

Orale Eisensubstitution: Eisen(II)-Salze und Eisenpolymaltosekomplex

PETER GEISSER, STEFAN MÜHLEBACH



Peter Geisser



Stefan Mühlebach

Eisenmangel gehört zu den häufigsten Diagnosen, deren adäquate Behandlung meist eine Eisensubstitution impliziert. Die orale Zufuhr ist in der Regel die erste Wahl. Diese Behandlung dauert lange, erfordert eine gute Compliance des Patienten und ist dementsprechend vom Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Präparate abhängig. Die Kenntnisse der physiologischen Eisenaufnahme aus dem Darm sowie der zugrunde liegenden Kontrollmechanismen müssen dem aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstand angepasst werden. Dies gilt auch für Kenntnisse über therapeutisch verwendbare Eisenformulierungen und ihre Charakteristika. Fachleute im interdisziplinären Therapieteam müssen, angepasst an den Wissensstand, wirksame und verträgliche Behandlungen einleiten und begleiten. Im Folgenden werden die Mechanismen der gastrointestinalen Eisenaufnahme, die wichtigen Vertreter der Eisensalze und Eisenkomplexe sowie kurz die Grenzen der oralen Eisensubstitution vorgestellt.

Die gastrointestinale Eisenaufnahme

In den vergangenen Jahren haben wissenschaftliche Erkenntnisse die Mechanismen der Eisenabsorption im Magen-Darm-Trakt, der systemischen Verfügbarkeit und der Kontrolle der Aufnahme und Abgabe wesentlich erweitert (1). Eisen als essentielles Spurenelement hat wichtige metabolische Funktionen für den Sauerstofftransport, für die Energiebereitstellung in den Mitochondrien (Atmungskette), aber auch bei Redox-Reaktionen (Ferro- [Fe²⁺] und Ferri-Form [Fe³⁺]) zur Elimination lipophiler endogener und exogener Stoffe (Zytochrom-P450-Reaktionen). Auch spielt es bei immunologischen und kognitiven Funktionen eine Rolle (2).

Eisenmangel mit einer Prävalenz von 20 bis 30 Prozent in der Weltbevölkerung – in Drittweltländern sogar bis 50 Prozent – und die oft damit verbundene Anämie gehören zu den häufigsten Diagnosen.

Diese wird, wenn die Zufuhr über die Ernährung nicht genügt, in erster Linie durch orale Eisensubstitution behandelt. Wenn die orale Zufuhr nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert ist beziehungsweise vom Patienten nicht toleriert wird, kann sie durch eine parenterale Eisentherapie mit modernen Eisenkomplexpräparaten wie Eisensaccharose effizient und sicher ergänzt oder ersetzt werden.

Der Eisenkörperbestand beträgt 2,2 bis 3,8 g (2); die Kontrolle des Eisengleichgewichts im Gastrointestinaltrakt erfolgt über eine luminale, mukosale und postmukosale Phase (*Abbildung 1*) (3). Pro Tag werden im Normalfall etwa 1 bis 2 mg Eisen aufgenommen beziehungsweise ausgeschieden. Während nach dem heutigen Bild (*Abbildung 2*) für das als Hämeisen (Fleisch) vorliegende Nahrungs-eisen eigener Transporter (heme carrier protein) für die Aufnahme ins Enterozyten-

zytosol vorliegt, ist für die Aufnahme von Nicht-Hämeisen der divalente Metalltransporter DMT1 vorhanden. Dieser schleust Fe(II), allenfalls nach Reduktion aus Ferri-Salzen (Fe[III]), in den labilen Eisenpool im Zellinnern. Dieser Metalltransport wird auch von anderen zweiwertigen Metallen wie Zink genutzt, kann aber ebenso mit divalentem Kalzium konkurrieren. Das zweiwertige Eisen wird basolateral über Ferroportin in die Zirkulation transportiert, von wo es nach Oxidation zu Fe(III) an Transferrin gebunden in den systemischen Stoffwechsel gelangt. Sowohl die luminale Aufnahme als auch die Weitergabe an das basolaterale Transportsystem unterliegen vielfältigen Kontrollmechanismen, um den Bedarf zu steuern sowie mögliche Risiken einer durch reaktives Eisen bedingten Radikallbildung (z.B. Hydroxylradikal), etwa bei Entzündungen, zu reduzieren (oxidativer Stress). Eine wichtige Rolle spielen dabei

die Hpcidinproteine, die bei entzündlichen Prozessen – auch des Gastrointestinaltrakts (IBD intestinal bowel diseases) – oder Infektionen via Zytokine (IL-6) hochreguliert sind. Dadurch wird die Abgabe von Eisen über das Ferroportinsystem bei Enterozyten, Makrophagen oder Hepatozyten gehemmt, aber auch die Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt über DMT verhindert (1), was einen Eisenmangel verstärken oder auslösen kann.

Eisen aus oralen Therapeutika kann im Gastrointestinaltrakt Interaktionen (Inkompatibilitäten) mit Nahrungsbestandteilen und Arzneimitteln auslösen, was die Aufnahme, aber auch die Verträglichkeit der Eisentherapeutika beeinflusst (Verstopfung, Irritationen, Verstärkung einer intestinalen entzündlichen Erkrankung wie M. Crohn). Ebenso sind Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Eisen bekannt, die dadurch zu einer eingeschränkten Bioverfügbarkeit des Eisens und deren Wirkstoffe (Chinolone, Tetrazykline etc.) führen.

Die orale Eisentherapie

Die meisten Patienten mit Eisenmangel oder Eisenmangelanämie tolerieren Eisen-tabletten ohne Schwierigkeiten, bei 10 bis 40 Prozent zeigen sich jedoch Nebenwirkungen. Dabei steigt das Auftreten unerwünschter Reaktionen mit der Dosis. Symptome des oberen Magen-Darm-Trakts werden wahrscheinlich dosisabhängig aufgrund von Eisenkomplexen im Magen und im Zwölffingerdarm ausgelöst. Diese Nebenwirkungen treten häufig eine Stunde nach Einnahme auf. Sie können milde sein, zum Beispiel mit Übelkeit oder Magenbeschwerden einhergehen, es können aber auch Schmerzen, Erbrechen, Durchfall oder Verstopfung auftreten. Diese gastrointestinales Nebenwirkungen lassen sich zwar durch Einnahme von Eisen während und unmittelbar nach der Mahlzeit reduzieren, die Absorption ist dann jedoch oft wegen möglicher Nahrungswechselwirkungen eingeschränkt. Bleiben die Symptome bestehen, ist es notwendig, die Dosis auf eine einmal tägliche Einnahme zu reduzieren, um die Beschwerden zu lindern. Bei längerfristiger Therapie können sich

die Symptome so weit reduzieren, dass einige Patienten wieder höhere Dosen einnehmen können.

Eisen(II)-Verbindungen

Eisen(II)-Salze werden auch heute noch häufig für die orale Eisentherapie genutzt. Diese sollten zwischen den Mahlzeiten in 3 bis 4 Teildosen eingenommen werden. Eine normale Tagesdosis bei Erwachsenen beträgt 150 bis 250 mg Eisen pro Tag, bei Kindern 3 bis 5 mg/kg Körpergewicht. Einfache Eisen(II)-Salze sind die billigsten Präparate; Eisen(II)-Sulfat ist der am meisten verwendete und am besten dokumentierte Wirkstoff. Die optimale Absorption wird erreicht, wenn das Eisen möglichst nüchtern eingenommen wird, da die Einwirkung von Nahrungsmitteln die Absorption bekanntlich stark abschwächt. Fe(II)-Salze sind relativ gut und besser wasserlöslich als Fe(III)-Salze; sie werden deshalb wie oben beschrieben relativ rasch aufgenommen, wirken aber in höherer Dosis auch entsprechend toxisch und zwar sowohl lokal (irritierend, «korrosiv») als auch systemisch, wenn die Ferritin-Bindungskapazität in den Zellen und die Transferrin-Bindungskapazität im Blut überschritten wird (Radikalbildung und oxidativer Stress, Eisenüberladung, Siderose etc.). Mit der Absicht, die gastrointestinales Nebenwirkungen zu reduzieren, sind auch Eisenformulierungen gefragt, die eine langsame Freigabe von Eisen erlauben. Die am wenigsten giftige Eisen(II)-Verbindung ist Eisen(II)-Fumarat. Wegen seiner langsamen Auflösung nach der Absorption verursacht es weniger Nebenwirkungen, da sich diese Verbindung wie ein langsam eisenfreisetzendes Präparat verhält (ähnlich einer Retardformulierung). Die akute orale LD50 bei Labortieren wie der Ratte ist für Eisensulfat etwa zehnmal höher als für Eisenfumarat (4).

Eisen(III)-Verbindungen

Die Löslichkeit der Fe(III)-Salze wird durch die pH-abhängige Eisenhydroxidpräzipi-

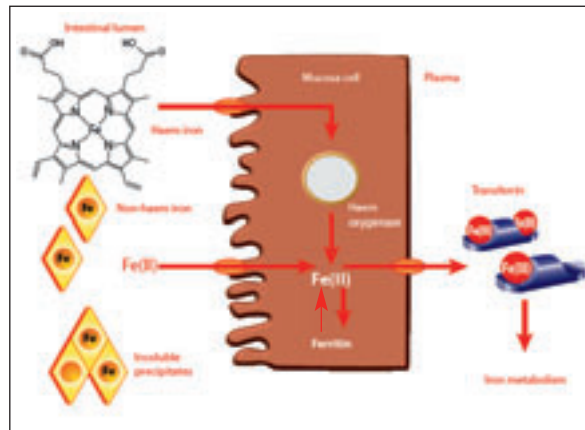


Abbildung 1: Intestinale Absorption von Häm- und Nicht-Hämeisen aus der Nahrung (3).

tation eingeschränkt. Durch einen spezifischen Eisen(III)-Hydroxid-Kohlenhydrat-Komplex kann dies umgangen werden, wie die Maltofer®-Formulierung zeigt. Damit der «Pre-Drug-Komplex» sowohl hinsichtlich der Freisetzung des Eisens nach oraler Einnahme als auch in seinen therapeutischen Eigenschaften den Anforderungen entspricht, ist jedoch – wie bei allen polymeren und grossmolekularen Verbindungen – ein anspruchsvoller massgeschneiderter Herstellungsprozess erforderlich, vergleichbar mit den Proteinverbindungen bei Biologicals. Eisenkomplexe, wie der Eisenpolymaltosekomplex, gehen mit Nahrungsmitteln oder Medika-

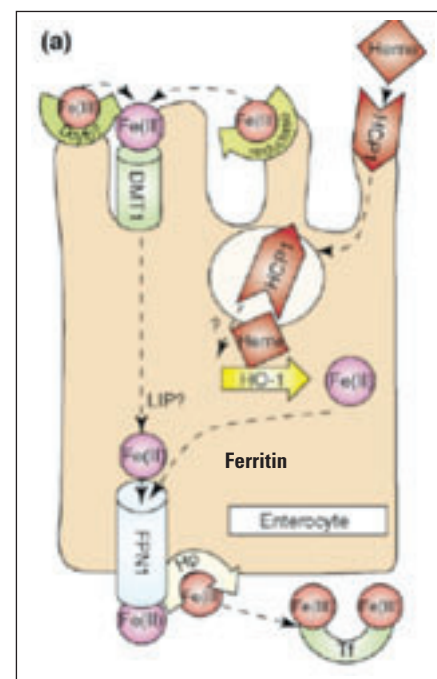


Abbildung 2: Aufnahme von Eisen im Duodenum (1).

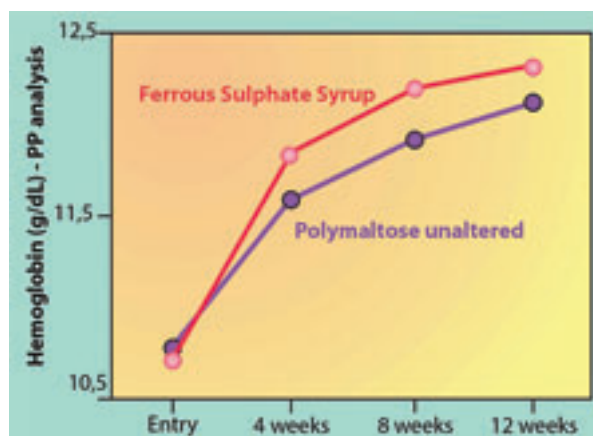


Abbildung 3: Eisenaufnahme gemessen am Hämoglobinspiegel (7).

menten keine Wechselwirkungen ein, da das Eisen nicht ionisch, sondern komplex gebunden gelöst und damit nicht reaktiv vorliegt; die Nebenwirkungen bewegen sich im Placebobereich (5, 6).

Beurteilung des Therapienutzens

Die Notwendigkeit einer langfristigen oralen Behandlung zum Auffüllen der Eisenspeicher und der damit unmittelbar zusammenhängenden Wirksamkeit und Verträglichkeit unterschiedlicher Eisenverbindungen zeigt sich beispielhaft in der Arbeit von Jacobs et al. (7). In einer offenen, randomisierten, vergleichenden Studie an einem Behandlungszentrum wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Eisenpolymaltosekomplexes (IPC) mit Eisen(II)-Sulfat (FeSO_4) verglichen. Beide Präparate wurden in einer Dosis von jeweils 100 mg zweimal täglich verabreicht: IPC als Tropfen (50 mg Eisen/ml), FeSO_4 (100 mg Eisen/21 ml) als handelsüblicher Sirup. Als Wirksamkeitskriterium wurde der Anstieg des Hämoglobins über zwölf Wochen gemessen (Abbildung 3).

Weitere Wirksamkeitskriterien waren das MCH (mean cellular haemoglobine, ein Wert für den Hb-Gehalt der Einzelerythrozyten), das MCV (mean cellular haemoglobine concentration, ein Wert für den mittleren zellulären Hb-Gehalt) und das Ferritin im Serum sowie in den roten Blutkörperchen als Grösse für die (vor allem intrazelluläre) Eisenspeicherung (Depoteisen). Die Verträglichkeit wurde über spontan berichtete Nebenwirkungen erfasst. In die Studie wurden 173 Patienten (Blutspender) aufgenommen, 167 kon-

ten für die Verträglichkeit analysiert werden, 143 wurden der beabsichtigten Behandlungsgruppe zugeteilt und 91 wurden in der Per-Protokoll-Analyse erfasst. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den eingesetzten Therapeutika IPC und Eisen(II)-Sulfat beim Hämoglobinanstieg oder bei den «Blutkörperchen-Eisenwerten» über zwölf Wochen beobachtet. Hingegen ergaben sich signifikante Unterschiede in der Verträglichkeit, die auch die Compliance stark beeinflussten: in der Eisen(II)-Sulfatgruppe berichteten 21/47 Patienten über Übelkeit verglichen mit 15/120 in der IPC-Gruppe ($p < 0,00002$).

Mit dem Studienregime von 200 mg Eisen/Tag (entsprechend ca. 3,5 mmol; Fe: Atomgewicht 55,8) kann täglich maximal 50 mg Eisen für die Erythropoese angeboten werden, dies bei Patienten mit einer Hämoglobinkonzentration von etwa 30 g/l unter Normalwert (Männer < 105 g/l; Frauen < 90 g/l). Diese Dosis kann die Erythropoese um einen Faktor von etwa 2 bis 4 und die Hämoglobinkonzentration um 2 g/l/Tag erhöhen. Ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration von mindestens 20 g/l nach dreiwöchiger Behandlung wird oft als Kriterium für ein adäquates Ansprechen auf die Therapie betrachtet. Drei bis fünf Tage nach dem Beginn der Eisentherapie beginnt die Retikulozytose und erreicht das Maximum nach 8 bis 10 Tagen, um dann wieder abzufallen. Der Hämoglobinanstieg sollte nach dem Retikulozytenmaximum beginnen, und nach ungefähr drei Wochen sichtbar sein. Dieser Effekt sollte hinsichtlich möglicher Störfaktoren, wie schlechte Compliance, Malabsorption von Eisen, andauernden Blutverlust, Infektionen und entzündliche oder bösartige Krankheiten, ausgewertet werden. Nach Korrektur der Anämie, sollte das Eisen für mindestens 4 bis 6 Monate weiter eingenommen werden, bis die Serumferritinkonzentration 50 $\mu\text{g/l}$ oder die Transfer-

rinsättigung 30 Prozent übersteigt (T_{sat} ist ein Wert für die Eisenbeladung des zirkulierenden Transferrins [8]).

Die orale Korrektur eines Eisenmangels dauert lange, was auch mit dem langen Lebenszyklus der Erythrozyten zusammenhängt. Bei Annahme einer täglichen Gabe von 200 mg Eisen mit 10-prozentiger Absorption, 100 Prozent Compliance und einem Bedarf von 2500 mg Eisen, sind mindestens 125 Tagesdosen zur Korrektur erforderlich. Je nach «Eisengehalt» des Präparats, Absorptionsrate, Dosis, Begleittherapie und möglichen Interaktionen variieren die Behandlungen entsprechend und zeigen die Bedeutung gut verträglicher und kompatibler Präparate.

Parenterale Eisensubstitution

Das Risiko lokaler und systemischer Nebenwirkungen hat lange Zeit den Gebrauch der parenteralen Eisentherapie vor allem für jene Patienten limitiert, die unfähig sind, genügende Mengen von oralem Eisen zu absorbieren oder zu tolerieren. Dies gilt insbesondere für Eisen-Dextran-Präparate, die häufiger Hypersensibilitätsreaktionen bis zur Anaphylaxis zeigen. Der steigende Gebrauch von rekombinantem menschlichen Erythropoietin (rh-EPO) zur Behandlung einer Anämie, etwa bei chronischen Nierenerkrankungen, benötigt jedoch eine adäquate Eisenergänzung. Um die rh-EPO-Behandlung zu optimieren, wurde die parenterale Eisentherapie und ihre Anwendung insbesondere mit neuen i.v.-applizierbaren Eisen-Zucker-Komplexen verstärkt.

Eine parenterale Eisentherapie ist dann angezeigt, wenn die orale Eisenzufuhr ungenügend oder kontraindiziert ist. Dabei spielt auch der Zeitfaktor eine Rolle, nämlich wenn die Eisenabsorption im Darm im Hinblick auf den Bedarf nicht im notwendigen oder angemessenen Zeitumfang erreicht wird. Dank der guten Wirksamkeit und Sicherheit der modernen intravenösen Eisenkomplexpräparate (9), haben sich auch die Indikationen sehr erweitert und umfassen neben den klassischen Gebieten der chronischen Niereninsuffizienz und der Hämodialyse auch Eisenmangelsituationen in der

Schwangerschaft, entzündliche Magen-Darm-Erkrankungen, Blutverluste sowie chronische Herzinsuffizienz, auch wenn allgemein gilt, dass eine ausreichende orale Eisenzufuhr als erster Schritt der Versorgung gesehen wird.

Korrespondenzadressen:

Dr. Peter Geisser
Scientific Director Vifor Pharma Ltd
Rechenstrasse 37/Postfach
9001 St. Gallen
E-Mail: peter.geisser@viforpharma.com

Prof. Stefan Mühlebach
Senior Regulatory Counselor Director
Vifor Pharma Ltd
Flughofstrasse 61/Postfach, 8152 Glattbrugg
E-Mail: stefan.muehlebach@unibas.ch

Literatur:

1. Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends in Cell Biology* 2007; 7 (2): 93–100.
2. www.efsa.europa.eu/en/home/oldsc/upper_level_opinions_full-part33.pdf Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. The tolerable upper intake level of iron. In: Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals, page 325–346 (2006). ISBN: 92-9199-014-0.
3. Crichton RR, Danielson BoG, Geisser P. Iron Therapy with special Emphasis on Intravenous Administration. 4th edition. (Uni-Med Publisher, Bremen 2008). ISBN 978-1-84815-138-3.
4. www.vetpharm.uzh.ch/perldocs/index_x.htm. Toxikologie-Datenbank Eisen und Eisenverbindungen. ©2010 – Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich.
5. Geisser P. In vitro studies on interactions of iron salts and complexes with food stuffs and medications. *Arzneim-Forsch* 1990; 40: 754–760.
6. Different reports on interaction studies on ICP with drugs and food. *Arzneim-Forsch* 2007; 57 (6A): 355–454.
7. Jacobs P, Wood JP, Bird LAR. Erythrocytes. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. *Hematology* 2000; 5: 77–83.
8. Schäfer RM, Wanner C, Bahner U, Mann J, Hörl WH. Konsensuspapier – Eisen-Management bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. *NEPHRO-NEWS*, Forum für Nephrologie und Hypertensiologie 2009; 11 (6): 1–5. Medicom Verlag A-8600 Bruck/Mur.
9. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1443–1449.