

- ▶ **Ernstzunehmend und unterschätzt:** Hypophosphatämie kann zu Langzeitfolgen wie Osteoporose, Osteomalazie und Pseudofrakturen führen.
- ▶ **Risikogruppe:** Patient:innen mit Prädisposition für Knochenkomplikationen und/oder regelmäßiger intravenöser Eisengabe.
- ▶ **Kein Klasseneffekt:** Risiko, Schweregrad und Dauer einer Hypophosphatämie sind nicht bei allen Eisenpräparaten gleich.
- ▶ **Monitoring/Management:** Kontrolle des Serumphosphatspiegels; bei Auftreten von Symptomen evtl. Überweisung an Spezialambulanz.

Multidisziplinäre Arbeitsgruppe mit Schwerpunkt „Rolle von Eisen im Knochenstoffwechsel“

Knochengesundheit: Hypophosphatämierisiko bei der Eisenmangeltherapie minimieren

Eisen – im Knochenstoffwechsel bislang unterschätzt

Eisen spielt nicht nur beim Sauerstofftransport eine wichtige Rolle, sondern auch in vielen weiteren zellulären Prozessen, darunter der Knochenstoffwechsel. Ein Zusammenhang zwischen Eisenmangel und Osteopenie bzw. Osteoporose wurde in zahlreichen klinischen Studien und Tierversuchen beobachtet. Eisenmangel führt direkt oder indirekt zu Knochenverlust, indem der Knochenabbau (Osteoklasten) stimuliert und der Knochenaufbau (Osteoblasten) gehemmt wird.¹

Weiters sind auch der Eisen- und Vitamin-D-Spiegel miteinander verknüpft.^{1,2} Eisenmangel reduziert die Verfügbarkeit von aktivem Vitamin D (1,25-Dihydroxy-Vitamin-D bzw. 1,25(OH)₂D), indirekt, über einen FGF23-Phosphat-Mechanismus^{3,4}, oder direkt, da Eisen als wichtiger Kofaktor für die Hydrolysierung von Vitamin D fungiert.⁵

In der Folge führen der Eisenmangel und die verminderte Vitamin-D-Aktivität zu weiteren Störungen des Mineralstoffwechsels von Kalzium und Phosphat, wodurch die Knochenbildung negativ beeinflusst werden kann. Darüber hinaus kann Eisenmangel die Knochenneubildung direkt hemmen, indem die Kollagensynthese verringert wird.^{1,6}

Eisensubstitution ≠ Eisensubstitution: Nicht alle Eisenpräparate sind gleich

Ein Eisenmangel sollte in jedem Fall behandelt werden, und dies sollte im ersten Schritt oral erfolgen.

Intravenöse Eisenpräparate sind indiziert^{7–10}, wenn

- orale Eisenpräparate nicht wirksam sind oder nicht angewendet werden können,
- klinisch die Notwendigkeit besteht, schnell Eisen zuzuführen.

In Österreich stehen grundsätzlich drei intravenöse Wirkstoffe mit dreiwertigem Eisen zur Verfügung (**Tab. 1**).

Nach Gabe von intravenösen Eisenpräparaten kann grundsätzlich immer eine Hypophosphatämie auftreten.

Die Hypophosphatämie scheint jedoch kein Klasseneffekt zu sein, sondern ist in besonderer Ausprägung assoziiert mit Eisen(III)-Carboxymaltose (Eisen-CM). In klinischen Studien^{11–13} hat sich gezeigt, dass Eisen-CM gegenüber anderen intravenösen Eisenpräparaten ein erhöhtes Hypophosphatämierisiko trägt (**Tab. 2**): ▶

Tab. 1: Intravenöse Wirkstoffe zur Eisensubstitution

Eisen-S (FerMed ^{®10} , Venofer ^{®9})	Eisen-CM (Ferinject ^{®8} und Generika)	Eisen-DI (MonoFer ^{®7})
≤ 200 mg/Infusion	≤ 1.000 mg/Infusion	≤ 20 mg/kg Körpergewicht bei Einzelinfusion möglich

Eisen-CM, Eisen(III)-Carboxymaltose; Eisen-DI, Eisen(III)-Derisomaltose; Eisen-S, Eisen(III)-Saccharose (z. B. Eisen(III)-Hydroxid-Saccharose; manchmal als Eisen-Sucrose bezeichnet)
Anmerkung: Die jeweils aktuellen Fachinformationen können online im österreichischen Arzneispezialitätenregister aufgerufen werden (<https://asprezister.basg.gv.at/asprezister/faces/asprezister.jspx>).

Quelle: Fachinformationen

Tab. 2: Vergleich des Risikos einer Hypophosphatämie unter Eisensubstitution

Studie	beobachtete Hypophosphatämieinzidenz unter Verabreichung von		
	Eisen-CM	Eisen-DI	Signifikanz
Zoller H et al.¹¹ (PHOSPHARE-IBD)			
Hypophosphatämie (< 2,0 mg/dl)	51 %	8 %	p < 0,001
Wolf M et al.¹²			
Hypophosphatämie (< 2,0 mg/dl)	74 %	8 %	p < 0,001
persistente Hypophosphatämie (Tag 35)	43 %	1 %	p < 0,001
schwere Hypophosphatämie (≤ 1,0 mg/dl)	11 %	0 %	p < 0,001

Eisen-CM, Eisen(III)-Carboxymaltose; Eisen-DI, Eisen(III)-Derisomaltose

modifiziert nach Zoller H et al.¹¹ und Wolf M et al.¹²

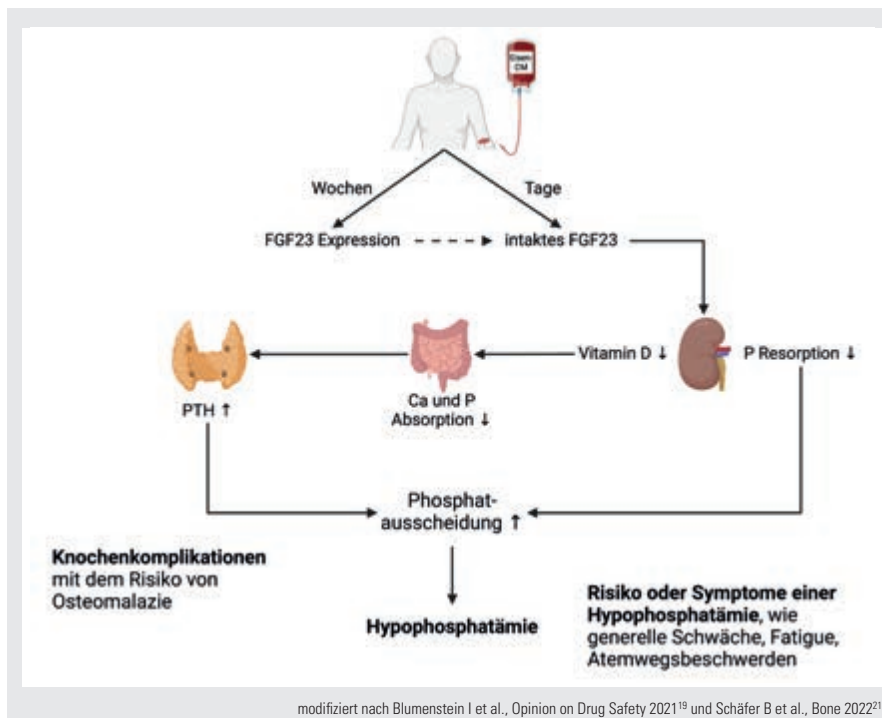
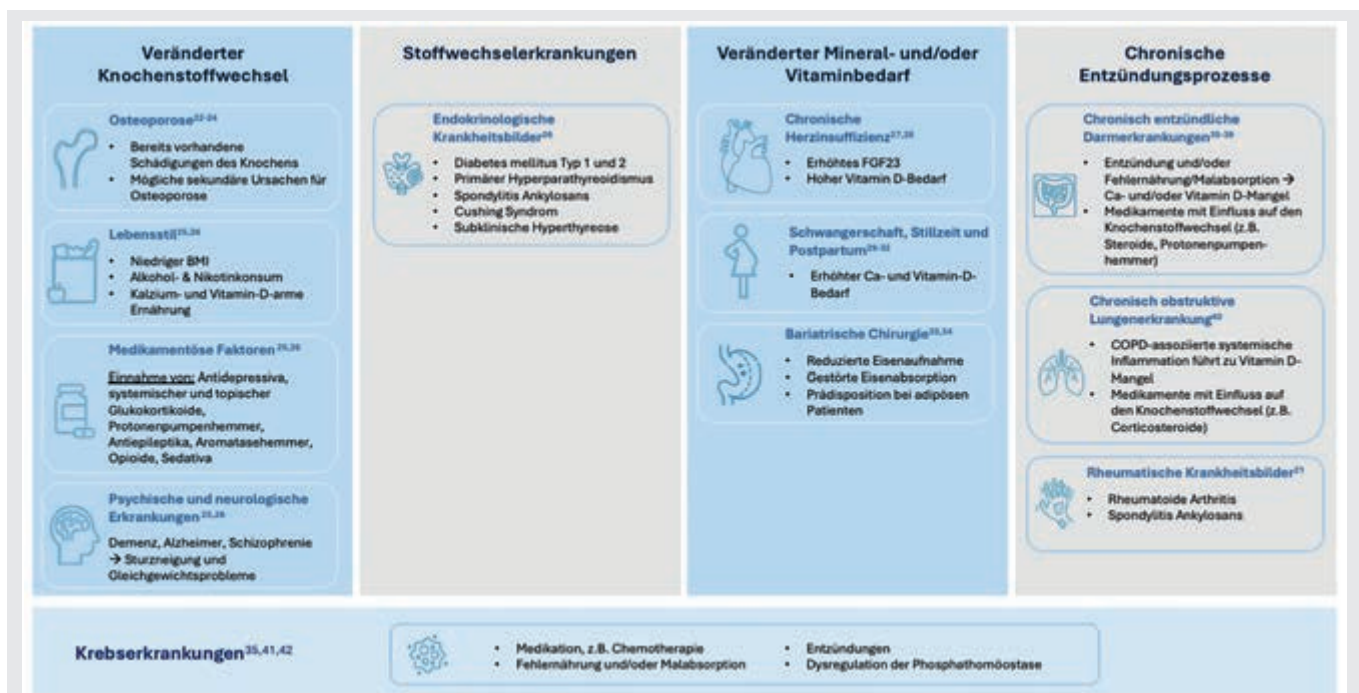


Abb. 1: Mechanismus der Eisen-CM-induzierten Hypophosphatämie und Folgen für Knochen und Wohlbefinden

Zwei Wochen nach Eisensubstitution mit Eisen(III)-Saccharose (z. B. Eisen[III]-Hydroxid-Saccharose; manchmal auch als Eisen-Sucrose bezeichnet) wurde von Struppe et al.¹³ ein medianer (Q1, Q3) Phosphatspiegel von 1,04 (0,97; 1,09) mmol/l gemessen, während der Phosphatspiegel unter Eisen-CM bei 0,50 (0,44; 0,57) mmol/l lag ($p < 0,001$). Bei einem Referenzwert für den Phosphatspiegel von 0,60–1,55 mmol/l kann man daraus schließen, dass unter Eisen(III)-Saccharose deutlich unter 25 % (entspricht Q1) und unter Eisen-CM mehr als 75 % der Patient:innen (entspricht Q3) unter diesem Referenzwert lagen und daher eine Hypophosphatämie hatten. Bei Patient:innen, die mehrere hochdosierte intravenöse Eisen-CM-Verabreichungen benötigen, eine Langzeitbehandlung erhalten und/oder ein erhöhtes Hypophosphatämie-Risiko aufweisen, ist daher eine Kontrolle



Quelle: C. Muschitz

Abb. 2: Risikopatient:innen



Koautor:innen

Ao. Univ.-Prof. Dr. Clemens Dejaco; Assoc. Prof. Priv.-Doz. OA Dr. Georg Pfeiler;
Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Bettina Böttcher, MA; Ap. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dipl.-Ing.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Noemi Pavo, PhD;
Univ.-Prof. Dr. Helmut Ofner, LL.M.; Prim. Priv.-Doz. Dr. Daniel Cejka; Dr. Norbert Kroissenbrunner;
Mag. Stefan Deibl, MSc PhD; DGKP Tobias Mooslechner, MSc

des Serumphosphates angezeigt.^{9, 14, 15} Hier ist zu beachten, dass die maximale Ausprägung des Phosphatspiegelabfalls etwa 2 Wochen nach der intravenösen Eisengabe beschrieben wird und bis zu mehreren Monaten anhalten kann.^{11, 12, 16, 17}

Zudem sind die Patient:innen über alternative Behandlungen/Arzneimittel aufzuklären.¹⁸

Hypophosphatämie – eine Gefahr für den Knochen

Eine Hypophosphatämie kann mit Symptomen wie genereller Schwäche, Fatigue und Atemwegsbeschwerden einhergehen, die nicht eindeutig von Eisenmangelerscheinungen abzugrenzen sind. Sie kann zu Langzeitfolgen wie Osteoporose bis hin zu Osteomalazie und Pseudofrakturen führen (Abb. 1).¹⁹ In manchen Fällen könnte auch eine Überweisung an eine osteologische Spezialambulanz notwendig sein. Daher sollte vor der Auswahl des Eisenpräparates gründlich abgeklärt werden, ob Risikofaktoren für eine Hypophosphatämie oder Osteoporose bestehen. Außerdem sollte

TAKE-HOME MESSAGES

- Hypophosphatämie ist ein ernstzunehmendes und bisher unterschätztes Risiko der intravenösen Eisensubstitution. Speziell bei Patient:innen mit Prädisposition für Knochenkomplikationen, z. B. Osteoporose oder Vitamin-D-Mangel, und/oder regelmäßiger intravenöser Eisenverabreichung sollte dies berücksichtigt werden.
- Risiko, Schweregrad und Dauer einer Hypophosphatämie sind kein Klasseneffekt und daher nicht bei allen Eisenpräparaten gleich (Inzidenz: 51–74 % bei Eisen-CM versus 8 % bei Eisen-DI, siehe Tab. 1).
- Angezeigt ist die Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Eisen-CM-Präparaten bei Patient:innen mit bestehenden Risikofaktoren für eine Hypophosphatämie, bei Mehrfachgaben in höherer Dosis und/oder bei Langzeitbehandlung.
- Wenn nach einer intravenösen Eisengabe, insbesondere nach Eisen-CM, Hypophosphatämiesymptome auftreten, sollten diese umgehend abgeklärt werden. In manchen Fällen könnte auch eine Überweisung an eine osteologische Spezialambulanz notwendig sein.

eine detaillierte Anamnese zu Phosphatstoffwechselstörungen und Fragilitätsfrakturen erhoben und berücksichtigt werden. Bei bestehender Knochenerkrankung, niedrigem Phosphat- und/oder Vitamin-D-Spiegel, Mangelernährung oder der Notwendigkeit mehrerer Gaben in kurzer Zeit wird daher von der Anwendung von Eisen-CM abgeraten.²⁰

Patient:innen mit erhöhtem Risiko

Einige Faktoren oder Erkrankungen können die Biomarker für den Knochenstoffwechsel beeinflussen – auch bereits vor der Behandlung von Eisenmangel oder Anämie (Abb. 2).

1 Yang J et al., Int J Mol Sci. 2023; 24(8):6891
2 Azizi-Soleiman F et al., Int J Prev Med 2016; 7(1):126
3 Fukumoto S, Bonekey Rep 2014; 3:497
4 Noonan ML et al., Bone Research 2023; 11(1):7
5 Russell-Jones G, J Med Clin Res Rev 2024; 8:1–5
6 Mogire RM et al., Nutrients 2022; 14(7):1372
7 Arzneispezialitätenregister. Fachinformation Monofer. <https://tinyurl.com/MonoferSmPC>> Publiziert 2023. Aufgerufen am 6. November 2024
8 Arzneispezialitätenregister. Fachinformation Ferinject®. <https://tinyurl.com/FerinjectSmPC>> Publiziert 2023. Aufgerufen am 6. November 2024
9 Arzneispezialitätenregister. Fachinformation Venofer®. <https://tinyurl.com/VenoferSmPC>> Publiziert 2021. Aufgerufen am 6. November 2024
10 Arzneispezialitätenregister. Fachinformation FerMed®. <https://tinyurl.com/FerMedSmPC>> Publiziert 2022. Aufgerufen am 6. November 2024
11 Zoller H et al., Gut 2023; 72(4):644–53
12 Wolf M et al., JAMA 2020; 323(5):432–43
13 Struppe A et al., Nutrients 2023; 15(12):2693
14 Arzneispezialitätenregister. Fachinformation Eisencarboxymaltose Sandoz®. <https://tinyurl.com/EisencarboxymaltoseSandozSmPC>> Publiziert 2024. Aufgerufen am 15. November 2024

15 Arzneispezialitätenregister. Fachinformation Eisen(III)-Carboxymaltose-ratiopharm®. <https://tinyurl.com/FCMratiopharmSmPC>, Publiziert 2024. Aufgerufen am 15. November 2024
16 Fragkos KC et al., GastroHep 2020; 2(5):205–14
17 Vilaca T et al., J Bone Miner Res 2022; 37(6):1188–99
18 Bundeskanzleramt Österreich. Entscheidung OGH 4 Ob 13/24a. https://rdb.manz.at/document/ris.just.JJT_20240523_OGH0002_0040OB00013_24A0000_000, Publiziert 2024. Aufgerufen am 13. Jänner 2025
19 Blumenstein I et al., Expert Opin Drug Saf 2021; 20(7):757–69
20 Dabsch S et al. Anämie und Eisenmangel bei CED. <https://www.oeggh.at/wp-content/uploads/2024/08/OEGGH_ANAEMIE_Fe-MANGELCED_240710.pdf> Publiziert 2024. Aufgerufen am 21. November 2024
21 Schaefer B et al., Bone 2022; 154:116202
22 Murray CE et al., Int J Mol Sci 2019; 20(19):873
23 Mel JR et al., Curr Med Res Opin 2008; 24(10):2931–42
24 Dimai HP et al., Wien Klin Wochenschr 2024; 136(Suppl 16):599–668

25 Malle O, Universum Innere Medizin 2024; 08/2024; 56–8
26 Jallali T et al., Gynäkologie in der Praxis 2024; 34(4):154–59
27 Stöhr R et al., Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9:351
28 Zittermann A et al., Heart Fail Rev 2006; 11(1):25–33
29 Brannon PM et al., Annu Rev Nutr 2011; 31:89–115
30 Mulligan ML et al., Am J Obstet Gynecol 2010; 202(5):e429–e421–429
31 Bellad MB et al., Biomedicines 2024;12(2):278
32 Bothwell TH, Am J Clin Nutr 2000; 72(1 Suppl):257s–264s
33 Steenackers N et al., Proc Nutr Soc 2018; 77(4):445–55
34 Pereira Portela C et al., Swiss Med Wkly 2024; 154:3771
35 Bianchi ML, Arch Biochem Biophys 2010; 503(1):54–65
36 Freedberg DE et al., Gastroenterol 2017; 152(4):706–15
37 Zoller H et al., Curr Opin Nephrol Hypertens 2017; 26(4):266–75
38 Balestrieri P et al., Nutrients 2020;12(2):372
39 Feng X et al., Annu Rev Pathol 2011; 6:121–45
40 Lehouck A et al., Chest 2011; 139(3):648–57
41 Adhikari S et al., Clin Kidney J 2021; 14(11):2304–15
42 Coussens LM et al., Nature 2002; 420(6917):860–67