

Die Definition der Anämie basierend auf den WHO-Kriterien [6, 7] gilt auch für Patienten mit CED. Die Feststellung der Hämoglobingrenzwerte ist von der WHO vor ca. 40 Jahren eher dogmatisch festgelegt als wissenschaftlich untermauert worden [8, 9]. Diese unteren Grenzwerte sind auch keine Normalwerte bzw. Richtwerte. Mittlerweile gibt es 2 systematische Datenbasen: Eine ist die NHANES-III (the third US National Health and Nutrition Examination Survey) Datenbasis, die andere die Scripps-Kaiser-Datenbasis [10, 11]. Die hämatologischen Werte aus der NHANES-III wurden neulich veröffentlicht [12]. Mittlere Hämoglobinwerte sind in der männlichen kaukasischen Bevölkerung zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr stabil und liegen bei etwa 15,2 g/dl. Nach dem 60. Lebensjahr sinkt die Hämoglobinkonzentration um ca. 0,3 g/dl pro Lebensjahrzehnt. Bei weiblichen Kaukasierinnen zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr liegt der mittlere Hämoglobinwert bei 13,6 g/dl. Dieser Wert ändert sich auch im postmenopausalen Zeitraum kaum. Entsprechend dieser Datenbasen liegen die unteren Grenzwerte (untere 5% der Population) bei 12,2 g/dl für Frauen und 13,7 g/dl für Männer, also um 0,2 bzw. 0,7 g/dl über den von der WHO festgelegten [9].

Statement 2

Es gibt keinen perfekten Parameter zur Diagnose eines Eisenmangels. Ferritinwerte < 30 µg/l zeigen mit hoher Sicherheit einen Eisenmangel an. Bei Ferritinwerten zwischen 30 und 100 µg/l ist ein Eisenmangel bei Patienten mit CED durchaus wahrscheinlich. MCV und MCH können als Hilfe herangezogen werden. Weitere Indizien für einen Eisenmangel sind eine Transferrin-Sättigung < 16%, ein löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR)/log Ferritin-Quotient > 2 oder das Vorhandensein typischer klinischer Symptome (3b, B).

Erläuterung

Klinische Symptome von Eisenmangel können Haarausfall, brüchige oder längsgerillte Nägel, Mundwinkelrhagaden, Kopfschmerz, Konzentrations-, Schlaf-, oder Motilitätsstörungen, Libidoverlust, Nackenschmerz, Restless-Legs-Syndrom, Leistungsschwäche bzw. Belastungsdyspnoe sein [13]. Der Begriff „latenter Eisenmangel“ ist irreführend und sollte nicht benutzt werden. Anämie bei CED ist fast immer durch eine Kombination von Eisenmangel und Entzündungsanämie (anemia of chronic disease; ACD) bedingt [5]. Der ACD liegt eine massive Veränderung des Eisenstoffwechsel zugrunde [14]. Das Akutphasepeptid Hepcidin wird in der Leber bei Eisenüberladung, aber auch bei systemischer Entzündung (durch IL-6 induziert) gebildet. Durch Ausschüttung von Hepcidin kommt es zu einer Reduktion des zirkulierenden (für das Knochenmark verfügbaren) Eisens, zu einer Einschränkung der Eisenresorption aus dem Darm und zu einer Blockade des Eisenrecyclings aus Makrophagen [15, 16], was kürzlich auch erstmals direkt beim Menschen gezeigt wurde [17]. In der Folge sinken die zirkulierende Eisenkonzentration und damit die Eisenverfügbarkeit für die Erythropoese im Knochenmark. Der zentrale Faktor in der Regulation des Eisenmetabolismus, Hepcidin, kann derzeit noch nicht routinemäßig bestimmt werden [18].

Ferritin ist der am häufigsten verwendete Biomarker zur Bestimmung der Eisenspeicher. Die Grenzwerte für Ferritin wurden aus Korrelationsstudien mit Analyse des Eisengehalts im Knochenmark erstellt [19, 20]. Allerdings wird die Bildung von Ferritin nicht nur durch Eisen, sondern auch durch Entzündung induziert, weshalb die Interpretation des Ferritinwerts im Serum bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen schwierig ist. C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit sind hilfreich, um den Grad der systemischen Entzündung einzuschätzen. Weitere Eisenmangel-Parameter sind löslicher Transferrinrezeptor, Zink-Protoporphyrin, die Anzahl der hypochromen Erythrozyten (hypochromic red cells) oder die Retikulozyten-Hämoglobinkonzentration (CHR) [21]. In der klinischen Praxis sind diese Parameter aber selten erhältlich. Vielmehr kann man sich auf die Reduktion von MCH und MCV stützen, wobei einschränkend auf die Interaktion durch gleichzeitige Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin (beide verursachen einen Anstieg von MCV) hingewiesen werden muss.

Screening auf Eisenmangel



Statement 3

Patienten mit CED sollen regelmäßig (zumindest alle 12 Monate bei Remission bzw. alle 3 Monate bei aktiver Erkrankung) auf das Vorhandensein von Eisenmangel und Anämie getestet werden. Die Blutanalyse sollte ein komplettes Bultbild (Hämoglobin, MCV, MCH), Ferritin, Transferrin-Sättigung sowie C-reaktives Protein beinhalten (5, D).

Erläuterung

Zumindest 30% der Patienten mit CED sind von Eisenmangel und Anämie betroffen [3]. Das systematische Screening ist daher sinnvoll und effektiv. Komplettes Blutbild und CRP sind Bestandteil allgemeiner Screeningempfehlungen und sollten um Ferritin und Transferrinsättigung erweitert werden [22]. Die Bestimmungen von Vitamin B₁₂ und Folsäure sind zu empfehlen, v.a. bei Zustand nach intestinaler Resektion oder Behandlung mit Salazosulfapyridin oder Methotrexat. Bei Mangelzuständen sollte eine Substitution durchgeführt werden [23].

Behandlung von Eisenmangel



Statement 4

Eisensubstitution soll bei bestätigtem Eisenmangel eingeleitet werden (1b, B). Orale Eisensubstitution kann bei milder Anämie (Hämoglobin ≥ 10 g/dl) und Ferritin < 30 μ g/l versucht werden (5, D). Die Verträglichkeit und das Ansprechen sollten aber kurzfristig (je nach Schweregrad der Anämie) evaluiert und die Behandlung bei Bedarf auf intravenöse Substitution umgestellt wer-

den. Intravenöse Eisensubstitution sollte bei Unverträglichkeit oder Nichtansprechen auf orale Eisensubstitution (3b, B), schwerer Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) (3a, B), aktiver CED (2, B) bzw. Kombinationsbehandlung mit ESA (Erythropoiesis Stimulating Agent) durchgeführt werden (1a, A). Eisenmangel kann Indiz für eine subklinische Aktivität der CED sein (3a, B).

Erläuterung

Eisensubstitution führt zu Verbesserung der kognitiven Leistung bei jungen Frauen ohne Anämie [24]. Bei Patienten mit aktiver CED können proinflammatorische Zytokine und Hepcidin die intestinale Eisenabsorption und die Eisenabgabe aus dem Monozyten-Makrophagen-System blockieren [15]. Nicht absorbiertes Fe²⁺ kann möglicherweise in entzündlich veränderten Darmabschnitten die chemische Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen katalysieren [25–28] oder die mikrobielle Flora nachteilig beeinflussen [29]. Auch wenn in vielen Studien hohe orale Eisendosen (bis 600 mg/d) verwendet wurden, führt dies durch die limitierte Resorptionskapazität v.a. zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen [30]. Die empfohlene Tagesdosis liegt zwischen 50 und 200 mg (► Tab. 2) [31, 32]. Die orale Eisensubstitution ist bei schwerer Anämie mit chronischer Blutung nicht geeignet, eine positive Eisenbilanz herzustellen [33]. Die intravenöse Verabreichung ist im Vergleich zur oralen Therapie schnell wirksam, effektiv in der Behandlung der Anämie und gut verträglich [27, 34–37]. Außerdem führt die Korrektur der Anämie durch eine intravenöse Eisensubstitution zu einer effektiven Verbesserung der Lebensqualität [38, 39]. Unter den in Österreich zugelassenen intravenösen Eisenpräparaten liegen zu Eisen-Sacharose (Venofer) und Eisen-Carboxymaltose (Ferinject) die meisten Daten über die klinische Effektivität und Sicherheit bei CED vor [3, 35, 36, 40, 41] (► Tab. 3). Zu nieder-

Tab. 2 In Österreich vertriebene orale Eisenpräparate.¹

	Fe ⁺⁺ /Tbl.	Darreichungsform	„slow release“-Galenik	Vertrieb
Eisensulfat				
– Aktiferrin®	34,5 mg	Kps (Saft, Tropfen)	–	Ratiopharm Arzneimittel
– Tardyferon®	80 mg	Retard Tbl.	+	Germania Pharmazeutika
– Ferro-Gradumet®	105 mg	Matrix Filmtbl.	+	Teofarma
Eisenfumarat				
– Ferrobot®	50 mg	Filmtbl.	–	Montavit
– Ferretab®	100 mg	Kps. (+ Ascorbinsr.)	+	Lannacher Heilmittel
Eisenglukonat				
– Lösferron Forte®	80,5 mg	Brausetbl. (+ Ascorbinsr.)	–	Meda Pharma

¹ Quelle: Austria Codex 2009/2010; Vidal ami-PDA 2010.

Tab. 3 In Österreich vertriebene intravenöse Eisenpräparate.¹

	Fe ⁺⁺⁺ /Amp	Max. Einzeldosis	Testdosis	Infusionsdauer	Vertrieb
Eisen-Dextran					
– CosmoFer®	100 mg	1000 mg/ 500 ml NaCl	+	4–6 h	Pharmacosmos
Eisen-Saccharose					
– Venofer®	100 mg	200 mg/ 100 ml NaCl ²	+	mind. 30 min	Vifor
– FerMed®	100 mg	200 mg/ 200 ml NaCl	+	mind. 30 min	Medice
Eisen-Carboxymaltose					
– Ferinject®	500 mg	500 mg/ 100 ml NaCl 1000 mg/ 250 ml NaCl	–	mind. 6 min mind. 15 min	Vifor

¹ Quelle: Austria Codex 2009/2010, Vidal ami-PDA 2010.

² Diskrepanz Venofer Fachinformation zwischen Deutschland und Österreich: In Deutschland ist die maximale Einzeldosis 500 mg in 500 ml NaCl über mindestens 3 ½ h.

Tab. 4 Standardisiertes Dosierungsschema für Eisen-Carboxymaltose [41].

	KG < 70 kg	KG > 70 kg
Hb > 10 g/dl	1000 mg auf 2 Infusionen	1500 mg auf 2 Infusionen
Hb 7 – 10 g/dl	1500 mg auf 3 Infusionen	2000 mg auf 2 Infusionen

molekularem Eisendextran gibt es eine unkontrollierte Studie, wobei eine Infusionsdauer von 6 h die klinische Praktikabilität einschränkt [42]. Neuerdings gibt es auch ein Eisen-Saccharose-ähnliches Präparat (FerMed ist auch ein Eisensaccharose-Komplex, wobei die chemische Identität mit Venofer nicht gegeben ist). Es liegen derzeit keine klinischen Daten über dessen Wirksamkeit oder Sicherheit vor. Eisengluconat ist in Österreich nicht zugelassen und daher in der Tabelle nicht angeführt, wird aber manchmal von Krankenanstalten aus dem Ausland importiert. In Deutschland ist Eisengluconat (62,5 mg Einzeldosis) in der Nephrologie (aber nicht in der Gastroenterologie) zugelassen. Moderne intravenöse Eisenpräparate sind mit unterschiedlichen potenziellen Nebenwirkungen assoziiert, zu denen schwere allergische Reaktionen (besonders bei dextranhaltigen Formulierungen), Hypophosphatämie (besonders bei hoch dosierter Gabe von Eisen-Carboxymaltose, Mechanismus derzeit noch unklar) und das Capillary-Leak-Syndrom (v.a. bei labilen/semistabilen Komplexen wie Eisengluconat oder Eisensaccharose) zählen (siehe auch Erläuterung unter „Bekanntes Unbekanntes“). Eisen-Carboxymaltose weist gegenüber Eisensaccharose die Vorteile der Halbierung der Infusionsfrequenz und der Halbierung der Infusionszeit auf [43]. Die Berechnung der Gesamtdosis war bislang mit der Ganzoni-Formel durchgeführt worden [44]. Diese erwies sich im klinischen Alltag als wenig praktikabel und unterschätzte den Eisenbedarf bei CED, der praktisch nie unter 1000 mg liegt [35]. In einer direkten Vergleichsstudie wurde ein neues vereinfachtes Infusionsschema für Eisen-Carboxymaltose getestet und als besser wirksam dargestellt [41] (► **Tab. 4**). Infusionen mit Eisen-Carboxymaltose sollen im Abstand von zumindest einer Woche verabreicht werden. Infusionen mit Eisen-Saccharose sollen nicht häufiger als 3 × pro Woche verabreicht werden.

Behandlungsziele

Statement 5

Ziel der Behandlung ist die Behebung des Eisenmangels, eine weitgehende Normalisierung der Hämoglobinwerte und Verbesserung der Lebensqualität (5, D). Die mittlere normale Hämoglobinkonzentration (Männer 15 g/dl, Frauen 13,5 g/dl) könnte der eigentliche Zielwert einer Eisensubstitutionstherapie sein. Die optimalen Zielkonzentrationen für die Hämoglobinwerte bei CED sind jedoch nicht durch prospektive Studien untermauert (5, D). Patienten, die einen Eisenmangel und/oder eine Anämie hatten, haben ein hohes Rückfallrisiko (selbst nach intravenöser Eisensubstitution) und sollten dahingehend regelmäßig kontrolliert werden (2b, B).

Erläuterung

Nach erfolgreicher oraler Eisensubstitution soll das Ferritin zumindest > 30 µg/l gestiegen sein. Ein Ferritin Anstieg > 100 µg/l wäre zwar wünschenswert, ist aber unter oraler Substitution nicht erwartbar. Bei intravenöser Eisentherapie ist eine Ferritinkontrolle erst nach 8 Wochen sinnvoll, da durch die intravenöse Eisentherapie die Ferritinwerte falsch hoch sind und nicht mit dem Eisenspeicher korrelieren [45]. Der Ferritin-Zielwert nach intravenöser Eisentherapie sollte bei > 100 µg/l liegen [40]. Regelmäßige Kontrollen (etwa alle 12 Wochen) von Blutbild und Ferritin bzw. Einleiten einer Erhaltungstherapie (angepasst an den Ferritinwert) sind bei vielen Patienten erforderlich. Hinsichtlich der Hämoglobinzielwerte ist einschränkend zu erwähnen, dass eine leichte Anämie (Hämoglobinwerte zwischen 11 und 13 g/dL) bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankungen mit einem besseren Überleben vergesellschaftet ist [46, 47]. Inwieweit diese Ergebnisse auf die Anämiekorrektur mittels Eisensubstitution bei Patienten mit CED übertragbar sind, ist derzeit ungewiss.

Bekanntes Unbekanntes



Empfehlungen zur oralen Eisentherapie

Generell interagiert jedes Medikament mit Nahrungsmitteln. Dies gilt ganz besonders für Eisensalze. Daher wird empfohlen, Tabletten, Kapseln oder Saft vor der Mahlzeit und getrennt von anderen Medikamenten einzunehmen. Bekannte Interaktionen gibt es mit Cholestyramin, Tetrazyklinen und Penizillamin. Allerdings führen gastrointestinale Beschwerden häufig zu einer verminderten Compliance. Deshalb erscheint auch um den Preis einer geringfügig verminderten Resorption die Einnahme von Eisentabletten mit der Nahrung (z.B. mittags) vertretbar. Vitamin-C-haltige Getränke wie Orangensaft oder Zitronensoda fördern die Resorption, Milchprodukte hemmen diese. Daher sind manche Präparate auch mit Vitamin C kombiniert. Dieses kann jedoch die gastrale Verträglichkeit weiter einschränken. Orale Eisensubstitution kann bei Patienten mit CED zu einer Zunahme der Diarrhö führen, während bei Patienten ohne CED Obstipation im Vordergrund der intestinalen Nebenwirkungen steht [25]. Diese klinische Information kann bei Patienten mit unklarem Eisenmangel für die weitere Diagnostik (menstrueller versus gastrointestinaler Blutverlust) hilfreich sein.

Intravenöses Eisen und anaphylaktischer Schock

Die Gefahr von allergischen Reaktionen bei Gabe von Dextranhaltigen Präparaten liegt zwischen 1 und 10%, weshalb auf die Durchführung einer Testdosis nicht verzichtet werden kann [42]. Lebensbedrohliche Komplikationen sind bei richtiger Anwendung selten geworden [48–52]. Klassisch allergische Reaktionen wurden bei Eisen-Carboxymaltose und Eisen-Saccharose bisher selten beobachtet, wenngleich in der Österreichischen Fachinformation darauf hingewiesen wird. Ähnlich zu solchen allergischen Reaktionen kann bei systemischer Applikation von Eisen, speziell bei labilen Eisenverbindungen, durch freies Eisen ein „Capillary-Leak-Syndrom“ auftreten, das in der klinischen Symptomatik einer allergischen Reaktion ähnlich ist (Blutdruckabfall, Dyspnoe, Schwellung der Extremitäten). Im Unterschied zur allergischen Reaktion tritt diese „Freie-Eisen-Reaktion“ erst

gegen Ende oder nach wiederholter Applikation auf, wenn eine Transferrin-Sättigung von 100% überschritten wird. Die Symptome bessern sich meist durch Unterbrechen der Infusion. In seltenen Fällen sind die Gabe von Eisenchelatbildnern (Deferoxamin), Humanalbumin (als Eisenbinder) oder Suprarenin notwendig. Da es sich dabei um eine toxische und nicht allergische Reaktion handelt, besteht bei erneuter Eisengabe kein Memory-Effekt.

Eisen und Infektion

Bei akuten systemischen Infektionen (Sepsis) wird eine Eisentherapie aufgrund einer möglichen Aggravierung der Infektion nicht empfohlen. Eisen ist nämlich nicht nur essenziell für den menschlichen Organismus, sondern auch für Wachstum, Stoffwechsel und Pathogenität von Bakterien und Pilzen. Viele Pathomechanismen der Entzündungsanämie zielen auf eine Reduktion des systemisch verfügbaren Eisens bei Infektionen hin. In solchen Situationen sind sowohl die Gabe von oralem wie intravenösem Eisen nicht indiziert [53].

Eisen und kolorektales Karzinom

In einigen Kolitismodellen erhöhten orale Eisensalze die Entstehung von Dickdarmkarzinomen bei Nagern. Parenterale Eisensubstitution war hingegen nicht mit erhöhter Tumorraterate assoziiert [28, 54–57]. Beim Menschen sind die Daten dazu nicht einheitlich [58–61], wobei die eigentliche Hochrisikogruppe, nämlich Patienten mit CED unter langjähriger oraler Eisensubstitution, bislang nicht ausreichend analysiert wurde [62–64].

Eisen-Pharmakokinetik bei Gabe von singulären hohen Dosen

Hohe singuläre Eisengaben (1000 mg und mehr) sind mit Eisendextran und neuerdings auch Eisencarboxyaltose möglich. Zwar ist die Effektivität dieser Behandlung zur Korrektur der Anämie gut belegt, jedoch gibt es bisher keinerlei Langzeiterfahrung, ob, in welcher Form und in welchen Zellen dieses Eisen gespeichert wird bzw. ob es zu Gewebsschädigung durch Eisenüberladung kommt.

Affiliations

- 1 Medizinische Universität Wien, Klinik Innere Medizin 3, Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie
- 2 Medizinische Universität Wien, Christian Doppler Labor für Molekulare Carzinom Chemoprävention
- 3 Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Klinik für Innere Medizin 1, SALK
- 4 Medizinische Universitätsklinik Innsbruck, Univ.-Klinik f. Innere Medizin II
- 5 Klinikum Wels, Abt. Innere Medizin I
- 6 Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie
- 7 Medizinische Universität Innsbruck, Department für Innere Medizin, Klinische Infektiologie und Immunologie

Literatur

- 1 Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 142–150
- 2 Gasche C, Lomer MC, Cavill I et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190–1197
- 3 Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1507–1523
- 4 Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl 7A): 44S–9S
- 5 Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica* 2010; 95: 175–178

- 6 Gasche C, Berstad A, Befrits R et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545–1553
- 7 WHO, UNICEF, and UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization; 1998: Conference Proceeding
- 8 Blanc B, Finch CA, Hallberg L et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser 1968; 405: 1–40
- 9 Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107: 1747–1750
- 10 Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al. Penetrance of 845G → A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359: 211–218
- 11 Waalen J, Felitti V, Gelbart T et al. Penetrance of hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 418–432
- 12 Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW et al. Hematological and iron-related analytes – reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–94. *Vital Health Stat* 2005; 11: 1–156
- 13 Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4659–4665
- 14 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–1023
- 15 Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1101–1106
- 16 Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090–2093
- 17 Theurl I, Aigner E, Theurl M et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009; 113: 5277–5286
- 18 Busbridge M, Griffiths C, Ashby D et al. Development of a novel immunoassay for the iron regulatory peptide hepcidin. *Br J Biomed Sci* 2009; 66: 150–157
- 19 Hansen TM, Hansen NE, Birgens HS et al. Serum ferritin and the assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 353–359
- 20 Bartels U, Pedersen NS, Jarnum S. Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 649–656
- 21 Schaefer RM, Schaefer L. Hypochromic red blood cells and reticulocytes. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S44–S48
- 22 Bermejo F, Garcia-Lopez S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4638–4643
- 23 Devalia V. Diagnosing vitamin B-12 deficiency on the basis of serum B-12 assay. *BMJ* 2006; 333: 385–386
- 24 Bruner AB, Joffe A, Duggan AK et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996; 348: 992–996
- 25 Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ et al. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 543–548
- 26 Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T et al. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 831–838
- 27 De Silva AD, Tsironi E, Feakins RM et al. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1097–1105
- 28 Seril DN, Liao J, West AB et al. High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 391–397
- 29 Werner T, Wagner SJ, Martinez I et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut* 2011; 60: 325–333
- 30 de Silva AD, Tsironi E, Feakins RM et al. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1097–1105
- 31 Rimon E, Kagansky N, Kagansky M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005; 118: 1142–1147

- 32 Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY *et al.* Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics* 2001; 108: 613–616
- 33 Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M *et al.* Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334: 619–623
- 34 Schroder O, Mickisch O, Seidler U *et al.* Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease – a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2503–2509
- 35 Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V *et al.* A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1182–1192
- 36 Lindgren S, Wikman O, Befrits R *et al.* Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (7): 838–895
- 37 Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2720–2725
- 38 Wells CW, Lewis S, Barton JR *et al.* Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 123–130
- 39 Gisbert JP, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1299–1307
- 40 Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C *et al.* Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1460–1467
- 41 Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T *et al.* Efficacy and safety of standardised ferric carboxymaltose doses vs. individually calculated iron sucrose doses for IBD-associated iron deficiency anaemia: A multicentre, randomised controlled trial. *Gut* 2010; 59: A–5075
- 42 Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C *et al.* Safety and Efficacy of Total-Dose Infusion of Low Molecular Weight Iron Dextran for Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (8): 2327–2331
- 43 Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 2009; 69: 739–756
- 44 Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970; 100: 301–303
- 45 Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO *et al.* Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet* 1982; 1: 652–655
- 46 Besarab A, Bolton WK, Browne JK *et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584–590
- 47 Locatelli F, Pisoni RL, Combe C *et al.* Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121–132
- 48 Michael B, Coyne DW, Fishbane S *et al.* Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int* 2002; 61: 1830–1839
- 49 Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 2007; 369: 1502–1504
- 50 Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O *et al.* Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378–382
- 51 Bailie GR, Clark JA, Lane CE *et al.* Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1443–1449
- 52 Weiss G, Gordeuk VR. Benefits and risks of iron therapy for chronic anaemias. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (Suppl 3): 36–45
- 53 Sazawal S, Black RE, Ramsan M *et al.* Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 133–143
- 54 Carrier J, Aghdassi E, Platt I *et al.* Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1989–1999
- 55 Seril DN, Liao J, Ho KL *et al.* Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1266–1278
- 56 Seril DN, Liao J, Yang CS *et al.* Systemic iron supplementation replenishes iron stores without enhancing colon carcinogenesis in murine models of ulcerative colitis: comparison with iron-enriched diet. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 696–707
- 57 Carrier J, Aghdassi E, Cullen J *et al.* Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Nutr* 2002; 132: 3146–3150
- 58 Kabat GC, Miller AB, Jain M *et al.* A cohort study of dietary iron and heme iron intake and risk of colorectal cancer in women. *Br J Cancer* 2007; 97: 118–122
- 59 Cross AJ, Gunter MJ, Wood RJ *et al.* Iron and colorectal cancer risk in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Int J Cancer* 2006; 118: 3147–3152
- 60 Senesse P, Meance S, Cottet V *et al.* High dietary iron and copper and risk of colorectal cancer: a case-control study in Burgundy, France. *Nutr Cancer* 2004; 49: 66–71
- 61 Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M *et al.* Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Int J Cancer* 1999; 80: 693–698
- 62 Seril DN, Liao J, West AB *et al.* High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 391–397
- 63 Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z *et al.* Risk factors for ulcerative colitis associated colorectal cancers in a Hungarian cohort of ulcerative colitis patients. *Orv Hetil* 2006; 147: 175–181
- 64 Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 599–610