

Wien klin Mag
<https://doi.org/10.1007/s00740-021-00385-1>
 Angenommen: 15. Februar 2021

© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2021



Christoph Gasché¹ · Christopher Adlbrecht² · Georg Johannes Müller³ ·
 Susanne Simon-Ecker⁴ · Maya Thun⁵ · Harald Zeisler⁶

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

² Imed19-privat, private klinische Forschungseinrichtung, Wien, Österreich

³ Neurologische Abteilung, Karl Landsteiner Institut für neuroimmunologische und neurodegenerative Erkrankungen, Klinik Donaustadt, Wien, Österreich

⁴ Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Confraternität, Wien, Österreich

⁵ Osteoporoseambulanz, Unfallchirurgische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien, Österreich

⁶ Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Eisenmangel ohne Anämie

Expertenempfehlung zu Definitionen, Diagnostik, Vorgehen

Zielsetzung

Ein Eisenmangel ohne Anämie wird häufig noch nicht als eine klinisch relevante Erkrankung wahrgenommen. Dennoch kann er zu erheblicher Morbidität führen. Ziel dieser Übersicht ist es, den aktuellen Stand der Wissenschaft zusammenzufassen und Empfehlungen zu Diagnose und Behandlung vorzuschlagen.

Physiologie des Eisenstoffwechsels

Eisen spielt eine wesentliche Rolle in jedem lebenden Organismus. Es ist in einer Vielzahl von Proteinen enthalten, nicht nur in Hämoglobin und Myoglobin, sondern z. B. auch in verschiedenen Cytochromen, einer Reihe mitochondrialer Enzyme und vielen anderen [1]. Eisen liegt in der Natur hauptsächlich in Form von schwerlöslichen Oxiden vor und wird durch verschiedene Zellmechanismen, wie sie z. B. Mikroben oder

Hefen entwickelt haben, in biologisch verfügbarer Form aufbereitet [2, 3].

Die Regelung des Eisengehalts im menschlichen Körper wird engmaschig kontrolliert. Ferritin bzw. Transferrin sind für Speicherung und Transport verantwortlich, Ferroportin und Hepcidin regulieren die Eisenfreisetzung ins Blut [4]. Es gibt keinen physiologischen Ausscheidungsmechanismus. Ein Eisenverlust tritt ausschließlich aufgrund von Blutungen oder über die Abschilferung

von Haut- und Schleimhautzellen auf [5].

Normalerweise enthält der menschliche Organismus 2,5–4 g Eisen, wobei der größte Teil, ca. zwei Drittel, im Hämoglobin diverser Kompartimente gebunden ist. Etwa 20 mg werden täglich für die Bildung der Erythrozyten gebraucht und größtenteils durch Wiederverwertung aus abgestorbenen Zellen mithilfe von spezialisierten Makrophagen bereitgestellt. Die enterale Resorption (1–2 mg) und die im Blut an Transferrin gebunde-

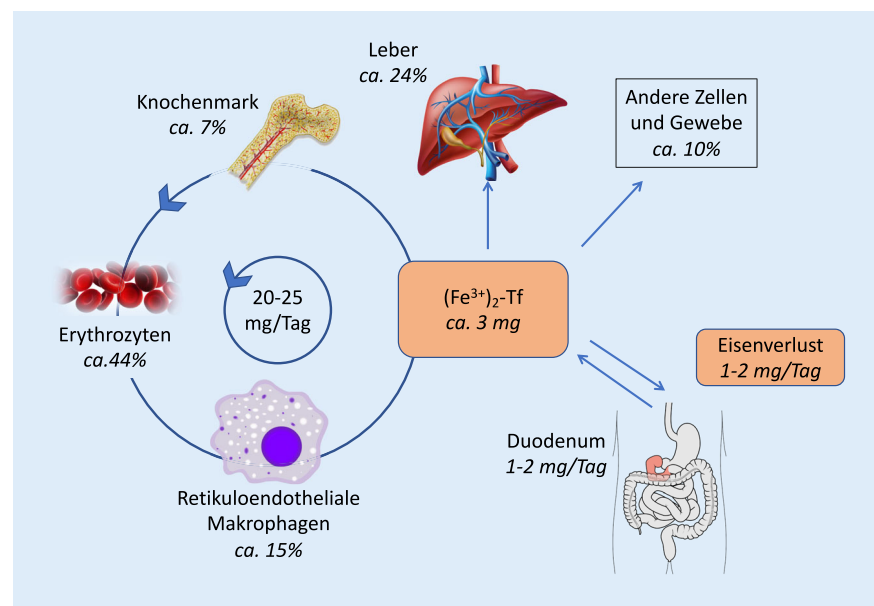


Abb. 1 ▲ Eisenstoffwechsel. Der Eisenmetabolismus basiert größtenteils auf Wiederverwertung. *Tf* Transferrin. (Adaptiert nach [4])

Autorenbeiträge. Alle Autorinnen und Autoren führten im Rahmen dieses Übersichtsartikels und des vorbereitenden Advisory Board Meetings Literaturrecherchen durch und stellten ihre Erkenntnisse und Erfahrungen im Rahmen von Vorträgen und Diskussionsbeiträgen zur Verfügung. Alle Autorinnen und Autoren beurteilten diese Zusammenfassung kritisch und überarbeiteten sie bis zur Erreichung eines Konsenses.

Tab. 1 Symptomatik des Eisenmangels. (Nach [14–16])

Gruppe	Symptome
Kosmetische Probleme	Haarausfall
	Brüchige Nägel
	Hautblässe
Neurologische Probleme – häufig bei Eisenmangel ohne Anämie	Fatigue
	Konzentrationschwäche
	Schlafstörungen
	Restless-Legs-Syndrom
	Depression
Systemische Symptome – häufig bei Eisenmangel mit Anämie	Libidoverlust
	Leistungsschwäche
	Atemnot Herzklopfen

ne, zirkulierende Eisenmenge (ca. 3 mg) ist sehr gering [4, 6–8]. Frauen im gebärfähigen Alter weisen einen durchschnittlichen Eisenverlust von 1–3 mg pro Tag auf; Männer und postmenopausale Frauen verlieren täglich ca. 1 mg Eisen ([5]; **Abb. 1**).

Die mitteleuropäische Ernährung bietet in der Regel ein ausreichendes Eisenangebot von ca. 10–20 mg/Tag. Davon werden üblicherweise bedarfsadaptiert 5–10 % resorbiert, bei Eisenmangel kann der Grad der Resorption auf 20–30 % ansteigen. Bei Frauen mit Hypermenorrhö kann es sein, dass das Eisenangebot die gesteigerte Nachfrage nicht deckt [5].

Symptome des Eisenmangels

Eisenmangel ist die häufigste Mangelerkrankung des Menschen [5]. Fälschlicherweise wird auch heute noch vielfach angenommen, dass es einen Eisenmangel ohne Anämie entweder nicht gebe oder dass er zumindest klinisch bedeutungslos sei. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass ein Eisenmangel ohne Anämie häufig vorkommt – mit ca. 10–20 % bei Frauen – und mit erheblichen Symptomen vergesellschaftet sein kann [9–11]. Bei der physikalischen Krankenuntersuchung können diesbezüglich folgende Symptome auffällig sein: blasse, trockene, raue Haut, blaue Skleren, atrophe Glossitis mit Verlust

Tab. 2 Häufige Gründe für einen Eisenmangel. (Adaptiert nach [32])

Erhöhter Bedarf	Verringerte Aufnahme
<ul style="list-style-type: none"> – Schwangerschaft (2. und 3. Trimenon) – Stillzeit – Wachstumsschübe (Kinder und Jugendliche) 	<ul style="list-style-type: none"> – Geringer sozioökonomischer Status – Vegetarische oder vegane Ernährung – Unausgewogene Ernährung oder schlechte Nahrungsaufnahme – Essstörung – Alkoholmissbrauch – Alter > 65 Jahre – Rezente Einwanderung aus Entwicklungsländern mit limitiertem Zugang zu eisenreichen Nahrungsmitteln, hoher Rate an Infektionskrankheiten und hoher Rate an Mehrfachgeburten, insbesondere Südostasien und Afrika
Erhöhter Verlust	Verringerte Absorption
<ul style="list-style-type: none"> – <i>Menstruierende Frauen und Mädchen</i> – <i>Gastrointestinale Blutungen</i> <ul style="list-style-type: none"> – Kolonkarzinom – Magen-/Dünndarmkrebs – Hämorrhoiden – Magen-/Zwölffingerdarmgeschwür – Entzündliche Darmerkrankung – Angiodysplasie – Ösophagitis – <i>Regelmäßige Blutspende</i> – <i>Postoperative Patienten mit signifikantem Blutverlust</i> – <i>Hämaturie (offen oder mikroskopisch)</i> – <i>Leistungssportler</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Pathologien des oberen Gastrointestinaltrakts</i> <ul style="list-style-type: none"> – Chronisch atrophe Gastritis (<i>Helicobacter pylori</i>-Gastritis, Autoimmungastritis) – Zöliakie – Morbus Crohn – <i>Medikamente, die den Säuregehalt des Magens verringern oder Eisen binden, z. B. Antazida/PPI</i> – <i>Gastrektomie oder Zwölffingerdarm-Bypass</i> – <i>Bariatrische Operation zur Reduktion von Übergewicht</i> – <i>Chronisches Nierenversagen</i> – <i>Herzinsuffizienz</i>
PPI Protonenpumpeninhibitor	

der Papillen, anguläre Cheilitis sowie Koilonychie (*Löffelnägel*; [12, 13]).

Die Symptome lassen sich in 3 Gruppen gliedern, die für die Betroffenen unterschiedlich beeinträchtigend sind (**Tab. 1**). Die erste Gruppe beschreibt zwar kosmetische Probleme, diese können jedoch durchaus belastend sein. Die zweite Gruppe umfasst neurologische Symptome. Diese treten nicht selten bei Patienten mit Eisenmangel ohne Anämie auf. Die Fatigue nimmt als eines der Leitsymptome des Eisenmangels ohne Anämie eine Sonderstellung ein und wird weiter unten separat besprochen. Systemische Symptome wie Leistungsschwäche, Atemnot und Herzklopfen hingegen treten typischerweise erst dann auf, wenn eine Anämie besteht [14–16].

Fatigue – eines der Leitsymptome des Eisenmangels

Eines der Hauptsymptome des Eisenmangels ohne Anämie ist die Fatigue.

Die Deutsche Fatigue-Gesellschaft definiert sie als „körperlichen, geistigen und seelischen Erschöpfungszustand“, der im Rahmen einer Reihe von Erkrankungen auftreten kann. Dazu zählen neben malignen Erkrankungen auch chronische Krankheiten. Per definitionem tritt Fatigue unabhängig von körperlichen Belastungen auf und kann nicht durch Ruhe- bzw. Schlafphasen behoben werden [17]. Die Prävalenz von Fatigue in der Allgemeinpraxis liegt laut Literatur zwischen 14 und 33 % [18–21].

Der Zusammenhang von Fatigue mit Eisenmangel lässt sich physiologisch durch die vielfältigen Funktionen von Eisen im Stoffwechsel erklären: Unter anderem spielt Eisen im Immunsystem, in der Funktionalität der Muskulatur sowie der Neuronenfunktionalität eine Rolle [22, 23]. Klinisch manifestiert sich der Zusammenhang dadurch, dass die Symptome einer Fatigue mit einer parenteralen Eisenzufuhr erfolgreich behandelt werden können [9, 24].

Folgendes Fallbeispiel aus Soppi et al. 2018 [9] verdeutlicht die Schwierigkeiten, die mit der Diagnose und Behandlung von eisenmangelbedingter Fatigue einhergehen können. Es wird der Fall einer 40-jährigen Frau mit einer Historie an starken Menstruationen über 5 bis 7 Tage beschrieben, welche 10 bzw. 7 Jahre vor Zuweisung 2 Schwangerschaften mit begleitender Anämie hatte. In der Anamnese war eine Hypothyreose vorbekannt, die mit Levothyroxin 100 µg/Tag eingestellt wurde. Die Behandlung erzielte eine Euthyreose und besserte die Fatigue nur geringfügig. Zum Zeitpunkt der Zuweisung wurde hingegen eine hartnäckige Fatigue geschildert, begleitet von Durchschlafstörungen. Eine Schlafapnoe wurde durch eine Polysomnographie ausgeschlossen. Das Blutbild war 3 Monate vor Zuweisung normal, zum Zeitpunkt der Zuweisung zeigten sich folgende Laborwerte: TPO-Antikörper > 1000 IU/ml (positiv ab > 34 IU/ml; [25]), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) 9,4 mU/l (altersgemäßer Referenzbereich: 0,27–4,2 µIU/ml; [25]), freies T4: 9,9 pmol/l (7–17 pmol/l), Ferritin: 5,4 µg/l (Grenzwert: ≥ 30 µg/l; [26]). **Abb. 2** zeigt Therapie und Symptomverlauf nach Zuweisung. Die Patientin wurde zunächst mit oralem Eisen (Eisensulfat) in steigenden Dosierungen behandelt, mit guter Compliance. Der Hb-Wert stieg um 1 g/dl, Müdigkeit und Schlafstörungen wurden dadurch allerdings nur geringfügig gemildert. Es folgte eine Umstellung auf intravenöses Eisen (Eisen-Carboxymaltose, 500 mg) mit Administration zu Monat 14, 18 und 25. Nach jeder Gabe verschwanden alle Symptome innerhalb von 4 Wochen nach Infusion, kamen jedoch nach den ersten beiden Infusionen wieder, sobald der Ferritinwert auf < 100 µg/l sank. Die Patientin kannte ihre Laboraten zum Zeitpunkt des neuerlichen Auftretens der Symptome nicht, was eine Beeinflussung in Bezug auf ihre subjektive Symptomwahrnehmung ausschloss.

Definition und Diagnose des Eisenmangels

Ein Screening der gesamten Bevölkerung auf Eisenmangel ist nicht emp-

Wien klin Mag <https://doi.org/10.1007/s00740-021-00385-1>
© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2021

C. Gasché · C. Adlbrecht · G. J. Müller · S. Simon-Ecker · M. Thun · H. Zeisler

Eisenmangel ohne Anämie. Expertenempfehlung zu Definitionen, Diagnostik, Vorgehen

Zusammenfassung

Eisenmangel ohne Anämie wird zunehmend als eine klinisch relevante, und zu erheblicher Morbidität führende Erkrankung anerkannt. Eisen spielt eine Rolle im Immunsystem und beeinflusst die Funktionalität der Muskulatur sowie der Neuronen. Klinisch manifestiert sich der Eisenmangel ohne Anämie durch die Symptome einer Fatigue, ein geistiger und körperlicher krankhafter Erschöpfungszustand welcher unverhältnismäßig von vorrausgegangenen körperlichen Belastungen auftritt und nicht durch Ruhe- bzw. Schlafphasen behoben

werden kann. Diese durch Eisenmangel verursachte Fatigue kann allerdings mit einer parenteralen Eisenzufuhr erfolgreich behandelt werden. Dieser Übersichtsartikel soll eine Zusammenfassung über den aktuellen Stand der Wissenschaft, inklusive Entstehung, Diagnose und Behandlung von Eisenmangel ohne Anämie bieten.

Schlüsselwörter

Erschöpfung · Depression · Fatigue · Intravenöses Eisen

Iron Deficiency Without Anemia. Expert Recommendation on Definitions, Diagnosis and Treatment

Abstract

Iron deficiency without anemia is increasingly recognized as a clinically relevant disease leading to substantial morbidity. Iron plays an important role in the immune system, as well as muscle and neuron functioning. Fatigue is the hallmark clinical manifestation of iron deficiency without anemia. Fatigue is a form of exhaustion that occurs irrespective of physical activity and cannot be remedied through rest

or sleep. Fatigue, however, responds well to parenteral iron administration. This review article summarizes the current knowledge on iron deficiency without anemia, including its pathogenesis, diagnosis, and treatment.

Keywords

Exhaustion · Depression · Fatigue · Intravenous iron

fohlen. Stattdessen sollte man bei Personen mit entsprechenden Symptomen (**Tab. 1**) insbesondere bei Risikogruppen (**Tab. 2**) einen möglichen Eisenmangel in Erwägung ziehen. Bei Verdacht auf Eisenmangel sollte auf jeden Fall ein Blutbild bestimmt werden. Für die Laboruntersuchung ist das Ferritin als Eisenspeicherprotein der primär relevante Parameter zur Bestimmung eines Eisenmangels. Oft wird Ferritin auch in Kombination mit der Transferrinsättigung (TSAT) als Richtwert angegeben (**Tab. 3**).

Erstaunlicherweise gibt es bis heute keine klare, international akzeptierte Definition des Eisenmangels. Die in **Tab. 3** dargestellten Richtwerte sind dem Schweizerischen Konsensus zur Definition von Eisenmangel entnommen [26]. Wichtige Studien zur Fatigue,

wie die PREFER-Studie [27] oder die FERRIM-Studie [21] verwendeten einen Grenzwert von Ferritin < 15 µg/l bzw. Ferritin < 50 µg/l und TSAT < 20 %. In der Praxis spiegelt sich diese Diskrepanz auch darin wider, dass in Österreich nahezu jedes Labor andere Normalwerte für Ferritin ausweist. Zum Beispiel gibt die MedUni Wien auf der Website der Klinischen Abteilung für Medizinische und Chemische Labordiagnostik einen unteren Grenzwert von 30 µg/l für Ferritin an [25]. Andere Labore geben mit bis zu 5 µg/l wesentliche niedrigere Grenzwerte an. Die Österreichische Gesundheitskasse (ÖGK) akzeptiert einen Eisenmangel erst bei einem Ferritinwert unter 15 µg/l.

Unterschiede in den Definitionen lassen sich durch die unterschiedliche Sensitivität bzw. Spezifität der Ferritin- bzw.

Tab. 3 Definition von Eisenmangel. (Adaptiert nach [26] und [45])

Patienten	Ferritin ($\mu\text{g/l}$)	TSAT (%)
Generell	<30	–
	30–50	<20
Chronische Herzinsuffizienz	<100	–
	100–299	<20
Chronische Niereninsuffizienz	<200	–
	<200	<25
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	<30 ohne Entzündungsaktivität	–
	<100 mit Entzündungsaktivität	–

TSAT Transferrinsättigung

TSAT-Werte erklären: Bei Ferritin unter $15 \mu\text{g/l}$ ist die Wahrscheinlichkeit eines Eisenmangels im Knochenmark (durch Punktion bestimmt) praktisch 100 %. Der Befund ist sehr spezifisch aber nicht sensitiv. Verändert man den Ferritin-Grenzwert in Richtung $50 \mu\text{g/l}$, wird die Sensitivität auf Kosten der Spezifität gesteigert. Eine Kombination von Ferritin und TSAT, wie in der PREFER-Studie, ist eine Möglichkeit, den Verlust an Spezifität wettzumachen. In der Praxis verwenden die meisten Richtlinien aber Ferritin Grenzwerte von $30 \mu\text{g/l}$ und haben so eine etwa 80-prozentige Spezifität und Sensitivität [28].

Diagnostische Aufarbeitung der Fatigue

Fatigue wird von den Patienten oft nicht direkt als Grund für einen Arztbesuch genannt. Häufige Anlasssymptome sind Muskel- und Gelenkschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Benommenheit, Schlafstörungen, Angststörung, Depression, Unruhe und vieles mehr [9, 29, 30]. Die Abklärung von Fatigue muss daher relativ umfassend angelegt werden und sollte eine ausführliche Anamnese, eine physikalische Untersuchung und eine Laboranalyse umfassen (Abb. 3).

In einer ausführlichen Anamnese sollte die Patientin/der Patient dazu ermutigt werden, die Symptome in eigenen Worten zu beschreiben, um mögliche Umschreibungen einer Fatigue zu erkennen. Für die Evaluierung der Fatigue selbst gibt es eine Reihe validierter Fragebögen mit Scoring-Systemen. In der PREFER-Studie [27] wurde die

Piper-Fatigue-Skala (PFS) verwendet [31]. Sie umfasst 4 Subskalen (Verhalten/Schweregrad, affektive Bedeutung, Sensorik und Kognition/Stimmung) mit insgesamt 22 Fragen. Zwar gibt es noch keinen Standardwert für eine Fatigue-Verbesserung; eine Abnahme von ≥ 1 Punkt im PFS-Gesamtscore wird jedoch als klinisch relevant betrachtet [27].

In der physikalischen Untersuchung sollte u. a. auf Zeichen einer Schilddrüsenerkrankung, Lymphknotenvergrößerung, Hepatosplenomegalie, kardiopulmonale und neuromuskuläre Veränderungen geachtet werden.

Im Labor sollte ein komplettes Blutbild, Blutchemie (einschließlich Blutzucker, Elektrolyte, Kalzium, Kreatinkinase, Leber- und Nierenparameter) und TSH (+ Schilddrüsen Antikörper) bestimmt werden. Weitere bildgebende oder Laboruntersuchungen sind hingegen ohne konkreten Verdacht nicht anzuraten.

Behandlung

Ein symptomatischer Eisenmangel sollte, unabhängig von der Ursache, in jedem Fall behandelt werden. Patienten mit mikrozytärer Anämie könnten bei normalem Ferritin an einer Hämoglobinopathie, wie z. B. Thalassämie, leiden. Bei solchen Patienten wäre eine Eisentherapie (bei normalem Ferritin) nicht angebracht [32].

Die Therapie des Eisenmangels sollte laut Zulassungen im ersten Schritt oral erfolgen. Allerdings ist diese Applikationsform oft schlecht verträglich und wirkt in vielen Fällen aufgrund ihrer schlech-

Tab. 4 Empfohlene Dokumentation von Eisenmangel für die Erstattung einer i.v.-Eisentherapie in Österreich

Fatigue unter Eisenmangel
G93.3: Chronisches Müdigkeitssyndrom („chronic fatigue syndrome“)
E61.1: Eisenmangel (ohne Anämie); ausgeschlossen: Eisenmangelanämie
Für die Erstattung einer i.v.-Eisentherapie in Österreich kann entweder eine dokumentierte Fatigue unter Eisenmangel oder einer der beiden in der Tabelle angegebenen ICD-Codes angeführt werden

ten Bioverfügbarkeit nicht oder nur sehr langsam, d. h. innerhalb von mehreren Wochen [5, 33–36]. Bis zu 90 % des oral verabreichten Eisens verbleibt im Darm und wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Hier erweisen sich insbesondere Präparate mit Slow-Release-Galenik als nachteilig, denn Eisen, das im Magen nicht freigesetzt wird, kann auch im Zwölffingerdarm nicht resorbiert werden. Zudem erhöht orales Eisen den Hepcidin Spiegel [37, 38]. Wenn orales Eisen nicht oder zu langsam wirkt bzw. nicht vertragen wird, sollte der Eisenmangel mit i.v.-Eisen therapiert werden [39, 40]. Tab. 4 gibt Empfehlungen für die Einreichung für die Erstattung einer i.v.-Eisentherapie in Österreich.

Die Wirksamkeit der i.v.-Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie ist durch die PREFER-Studie gut belegt. Die PREFER-Studie [26] wurde in 21 Zentren in 4 Ländern (Schweden, Schweiz, Deutschland, Österreich) durchgeführt. Die Studie schloss 294 prämenopausale Frauen mit chronischer Fatigue, aber ohne Anämie ein, die im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder mit einer einmaligen Infusion von 1000 mg Eisen-Carboxymaltose oder mit Placebo behandelt wurden. Die Einschlusskriterien: $\text{Hb} \geq 11,5 \text{ mg/dl}$, Ferritin $< 15 \mu\text{g/l}$ oder Ferritin $\leq 50 \mu\text{g/l}$, wenn TSAT $< 20\%$. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Frauen, die ihren PFS-Wert zu Tag 56 im Vergleich zu Baseline um ≥ 1 Punkt reduziert hatten. Diesen Endpunkt erreichten unter Eisen-Carboxymaltose 65 %, unter Placebo 53 %; $p = 0,03$. Bereits zu Tag 7 und auch zu Tag 28 war die Differenz zwischen Eisen und Placebo statistisch signifikant. Die „number

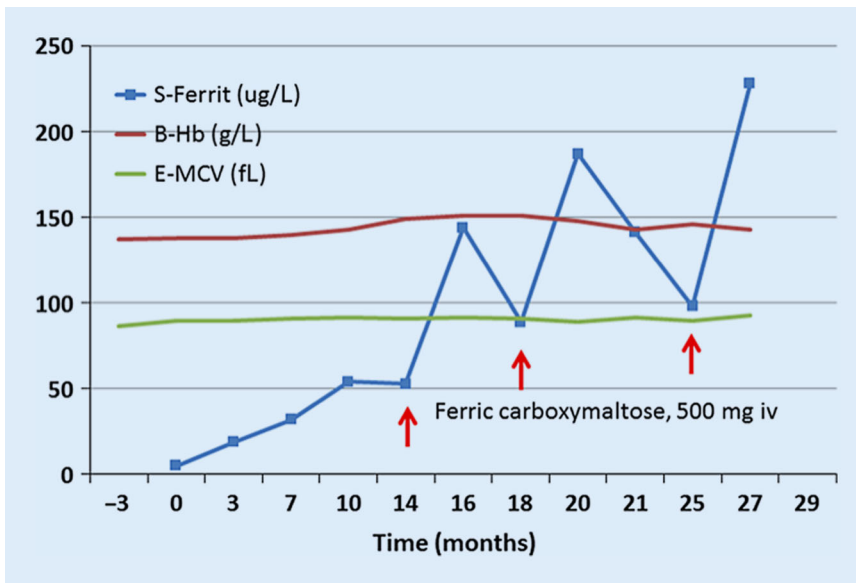


Abb. 2 ▲ Verlauf von Hämoglobin, MCV und Ferritin im Fallbeispiel von Soppi et al. [9]. (©2018 The Authors. *Clinical Case Reports* publiziert von John Wiley & Sons Ltd)

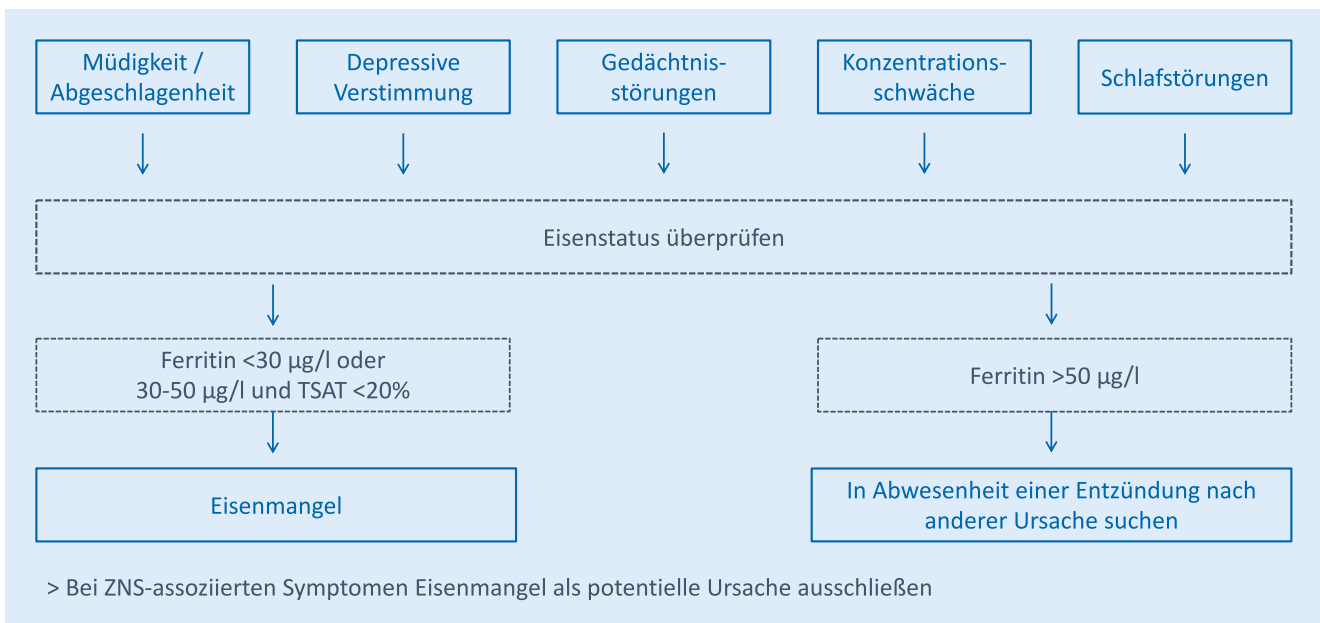


Abb. 3 ▲ Diagnostisch-therapeutisches Schema. *TSAT* Transferrinsättigung; *ZNS* zentrales Nervensystem. (Nach [16, 27, 41-44])

needed to treat“ (NNT) betrug 8. Die Rate der Patientinnen, die ihren PFS-Wert halbieren konnten (ein sekundärer Endpunkt), lag unter Eisen-Carboxymaltose bei 33 %, unter Placebo bei 16 % ($p = 0,017$; $NNT = 6$).

Expertenempfehlung

Wenn Fatigue vorliegt, sollten zur Beurteilung des Eisenstatus Hämoglobin, Fer-

ritin und TSAT gemessen werden. Ein Eisenmangel liegt dann vor, wenn das Ferritin $< 30 \mu\text{g/l}$ oder Ferritin zwischen 30 und $50 \mu\text{g/l}$ und $TSAT < 20\%$ liegt. Wenn ein Eisenmangel vorliegt, sollte dieser unbedingt behandelt werden. Die Therapie mit i.v.-Eisen bietet viele Vorteile: bessere Bioverfügbarkeit, schnelles Ansprechen, gute Verträglichkeit und rasche Symptombesserung.

Fazit

Eisenmangel ist häufig und kann mit erheblicher Morbidität einhergehen, auch ohne Anämie. Ein Eisenmangel ohne Anämie kann daher zu erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Betroffenen führen. Insbesondere sind hier neurologische Symptome, wie Fatigue, Konzentrationsstörungen, Restless-Legs-Syndrom und kognitive

Beeinträchtigungen zu nennen. Fatigue als eines der neurologischen Leitsymptome des Eisenmangels ist ein chronischer Erschöpfungszustand, der durch Ruhephasen nicht zu beheben ist. Eine Fatigue sollte daher unbedingt abgeklärt und ggf. behandelt werden. Studien wie PREFER zeigen, dass Symptome wie Fatigue, aber auch Kognition und Stimmung, durch i.v.-Eisenzufuhr nachhaltig behoben werden können.

Korrespondenzadresse

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ.

Christoph Gasché

Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
christoph.gasche@meduniwien.ac.at

Danksagung. Die Autorinnen und Autoren danken Dr. Norbert Hasenöhl und Dr. Margit Hemetsberger für ihre redaktionelle Unterstützung. Die wissenschaftlichen AutorInnen wurden von Vifor Pharma Österreich GmbH gesponsert.

Förderung. Diese grundlegende Diskussion und Konsensfindung für diesen Übersichtsartikel mit Expertenempfehlungen erfolgte im Rahmen eines von Vifor Pharma Österreich GmbH gesponserten Advisory Board Meetings.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Gasché erhielt Sprecherhonorare von Vifor Pharma Österreich GmbH. C. Adlbrecht erhielt Kongressunterstützung, Berater- und Sprecherhonorare von Vifor Pharma Österreich GmbH. H. Zeisler erhielt Sprecherhonorare und Forschungsförderung von Vifor Pharma Österreich GmbH. G.J. Müller, S. Simon-Ecker und M. Thun geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Evstatiev R, Gasche C (2012) Iron sensing and signalling. *Gut* 61(6):933–952
2. Guerinot ML (1994) Microbial iron transport. *Annu Rev Microbiol* 48:743–772
3. Askwith C, Kaplan J (1998) Iron and copper transport in yeast and its relevance to human disease. *Trends Biochem Sci* 23(4):135–138
4. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC (2004) Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 117(3):285–297
5. Hastka J, Metzgeroth G, Gattermann N (2018) Onkopedia – Eisenmangel und Eisenmangelanämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@view/html/index.html>. Zugegriffen: 22. Mai 2019
6. Papanikolaou G, Pantopoulos K (2005) Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 202(2):199–211
7. Huch R, Schaefer R (2006) Iron deficiency and iron deficiency anemia. Thieme, S80
8. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P (2008) Iron therapy with special emphasis on intravenous administration, 4. Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen, S 128
9. Soppi ET (2018) Iron deficiency without anemia—a clinical challenge. *Clin Case Rep* 6(6):1082–1086
10. Umbreit J (2005) Iron deficiency: a concise review. *Am J Hematol* 78(3):225–231
11. Baart AM, van Noord PA, Vergouwe Y et al (2013) High prevalence of subclinical iron deficiency in whole blood donors not deferred for low hemoglobin. *Transfusion* 53(8):1670–1677
12. Auerbach M, Adamson JW (2016) How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 91(1):31–38
13. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC et al (2016) Iron deficiency anaemia. *Lancet* 387(10021):907–916
14. Stein J, Hartmann F, Dignass AU (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7(11):599–610
15. Gasche C, Lomer MC, Cavill I et al (2004) Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 53(8):1190–1197
16. Fehr J, Favrat B, Schleiffenbaum B et al (2009) Diagnosis and treatment of iron deficiency without anaemia. *Praxis* 98(24):1445–1451
17. Deutsche Fatigue-Gesellschaft (2019) Was ist Fatigue? <https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/fatigue/was-ist-fatigue/>. Zugegriffen: 22. März 2019
18. Bates DW, Schmitt W, Buchwald D et al (1993) Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med* 153(24):2759–2765
19. Cathelbras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ et al (1992) Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Intern Med* 7(3):276–286
20. Kroenke K, Arrington ME, Mangelsdorff AD (1990) The prevalence of symptoms in medical outpatients and the adequacy of therapy. *Arch Intern Med* 150(8):1685–1689
21. Krayenbuehl PA, Battagay E, Breyman C et al (2011) Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 118(12):3222–3227
22. Beard JL (2001) Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 131(2S-2):568S–579S (discussion 80S)
23. Ackrell BA, Maguire JJ, Dallman PR et al (1984) Effect of iron deficiency on succinate- and NADH-ubiquinone oxidoreductases in skeletal muscle mitochondria. *J Biol Chem* 259(16):10053–10059
24. von Drygalski A, Adamson JW (2011) Ironing out fatigue. *Blood* 118(12):3191–3192
25. Klinisches Institut für Labormedizin AW (2020) Referenzwerte des Klinischen Instituts für Labormedizin am AKH Wien. <https://www.akhwien.at/default.aspx?pid=3986>. Zugegriffen: 6. Juli 2020
26. Nowak A, Angelillo-Scherrer A, Betticher D et al (2019) Swiss Delphi study on iron deficiency. *Swiss Med Wkly* 149:w20097
27. Favrat B, Balck K, Breyman C et al (2014) Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women—PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One* 9(4):e94217
28. Bartels U, Pedersen NS, Jarnum S (1978) Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 13(6):649–656
29. Chen MH, Su TP, Chen YS et al (2013) Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. *BMC Psychiatry* 13:161
30. Grantham-McGregor S, Ani C (2001) A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 131(2S-2):649S–666S (discussion 665–685)
31. Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ et al (1998) The revised Piper fatigue scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 25(4):677–684
32. British Columbia Medical Association—guidelines and protocols advisory committee (2010) Iron deficiency—investigation and management. https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/iron_deficiency.pdf. Zugegriffen: 02. März 2021
33. Gasche C, Evstatiev R, Haas T et al (2011) Diagnose und Behandlung von Eisenmangel und Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Konsensus der österreichischen Arbeitsgruppe für CED. *Z Gastroenterol* 49(05):627–632
34. Fachinformation. Lösferron forte Brausetabletten. Zugegriffen: 25. Mai 2019
35. Fachinformation. Tardyferon 80 mg Retardtabletten. Zugegriffen: 25. Mai 2019
36. Fachinformation. FerrumAcino 100 mg magensaftresistente Hartkapseln. Zugegriffen: 25. Mai 2019
37. Moretti D, Goede JS, Zeder C et al (2015) Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 126(17):1981–1989
38. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G et al (2017) Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 4(11):e524–e533
39. Powers JM, Buchanan GR (2019) Disorders of iron metabolism: new diagnostic and treatment approaches to iron deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 33(3):393–408
40. Jerico Alba C, Garcia Erce JA (2018) Oral iron as treatment for iron deficiency: should it always be the first choice? *Med Clin (Barc)* 151(5):e27–e8
41. Vahdat Shariatpanaahi M, Vahdat Shariatpanaahi Z, Moshtaaghi M et al (2007) The relationship between depression and serum ferritin level. *Eur J Clin Nutr* 61(4):532–535
42. Murray-Kolb LE, Beard JL (2007) Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 85(3):778–787
43. Connor JR, Patton SM, Oexle K et al (2017) Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology. *Sleep Med* 31:61–70
44. Herklotz R, Huber A (2010) Labordiagnose von Eisenstoffwechselstörungen. *Schweiz Med Forum* 10(30-31):500–507
45. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of

acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 37(27):2129–2200

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.