

## Eisen-Defizite: Neue Empfehlungen für Diagnostik und Therapie

Orale Eisenergänzungen sollten möglichst nicht jeden Tag eingenommen werden. Eine internationale Forschergruppe untersuchte, wie sich zu geringe Eisenspeicher am besten wieder auffüllen lassen. Neuere Ergebnisse zeigen außerdem, dass fehlendes Eisen auch zum Darmkrebs beitragen kann.

Eisen ist ein essentielles Spurenelement für die Bildung von Hämoglobin und den Sauerstofftransport, es ist wichtig für die Elektronentransportkette und die Energieerzeugung in den Mitochondrien. In einem Review stellte eine Gruppe internationaler Forscher die aktuellen Erkenntnisse zur Diagnostik und Therapie von Eisendefiziten und -mangel vor. Sie berücksichtigten dabei auch die möglichen Ursachen, denn der Eisenmangel ist eine der Hauptursachen für die globale Krankheitslast. Besonders häufig betroffen sind Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter sowie Menschen in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen. Jeder Milliliter Blut enthält 9,4 bis 9,5 mg Eisen, entsprechend geht bei jedem Blutverlust Eisen verloren. Verluste können jedoch auch durch zu geringe Eisenaufnahmen aus der Ernährung entstehen.

Das kann z.B. bei Vegetariern, durch unzureichende Resorption, erhöhten Eisenbedarf, z.B. im Wachstum und in der Schwangerschaft, sowie bei körperlicher Anstrengung durch Eisenverluste im Schweiß der Fall sein. Die Anämie ist eine der vielen Folgen des Eisenmangels, klinische und funktionelle Beeinträchtigungen können aber auch bei einer fehlenden Anämie auftreten. Ein Eisenentzug aus den Erythroblasten (Vorstufe der Erythrozyten) und anderen Geweben tritt auf, wenn die gesamten Eisenspeicher des Körpers gering sind oder wenn eine Entzündung die Zurückhaltung von Eisen aus dem Plasma verursacht. Das gilt vor allem für die Wirkung von Hepcidin, ein Protein, das als Hauptregulator der systemischen Eisenhomöostase eine zentrale Rolle im Eisenstoffwechsel spielt. Es kann den Eisentransport, die Eisenresorption und die Freisetzung von Eisen beeinflussen.

Orale Eisenergänzungen sind in den meisten Fällen der erste Schritt in der Therapie von Defiziten. Die Hochregulierung von Hepcidin durch die orale Eisenergänzung begrenzt jedoch die Effizienz der Absorption von hochdosierten oralen Eisengaben und bei Entzündungen. Wenn hohe Dosen bei einem schweren Eisendefizit angezeigt sind, werden sie meist klinisch mit Eiseninfusionen verabreicht. Bei allen Patienten mit Eisenmangel sollte nach der grundlegenden Ursache gesucht werden: Ein Screening auf Zöliakie sollte routinemäßig in Betracht gezogen werden. Ein Blutbild und die Bestimmung von Hämoglobin und Ferritin helfen bei der Diagnostik. Die Eisenkonzentration allein gibt keine Auskunft, ob ein Eisenmangel vorliegt, die Eisenwerte können z.B. auch bei Entzündungen oder aufgrund anderer Probleme verringert sein. Das lässt sich möglicherweise durch weitere Untersuchungen klären (z.B. im Knochenmark oder durch Ausschluss von blutenden, gastrointestinalen Läsionen bei einer Eisenmangelanämie).

In der Praxis werden in der Regel orale Ergänzungen angewandt, sie sind eventuell mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, z.B. Verstopfung, Übelkeit und Durchfällen, verbunden. Zu beachten ist, dass bei hohen Dosierungen von 100 bis 200 mg Eisen täglich, aufgeteilt in zwei bis drei Tagesdosen, sich die Konzentration von Hepcidin erhöht. Dadurch wird die Eisenresorption für 24 Stunden blockiert. Die Eisenresorption lässt sich verbessern, wenn die Ergänzungen nur alle zwei Tage eingenommen werden, das verbessert die Eisenresorption um ein Drittel. Dazu ein Beispiel: Bei Patienten mit Eisenmangelanämie kam es bei 60 mg Eisen zweimal täglich zu einem schnelleren Anstieg des Hämoglobins. Patienten, die jeden zweiten Tag 120 mg Eisen erhielten, erzielten denselben Anstieg, sobald sie die gleiche Gesamtmenge an Eisen aufgenommen hatten bei weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die Forscher halten eine hohe Eisendosierung mit der Aufteilung in zwei bis drei Tagesdosen für physiologisch ineffizient. Die effizienteste Resorption sei mit Eisen durch mittlere Dosen im Tageswechsel zu erreichen. Dies ist für Patienten mit milden Symptomen und bei einer fehlenden oder einer Anämie geringen Grades empfehlenswert. Diese Beziehungen sollten in weiteren Studien näher untersucht werden.

In einem Review zeigt außerdem eine Gruppe englischer Forscher, die immunologischen Folgen eines Eisenmangels beim Darmkrebs. Überschüssiges Eisen im Darm trägt zur Initiierung und Progression von Darmkrebs bei. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass auch eine reduzierte Eisenzufuhr und niedrige systemische Eisenspiegel ebenfalls mit der Entwicklung von Darmkrebs verbunden sind. Dies ist wichtig, da bei Darmkrebs-Patienten häufig ein Eisenmangel vorhanden ist und Eisen u.a. für die angemessenen immunologischen Funktionen notwendig ist. Ein Eisenmangel kann die Immunüberwachung der Krebskrankheit behindern und möglicherweise die immunologische Mikroumgebung des Tumors verändern, beides kann die Krebsentwicklung fördern. Einige Studien zeigten außerdem, dass Patienten mit Darmkrebs und Eisenmangel schlechtere Ergebnisse haben und auf die Therapie geringer ansprechen. Um diese Folgen bei Patienten mit Darmkrebs zu begrenzen, empfehlen die Forscher eine adäquate Eisentherapie.

### Quelle

Sant-Rayn Pasricha et al., Iron deficiency. In: *The Lancet*, online 4.12.2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0.

Oliver Phipps et al., Iron deficiency, immunology, and colorectal cancer. In: *Nutrition Reviews* Vol. 79, Nr. 1 2021, S. 88-97, doi: 10.1093/nutrit/nuaa040.

## Mikronährstoffe bei entzündlichen Darmkrankheiten in Remission

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen sollten die Mikronährstoff-Werte regelmäßig kontrolliert werden. In einer Studie wurde geprüft, ob es eine Beziehung zwischen biochemischen Defiziten an Mikronährstoffen und der Dauer bis zum nächsten Krankheitsschub gibt.

Die neue ESPEN-Leitlinie zu entzündlichen Darmkrankheiten, vor allem zu Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, stellten wir im April 2020 in unseren News vor. Darin ging es u.a. um eine Reihe von Mikronährstoffen, die diesen Patienten häufiger fehlen. Es wurde empfohlen, bei den Patienten die Mikronährstoff-Werte regelmäßig zu kontrollieren. Eine Gruppe englischer Forscher untersuchte nun in einer prospektiven Studie den Mikronährstoff-Status von Patienten in einer ruhenden Phase dieser Krankheiten. Einbezogen waren 16 Mikronährstoffe, die im Blut von 93 Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten in einer Phase der klinischen Remission bestimmt wurden (Harvey Bradshaw Index  $\leq 4$  bei Morbus Crohn und ein partieller Mayo-Score  $< 2$  bei Colitis ulcerosa). Die Patienten wurden danach anhand der elektronischen Patientenakten weiter beobachtet. Untersucht wurde die Fähigkeit, mit Hilfe des Mikronährstoff-Status die Zeit bis zum nächsten Krankheitsrückfall zu prognostizieren.

50 (54 %) Patienten waren auch in einer Phase der biochemischen Remission, definiert als normales fäkales Calprotectin ( $< 250 \mu\text{g/g}$ ), C-reaktives Protein ( $< 10 \text{ mg/L}$ ) und Serumalbumin ( $> 35 \text{ g/L}$ ). Defizite an Vitamin D wurden bei 27 (29 %) Patienten festgestellt, Zink fehlte bei 15 (16 %), Vitamin B6 bei 13 (14 %), Vitamin C bei 12 (13

%) und Vitamin B12 bei 10 (11 %) Patienten. Etwas geringer waren die Defizite an Serum-Folat bei 7 (8 %) Patienten, Ferritin fehlte bei 8 (9 %), Kupfer und Magnesium bei je 4 (4 %) sowie Plasma-Selen bei 3 (3 %) Patienten. Prädiktiv für eine kürzere Zeit bis zum nächsten Rückfall war hier jedoch nur der Zinkmangel (HR: 6,9). In einer Subanalyse der Teilnehmer mit Morbus Crohn war dieser Effekt noch ausgeprägter.

Die Forscher ziehen das Fazit: Bei rund der Hälfte der Patienten bestätigte sich, dass biochemische Defizite für mehrere Mikronährstoffe bei Erwachsenen mit entzündlichen Darmkrankheiten in einer Phase der klinischen Remission vorhanden sind. Dabei zeigte sich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zinkmangel und der Zeit bis zum nächsten Krankheitsrückfall besteht. Die Beziehung zwischen Defiziten an Mikronährstoffen mit entzündlichen Darmkrankheiten in Phasen der Remission sollte künftig weiter untersucht werden.

Quelle

Morag Jane MacMaster et al., A prospective analysis of micronutrient status in quiescent inflammatory bowel disease. In: *Clinical Nutrition* Vol. 40, Nr. 1 2021, S. 327-331, online 14.5.2020, doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.010.

## Zu wenig Selen bei Herzinsuffizienz

Niedrige Selenkonzentrationen ( $< 100 \mu\text{g/L}$ ) sind mit einer schlechteren Lebensqualität, geringeren körperlichen Leistungsfähigkeit und einer schlechteren Prognose bei der Herzinsuffizienz verbunden. Routinemäßige Messungen der Selenkonzentrationen sind oft mühsam und kostspielig. Forscher stellen nun ein einfacheres Modell zur Vorher-

Die Herzinsuffizienz entsteht durch eine gestörte ventrikuläre Füllung oder den Auswurf von Blut und ist für erhebliche Morbidität und Mortalität verantwortlich, mit weltweit steigender Prävalenz. Verschiedene Faktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung, darunter der Myokardinfarkt, Bluthochdruck, Diabetes und Herzklappen-Krankheiten. Darüber hinaus wurden in den letzten zehn Jahren Defizite an Mikronährstoffen mit der Entwicklung und Progression der Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Das gilt vor allem für ein gestörtes Gleichgewicht in den Mineralien und Spurenelementen, z.B. von Eisen, Jod und Zink. Bis zu 50 % der Herzinsuffizienz-Patienten leiden an irgendeiner Form von Mangelernährung, wie z.B. Mikronährstoff-Insuffizienzen. Ein Mangel an Eisen war mit einer verminderten Kontraktilität der Kardiomyozyten und einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Therapie mit intravenösem Eisen konnte diese Symptome nachweislich lindern. Selen wurde in diesem Zusammenhang bisher jedoch eher wenig untersucht. Einige Nachweise deuten darauf hin, dass schwere Defizite mit einer Kardiomyopathie verbunden sind. Kürzlich wurde

gezeigt, dass etwa 25 % der Patienten mit einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz Serum-Selenwerte von  $< 70 \mu\text{g/L}$  haben. Dies ist mit einer schlechteren Lebensqualität, schlechteren körperlichen Belastbarkeit und einer schlechteren Prognose verbunden. Auch bei Serum Selen-Konzentrationen von 70-100  $\mu\text{g/L}$  scheint es ähnliche, unerwünschte Beziehungen zu geben. Das deutet darauf hin, dass Selenwerte von  $< 100 \mu\text{g/L}$  für den physiologischen Bedarf als unzureichend und abnormal angesehen werden könnten. Die Ergänzung von Selen ist relativ einfach und sicher, doch es fehlt noch an Nachweisen für den klinischen Nutzen. Da Selen aufgrund der Arbeitsintensität und hoher Kosten in den Kliniken nicht routinemäßig gemessen wird, ist es schwierig, Patienten mit niedrigen Selenwerten zu identifizieren. Darüber hinaus haben Selen und Eisen mehrere gemeinsame physiologische Funktionen, wie z.B. die Redox-Homöostase, die Angiogenese und die Immunantwort. Doch die Auswirkungen der potentiell gemeinsamen Risikofaktoren und Interaktionen zwischen den beiden Mängeln sind in Bezug auf die Prognosen von Herzinsuffizienz-Patienten bisher nicht bekannt.

Eine Gruppe von europäischen Forschern analysierte in einer Studie die klinischen Prädiktoren für niedrige Serum-Selen-Konzentrationen (< 100 µg/L) bei Patienten mit sich verschlechternder Herzinsuffizienz. Ziel war es, ein Modell zu entwickeln, mit dem sich ein niedriger Selenspiegel vorhersagen lässt. Dies könnte z.B. die Auswahl der Patienten, die von Selen-Ergänzungen profitieren könnten, verbessern und müsste dann in klinischen Studien evaluiert werden. Die Forscher untersuchten weiter die Konzentrationen von Selen und Eisen in Verbindung mit den klinischen Prädiktoren sowie deren Verbindungen von Selen in bereits etablierten Risikomodellen. Sie verwendeten Daten aus der europäischen Kohorte BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure). Teilgenommen hatten daran 2.516 Patienten ab 18 Jahren aus 69 Zentren in 11 europäischen Ländern. Sie hatten Symptome einer neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz. Ihre Herzfunktion musste durch mindestens eines der folgenden Merkmale charakterisiert sein: linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40 %), natriuretische Peptide (BMP > 400 pg/ml oder NT-proBNP > 2000 pg/ml). Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die bei der Aufnahme in die Studie suboptimal auf Herzinsuffizienz behandelt wurden. Außerdem wurden Patienten mit Sepsis, akuter Myokarditis oder monogenetischer Kardiomyopathie ausgeschlossen.

Rund 70 % der Patienten hatten zu geringe Selenwerte (< 100 µg/L). Ein niedriger Selengehalt konnte dabei unabhängig vorhergesagt werden durch höheres Alter, niedrigeres Serum-Albumin, höhere

Peptidspiegel vom N-proBNP-Typ, schlechtere Nierenfunktionen und durch das Vorhandensein von Orthopnoe und Eisenmangel. Die Forscher entwickelten ein 10-Punkte-Risikomodell, in dem ein Score von ≥ 6 Punkten > 80 % der Patienten mit niedrigem Selen identifizierte (Sensitivität 44 %, Spezifität 80 %). Angesichts der Tatsache, dass sich Selen und Eisen in ihrer physiologischen Rolle überlappen, wurden auch die gemeinsamen Determinanten und prognostischen Verbindungen bewertet. Beide Mangelzustände wiesen ähnliche klinische Merkmale auf, einschließlich der Modell-Risikofaktoren, und darüber hinaus eine niedrige Proteinzufuhr und hohe Konzentrationen an CRP.

Die Forscher stellten mit ihrem 10-Punkte-Risikomodell die Möglichkeit einer recht einfachen Prognose zur Verfügung, mit dem sich Herzinsuffizienz-Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen niedrigen Selenstatus leichter identifizieren lassen. Sie merken jedoch an, dass es eine Herausforderung bleibt, Patienten mit niedrigen Selen-Spiegeln allein aufgrund solcher Merkmale zu identifizieren. Niedrige Selen- und Eisenwerte haben weitgehend ähnliche Prädiktoren. Dabei ist ein niedriger Selen-Status im Vergleich zu und unabhängig von Eisen-Defiziten mit einer ähnlichen oder gar schlechteren Prognose bei Herzinsuffizienz verbunden.

#### Quelle

Ali A. Al-Mubarak et al., A Clinical Tool to Predict Low Serum Selenium in Patients with Worsening Heart Failure. In: *Nutrients*, online 21.8.2020, doi: 10.3390/nu12092541.

#### ... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Iron Bisglycinate, Zinc Bisglycinate, Selenomethionine u.a. von Thorne Research).