LEITARTIKEL

Aus dem Departement für Innere Medizin der Universität Zürich

Totalinfusion von Ferri-Kohlenhydrat-Komplexen

Von Andreas M. Ganzoni

Vor der Therapie des Eisenmangels stehen Diagnose und Klärung der Ursache. Grund für eine negative Eisenbilanz sind viel häufiger pathologische Blutverluste als ungenügendes alimentäres Angebot oder mangelhafte Resorption. Beinahe „physiologisch“ ist Eisenmangel während der Phasen des intensiven Wachstums und bei der geschlechtsreifen Frau. Diagnostisch wichtig ist die tiefe Serumeisenkonzentration (unter ca. 70 bzw. 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei Mann und Frau) bei erhöhter totaler Eisenbindungskapazität (Transferrin; über etwa 330 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$); die Transferrinsättigung, normalerweise um 30%, sinkt unter 15, sehr oft unter 10%. Besteht eine Anämie, ist diese zunächst mikrozytär, später auch hypochrom (Herabsetzung der mittleren zellulären Hämoglobinkonzentration). Tiefe Serumeisenkonzentration ist nun aber nicht gleichbedeutend mit reduziertem Körpereisenbestand, sondern oft Folge einer veränderten Verteilung zwischen Speichern, Transportkompartiment und Hämoglobin-synthetisierenden Zellen. Physiologisch ist die Sideropenie während der zweiten Tageshälfte, sowie bei der Frau zwischen Zyklusblutung und Ovulation. Klinisch bedeutsam sind Infekte, entzündliche Prozesse ganz allgemein und Neoplasien, wobei tiefe Serumeisenkonzentration mit normaler oder erniedrigter totaler Eisenbindungskapazität und mehr oder minder reichlich retikulärem Eisen im Markpunktat einhergeht; letzteres fehlt beim echten Mangelzustand in der Regel. Verabreichung von Eisen ist in solchen Fällen nicht nur nutzlos, sondern kontraindiziert [7].

Der Eisenmangel wird grundsätzlich per os behandelt. Die parenterale Therapie beschränkt sich auf folgende Indikationen: gastrointestinale Unverträglichkeit, Resorptionsstörung, Unzuverlässigkeit des Patienten, starke Dauerblutung, z. B. bei Teleangiektasie hereditaria. Statt der üblichen Serie intramuskulärer oder intravenöser Injektionen in Einzeldosen von 50 bis 100 mg bevorzugen wir die einmalige Infusion eines hochmolekularen Eisenkomplexes. Vor 10 Jahren wurde über die Totalinfusion von Eisendextran erstmals berichtet [2,9]. Obwohl beinahe unbekannt auf dem europäischen Kontinent bis in die jüngste Zeit, kann also von einer neuen Therapieform nicht die Rede sein. Persönliche Erfahrung besitzen wir mit zwei

Eingegangen am 29. 8. 1972.

Eisendextranpräparaten und einem Eisendextrin, welche sich in jeder Beziehung als gleichwertig erwiesen [13]*. Alle Lösungen stehen in Ampullen, pro ml 50 mg Eisen enthaltend, zur Verfügung. Die Berechnung der Dosis geht von folgenden Zahlen aus: Soll-Hämoglobin = 15 g/100 ml, Blutvolumen = 7% des Körpergewichtes, Eisengehalt des Hämoglobins = 0,34%, Reserveeisenbedarf = 500 mg:

Dosis Fe in mg = Gewicht in kg $\times$ (15 g Hb/100 ml Blut) $\times$ 2,4 + 500.

Die Verabreichung erfolgt in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung durch eine Kubitalvene. Die Tropfenzahl soll während der ersten 5 min 5 bis 10/min nicht überschreiten, um hierauf bei guter Verträglichkeit auf 60/min beschleunigt zu werden. Innerhalb von 2 bis 3 h wird die Infusion beendet.

Prüfsteine jeder Therapieform sind Effekt und Verträglichkeit. Die Infusion von Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen ist zweifellos wirksam. Bei korrekter Diagnose und Fehlen komplizierender Affektionen (Infekt, Neoplasie) setzt nach 3 bis 5 Tagen die Retikulozytose ein; die Hämoglobinkonzentration normalisiert sich nach 4 bis 6 Wochen. Es stellen sich hier zwei Fragen: 1. ist diese Form der Eisentherapie der peroralen überlegen, und 2. steht das in hochmolekularer Form (Eisendextran M = 180000, Eisendextrin M = 230000) infundierte Eisen der Hämoglobinsynthese uneingeschränkt zur Verfügung? Die Antwort lautet wahrscheinlich beide Male nein.

Eine gut kontrollierte Studie an freiwilligen Versuchspersonen mit Aderlaß-induzierter Eisenmangelanämie zeigte, daß der Hämoglobinanstieg ab zweiter Woche nach Behandlungsbeginn unter oraler Therapie rascher erfolgt als nach Totalinfusion von Eisendextran [11]. Solange der Eisen-Kohlenhydrat-Komplex zirkuliert, was ungefähr eine Woche dauert, vermag eine kleine Fraktion des Metalls mit Transferrin zu reagieren [8] und steht der Erythropoese direkt zur Verfügung. Das einmal in den RE-Zellen abgelagerte Eisen wird nur verzögert freigesetzt, was die Erythrozytenproduktion limitiert. Die Empfehlung der Totalinfusion in Situationen, die eine besonders rasche Behebung der Anämie erfordern [1], scheint damit zweifelhaft.

Die nicht stets harmlosen Nebenwirkungen der Eiseninfusion veranlassen eine zurückhaltende Indikationsstellung. Von 100 konsekutiven Infusionen mußten wir 5 unterbrechen; jede siebte war von einer Nebenreaktion begleitet – meist während der ersten Minuten auftretend – oder gefolgt [13]. An subjektiven Symptomen dominierten Übelkeit und Schwindel, an objektiven Fieber, das einige Tage dauern kann. Außerdem wurden beobachtet [5,13]: Kopfschmerzen, Arthralgien, generalisierte Lymphknotenschwellung, urtikarielle Reaktionen. Recht charakteristisch sind Hitzegefühl und Schmerzen im Abdomen oder Thorax, gelegentlich verbunden mit Husten und Atembeschwerden. Oft klingen diese Mißempfindungen nach Verlangsamung der Infusion ab und treten nach derer Beschleunigung nicht wieder auf. Verschwunden als Komplikation ist die lokale Phlebitis, seit Kochsalz statt Dextrose als Infusionsmedium Verwendung findet. Antihistaminika und Kortikosteroide verhindern Nebenreaktionen kaum, eignen sich aber zu deren Behandlung. Bekannte Kontraindikationen der Eisendextran-Infusion sind das Asthma bronchiale [4] und

*Eisendextran: Imferon® = Imferdex® = Myofer®.

Ferrum Hausmann pro infusione als Eisendextran®.

Eisendextrin: Ferrum Hausmann pro infusione als Eisendextrin®.

die primär chronische Polyarthrit [12]; dazu gesellt sich nach unserer Erfahrung die Ileocolitis [13]. Lebensbedrohliche Zwischenfälle wie kritischer Blutdruckabfall und Atemstillstand wurden beschrieben; insgesamt sind 6 Todesfälle nach parenteraler Verabreichung von Eisendextran dokumentiert [5]. Die Möglichkeit solcher Vorkommnisse erfordert die materiellen und organisatorischen Voraussetzungen zu ihrer Behebung.

Nach Infusion von Eisendextran [8,11] und Eisendextrin [10] kann sich unter anhaltend negativer Eisenbilanz eine Eisenmangelanämie ausbilden, begleitet von allen typischen Merkmalen mit Ausnahme der Gegenwart von färberisch nachweisbarem Eisen in den retikuloendothelialen Zellen des Knochenmarks [8,10,11] und der Leber [10]. Die Ursache für diese Blockierung ist unbekannt; diskutiert wird eine gegenüber der Norm veränderte Eisenverteilung oder ungewöhnliche physikalisch-chemische Eigenschaften [8,10]. Es erhebt sich hier die Frage nach einer gewebeschädigenden Wirkung des abgelagerten Eisens. Eine solche wurde allerdings nie beobachtet. In der 20 g Eisen enthaltenden Leber eines Patienten mit Morbus Osler, dem innerhalb von sechs Jahren 312 g Eisen als Eisendextran infundiert worden waren, fehlten histologische Veränderungen [3]. Zu bedenken ist allerdings, daß iatrogenes Eisen im Markausstrich dessen differentialdiagnostische Bedeutung einschränkt.

Literatur: 1 Ashby, E. C.: Total-dose iron-dextran infusions general surgery. *Lancet* 2, 807 (1970). — 2 Basu, S.K.: Rapid administration of iron-dextran in late pregnancy. *Lancet* 1, 1430 (1963). — 3 Chernelch, M. N., H. S. Winchell, M. Polycore, T. Sargent and N. Kusbobor: Prolonged intravenous iron-dextran therapy in a patient with multiple hereditary teleangiectasia. *Blood* 5, 34 (1969). — 4 Clay, B., B. Rosenberg, N. Sampson and S. J. Samuels: Reactions to total dose intravenous infusions of iron-dextran (Imferon). *Brit. Med. J.* 1, 29 (1965). — 5 Fairbanks, V. F., J. L. Fahey and E. Beutler: Clinical disorders of iron metabolism. Grune & Stratton, New York and London 1971. — 6 Ganzoni, A. M.: Eisen-Dextran intravenös: therapeutische und experimentelle Möglichkeiten. *Schw. Med. Wschr.* 100, 301 (1970). — 7 Ganzoni, A. M.: Neue Aspekte des Eisenmangels. *Schw. Med. Wschr.* 100, 691 (1970). — 8 Henderson, P. A. and R. S. Hillman: Characteristics of iron-dextran utilisation in man. *Blood* 34, 357 (1969). — 9 Marchasin, S. and R. O. Wallerstein: The treatment of iron-deficiency anemia with intravenous iron-dextran. *Blood* 23, 354 (1961). — 10 Olsson, K. S. and A. Weinfeld: Availability of iron dextrin for hemoglobin synthesis. *Acta Med. Scand.* 191, 49 (1972). — 11 Olsson, K. S. and A. Weinfeld: Availability of iron-dextran for hemoglobin synthesis. *Acta Med. Scand.* (1972) in press. — 12 Reddy, P. S. and M. Lewis: The adverse effect of intravenous iron-dextran in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 12, 454 (1969). — 13 Rhyner, K. und A. M. Ganzoni: Die therapeutische Infusion von Eisen-III-Hydroxyd-Kohlenhydrat-Komplexen. *Schw. Med. Wschr.* 102, 561 (1972).

Anschr. d. Verf.: Priv. Doz. Dr. A. Ganzoni, Dep. f. Innere Medizin d. Univ. Zürich, Medizinische Poliklinik, Rämistr. 100, CH-8006 Zürich, Schweiz.