



Algorithmus zur Diagnose von Eisenmangelanämie

Kristine Jimenez · Michaela Lang

Eingegangen: 22. Januar 2016 / Angenommen: 11. Juli 2016 / Online publiziert: 26. August 2016
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

Zusammenfassung Eisenmangel ist der häufigste ernährungsbedingte Mangelzustand und weltweit die Hauptursache von Anämie. Körperliche Leistungsschwäche, Erschöpfung und verminderte kognitive Fähigkeiten gehen mit Anämie einher und sie kann bei chronischer Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankung den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen. Als Therapieformen stehen orales und intravenöses Eisen zur Verfügung, die Wirksamkeit oralen Eisens ist jedoch bei Erkrankungen wie Zöliakie, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Autoimmungastritis eingeschränkt. Eine zeitgerechte Erkennung und angemessene Behandlung der Eisenmangelanämie verbessert die Lebensqualität und reduziert die Notwendigkeit von Bluttransfusionen. Patienten, die weitere diagnostische Verfahren benötigen, sollen richtig eingeordnet werden, um unnötige invasive Untersuchungen zu vermeiden und um die behandlungsbedürftige Grunderkrankung leichter zu identifizieren.

Schlüsselwörter Eisensupplementation · Orale Eisensubstitution · Intravenöse Eisensubstitution

Diagnostic approach to iron deficiency anemia

Summary Anemia affects a fourth of the global population, with iron deficiency remaining the primary cause. It is associated with diminished work capacity, fatigue, impaired cognitive function, and can negatively impact the course of diseases like chronic heart

failure or chronic kidney disease. Treatment options include oral and intravenous iron; however, conditions such as inflammatory bowel disease, celiac disease, or autoimmune gastritis can diminish the efficacy of oral iron. Timely recognition of iron deficiency anemia and administration of appropriate therapy not only improves quality of life, but also reduces the need for blood transfusions. Proper selection of iron-deficient patients for whom further diagnostic testing is necessary facilitates identification of underlying diseases that require specific treatment, and avoids unnecessary invasive testing.

Keywords Management · Oral iron · Intravenous iron

Einleitung

Eisenmangel ist der häufigste ernährungsbedingte Mangelzustand und weltweit die Hauptursache von Anämie [1]. Rund ein Viertel der Weltbevölkerung ist anämisch. Insbesondere sind gebärfähige Frauen und kleine Kinder betroffen und die Prävalenz steigt im Alter. Anämie vermindert die Arbeitskapazität und erhöht Gesundheitskosten [2, 3]. Im klinischen Bereich ist Eisenmangelanämie sehr häufig und kann sich negativ auf Komorbiditäten wie der chronischen Nierenerkrankung oder chronischen Herzinsuffizienz auswirken [4–7]. Außerdem steht Eisenmangel im Zusammenhang mit verminderten kognitiven Fähigkeiten, Erschöpfung, Restless-Legs-Syndrom und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität [8–18]. Eisenmangelanämie ist auch mit reaktiver Thrombozytose verbunden, welche möglicherweise eine Thrombose begünstigen kann [19–22].

K. Jimenez, MD (✉) · M. Lang, PhD
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung
für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische
Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien,
Österreich
kristine.jimenez@meduniwien.ac.at

Tab. 1 Ursachen des Eisenmangels

Verminderte Eisenaufnahme
<i>Malabsorption</i>
– Zöliakie
– Resektion des Duodenums
– CED (bei Beteiligung des Ileum/Jejunums und/oder Entzündungsanämie)
– Autoimmungastritis
– <i>Helicobacter pylori</i> Gastritis
<i>Ernährungsbedingt</i>
Erhöhter Bedarf
Schwangerschaft, Stillen
Kindesalter
Erythropoietin und Analoga (Chronische Nierenerkrankung, Anämie nach Chemotherapie)
Erhöhter Verlust
<i>Gynäkologisch:</i> Menorrhagie (Hypermenorrhö, Myom, Endometriose, hämorrhagische Diathesen, Tumorerkrankungen)
<i>Gastrointestinal:</i>
Malignom
Oberer GI Trakt
– Gastroduodenale Ulkuserkrankheit
– Varizenblutung
– Ösophagitis, erosive Gastritis
– Mallory-Weiss-Syndrom
– Angiodysplasie, vaskuläre Ektasie
– Cameron-Ulkus
– Dieulafoy-Ulkus
– Selten: Meckel-Divertikel, seltene Gastritiden (Kollagene, eosinophile)
Unterer GI Trakt
– Divertikulose/Divertikulitis
– Hämorrhoiden, Analfissur, Rektum-Ulkus
– Angiodysplasie
– CED
– Infektiöse Darmkrankheiten
Chirurgischer Eingriffe, Trauma, Entbindung, Blutspende
Parasitose (z. B. Hakenwurm, Bandwurm)
Seltene Ursachen
Idiopathische Lungenhämosiderose
Morbus Osler
Hämorrhagische Diathesen
Hereditärer, therapieresistenter Eisenmangel

Pathophysiologie des Eisenmangels

Der Gesamteisenbestand eines erwachsenen Mannes beträgt etwa 4–5 g. Der Hauptanteil (65–75 %) befindet sich im Hämoglobin, aber Eisen ist auch Bestandteil wichtiger Proteine der Atmungskette, der DNS-Synthese und des Myoglobins [23]. Folglich ist Eisenmangel, mit, aber auch ohne Anämie, mit einer Reihe von Störungen, die die Lebensqualität des Betroffenen beeinträchtigen, verbunden. Zirkulierendes, an Transferrin gebundenes Eisen beträgt 3 mg [24]. Der Rest liegt als gespeichertes Eisen vor, entweder gebunden an Ferritin oder als Hemosiderin in Makrophagen.

Überschüssiges freies Eisen kann die Erzeugung freier Radikale begünstigen, welche DNS- und Zellschäden auslösen. Dies ist die Grundlage der Hämochromatose, die Leberzirrhose und Kardiomyopathie als Folgeschäden verursacht. Daher ist die Eisenhomöostase streng reguliert.

Täglich werden 1–2 mg Eisen im Duodenum und oberen Jejunum aus der Nahrung resorbiert, welche

die Verluste durch Abschilferung des Epithels, Haarverlust, oder Schweiß abdeckt. Menstruierende Frauen verlieren zusätzlich 1 mg Eisen pro Zyklus [23, 25].

Mangelernährung, verminderte Eisenaufnahme (z. B. Autoimmungastritis), erhöhter Eisenbedarf (z. B. Schwangerschaft) oder erhöhter Eisenverlust (z. B. Hypermenorrhö, gastrointestinale Blutungen) bewirken eine negative Eisenbilanz (Tab. 1), die durch eine limitierte Steigerungsfähigkeit der Eisenresorption aus der Nahrung bedingt ist. Anfänglich wird der Eisenmangel durch Mobilisierung der Eisenspeicher ausgeglichen. Demzufolge sinkt der Wert des Eisenspeicherproteins Ferritin. Da die Bereitstellung des täglichen Eisens für die Erythropoese (ca. 20–25 mg) zuerst durch Wiederverwertung der von Makrophagen phagozytierten Erythrozyten erfolgt, entsteht zunächst keine Anämie, trotz Eisenmangels. Nach Erschöpfung der Eisenspeicher jedoch sinkt die Transferrinsättigung und somit auch die Verfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese.

Es beginnt die sogenannte eisendefizitäre Erythropoese; die Hämsynthese ist eingeschränkt, die Hämoglobinkonzentration (Hb, mittlerer Hämoglobingehalt der Einzelerythrozyten, MCH) und das mittlere Erythrozyteneinzelvolumen (MCV) nehmen stetig ab, bis zur Entwicklung einer hypochromen und mikrozytären Anämie. Eine Behandlung der Grundursache und entsprechende Eisentherapie korrigieren diese Veränderungen.

Eisendefizitäre Erythropoese kann aber trotz ausreichender Eisenspeicher entstehen, wenn die Mobilisierung der Eisenspeicher beeinträchtigt ist. Dieser funktionelle Eisenmangel ist typisch für die Entzündungsanämie. Der entzündungsbedingte Anstieg des Hepcidins blockiert den Austritt des Eisens aus Enterozyten und Makrophagen. Ferritin ist normal oder sogar erhöht, und Erythrozyten können normozytär und normochrom sein [26]. In manchen Fällen, wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), können sowohl Eisenmangel durch Malabsorption oder Verlust als auch ein funktioneller Eisenmangel gemeinsam auftreten [27]. Entzündungsanämie wird in einem anderen Teil dieser Ausgabe ausführlicher diskutiert.

Diagnose der Eisenmangelanämie

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) besteht Anämie ab Hb-Wert <13 g/dl für erwachsene Männer, <12 g/dl für erwachsene Frauen und <11 g/dl für schwangere Frauen [28]. Die Normwerte können aber mit der Ethnizität und dem Alter schwanken [29]. Weiters haben Bewohner von Höhenlagen und Raucher höhere Hb-Werte [30, 31] und Athleten können nach Ausdauersport niedrigere Hb-Werte aufweisen [32, 33].

Ein niedriges MCV und MCH sind typische Merkmale der Eisenmangelanämie. Die Thalassämie, eine genetisch bedingte Störung der Hämoglobinbildung, sollte bei endemischen Populationen ausgeschlossen

werden. Im Anfangsstadium, beim gleichzeitigen Auftreten mit makrozytärer Anämie (z. B. Vitamin B12- oder Folsäuremangel) oder bei Verwendung von Medikamenten die Makrozytose hervorruft (z. B. Zytostatika), kann Eisenmangelanämie normozytär erscheinen. Eine hohe Verteilungsbreite der Erythrozyten (RDW) kann Eisenmangelanämie weiter unterscheiden [27], könnte jedoch auch bei Entzündungsanämie oder Thalassämie auftreten [34]. Thrombozytenzahl und Leukozytenzahl helfen dabei, Panzytopenie auszuschließen.

Eine Transferrinsättigung (TfS) <20 % und ein Ferritin-Wert <30 ng/ml sind indikativ für Eisenmangelanämie [35]. Allerdings können die Ferritin-Normwerte je nach Patientenpopulation schwanken. Manche Studien zeigen, dass auch bei Ferritin-Werten von 30 bis 100 ng/ml mitunter kein nachweisbares Eisen im Knochenmark vorhanden ist [36, 37]. Ein wichtiger Grund dafür ist, dass Ferritin, als Akute-Phase-Protein, bei Entzündungsprozessen erhöht ist. Dementsprechend sind die Grenzwerte bei chronischen Erkrankungen wie CED (<100 ng/ml) [38], chronischer Nierenkrankheit (<100 bis <200 ng/ml) [39] oder chronischer Herzinsuffizienz (<100 ng/ml oder <100–299 ng/ml mit TfS <20 %) [40] anders.

Ein erhöhter CRP-Wert kann eine mögliche Entzündung aufdecken. Ebenfalls hilfreich ist die Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors (sTfR) beziehungsweise der sTfR-Index (sTfR-Konzentration/log Ferritinkonzentration >2), da der sTfR durch Eisenmangel, aber nicht durch Akute-Phase-Reaktionen erhöht ist [41–44].

Diagnostischer Algorithmus bei Eisenmangelanämie

Grundsätzlich sollen alle Patienten mit Eisenmangelanämie behandelt werden und die Grundursache erforscht werden. Die Behandlung verbessert nicht nur die kognitiven Funktionen, die körperliche Verfassung und die Lebensqualität, sondern beugt Komplikationen bei späteren Transfusionen vor [2, 8, 11, 15, 16, 45–49].

Wichtige Punkte bei der Anamnese sind Ernährungsgewohnheiten (z. B. Vegetarier), Gewichtsabnahme, Familiengeschichte von Blutungsstörungen, bekannte gastrointestinale Erkrankungen und vor kurzem eingetretene Blutverluste (z. B. nach der Geburt, chirurgische Eingriffe, Trauma).

Gastrointestinale Krankheiten sind die Hauptursache von Eisenmangelanämie bei Männern und Frauen in der Menopause. Bei Erfüllung bestimmter Kriterien soll eine ausführliche diagnostische Beurteilung (Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD)/Koloskopie) erfolgen (Abb. 1). Zu dieser Gruppe gehören Patienten über 50 Jahre oder Patienten mit gastrointestinalen Tumoren in der Familie, die folglich ein höheres Risiko für gastrointestinale Malignome haben [50–52]. Patienten

mit gastrointestinalen Symptomen sollen ebenfalls untersucht werden.

Große Studien, um Hb-Grenzwerte zu definieren, bei denen eine ÖGD/Koloskopie erforderlich ist, fehlen. Im Allgemeinen kann man sagen, je niedriger der Hb-Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer ernsthaften Erkrankung [50, 52]. Generell haben Männer ein höheres Risiko für gastrointestinale Tumoren [50, 53–57]. Daher ist empfohlen, bei Männern mit Hb-Wert <13 g/dl und Frauen mit Hb-Wert <10 g/dl eine ausführliche gastrointestinale Untersuchung durchzuführen, da eine gastrointestinale Ursache wahrscheinlich ist. Ebenfalls sind nicht-menstruierende Frauen (z. B. nach Hysterektomie oder Menopause) mit Eisenmangelanämie verdächtig für gastrointestinale Erkrankungen.

Bei schwangeren Frauen ist zuerst das Ansprechen auf Eisensubstitution zu prüfen. Intravenöses Eisen ist eine sichere und effektive Alternative zum oralen Eisen, falls es schlecht vertragen oder nicht wirksam ist [58]. Endoskopische Untersuchungen sind während der Schwangerschaft zu vermeiden und eine Kontrolle nach der Geburt ist empfohlen. Bei Nichtansprechen auf die Behandlung oder schwerer Anämie jedoch ist es vernünftig, andere mögliche Ursachen zu überlegen.

Bei gebärfähigen Frauen sind menstruationsbedingte Blutverluste die Hauptursache eines Eisenmangels. Ein hoher Verbrauch von Hygieneartikeln (>21 pro Zyklus, oder >5 pro Tag), häufiger Wechsel der Hygieneartikel (<3 Std), gleichzeitige Verwendung von Binden und Tampons und Ausscheidung großer Blutkoageln sind Zeichen einer Hypermenorrhö [59]. Für eine genaue Diagnose und Behandlung der Hypermenorrhö sollte man einen Facharzt für Gynäkologie hinzuziehen. Bei diagnostizierter Hypermenorrhö ohne den vorgenannten Kriterien (z. B. GI Symptome, Familienanamnese, Hb-Wert <10 g/dl), ist es möglich zuerst das Ansprechen auf Eisentherapie zu kontrollieren. Allerdings kann Hypermenorrhö gleichzeitig mit gastrointestinalen Erkrankungen auftreten [60, 61]. Am häufigsten werden obere GI Erkrankungen diagnostiziert, die oft mit GI Symptomen einhergehen [53, 60, 62, 63]. Falls Eisenmangelanämie trotz Eisentherapie und Behandlung der Hypermenorrhö besteht, sollten weitere gastrointestinale diagnostische Untersuchungen vorgenommen werden.

Zunächst sind nicht-invasive Tests für Zöliakie, *Helicobacter pylori*, und Autoimmungastritis durchzuführen. Diese Erkrankungen sind häufige und oft übersehene Ursachen der Eisenmangelanämie und vermehrt bei Patienten zu finden, die schlecht auf orales Eisen ansprechen (Abb. 1; [64–69]). Bei positivem Ergebnis ermöglicht die ÖGD und die gezielte Entnahme entsprechender Biopsien die Diagnose zu verifizieren [70–73]. Bei der Behandlung ist ein möglicher zusätzlicher Nährstoffmangel (z. B. Folsäure, Vitamin B12) zu beachten. Der Blutverlust durch Hämaturie ist eine sehr seltene Ursache eines Ei-

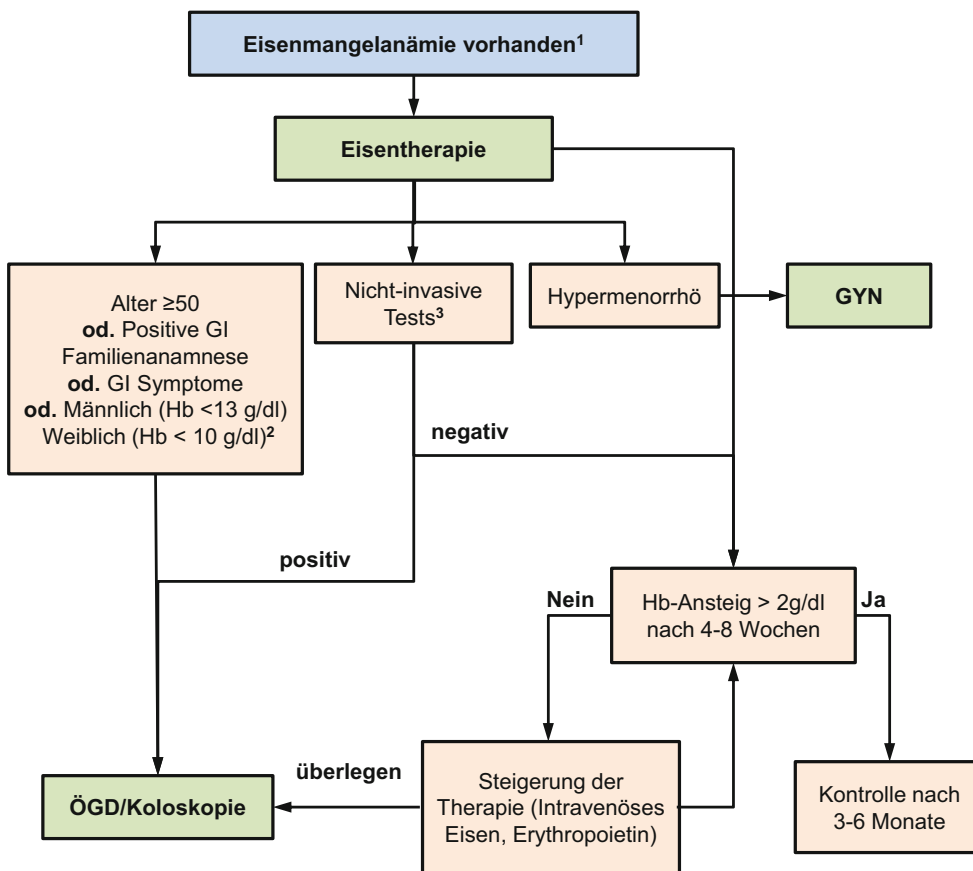


Abb. 1 Algorithmus der Eisenmangeldiagnostik. Alle Patienten mit Eisenmangelanämie sollen behandelt werden¹. Eine ÖGD/ Koloskopie ist bei Erfüllung mindestens einer der Kriterien erforderlich², auch bei negativen Ergebnissen nicht-invasiver Test³. Schwangere sollen zunächst ohne weitere Diagnostik behandelt werden. Bei Hypermenorrhö ohne Erfüllung der Kriterien ist ein Versuch der Eisentherapie ebenso möglich, und die gynäkologische Abklärung zu priorisieren. Nicht-invasive Tests³ (Serologische Diagnostik der Zöliakie, Antikörper gegen Parietalzellen bei Autoimmungastritis, *Helicobacter pylori* Stuhltest, FOBT) sind bei allen Patienten durchzuführen und bei positivem Ergebnis ist eine ÖGD/Koloskopie erforderlich. Bei negativem Ergebnis und Fehlen der Kriterien, soll das Ansprechen auf die Eisentherapie überprüft werden. Innerhalb von 4–8 Wochen steigt der Hb > 2 g/dl bei erfolgreicher Behandlung bei allen Patienten. Wenn dies nicht zutrifft, ist eine Steigerung der Therapie möglich. Bei Nichtansprechen ist die ÖGD/Koloskopie zur Aufdeckung der Ursache zu erwägen. Ansonsten erfolgt eine Kontrolle nach 3–6 Monaten. (Mit Erlaubnis übersetzt aus [101])

senmangels, kann aber auf Nierenkrebs hindeuten und kann leicht durch einen Harnbefund abgeklärt werden.

Die Nützlichkeit des Nachweises von okkultem Blut mittels fäkalem okkulten Bluttest (FOBT) im Rahmen einer Eisenmangelanämie ist umstritten. Aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität in Hinsicht auf die Detektion von GI Karzinomen, raten manche Leitlinien davon ab [74]. Allerdings wird bei Eisenmangelanämie nicht nur nach Karzinomen, sondern auch anderen Blutungsquellen gesucht, die ebenfalls behandelt werden sollen. In einer Studie war der FOBT ein unabhängiger Prädiktor einer GI Blutungsursache bei Patienten mit Eisenmangelanämie ohne GI Symptome [75]. In einer ähnlichen Studie wurden bei Patienten mit Eisenmangelanämie und positivem iFOBT GI Blutungsursachen (inklusive Karzinomen) häufiger gefunden [76]. Bei prämenopausalen Frauen wurden bei positivem FOBT GI Erkrankungen häufiger gefunden [62]. Außerdem kann der FOBT auf eine

Blutungsursachen im Dünndarm hinweisen [77]. Falls ÖGD und Koloskopie negativ ausfallen, erfordert ein positiver FOBT weitere diagnostische Untersuchungen (z. B. Kapselendoskopie).

Im Allgemeinen verlangt ein positiver FOBT bei Patienten mit Eisenmangelanämie weitere invasive diagnostische Verfahren [78], auch wenn nur einer aus drei Tests positiv ist. Ein negativer FOBT jedoch schließt invasive Verfahren nicht aus, insbesondere wenn die vorhergenannten Kriterien vorhanden sind.

Patienten, die keine Kriterien für eine ÖGD oder Koloskopie erfüllen und ein negatives Ergebnis der nicht-invasiven Testreihe haben, sollen 4–8 Wochen nach Beginn der Eisentherapie wieder untersucht werden. Bei Nichtansprechen auf orales Eisen sind ein Wechsel auf intravenöse Eisenverabreichung und eine Erwägung weiterer diagnostischer Verfahren ratsam (Abb. 1).

Bei 70–80% der Patienten wird die Ursache des Eisenmangels mittels ÖGD und Koloskopie entdeckt.

Tab. 2 In Österreich zugelassene intravenöse Eisenpräparate

	Eisengehalt (in mg/ml)	Maximale Einzeldosis	Testdosis	Dauer
Eisen-III-Dextran CosmoFer®	50	1000 mg/500 ml NaCl	Ja	4–6 Std
Eisen-III-Carboxymaltose Ferinject®	50	20 mg/kgKG bzw. 1000 mg/250 ml NaCl	Nein	Mind. 15 Min
Eisen-III-Isomaltosid MonoFer®	100	20 mg/kgKG/500 ml NaCl	Nein	Mind. 15–30 Min
Eisen-III-Saccharose Venofer® FerMed®	20	200 mg/200 ml NaCl	Nein	Mind. 30 Min

KG Körpergewicht
Alle Angaben laut Beipackzettel

Falls diese Untersuchungen negativ ausfallen, und der Verdacht auf eine Dünndarmblutung besteht (z. B. positiver FOBT), ist eine Kapselendoskopie (KE) hilfreich [78]. Am häufigsten werden Angioektasien entdeckt, aber inflammatorische und neoplastische Veränderungen können ebenfalls durch eine KE erfasst werden. Obwohl manche Leitlinien empfehlen, vor der KE das Ansprechen auf Eisentherapie zu prüfen, verzögert das die Diagnose vor allem bei jüngeren Patienten, bei denen Tumorerkrankungen des Dünndarms häufiger sind [74, 78].

Orale Eisensubstitution

Orales Eisen zur Behandlung der Eisenmangelanämie ist wirksam, solange die intestinale Aufnahme intakt ist. Bei Erkrankungen wie der CED, Entzündungsanämie, Zöliakie, Autoimmungastritis, *Helicobacter pylori* Gastritis [65] oder nach Resektion des Dünndarms, ist orales Eisen wenig wirksam (Tab. 1). Außerdem ist die Steigerungsmöglichkeit der täglichen intestinalen Aufnahme auf 25 mg Eisen beschränkt [79]. Größere oder anhaltende Blutverluste (z. B. nach chirurgischem Eingriff, Menorrhagie, gastrointestinalen Blutungen) sind schwer mit oralem Eisen auszugleichen. Weiters können gastrointestinale Nebenwirkungen die Compliance erschweren [80, 81]. Trotz dieser Einschränkungen wird orales Eisen immer noch eingesetzt, aufgrund der Einfachheit der Medikamentengabe und der geringeren Kosten.

Aufgrund des langsamen Verlaufs der Behandlung ist es empfohlen, orales Eisen nur bei milder Anämie (nicht-schwangere Frauen: 11,0–11,9 g/dl Hb; Männer: 11,0–12,9 g/dl Hb) [82] anzuwenden. Orale Präparate sind hauptsächlich zweiwertige Eisensalze (z. B. Eisensulfat, Eisenfumarat, Eisenglukonat), und die typische tägliche Dosis beträgt 100 bis 200 mg Eisen. Jedoch zeigen Studien, dass eine Dosis von 15–50 mg pro Tag schon wirksam ist [83–86]. Mehrmals tägliche Dosierungen sollten vermieden werden, da es die intestinale Aufnahme verschlechtert [87]. Vitamin C fördert die intestinale Aufnahme und Nahrungsmittel wie Milchprodukte, Kaffee oder Tee hemmen diese. Gleichzeitige Einnahme mit anderen Arzneimitteln (z. B. Antazida, Tetrazykline, Penicil-

lamin, Chinolone, Cholestyramin, Bisphosphonate) sollten vermieden werden. Nicht-resorbiertes lumenales Eisen könnte mukosale Schäden verursachen [88, 89], intestinale Entzündung begünstigen und die Darmflora verändern [87].

Innerhalb von 4 bis 8 Wochen ist ein Hb-Anstieg von mindestens 2 g/dl zu erwarten. Bei Nichtansprechen auf die Behandlung ist ein Umstieg auf intravenöse Eisensubstitution ratsam. Weiters soll die Grundursache des Nichtansprechens untersucht werden (Abb. 1). Je nach Grunderkrankung und Schwere der Anämie kann es bis zu 3 Monaten dauern, bis die Hb-Werte sich normalisiert haben und länger, bis die Eisenspeicher gefüllt ist (Ferritin > 100 ng/ml).

Intravenöse Eisensubstitution

Im Vergleich zur oralen Eisensubstitution ist die intravenöse Eisensubstitution schneller wirksam und durch die parenterale Verabreichung auch bei Erkrankungen mit gestörter intestinaler Eisenaufnahme effektiv [90, 91]. Durch die geringen gastrointestinalen Nebenwirkungen ist es auch bei oraler Eisenunverträglichkeit einsetzbar [92]. Je nach gewähltem Präparat (z. B. Eisen-III-Carboxymaltose, Eisen-III-Dextran) können bis zu 1000 mg Eisen als Einzeldosis verabreicht werden (Tab. 2). Dadurch sind auch größere oder anhaltende Verluste ausgleichbar. Bei Patienten mit höherem Eisenbedarf können diese Präparate kostengünstiger ausfallen [93]. Aufgrund des höheren Anaphylaxie-Risikos bei Dextran-hältigen Präparaten ist eine Testdosis und eine langsame Verabreichung notwendig ([94]; Tab. 2).

Aufgenommenes Eisen kann nicht aktiv ausgeschieden werden, daher muss eine geeignete Dosis verabreicht werden, um eine Eisenüberladung zu vermeiden. Zur Berechnung der erforderlichen Dosis wird oft die Ganzoni-Formel verwendet. Das Eisen-defizit (mg) ist gleich: Körpergewicht (kg) × (Soll-Hb-Wert [g/dl] – Ist-Hb-Wert [g/dl] × 2,4) + 500 [95]. Diese Berechnung könnte aber den Eisenbedarf bei bestimmten Erkrankungen wie CED unterschätzen [96, 97], weshalb Richtlinien bei Grunderkrankungen (insb. bei chronischen Nierenerkrankungen, chronischer Herzinsuffizienz, Krebserkrankungen) beachtet

Tab. 3 Vereinfachtes Schema zur Beurteilung des Eisenbedarfs

Schweregrad der Anämie	Hb g/dl	KG < 70 kg (in mg)	KG ≥ 70 kg (in mg)
Keine	Normal	1000	1000
Mild	10–12 (W) 10–13 (M)	1000	1500
Schwer	7–10	1500	2000
Kritisch	<7	2000	2500

Maximale Einzeldosis: 500 mg (<70 kg), oder 1000 mg (>70 kg)
Abgewandelt aus Evstatiev, Marteau [47].

werden sollten. Ein vereinfachtes Dosierungsschema wie in Tab. 3 kann aber die Verwendung im klinischen Alltag erleichtern und wurde bei CED-Patienten als wirksamer gegenüber der Ganzoni-Formel beschrieben [47].

Bei Überschreiten der TfS-Kapazität (Dosisüberschätzung oder zu schnelle Verabreichung) kann es durch toxische Reaktionen zu Anaphylaxie-ähnlichen Erscheinungen kommen. Diese verschwinden nach Unterbrechung der Infusion und treten bei korrekter Anwendung nicht wieder auf.

Innerhalb von 4 bis 8 Wochen ist ein Hb-Anstieg von zumindest 2 g/dl zu erwarten. Eine TfS über 50 % deutet auf eine Eisenüberladung hin und erfordert eine entsprechende Anpassung der Behandlung [98]. Ferritin bleibt bis zu 8 Wochen nach der Infusion erhöht und ist erst danach zu bewerten [99]. Bei Nichtansprechen könnte eine gleichzeitige Entzündungsanämie vorliegen, welche eine zusätzliche Erythropoietin-Therapie erfordert.

Bluttransfusion

Bluttransfusionen sollen bei chronischer Eisenmangelanämie streng limitiert eingesetzt werden. Nur bei Kreislaufinstabilität, Myokardischämie, kritischer Anämie (Hb < 7 g/dL, oder <8 g/dl bei signifikanter Herz-Kreislauf-Erkrankung) oder bei Versagen aller anderen Behandlungsmöglichkeiten darf sie eingesetzt werden [100]. Transfusionen sind nur eine Übergangslösung und die Grunderkrankung soll behandelt werden. Die zusätzliche Verabreichung intravenösen Eisens kann die Notwendigkeit nachfolgender Transfusionen verringern [49].

Zusammenfassung

Anämie ist weltweit sehr häufig, und Eisenmangel bleibt die häufigste Ursache. Eisenmangelanämie ist mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, Erschöpfung, Restless-Legs-Syndrom sowie verminderten kognitiven Fähigkeiten verbunden und kann sich negativ auf klinische Komorbiditäten auswirken. Alle Fälle von Eisenmangelanämie gehören behandelt und deren Grundursache erforscht. Die richtige Auswahl der Behandlung und der diagnostischen Untersuchungen sind entscheidende Aufgaben der behandelnden Ärzte.

Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt K. Jimenez und M. Lang geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123:615–24.
2. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001;131:676S–688S, discussion 88S–90S.
3. Nissenson AR, Wade S, Goodnough T, et al. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm*. 2005;11:565–74.
4. Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, et al. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:3035–45.
5. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872–80.
6. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575–82, e3.
7. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al. Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics. *Am J Nephrol*. 2010;32:533–40.
8. Seid MH, Dahl NV, Lau G, et al. Effect of ferumoxytol on quality of life in iron deficiency anemia from abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol*. 2014;123(Suppl 1):181S–182S.
9. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J*. 2013;34:30–8.
10. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2003;326:1124.

11. Favrat B, Balck K, Breymann C, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women – PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS ONE*. 2014;9:e94217.
12. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011;118:3222–7.
13. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, et al. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2013;88:261–4.
14. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*. 1996;348:992–6.
15. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr*. 2003;23:41–58.
16. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, et al. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2010;9:4.
17. Avni T, Leibovici L, Gafer-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:423–9.
18. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehu385
19. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z, et al. Platelet parameters in women with iron deficiency anemia. *J Natl Med Assoc*. 2006;98:398–402.
20. Park MJ, Park PW, Seo YH, et al. The relationship between iron parameters and platelet parameters in women with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Platelets*. 2013;24:348–51.
21. Keung YK, Owen J. Iron deficiency and thrombosis: literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10:387–91.
22. Chang YL, Hung SH, Ling W, et al. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. *PLoS ONE*. 2013;8:e82952.
23. Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut*. 2012;61:933–52.
24. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117:285–97.
25. Napolitano M, Dolce A, Celenza G, et al. Iron-dependent erythropoiesis in women with excessive menstrual blood losses and women with normal menses. *Ann Hematol*. 2014;93:557–63.
26. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011–23.
27. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohns Colitis*. 2011;5:381–91.
28. World Health Organization CfDCaP. Assessing the Iron Status of Populations: report of a joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention. Technical consultation on the assessment of iron status at the population level, Geneva, Switzerland, 6–8 April 2004, 2. Aufl. Geneva: 2007.
29. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107:1747–50.
30. Cook JD, Boy E, Flowers C, et al. The influence of high-altitude living on body iron. *Blood*. 2005;106:1441–6.
31. Nordenberg D, Yip R, Binkin NJ. The effect of cigarette smoking on hemoglobin levels and anemia screening. *JAMA*. 1990;264:1556–9.
32. Robach P, Boisson RC, Vincent L, et al. Hemolysis induced by an extreme mountain ultra-marathon is not associated with a decrease in total red blood cell volume. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24:18–27.
33. Lippi G, Salvagno GL, Danese E, et al. Variation of red blood cell distribution width and mean platelet volume after moderate endurance exercise. *Adv Hematol*. 2014;2014:192173.
34. Marsh WL Jr., Bishop JW, Darcy TP. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Hematol Pathol*. 1987;1:117–23.
35. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem*. 1998;44:45–51.
36. Rushton DH, Barth JH. What is the evidence for gender differences in ferritin and haemoglobin? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73:1–9.
37. Cook JD. Defining optimal body iron. *Proc Nutr Soc*. 1999;58:489–95.
38. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica*. 2010;95:175–8.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Anemia Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl. 2012):279–335.
40. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
41. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*. 2003;329:9–22.
42. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol*. 2011;86:923–7.
43. Infusino I, Braga F, Dolci A, et al. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol*. 2012;138:642–9.
44. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE. Soluble transferrin receptor-ferritin index is the most efficient marker for the diagnosis of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:E158–9.
45. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:437–43.
46. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:1108–13.
47. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141:846–53, e1–e2.
48. Wells CW, Lewis S, Barton JR, et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in

- inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:123–30.
49. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013;347:f4822.
 50. James MW, Chen CM, Goddard WP, et al. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:197–203.
 51. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59:666–89.
 52. Hamilton W, Lancashire R, Sharp D, et al. The importance of anaemia in diagnosing colorectal cancer: a case-control study using electronic primary care records. *Br J Cancer*. 2008;98:323–7.
 53. Carter D, Maor Y, Bar-Meir S, et al. Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2008;53:3138–44.
 54. Bini EJ, Micale PL, Weinschel EH. Evaluation of the gastrointestinal tract in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Am J Med*. 1998;105:281–6.
 55. Carter D, Levi G, Tzur D, et al. Prevalence and predictive factors for gastrointestinal pathology in young men evaluated for iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1299–305.
 56. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, et al. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med*. 2002;113:276–80.
 57. Capurso G, Baccini F, Osborn J, et al. Can patient characteristics predict the outcome of endoscopic evaluation of iron deficiency anemia: a multiple logistic regression analysis. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:766–71.
 58. Khalafallah A, Dennis A, Bates J, et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. *J Intern Med*. 2010;268:286–95.
 59. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, et al. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1216–23.
 60. Vannella L, Aloe Spiriti MA, Cozza G, et al. Benefit of concomitant gastrointestinal and gynaecological evaluation in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:422–30.
 61. Annibale B, Lahner E, Chistolini A, et al. Endoscopic evaluation of the upper gastrointestinal tract is worthwhile in premenopausal women with iron-deficiency anaemia irrespective of menstrual flow. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:239–45.
 62. Green BT, Rockey DC. Gastrointestinal endoscopic evaluation of premenopausal women with iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:104–9.
 63. Robson K, Barto A, Liberman RE. The evaluation of premenopausal women with anemia: what is the yield of gastrointestinal endoscopy? *Dig Dis Sci*. 2009;54:1667–71.
 64. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001;111:439–45.
 65. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005;90:585–95.
 66. Kaye PV, Garsed K, Ragnath K, et al. The clinical utility and diagnostic yield of routine gastric biopsies in the investigation of iron deficiency anemia: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2883–9.
 67. Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, et al. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:469–72.
 68. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:153–6.
 69. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2008;13:323–40.
 70. Barada K, Habib RH, Malli A, et al. Prediction of celiac disease at endoscopy. *Endoscopy*. 2014;46:110–9.
 71. Robson K, Alizart M, Martin J, et al. Coeliac patients are undiagnosed at routine upper endoscopy. *PLoS ONE*. 2014;9:e90552.
 72. Srinivas M, Basumani P, Podmore G, et al. Utility of testing patients, on presentation, for serologic features of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:946–52.
 73. Vannella L, Gianni D, Lahner E, et al. Pre-endoscopic screening for *Helicobacter pylori* and celiac disease in young anemic women. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2748–53.
 74. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60:1309–16.
 75. Majid S, Salih M, Wasaya R, et al. Predictors of gastrointestinal lesions on endoscopy in iron deficiency anemia without gastrointestinal symptoms. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:52.
 76. Cilona A, Zullo A, Hassan C, et al. Is faecal-immunochemical test useful in patients with iron deficiency anaemia and without overt bleeding? *Dig Liver Dis*. 2011;43:1022–4.
 77. Kobayashi Y, Watabe H, Yamada A, et al. Impact of fecal occult blood on obscure gastrointestinal bleeding: observational study. *World J Gastroenterol*. 2015;21:326–32.
 78. Raju GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007;133:1694–6.
 79. Werner E, Kaltwasser JP, Ihm P. Oral iron treatment: intestinal absorption and the influence of a meal (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr*. 1977;102:1061–4.
 80. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:291–303.
 81. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0117383.
 82. World Health Organization. World Health Organization technical report series Nutritional Anaemias. 405. Geneva: World Health Organization; 1968.
 83. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, et al. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:183–90.
 84. Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, et al. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:145–53.
 85. Rimón E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005;118:1142–7.
 86. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126:1981–9.
 87. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen

- abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64:731–42.
88. De Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, et al. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1097–105.
89. Abraham SC, Yardley JH, Wu TT. Erosive injury to the upper gastrointestinal tract in patients receiving iron medication: an underrecognized entity. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1241–7.
90. Avni T, Bieber A, Steinmetz T, et al. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease – systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e75540.
91. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007857.
92. Avni T, Bieber A, Grossman A, et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:12–23.
93. Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *J Crohns Colitis*. 2010;4:427–30.
94. Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *JAMA*. 2015;314:2062–8.
95. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970;100:301–3.
96. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1182–92.
97. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1877–88.
98. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139(87):779–87.
99. Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, et al. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet*. 1982;1:652–5.
100. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012;157:49–58.
101. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;11:10.