



# Eisen für die Aktivität

Frauen sind von der Pubertät bis zur Menopause besonders anfällig für Eisen-Mangel

Von Doris Maria Gruber | **Eisen-Mangel ist ein universelles Thema in der Medizin und betrifft viele Fachdisziplinen. Die Allgemeinmedizin ist vorrangig die Anlaufstelle und oftmals „Erstentdecker“ von Eisen-Mangelerscheinungen. Aber vor allem in der Gynäkologie muss ein besonderes Augenmerk auf diese Problematik gelegt werden. Denn Frauen sind mit Einsetzen der Pubertät besonders gefährdet.**

Eisen hat bei Mann und Frau einen unterschiedlich großen Stellenwert, wobei die Frau ab der Pubertät immer wieder in einen prekären Eisen-Mangel kommen kann. Dies betrifft die Jahre der Pubertät, dann besonders stark die fertilen Jahre, aber auch die Menopause. Ein wichtiges Leitsymptom bei Eisen-Mangel ist Erschöpfung/Fatigue. Darüber klagen etwa ein Drittel der Betroffenen. Selbstredend ist nicht jeder Erschöpfungszustand mit einem Eisen-Mangel verbunden,

aber wenn Frauen über Müdigkeit, Antriebslosigkeit und Erschöpfungszustände berichten, sollte der Eisen-Wert im Blut bestimmt werden.

## Eisen als Universalkönner

Eisen ist Bestandteil des Hämoglobins und ist damit besonders wichtig für den Sauerstofftransport. Zudem sind Eisen-Ionen an vielen enzymatischen Reaktionen und damit an unzähligen Stoffwechselprozessen beteiligt, so auch an mitochondrialen Prozessen. Es gibt fast kein Enzym im Körper, dessen Funktion nicht auf Eisen-Ionen angewiesen ist. Es ist bei der Gewebeneubildung ebenso wichtig wie für den programmierten Zelltod, die Apoptose. Ein gesunder erwachsener Organismus verfügt über 35 bis 40 mg Eisen/kg Körpergewicht, dessen größter Anteil (zwei Drittel) sich in den Erythrozyten und in der Leber befindet. Aufgrund des

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

physiologischen Verlustes an Eisen-Ionen durch Darmabschilferungen oder Schweißbildung sollten täglich ca. 2 bis 5 mg Eisen-Ionen über die Nahrung aufgenommen werden. Im Gegensatz zu anderen Spurenelementen oder Elektrolyten sind die Nieren nicht an der Homöostase des Eisen-Spiegels beteiligt. Die Steuerung der Eisen-Resorption erfolgt vorrangig über den Gastrointestinaltrakt. Deshalb sind Erkrankungen dieser Organsysteme von besonderer Bedeutung, wenn es um die Frage des Eisen-Haushaltes geht.

## Die Bedeutung von Hepcidin

Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aber auch anderer Organe, kann ein hoher Hepcidin-Spiegel bestimmt werden. Hepcidin ist ein Protein, das in der Leber bei jedem entzündlichen Prozess gebildet wird, es bindet dann an Ferroportin und inhibiert dieses. Ferroportin ist ein Transmembranprotein, das zweiwertige Eisen-Ionen aus dem Zellinneren in den Extrazellulärraum transportiert, und ist für die Eisen-Aufnahme aus dem Darm essenziell. Wird es durch Hepcidin blockiert, ist der Eisen-Transport aus den Darmzellen in die Blutbahn behindert. Das Vorhandensein oder die Abwesenheit von Hepcidin gilt daher als ein Schlüsselfaktor, der die orale Eisen-Therapie limitieren kann (s. a. Kasten „Mögliche Ursachen von Eisen-Mangel“).

## Den Eisen-Spiegel bestimmen

Ferritin ist die Hauptspeicherform von Eisen im Gewebe. Ferritin-Eisen steht im Gleichgewicht mit dem Plasma-Eisen, deshalb verhält sich die Ferritin-Serum-Konzentration beim gesunden Erwachsenen direkt proportional zu dem verfügbaren gespeicherten Eisen und kann zur Quantifizierung

dieser Speicher herangezogen werden. Im Plasma wird Eisen größtenteils an Transferrin in Form von  $\text{Fe}^{3+}$  gebunden transportiert. Transferrin ist normalerweise zu 35% mit Eisen gesättigt. Der Grad der Eisen-Sättigung des zirkulierenden Transferrins ist Ausdruck eines dynamischen Gleichgewichtes zwischen

- der Eisen-Freisetzungsrate aus den reticulo-endothelialen Zellen (Leber, Milz, Knochenmark), welche das Hämoglobin gealterter Erythrozyten abbauen,
- der Eisen-Zufuhr bzw. Eisen-Freisetzung aus den Eisen-Speichern und
- der Hämoglobin-Syntheserate in frisch gebildeten, heranreifenden Erythrozyten im Knochenmark und in zirkulierenden Retikulozyten.

Bei Verdacht auf Eisen-Mangel sollten das komplette Blutbild, Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrin-Sättigung, und CRP-Werte bestimmt werden. So lassen sich fundierte Rückschlüsse auf einen Eisen-Mangel ziehen.

## Eisen und Estrogen

Sobald die Pubertät beginnt, übernehmen Steroidhormone im weiblichen Körper vielerlei Aufgaben. Auch beim Eisen-Haushalt spielen sie eine wichtige Rolle - und wieder im Zusammenhang mit Hepcidin. In einer Studie konnte 2012 gezeigt werden, dass nach Estrogen-Gabe die Transkription vom Hepcidin in Leberzellen unterdrückt wurde [1]. Auch nach Gabe von Testosteron und Wachstumshormonen konnte die zirkulierende Hepcidin-Menge reduziert werden [2]. Daher wird angenommen, dass Estradiol ein körpereigener Antagonist für Hepcidin ist. So könnte man auch die klinische Erfahrung erklären, warum sich nach Estrogen-Gabe bei starken Blutungen sowohl Blutungen reduzieren und stabilisieren lassen als auch der Eisen-Status verbessert wird.

### Mögliche Ursachen von Eisen-Mangel

- starke Menstruationsblutung (ab Menarche bis Menopause)
- Blutverlust über den Verdauungstrakt
- Eisen-arme Diäten (Vegetarier, Veganismus)
- Eisen-Resorptionsstörungen (z. B. Zöliakie, Gastritis)
- chronische Entzündungen im Körper einschließlich Entzündungen im Magen-Darm-Trakt (u. a. *Helicobacter-pylori*-Infektion, Ulzera, Colitis)
- vor und nach Operationen
- Ausdauersport
- Schwangerschaft
- Geburt
- häufiges Blutspenden
- konsumierende Erkrankungen, z. B. Tumor- oder Infektionskrankheiten, die mit Gewichtsverlust einhergehen
- Senium

## Der Eisen-Haushalt in der Pubertät

Die Pubertät ist auch für das Etablieren eines stabilen Eisen-Haushalts für so manches Mädchen eine kritische Zeit. Dies betrifft auch die Etablierung des Menstruationszyklus. Dass es bei jeder Blutung zu einem Eisen-Verlust zwischen 0,4 bis 11,2 mg Eisen kommt, ist eine enorme Herausforderung für den pubertierenden Metabolismus und den kardiovaskulären Kreislauf. Mädchen in der Pubertät klagen häufig über starke und heftige, aber oft unregelmäßige Regelblutungen, begleitet von vegetativen Erscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen und auch Ohnmachtsanfällen. Bei genauer Untersuchung wird oft glücklicherweise keine organische Ursache festgestellt, sondern eine Erklärung liegt in der komplexen pubertär-endokrinen Metamorphose vom Kind zur geschlechtsreifen Frau. Suchen die jungen Frauen bei starken, schmerzhaften und mit hohem Blutverlust einhergehenden Regelblutungen ärztlichen Rat, so werden häufig Ovulationshemmer empfohlen. Möglich ist dabei eine Hormonzufuhr mit einer Einnahmepause, die einen regelmäßi-

gen Zyklus und eine künstliche Entzugsblutung herbeiführt, oder eine durchgehende Anwendung, ohne dass es zu Blutungen kommt. Auch eine komplette „Ruhigstellung“ der Gebärmutter mittels Levonorgestrel-freisetzender intrauteriner Systeme ist möglich. In einer Studie wurde bei Frauen unter 21 Jahren mit Blutungsstörungen die Anwendung eines Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen Systems, die Applikation eines transdermalen Systems zur Ovulationshemmung und eine reine Gestagen-Therapie retrospektiv untersucht. Es zeigt sich, dass bei „unspezifischen“ Blutungsstörungen keine hämatologisch relevanten Not-situationen (schwere Anämie mit der Notwendigkeit einer Bluttransfusion) auftraten und dass es bei Hormongabe zu einer Verbesserung der Blutungsstörung kam [3]. In einer Cochrane-Database-Analyse wurden folgende Therapieoptionen hinsichtlich Verbesserung einer Blutungsstörung untersucht:

- Ovulationshemmer (orale, vaginale Applikation),
- ein Levonorgestrel-freisetzendes intrauterines System,
- Antifibrinolytika und
- ein Prostaglandin-Hemmer [4].

Die Autoren schlussfolgern, dass kombinierte orale Ovulationshemmer über sechs Monate verabreicht Hypermenorrhö um 77% verbessern können. Das intrauterine Levonorgestrel-freisetzende System schnitt dabei etwas besser ab als orale und vaginale hormonelle Ovulationshemmer. Alleinige Schmerzmedikation oder Depot-Gestagene waren im Vergleich dazu nicht so effektiv.

Werden Ovulationshemmer jungen Patientinnen mit Zyklusstörungen aller Art, Dysmenorrhö und auch beim polyzystischen Ovar-Syndrom (PCO-S) verordnet, so bessern sich die genannten Beschwerden, die (pubertär) polyzystisch imponierenden Ovarien sind im Ultraschall nicht mehr oder deutlich weniger darzustellen, Blutungsstörungen und schmerzhafte Regelblutungen werden behoben. Die Menstruationsblutungen werden regelmäßiger und sind meist auch weniger heftig mit der Folge, dass auch Kreislaufprobleme verschwinden. Wird der Ovulationshemmer allerdings von der Patientin nach einigen Jahren der Anwendung wieder abgesetzt, können die ursprünglichen Probleme sich erneut einstellen.

Das therapeutische Management für die Blutungsstörung sollte in der Behebung der zugrunde liegenden Ursachen liegen. Es gibt Hinweise, dass eine ausgewogene Ernährung und Lebensweise hilfreich sein kann, aber diese Empfehlung gerade in der Pubertät umzusetzen ist manchmal ein schwieriges Unterfangen. Es gibt verlässliche Daten aus Indonesien, wo Kinder und Jugendliche (6. bis 18. Lebensjahr) bezüglich ausgewogener Ernährung untersucht wurden [5]. Dabei wurde vor allem der sozioökonomische Hintergrund, der auch die Qualität und Quantität der zur Verfügung stehenden Nahrungsmittel berücksichtigt, als Problem für die Entwicklung eines Eisen-Mangels bis hin zu einer Eisenmangel-Anämie identifiziert. Dies lässt sich auch in andere Regionen übertragen, in denen keine ausreichenden und ausgewogenen Lebensmittel für Kinder und Jugendliche vor-

handen sind. Besonderer Fokus wurde dabei auf junge Mädchen gelegt, die nicht nur einen entsprechenden Wachstumsschub erlebten, sondern auch den Beginn der Menstruationsblutung. Beide Ereignisse stellen eine besondere „Belastung“ des Eisen-Stoffwechsels dar, zumal die Blutung gerade in den Jahren der Pubertät sehr heftig ausfallen kann. Bei außergewöhnlich starken Blutungs-episoden wird auch zu einer hämatologischen Abklärung geraten, und an die Zufuhr von Eisen sollte auf alle Fälle gedacht werden [6].

## Eisen-Bedarf in der Schwangerschaft und nach der Geburt

Eisen-Mangel ist die häufigste Ursache für eine Anämie in der Schwangerschaft, die Inzidenz liegt bei ca. 15% bis 30%, je nach Weltgegend. Die Grenzwerte des Hämoglobins liegen bei 10 bis 11 g/dl Hämoglobin bei Serum-Ferritin bei < 30 µg/l. Die orale Eisen-Gabe kann mit 100 bis 200 mg begonnen werden – am besten in Kombination mit Vitamin C, da das die Eisen-Resorption fördert – und sollte nach zwei bis drei Wochen auf Ansprechen überprüft werden. Eine adäquate Eisen-Versorgung ist sowohl für die Schwangere als auch für den Feten unbedingt anzustreben. Die Tabelle zeigt die Empfehlungen zur Eisen-Zufuhr.

Eine Eisenmangel-Anämie begünstigt je nach Schweregrad die Verminderung der plazentaren Durchblutung und kann damit das Wachstum des Kindes negativ beeinträchtigen (small for gestational age) sowie die Neigung zu Frühgeburtlichkeit erhöhen [7]. Die Optimierung des Hämoglobin-Spiegels präpartal kann das Risiko einer peripartalen oder postpartalen schweren Anämie mit einer nachfolgenden Bluttransfusion reduzieren.

Tab.: **Empfohlene Eisen-Zufuhr** in den verschiedenen Altersgruppen bei Mann (m) und Frau (w) gemäß D-A-CH-Referenzwerten [11].

Alter	Eisen [mg/Tag]	
	m	w <sup>1</sup>
0 bis < 4 Monate <sup>2,3</sup>	0,5	
4 Monate bis < 7 Jahre	8	
7 bis < 10 Jahre	10	
10 bis < 19 Jahre	12	15
19 bis < 51 Jahre	10	15
≥ 51 Jahre		10
Schwangere	–	30
Stillende, Wöchnerinnen <sup>4</sup>	–	20

<sup>1</sup> Frauen, die nicht menstruieren, schwanger sind oder stillen: 10 mg/Tag

<sup>2</sup> ausgenommen Frühgeborene

<sup>3</sup> Schätzwert

<sup>4</sup> gilt auch für nicht stillende Frauen nach der Geburt, um Verluste während der Schwangerschaft und der Geburt auszugleichen



Eine therapiepflichtige Anämie liegt bei Frauen im Wochenbett vor, wenn der Hb-Wert < 10 g/dl liegt. Die Folgen einer Eisenmangel-Anämie im Wochenbett können gravierend sein und reichen von Chronic-Fatigue-Syndrom, postpartaler Depression, reduzierter körperlicher und kognitiver Leistungsfähigkeit, Stillproblemen bis hin zu einer reduzierten Immunantwort mit Infektanfälligkeit und Wundheilungsstörungen nach einem chirurgischen Eingriff wie dem Kaiserschnitt (Sectio). Umso wichtiger ist es, sich diesbezüglich nicht nur um das Neugeborene zu kümmern, sondern auch bei der frisch entbundenen Mutter die entsprechenden Parameter zu kontrollieren und bei Mangel zu ersetzen. Die Natur hat der Frau nach Schwangerschaft und Geburt eine unglaublich rasche Regenerationskraft mitgegeben, sodass ein leichter Mangel meist kompensiert werden kann. Bei einem schweren Eisen-Mangel bewirkt sogar die Einmalgabe von Eisen eine spürbar rasche Erholung der frisch Entbundenen.

## Eisen und Operationen

Auf die Regenerationskraft des Organismus nach operativen Eingriffen kann der Eisen-Status einen wesentlichen Einfluss haben. Bereits eine leichte präoperative Anämie (Hämatokrit 29 bis 36%) kann mit einer erhöhten 30-Tages-Morbidität und -Mortalität assoziiert sein [8]. In der Frauenheilkunde sind große Operationen an der Gebärmutter bzw. den Eierstöcken sowie an der Brust zu erwähnen. Je besser die Frau für diese Eingriffe, die immer mit mehr oder weniger Blutverlust verbunden sein können, vorbereitet ist, umso besser ist die postoperative Rekonvaleszenz. Diese Einschätzung ist auch für allgemeinchirurgische, orthopädische und andere Arten von Operationen zutreffend und zu berücksichtigen.

## Eisen in der Menopause

Blutungsstörungen unterschiedlicher ätiologischer Muster begleiten Frauen auch in der Menopause. Die häufigsten morphologischen Veränderungen sind die Adenomyosis uteri und einzelne – manchmal auch mehrere – Myome unterschiedlichster Lokalisation in der Gebärmutter. Sehr wahrscheinlich ist eine Blutungsanomalie bei diffuser Adenomyosis uteri und Myomen mit Verbindung bis zum Endometrium. Solitär verortete Myomknoten stören normalerweise nicht das Blutungsgeschehen in Besorgnis erregendem Maße, können aber mit unspezifischen Unterbauchschmerzen einhergehen.

Häufige und meist sehr starke Blutungsepisoden sind äußerst belastend, führen zu chronischen Erschöpfungszuständen und im schlechtesten Fall zu Anämie. Deshalb liegt es nahe, die Eisen-Parameter zu bestimmen und gegebenenfalls einen Eisen-Mangel zu beheben. Damit erfolgt meist die Einleitung einer kausalen Therapie und es kommt zum Stopp der problematischen Blutungen [9, 10]. |

## Literatur

- [1] Yang Q, Jian J, Katz S, Abramson SB, Huang X. 17 $\beta$ -Estradiol inhibits iron hormone hepcidin through an estrogen responsive element half-site. *Endocrinology* 2012;153(7):3170-3178, doi:10.1210/en.2011-2045, Epub 25. April 2012, PMID: 22535765
- [2] Lehtihet M, Bonde Y, Beckman L, Berinder K, Hoybye C, Rudling M, Sloan JH, Konrad RJ, Angelin B. Circulating Hepcidin-25 Is Reduced by Endogenous Estrogen in Humans. *PLoS One* 2016;11(2):e0148802, doi:10.1371/journal.pone.0148802, PMID:26866603
- [3] Alaqzam TS, Stanley AC, Simpson PM, Flood VH, Menon S. Treatment Modalities in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31(5):451-458, doi:10.1016/j.jpag.2018.02.130
- [4] Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2(2):CD000154, doi:10.1002/14651858.CD000154.pub3
- [5] Andriastuti M, Ilmana G, Nawangwulan SA, Kosasih KA. Prevalence of anemia and iron profile among children and adolescent with low socio-economic status. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2020;7(2):88-92, doi:10.1016/j.ijpam.2019.11.001
- [6] O'Brien SH. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents: the role of the hematologist. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;1:390-398, doi: 10.1182/asheducation-2018.1.390
- [7] Scholl TO. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. *Nutrition Reviews* 2011;69(1):23-29
- [8] Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study *Lancet* 2011;378(9800):1396-1407, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61381-0
- [9] Palacios S. The management of iron deficiency in menometrorrhagia. *Review Gynecol Endocrinol* 2011;27 Suppl 1:1126-1130, doi:10.3109/09513590.2012.636916
- [10] Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000547, doi: 10.1002/14651858.CD000547. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids
- [11] D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2. Auflage, 4. aktualisierte Ausgabe 2018

## Autorin

**Univ. Prof. Dr. Doris Maria Gruber**, Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Wien, Gastärztin an der Univ. Klinik für Frauenheilkunde (AKH Wien), Turnusärztin im KH Göttlicher Heiland (Wien), ärztliche Tätigkeit in der Krankenanstalt Menox/Cosmex (Wien), Ausbildung zur Fachärztin für Frauenheilkunde an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde (AKH Wien), seit 1999 Frauenärztliche Praxis in Wien mit Schwerpunkt gynäkologische Endokrinologie



autor@deutsche-apotheker-zeitung.de