

Consensus Statement

Eisenmangel in der Nephrologie

Unter Patronanz der



Autoren: Univ.-Prof. Dr. Marcus Säemann, Priv.-Doz. Dr. Marlies Antlanger, OA Dr. Roland Edlinger, OA Dr. Katharina Hohenstein-Scheibenecker, Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn, Assoz.-Prof. PD Dr. Hannes Neuwirt, Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Schmaldienst, Univ.-Prof. Dr. Gere Sunder-Plassmann, Priv.-Doz. Mag. Dr. Johannes Werzowa, Priv.-Doz. Dr. Emanuel Zitt



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Marcus Säemann
6. Medizinische Abteilung mit
Nephrologie, Klinik Ottakring,
Wien



Priv.-Doz.
Dr. Marlies Antlanger
Abteilung für Innere Medizin
2, Kepler Universitätsklinikum
Linz



OA
Dr. Roland Edlinger
3. Medizinische Abteilung
mit Nephrologie, Klinik
Hietzing, Wien



OA
Dr. Katharina Hohenstein-Scheibenecker
Internistin an der
Universitätsklinik für
Orthopädie, Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Sabine Horn
Abteilung für Innere Medizin,
Landeskrankenhaus Villach



1. Eisenmangel und seine Bedeutung in der Nephrologie

1.1 Grundzüge des Eisenstoffwechsels

Eisen ist ein beinahe für alle Organismen essenzielles Element für den Energie- und Sauerstoffmetabolismus¹. Im menschlichen Körper befinden sich ungefähr 3–5g Eisen. Der Großteil davon ist im Hämoglobin der Erythrozyten enthalten (>2g); ein weiterer wichtiger Anteil im Myoglobin der Muskeln (ca. 300mg). Makrophagen in Milz, Leber und Knochenmark enthalten einen Anteil von ca. 600mg. Für Erythroblasten und andere Zellen, die Eisen benötigen, ist Transferrin das Transportvehikel im Blut, das im Steady State etwa 3mg Eisen gebunden hat.

Der Tagesbedarf an Eisen liegt bei 20–25mg, wobei etwa 80% für die Erythropoese benötigt werden. Nur ein kleiner Teil dieses Bedarfs wird über die Nahrung aufgenommen (1–2mg), der Großteil wird über das Recycling von Erythrozyten mit abgelaufener Lebensdauer zurückgewonnen. Verantwortlich dafür sind Makrophagen in Milz, Leber und Knochenmark. Der zirkulierende Eisenpool beträgt nur etwa zehn Prozent (2–3mg) des Tagesbedarfs für die Erythropoese².

Eisen ist vital für Organismen, gleichzeitig schlecht bioverfügbar und potenziell toxisch. Die Mechanismen der Eisenaufnahme durch die Enterozyten, des Eisenrecyclings über Makrophagen und die Speicherung in Hepatozyten sind daher sehr komplex³. Eine Schlüsselrolle bei der Regulation der Resorption, der Gewebeverteilung und extrazellulären Eisenkonzentration spielt das Protein Hpcidin^{2, 4}. Dessen kodierendes Gen wird bei hohem Eisenspiegel, Entzündung oder Infektionen durch Anstieg von Zytokinen hochreguliert, was wiederum über verschiedene Mechanismen dazu führt, dass der Eisenspiegel gesenkt wird. Umgekehrt wird die Hpcidin-Produktion durch niedrige Eisenspiegel, Hypoxie, Erythropoese und Anämie gebremst⁵.

Ferroportin (FPN) ist das einzige Protein, das Eisen aus der Zelle transportiert⁶. FPN mediert die Eisenabgabe ins Blut aus retikuloendothelialen Makrophagen und duodenalen Enterozyten – also aus Eisenwiederverwertung und -absorption. Antagonisiert wird FPN durch Hpcidin, das zum Abbau des Transporters führt und so die Verfügbarkeit von Eisen in der Zirkulation senkt⁷.



Assoz.-Prof. Priv.-Doz.
Dr. Hannes Neuwirt
Universitätsklinik für Innere
Medizin IV, Innsbruck



Univ.-Prof.
Dr. Alexander Rosenkranz
Vorstand der Universitäts-
klinik für Innere Medizin, Graz

1.2 Die Bedeutung der Nierenfunktion für den Eisenstoffwechsel

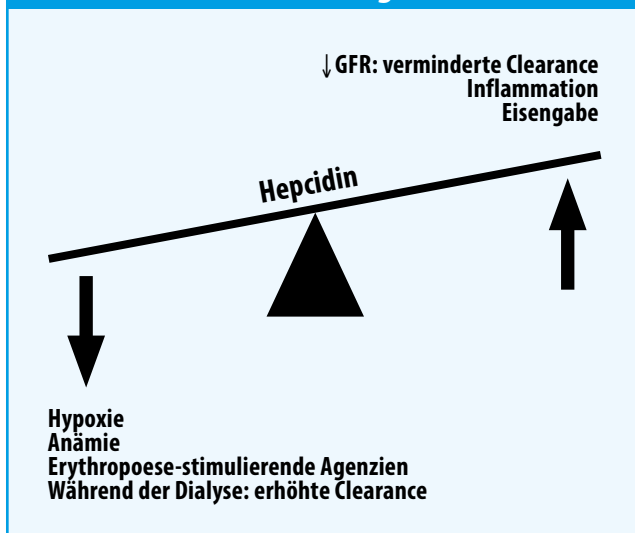
Die Niere ist der Ort der Eisenreabsorption⁸. Sowohl Transferrin-gebundenes als auch nicht gebundenes Eisen kann glomerulär filtriert werden. Der Großteil dieses Eisens wird wieder in das tubuläre Epithel aufgenommen und von dort ans Blut abgegeben. Auch dieser Mechanismus wird durch Hepcidin kontrolliert. Eine verminderte Clearance von Hepcidin bei chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) kann die Rückabsorption von Eisen verhindern, dies geschieht zusätzlich zur reduzierten duodenalen Aufnahme.

Weitere Faktoren, die den Hepcidin-Spiegel erhöhen und damit die Eisenspiegel senken können, sind der CKD zugrunde liegende und mit dem Fortschreiten der Nierenerkrankung einhergehende Entzündungsvorgänge⁹. Darunter fallen u.a. auch Autoimmunprozesse und die Induktion inflammatorischer Zytokine bei der Hämodialyse. Der bisher bestuntersuchte Mechanismus der entzündlichen Hepcidin-Erhöhung ist die direkte Transkriptionsaktivierung der Hepcidin-Expression durch Interleukin 6 (IL-6). Ein zweiter Mechanismus verläuft über die Stressaktivierung des endoplasmatischen Retikulums durch proinflammatorische Zytokine und bakterielle Lipo-

polysaccharide (LPS). Einen zusätzlichen Faktor der starken inflammatorischen Hepcidin-Erhöhung stellt die Hepcidin-Produktion in Monozyten/Makrophagen dar, die ebenfalls durch LPS sowie spezielle bakterielle Pathogene und möglicherweise auch über den IL-6/STAT3-Signalweg induziert wird. Dieser Mechanismus könnte seine physiologische Erklärung darin finden, dass damit die Verfügbarkeit von Eisen für invasive Pathogene unterbunden wird.

Auch therapeutische Maßnahmen – Eisentherapie und/oder Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) – sowie die Dialyse wirken sich auf die Hepcidin-Spiegel aus. Phosphatbinder und Antacida können die Eisenaufnahme aus der Nahrung durch die Enterozyten hemmen¹⁰. Die Auswirkungen der Dialyse auf den Eisenstoffwechsel sind komplex. Während der Dialyse sinkt die Plasma-Hepcidin-Konzentration, was eine Membrandurchgängigkeit nahelegt. Die Dialyse ist aber parallel von einer hohen Hepcidin-Syntheserate begleitet, sodass die Konzentrationen eine Stunde nach Abschluss der Dialyse wieder den Ausgangswerten entsprechen². Zusätzlich verstärkt wird ein Eisenmangel bei der Dialyse durch Blutverluste aufgrund von Restblut im Dialyse-Equipment, durch gastrointestinale Blutungen aufgrund des Einsatzes von Antikoagulanzen und durch häufige Blutabnahmen für Laboruntersuchungen.

Abb. 1: Hepcidin-Spiegel bei chronischer Nierenerkrankung⁹



1.3 Die Folgen des Eisenmangels

Eisenmangel ist als Schlüsselfaktor der Anämie bei CKD bekannt. Bleibt der Eisenmangel unbehandelt, führen Entleerung und fehlende Mobilisierung der Eisenspeicher zu einer gestörten Erythropoese und reduzierten Hämoglobinkonzentration. Die Bedeutung des Eisens für den Körper ist aber viel weitreichender. Ausgehend davon, dass Eisen für viele Prozesse in der Zelle, einschließlich der Energieproduktion und der DNA-Synthese, zuständig ist und bei der Steroidsynthese, der Immunantwort und dem Abbau von Arzneimitteln eine Rolle spielt, kann man einen „nicht hämatologischen“ Bereich postulieren²⁰. Zeitlich gesehen treten diese negativen Effekte lang vor denen des hämatologischen Bereichs auf.

Die Störung der Mitochondrienfunktion bei der Energiebereitstellung bringt vor allem Organe und Gewebe mit hohem Energiebedarf in Bedrängnis. Dazu zählen sowohl das Herz als auch Skelettmuskeln und die Niere. Die Auswirkungen



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Sabine Schmaldienst
1. Medizinische Abteilung
mit Nephrologie, Klinik
Favoriten, Wien



OA Univ.-Prof.
Dr. Gere Sunder-Plassmann
Universitätsklinik für
Innere Medizin 3, Wien



OA Priv.-Doz. Mag.
Dr. Johannes Werzowa
1. Medizinische Abteilung,
Hanusch-Krankenhaus,
Wien



OA Priv.-Doz.
Dr. Emanuel Zitt
Abteilung für Innere
Medizin III, Landes-
krankenhaus Feldkirch

des Eisenmangels auf die Herzmuskelzellen sind mittlerweile gut untersucht. Untersuchungen an Kardiomyozyten zeigten bereits nach vier Tagen Eisentzug mittels Chelattherapie eine herabgesetzte mitochondriale Aktivität, die zu reduzierten zellulären ATP-Spiegeln und geminderter kontraktile Kraft führte¹¹. Die funktionellen Störungen erholten sich unter Eisensupplementierung (Fe-Supplementierung) innerhalb von drei Tagen. An 40 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Congestive Heart Failure, CHF) der New York Heart Association (NYHA) Klasse ≥ 2 und Eisenmangel (Ferritin $< 100 \mu\text{g/L}$ oder $100\text{--}300 \mu\text{g/L}$ mit TSAT $< 20\%$) konnte mittels einer i.v. Fe-Supplementierung die Energiebereitstellung in Skelettmuskeln wesentlich verbessert werden¹². Diese Tatsache erklärt die Benefits der Eisensupplementierung bei CHF, die trotz unwesentlicher Hämoglobin(Hb)-Veränderungen gesehen werden. Die Prävalenz eines Eisenmangels ist mit einer Erhöhung des myokardialen Energieverbrauchs assoziiert und ein unabhängiger Risikofaktor für die Schwere der kardialen Dysfunktion¹³.

Die Hinweise darauf, dass ein Eisenmangel ohne Anämie bereits eine Erkrankung für sich ist, mehren sich. Eine Metaanalyse von 21 Studien mit Eisenmangelpatienten (Ferritin $< 16 \mu\text{g/L}$) zeigte, dass ein Eisenmangel in der Schwangerschaft zu einem reduzierten Geburtsgewicht führt ($p=0,028$)¹⁴. Fe-Supplementierung führte zu einer Verbesserung von

Fatigue (objektive Scores $p=0,005$). Hinsichtlich der Auswertung weiterer Endpunkte zeigten sich keine statistischen Signifikanzen. Die Schlussfolgerung ist, dass dem Eisenmangel per se in Zukunft mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte.

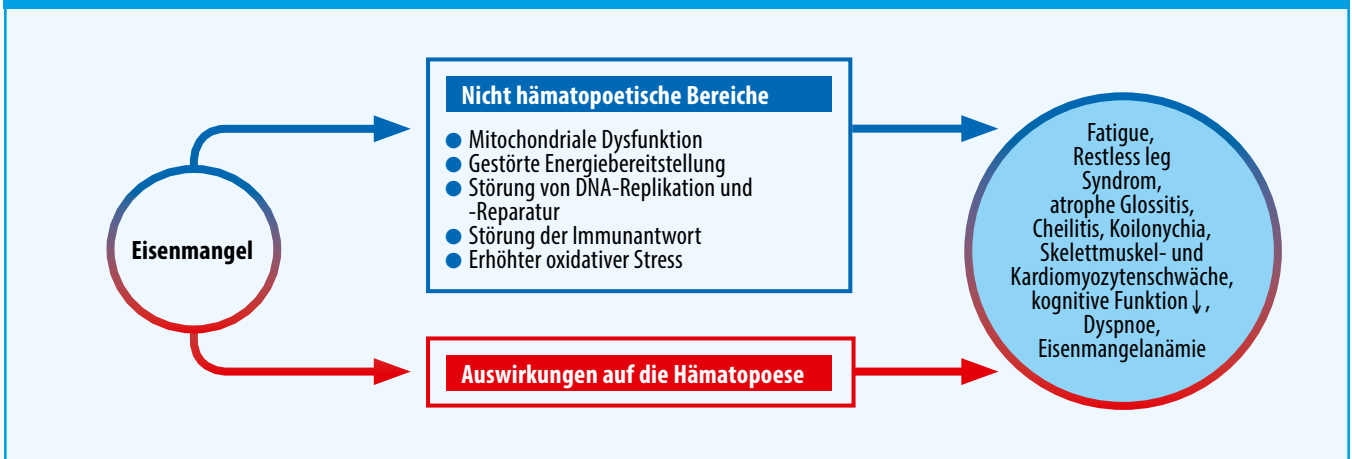
Zusammenfassung

- Eisenmangel und Anämie sind keine Synonyme. Eisenmangel verursacht in diversen Zellsystemen bereits vor dem Auftreten einer Anämie unterschiedliche Probleme.
- Zellen mit hohem Energiebedarf wie Herz- und Skelettmuskelzellen sind von einem Eisenmangel bereits früh betroffen.

1.4 Epidemiologie des Eisenmangels

Eisenmangel ist eine der häufigsten Formen der Malnutrition und wird im Rahmen des World Health Organization's (WHO) Global Burden of Disease project (GBD) als globales Problem eingestuft und untersucht¹⁵. Im Kapitel über Eisenmangel wird dabei das große Problem diskutiert, dass die zugrunde liegenden Studien nicht zwischen Eisenmangel und Anämie unterscheiden. Die GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2018¹⁶ zeigten, dass Eisenmangel

Abb. 2: Folgen des Eisenmangels: Hämatopoese und nicht hämatopoetische Bereiche



an dritter Stelle der Ursachen für mit körperlicher Einschränkung verlebter Jahre (years lived with disability, YLDs) lag, nach Schmerzen im unteren Rücken und Kopfschmerzen. Eisenmangel ist damit die Form der Mangelernährung, die sich am schwersten auswirkt. Eine Auswertung der Entwicklung in den Jahren von 1990 bis 2017 zeigt eine Abnahme des ernährungsbedingten Eisenmangels, aber eine Zunahme der geographischen Ungleichheiten¹⁷.

1.4.1 Eisenmangel bei chronischer Nierenerkrankung (CKD)

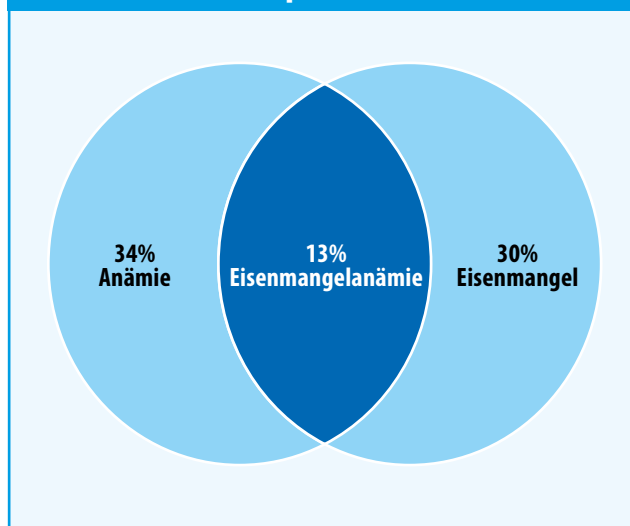
Die GBD Chronic Kidney Disease Collaboration kommt in ihrer systematischen Analyse der Jahre 1990 bis 2017 auf eine weltweite Prävalenz aller CKD-Stadien von 9,1% (95% Unsicherheitsintervall [UI] 8,5–9,1)¹⁸. Die Tendenz ist steigend, vor allem aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung sowie dem zunehmenden Anteil an Menschen mit Übergewicht und Diabetes mellitus Typ II. Das zeigt sich beim Vergleich der Gesamtprävalenz aller Altersgruppen, die im Zeitraum von 1990 bis 2017 um 29,3% (95% UI 26,4–32,6) anstieg, während die weltweite altersstandardisierte Prävalenz stabil blieb (1,2%; 95% UI -1,1–3,5)¹⁹. Trotz der relativen Häufigkeit sowohl des Eisenmangels als auch der CKD gibt es nur wenig Evidenz zu deren gemeinsamem Auftreten und den Auswirkungen. Eisenmangel wird bei CKD fast ausschließlich in Zusammenhang mit der Anämie thematisiert. Dieses Fehlen von Daten ist auch darauf zurückzuführen, dass gemäß der meisten Leitlinien-Empfehlungen das Erheben von Parametern des Eisenstoffwechsels auf Patienten mit Anämie beschränkt ist¹⁹.

Eine rezente multizentrische Beobachtungsstudie aus Frankreich erhob an ND-CKD-Patienten (GFR >15mL/min/1,73m²) die Prävalenz eines Eisenmangels (Ferritin <100µg/L und/oder TSAT <20%)²⁰. Von den 1.211 inkludierten Patienten wurde bei 47,1% ein Eisenmangel festgestellt. Von den 25 teilnehmenden Zentren berichteten zwölf, dass sie den Eisenstatus routinemäßig auch bei ND-CKD-Patienten erheben würden.

Post-Transplant-Patienten. Zu den wenigen Studien, die sich der Rolle des Eisenmangels bei CKD widmen, gehört eine prospektive Untersuchung von 700 Patienten nach Nierentransplantation²¹. Die Studienpopulation war im Mittel 53 Jahre alt, 57% waren männlich und die mediane Dauer seit der Transplantation betrug 5,4 Jahre (Bereich 1,9–12). Die mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) betrug 52,3ml/min/1,73m² (Standardabweichung [SD] ±20,2). Von diesen Patienten hatten 30% einen Eisenmangel ohne Anämie (Definition: Transferrinsättigung [TSAT] <20% und Ferritin <300ng/ml). 34% der untersuchten Population hatten eine Anämie und 13% hatten eine Eisenmangelanämie (siehe Abbildung 3).

CKDOPPS 1. Weitere Daten liefert eine Auswertung von nicht dialysepflichtigen (ND) Patienten der CKD-Stadien 3 bis 5 der

Abb. 3: Prävalenz von Eisenmangel +/- Anämie bei 700 Patienten nach Transplantation²¹



prospektiven Chronic Kidney Disease outcomes and practice patterns study (CKDOOPS)²². CKDOOPS ist eine laufende internationale prospektive Kohortenstudie mit nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten mit einer eGFR <60mL/min/1,73m². Die hier ausgewertete Population bestand aus Patienten, die zwischen 1.1.2013 und 13.4.2018 in nephrologischen Zentren in Brasilien, Frankreich, Deutschland und den Vereinigten Staaten behandelt wurden. Voraussetzung war das Vorhandensein von Basisdaten zur Krankengeschichte und Labordaten zur Anämiediagnose (Hämoglobin). Eisentherapie oder ESA waren kein Ausschlussgrund (was gleichzeitig eine der Limitationen der Studie darstellt).

Die Auswertung konnte 6.766 Patienten einschließen, von denen der Großteil aus Europa kam (Frankreich 2.944, Deutschland 1.720). Die Patientencharakteristika sind nach Ländern aufgelistet. Das mittlere Alter lag zwischen 65,5 Jahren (Brasilien) und 72,5 Jahren (Deutschland). Der Anteil an Frauen reichte von 35% (Frankreich) bis zu 48% in den USA. Der Großteil der Patienten war im CKD-Stadium 4: 73% (Deutschland), 55% (USA), 49% (Brasilien) und 42% (Frankreich). Als häufigste primäre Gründe der CKD wurden in allen vier Ländern Diabetes mellitus und Hypertonie erhoben.

Die Prävalenz der Anämie war am höchsten in Frankreich, am niedrigsten in den USA. Über alle Länder hinweg war die Anämie häufiger bei niedriger eGFR und bei Frauen, wobei diese Differenz bei höheren CKD-Stadien weniger deutlich ausfiel. Ob Labordaten zum Eisenstatus erhoben wurden, hing stark von den Hämoglobinwerten ab: Je geringer diese waren, desto eher wurden TSAT und/oder Ferritin bestimmt. Bei normalem Hb wurde in ca. drei Viertel der Fälle keiner der beiden Eisenwerte erhoben. So erfolgte in Deutschland bei

CKD 3a–4 eine adäquate Diagnostik mit Ferritin plus TSAT nur in 24–30% und selbst bei Hb <10g/dl nur in 54%.

Bei jenen Patienten, für die Ferritindaten verfügbar waren, zeigte sich, dass die medianen Werte umso höher waren, je höher das CKD-Stadium war und je niedriger die Hämoglobinspiegel waren (alle vier Länder). Im Gegensatz dazu veränderte sich die TSAT zwischen den CKD-Stadien nicht in einem konsistenten Muster. TSAT <20% waren 1,5- bis 2mal häufiger bei niedrigen Hämoglobinspiegeln (<10g/dL) als bei höheren (≥ 12 g/dL). In Frankreich, Deutschland und den USA hatten 48–62% der Patienten mit TSAT <20% ein Hämoglobin unter 10g/dL. Die Tatsache, dass Ferritin und TSAT gegensätzliche Assoziationen mit dem Hämoglobinspiegel zeigten, unterstreiche die zentrale Rolle der Inflammation in der Anämiepathogenese bei der CKD, so die Autoren. Sie unterstütze auch die Erkenntnisse früherer Studien, dass die TSAT <20% ein sensitiverer Parameter des Eisenmangels bei der fortgeschrittenen CKD wäre als ein Ferritinwert <100ng/mL.

CKDOPPS 2. Eine weitere Auswertung der CKDOPPS-Population, deren Fragestellung weiter gefasst war und Auswirkungen des Eisenmangels erhebt, bietet darüber hinaus Daten zur Häufigkeit des Eisenmangels²⁹. Von den 8.212 Patienten der CKDOPPS-Population wurden 5.145 Patienten eingeschlossen, von denen alle geforderten Laborparameter vorlagen. Der Großteil der Patienten kam auch hier aus europäischen Nieren-Zentren (Frankreich 43%, Deutschland 41%). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 69 Jahren, Männer waren häufiger vertreten (59%). Die mittlere eGFR lag bei 28ml/min/1,73m². Die wichtigsten Komorbiditäten waren Diabetes mellitus (45%), koronare Herzerkrankung (28%) und Herzversagen (15%). 13% erhielten zur Baseline ESAs, 21% eine intravenöse oder orale Eisentherapie. Die mittleren TSAT-Werte lagen bei 24%, die Ferritinwerte bei 196ng/ml. Aufgeschlüsselt nach TSAT-Kategorien zeigte sich folgende Verteilung:

TSAT-Kategorie	Anteil Patienten
≤15%	18%
16–20%	21%
21–25%	23%
26–35%	27%
36–45%	8%
≥46%	3%

Anhand dieser Auswertung kann von einer Eisenmangelinzidenz von ca. 40 Prozent ausgegangen werden. Niedrige TSAT-Werte wurden eher bei Frauen, Diabetikern, hohem Body Mass Index und Vorliegen von kardiovaskulären Komorbiditäten gesehen.

1.4.2 Eisenmangel bei Herzinsuffizienz (±CKD)

Chronische Herzinsuffizienz (Congestive Heart Failure, CHF) ist eine systemische Erkrankung, die auch andere Organe und Gewebe betrifft. Eisenmangel, Anämie und CKD sind häufige Komorbiditäten bei CHF, die Morbidität und Mortalität signifikant beeinflussen. Eine Übersichtsarbeit zum Eisenmangel bei CHF, die die verfügbaren Arbeiten bis 2018 zusammenfasst, zeigt, dass ein Eisenmangel bei CHF in 30 bis 50% eine Komorbidität darstellt, bei akut dekompensierter CHF in 70 bis 80%²³. Eisenmangel war, auch bei Patienten ohne Anämie oder anderen hämatologischen Pathologien, mit einem Auftreten von über 30% ein häufiges Problem.

Die Anämie, so zeigte eine große Metaanalyse, die 34 Studien und 153.180 Patienten inkludierte, ist bei ca. 37% aller CHF-Patienten ein Problem²⁴. Zusätzlich haben bis zu 63% der CHF-Patienten auch irgendeine Form der Nierenbeeinträchtigung²⁵. Auch das ist ein Ergebnis einer großen Metaanalyse, die 16 Studien mit insgesamt 80.098 Patienten mit CHF analysierte. Die Progression der CKD und der Anämie können die CHF negativ beeinflussen, die wiederum umgekehrt Nierenfunktion und Anämie verschlechtern kann.

Eine multinationale Studie mit insgesamt 1.506 CHF-Patienten untersuchte die zusätzliche Belastung des Eisenmangels beim CRAS²⁶. Sie erhob einen mittleren Hämoglobinwert von 13,6g/dL ($\pm 1,8$) und eine mittlere eGFR von 79,9ml/min/1,73m² ($\pm 34,0$). Das Ferritin lag bei 154 μ g/L (82–280) und TSAT bei 22,3% (14,5–32,7). Ein Eisenmangel lag bei 50% der Patienten vor, eine Anämie bei 28,3% und eine CKD bei 28,4%. 69,3% der Patienten hatten mindestens eine dieser drei Komorbiditäten, die Häufigkeiten des Vorliegens von zwei bzw. aller drei Komorbiditäten sind dem Diagramm zu entnehmen (siehe Abbildung 4). Die Häufigkeit des Eisenmangels war größer mit abnehmender Nierenfunktion und mit fallendem Hämoglobin.

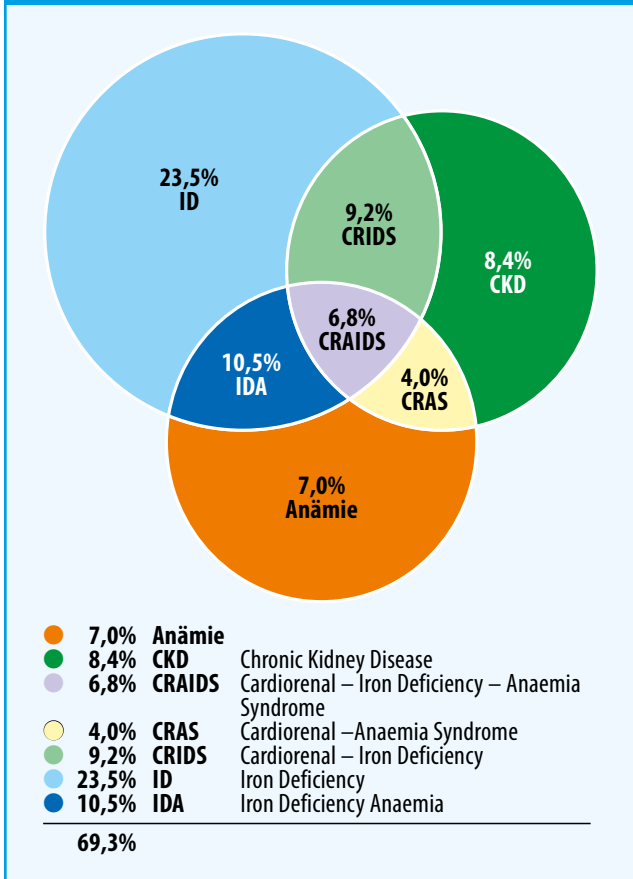
Zusammenfassung

- Parameter des Eisenhaushalts werden bei CKD-Patienten oft erst bei Vorliegen einer Anämie erhoben.
- Die Häufigkeit eines Eisenmangels bei Patienten mit CKD beträgt zwischen 40 und 60%. Die Häufigkeit des Eisenmangels nimmt mit höheren CKD-Stadien zu.
- Anämie und CKD sind häufige Komorbiditäten bei CHF, deren Fortschreiten die Herzinsuffizienz negativ beeinflussen kann (und umgekehrt).

1.5 Outcome-Studien zum Eisenmangel bei ND-CKD

Der Zusammenhang zwischen chronischer Nierenerkrankung und Anämie ist seit Langem bekannt. Entsprechend gibt es Guidelines für das Anämiemanagement bei Patienten mit

Abb. 4: Auftreten von Komorbiditäten bei CHF-Patienten²⁶



nicht dialysepflichtiger CKD (ND-CKD), die Empfehlungen für das Screening, Monitoring und gegebenenfalls die Therapie des Eisenmangels geben. Hier finden sich zum Teil explizit Empfehlungen für das Nichtbeachten der Eisenparameter, sofern keine Hinweise auf eine Anämie vorliegen²⁷. Unter Verweis auf die Auswirkungen des Eisenmangels auf die Herzfunktion und das große Spektrum kardiorenaler Syndrome zeichnet sich jedoch ein Paradigmenwechsel in der Beurteilung der Bedeutung des Eisenstoffwechsels bei der CKD ab. Die Datenlage hinsichtlich harter Endpunkte bei ND-CKD-Patienten ist aber noch überschaubar.

Endpunkt: Lebensqualität. Wie sich Eisenmangel auf die Lebensqualität von ND-CKD-Patienten auswirkt, wurde an 2.513 Patienten der CKDOOPS erhoben²⁸. Es wurde nach einem Zusammenhang von TSAT- und Ferritinwerten und den Antworten auf den 36 Punkte umfassenden Kidney Disease Quality of Life Physical Component Summary (PCS) bzw. den Mental Component Summary (MCS) gesucht. Der größte Teil der Patienten kam auch in dieser Auswertung aus Europa, diesmal aber nur aus Frankreich (n=2.015). Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt (± 13), 62% waren Männer. Die häufigsten Komorbiditäten waren Hypertonie (91%) und Diabetes

mellitus (44%). Die TSAT lag im Mittel bei 25% (± 10), das Ferritin bei 196ng/mL (± 206).

Es zeigte sich, dass eine TSAT $\leq 15\%$ sowohl bei niedrigem Ferritin $< 50\text{ng/ml}$ als auch bei hohem Ferritin $\geq 300\text{ng/mL}$ mit schlechteren PCS-Scores assoziiert war. Dieser Unterschied blieb auch nach Bereinigung bzw. Stratifizierung hinsichtlich der Hämoglobinwerte bestehen. Bei den Unterpunkten waren hier speziell jene für generelle Gesundheit, körperliche Funktion und Energie betroffen, mit Punktwerten, die sich in einen klinisch bedeutsamen Unterschied übersetzen lassen. Patienten mit niedriger TSAT waren seltener zu intensiver körperlicher Aktivität fähig.

Endpunkt: HF-Hospitalisierung. Das Datenmaterial des Veterans Affairs Corporate Data Warehouses wurde für eine historische Kohortenstudie genutzt, die der Frage eines Zusammenhangs zwischen Eisenmangel bei CKD und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (HF) nachging²⁹. 78.551 CKD-Patienten wurden zu diesem Zweck in vier Gruppen getrennt: in eine Niedrig- bzw. Hoch-Eisen-Gruppe (Gruppe 1 und 2), in eine mit funktionellem Eisenmangel (Gruppe 3) sowie in eine Referenzgruppe (Gruppe 4).

Das Ein-Jahres-Risiko einer HF-Hospitalisierung war in der Niedrig-Eisen-Gruppe und in der Gruppe mit funktionellem Eisenmangel höher als in der Referenzgruppe (1,29; 95% Confidence Interval [CI] 1,19–1,41 bzw. 1,25; 95% CI 1,13–1,37). In der Gruppe mit hohem Eisen zeigte sich eine geringere Ein-Jahres-Hospitalisierungsrate (0,82; 95% CI 0,72–0,92). Dieser Zusammenhang blieb unabhängig von Diabetes-Status oder HF-Vorgeschichte zur Baseline bestehen.

Endpunkte: Mortalität und MACE. Eine hier bereits beim Punkt Epidemiologie zitierte Auswertung der CKDOPPS mit 5.145 Patienten stellte die Frage nach den Auswirkungen des Eisenmangels auf Mortalität bzw. kardiovaskuläre Ereignisse³⁰. Als primärer Endpunkt wurde die Gesamtmortalität als Tod vor Notwendigkeit der Dialyse oder Transplantation (pre-KRT) definiert. Als sekundärer Endpunkt wurden schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) definiert, zu denen alle zum Tod führenden kardiovaskulären Ereignisse, akuter Herzinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz gezählt wurden. Bei einer medianen Beobachtungszeit von drei Jahren zeigte sich eine pre-KRT Gesamtmortalität von 4,7 pro 100 Patientenjahre. Aufgeschlüsselt in TSAT-Gruppen von jeweils Fünf-Prozent-Schritten (≤ 15 , 16–20, 21–25, 26–35, 36–45, $\geq 46\%$) ergab sich eine U-förmige Kurve mit höchstem Mortalitätsrisiko bei den TSAT-Extremen ($\leq 15\%$ und $\geq 46\%$) und dem niedrigsten Risiko bei TSAT 36–45%. Was das MACE-Outcome betrifft, zeigte sich eine Ereignisrate von 4,8 pro 100 Patientenjahre, wobei sich hier eine lineare Korrelation ergab. Die Rate an kardiovaskulären Ereignissen stieg mit fallender TSAT-Kategorie, pro niedrigerer TSAT-Kategorie um plus 16%.

Während die Ferritinwerte hinsichtlich der Gesamtmortalität mit den TSAT-Werten assoziiert waren, war das beim sekundären Outcome nicht der Fall.

Diese Ergebnisse veränderten bzw. verringerten sich durch die Adjustierung gemäß wichtiger möglicher Confounder (Land, Alter, Geschlecht, BMI, eGFR, ESA-Gabe, Albumin, Hämoglobin) etwas, blieben aber signifikant. So stieg die Mortalität auch nach Korrektur für den Hb-Wert an, was einen von der Anämie unabhängigen Einfluss des Eisenmangels auf die Mortalität postulieren lässt. Eine wichtige Limitation der Studie ist, dass ein möglicher Confounder nicht für die Adjustierung zur Verfügung stand, die CRP-Werte.

Zusammenfassung

- Retrospektive Auswertungen großer ND-CKD-Patientenkohorten zeigen einen Zusammenhang zwischen Eisenmangel und ...
 - ... verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit,
 - ... erhöhtem Risiko für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz,
 - ... erhöhter kardiovaskulärer Ereignisrate und Gesamtmortalität.

2. Diagnostik des Eisenmangels

2.1 Parameter und ihre Problematik (bei CKD)

Knochenmarkausstrich. Zur Beurteilung des Eisenstatus gilt die Untersuchung eines mit Berliner-Blau gefärbten Knochenmarkausstriches als Goldstandard. Gründe, warum sie trotzdem nur selten durchgeführt wird, sind zum einen Probleme der Materialgewinnung und -beurteilung. Es wird geschätzt, dass für eine akkurate Diagnostik in bis zu 30% nicht geeignetes bzw. nicht ausreichend Material zur Verfügung steht³¹. Die Invasivität sowie der hohe Aufwand und damit verbundene Kosten sind weitere Gründe, die gegen die Methode als Routine- bzw. Screeninguntersuchung sprechen.

Auch in Studien wird der sog. Goldstandard der Eisendiagnostik selten eingesetzt. Eine der wenigen Ausnahmen stellt eine Untersuchung an 100 Patienten mit ND-CKD und Anämie dar, die den Zusammenhang von TSAT und Serumferritin mit den Eisenspeichern im Knochenmark prüfte³². 100 Patienten der ND-CKD-Stadien 3 bis 5, die ein Hämoglobin <11g/dL hatten und weder eine Eisentherapie noch ESA erhielten, wurden eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt (± 13), zu 55% Männer und hatten eine mittlere eGFR von 14ml/min. Der Großteil war in fortgeschrittenen CKD-Stadien (56% CKD 5, 28% CKD 4). Bei 48% der Patienten fand sich mittels der Messung der Eisenspeicher im Knochenmark ein absoluter Eisenmangel zur Baseline. Nach der i.v. Gabe von 1.000mg

Fe-Saccharose zeigten sich erstens ein höherer Hämoglobinanstieg bei den Patienten mit leeren Eisenspeichern sowie zweitens bei einem Vergleich mit TSAT- und Ferritinwerten, dass sie geeignete Werte zum Aufdecken von CKD-Patienten mit depletierten Eisenspeichern sind³⁵.

Lebereisen (Liver Iron Content, LIC). Das in der Leber gespeicherte Eisen hat eine enge Beziehung zum Gesamteisen im Körper³³. Sie ist das erste Organ, das Eisen aus dem Gastrointestinaltrakt und der Milz erhält und auch das erste Organ, das von einer Eisenüberladung betroffen ist. Entsprechend wird nach praktikablen Methoden zur Quantifizierung des Eisengehalts in der Leber gesucht. Leberbiopsien mit entsprechenden Färbungen sind eine Möglichkeit, allerdings invasiv. Mittels supraleitendem Quanteninterferenzgerät (Superconducting QUantum Interference Device, SQUID) können zuverlässige und reproduzierbare Lebereisenwerte gemessen werden. Die Anzahl der Geräte weltweit ist jedoch sehr begrenzt, sodass ein klinischer Einsatz nicht denkbar ist (2014 gab es weltweit vier SQUIDs³⁴).

Als derzeit beste nicht invasive Methode wird aktuell die Magnetresonanztomographie (MRT) mit der Gradienten-Echo-Methode T2*³⁵ bzw. R2 (1/T2*); die einzige standardisierte Methode, FerriScan³⁶ gehandelt. Dabei werden die Relaxationszeit T2* bzw. die transversale Relaxationsrate R2* bestimmt. Für den Einsatz in der Routine bei CKD-Patienten fehle es aber an Empfehlungen bzw. der Aufnahme in Guidelines, klaren Kriterien zur Durchführung und in vielen Ländern auch an der Verfügbarkeit und Finanzierung.

Serumferritin. Ferritin ist ein wichtiger Parameter für die Diagnostik und kann bei gesunden Menschen als Einzelparameter adäquat Auskunft über das Vorliegen eines Eisenmangels geben. Die Situation ändert sich bei gleichzeitig bestehender Entzündung, da Ferritinwerte als Teil der Akut-Phase-Reaktion ansteigen – inflammatorische Zytokine sorgen für eine erhöhte Ferritinsynthese. Bei Patienten mit vorhandener Inflammation, die bei CKD, CHF oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen häufig ist, können normale oder erhöhte Ferritinwerte einen Eisenmangel nicht ausschließen. Zur Interpretation ist daher ein weiterer Parameter notwendig, üblicherweise die TSAT³⁷.

In ihrer Übersichtsarbeit weisen Dignass et al. auch darauf hin, dass Ferritinwerte von Tag zu Tag variieren können, um 15% bei Männern und 27% bei Frauen, mit Variationen von bis zu 62%, wenn über einen längeren Zeitraum gemessen wird. Minimieren könne man diese Variabilität durch Messung am Morgen bei nüchternem Patienten. Dazu kommt eine hohe analytische Variabilität, die zu Unterschieden von bis zu 54% zwischen einzelnen Assays führen könne.

Transferrinsättigung (meist wird nicht die deutsche Abkürzung TFS verwendet, sondern die englische, TSAT). Die TSAT ist ein abgeleiteter Parameter des Eisenstoffwechsels,

der sich als Quotient aus den Konzentrationen von Eisen und Transferrin im Serum errechnet. Sie erlaubt eine Aussage über funktionell verfügbares Eisen. Unter physiologischen Bedingungen sind 16 bis 45% der Transferrinmoleküle mit Eisen gesättigt. Eine erniedrigte Transferrinsättigung, also eine ungenügende Beladung des Transferrins mit Eisen, spricht für einen funktionellen Eisenmangel, eine erhöhte Transferrinsättigung dagegen für Eisenüberladung oder vermehrte Eisenerfreisetzung. Auch die TSAT unterliegt zirkadianen Schwankungen und kann bei Entzündungen trotz ausreichender Eisenspeicher erniedrigt sein. Um adäquate Serumeisenspiegel $>60\mu\text{g/l}$ sicherzustellen, wurde rezente diskutiert, im CKD-Stadium 3 TSAT-Werte $>20\%$, bei CKD 4 $>22\%$ und bei CKD 5 $>25\%$ anzustreben⁴².

Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR). Der sTfR wird freigesetzt bei der Proteolyse des Transferrinrezeptors im Zustand des Eisenmangels. Da er kein Akute-Phase-Protein ist und mit der Eisenverfügbarkeit invers korreliert, wurde er als Biomarker des Eisenmangels geprüft. Seine Interpretation wird jedoch durch die ESA-Gabe gestört und zudem erscheint er eher die Erythropoese-Aktivität abzubilden als den Eisenmangel. Dem Einsatz in der Routine stehen fehlende Standard Cut-off-Werte, die Kosten und die Verfügbarkeit entgegen.

Retikulozyten-Hämoglobinkonzentration (Content of Hemoglobin in reticulocytes, CHR)³⁸ zeigt an, wie viel Eisen für die Erythropoese in den nächsten drei bis vier Tagen zur Verfügung steht. CHR-Werte von unter 26pg gelten als beweisend für eine eisendefizitäre Erythropoese mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 80%³⁹. Da Retikulozyten nur ein bis zwei Tage im Blut zirkulieren, ist CHR ein früher Parameter einer eisendefizitären Erythropoese. Mittels des CHR kann eine Eisensupplementierung hinsichtlich ihrer Effektivität überprüft werden.

Tab. 1: Sensitivität und Spezifität von Serumparametern zur Diagnose des Eisenmangels³⁹

Parameter	Sensitivität	Spezifität
CHR $<26\text{pg}$	100%	80%
Ferritin $<100\text{ng/ml}$	71,4%	60%
TSAT $<20\%$	57,1%	80%
%Hypo $>10\%$	42,8%	80%

CHR = Retikulozyten-Hämoglobin-Gehalt
%Hypo = Anteil hypochromer Erythrozyten
TSAT = Transferrinsättigung

Anteil hypochromer Erythrozyten (%Hypo oder Percentage of Hypochromic Red blood Cells, %HRC). Im Gegensatz zu CHR stellt der Anteil hypochromer Erythrozyten einen sensitiven Marker des Eisenstatus in der Langzeiterfassung dar⁴². Er gibt wieder, wie hoch die Eisenverfügbarkeit in den letzten zwei bis drei Monaten war, und ist daher nicht so sensitiv in der Diagnostik des Eisenmangels wie CHR (siehe Tabelle 1). Bei Personen ohne Eisenmangel liegt der %Hypo bei unter 2,5%. Obwohl CHR und %Hypo durch Entzündungsvorgänge beeinflusst werden, gibt es Hinweise darauf, dass sie – verglichen mit Ferritin und TSAT – höhere Spezifität und Sensitivität in Hinblick auf den Eisenmangel haben. %Hypo ist aufgrund der Testanforderungen (Frischblut) nur beschränkt einsetzbar und für beide Biomarker fehlen definierte Grenzwerte für klinische Entscheidungen.

Auch Hpcidin wurde aufgrund seiner zentralen Rolle in der Eisenregulation als Biomarker des Eisenstatus bei CKD-

Tab. 2: Parameter des Eisenstoffwechsels und ihre Veränderungen⁴²

Parameter	Inflammation	Eisenmangel	Inflammation und Eisenmangel	Eisenüberladung
Serumeisen	↓	↓	↓	↑
Transferrin	↓/⊥	↑	↓/⊥	⊥
TSAT	↓	↓	↓	⊥/↑
Ferritin	↑	↓	↓/⊥	↑↑
Löslicher Transferrinrezeptor	⊥	↑	⊥/↑	⊥
Lösl. Transferrinrezeptor/ \log_{10} Ferritin	niedrig (<1)	hoch (>2)	intermediär (1–2)	⊥
Hpcidin	↑	↓	variabel	variabel
CRP	↑	⊥	↑	⊥/↑

⊥ = normal, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt

Quelle: Besarab, A et al., Nephrol Dial Transplant 2021

Abkürzungen: CRP=C-reaktives Protein; TSAT=Transferrinsättigung

Patienten geprüft. So konnte eine Arbeit den progredienten Anstieg über die CKD-Stadien bei Kindern und Erwachsenen nachweisen⁴⁰. Aber trotz der erhöhten Werte bei CKD-Patienten und starker Korrelation mit Ferritin, TSAT und sTfR gibt es zum einen zahlreiche Faktoren, die den Spiegel verändern (siehe Punkt 1.2), zum anderen große intra-individuelle Unterschiede⁴¹, die einer routinemäßigen Erhebung und der Aufnahme in Guidelines entgegenstehen.

2.2 Leitlinienempfehlungen

Wahl des bzw. der Parameter. Aufgrund der fehlenden Standardisierung alternativer Biomarker des Eisenstoffwechsels bei CKD sind die bisherigen Marker – die Kombination der Messung von Ferritin und TSAT – weiter Eckpfeiler der Diagnostik sowohl zum Screening hinsichtlich des Eisenmangels als auch zur Überprüfung einer Eisentherapie. Die Kombination von Serumferritin <100µg/L und TSAT <20% hat einen positiv-prädiktiven Wert von 93% und einen negativ-prädiktiven Wert von 65% für einen Eisenmangel bei Patienten mit CKD⁴³.

Die Kombination dieser beiden Werte wird beispielsweise in der im Jahr 2012 veröffentlichten Praxis-Guideline der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) empfohlen, wobei diese Leitlinie nur die Eisenmangelanämie behandelt, den Eisenmangel allein nicht thematisiert⁴⁴. Andere Parameter zur Eisenstatus-Diagnostik wie %Hypo oder CHR könnten statt oder zusätzlich zu Ferritin und TSAT eingesetzt werden, wenn vorhanden.

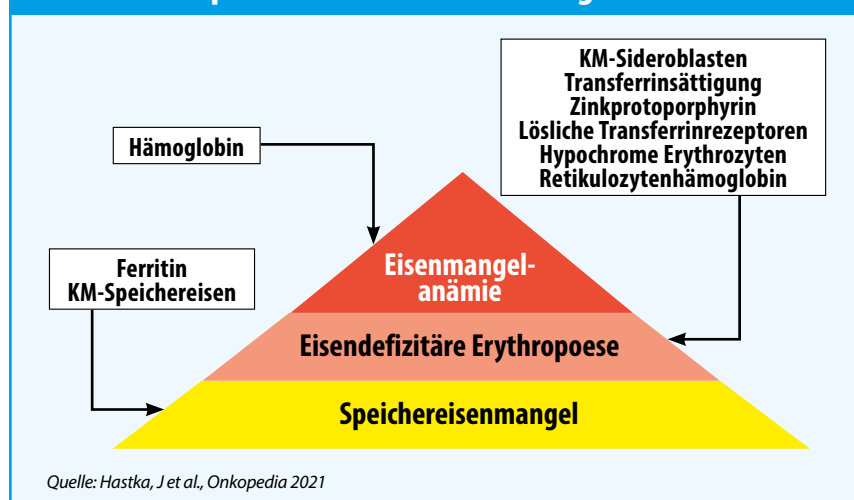
Anders die aktuelleren CKD-Leitlinien der NICE, die an erster Stelle die Messung von %Hypo stellen (bzw. wird es hier mit % HRC abgekürzt; Grenzwert Eisenmangel >6%), aber nur, wenn die Verarbeitung der Blutprobe innerhalb von sechs Stunden gesichert ist⁴⁵. Ist es das nicht, so empfiehlt die

Guideline an zweiter Stelle CHR (Grenzwert <29pg) oder einen äquivalenten Test wie das Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent. Erst an dritter Stelle folgt hier die Empfehlung für die Kombination aus Serumferritin- und TSAT-Werten mit den oben genannten Cut-off-Werten für einen Eisenmangel. Die Onkopedia-Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie kommt zum Schluss, dass es den „besten Eisenparameter“ zur Beurteilung des Eisenstatus nicht gibt⁴⁶. Alle Tests hätten ihre Vorteile und speziellen Probleme. Dabei könne man sich durch Verständnis der einzelnen Parameter und deren gezielten Einsatz jedoch ein genaues Bild über den Eisenstatus der untersuchten Person machen. Wichtig sei die Stadieneinteilung zu beachten. Vor den Stadien der eisendefizitären Erythropoese und der Eisenmangelanämie wären nur Knochenmark und Ferritin aussagekräftige Parameter der Eisenspeicher (siehe Abb. 5). Die weiteren Biomarker würden nicht den Eisenmangel messen, sondern „sind als Parameter der Eisenspeicher bzw. der eisendefizitären Erythropoese zu sehen“.

Zusammenfassung

- Bei allen CKD-Patienten sollte zum Eisenmangel-Screening Ferritin und TSAT in regelmäßigen Abständen erhoben werden.
- Da mit fortschreitender CKD der Eisenmangel zunimmt, ist stadienabhängig eine häufigere Bestimmung von Ferritin und TSAT sinnvoll.
- In Ermangelung von Studien oder Experten-übereinkünften, die spezifische Grenzwerte für Patienten mit CKD ohne Anämie festlegen, ist es sinnvoll, die bekannten Grenzwerte (Serumferritin <100µg/L bzw. TSAT <20%) zu übernehmen.

Abb. 5: Eisenparameter und ihre Aussage



3. Therapie des Eisenmangels bei CKD-Patienten

3.1 Cutoff-Werte: Ab wann und bis wann behandeln?

Therapie-Indikation. Eine proaktive Therapie des Eisenmangels ohne bereits vorhandene Anämie wird in den bisherigen Leitlinien für ND-CKD-Patienten nicht behandelt. Cut-off-Werte für die Therapieindikation und die zu erreichenden Zielbereiche sind alle für die Eisenmangelanämie definiert (Übersicht siehe Tabelle 3)⁴⁷.

Die 2012 veröffentlichten KDIGO-Richtlinien wurden von einer Arbeitsgruppe der European Renal Best Practice Group

Tab. 3: Therapieindikations- und Zielwerte in verschiedenen IDA-Guidelines bei ND-CKD⁵¹

Guideline	Indikation Fe, wenn ...	Zielwerte der Fe-Therapie
KDIGO 2012 ⁴³	TSAT \leq 30% und Ferritin \leq 500 μ g/L	
KDOQI 2006 ⁵⁵	TSAT <20% und Ferritin <100 μ g/L	TSAT \geq 20%; Ferritin 100–500 μ g/L
NICE 2021 ⁴⁴	%Hypo >6% CHr <29pg TSAT <20% und Ferritin <100 μ g/L	%Hypo <6% (außer Ferritin ist >800 μ g/L) CHr >29pg (außer Ferritin ist >800 μ g/L) TSAT >20%; Ferritin 100–800 μ g/L
ERBP 2004 ⁵⁶	TSAT <20% und Ferritin <100 μ g/L	TSAT \geq 20–30%; Ferritin 100–500 μ g/L

(ERBP) diskutiert⁴⁸. Sie kritisiert, dass die vorgeschlagenen Grenzwerte für TSAT und Ferritin ihren Zweck, die Entscheidung über den Start einer Eisentherapie, nicht erfüllen. Sie wären aus mehreren Gründen nicht anwendbar. Zum einen würde keine Unterscheidung zwischen absolutem und funktionellem Eisenmangel getroffen werden können. Die Empfehlung zu einer Supplementierung sollte bei absolutem Eisenmangel (TSAT <20% und Ferritin <100 μ g/L) stärker sein, da hier auch ein höheres Ansprechen erwartet werden könne. Zum anderen würden Obergrenzen fehlen. Schlussendlich würde die Frage offenbleiben, ob ein absoluter Eisenmangel von CKD-Patienten mit einem Hb >12g/dL behandelt werden sollte. Die Arbeitsgruppe der ERBP findet es aber angezeigt diese Patienten zu therapieren; vorsichtig, um den Hb-Wert nicht über 13g/dL ansteigen zu lassen.

Therapiestopp. Da der Mensch keinen aktiven Exkretionsmechanismus für überschüssiges Eisen besitzt, besteht bei der Therapie des Mangels die Gefahr einer Eisenüberladung, die Leber, Herz, Pankreas und andere Organe schädigen kann⁴⁹. Die Überladung der Leber führt zu einer erhöhten Hcpidin-Konzentration, die zusammen mit aktivierten Makrophagen für eine Instabilität atherosklerotischer Plaques sorgen und zu einer erhöhten Rate ischämischer kardiovaskulärer (cv) Komplikationen führen kann. Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für die cv Mortalität bei CKD ist die Gefäßverkalkung⁵⁰. Mechanismen, die hier eine Rolle spielen und die auch der Eisenstatus mitbeeinflusst, sind der Kalzium- und Phosphatmetabolismus^{51,52}.

Entsprechend der Gefahr einer Übertherapie ist für die Eisen-supplementierung auch eine Obergrenze der Zielwerte sinnvoll. Die Leitlinien geben zum Teil Grenzwerte an, unterhalb derer TSAT und Ferritin bleiben sollten (siehe Tabelle 3). Aber die beispielsweise in den NICE-Guidelines angegebenen Obergrenzen für Ferritin (800 μ g/L) sind in Abwesenheit prospektiver Studien für ND-CKD nicht sicher zu interpretieren. Denn hohe Ferritinspiegel sind zwar mit einem erhöhten Risiko für arterielle Plaques und Myokardinfarkt assoziiert, aber die Frage ist, ob sie einen Risikomarker oder einen Risikofaktor darstellen⁵³.

Studien zur derzeit genauesten nicht invasiven Methode der Lebereisen(LIC)-Bestimmung mittels MRT R2* zeigten, dass eine hochdosierte Eiseninfusion bei prädialytischen Patienten zu einem dosisabhängigen transienten Ansteigen der LIC führt⁵⁴. Diese Dosisabhängigkeit zeigte sich weder bei Ferritin- noch TSAT-Konzentrationen. Ferrari et al. geben zu bedenken, dass auch wenn die LIC-Anstiege bei ND-CKD-Patienten nach Eiseninfusionen geringer sind und vorübergehend, dass wiederholte Infusionen innerhalb von zwölf Wochen zu einer Eisenüberladung führen könnten. Die Gefahr einer Überladung wäre aber bei HD-CKD-Patienten, die regelmäßige Eisengaben benötigen, höher.

Zusammenfassung

- Ein Eisenmangel liegt bei TSAT <20% und Ferritin <100 μ g/L vor. Die Eisensupplementierung sollte die Werte anheben, wobei TSAT nicht über 30%, Ferritin nicht über 500 μ g/L (bzw. nicht ständig) liegen sollten.

3.2 Eisenpräparate und Therapiewahl

3.2.1 Orale Eisentherapie

Zur oralen Eisensubstitution stehen zahlreiche Präparate zur Verfügung, die als Salze (Chlorid, Fumarat, Gluconat, Sulfat etc.) vorliegen. Die Eisenpräparate unterscheiden sich zum einen in der Wertigkeit des Eisens und durch die Zugabe von Aminosäuren, die die Eisenaufnahme im Darm verbessern soll. Die niedrige Bioverfügbarkeit von etwa 10 bis 15% sorgt dafür, dass Forschung und Entwicklung nicht stillstehen.

Ein großes Problem der oralen Eisensubstitution liegt in der schlechten gastrointestinalen Verträglichkeit der Präparate, v.a. derjenigen, die zweiwertiges Eisen enthalten. Viele Patienten haben ein bis zwei Stunden nach Einnahme Unverträglichkeitsreaktionen wie Blähungen oder Übelkeit, bekommen Verstopfungen oder Durchfall. Diese Beschwerden korrelieren mit dem nicht resorbierten Anteil an ionisiertem Eisen im oberen Gastrointestinaltrakt. Erklärt wird dies mit einer passiven Aufnahme auf parazellulärem Weg aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Eisen(II)-Salzen⁵⁷. Dadurch wird

Transferrin, das normalerweise nur zu etwa einem Drittel gesättigt ist, vollständig gesättigt. Infolgedessen zirkuliert Nicht-Transferrin-gebundenes Eisen (NTBI) zunehmend im Plasma, reaktiver Sauerstoff wird gebildet und oxidativer Stress induziert. Mit stabilen Eisen(III)-Maltol-Polysaccharid-Komplexen sowie liposomalen Eisen(III)-Formulierungen sind alternative Therapien verfügbar geworden, die im Vergleich zu Eisen(II)-Salzen eine verbesserte Resorption bei gleichzeitig deutlich besserer Verträglichkeit bieten⁶⁵.

Ein weiteres Problem oraler Eisenpräparate stellt die verminderte duodenale Aufnahme bei inflammatorischen Prozessen im Gastrointestinaltrakt dar, die den Einsatz der oralen Therapie limitieren. Trotzdem ist die Datenlage zu gering, um orale Therapeutika als Gruppe bei entzündlichen Erkrankungen als kontraindiziert einzustufen. So stellte eine Cochrane-Analyse, die elf IDA-Studien mit 1.670 CED-Patient*innen auswertete, fest, dass orales Fe-Maltol den Eisenmangel effektiver behebt als Placebo⁵⁸. Für Aussagen zu anderen oralen Therapien oder auch zu einem Vergleich zwischen oralen und i.v. Therapien sei die Datenlage jedoch zu gering. Untersuchungen zu Veränderungen des Darmmikrobioms unter oraler Eisentherapie legen aber nahe, dass CED-Exazerbationen durch die hohen

Eisenspiegel im Gastrointestinaltrakt zumindest unterstützt werden⁵⁹. So kann Eisen die Replikation und Virulenz von Darm-Pathogenen wie Salmonellen, Shigellen und Campylobacter fördern. Generell können die nützlichen Microbiota wie z.B. Bifidobacterium oder Lactobacillus durch die erhöhten Eisenspiegel im Darmlumen reduziert werden, während Pathobionten wie Bacteroides oder E. coli expandieren.

Eisenzitrat hat eine Sonderstellung, da es als Phosphatbinder aktiv ist und ein Ansteigen des Fibroblast Growth Factors (cFGF) 23 mit fortschreitender CKD verhindern kann⁶⁰. FGF23 ist ein Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität. Der Anstieg der FGF23-Spiegel bei CKD kann als eine Verbindung zwischen gestörtem Mineralmetabolismus und Eisenmangel gesehen werden. Eisenzitrat kann in diesem Zusammenhang über zwei Mechanismen die FGF23-Konzentrationen senken: über seine Fähigkeit, eine Hyperphosphatämie zu verhindern und den Eisenmangel auszugleichen⁵⁷.

In den USA wurde Eisenzitrat 2014 als Phosphat-senkendes Mittel für HD-CKD-Patienten zugelassen, 2017 für den Einsatz bei der Eisenmangelanämie bei ND-CKD. Eine Metaanalyse zeigte, dass Eisenzitrat effektiv in der Therapie des Eisenmangels ist, was an den erhöhten Konzentrationen von Ferritin und TSAT

Tab. 4: Formulierungen für die orale Eisentherapie in Österreich und ihre Anwendung

	Handelsname	EU-Zulassung	Wertigkeit	Eisen-gehalt	Darreichungsform	Dosierung	
Fe-Fumarat	z.B. Elevit pronatal®	Nahrungsergänzungsmittel	Fe ²⁺	60mg	Filmtabletten	1 Filmtablette täglich, bevorzugt zu einer Mahlzeit	
	z.B. Ferretab®	Rezeptpflichtig	Fe ²⁺	100mg	Kapseln	1 Kapsel täglich, 1 Stunde vor einer Mahlzeit	
Fe-Gluconat	z.B. Lösferron forte®		Fe ²⁺	80,5mg	Brausetabletten	1 Brausetablette täglich, eine halbe bis eine Stunde vor einer Mahlzeit	
Fe-Sulfat	z.B. Ferrogradumet®	Rezeptpflichtig	Fe ²⁺	105mg	Filmtabletten	1 Filmtablette täglich, am besten vor dem Frühstück auf nüchternen Magen	
Fe-Maltol	z.B. Feraccru®	Rezeptpflichtig (EU-Zulassung 18.2.2016)	Fe ³⁺	30mg	Hartkapseln	1 Kapsel zweimal täglich, eine Stunde vor bzw. mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit	
Sucrosomales Eisen	z.B. Oleovital® Eisen Forte	Nahrungsergänzungsmittel	Fe ³⁺	30mg	Sachets mit Pulver oder Kapseln	1 Sachet täglich, unabhängig von Mahlzeiten	

gesehen wurde (Standardisierte Mittlere Differenz [SMD] 0,66; 95% CI 0,45–0,87; $p < 0,001$; und SMD 0,65; 95% CI 0,46–0,83; $p < 0,001$)⁶¹. Die Auswertung von zehn Studien mit 2.142 Patienten dieser Metaanalyse hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte, dass die Risiken für Diarrhoe, Bauchschmerzen und verfärbten Stuhl höher als für die jeweilige Vergleichsgruppe waren (Relatives Risiko 2,01 [95% CI 1,48–2,27]; 2,39 [95% CI 1,05–5,45] und 21,98 [95% CI 8,42–57,34]).

In Europa bekam ein Eisenzitratpräparat im September 2015 eine Zulassung zur Kontrolle der Hyperphosphatämie, die aber wieder zurückgezogen wurde, nachdem es in den drei folgenden Jahren nicht auf den Markt kam⁶².

Dosierung. Die empfohlene Tagesdosis für die orale Eisensupplementierung beträgt 100 bis 200mg elementares Eisen für Erwachsene⁶³. Studien zeigten, dass bei Frauen mit erschöpften Eisenspeichern die Eisenabsorption bei niedrigeren Eisendosen (40–80mg) am höchsten ist und dass eine Eiseneinnahme jeden zweiten Tag die fraktionelle Eisenabsorption maximiert (egal ob eine Eisenmangelanämie⁶⁴ oder nur ein isolierter Eisenmangel⁶⁵ vorliegt) sowie die Magen-Darm-Exposition gegenüber nicht absorbiertem Eisen reduziert und die Verträglichkeit von Eisensupplementen

verbessert⁶⁶. Als Ursache dafür wird eine Erhöhung der Hepcidin-Konzentration durch die Eisenaufnahme angeführt, die sich negativ auf die Eisenaufnahme aus dem Darm auswirkt. Wichtig ist, dass die Einnahme mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen soll. Der Tipp, dass die gleichzeitige Einnahme eines Vitamin-C-reichen Getränks die Resorption verbessern würde, wurde 2020 durch eine Studie widerlegt⁶⁷. Bei Vorliegen einer Anämie muss die orale Eisensupplementierung mindestens drei Monate nach der Normalisierung der Hämoglobinwerte fortgesetzt werden, um die Eisenspeicher wieder vollständig aufzufüllen⁶⁵.

Zusammenfassung

- Orale Eisenpräparate können zur Supplementierung eines Eisenmangels bei ND-CKD eingesetzt werden.
- Vor allem Präparate mit zweiwertigem Eisen haben das Problem einer schlechten gastrointestinalen Verträglichkeit.
- Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit bessern sich durch Einnahme jeden zweiten Tag.
- Nach einer Woche unter Therapie sollte die Verträglichkeit erhoben werden.

	Kommentar
	Enthält zusätzlich 12 Vitamine und 6 weitere Mineralien und Spurenelemente; schlechte gastrointestinale Verträglichkeit Kontraindikation: schwere Nierenfunktionsstörung
	Enthält zusätzlich Ascorbinsäure
	schlechte gastrointestinale Verträglichkeit
	schlechte gastrointestinale Verträglichkeit
	bessere gastrointestinale Verträglichkeit
	Enthält zusätzlich Vitamin C; bessere gastrointestinale Verträglichkeit

3.2.2 Intravenöse Eisentherapie

I.v. Eisentherapien sind Eisen(III)-haltige Nanopartikel mit einem Durchmesser von 150 bis 500nm, die aus einem polymeren eisenhaltigen Kern und einer Kohlenhydrathülle bestehen. Nach Verabreichung werden diese Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe vorwiegend vom retikuloendothelialen System von Milz und Leber aufgenommen, abgebaut und das freigewordene Eisen gespeichert bzw. via Transferrin im Körper verteilt. Durch die Kohlenhydratverpackung werden toxische Konzentrationen von freiem, ungebundenem Eisen im Blut vermieden und eine kontrollierte Freigabe des Eisens ermöglicht. Die Kohlenhydrathülle ist von Bedeutung für die pharmakologischen Eigenschaften der Präparate und für deren Verträglichkeit.

Drei Generationen. Häufig werden die Präparate in Generationen eingeteilt, wobei die erste Generation – hochmolekulare Eisen-Dextran-Komplexe – aufgrund der hohen Rate an Anaphylaxien nicht mehr eingesetzt wird. Die Weiterentwicklung der intravenösen Therapie führte zur Entwicklung niedrigmolekularer Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, die eine signifikant geringere Rate an schweren allergischen Reaktionen aufweisen. Von diesen Zweitgenerations-Eisenpräparaten gibt es zwei Vertreter, Fe-Gluconat und Fe-Saccharose (engl. Sucrose), von denen nur Zweiteres in Österreich erhältlich ist. Bei diesen Komplexen besteht eine lineare Korrelation zwischen Molekularmasse und Stabilität und damit der maximal applizierbaren Eisenmenge. Niedrigmolekulare Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe erlauben nur geringe täglich

applizierbare Dosen, sodass diese zunehmend durch stabilere Präparate ersetzt werden. Weltweit am häufigsten wurde bei der intravenösen Eisensubstitution bisher der Fe-Saccharose-Komplex verwendet, der die Applikation von 200mg Eisen als Einzeldosis erlaubt.

Drittgenerations-Präparate erlauben dagegen dank ihrer hohen Stabilität eine Applikation von bis zu 1.000mg Eisen (Fe-Carboxymaltose), was in der Regel die Korrektur des Eisenmangels in einer einzigen Sitzung ermöglicht. Ein zweiter in Österreich zugelassener Vertreter dieser Generation ist Fe-Isomaltosid (ältere Bezeichnung: Derisomaltose), bei dem eine Dosis von 2.000mg Eisen pro Gabe möglich ist.

Injektions- bzw. Infusionsgeschwindigkeit. Bei zu schneller Applikation intravenöser Präparate kann die Transferrin-Bindungskapazität überschritten werden und das freie, ungebundene Eisen eine Flush-Symptomatik hervorrufen. Diese Nebenwirkung kann durch eine langsame Gabe vermieden werden, sodass intravenöse Eisengaben als Kurzinfusion bzw. zumindest eine langsame Injektion erfolgen sollten (die jeweils in den Fachinformationen empfohlene Infusionsdauer variiert von „als Bolusinjektion möglich“ bis zu „Infusion über dreieinhalb Stunden“, siehe Tabelle 5).

Allergische und anaphylaktische Reaktionen nach intravenösen Eisenpräparaten sind in erster Linie auf deren Kohlenhydratanteil zurückzuführen⁵⁰. Als problematisch gelten vor

allem Dextran-Eisenkomplexe. Im Jahr 2013 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) in einem Risikobewertungsverfahren festgestellt, dass der Nutzen der intravenösen Eisenpräparate deren mögliche Risiken überwiegt, wenn Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden⁶⁸. Dazu gehört die Anwendung entsprechend der Gebrauchsanweisung und die Infusion in Anwesenheit von geschulten Fachkräften, sodass eine ggf. notwendige kardiopulmonale Reanimation sofort gestartet werden kann. Der Patient ist während und 30 Minuten nach der Infusion zu überwachen.

In einer Übersichtsarbeit urteilen Schaefer et al., dass die vorhandene Evidenz aus prospektiven Studien zeige, dass das Risiko schwerer Reaktionen mit den verschiedenen modernen i.v. Eisenpräparaten vergleichbar und niedriger als 1% wäre⁶⁹. Mittlerweile gibt es auch retrospektive pharmakoepidemiologische Studien, die das Vorkommen unter realen Bedingungen zeigen. Eine der beiden ist eine europäische, die die EudraVigilanz-Datenbank hinsichtlich der Spontanmeldungen für „Anaphylaktische Reaktion/Schock“ auswertete und mit den Verkaufszahlen der jeweiligen Produkte (als 100mg-Dosis-Äquivalent auf eine definierte Tagesdosis, DDD, gebracht) verglich⁷⁰. Die Spontanmeldungen waren über die gesamte Studienperiode niedrig für Fe-Saccharose und Fe-Gluconat. Fe-Carboxymaltose hatte nach Einführung höhere Berichtsrate, die später abfielen. Bei Fe-Dextran und -Isomaltose war kein klarer Trend erkennbar. Die Berichtszahlen

Tab. 5: Formulierungen für die intravenöse Eisentherapie in Österreich und ihre Anwendung

Eisen-Kohlenhydrat-Komplex	Handelsname	Stabilität	Maximale Einzeldosis	Anwendungsarten
Fe-Saccharose	Venofe [®]	niedrig / mittel	200mg (Injektion; max. 3x/Woche) 500mg (Infusion; max. 1x/Woche)	max. 200mg (10ml) als Injektion über mind. 10 Min. Infusion über 3 ½ Stunden
	FerMed [®]	niedrig / mittel	200mg	max. 200mg (10ml) als Injektion mit 1ml pro Minute oder Infusion mit Mindestdauer von 30 Minuten (bei 200mg)
Fe-Carboxymaltose	Ferinject [®]	hoch	1.000mg	max. 15mg/kg KG (bzw. 1.000mg) unverdünnt als Injektion oder max. 20mg/kg KG (bzw. 1.000mg) verdünnt als i.v. Infusion bei >200–500mg über 6 Minuten, bei >500–1.000mg über 15 Min.
Fe-Isomaltosid	MonoFer [®]	hoch	20mg Fe/Kg (max. 1x/Woche)	<500mg Bolusinjektion möglich 500–1.000mg 30 Min >1.000mg 60 Min

Quelle: nach Girelli, D et al., *Int J Hematol* 2018; Fachinformationen (Stand der Information) Ferinject[®] (November 2021), FerMed[®] (Juli 2020), MonoFer[®] (Juli 2013) und Venofe[®] (Oktober 2020)

in der Periode 2014–2017 finden Sie in der Tabelle 6. Eine retrospektive Analyse der US-amerikanischen Medicare-Patientendaten von 2013 bis 2018 untersuchte die Anaphylaxie-Inzidenzraten pro 10.000 Erstgaben eines i.v. Eisenpräparats⁷¹. Insgesamt waren die Raten sehr gering, aber drei- bzw. achtmal höher für Fe-Oxytol bzw. -Dextran.

Erhöhtes Infektionsrisiko. Eisen ist für Proliferation und Pathogenität vieler Mikroorganismen wie Bakterien, Viren, Parasiten, Helminthen und Pilze wichtig. Beim Wirt wiederum moduliert Eisen die Proliferation und Differenzierung von Immunzellen. Dysbalancen im Eisenhaushalt könnten daher das Infektionsrisiko erhöhen und die Abwehr verschlechtern. Ein rezenter Review zum Infektionsrisiko von CKD-Patienten mit i.v. Eisentherapie kommt zum Schluss, dass i.v. Eisenpräparate bei aktiven systemischen Infektionen nicht eingesetzt werden sollten⁷². Beobachtungsstudien zur Frage des Infektionsrisikos bei der ND-CKD-Population fehlen und auch Daten zu dialysepflichtigen Patienten sind rar. Von den vier Studien bei HD-CKD konnten drei keine Erhöhung von Infektionsbedingter Mortalität oder Hospitalisierung unter i.v. Eisentherapie finden, während eine ein signifikant höheres Risiko zeigte⁷³. Die Autoren dieser Studie vermuten, dass der Unterschied in den Basisferritinwerten liegen würde, die in ihrer Population höher gelegen wären. Eine retrospektive Untersuchung klinischer Daten von 117.050 Dialysepatienten kam zum Schluss, dass eine Bolusgabe gegenüber einer Erhaltungsdosierung ein höheres Risiko für infektionsbedingte Hospitalisierungen bedeutete (25 zusätzliche Ereignisse auf 1.000 Patienten pro Jahr; 95% CI 16–33)⁷⁴. Besonders hoch war das Risiko für Patienten mit einem Katheter sowie mit einer vorausgegangenen Infektion in der Anamnese.

Eine Metaanalyse, die 154 randomisierte Studien (22 davon bei CKD) mit 32.762 Patienten unterschiedlicher Fachbereiche auswertete, zeigte, dass i.v. Eisen mit einem erhöhten Infektionsrisiko gegenüber oralem Eisen oder keiner Eisentherapie (RR 1,16; 95% CI 1,03–1,29) verbunden war⁷⁵. I.v. Eisen war aber auch effektiver, was den Hb Anstieg betraf und in der Risikosenkung für eine Erythrozytentransfusion. Hinsichtlich Mortalität oder Hospitalisierung zeigte sich kein Unterschied.

Hypophosphatämie. Zu beachten bei der Therapie mit Fe-Carboxymaltose (FCM) ist das häufige Auftreten einer Hypophosphatämie. Eine Metaanalyse⁷⁶ erhob die Inzidenzen einer mittelschweren oder schweren Hypophosphatämie

Tab. 6: Anaphylaktischer Schock bei i.v. Eisenpräparaten: zwei retrospektive Auswertungen

	EudraVigilanz Spontanberichte pro 100.000 Gaben 2014–2017 (95% CI)	Medicare Daten Inzidenz pro 10.000 Erstgaben 2013– 2018 (95% CI)
Fe-Gluconat	0,10 (0,06–0,09)	1,5 (0,3–6,6)
Fe-Saccharose	0,12 (0,08–0,17)	1,2 (0,6–2,5)
Fe-Carboxymaltose	0,25 (0,20–0,31)	0,8 (0,3–2,6)
Fe-Dextran	0,85 (0,43–1,26)	9,8 (6,2–15,3)
Fe-Isomaltose	3,68 (3,06–4,30)	nicht berichtet
Fe-Oxytol	nicht berichtet*	4,0 (2,5–6,6)

* weil es in Europa nur von 2012 bis 2015 eingesetzt wurde

unter FCM in den verschiedenen Einsatzgebieten: 47,1% Gastroenterologie, 39% Neurologie, 12,3% ND-CKD, 9,9% Kardiologie und 0% HD-CKD.

In einer rezenten Metaanalyse⁷⁷, die 42 klinische Studien umfasst, wurde bei 47% der mit FCM behandelten Patienten eine Hypophosphatämie beobachtet, versus 4% (95% CI 2–5%) unter Fe-Isomaltosid. Die Phosphatabfälle unter FCM waren zudem wesentlich ausgeprägter (0,40 vs. 0,06mmol/L) und zu einem hohen Prozentsatz über mindestens drei Monate anhaltend. Als Risikofaktoren werden niedrige Phosphatausgangswerte, Vitamin-D-Mangel, Hyperparathyreoidismus, fortgeschrittenes Alter, Mangelernährung und niedrige Ferritinwerte aufgelistet⁷⁸. Als Hauptmechanismus wird eine Reduktion oder Hemmung des Abbaus von Fibroblast Growth Factor (FGF) 23 durch FCM diskutiert, aber auch eine ektope Produktion. Das Ansteigen des biologisch aktiven iFGF23 führt zum Phosphatverlust. Wie man dieser Nebenwirkung vorbeugen könnte, ist unbekannt, aber ein Monitoring der Phosphatspiegel wird empfohlen. Patienten sollten auf mögliche Manifestationen wie eine Schwäche proximaler Muskeln, Zahnprobleme, Knochenschmerzen und Osteomalazie hingewiesen werden.

Kontraindikationen. Eine Überempfindlichkeitsreaktion nach intravenöser Eisengabe stellt eine Kontraindikation für eine Therapie mit jeglichen intravenösen Eisenpräparaten dar. Außerdem ist zu beachten, dass das Risiko erhöht ist bei Patienten mit allergischen, immunologischen und inflammatorischen Erkrankungen sowie bei Asthma bronchiale, Ekzemen und anderen atopischen Erkrankungen in der Vorgeschichte.

In der Schwangerschaft sollen intravenöse Eisenpräparate nur bei zwingender Indikation angewandt werden; die Gabe sollte erst ab dem zweiten Trimenon erfolgen.

Zusammenfassung

- Intravenöse Eisenpräparate bieten eine sichere und schnelle Supplementierung auch eines schweren Eisenmangels.
- Stabile Eisenkomplexe bieten die Möglichkeit höherer Eisengaben im Rahmen einer Infusion.
- Das Risiko schwerer allergischer Reaktionen bedingt die Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen wie der Beobachtung eine halbe Stunde post infusionem.

3.2.3 Orale versus intravenöse Eisengabe

Leitlinien sind hinsichtlich der Frage, ob ein Eisenmangel oral oder besser intravenös ausgeglichen werden sollte in seltenen Fällen eine Hilfe. Eine Metaanalyse von 35 Guidelines verschiedener Fachgesellschaften weltweit zur IDA-Therapie fand, dass ein Fünftel die intravenöse Eisentherapie nicht einmal erwähnte⁷⁹. Nur 15 Guidelines sprachen Empfehlungen für eine intravenöse Therapie aus. Die Autoren sehen den Grund darin, dass der Großteil der Guidelines während der letzten fünf Jahre nicht upgedatet wurde, und fordern zugunsten höherer Klarheit im IDA-Management, dass dies nachzuholen wäre.

In den **KDIGO-Guidelines** von 2012 wird ein Vorschlag (kenntlich gemacht in Form des vergebenen Levels 2; Level 1 ist eine Empfehlung) in Hinblick auf eine i.v. Therapie ausgesprochen⁴⁸: 2.1.2: Bei erwachsenen CKD-Patienten mit Anämie ohne Eisen- oder ESA-Therapie schlagen wir einen Versuch mit i.v. Eisen vor (oder bei ND-CKD-Patienten alternativ einen ein- bis dreimonatigen Versuch orales Eisen), wenn ein Anstieg der Hb-Konzentration ohne ESA-Start erwünscht und TSAT $\leq 30\%$ und Ferritin $\leq 500\text{ng/ml}$ sind. Die Entscheidung sollte von der Schwere des Eisenmangels, der Verfügbarkeit eines venösen Zugangs, dem Ansprechen und ev. Nebenwirkungen auf vorangegangene Eisentherapien, Compliance und Kosten abhängig gemacht werden (nicht bewertet).

Ein Update der Guidelines wurde noch nicht veröffentlicht, aber es fanden bereits Konferenzen statt, auf denen die aktuelle Evidenz besprochen und hinsichtlich offener Fragen diskutiert wurde. Im Dezember 2019 fand die erste statt, die sich dem optimalen Anämiemanagement widmete, mit dem Focus auf die Eisentherapie⁸⁰. Hinsichtlich der Evidenz für ein erhöhtes Risiko einer i.v. Therapie gibt es bei ND-CKD-Patienten nur limitierte Daten, so die Konferenzteilnehmer, was Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse, Diabetes und eine

Tab. 7: Guidelines: orale vs. intravenöse Eisentherapie

Guideline		Indikation orales Fe	Indikation i.v. Fe
KDIGO 2012	Eisenmangelanämie bei CKD (ohne bzw. vor ESA)	Wir empfehlen i.v. Fe oder bei ND-CKD-Patienten alternativ 1–3 Monate orales Fe. Bei ND-CKD-Patienten sollte die Wahl von der Schwere des Eisenmangels, der Verfügbarkeit eines venösen Zugangs, dem Ansprechen und ev. Nebenwirkungen auf vorangegangene Eisentherapien, Compliance und Kosten abhängig gemacht werden.	
NICE 2021	Eisenmangelanämie bei CKD (ohne bzw. vor ESA)	Bei ND-CKD-Patienten sollte ein Versuch mit oralem Fe erfolgen. Bei Unverträglichkeit oder Nicht-Erreichen der Hb-Werte innerhalb von drei Monaten sollte eine i.v. Fe-Therapie angeboten werden.	HD-CKD: hochdosiertes i.v. Schema, außer es besteht eine Kontraindikation oder der Patient lehnt es nach Diskussion der Vor- und Nachteile ab.
ESC 2021	Eisenmangel bei HF	Die vorhandene Evidenz unterstützt die orale Supplementierung für Patienten mit CHF nicht und sollte wegen Polypharmazie und möglicher Nebenwirkungen vermieden werden. ¹	I.v. Supplementierung (vorzugsweise Fe-Carboxymaltose) nach Berechnung des Fe-Mangels aufgrund einer Kalkulationstabelle unter Berücksichtigung von Hb und Gewicht des Patienten.
Muñoz, M et al. 2017	Präoperativer Eisenmangel	Für nicht anämische Patienten mit Eisenmangel vor einer Operation mit mittlerem bis hohem Blutverlust empfehlen wir die Gabe von oralem Eisen.	Die intravenöse Therapie sollte überlegt werden, wenn die Operation in max. 4 Wochen angesetzt ist oder wenn die orale Therapie nicht vertragen wird.

Tab. 8: Cochrane-Review: i.v. versus orale Eisentherapie

Ergebnis	Absolutes Risiko pro 1.000 (95% CI)		Relatives Risiko (95% CI)	Anzahl Patienten (Studien)	Qualität der Evidenz
	Orales Fe	i.v. Fe			
Ziel-Hb oder Anstieg $\geq 1\text{g/dL}$	317	542 (453–646)	1,71 (1,43–2,04)	2.206 (13)	niedrig
Gesamtmortalität	30	33 (19–58)	1,12 (0,64–1,94)	1.952 (11)	niedrig
Kardiovaskuläre Mortalität	20	34 (8–142)	1,71 (0,41–7,18)	206 (3)	sehr niedrig
Allergische Reaktion/Hypotension	7	24 (13–46)	3,56 (1,88–6,74)	2.607 (15)	niedrig
Gastrointestinale Nebenwirkungen	319	150 (105–211)	0,47 (0,33–0,66)	1.986 (14)	niedrig
Infektion	80	106 (72–157)	1,32 (0,90–1,95)	954 (4)	niedrig
ND-Patienten, die mit Dialyse starten müssen	46	38 (19–75)	0,81 (0,41–1,61)	743 (4)	niedrig
Transfusionsbedarf	101	87 (56–136)	0,86 (0,55–1,34)	774 (5)	niedrig

Quelle: O'Lone, EL et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2019

CKD-Progression anbelangt. Anders sei die Situation bei HD-CKD, wo die Datenlage eindeutig für eine proaktive monatliche i.v. Eisentherapie sprechen würde. Angesichts der vielen offenen Fragen bei ND-CKD wurden die klinischen Auswirkungen des Eisenmangels und seiner Korrektur – unabhängig vom Vorliegen einer Anämie – auf dieser Konferenz als „high-priority research area“ definiert.

Eine Cochrane-Analyse verglich Studien, die orale und/oder intravenöse Eisenpräparate bei Kindern und Erwachsenen mit reduzierter Nierenfunktion einsetzte⁸². Der Review umfasst 39 Studien mit 3.852 Teilnehmern. Sie fanden, dass i.v. Präparate Eisen- und Hämoglobinspiegel eher erhöhen können – verglichen mit oralem Eisen. Die mittlere Ferritinkonzentration mit i.v. Fe war um 224,84 $\mu\text{g/L}$ höher als mit oralem Fe (95% CI 165,85–283,83); die mittlere TSAT um 7,69% (95% CI 5,10–10,28) und der Hämatokrit um 1,18% (95% CI -2,17–4,52). Die Rate an allergischen Reaktionen war unter i.v. Eisentherapie höher, dafür waren gastrointestinale Nebenwirkungen wie Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen unter oraler Therapie praktisch verdoppelt (siehe Tabelle 7). Für eine Beurteilung der Endpunkte wie Lebensqualität, kardiovaskuläre oder Gesamtmortalität wäre nicht ausreichende Evidenz vorhanden.

Infektionsrisiko. Eine Metaanalyse von drei prospektiven Studien hinsichtlich des Infektionsrisikos bei ND-CKD zeigt ein vergleichbares Infektionsrisiko für orale und i.v. Präparate (Risk Ratio 1,31; 95% CI 0,89–1,92)⁸³. Alle drei Studien sind mit

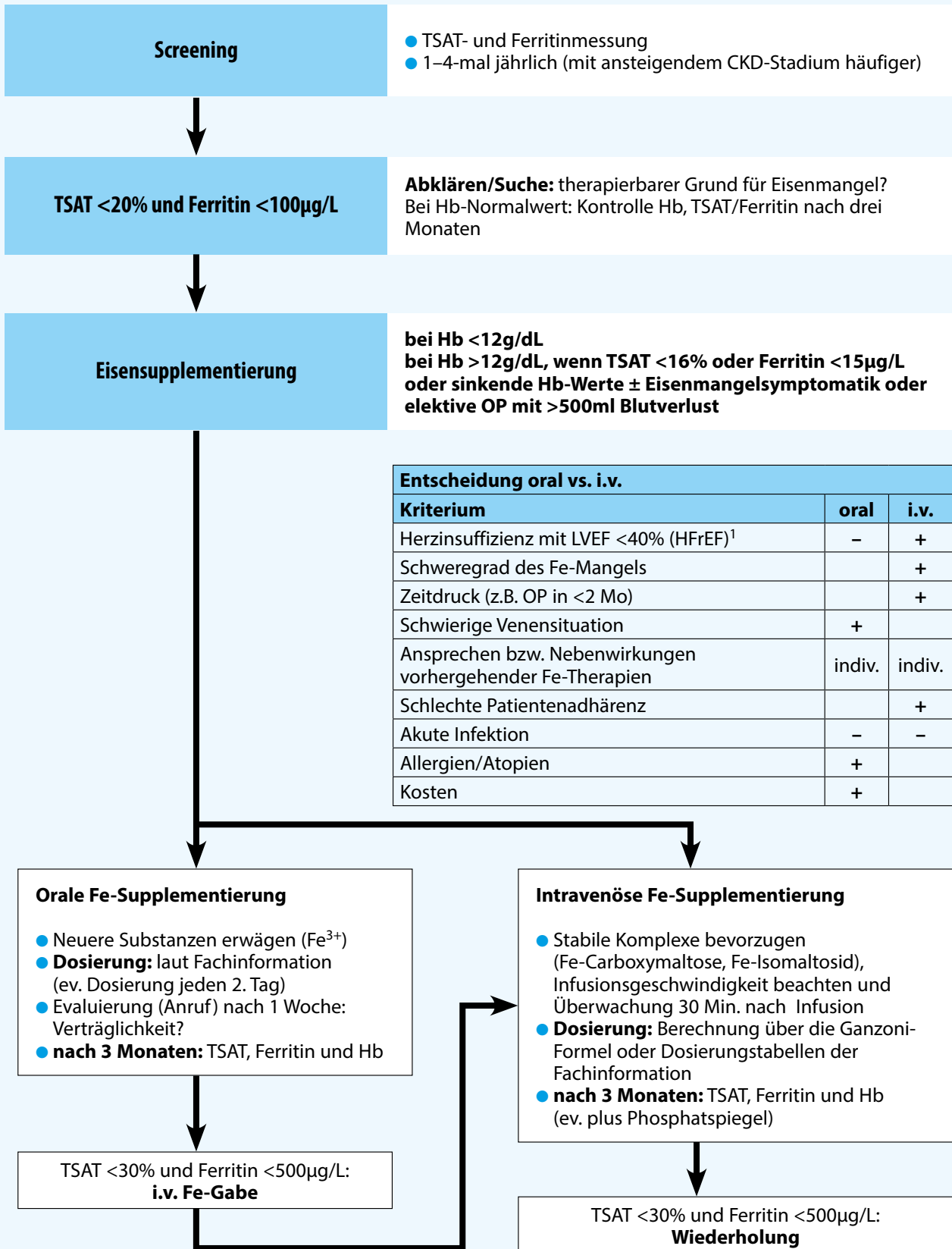
Fe-Sulfat als oralem Eisenpräparat durchgeführt, die i.v. Vergleichspräparate sind in zwei Fällen Fe-Carboxymaltose und zeigen keine Erhöhung des Infektionsrisikos^{84, 85}. Die Studie, in der i.v. Fe-Saccharose eingesetzt wurde (200mg in den Wochen 0, 2, 4, 6 und 8), zeigte dagegen mehr schwere infektiöse Nebenwirkungen in der i.v. Gruppe⁸⁶. Lungen- und Hautinfektionen waren drei- bis viermal häufiger im i.v. Arm.

Zusammenfassung

- Bei ND-CKD-Patienten mit einem Eisenmangel ohne Anämie kann – nach Abschätzen des Eisenmangels und wenn kein Zeitdruck besteht (bevorstehende Operation mit mittlerem/hohem Blutverlust) – eine orale Supplementierung angeboten werden.

>>

4. Zusammenfassung: Eisenmangel bei ND-CKD-Patienten



Interessenkonflikte

Priv.-Doz. Dr. Marlies Antlanger, Linz, gibt an, Honorare von AstraZeneca, Amgen, Baxter, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Novartis und Vifor erhalten zu haben.

OA Dr. Roland Edlinger, Wien, gibt an, Honorare von Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Fresenius, Medice, Novartis, Sanofi-Aventis und Vifor erhalten zu haben.

OA Dr. Katharina Hohenstein-Scheibenecker, Wien Honorare von Amgen, Lilly, Vifor

Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn, Villach, gibt Honorare von Astellas, Baxter, Fresenius, AstraZeneca, Bayer, Boehringer und Vifor an.

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Hannes Neuwirt, Innsbruck, gibt an, Forschungsförderungen und Honorare von Amgen, Astellas, Novartis, Sanofi und Vifor erhalten zu haben.

Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Graz, keine.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Säemann, Wien, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Otsuka und Vifor.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Schmaldienst, Wien gibt Forschungsförderungen und Honorare von Amgen, Astellas, AstraZeneca, Böhringer-Ingelheim, Medice, Otsuka und Pfizer an.

OA Univ.-Prof. Dr. Gere Sunder-Plassmann, Wien, gibt an, Forschungsförderungen und Honorare von Amgen, Astellas, Azad, Fresenius, Keryx, Medice, Otsuka, Ratiopharm, Sandoz und Vifor erhalten zu haben.

OA Priv.-Doz. Mag. Dr. Johannes Werzowa, Wien, gibt an, Honorare von Amgen, Astellas, AstraZeneca und Vifor erhalten zu haben.

OA Priv.-Doz. Dr. Emanuel Zitt, Feldkirch, gibt an, Vortrags- oder Beraterhonorare von Amgen, AstraZeneca, Baxter, Boehringer Ingelheim, Otsuka und Vifor erhalten zu haben.

LITERATUR:

1. Pantopoulos, K et al. *Biochemistry* 2012; 51(29):5705-24. doi: 10.1021/bi300752r
2. Ganz, T et al.; *Semin Nephrol* 2016; 36(2):87-93. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.001
3. Silva, B et al.; *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(7):1347-59. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.03.011
4. Vyoral, D et al.; *Pharmacol Res* 2017; 115:242-254. doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.010
5. Liu, Q et al.; *J Clin Invest* 2012; 122(12):4635-44. doi: 10.1172/JCI63924
6. Ganz, T; *Cell Metab* 2005; 1(3):155-7. doi: 10.1016/j.cmet.2005.02.005
7. Ruchala, P et al.; *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35(3):155-61. doi: 10.1016/j.tips.2014.01.004
8. Mohammad, G et al.; *Kidney Int* 2021; 100(3):559-569. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.034
9. Babbitt, J et al.; *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4):726-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.030
10. Zumbrennen-Bullough, K et al.; *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(2):263-73. doi: 10.1093/ndt/gft443
11. Hoes, MF et al.; *Eur J Heart Fail* 2018; 20(5):910-919. doi: 10.1002/ehf.1154
12. Charles-Edwards, G et al.; *Circulation* 2019; 139(21):2386-2398. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038516
13. Lin, F et al.; *Ann Palliat Med* 2021; 10(12):12061-12071. doi: 10.21037/apm-21-2297
14. Pratt, JJ et al.; *Eur J Haematol* 2016; 96(6):618-28. doi: 10.1111/ejh.12645
15. Ezzati, M et al.; *World Health Organization* 2004
16. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators; *Lancet*. 2018; 392(10159): 1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
17. Wang, M et al.; *Nutr J*. 2022; 21: 16. doi: 10.1186/s12937-022-00771-3
18. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration; *Lancet* 2020; 395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
19. Wish, JB et al.; *Kidney Int Rep* 2021; 6(11):2752-2762. doi: 10.1016/j.kir.2021.07.032
20. Choukroun G, et al.; *Nephrol Ther* 2022; 18(3):195-201. doi: 10.1016/j.nephro.2021.12.003
21. Eisenga, MF et al.; *Transpl Int* 2016; 29(11):1176-1183. doi: 10.1111/tri.12821
22. Wong, MY et al.; *Clin Kidney J* 2019; 13(4):613-624. doi: 10.1093/ckj/sfz091
23. Rocha, BML et al.; *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(7):782-793. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.027
24. Groenveld, HF et al.; *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(10):818-27. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.061
25. Smith, GL et al.; *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(10):1987-96. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.084
26. Klip, IT et al.; *Eur J Heart Fail* 2014; 16(6):655-62. doi: 10.1002/ehf.84
27. Weckmann, G et al.; *Stand 06/2019* <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-048.html> (abgerufen am 27.4.2022)
28. Guedes, M et al.; *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(9):1694-1703. doi: 10.1093/ndt/gfab050
29. Cho, ME et al.; *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16(4):522-531. doi: 10.2215/CJN.15360920
30. Guedes, M et al.; *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(8):2020-2030. doi: 10.1681/ASN.2020101531
31. Barron, BA et al.; *Ann Hematol* 2001; 80(3):166-9. doi: 10.1007/s002770000261
32. Stancu, S et al.; *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4):639-47. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.043
33. Brissot, P et al.; *J Hepatol* 2016; 64(2):505-515. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.009
34. Wood, JC; *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014(1):210-5. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.210
35. Nashwan, AJ et al.; *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:865669. doi: 10.3389/fmed.2022.865669

36. Ramanathan, G et al.; *Hemodial Int* 2017; 21 Suppl 1:S58-S67. doi: 10.1111/hdi.12555
37. Dignass, A et al.; *Int J Chronic Dis* 2018; 2018:9394060. doi: 10.1155/2018/9394060
38. Glogowski, T et al.; *Int Urol Nephrol* 2021; 53(5):935-944. doi: 10.1007/s12255-020-02663-z
39. Fishbane, S et al.; *Kidney Int* 1997; 52(1):217-22. doi: 10.1038/ki.1997.323
40. Zaritsky, J et al.; *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(6):1051-6. doi: 10.2215/CJN.05931108
41. Ford, BA et al.; *Kidney Int* 2010; 78(8):769-73. doi.org/10.1038/ki.2010.254
42. Besarab, A et al.; *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(8):1377-1383. doi: 10.1093/ndt/gfaa048
43. Ratcliffe, LEK et al.; *Am J Kidney Dis* 2016; 67(4):548-58. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.012
44. KDIGO Clinical Practice Guideline; *Kidney Int Supplements* 2012; 2 doi:10.1038/kisup.2012.37 <https://kdigo.org/guidelines/anemia-in-ckd/> (abgerufen am 2.5.2022)
45. NICE guideline; Last updated 24.11.2021 [Overview | Chronic kidney disease: assessment and management | Guidance | NICE](#) (abgerufen am 2.5.2022)
46. Hastka, J et al.; *Stand Juli 2021 Eisenmangel und Eisenmangelanämie – Onkopedia* (abgerufen am 2.5.2022)
47. Locatelli, F et al.; *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(7):1269-80. doi: 10.2215/CJN.00080116
48. Locatelli, F et al.; *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(6):1346-59. doi: 10.1093/ndt/gft033
49. Kohgo, Y et al.; *Int J Hematol* 2008; 88(1):7-15. doi: 10.1007/s12185-008-0120-5
50. Cozzolino, M et al.; *J Nephrol* 2021; 34(4):1049-1051. doi: 10.1007/s40620-020-00885-z
51. Cozzolino, M et al.; *Blood Purif* 2009; 27(4):338-44. doi: 10.1159/000209246
52. Schlieper, G et al.; *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1):31-9. doi: 10.1093/ndt/gfv111
53. Macdougall, IC et al.; *Kidney Int* 2016; 89(1):28-39. doi: 10.1016/j.kint.2015.10.002
54. Ferrari, P et al.; *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1):77-83. doi: 10.2215/CJN.04190510
55. KDOQI; *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5 Suppl 3):S11-145. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.03.01
56. Locatelli, F et al.; *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 2:ii1-47. doi: 10.1093/ndt/gfh1032
57. Farrag, K et al.; *Arzneimitteltherapie* 2019; 37:105-12
58. Gordon, M et al.; *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1(1):CD013529. doi: 10.1002/14651858.CD013529.pub2
59. Yilmaz, B et al.; *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11(4):98. doi: 10.3390/ph11040098
60. Block, GA et al.; *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(8):1495-1504. doi: 10.1681/ASN.2018101016
61. Choi, YJ et al.; *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(2):414-426. doi: 10.1111/bcp.14396
62. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fexeric> (abgerufen am 12.5.2022)
63. Camaschella, C; *N Engl J Med* 2015; 372(19):1832-43. doi: 10.1056/NEJMra1401038
64. Stoffel, NU et al.; *Haematologica* 2020; 105(5):1232-1239. doi: 10.3324/haematol.2019.220830
65. Stoffel, NU et al.; *Lancet Haematol* 2017; 4(11):e524-e533. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5
66. Moretti, D et al.; *Blood* 2015; 126(17):1981-9. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223
67. Li, N et al.; *JAMA Netw Open* 2020; 3(11):e2023644. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.23644
68. EMA/579491/2013 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/intravenous-iron-containing-medicinal-products-article-31-referral-new-recommendations-manage-risk_en.pdf (abgerufen am 4.5.2022)
69. Schaefer, B et al.; *Mol Aspects Med* 2020; 75:100862. doi:10.1016/j.mam.2020.100862
70. Nathell, L et al.; *Drug Saf* 2020; 43(1):35-43. doi: 10.1007/s40264-019-00868-5
71. Dave, CV et al.; *Ann Intern Med* 2022. doi: 10.7326/M21-4009
72. Ganz, T et al.; *Kidney Med* 2020; 2(3):341-353. doi: 10.1016/j.xkme.2020.01.006
73. Kuragano, T et al.; *Kidney Int* 2014; 86(4):845-54. doi: 10.1038/ki.2014.114
74. Brookhart, MA et al.; *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(7):1151-8. doi: 10.1681/ASN.2012121164
75. Shah, AA et al.; *JAMA Netw Open* 2021; 4(11):e2133935. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33935
76. Rosano, G et al.; *J Clin Med* 2020; 9(11). doi:10.3390/jcm9113587
77. Schaefer, B et al.; *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(5):2256-2273. doi:10.1111/bcp.14643
78. Kassianides, X et al.; *Drugs Context* 2021; 10:2020-11-3. doi: 10.7573/dic.2020-11-3
79. Numan, S et al.; *Curr Med Res Opin* 2020; 36(11):1769-1782. doi: 10.1080/03007995.2020.1824898
80. Babitt, JL et al.; *Kidney Int* 2021; 99(6):1280-1295. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.020
81. Loncar, G et al.; *ESC Heart Fail* 2021; 8(4):2368-2379. doi: 10.1002/ehf2.13265
82. O'Lone, EL et al.; *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2(2):CD007857. doi: 10.1002/14651858.CD007857.pub3
83. Shepshelovich, D et al.; *Am J Kidney Dis* 2016; 68(5):677-690. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018
84. Qunibi, WY et al.; *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(5):1599-607. doi: 10.1093/ndt/gfq613
85. Macdougall, IC et al.; *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(11):2075-84. doi: 10.1093/ndt/gfu201
86. Agarwal, R et al.; *Kidney Int* 2015; 88(4):905-14. doi: 10.1038/ki.2015.163
87. McDonagh, TA et al.; *Eur Heart J* 2021; 42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

IMPRESSUM: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; Verkaufsleitung: Bernhard Mitterhauser, Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (redaktionelle Umsetzung), Schloss 4, 2542 Kottingbrunn, Tel.: 0699/11616333, Geschäftsführung: Karl Buresch; Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Birgit Beermann. ÖÄZ-Supplementa sind Verlagsbeilagen, die über medizinische Themen, Indikationen und einzelne Substanzen informieren. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Säemann, Priv.-Doz. Dr. Marlies Antlanger, OA Dr. Roland Edlinger, OA Dr. Katharina Hohenstein-Scheibenecker, Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn, Assoz.-Prof. PD Dr. Hannes Neuwirt, Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Schmalldienst, Univ.-Prof. Dr. Gere Sunder-Plassmann, Priv.-Doz. Mag. Dr. Johannes Werzowa, Priv.-Doz. Dr. Emanuel Zitt. **Layout und DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** beige gestellt; Titelbild: shutterstock.com; **Auflage:** 1.100 Stück; Druck: KÖ & KA spol. s. r. o., Bratislava, SK. Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Medical Dialogue GmbH. **Mit finanzieller Unterstützung der Firma der Firma CSL Vifor Pharma**