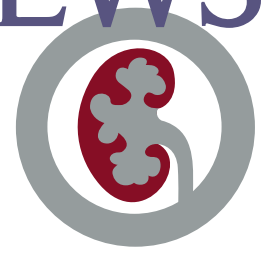


NEPHRO-NEWS

Forum für Nephrologie und Hypertensiologie



REPRINT

KONSENSUSPAPIER

Eisen-Management bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Bei etwa 11% der erwachsenen amerikanischen Bevölkerung besteht eine chronische Nierenerkrankung, definiert als vermehrte Eiweißausscheidung mit dem Urin und/oder als Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Entsprechende repräsentative Zahlen fehlen für den deutschsprachigen Raum. Chronische Nierenerkrankungen lassen sich je nach CKD (Chronic Kidney Disease)-Stadium und Prävalenz (%) in der Bevölkerung wie folgt unterteilen (*Coresh J, Am J Kidney Dis 41:1-12, 2003*):

- Stadium 1: GFR >90 ml/min/1,73 m² (3,3%)
- Stadium 2: GFR 60-89 ml/min/1,73 m² (3,0%)
- Stadium 3: GFR 30-59 ml/min/1,73 m² (4,3%)
- Stadium 4: GFR 15-29 ml/min/1,73 m² (0,2%)
- Stadium 5: GFR <15 ml/min/1,73 m² (0,2%)

Jüngste epidemiologische Untersuchungen weisen daraufhin, dass die Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen

in den USA weiter zunimmt, zumindest partiell bedingt durch die höhere Prävalenz von Diabetes und arterieller Hypertonie (*Coresh J, JAMA 298:2038-2047, 2007*), vermutlich auch im deutschsprachigen Raum.

PRÄVALENZ UND URSACHEN DER RENALEN ANÄMIE

Die renale Anämie kann sich in Abhängigkeit von der Definition bereits in frühen CKD-Stadien manifestieren. Im Stadium 4 der chronischen Nierenerkrankung haben bereits etwa 40% der Patienten Hämoglobinwerte <11 g/dl (*Clase CM, Nephron Clin Pract 105:178-184, 2007*). Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ist in jedem CKD-Stadium die Anämie häufiger und schwerer ausgeprägt als bei nicht-diabetischen CKD-Patienten (*Thomas MC, Nephrol Dial Transplant 19:1792-1797, 2004*).

Neben einem relativen Mangel an endogenem Erythropoietin sind vor allem ein absoluter Eisenmangel (Ferritin <100 ng/ml), ein relativer Eisenmangel (normale oder erhöhte Ferritinwerte,

Transferrinsättigung [TSAT] <20%), Vitamin- und Folsäuremangel, Blutverluste, Inflammation, Infektionen, Malignome oder Medikamente, die die Erythropoese negativ beeinflussen können, von Bedeutung.

RISIKOFAKTOR EISENMANGEL

Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung ist anämisch, bei etwa 200 Millionen Menschen besteht ein Eisenmangel, bis zu 10% dieser Menschen sind zumindest passager auf eine parenterale Eisentherapie angewiesen.

Eine Eisenmangelanämie beruht im Wesentlichen auf vier Ursachen:

- Erhöhter Eisenverlust, z. B. bei Blutungen (0,4 mg „elementares“ Eisen pro ml Vollblut)
- Verminderte Eisenzufuhr mit der Nahrung (<1 mg Eisen pro Tag)
- Verminderte intestinale Eisenabsorption (z. B. Hepcidin-vermittelt bei Inflammation)
- Vermehrter Eisenbedarf (z. B. unter ESA [Erythropoiesis Stimulating Agents]-Therapie)

Fishbane und Mitarbeiter fanden erniedrigte Eisenindizes (Ferritin <100 ng/ml oder TSAT <20%) bei etwa 60% der männlichen und etwa 70% der weiblichen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Mit Abnahme der TSAT-Werte nahm die Inzidenz der Anämie zu. Keine Korrelation ergab sich zwischen der Inzidenz der Anämie und Serum-Ferritin (Fishbane S, *Clin J Am Soc Nephrol* 4:57-61, 2009).

DIAGNOSTISCHE STRATEGIE BEI ANÄMIE CHRONISCH NIERENKRANKER PATIENTEN

Ein diagnostisches Work-up der renalen Anämie wird bei Hämoglobinwerten ≤ 11 g/dl empfohlen.

MONITORING DES EISENSTATUS

Ferritin

Serum-Ferritin gilt als Parameter, der die Beladung der Eisenspeicher reflektiert. Ein Serum-Ferritin <30 ng/ml signalisiert bei Personen mit normaler Nierenfunktion einen absoluten Eisenmangel (Mast AE, *Clin Chem* 44:45-51, 1998). Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wird bei Ferritin-Werten <100 ng/ml von einem absoluten Eisenmangel ausgegangen (der Tatsache Rechnung tragend, dass bei chronischer Inflammation im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz die Ferritin-Werte ohne Bezug zum Eisenstatus erhöht sind). Bei Dialysepatienten wird bereits bei Ferritin-Werten von <200 ng/ml von einem absoluten Eisenmangel ausgegangen (KDOQI *Clinical Practice Guidelines*, *Am J Kidney Dis* 47[Suppl 3] 2006). Bei Ferritin-Werten >500 ng/ml muss im Einzelfall entschieden werden, ob die parenterale Eisentherapie fortgesetzt wird.

Mehr als 50% der Dialysepatienten in den USA haben allerdings Ferritin-Werte >500 ng/ml (Kalantar-Zadeh K, *Clin J Am Soc Nephrol* 1:S9-S18, 2006), sodass offenbleibt, warum eine obere Ferritingrenze von 500 ng/ml für Dialysepatienten überhaupt empfohlen wird. Verschiedene Studien haben bei Dialysepatienten mit hohem ESA-Bedarf gezeigt, dass gerade diese Patienten auch bei Ferritin-Werten zwischen 600 und 1200 ng/ml unter einer intravenösen Eisentherapie mit den Hämoglobinwerten ansteigen (Coyne DW, *J Am Soc Nephrol* 18:975-984, 2007; Kapoian T, *J Am Soc Nephrol* 19:372-379, 2008). In einer retrospektiven Analyse bei 1774 Patienten aus drei New Yorker Dialysezentren war überraschenderweise die Mortalität bei Ferritin-Werten zwischen 600 und 1000 ng/ml am niedrigsten, bei Ferritin-Werten <100 ng/ml am höchsten (Pollak VE, *BMC Nephrology* 10:6, 2009).

Durch die intravenöse Eisengabe kann es zu einem passageren Anstieg des Serum-Ferritins kommen. Deshalb sollte je nach applizierter Dosis abgewartet werden, bevor Ferritin erneut gemessen wird. Bei kleineren Eisendosen (z. B. 40 oder 62,5 mg) ist eine Woche ausreichend, bei höheren Dosierungen (z. B. 500-1000 mg) sollte 4 Wochen abgewartet werden, bei Eisendosen von 10-20 mg pro Dialyse kann Ferritin bei jeder nachfolgenden Hämodialysebehandlung oder am nächsten Tag gemessen werden. Als Akutphase-Protein kann Ferritin bei Infektionen bzw. Entzündungsreaktionen, Malignomen und Lebererkrankungen erhöht sein, ohne mit der tatsächlichen Eisenbeladung zu korrelieren (Kalantar-Zadeh K, *Clin J Am Soc Nephrol* 1:S9-S18, 2006).

Transferrinsättigung

Die TSAT ist ein Parameter für die Eisenbeladung des zirkulierenden Transferrins. Der Normalbereich wird mit 20-45% angegeben (Cavill I, *Clin Haematol* 15:399-409, 2002). Bei Werten unter 20% kommt es in der Regel zur Entwicklung einer Eisen-defizitären Erythropoese, insbesondere, wenn eine pharmakologische Stimulation der Blutbildung bei ESA-Behandlung vorliegt. Bei funktionellem Eisenmangel sollte zunächst zum Nachweis oder Ausschluss eines infektiösen bzw. inflammatorischen Geschehens das C-reaktive Protein (CRP) bestimmt werden.

PARAMETER ZUR DIREKTEN EVALUIERUNG DER EISEN- VERSORGUNG DES KNOCHENMARKS

Prozentsatz hypochromer Erythrozyten

Das Auftreten von hypochromen Erythrozyten in der Zirkulation ist ein sensitiver Parameter für das Vorliegen einer Eisen-defizitären Erythropoese und damit einer Unterversorgung des Knochenmarks mit Eisen. Normalerweise finden sich in der Zirkulation weniger als 2,5% hypochrome Erythrozyten, Werte über 10% sprechen für das Vorliegen einer Eisen-defizitären Erythropoese. Zur Bestimmung dieses Parameters sind spezielle Blutbildanalysatoren erforderlich, die den Hämoglobingehalt in individuellen Erythrozyten durchflusszytometrisch erfassen (Schaefer RM, *Kidney Int* 55[Suppl 69]:S44-S48, 1999).

Retikulozyten-Hämoglobin (CHr)

Moderne Blutbildanalysatoren können individuelle Retikulozyten hinsichtlich ihres Volumens (MCVr) und ihres Hämoglobingehalts (CHr) beurteilen. Ein CHr <29 pg ist ein eindeutiger Hinweis für das Vorliegen

einer Eisen-defizitären Erythropoiese. Im Gegensatz zu den Parametern Ferritin und TSAT ist der CHr-Wert ein direkter Indikator für die Eisenversorgung des Knochenmarks (*Fishbane S, Kidney Int 60:2406-2411, 2001*).

Hepcidin: Ein neuer Biomarker des Eisenstatus bei CKD-Patienten?

Hepcidin ist ein Akutphase-Protein (bestehend aus 25 Aminosäuren), das bei Inflammation bzw. Infektion von Hepatocyten vermehrt gebildet wird. Hepcidin bindet an Ferroportin und führt hierdurch zur Internalisation und Degradation dieses Eisenkanals. Ohne Ferroportin kann Eisen aus Enterozyten oder Makrophagen des retikuloendothelialen Systems nicht freigesetzt werden (*Andrews NC, J Clin Invest 113:1271-1276, 2004*). Hepcidin ist der zentrale Regulator des Eisenhaushalts. Hepcidin-defiziente Mäuse erkranken an einer schweren Form der Hämochromatose durch unkontrollierte Eisenaufnahme im Dünndarm (*Viatte L, Blood 105:4861-4864, 2005*), wohingegen Hepcidin-überexprimierende Mäuse eine ausgeprägte Eisenmangelanämie entwickeln (komplette Blockade der intestinalen Eisenresorption) und rasch versterben (*Nicolas G, Proc Natl Acad Sci USA 99:4596-4601, 2002*).

Erhöhte Hepcidin-Konzentrationen im Serum finden sich bei Inflammation und Eisenüberladung, niedrige Spiegel bei aktivierter Erythropoiese, z. B. bei hämolytischer Anämie und ESA-Therapie. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen weisen CKD-Patienten einen Anstieg des Serum-Hepcidins mit abfallender GFR auf (2-4-fach). Bei Dialysepatienten kann Hepcidin um den Faktor 10 erhöht sein. Hepcidin ist direkt mit Serum-Ferritin und CRP korreliert (*Young B, Clin J Am Soc Nephrol 4:1384-1387,*

2009). Unter ESA-Therapie kommt es zu einem Abfall von Hepcidin im Plasma (*Ashby DR, Kidney Int 75:976-981, 2009*). Inwieweit die Bestimmung von Hepcidin die Response auf ESA vorhersagen kann, ist bislang nicht endgültig geklärt. Bei 24 Hämodialysepatienten waren die Hepcidin-Konzentrationen bei Respondern und Non-Respondern nicht unterschiedlich (*Kato A, Am J Nephrol 28:115-121, 2008*).

Vorgehen in der Praxis

Vor Beginn einer Behandlung mit ESA sollte ein Eisenmangel ausgeschlossen sein bzw. korrigiert werden. Optimale Voraussetzung für ein Ansprechen auf ESA sind ein Ferritin >200 ng/ml und eine TSAT >20%. Bei funktionellem Eisenmangel hilft die Bestimmung der hypochromen Erythrozyten oder des Retikulozyten-Hämoglobins (CHr) diagnostisch weiter. Ferritin und TSAT sollten bei CKD-Patienten mit Anämie 4 x pro Jahr kontrolliert werden.

Eisenbedarf

Bei CKD-Patienten ohne Dialysebehandlung, nach Nierentransplantation und bei Peritonealdialyse ist der Eisenbedarf in der Regel geringer (200-1000 mg/Jahr je nach präexistentem Eisendefizit) als bei Hämodialyse-Patienten (1000-3000 mg/Jahr). Bei Frauen ist ein Eisenmangel häufiger und ausgeprägter als bei männlichen Patienten. Abhängig ist der Eisenbedarf bei diesen Patientengruppen auch davon, ob mit ESA therapiert wird oder nicht (*Eschbach JW, Best Pract Res Clin Haematol 18:347-361, 2005*).

Orale Eisentherapie

Substituiert man den Patienten mit Eisensulfat (324 mg/Tablette; „ele-

mentares“ Eisen 65 mg), so benötigt man für eine orale Langzeit-Eisensupplementierung von 5000 mg Eisen 75 Tabletten (z. B. 3 x 1 Tablette pro Tag für 25 Tage). Bei einer maximalen Resorptionsquote von 10% dauert es faktisch 250 Tage (oder noch länger), das Eisendefizit zu korrigieren (100% Compliance vorausgesetzt). Da Eisenglukonat und Eisenfumarat pro Tablette etwa nur halb so viel „elementares“ Eisen enthalten, ist eine doppelt so lange Behandlungsdauer erforderlich, das Eisendefizit oral zu korrigieren (*Alleyne M, Am J Med 121:943-948, 2008*). In Deutschland wird als orales Eisenpräparat am häufigsten ferro sanol duodenal verwendet. Es handelt sich um einen Eisen(II)-Glycin-Sulfat-Komplex. In 567,7 mg sind 100 mg „elementares“ Eisen enthalten. Es gibt verschiedene Eisensulfatpräparate, die zwischen 50 und 100 mg „elementares“ Eisen enthalten. Es existieren ferner auch verschiedene Eisen(II)-Glukonat-, Eisen(II)-Succinat- und Eisen(II)-Fumarat-Präparate, die 35, 50, 80,5 oder 100 mg „elementares“ Eisen enthalten.

Die intestinale Eisenabsorption wird gehemmt durch Kaffee, Tee, Milch, Cerealien, Soft Drinks, Magnesium-, Zink-, Mangan- und Kupfersalze (z. B. in Multivitaminen), durch Antazida, H₂-Blocker, Protonenpumpenhemmer, Quinolone oder Tetrazyklinantibiotika. Begünstigt wird die intestinale Eisenabsorption durch Nahrungskarenz (Fasten), Vitamin C oder saurehaltige Nahrungsmittel (z. B. Tomatensauce). Ein saures Milieu im Duodenum und oberen Jejunum begünstigt die Löslichkeit von Eisen, ein alkalisches Milieu hemmt die intestinale Eisenabsorption (*Alleyne M, Am J Med 121:943-948, 2008*).

Bis zu 20% der Patienten klagen über gastrointestinale Nebenwirkungen

(Übelkeit, epigastrische Beschwerden, Verstopfung, Diarrhoe) unter einer oralen Zufuhr von 180 mg „elementarem“ Eisen pro Tag. Etwa 30% der Patienten setzen die orale Eisenmedikation von sich aus ab.

Primäre Zielgruppen für eine orale Eisentherapie sind Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, auch nierentransplantierte Patienten und Peritonealdialysepatienten, sofern der Eisenmangel gering ist und keine Inflammation (CRP normal) besteht. Bedingt durch (intestinale) Nebenwirkungen der oralen Eisentherapie und eine unzureichende intestinale Eisenabsorption wird man auch bei diesen Patienten immer wieder auf eine intravenöse Eisentherapie zurückgreifen müssen.

Intravenöse Eisenpräparate

Die intravenöse Eisentherapie ist effektiver als eine orale Eisensubstitution. In Deutschland stehen derzeit vier parenterale Eisenpräparate zur Verfügung: Ferrlecit®, Venofer®, CosmoFer® und Ferinject®. Bei Ferrlecit® handelt es sich um einen Eisen-(III)-Glukonat-Sucrose-Komplex, Venofer® ist Eisen-(III)-Hydroxid-Saccharose, CosmoFer® besteht aus einem Eisen-(III)-Hydroxid-Dextran-Komplex und Ferinject® ist ein Eisen-(III)-Carboxymaltose-Komplex. Zwischen diesen Präparaten bestehen wesentliche Unterschiede hinsichtlich Stabilität der Eisenkomplexe und Inzidenz an anaphylaktoiden Reaktionen.

Die höchste Stabilität weisen Eisen-Carboxymaltose und Eisendextran auf, gefolgt von Eisensaccharose und Eisenglukonat. Dies ist insofern relevant, da Eisenpräparate mit hoher Komplexstabilität (Eisen-Carboxymaltose und Eisendextran) mit weniger akuter Eisentoxizität einhergehen, und deshalb in höherer Einzel-Dosis

sierung und schneller verabreicht werden können: Eisen-Carboxymaltose bis 15 mg/kg Körpergewicht (KG) bzw. maximal 1000 mg (innerhalb von 15 min), Eisendextran bis zu 20 mg/kg KG (6 h), Eisensaccharose bis zu 500 mg (3,5 h) und Eisenglukonat bis zu 62,5 mg (20–30 min).

Parenterale Eisenpräparate können Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen. Diese treten jedoch in unterschiedlichen Häufigkeiten auf: CosmoFer®: 33/10.000.000, Ferrlecit®: 9/10.000.000 und Venofer®: 6/10.000.000 (*Chertow GM, Nephrol Dial Transplant 21:378–383, 2006*). Für Eisen-Carboxymaltose gibt es bislang keine großen Fallzahlen. Für Eisendextran ist eine Testdosis (0,5 ml innerhalb von 5 Minuten) zwingend vorgeschrieben. Auch wenn sich keine anaphylaktischen Symptome nachweisen lassen, sollte eine Stunde gewartet werden, bis die volle Eisendextrandosis (maximal 2 ml unverdünnt) appliziert wird. Eine fehlende Reaktion auf die Testdosis schließt eine anaphylaktische Reaktion bei nachfolgender Eisendextrangabe nicht aus. Risikopatienten für anaphylaktische Reaktionen auf Eisendextran sind Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf andere Arzneimittel (www.americanregent.com; *FDA Warning NDA 40-024/S-022*). Auch für Eisensaccharose empfiehlt der Hersteller vor der erstmaligen Injektion des Eisenpräparates die Verabreichung einer Testdosis, während dies bei Eisenglukonat und Eisen-Carboxymaltose nicht erforderlich ist.

EISENMANAGEMENT IN DER TÄGLICHEN PRAXIS

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung empfiehlt sich folgende Vorgehensweise:

1. **Anämieabklärung bei Hämoglobin <11 g/dl**
2. **Beurteilung des Eisenhaushaltes:** Ferritin >100 ng/ml (bei Dialysepatienten >200 ng/ml), TSAT >20% (ggf. Prozentsatz hypochromer Erythrozyten >10%)
3. **Orale Eisentherapie bei mildem Eisenmangel und normalem CRP** (z. B. Eisen(II)-Sulfat mit 100 mg „elementarem“ Eisen pro Tag)
4. **Intravenöse Eisentherapie**
 - A) Bei Eisenmangel (Ferritin <100 ng/ml; bei Dialysepatienten <200 ng/ml) mit ausgeprägter Anämie (Hb <10 g/dl): z. B. Eisensaccharose (100-200 mg), Eisen-Carboxymaltose (500-1000 mg), Eisen-Glukonat (62,5 mg)
 - B) Bei Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit von oralem Eisen (z. B. Non-Compliance)
 - C) Bei Inflammation (fehlende intestinale Resorption)
5. **Berechnung des Eisenbedarfs nach Ganzoni AM** (*Schweiz Med Wochenschr 100:301-303, 1970*):
$$\text{Eisendefizit (mg)} = [\text{Soll-Hb} - \text{Ist-Hb (g/dl)}] \times \text{Körpergewicht (kg)} \times 2,4 + \text{Reserveeisen 500 mg}$$

Prof. Dr. med. R. M. Schaefer

Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik
und Poliklinik D
Münster
schaefer@uni-muenster.de

Prof. Dr. med. C. Wanner

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Würzburg
wanner_c@klinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. U. Bahner

KfH Nierenzentrum
Würzburg
udo.bahner@kfh-dialyse.de

Prof. Dr. med. J. Mann

Krankenhaus München Schwabing
6. Medizinische Abteilung
München
johannes.mann@kms.mhn.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.

W. H. Hörl, FRCP
Medizinische Universitätsklinik III
Wien
walter.hoerl@meduniwien.ac.at