

EINFLUSS VON STÖRUNGEN DES EISENHAUSHALTS AUF DIE KNOCHENGESUNDHEIT

Prof. Dr. Ralf Oheim

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

VNR: 2760909015189830018 | Gültigkeit: 17.03.2026 – 17.03.2027

1 EINLEITUNG

Eisen ist ein essenzielles Spurenelement mit zentraler Bedeutung für zahlreiche physiologische Prozesse, insbesondere für den Sauerstofftransport im Blut. Es ist ein entscheidender Bestandteil des Hämoglobins in den Erythrozyten und somit unverzichtbar für die Versorgung von Geweben mit Sauerstoff. Anders als bei vielen anderen Mineralstoffen existiert für Eisen kein wirksamer Mechanismus zur aktiven Ausscheidung [von Brackel und Oheim 2024]. Die Eisenhomöostase wird daher primär über die Aufnahme im Darm, die Speicherung in Organen wie Leber, Milz und Knochenmark sowie die Mobilisierung aus den Speichern reguliert [Rolic et al. 2025]. Ungebundenes, freies Eisen kann aufgrund seines hohen Redoxpotenzials bei Eisenüberschuss zell- und gewebeschädigend wirken, was die Notwendigkeit einer präzisen Regulation unterstreicht [von Brackel und Oheim 2024].

Zudem ist eine adäquate Eisenverfügbarkeit auch für die Knochengesundheit von entscheidender Bedeutung. Der Knochenumbau ist ein lebenslanger, dynamischer Prozess, bei dem Aufbau (Formation) und Abbau (Resorption) kontinuierlich auf Belastungen, Verletzungen und physiologische Anforderungen reagieren. Orchestriert durch Osteozyten bauen Osteoblasten die Knochenmatrix auf, während Osteoklasten den Knochen abbauen [Choi et al. 2024]. Studien zeigen, dass sowohl erhöhte als auch erniedrigte Hämoglobinwerte mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen einhergehen, im Vergleich zu normalen Serumhämoglobinwerten

[Looker 2014]. Darüber hinaus kann eine systemische Eisenüberladung die Knochenresorption begünstigen und damit ebenfalls die Knochenmasse und -qualität beeinträchtigen [von Brackel und Oheim 2024].

Der mineralisierte Knochen besteht überwiegend aus Hydroxylapatit, der im Wesentlichen aus Calcium und Phosphat aufgebaut ist. Beide Mineralstoffe sind daher essenziell für die Bildung und Erhaltung einer stabilen Knochenmatrix. Gleichzeitig fungiert der Knochen als wichtiges Reservoir für Calcium und Phosphat: Bei Mangelzuständen können diese Mineralien durch Knochenresorption freigesetzt werden, um den systemischen Bedarf zu decken. Phosphat ist darüber hinaus nicht nur für die Mineralisierung der Knochenmatrix von Bedeutung, sondern auch für zahlreiche zelluläre Stoffwechselprozesse unverzichtbar [Bergwitz, Jüppner 2010, Bonjour 2011, Office of the Surgeon 2004]. Ein gestörter Mineralstoffwechsel von Eisen und Phosphat – durch Mangel, Überladung oder therapeutische Eingriffe – kann die Knochenhomöostase erheblich beeinflussen [Balogh et al. 2018, von Brackel und Oheim 2024]. Sowohl angeborene als auch erworbene Stoffwechselstörungen können die Homöostase bestimmter Mineralstoffe oder Spurenelemente im Körper deutlich beeinträchtigen. So kann es nach intravenösen Eisensubstitutionen bei Eisenmangel zu einer Hypophosphatämie mit nachfolgender Osteomalazie (Knochenerweichung) kommen [von Brackel und Oheim 2024].

Ziel dieser CME-Fortbildung ist es, einen fundierten Überblick über das komplexe Zusammenspiel von Eisen- und Phosphatstoffwechsel mit der Knochengesundheit zu geben. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den

Auswirkungen der therapeutischen Eisenregulation, wie sie etwa bei der Behandlung von Eisenmangelzuständen auftreten können, und den damit verbundenen Konsequenzen für die Knochenqualität und das Frakturrisiko.

2 KNOCHENSTOFFWECHSEL UND EISEN- SOWIE PHOSPHATHAUSHALT

2.1 EISENAUFNAHME, -TRANSPORT UND -REGULATION

Die Aufnahme und Speicherung von Eisen im Körper unterliegt einer strengen Kontrolle, da Eisen für zahlreiche zelluläre Prozesse essenziell ist, Überschüsse jedoch zellschädigend wirken können. Eisen gelangt über die Nahrung in zwei Hauptformen in den Körper: Hämeisen aus tierischen Lebensmitteln wird effizient sowie pH-unabhängig aufgenommen und in den Enterozyten des Darms durch das Enzym Hämoxygenase 1 (HO-1) zu zweiwertigem Eisen (Fe^{2+}) umgewandelt und freigesetzt. Es ist weitgehend unempfindlich gegenüber Hemmstoffen wie Phytaten oder Polyphenolen. Nicht-Hämeisen aus pflanzlichen Quellen wird deutlich schlechter resorbiert und ist empfindlich gegenüber solchen Inhibitoren. Im Darmlumen liegt Eisen meist als Fe^{3+} vor und muss zur Zellaufnahme zunächst zu Fe^{2+} reduziert werden, ein Prozess, der durch Magensäure und Ferrireduktasen unterstützt wird. Die Aufnahme in die Zellen erfolgt über den *Divalent Metal Transporter 1* (DMT1) im Duodenum und proximalen Jejunum [Abbaspour et al. 2014, Malik et al. 2025].

Auf der basolateralen Seite der Enterozyten wird Eisen über Ferroportin ins Blut exportiert. Bevor das Eisen im Blut an das Transportprotein Transferrin gebunden werden kann, wird Fe^{2+} durch die Enzyme Hephästin und Ceruloplasmin wieder zu Fe^{3+} oxidiert. Das zentrale Hormon Hephcidin steuert den Eisenexport über Ferroportin ins Blut. Es reguliert die physiologische Eisenerfreisetzung: Hohe Hephcidinspiegel reduzieren durch die Hemmung von Ferroportin vorübergehend den Eisentransport, während niedrige Spiegel die Freisetzung von Eisen erhöhen – ein Mechanismus, der eine enge Kontrolle des Bluteisens ermöglicht. Pathologisch

werden diese Mechanismen relevant, wenn die Hephcidinspiegel dauerhaft verändert sind. Chronisch erhöhte Hephcidinspiegel, wie bei entzündlichen oder chronischen Erkrankungen, können zu Eisenmangelanämie führen. Dauerhaft niedrige Hephcidinspiegel, häufig genetisch bedingt, können eine unkontrollierte Eisenerfreisetzung begünstigen und so zur Eisenüberladung führen, wie sie etwa bei hereditärer Hämochromatose charakteristisch ist. Im Plasma gelangt das Transferrin-gebundene Eisen über den Transferrinrezeptor 1 (TfR1) in die Zielzellen, die Eisen für ihre Funktionen benötigen. Dazu gehören z. B. die Erythroblasten im Knochenmark, Hepatozyten in der Leber oder Muskelzellen. Dort wird das Eisen für die Synthese von Häm und Eisen-Schwefel-Clustern genutzt, die entscheidend für Elektronentransfer, Sauerstofftransport und Energiegewinnung sind. Der Transferrin-gebundene Eisenpool umfasst zwar nur etwa 3 mg des Gesamteisens, wird jedoch mehr als zehnmals täglich umgesetzt, vor allem beim Prozess der Blutbildung – der Erythropoese. Den Großteil des Eisenbedarfs deckt der Körper letztlich über das Recycling alter Erythrozyten durch Makrophagen [Abbaspour et al. 2014, Malik et al. 2025].

Die Speicherung des Eisens erfolgt überwiegend in Form von Ferritin (löslich) und Hämosiderin (langsamer verfügbar) in Leber, Milz und Knochenmark. Das Serum-Ferritin dient dabei als klinisch relevanter Marker für die Gesamtkörpereisenspeicher. Da Eisen im Körper nicht aktiv ausgeschieden wird, erfolgt die Regulation des Eisenhaushalts primär über die Aufnahme und den kontrollierten Export aus den Zellen, um sowohl Mangel als auch Überladung zu vermeiden (**Abbildung 1**) [Abbaspour et al. 2014, Malik et al. 2025].

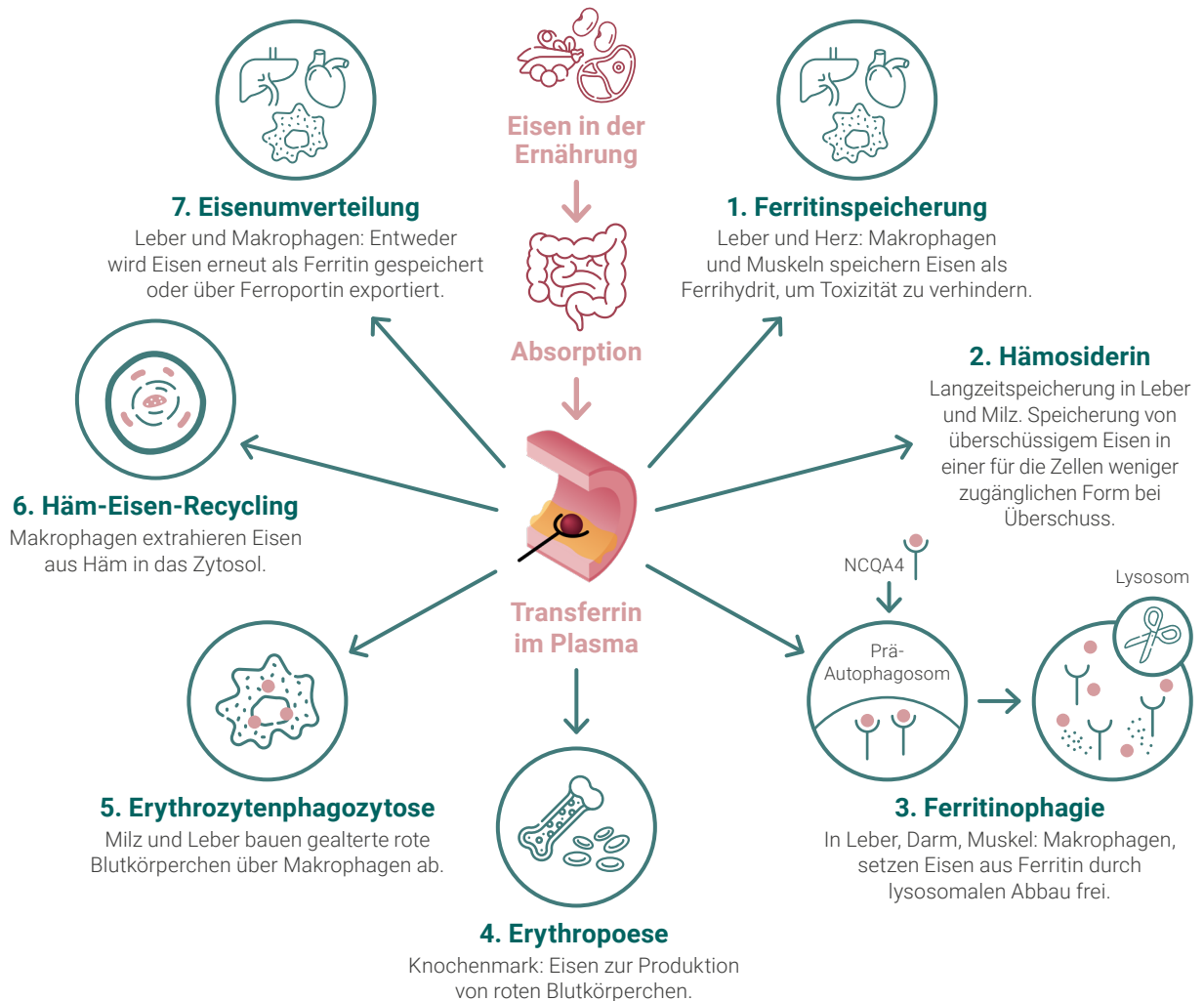


Abbildung 1: Übersicht der Aufnahme, des Transports und der Speicherung des Eisens im menschlichen Organismus; modifiziert nach [Malik et al. 2025]. **NCQA4** Non-Complexed Transferrin Conformation A4

2.2 REGULATION DES KNOCHENSTOFFWECHSELS

Der Knochen ist ein metabolisch aktives Gewebe, das einem ständigen Umbau unterliegt. Dieser Prozess ist nicht nur entscheidend für die Erhaltung der Knochengesundheit und die Homöostase von Calcium und Phosphat, sondern ermöglicht auch die Anpassung des Skeletts an veränderte mechanische Belastungen. Beim Knochenumbau erfolgt der Abbau des alten Knochengewebes durch die Osteoklasten, während Osteoblasten für die Bildung von neuem Gewebe zuständig sind (**Abbildung 2**). Abbau und Neubildung werden durch die Osteozyten orchestriert und sind eng aufeinander abgestimmt, um die Struktur und Stabilität des Skeletts zu sichern. Dieser fein regulierte

Prozess wird sowohl durch systemische Faktoren wie Parathormon (PTH), Wachstums- und Geschlechtshormone, Glukokortikoide, Prostaglandine, Calcitriol, Calcitonin und *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP) als auch durch lokale Regulatoren wie Zytokine und Wachstumsfaktoren gesteuert [Barik, Crane 2025, Ledesma-Colunga et al. 2021, Wang et al. 2022].

Osteoklasten sind multinukleäre Zellen, die aus hämatopoetischen Vorläufern der Monozyten/Makrophagen-Linie entstehen. Während der Osteoklastogenese differenzieren sich Vorläufer zu mononukleären Prä-Osteoklasten, die zu reifen Osteoklasten verschmelzen. Diese Zellen resorbieren Knochen, indem sie die mineralisierte Matrix in saurem Milieu, das sie mithilfe von Protonenpumpen erzeugen, und proteolytischen

Enzymen abbauen, und unterliegen nach einigen Tagen dem programmierten Zelltod. Die Differenzierung wird vor allem durch den *Receptor Activator of NF-κB* (RANK) und Ligand-Signalweg und den Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (M-CSF) reguliert. Eine übermäßige Osteoklastenaktivität wird durch Osteoprotegerin (OPG) gehemmt, das als löslicher „Decoy“-Rezeptor RANKL bindet. Das Verhältnis von RANKL zu OPG ist ein zentraler Regulator der Knochenresorption und somit entscheidend für den Erhalt der Skelettintegrität [Balogh et al. 2018, Choi et al. 2024, Kostenuik 2005].

Osteoblasten sind für die Knochenneubildung verantwortlich und entstehen aus mesenchymalen Stammzellen. Diese wandern an Orte aktiver Knochenresorption, wo sie sich vermehren und zu funktionsfähigen Osteoblasten differenzieren. Die Migration wird durch während der Resorption freigesetzte Wachstumsfaktoren wie *Tissue Growth Factor β1* (TGF-β1), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), BMP2 und BMP4 sowie durch das von aktivierten Osteoklasten gebildete Sphingosin-1-Phosphat gesteuert. Dadurch bleibt die Kopplung von Knochenabbau und Knochenneubildung gewährleistet [Ledesma-Colunga et al. 2021, Tang et al. 2009]. Während der Knochenbildung produzieren Osteoblasten zudem die knochenspezifische alkalische Phosphatase (*Bone-ALP/Ostase*), ein membrangebundenes Enzym, das für die Mineralisation von zentraler Bedeutung ist [Obermayer-Pietsch, Schwetz 2016, Vimalraj 2020] und als Marker für erhöhte Knochenneubildung zur Diagnose verschiedener Knochenkrankungen genutzt wird.

Ein Teil der Osteoblasten differenziert weiter zu reifen **Osteozyten**, welche in die mineralisierte Knochenmatrix eingebettet sind und die häufigsten Zelltypen im Knochengewebe darstellen. Sie wirken als zentrale Regulatoren des Knochenumbaus, indem sie auf hormonelle und mechanische Reize reagieren und so die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten steuern.

Als mechanosensitive Zellen nehmen sie Belastungsveränderungen wahr und regulieren über die Ausschüttung von Sclerostin, OPG und Dickkopf-1 (DKK1) die Knochenneubildung. So führt mechanische Belastung zu einer reduzierten Sclerostin-Expression und aktiviert über den Wnt-Signalweg die osteoblastäre Knochenbildung [Choi et al. 2024].

Etwa 90 % des Knochenproteins bestehen aus **Typ-I-Kollagen**, dem Hauptbestandteil der organischen Knochenmatrix. Bei der Kollagenbildung spielt Eisen eine wichtige Rolle. Dabei wird zunächst Prokollagen gebildet, das überwiegend aus den Aminosäuren Glycin und Prolin besteht. Anschließend werden Prolin und Lysin hydroxyliert – ein entscheidender Schritt für die Glykosylierung und die Ausbildung der stabilen Triple-Helix-Struktur, bei der sich drei Polypeptidketten schraubenförmig umeinanderwinden. Diese Dreifachhelix verleiht dem Kollagen seine hohe Zugfestigkeit und Stabilität. Die Hydroxylierungsreaktionen erfordern α-Ketoglutarat, molekularen Sauerstoff, Fe²⁺ und Ascorbat, das Fe³⁺ zu Fe²⁺ reduziert. Katalysiert werden sie durch die Enzyme Prolyl-4-Hydroxylase und Lysyl-Hydroxylase [Toxqui, Vaquero 2015].

Eisen beeinflusst den Knochenstoffwechsel dabei auch indirekt, weil es die Aktivierung von Vitamin D unterstützt. Für die Aktivierung von Vitamin D sind Cytochrom-P450-(CYP-)Enzyme nötig, die zur Familie der Häm-abhängigen Monooxygenasen gehören [Toxqui, Vaquero 2015]. Zunächst wird Vitamin D in der Leber durch die CYP2R1-Hydroxylase zu 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) umgewandelt. In der Niere erfolgt dann die zweite Hydroxylierung durch CYP27B1, wodurch die biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) entsteht. Diese aktive Form bindet am Vitamin-D-Rezeptor und reguliert den Calcium- und Phosphatstoffwechsel. So fördert Calcitriol die Aufnahme von Calcium und Phosphat im Darm, die Rückresorption von Calcium und Phosphat in der Niere sowie die Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen.

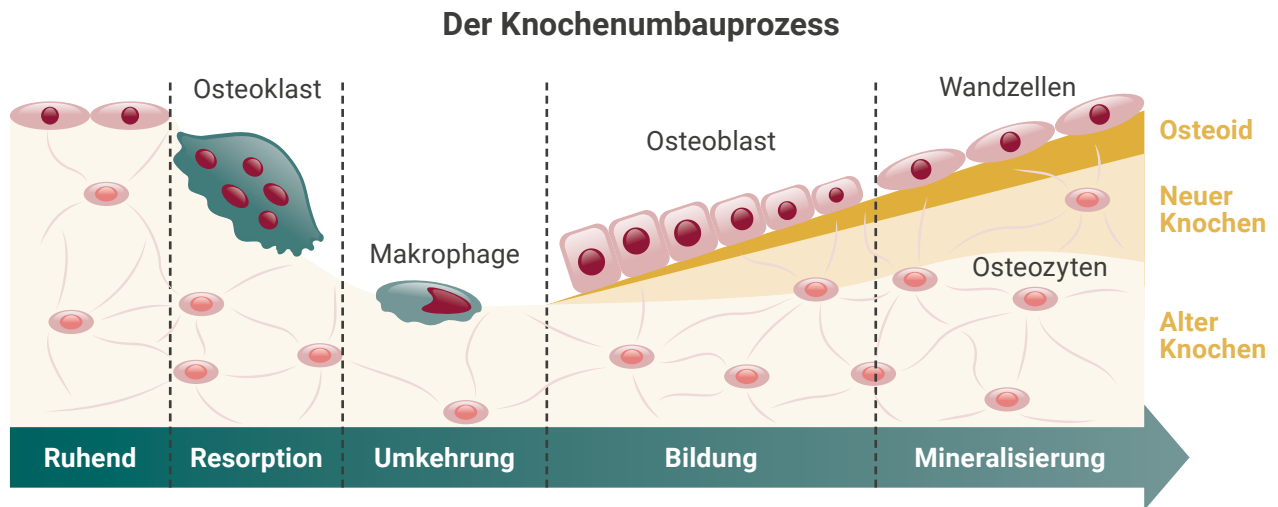


Abbildung 2: Zusammenspiel von Osteoblasten und Osteoklasten beim Knochenumbau; modifiziert nach [Lisowska et al. 2018].

2.3 REGULATION DES PHOSPHATHAUSHALTS

Phosphat ist für die Energiebereitstellung, den Aufbau von Nukleinsäuren, Zellmembranen, das Skelett und viele weitere lebenswichtige Prozesse unabdingbar. Da der Körper kein eigenes Phosphat produzieren kann, ist er auf die tägliche Aufnahme von Phosphat über die Nahrung angewiesen. Im Darm wird Phosphat entweder aktiv durch die Zellen oder passiv zwischen den Zellen aufgenommen und für den Körper verfügbar gemacht [Torres, De Brauwere 2011]. Die Konzentration von Phosphat im Serum wird wesentlich durch das Zusammenspiel von aktivem Vitamin D (Calcitriol), Parathormon (PTH) und dem intakten *Fibroblast Growth Factor 23* (iFGF23) reguliert. Über die Nahrung aufgenommenes Phosphat wird größtenteils im Knochen gespeichert und über die Nieren ausgeschieden. Nach der Aufnahme im Darm gelangt es in den Extrazellulärraum, insbesondere ins Blutplasma. Dort wird die Phosphatkonzentration von der Nebenschilddrüse (PTH), den Knochen (FGF23) und der Niere kontrolliert.

Die Nebenschilddrüsen setzen PTH frei, das in den Nieren die Phosphatausscheidung steigert und gleichzeitig die Produktion von Calcitriol fördert. Sinkt der Phosphat- oder Calcitriolspiegel, wird die PTH-Produktion gehemmt, wohingegen ein hoher Phosphatspiegel die PTH-Sekretion stimuliert. Im Knochen regt PTH die Freisetzung von iFGF23 an und erhöht durch gesteigerte Knochenumbauvorgänge die Phosphatfreisetzung. Gleichzeitig reduziert iFGF23 wiederum die PTH-Produktion. In den Nieren fördert iFGF23 die Ausscheidung von Phosphat über den Urin durch Reduktion der Natrium-Phosphat-Kotransporter (NaPi2a/c) im proximalen Nierentubulus und hemmt die Bildung von Calcitriol, wodurch der Serumspiegel von Phosphat gesenkt wird. Parallel regt Calcitriol die iFGF23-Produktion im Knochen an, wodurch ein weiterer Regulationsmechanismus entsteht. Diese drei eng miteinander verbundenen Rückkopplungsschleifen sorgen dafür, dass sowohl die intestinale Aufnahme als auch die Plasmaspiegel von Phosphat stabil gehalten werden (**Abbildung 3**) [Bergwitz, Jüppner 2010, Torres, De Brauwere 2011, von Brackel und Oheim 2024].

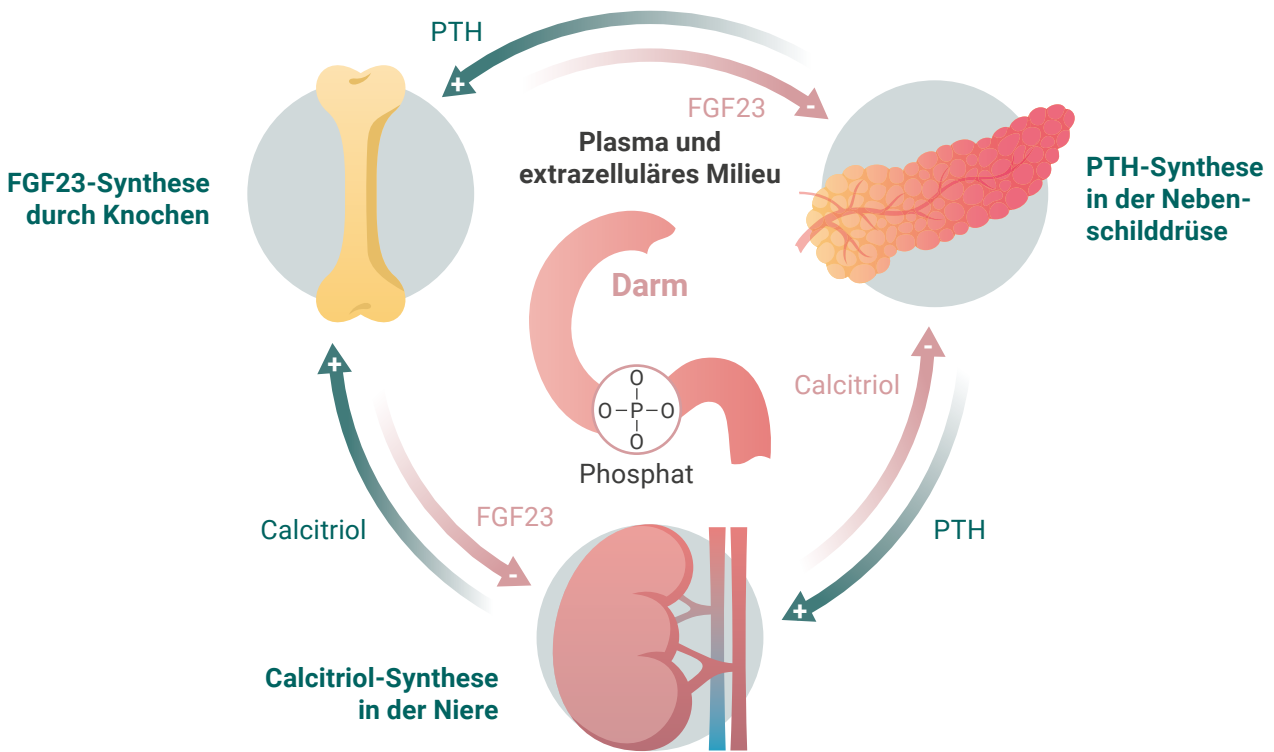


Abbildung 3: Regulation des Phosphathaushalts; modifiziert nach [Torres, De Brauwere 2011].
FGF23 Fibroblast Growth Factor 23. **PTH** Parathormon.

3 PATHOPHYSIOLOGIEN DES EISENHAUSHALTS

Der Knochenstoffwechsel und der Eisenhaushalt stehen in einem feinen Gleichgewicht: Sowohl eine zu hohe Eisenaufnahme, die den Bedarf übersteigt, als auch eine zu geringe Eisenversorgung, bei der der Bedarf die Aufnahme übertrifft, können zu einer Störung des Knochenstoffwechsels führen. Nur wenn Aufnahme und Bedarf im Gleichgewicht sind, bleibt die Knochen-dichte und -struktur erhalten (**Abbildung 4A**) [Balogh et al. 2018, Ledesma-Colunga et al. 2021].

3.1 EISENÜBERLADUNG

Eine Eisenüberladung bezeichnet einen Zustand, bei dem der Körper mehr Eisen speichert, als er sicher verwerten oder ausscheiden kann, sodass sich überschüssiges Eisen in Organen ansammelt und potenziell schädlich wirken kann. Eisenüberladung wird meist über die Transferrinsättigung definiert, Werte > 45 %

gelten als erhöht [Gattermann et al. 2021, Onkopedia 2026]. Mögliche Ursachen einer Eisenüberladung sind die hereditäre Hämochromatose sowie verschiedene Hämoglobinopathien. Bei der primären Form der Hämochromatose handelt es sich um eine erbliche Erkrankung, die unter anderem durch pathogene Varianten im Hepcidin-(*HAMP*-) oder Ferroportin-(*SLC11A3*-)Gen verursacht wird. Dies führt zu einer gesteigerten intestinalen Eisenaufnahme und einer daraus resultierenden Eisenüberladung des Gewebes [Balogh et al. 2018 und von Brackel, Oheim 2024]. Eine Eisenüberladung kann auch im Rahmen von Hämoglobinopathien wie der Thalas-sämie major oder Sichelzellanämie auftreten. Dabei entstehen infolge wiederholter Bluttransfusionen und mangels effektiver Ausscheidungsmechanismen für überschüssiges Eisen sekundäre Hämochromatosen [von Brackel und Oheim 2024]. Da Hepcidin in der Leber gebildet wird, sind auch chronische Lebererkrankungen wie nichtalkoholische Fettlebererkrankung, alkoholische

Lebererkrankung oder Hepatitis-C-Infektionen häufig mit einer Eisenüberladung verbunden. Auch in der Postmenopause können erhöhte Eisenwerte auftreten [Balogh et al. 2018, Batts 2007, Cheng et al. 2017].

Eine Eisenüberladung kann maßgeblichen Einfluss auf die Struktur und auf die Funktion des Knochens nehmen. Die Reduktion der Knochenqualität bei Eisenüberladung wird primär durch Osteoklasten vermittelt. Ein Überschuss an Eisen beschleunigt die Osteoklastogenese und steigert die knochenresorbierende Aktivität reifer Osteoklasten. Die Eisenüberladung fördert dabei insbesondere die RANKL-induzierte Differenzierung von Osteoklasten (**Abbildung 4B**). Darüber hinaus führt der Eisenüberschuss zu einer beschleunigten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) – die eine Eisen-vermittelte Förderung der Osteoklastogenese noch weiter verstärkt. Die vermehrte Differenzierung der Osteoklasten geht zudem mit Veränderungen der zellulären Eisenhomöostase einher, die eine erhöhte Eisenaufnahme und -verwertung sowie eine verminderte Eisensfreisetzung innerhalb der Osteoklasten begünstigen. Als Konsequenz kommt es zu einer verringerten Knochenmasse und einer reduzierten Knochenqualität [Balogh et al. 2018, Jeney 2017].

Außerdem zeigen Osteoblasten unter Eisenüberladung eine eingeschränkte Differenzierung. Ein erhöhter Eisengehalt führt dabei zu einer Herunterregulation von Runx2, wodurch die osteoblastäre Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen (MSC) gehemmt wird. Osteoblasten reagieren auf Eisenüberladung unter anderem mit einer Herunterregulation des Transferrin-Rezeptors und einer Hochregulation von Ferritin, wodurch der osteoblastäre Phänotyp zusätzlich unterdrückt wird. Darüber hinaus verlieren eisenbeladene Osteoblasten ihre Fähigkeit zur Knochenmineralisierung und zeigen eine reduzierte Expression osteoblastenspezifischer Marker wie Osteocalcin (OCN) und alkalischer Phosphatase (ALP), wodurch die Bildung und Mineralisierung der extrazellulären Matrix gestört wird (**Abbildung 4C**) [Jeney 2017].

Patient:innen mit chronischer Eisenüberladung leiden daher häufig an einer verminderten Knochendichte im Sinne einer Osteoporose oder Osteopenie sowie an erhöhten Frakturraten. Die Eisenüberladung endokriner Organe kann zusätzlich zu sekundären Endokrinopathien wie Hypogonadismus führen, was den Knochenverlust zusätzlich verstärkt [Balogh et al. 2018, von Brackel und Oheim 2024].

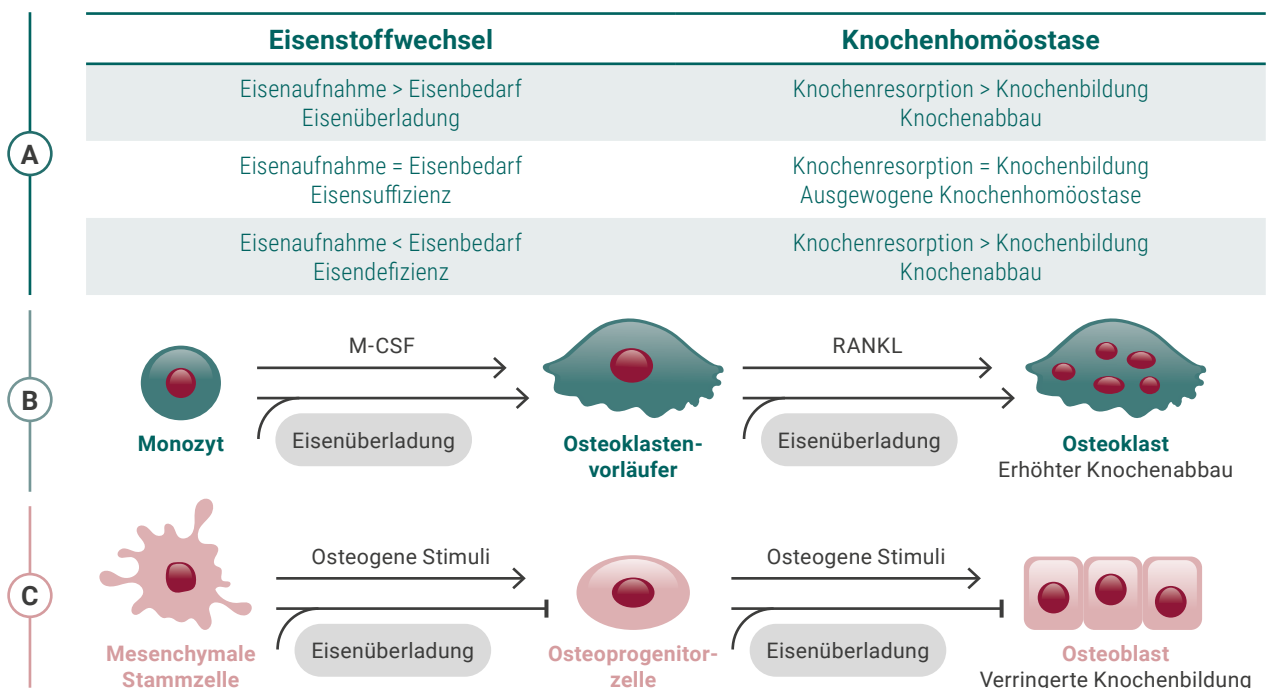


Abbildung 4: Zusammenspiel des Eisenstoffwechsels und der Knochenhomöostase; modifiziert nach [Balogh et al. 2018].
M-CSF Macrophage Colony-Stimulating Factor. **RANKL** Receptor Activator of NF-κB Ligand.

3.2 EISENMANGEL

Ein absoluter Eisenmangel wird durch Ferritinwerte < 30 ng/ml oder eine Transferrinsättigung von < 20 % definiert. Liegt zusätzlich der Hämoglobinwert (Hb) unter dem Referenzbereich (< 12 g/dl bei Frauen bzw. < 13 g/dl bei Männern), wird von einer Eisenmangelanämie gesprochen [Auerbach et al. 2025]. Ein Eisenmangel kann durch erhöhten Blutverlust, verminderte Eisenaufnahme oder chronische Entzündungsprozesse hervorgerufen werden. Zu den häufigsten Ursachen von Blutverlust zählen u. a. Menstruation, Schwangerschaft und Entbindung, gastrointestinale Blutungen infolge von Ulkuserkrankungen, Gastritis oder Tumoren sowie die dauerhafte Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Acetylsalicylsäure. Auch entzündliche Darmerkrankungen, regelmäßige Blutspenden, intensiver Leistungssport oder seltenere Ursachen wie parasitäre Infektionen können zu Blutverlusten führen [Auerbach et al. 2025].

Eine reduzierte Eisenresorption findet sich z. B. bei *Helicobacter-pylori*-Infektionen, atrophischer oder autoimmuner Gastritis, Zöliakie, entzündlichen Darmerkrankungen oder nach bariatrischen Eingriffen. Zudem kann eine Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren die Eisenaufnahme reduzieren [Auerbach et al. 2025]. Bei chronischen Entzündungen – etwa im Rahmen von Tumorerkrankungen, chronischer Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz – wird die Eisenfreisetzung aus den Speichern durch Hepcidin gehemmt, sodass ein funktioneller Eisenmangel entsteht, obwohl die Eisenvorräte ausreichend gefüllt sein können [Auerbach et al. 2025, Jung 2025].

Eisenmangel kann den Knochenstoffwechsel auf mehreren Wegen beeinträchtigen. Zum einen ist Eisen ein essenzieller Kofaktor für die Hydroxylierung von Prolyl- und Lysylresten im Prokollagen, was für die Kollagensynthese und die Knochenmatrix entscheidend ist. Als Konsequenz kann die mechanische Stabilität der Knochenmatrix reduziert sein.

Zum anderen ist Eisen an der Vitamin-D-Metabolisierung über Cytochrom P450 beteiligt, was u. a. durch die ausreichende Bereitstellung von Calcium und Phosphat die Knochenbildung unterstützt. Bei Eisenmangel ist die Aktivierung von Vitamin D reduziert, was zu reduzierter Bildung von Hydroxylapatit aus Calcium und Phosphat führt und somit die Knochenmasse und -festigkeit verringert.

Zudem kann Eisenmangel zu Hypoxie führen, da die Sauerstoffversorgung des Gewebes reduziert ist. Hypoxie beeinflusst Osteoblasten über *Hypoxia Inducible Factor 1α* (HIF-1α); kurzfristig kann dies adaptive Reaktionen fördern, langfristig wird die osteoblastäre Funktion jedoch oft gehemmt. Über HIF-1α werden unter anderem Erythropoetin, PDGF und Transferrin reguliert, wobei Erythropoetin direkt oder indirekt die Knochenresorption fördern kann.

Darüber hinaus kann eine metabolische oder lokale Azidose, die ebenfalls durch Hypoxie entstehen kann, die Osteoklastenaktivität steigern. Gleichzeitig verändern Osteoblasten unter diesen Bedingungen ihren Phänotyp: Sie reduzieren ihre knochenaufbauenden Funktionen und können durch veränderte Signalauslösung indirekt den Knochenabbau unterstützen. Da die Knochenbildung langsamer verläuft als die Knochenresorption, kann eine anhaltende Eisenmangel-Situation zu Knochenverlust und erhöhtem Osteoporoserisiko führen [Toxqui, Vaquero 2015, von Brackel und Oheim 2024].

Klinisch zeigen sich bei Patient:innen mit Eisenmangelanämie typische Anämie-Symptome wie Müdigkeit, blasse Haut, Kurzatmigkeit, allgemeine Schwäche und gegebenenfalls ein unregelmäßiger Puls. Zusätzlich können weitere Zeichen eines Eisenmangels auftreten, wozu brüchige Nägel, dünnes Haar und gelegentlich ein *Restless-Legs-Syndrom* zählt [von Brackel und Oheim 2024].

4 THERAPIE BEI EISENSTOFFWECHSELSTÖRUNG

4.1 THERAPIE DER EISENÜBERLADUNG UND DES EISENMANGELS

Da eine Eisenüberladung zahlreiche Organe, einschließlich der Knochen, beeinträchtigen kann, ist eine gezielte Senkung des Eisenspiegels therapeutisch sinnvoll. Neben der klassischen Phlebotomie (Aderlass), bei der Blut entnommen wird, um Eisen zu reduzieren [Hsu et al. 2022], kommen insbesondere Eisenchelatoren wie Deferoxamin, Deferipron oder Deferasirox zum Einsatz. Diese Medikamente wirken, indem sie komplexe Verbindungen mit freiem oder zellgebundenem Eisen bilden, die anschließend über Urin oder Stuhl ausgeschieden werden. Durch diese Maßnahmen kann Knochenverlust reduziert und die Prävalenz von Osteoporose gesenkt werden [Balogh et al. 2018, Entezari et al. 2022].

Die Behandlung von Eisenmangel und Eisenmangelanämie zielt darauf ab, die Eisenreserven aufzufüllen und den Hämoglobinspiegel zu normalisieren, um Symptome wie Müdigkeit, verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und kognitive Einschränkungen zu verbessern. Bei milder Anämie oder intakter Darmaufnahme wird Eisen oral supplementiert, üblicherweise in Form von zweiwertigem Eisen (z. B. Sulfat, Gluconat, Fumarat). In bestimmten Fällen – wenn beispielsweise orale Präparate schlecht vertragen werden, eine schnelle Korrektur des Eisenspiegels erforderlich oder die orale Aufnahme gestört ist (z. B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Zöliakie, Gastritis) – kann eine intravenöse Eisensubstitution in Betracht gezogen werden. Diese ermöglicht ein rasches Auffüllen der Eisenspeicher und führt zu einem schnellen Anstieg von Ferritin und Hb. Dabei kommen Präparate wie beispielsweise Eisen-Sucrose, Eisen-Carboxymaltose oder Eisen-Derisomaltose zum Einsatz [Jimenez et al. 2015, von Brackel und Oheim 2024]. Die Präparate bestehen aus Nanopartikeln, bei denen Eisen(III)-oxid-hydroxid-Kerne von einer Hülle aus Kohlenhydraten umgeben sind. Nach der intravenösen Gabe werden diese Komplexe von Makrophagen aufgenommen und schrittweise abgebaut, wobei das Eisen langsam freigesetzt wird – hauptsächlich, um das Knochenmark mit dem benötigten Eisen für die Blutbildung zu versorgen [Schaefer et al. 2022].

4.2 KOMPLIKATIONEN DER INTRAVENÖSEN EISENSUBSTITUTION

In den vergangenen 30 Jahren ermöglichten Fortschritte in der pharmazeutischen Technologie die Entwicklung neuer Eisenpräparate, mit dem Ziel, die Verträglichkeit der Medikamente zu verbessern. Erste Präparate, wie Eisensaccharid und Hochmolekulares-Dextran-(HMWD-)Eisen zeigten Wirksamkeit, wurden jedoch vereinzelt mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung gebracht und wurden infolgedessen häufig nur bei Patient:innen empfohlen, für die eine orale Therapie nicht möglich war. Später zeigte sich, dass schwere und potenziell lebensbedrohliche Reaktionen fast ausschließlich auf HMWD-Eisen zurückzuführen waren, das seit Anfang der 90er-Jahre nicht mehr hergestellt wird [Girelli et al. 2018]. In den letzten zehn Jahren wurde die sogenannte dritte Generation der intravenösen Eisenpräparate eingeführt, zu der unter anderem Eisen-Carboxymaltose und Eisen-Derisomaltose zählen. Diese Präparate verfügen über eine besonders stabile Kohlenhydrathülle, die den Eisenkern umgibt, wodurch die Freisetzung von ungebundenem Eisen reduziert und das Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen deutlich gesenkt wird. Ein zentraler Vorteil besteht darin, dass die gesamte Dosis von 1 bis 1,5 g Eisen in nur ein bis zwei Infusionen verabreicht werden kann – im Gegensatz zu älteren Präparaten, die häufig sieben bis zehn Infusionen erforderten [Girelli et al. 2018].

Es werden jedoch immer wieder Fälle abfallender Serumphosphatspiegel nach intravenöser Eisengabe beschrieben. Grundsätzlich kann solch eine Hypophosphatämie bei allen modernen intravenösen Eisenpräparaten auftreten, dennoch wurden produktabhängig unterschiedliche Häufigkeiten beobachtet. So zeigte eine Metaanalyse mit 42 prospektiven klinischen Studien, dass Eisen-Carboxymaltose in etwa 47 % der Fälle zu einer Hypophosphatämie führte, während diese unter Eisen-Derisomaltose nur bei rund 4 % der Behandelten auftrat. Zudem verursachte Eisen-Carboxymaltose fallende Phosphatspiegel, und bei einem erheblichen

Anteil der Patient:innen hielt die Hypophosphatämie bis zu drei Monate an [Schaefer et al. 2021].

Eine Hypophosphatämie ist in den meisten Fällen asymptomatisch und selbstlimitierend [Strubbe et al. 2025] und bleibt daher häufig unbemerkt. Bei Risikopatient:innen kann sie allerdings deutlich ausgeprägter auftreten und klinische Relevanz erlangen. Zu den bekannten Risikofaktoren zählen unter anderem wiederholte intravenöse Eisengaben, niedrige Ausgangsphosphatwerte, Vitamin-D-Mangel, Hyperparathyreoidismus, Resorptionsstörungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder nach bariatrischen Operationen, die Einnahme bestimmter Medikamente wie Insulin oder Kortikosteroide sowie ein fortgeschrittenes Alter [Kassianides, Bhandari 2021, Schaefer et al. 2021]. Zusätzlich erhöhen Mangelernährung, Malabsorption, niedrige Ferritinwerte und schwere Eisenmangelanämie die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Manifestation der Hypophosphatämie kommt. Bleibt sie chronisch bestehen, kann sie bei Erwachsenen zu Osteomalazie, Muskelschwäche und langfristig zu Sarkopenie führen [Kassianides, Bhandari 2021].

Die durch Eisensubstitution bedingte Hypophosphatämie beruht auf einem komplexen metabolischen Mechanismus, der nach aktueller Forschungslage vor allem durch FGF23 vermittelt wird. Bei Eisenmangel ist die Transkription von FGF23 bereits erhöht. Gleichzeitig wird jedoch die Spaltung von FGF23 gesteigert, sodass

die Konzentration des biologisch aktiven iFGF23 im Blut weitgehend unverändert bleibt. Mit der intravenösen Gabe von Eisen wird diese Spaltung gehemmt, wodurch die Menge an aktivem iFGF23 ansteigt. Ein erhöhter iFGF23-Spiegel führt zu einer verminderten Rückresorption von Phosphat in den proximalen Nierentubuli und damit zu einer gesteigerten Phosphatausscheidung im Urin. Neben der Förderung der Phosphatausscheidung hemmt iFGF23 auch die Aktivierung von Vitamin D (Calcitriol) und steigert dessen Abbau. Dadurch sinkt der Calcitriolspiegel, was zu einem reduzierten Calciumspiegel und einem kompensatorischen Anstieg des PTH führt. Der Anstieg von PTH wirkt der Hypokalzämie entgegen, reduziert jedoch die Rückresorption von Phosphat in den Nieren weiter und verstärkt somit den renalen Phosphatverlust (**Abbildung 5**).

Diese biochemischen Veränderungen haben einen direkten Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und können letztlich eine Osteomalazie verursachen. Der Hauptmechanismus der durch Eisensubstitution bedingten Hypophosphatämie beruht somit auf der gesteigerten iFGF23-Aktivität und der daraus resultierenden erhöhten Phosphatausscheidung. Der Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zeigt sich kurzfristig in einer Reduktion von Knochenbildungsmarkern wie Prokollagen-Typ-1-N-terminales Propeptid (P1NP) und Carboxy-terminalen Kollagen-Crosslinks (CTX) [Schaefer et al. 2022, von Brackel und Oheim 2024]. In der Folge nimmt die Knochenfestigkeit ab und das Risiko für Frakturen steigt.

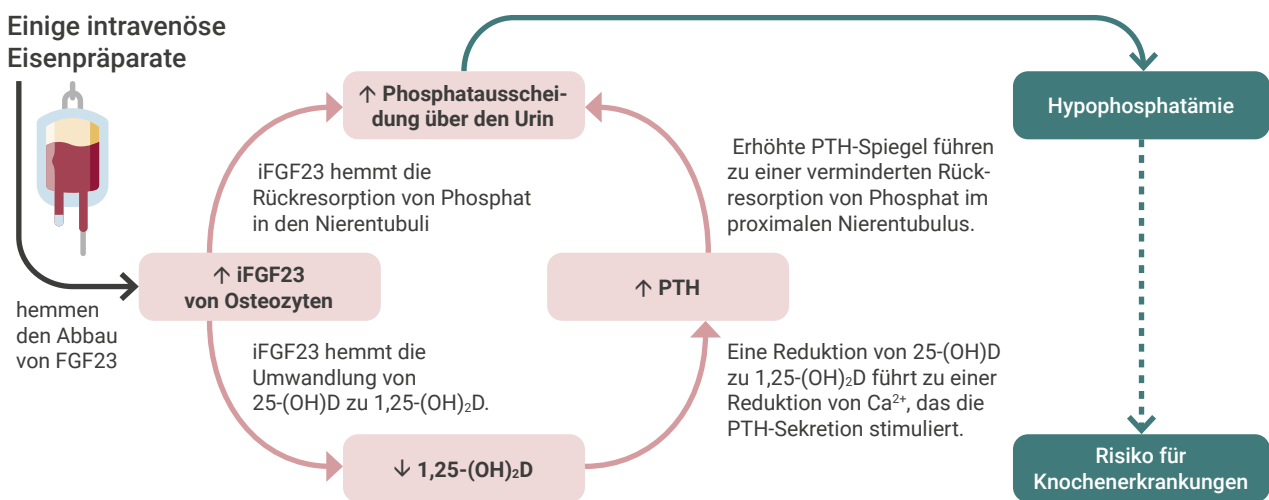


Abbildung 5: Mechanismus der Eisensubstitutions-induzierten Hypophosphatämie; modifiziert nach [Van Doren et al. 2024]. iFGF23 intakter *Fibroblast-Growth-Factor-23*. IV Intravenös. (OH)D Hydroxyvitamin D. PTH Parathormon.

4.3 KLINISCHES BILD DER HYPOPHOSPHATÄMIE

Aufgrund der potenziellen Konsequenzen für Patient:innen sind randomisierte kontrollierte Studien zu klinischen Auswirkungen einer durch intravenöse Eisensubstitution ausgelöste Hypophosphatämie, zum Beispiel auf die Knochengesundheit ethisch nicht vertretbar. Deshalb beruhen aktuelle Erkenntnisse zur klinischen Symptomatik vor allem auf retrospektiven Analysen und Fallberichten. Auch wenn diese Erhebungen mit einem Datenbias einhergehen können, tragen sie wesentlich zum Verständnis der Entstehung, des klinischen Bildes und der möglichen Auswirkungen der eisensubstitutionsinduzierten Hypophosphatämie bei.

So zeigen Fallberichte und retrospektive Analysen, dass eine klinisch relevante Hypophosphatämie häufig Symptome aufweist, die denen eines Eisenmangels ähneln und daher einer sorgfältigen Abgrenzung bedürfen (**Abbildung 6**). Zu den typischen Anzeichen zählen u. a. neurologische Symptome wie Fatigue und Asthenie, Knochenschmerzen und Osteomalazie, respiratorische Beschwerden sowie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Darüber hinaus können Pseudofrakturen und Muskelschwäche auftreten [Schaefer et al. 2021, Schaefer et al. 2022]. Typische Befunde sind leichte Hypokalzämie, ein normales bis leicht erniedrigtes 25(OH)-Vitamin D, (stark) reduziertes 1,25(OH)₂-Vitamin D, ein sekundärer Hyperparathyreoidismus sowie erhöhte Werte der Gesamt- und knochenspezifischen ALP [Schaefer et al. 2022].

In einer systematischen Übersichtsarbeit, die sich gezielt mit den skelettalen Auswirkungen wiederholter intravenöser Eiseninfusionen befasste, wurden 28 Fallberichte mit 30 Patient:innen analysiert. Diese erhielten Eisen-Carboxymaltose (n = 18), sacchariertes Eisenoxid (n = 8) und Eisen-Polymaltose (n = 3), wobei in fast allen Fällen mehr als fünf Infusionen verabreicht wurden. Die meisten der Patient:innen berichteten über Knochen- oder Muskelschmerzen und wiesen Frakturen oder Pseudofrakturen im Brustbereich, an der Hüfte oder den Gliedmaßen auf. Knochenszintigrafien zeigten lokal begrenzte Bereiche mit erhöhtem Knochenstoffwechsel, was auf Pseudofrakturen oder Osteomalazie hinweist. Laborchemisch zeigten die Patient:innen stark

erniedrigte Phosphatwerte (0,16 – 0,77 mmol/l) und – wenn es im Labor bestimmt wurde – erhöhte iFGF23-Spiegel, häufig in Kombination mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und erhöhter ALP [Vilaca et al. 2022]. In den ausgewerteten Fallstudien wurde Osteomalazie sowohl unter Eisen-Carboxymaltose als auch unter sacchariertem Eisenoxid und Eisen-Polymaltose berichtet, nicht jedoch unter anderen intravenösen Eisenpräparaten. Alle drei Präparate wurden bereits zuvor in randomisierten kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien mit einem erhöhten Risiko für Hypophosphatämie in Verbindung gebracht [Vilaca et al. 2022], sodass die Ergebnisse auf einen spezifischen Effekt dieser drei Eisenformulierungen hindeuten und keinen Arzneimittelklassen-Effekt darzustellen scheinen. Sacchariertes Eisenoxid und Eisen-Polymaltose sind dabei ausschließlich im asiatischen Raum zugelassen. Für die im deutschsprachigen Raum zugelassenen Präparate Eisen-Derisomaltose und Eisen-Sucrose wurden hingegen keine entsprechenden Fallberichte identifiziert, was auf Unterschiede im Sicherheitsprofil im Vergleich zu den anderen Präparaten hinweist.

In der klinischen Praxis sollte insbesondere bei Patient:innen mit den oben beschriebenen Symptomen wie anhaltender oder zunehmender Müdigkeit, Muskelschwäche oder Knochenschmerzen trotz Behandlung des Eisenmangels die Messung der Serumphosphatspiegel erfolgen. Zur Bestätigung eines renalen Phosphatverlustes sollten die tubuläre maximale Phosphat-Rückresorption (TmP) oder die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt werden. Bei niedriger TmP oder GFR sollte, je nach Symptomatik, ein erweitertes Laborpanel in Betracht gezogen werden, welches die Bestimmung des ionisierten Calciums, der totalen und knochenspezifischen ALP, des PTH sowie der aktiven und inaktiven Vitamin-D-Spiegel (25[OH]-Vitamin D und 1,25[OH]₂-Vitamin D) einschließt. Patient:innen mit auffälligen Laborkonstellationen und Knochenschmerzen sollten zusätzlich bildgebend untersucht werden. Die Ganzkörper-Knochenszintigrafie kommt infrage, um Stellen mit erhöhter Knochenaktivität zu erkennen, zum Beispiel in Rippen, Wirbelsäule, Becken oder Beinen. Bei lokal umschriebenen Beschwerden können Röntgen oder Magnetresonanztomografie zum Einsatz kommen, um Knochenveränderungen sichtbar zu machen [Schaefer et al. 2022, Vilaca et al. 2022].

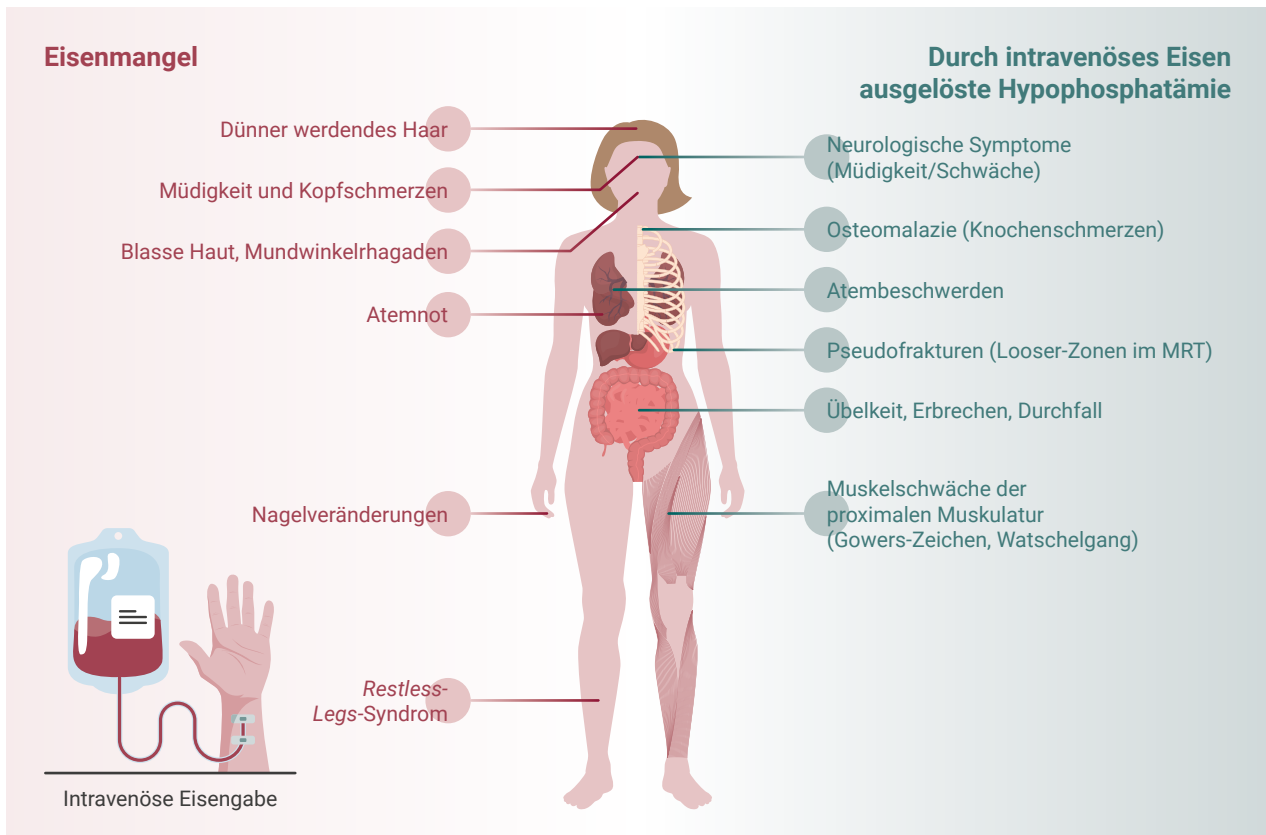


Abbildung 6: Symptome von Eisenmangel und Eisensubstitutions-induzierter Hypophosphatämie; modifiziert nach [Schaefer et al. 2022].

4.4 MANAGEMENT UND THERAPIE DER HYPOPHOSPHATÄMIE

Es gibt keinen standardisierten Behandlungsansatz für eine Eisensubstitutions-induzierte Hypophosphatämie. Bei milden, asymptomatischen Fällen wird eine Beobachtung inklusive der Überwachung der Phosphatwerte empfohlen. Ist eine Therapie erforderlich, etwa bei Frakturen oder moderater bis schwerer Hypophosphatämie (moderat: $\leq 0,6$ mmol/l; schwer: $\leq 0,3$ mmol/l), sollte die Eisensubstitution gestoppt oder ein alternatives intravenöses Eisenpräparat eingesetzt werden. Eine Behandlung der Osteomalazie und verzögerter Effekte der Eisensubstitution sollten sich auf die Minderung eines sekundären Hyperparathyreoidismus durch die temporäre Verabreichung von aktivem Vitamin D fokussieren, da orale und intravenöse Phosphatgaben nur geringes Ansprechen zeigen. Zu-

dem sollte eine Phosphatersatztherapie vermieden werden, da sie den PTH-Spiegel erhöhen und somit die renale Phosphatausscheidung verstärken kann [Van Doren et al. 2024, Vilaca et al. 2022]. In besonders schweren Fällen kann auch eine direkte Hemmung von FGF23 mittels des therapeutischen Antikörpers Burosumab in Erwägung gezogen werden (*Off-Label*). Bis zur Normalisierung der Hypophosphatämie sollten die Patient:innen engmaschiger kontrolliert werden [Schaefer et al. 2022].

Die Anwendung von bestimmten Eisensubstitutionen sollte insbesondere bei Patient:innen mit bestehender Knochenerkrankung oder erhöhtem Frakturrisiko sorgfältig geprüft werden, da klinische und biochemische Veränderungen noch Monate nach der letzten Infusion anhalten können [Schaefer et al. 2022].

5 FAZIT

Das korrekte Zusammenspiel des Eisen- und Phosphatstoffwechsels erfüllt eine entscheidende Rolle zur Aufrechterhaltung der Knochengesundheit, wobei sich sowohl zu niedrige als auch zu hohe Eisenspiegel negativ auswirken. Insbesondere wird deutlich, dass therapeutische Maßnahmen zur Eisensubstitution, wie sie routinemäßig bei der Behandlung von Eisenmangel eingesetzt werden, nicht nur die Eisenspeicher auffüllen, sondern auch weitreichende Effekte auf den Phosphat- und Knochenstoffwechsel haben können. Die Erhöhung des iFGF23-Spiegels nach intravenöser Eisensubstitution führt zu einer verstärkten renalen Phosphatausscheidung und einer verminderten Aktivierung von Vitamin D, was kurzfristig zu Hypophos-

phatämie und langfristig potenziell zu einer Beeinträchtigung der Knochenmineralisation (Osteomalazie) beitragen kann.

Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass neben der Korrektur des Eisenmangels auch die Beobachtung des Phosphatstoffwechsels und gegebenenfalls eine Anpassung der Therapie notwendig sein kann, insbesondere bei Risikopatient:innen oder wiederholten Eisengaben. Ein fundiertes Verständnis der physiologischen Zusammenhänge ermöglicht es Behandelnden, therapeutische Entscheidungen gezielt zu steuern, Risiken frühzeitig zu erkennen und die Knochengesundheit nachhaltig zu sichern.

6 LITERATUR

- Abbaspour N**, Hurrell R, Kelishadi R. *J Res Med Sci*. 2014;19(2):164-174.
- Auerbach M**, DeLoughery TG, Tirnauer JS. *Jama*. 2025;333(20):1813-1823.
- Balogh E**, Paragh G, Jeney V. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4).
- Barik SK**, Crane JL. *Curr Opin Pediatr*. 2025;37(4):390-397.
- Batts KP**. *Mod Pathol*. 2007;20 Suppl 1:S31-39.
- Bergwitz C**, Jüppner H. *Annu Rev Med*. 2010;61:91-104.
- Bonjour JP**. *J Am Coll Nutr*. 2011;30(5 Suppl 1):438s-448s.
- Cheng Q**, et al. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1345193.
- Choi IA**, et al. *npj Metab Health Dis*. 2024;2(1):12.
- Entezari S**, et al. *J Toxicol*. 2022;2022:4911205.
- Gattermann N**, et al. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(49):847-856.
- Girelli D**, et al. *Int J Hematol*. 2018;107(1):16-30.
- Hsu CC**, et al. *Hepatol Commun*. 2022;6(8):1842-1854.
- Jeney V**. *Front Pharmacol*. 2017;8:77.
- Jimenez K**, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(4):241-250.
- Jung HL**. *Clin Exp Pediatr*. 2025;68(2):138-140.
- Kassianides X**, Bhandari S. *Drugs Context*. 2021;10.
- Kostenuik PJ**. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(6):618-625.
- Ledesma-Colunga MG**, et al. *Semin Hematol*. 2021;58(3):188-200.
- Lisowska B**, Kosson D, Domaracka K. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1753-1758.
- Looker AC**. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2389-2398.
- Malik ZI**, et al. *Front Nutr*. 2025;12:1637316.
- Obermayer-Pietsch B**, Schwetz V. *Z Rheumatol* 2016;75:451-458.
- Office of the Surgeon G**. Reports of the Surgeon General. (Hrsg.), Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Office of the Surgeon General (US), Rockville (MD), 2004.
- Onkopedia**. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanemie/@guideline/html/index.html>. Stand: April 2025 (zuletzt aufgerufen: 20.02.2026).
- Rolic T**, et al. *Biol Trace Elem Res*. 2025;203(4):2216-2225.
- Schaefer B**, et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2256-2273.
- Schaefer B**, et al. *Bone*. 2022;154:116202.
- Strubbe M**, et al. *Rev Endocr Metab Disord*. 2025;26(1):125-135.
- Tang Y**, et al. *Nat Med*. 2009;15(7):757-765.
- Torres PA**, De Brauwere DP. *Kidney Int*. 2011;80(5):443-445.
- Toxqui L**, Vaquero MP. *Nutrients*. 2015;7(4):2324-2344.
- Van Doren L**, et al. *Am J Hematol*. 2024;99(7):1338-1348.
- Vilaca T**, et al. *J Bone Miner Res*. 2022;37(6):1188-1199.
- Vimalraj S**. *Gene*. 2020;754:144855.
- von Brackel FN**, Oheim R. *JBMR Plus*. 2024;8(8):ziae064.
- Wang L**, et al. *Bone Res*. 2022;10(1):16.



<https://cmemedipoint.de/transfusionsmedizin/eisen-knochengesundheit/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zur Rolle des Eisens im menschlichen Körper ist falsch?

- A) Eisen ist Bestandteil des Hämoglobins in den Erythrozyten.
- B) Überschüssiges Eisen wird über einen aktiven Mechanismus renal ausgeschieden.
- C) Die Speicherung des Eisens erfolgt in Organen wie Leber, Milz und Knochenmark.
- D) Ungebundenes, freies Eisen kann bei Eisenüberschuss zell- und gewebschädigend wirken.
- E) Die Eisenhomöostase unterliegt einer präzisen Regulation.

2. Welche Funktion hat das Hormon Heparin im Eisenstoffwechsel?

- A) Es reduziert Fe^{3+} zu Fe^{2+} , damit es von den Zellen aufgenommen werden kann.
- B) Es steigert die Expression des *Divalent Metal Transporter 1* (DMT1) im Kolon.
- C) Es reguliert über Ferroportin den Eisenexport ins Blut.
- D) Es bindet Eisen im Plasma und transportiert es zu Zielzellen.
- E) Es bewirkt die Speicherung von Eisen in Ferritin durch direkte Aktivierung der Ferritinexpression.

3. Welche Aussage zum Knochenstoffwechsel ist richtig?

- A) Der Knochen ist ein metabolisch inaktives Gewebe, das keinen kontinuierlichen Prozessen unterliegt.
- B) Osteoklasten sind mononukleäre Zellen, die aus lymphatischen Vorläufern der Monozyten/Makrophagen-Linie entstehen.

- C) Etwa 40 % des Knochenproteins bestehen aus Typ-I-Kollagen.
- D) Osteoblasten produzieren während der Knochenneubildung knochenspezifische alkalische Phosphatase (*Bone-ALP/Ostase*).
- E) Eisen beeinflusst den Knochenstoffwechsel auch indirekt, weil es die Inaktivierung von Vitamin D unterstützt.

4. Welche der genannten Beschwerden ist i. d. R. kein Symptom einer Eisenmangelanämie?

- A) Müdigkeit
- B) Blasse Haut
- C) Kurzatmigkeit
- D) Brüchige Nägel
- E) Diarrhö

5. Welcher der folgenden Punkte beschreibt keine Auswirkung der Eisenüberladung auf Knochen und Knochenstoffwechsel?

- A) Eisenüberladung steigert die Osteoklastenaktivität und beschleunigt die Knochenresorption.
- B) Eisenüberladung hemmt die Differenzierung von Osteoblasten und reduziert die Knochenmineralisierung.
- C) Eisenüberladung führt zu einer erhöhten Expression von Osteocalcin und Alkalischer Phosphatase in Osteoblasten.
- D) Eisenüberladung begünstigt die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), die die Osteoklastogenese weiter verstärken.
- E) Chronische Eisenüberladung kann zu verringerter Knochenmasse, Osteopenie oder Osteoporose und erhöhten Frakturraten führen.

6. Welche Aussage zur Therapie der Eisenüberladung und des Eisenmangels ist falsch?

- A) Die Therapie der Eisenüberladung umfasst u. a. die Phlebotomie.
- B) Eisenchelatoren wirken, indem sie komplexe Verbindungen mit freiem oder zellgebundenem Eisen bilden, die anschließend über Urin oder Stuhl ausgeschieden werden.
- C) Die Behandlung von Eisenmangel und Eisenmangelanämie zielt darauf ab, die Eisenreserven aufzufüllen und den Hämoglobinspiegel zu normalisieren.
- D) Ist ein sehr schnelles Anheben des Eisenspiegels erforderlich, wird Eisen oral supplementiert.
- E) Zur intravenösen Eisensubstitution kommen Präparate wie beispielsweise Eisen-Sucrose, Eisen-Carboxymaltose oder Eisen-Derisomaltose zum Einsatz.

7. Welche Aussage trifft auf die Wirkung von intravenösem Eisen im Vergleich zu oralen Eisenpräparaten zu?

- A) Bei intravenöser Eisengabe kann die gesamte Dosis von 1 – 1,5 g in 1 – 2 Infusionen verabreicht werden, während orale Präparate über mehrere Tage bis Wochen eingenommen werden müssen.
- B) Intravenöses Eisen kann bei manchen Präparaten zu einer erniedrigten Konzentration des intakten *Fibroblast Growth Factor 23* (iFGF23) führen, was eine renale Phosphatausscheidung und sekundäre Hypophosphatämie auslösen kann.
- C) Intravenöses Eisen hat im Vergleich zu oralen Präparaten keine Wirkung auf den Knochenstoffwechsel und die Phosphatregulation.
- D) Moderne intravenöse Eisenpräparate wie Eisen-Carboxymaltose oder Eisen-Derisomaltose haben stabile Kohlenhydrathüllen, die das Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen erhöhen.
- E) Orale Eisenpräparate sind besonders gut für Patient:innen geeignet, die aufgrund von Verträglichkeit, Malabsorption oder schwerer Anämie nur schwer eine ausreichende Eisensubstitution erreichen können.

8. Welcher der folgenden Faktoren stellt keinen Risikofaktor für das Auftreten einer ausgeprägten Hypophosphatämie dar?

- A) Hypoparathyreoidismus
- B) Wiederholte intravenöse Eisengaben
- C) Niedrige Ausgangsphosphatwerte
- D) Vitamin-D-Mangel
- E) Bariatrische Operationen

9. Welcher der folgenden Punkte trägt nicht entscheidend zur Diagnose einer hypophosphatämischen Osteomalazie mit sekundärem Hyperparathyreoidismus bei?

- A) Leichte Hypokalzämie
- B) Normale bis leicht erniedrigte 25(OH)-Vitamin-D-Spiegel
- C) (Stark) reduzierte 1,25(OH)₂-Vitamin-D-Spiegel
- D) Erhöhte Werte der Gesamt-Alkalischen Phosphatase (ALP)
- E) Erniedrigte Werte der knochenspezifischen ALP

10. Welche Aussage zu Management und Therapie einer durch intravenöse Eisensubstitutions-Therapie induzierten Hypophosphatämie ist falsch?

- A) Es gibt keinen standardisierten Behandlungsansatz für eine Eisensubstitutions-induzierte Hypophosphatämie.
- B) Bei milden, asymptomatischen Fällen wird eine Beobachtung inklusive der Überwachung der Phosphatwerte empfohlen.
- C) Ist eine Therapie erforderlich, sollte die Eisensubstitution gestoppt oder ein alternatives intravenöses Eisenpräparat eingesetzt werden.
- D) Der therapeutische Antikörper Burosumab kommt standardmäßig zur Behandlung einer schweren Hypophosphatämie zum Einsatz.
- E) Eine Phosphatersatztherapie sollte vermieden werden, da sie den PTH-Spiegel erhöhen und somit die renale Phosphatausscheidung verstärken kann.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. Ralf Oheim

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Lottestraße 59
22529 Hamburg

INTERESSENKONFLIKTE

Pierre Fabre, Sandoz Deutschland/Hexal AG

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Silke Jennrich & Christian Adler
KW MEDIPOINT GmbH, Köln

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Grünwald organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Pierre Fabre Pharma GmbH mit insgesamt 21.855 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter:innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede:r Gutachter:in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.