

Diplomarbeit

EISENMANGEL UND BLUTSPENDE
eine Literaturrecherche

eingereicht von

Martin Schröck

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und
Transfusionsmedizin**

unter der Anleitung von

Assoz.Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc.

und

Dr.ⁱⁿ med. univ. Camilla Drexler

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Köflach, am 16.03.2016

Schröck Martin eh.

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. habil. Schlenke Peter, bei Frau Assoz.Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc, bei Frau Dr.ⁱⁿ med. univ. Camilla Drexler, sowie bei Frau Dr.ⁱⁿ med. univ. Susanne Macher für die Möglichkeit bedanken, unter ihrer Leitung meine Diplomarbeit zu verfassen.

Besonderer Dank für die Unterstützung bei der Verfassung der Arbeit, sowie für das Korrekturlesen geht an Frau Assoz.Prof. Priv.-Doz.ⁱⁿ Karin Amrein und Frau Dr.ⁱⁿ Camilla Drexler.

Für die gelungene Zusammenarbeit an der „IronWoMan-Studie“ möchte ich meinen zwei Mitstudentinnen und Mitarbeiterinnen an der Studie Ines Lindenau und Cornelia Reinprecht, sowie der gesamten Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, insbesondere den Sekretärinnen (für das Heraussuchen der Spenderbögen), der Virologie und dem Apherese-Team danken.

Ich möchte mich bei meiner Familie insbesondere meinen Eltern Harald und Renate Schröck für die Ermöglichung des Studiums, sowie Onkel und Tante, Heinz und Hermine Scherr für die uneingeschränkte Unterstützung während des Studiums recht herzlich bedanken.

Auch bedanken möchte ich mich beim gesamten Unternehmen Taxi Birnstingl für den flexiblen und verständnisvollen Umgang im Rahmen meiner Beschäftigung.

Zusammenfassung

Einleitung:

Eisenmangel betrifft vor allem prämenopausale Frauen und zeigt sich mit unspezifischer Symptomatik, sodass die Diagnose der Erkrankung meist erst bei Auftreten einer Anämie gestellt wird. Besonders betroffen sind auch Personen, die in regelmäßigen Intervallen Blut oder Blutprodukte spenden. Um das Auftreten einer Anämie zu verhindern und einen gesunden Spenderpool zu erhalten, gibt es verschiedene Ansätze, um dem steigenden Bedarf von Blut und Blutprodukten gerecht zu werden.

Methoden:

Es wurde eine Literaturrecherche zum Thema Eisenmangel mit speziellem Fokus Blutspende via Pubmed, Google und Google-Scholar durchgeführt. Des Weiteren wurden mittels einer Online-Umfrage Daten zum Umgang mit dem Thema Eisenmangel unter steirischen Allgemeinmedizinerinnen/innen und Internisten/innen erhoben.

Ergebnisse:

Ein Eisenmangel durch Blutspenden ist häufig, wird jedoch derzeit - u.a. aus Kostengründen - nur selten routinemäßig gesucht. Auch die befragten Ärzte/innen dachten nur ausnahmsweise an Blutspenden als ätiologischen Faktor für die Entwicklung eines Eisenmangels. Eine sinnvoll eingesetzte Testung auf Eisenspeicherparameter wie Ferritin kann einen Eisenmangel diagnostizieren und diese Spender/innen einer oralen oder intravenösen Substitution zur Wiederauffüllung der Eisenspeicher und damit der rascheren Wiedererlangung der Spendefähigkeit zuführen.

Diskussion:

Ein Eisenmangel ist bei regelmäßiger Blutspende nicht selten. Eine routinemäßige Ferritinbestimmung sowie eine Eisensubstitutionstherapie bei Eisenmangel könnte den Erhalt einer gesunden und spendewilligen Population gewährleisten und somit die Verfügbarkeit von Blutprodukten verbessern und gleichzeitig die Abweisung aufgrund einer Anämie reduzieren.

Abstract

Introduction:

Iron deficiency particularly affects premenopausal women and shows up with nonspecific symptoms. A diagnosis of the disease is usually made only when anemia occurs.

Particularly affected are also recurring blood donors. There are different approaches to meet the increasing demand of blood and blood products to prevent the occurrence of anemia and to maintain a healthy donor pool.

Methods:

A research on the subject of iron deficiency with a special focus on blood donation was conducted via Pubmed, Google and Google-Scholar. Furthermore a survey on the handling of iron deficiency among blood donors was sent out to general practitioners and internists in Styria.

Results:

Iron deficiency is often triggered by blood donation but there is still no routine screening due to financial reasons. Even the surveyed doctors thought only exceptionally to donate blood as an etiological factor for the development of iron deficiency. An economically and reasonably used testing for iron storage parameters like ferritin is able to diagnose iron deficiency and help to provide oral or intravenous substitution to restock iron stores more rapidly and restore the ability to donate blood again.

Discussion:

Iron deficiency is not uncommon in a regular blood donating population. Routine ferritin determination and an iron replacement therapy for iron-deficient donors could guarantee the preservation of a healthy and constantly donating population and thus increase the availability of blood products while reducing donor deferral due to anemia.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	5
1 Einleitung.....	8
1.1 Biochemische Grundlagen	8
1.2 Histologische Grundlagen:	9
1.3 Eisenregulation im Körper.....	9
1.3.1 Resorption im Dünndarm	9
1.3.2 Transport im Blut.....	11
1.3.3 Regulation des Transferrinrezeptors und Ferritin.....	11
1.3.4 Eisen als Spurenelement	12
1.3.5 Zusammenhang Alter, Geschlecht und Ethnizität mit Eisenspeichern	15
1.3.6 Alarmierende Zahlen	17
2 Eisenmangel	19
2.1 Definition.....	19
2.2 Laborparameter	19
2.2.1 Goldstandard für Eisenmangel	19
2.2.2 Screening für Blutspendezentren.....	21
2.3 Auswirkungen.....	21
2.3.1 Eisenmangelanämie.....	21
2.3.2 Einteilung der Eisenmangelanämie	24
2.4 Eisenmangel und Blutspende.....	26
2.4.1 Einleitung.....	26
2.4.2 Gründe und Anreize für eine Blutspende.....	27
2.4.3 Geschlechterspezifische Unterschiede.....	29
2.4.4 Serum-Ferritin-Spiegel bei häufigem Blutspenden	30
2.4.5 Retikulozyten-Hb als Früherkennung von Eisenmangel.....	33
2.4.6 Drei Punkte für die Spendersicherheit	34
3 Therapie	38
3.1 Allgemein	38
3.2 Orale Substitution	38
3.2.1 Nebenwirkungen	41
3.3 Orale Eisensubstitutions-Programme	41

3.3.1	Iron For Women-Programm	41
3.3.2	Low Dose Eisen-Substitution	42
3.3.3	Versuch eines neuen Standard-Protokolls für Blutspender	45
3.4	Intravenöse Substitution.....	50
3.4.1	Nebenwirkungen	53
4	Online Umfrage	56
4.1	Einleitung	56
4.2	Methoden.....	57
4.2.1	Recherche	57
4.2.2	Online-Umfrage Plattform.....	59
4.2.3	E-Mail Versand in Zahlen.....	59
4.3	Ergebnisse	60
5	Diskussion.....	75
6	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	77
7	Literaturverzeichnis.....	78

1 Einleitung

1.1 Biochemische Grundlagen

Die Sauerstoffversorgung unseres Körpers wird fast ausschließlich durch Erythrozyten gewährleistet. Ein geringer Anteil an Sauerstoff wird im Blutplasma selbst transportiert, der unter normobaren Bedingungen allerdings "vernachlässigbar gering ist". (Jaeger et al. 2002)

Erythrozyten bestehen zu einem Großteil aus Hämoglobin (ca. 88%), dem eigentlichen Sauerstoffträger des Blutkörperchens. Insgesamt enthält ein einzelner Erythrozyt ca. 300 Millionen Hämoglobinmoleküle, wobei ein Hämoglobinmolekül vier Moleküle Sauerstoff binden kann.

Das Hämoglobin besteht aus vier Untereinheiten. Jede davon enthält einen Protein-Teil, das Globin, und einen ringförmigen Porphyrin (Häm)-Teil, der mittels elf Doppelbindungen verstärkt ist und dem Erythrozyten durch eine besondere Lichtbrechung seine rote Farbe verleiht.

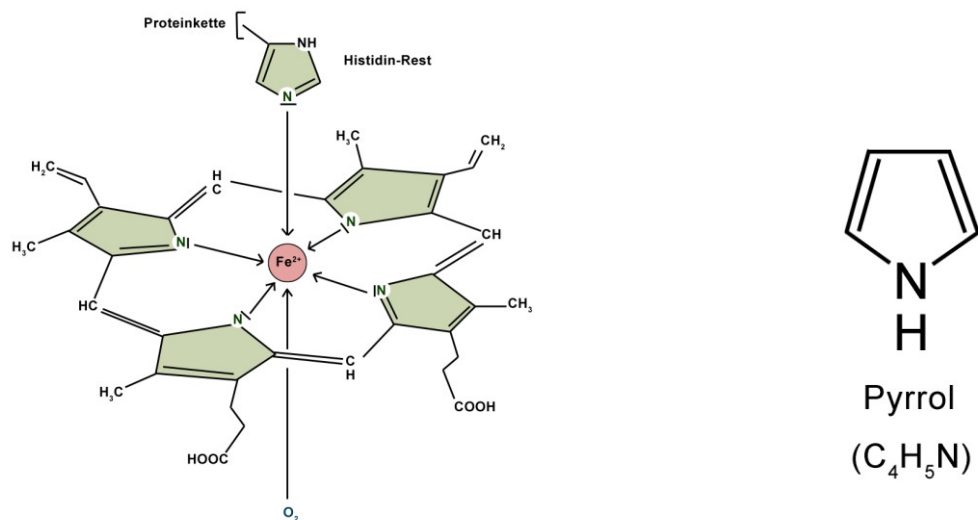


Abbildung 1: Porphyrin mit zentralem Fe^{2+} Ion, einem Molekül O_2 und der Proteinkette (DocCheck Medical Services GmbH 2014)

Abbildung 2: Der Pyrrol-Ring (examio GmbH 2013)

Porphyrin besteht wiederum aus vier einzelnen Pyrrol-Ringen (siehe Abbildung 2) und einem zentralen Fe^{2+} Atom, das 6 Koordinationsstellen besitzt.

Vier Koordinationsstellen werden benutzt, um an die Pyrrol-Ringe zu binden, die fünfte zur Fixierung des Porphyrin an die Globin-Kette und die 6. Koordinationsstelle kann nun für ein Molekül O_2 verwendet werden (siehe Abbildung 1).

Da ein Hämoglobin-Molekül vier Porphyrin-Moleküle enthält, können vier O_2 -Moleküle

transportiert werden.

Das Hämoglobin setzt sich auch aus verschiedenen Proteinketten zusammen.

Es gibt Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Ketten.

Hämoglobin besteht immer aus vier Proteinketten, wobei zwei davon Alpha-Ketten sind.

Somit entstehen drei verschiedene Hämoglobin-Arten:

HbA1: 2 Alpha-, 2 Beta- Ketten

HbA2 : 2 Alpha-, 2 Delta- Ketten

HbF: 2 Alpha-, 2 Gamma- Ketten

Im Erwachsenenalter überwiegt das Hämoglobin A1 mit 97%, der Rest besteht aus Hb-A2 sowie einem kleinen Teil aus dem fetalen Hämoglobin HbF.(Horn 2009, S. 498–501)

1.2 Histologische Grundlagen:

Die Vorstufen der Erythrozyten können anhand ihrer Größe, der Form ihres Zellkerns und ihres Hämoglobingehaltes im Mikroskop unterschieden werden.

Die Hämoglobin-Synthese wird ab der Stufe des Proerythroblasten in den Ribosomen begonnen und ist elektronenmikroskopisch im Zytoplasma bereits ab der Stufe des basophilen Erythroblasten (E2) nachweisbar.

Ab der Stufe des orthochromatischen Normoblasten können sich die Zellen nicht mehr teilen, das Zytoplasma ist gefüllt mit Hämoglobin und der Kern wird ausgestoßen.

Die jungen Erythrozyten bleiben normalerweise noch für 2-3 Tage im Knochenmark und werden in diesem Stadium auch Retikulozyten genannt, da noch Reste von Ribosomen im Zytoplasma enthalten sind.(Welsch und Sobotta 2006, S. 229–230) In diesem Stadium ist ein Übertritt ins Blutgefäßsystem bereits möglich.

Bedingt durch die lange Lebensdauer der Erythrozyten von rund 120 Tagen, besteht normalerweise nur ein kleiner Teil der roten Blutkörperchen, ca. 0,4-2%, aus der Fraktion der Retikulozyten.(Welsch und Sobotta 2006)

1.3 Eisenregulation im Körper

1.3.1 Resorption im Dünndarm

Die Eisenresorption findet fast ausschließlich im proximalen Duodenum statt. Da Eisen in der Nahrung vorwiegend an Hämoglobin (Häm-Eisen) gebunden vorliegt, gibt es einen Transporter, der Häm im Ganzen in die Enterozyten bringt, den Häm-Protein-Carrier 1

(HPC1). Erst im Zytosol wird dann Fe^{2+} abgespalten. Wie dieser Transport von Häm-Eisen genau funktioniert, ist jedoch noch nicht zur Gänze geklärt. (Biasiutti 2009)

Fest steht, dass dieser HPC1 bei Hypoxie und Eisenmangel vermehrt gebildet wird und auch an der Aufnahme von Folsäure mitbeteiligt sein könnte. (Shayeghi et al. 2005, Qiu et al. 2006)

Die zweite Möglichkeit, wie Eisen in Enterozyten gelangt, ist dessen Aufnahme über den divalenten Metall-Transporter 1 (DMT1), der auch für andere zweiwertige Spurenelemente wie Mg^{2+} , Cu^{2+} oder Zn^{2+} zuständig ist. (Biasiutti 2009)

Da das meiste Eisen als Fe^{3+} in den Dünndarm gelangt (McKie et al. 2001), muss es erst durch die Cytochrom B-like Ferrireduktase der Enterozyten reduziert werden, da nur Fe^{2+} aufgenommen werden kann. (Stalla 2007) Diese Reduktion benötigt zum Ablauf Vitamin C als Kofaktor. Die Reduktion von Fe^{3+} kann aber auch ohne Enzym geschehen, wie z.B.: durch Vitamin C selbst oder durch schwefelhaltige Aminosäuren (Cystein und Methionin). Das ist auch der Grund, warum bei oraler Eisensubstitution gerne empfohlen wird, zu den Tabletten ein Glas Orangensaft zu trinken. Gesteuert wird die Expression von DMT1 durch Iron responsive Element (IRE), das nach Bindung eines Iron responsive Protein (IRP) hochreguliert wird, und somit mehr DMT1 synthetisiert und an die Zelloberfläche gebracht werden kann. In den Enterozyten kann Eisen entweder gleich ins Blut abgegeben werden oder als Ferritin, der Speicherform von Eisen, in den Enterozyten verweilen.

Durch die Möglichkeit, Ferritin in den Darmzellen zwischenzulagern, kommt es infolge der natürlichen Regeneration der Darmschleimhaut und der Abstoßung alter Enterozyten, auch zum Verlust von Eisen. (Zimmermann und Hurrell 2007) Den Transport durch die basolaterale Membran der Enterozyten übernimmt Ferroportin, ein Fe^{2+} Transporter.

Reguliert wird Ferroportin vor allem durch Hepcidin, ein in der Leber produziertes Akutphaseprotein (Biasiutti 2009), dessen Produktion durch IL-6 induziert wird und das somit auch bei systemischen Entzündungen ansteigt. (Gasché et al. 2011) Durch Eisenmangel, eisenarmer Ernährung oder Anämie kommt es zur Downregulation von Hepcidin und infolgedessen zum vermehrten Einbau von Ferroportin in die basolaterale Enterozytenmembran, wodurch mehr zweiwertiges Eisen ins Blut übertreten kann. (Biasiutti 2009) Ein hoher Hepcidin-Spiegel hemmt somit nicht nur die Aufnahme von Eisen aus dem Darm (Nemeth und Ganz 2006) und führt zu einem beschleunigten Abbau von Ferroportin in der basolateralen Membran der Enterozyten, sondern führt auch zu einer Blockade der Eisenfreisetzung aus dem Retikuloendothelialen System (wie z.B.:

Makrophagen).(DocCheck Medical Services GmbH 2013a, Gasché et al. 2011)

1.3.2 Transport im Blut

Um Eisen ungefährlich für den Organismus zu transportieren, dienen die Proteine Hephaestin und Coeruloplasmin, die Fe^{2+} in Fe^{3+} oxidieren, sowie Transferrin zum Transport von Fe^{3+} im Blut. Transferrin ist ein in der Leber erzeugtes Protein mit einer Größe von ca. 80kDa, das für den sicheren Eisentransport benötigt wird. Es kann je zwei dreiwertige Eisenatome aufnehmen und ist nicht mit Ferritin zu verwechseln.

Transferrin kann an den Transferrinrezeptor 1 (TfR1) binden, der vor allem auf schnell teilenden Zellen wie den roten Vorläuferzellen oder auf aktivierten Lymphozyten exprimiert wird. Dockt diferrisches Transferrin an den TfR1, so wird dieser mit dem Eisen endozytiert und es kommt im Endosom zum Protoneneinstrom. Durch die Herabsetzung des pH-Wertes ändert Transferrin seine Konformation und das 3-wertige Eisen löst sich. Zum Transfer durch die Endosomenmembran dient hier wieder dMT1 als Transporter. Um diesen nutzen zu können, wird das Fe^{3+} durch die Ferrireduktase STEAP 3 zu Fe^{2+} reduziert. Erst jetzt, als zweiwertiges Eisen, steht es der Zelle zur Verfügung, um zum Beispiel in der Erythropoese Verwendung zu finden.(Biasiutti 2009)

1.3.3 Regulation des Transferrinrezeptors und Ferritin

Die Zelle kann das Ausmaß der Translation von beiden Proteinen durch die jeweilige mRNA steuern, wobei sich TfR und Ferritin invers verhalten. Je mehr Ferritin sich in der Zelle befindet, desto weniger TfR wird gebildet. Dieser Mechanismus wird durch „nicht translatierte mRNA“,den IREs gesteuert, an die die IRPs binden können.(Wikipedia 2014b, Eisenstein 2000) Bei Ferritin befindet sich die nicht translatierte mRNA am 5' Ende, bei der TfR-mRNA am 3' Ende der mRNA.(Wikipedia 2014a, Hentze und Kühn 1996) Bindet ein IRE an die Transferrinrezeptor-mRNA, so wird sowohl die Translation erlaubt als auch der Abbau der mRNA verhindert. Die Folge ist, dass Transferrinrezeptoren gebildet und in die Zellmembran eingebaut werden, um somit die Eisenaufnahme zu erhöhen. Zeitgleich binden auch IRPs an die mRNA von Ferritin. Dadurch wird die Translation von Ferritin inhibiert und verhindert so, dass die ohnedies geringe Eisenmenge in der Zelle nicht von Ferritin aufgenommen wird sondern der Zelle zur Verfügung steht. Durch den Einbau von TfR in die Zellmembran steigt der intrazelluläre Fe^{2+} Spiegel. Da aber nicht nur IRPs, sondern auch Fe^{2+} an die IREs binden können, werden die IRPs aus ihrer Bindung zu den

mRNAs verdrängt. Dieser Vorgang führt bei der Transferrinrezeptor-mRNA dazu, dass keine Transferrinrezeptoren mehr produziert werden und die TfR-mRNA zerfällt. Bei der Ferritin-mRNA hingegen führt die Bindung von Fe^{2+} an die IREs zur vermehrten Translation von Ferritin. Steigt der Fe^{2+} Spiegel in der Zelle an, so schützt sie sich durch vermehrte Ferritinproduktion, womit sich weniger Fe^{2+} frei in der Zelle aufhält. Das Wechselspiel an den IREs von Fe^{2+} und IRPs reguliert somit den Eisenhaushalt in der Zelle.(Wikipedia 2014b, Eisenstein 2000)

Insgesamt verliert unser Körper etwa 1mg Eisen pro Tag - sowohl über abgeschilferte Enterozyten und Hautzellen, als auch über den Verlust von Eisen durch Haarwachstum. Aufgrund der Größe kann Transferrin nicht über die Niere ausgeschieden werden, womit es keine effektive Möglichkeit gibt, überschüssiges Eisen loszuwerden. Die Regulation der Eisenhomöostase bei Überladung ist somit limitiert und obliegt weitestgehend den Enterozyten.(Biasiutti 2009)

1.3.4 Eisen als Spurenelement

Eisen gehört zu den so genannten essentiellen Spurenelementen und findet sich als Häm-Eisen nur in tierischen Produkten wie z.B.: Schweineleber (22 mg/100g), Fleisch (3mg/100g) oder auch in Meerestieren wie Austern (5,8g/100g). Als Häm-Eisen bezeichnet man an Myoglobin oder Hämoglobin gebundenes, zweiwertiges Eisen. Nicht-Häm-Eisen liegt vorwiegend als Fe^{3+} vor, findet sich aber auch in tierischen Produkten. In pflanzlichen Produkten existiert nur nicht an Häm gebundenes, freies Eisen und ist reichlich in Nahrungsmitteln wie Linsen und Bohnen (6,4mg/100g), Weizen (3,5g/100g) oder getrockneter Petersilie (100mg/100g) enthalten.(Deutsche Gesellschaft für Ernährung E.V. 2013) Häm-Eisen wird jedoch ca. dreimal besser aufgenommen als Nicht-Häm-Eisen. Als Faustregel gilt, dass weißes Fleisch wenig Eisen enthält.(Weiß und Gasché 2014) Die Aufnahme von freiem Eisen wird durch Kombination mit Ascorbinsäure durch Reduktion von Fe^{3+} (Geissler und Singh 2011), sowie durch ein saures Milieu im Magen verbessert. Zu eisenreicher Kost sollte man deshalb auch ein Glas Orangen- oder Zitronensaft trinken.(Weiß und Gasché 2014)

Gehemmt wird die Aufnahme dagegen durch Kombination mit Ca^{2+} oder Phytaten. Letztere gehen mit Mg^{2+} , Zn^{2+} und Eisen, aber auch mit Ca^{2+} Komplexverbindungen ein, womit schwer lösliche Produkte entstehen, die unser Darm weder spalten noch aufnehmen kann.(Geissler und Singh 2011, Dendougui und Schwedt 2004) Phytate sind Salze oder

Ester der Phytinsäure und dienen den Pflanzen als Speicher von Phosphor und anderen Mineralien. Da der Mensch die starke Komplexbindung von Phytaten mit vielen Kationen nicht aufspalten kann, wird Phytinsäure auch gerne als "Anti-Nährstoff" bezeichnet.(Gonzalez 2015) Weiters sollte ein Abstand von ca. einer Stunde zwischen einer eisenreichen Kost oder Eisentabletten und dem Verzehr von Schwarztee, Milch und Milchprodukten, Weißmehlprodukten, sowie Kaffee eingehalten werden.(Weiß und Gasché 2014) In Industriestaaten enthält die durchschnittliche Ernährung pro Tag ca. 15mg Eisen, wobei davon nur ca. 1mg im Darm absorbiert wird. Unter erhöhtem Eisenverlust kann der Darm die Resorption steigern, allerdings liegt die Aufnahmegrenze ohne Eisensubstitution bei maximal 6mg/Tag.(Zimmermann und Hurrell 2007)

Tabelle 1 zeigt eine Auflistung von eisenreichen Lebensmitteln, eingeteilt in Häm- und Nicht-Häm-Eisen. Die Angaben in mg beziehen sich auf je 100g.(Mediscope AG 2013)

Häm-Eisen	Nicht-Häm-Eisen
Fleisch und Innereien: Schweineleber (18mg) Rinderschinken (9,8mg) Kalbsleber (7,9mg) Leberwurst (3,3mg)	Gemüse: Spinat (2,7mg) Kresse (1,3mg) Rosenkohl (1,1mg) Kohl (0,5mg) Spargel (0,9mg)
Fisch und Meeresfrüchte: Muscheln (5,8mg) Austern (5,8mg) Öl-Sardinen (2,5mg) Krabben (1,8mg) Makrelen (1,2mg) Seelachs (0,2mg)	Brot und Mehl: Vollkornbrot (4,3mg) Teigwaren mit Ei (3,0mg)
Geflügel: Eigelb (5,5mg) Ente (2,5mg) Eiweiß (0,1mg) Huhn (0,7mg)	Hülsenfrüchte: Sojabohnen, getrocknet (9,7mg) Linsen, getrocknet (8,0mg), Erbsen (1,9mg)
	Früchte und Nüsse: Mandeln (4,2mg) Haselnüsse (3,7mg) Kokosraspeln (3,5mg) Datteln (3,0mg) Erdnüsse (2,4mg) Dörrzwetschgen (2,3mg) Rosinen (2,3mg) Äpfel, getrocknet (2,0mg) Feigen (0,8mg) Aprikosen (0,4mg)
	Getreide: Weizenkleie (16,0mg) Hirseflocken (9,0mg) Haferflocken (4,2mg) Buchweizen (3,5mg) Roggenmehl (2,1mg) Ungeschälter Reis (1,7mg)

**Tabelle 1: Häm-Eisen und Nicht-Häm-Eisen (Weiß und Gasché 2014),
mit jeweiligem Eisengehalt, bezogen auf jeweils 100g (Mediscope AG 2013)**

1.3.5 Zusammenhang Alter, Geschlecht und Ethnizität mit Eisenspeichern

Der optimale Ferritin-Spiegel sollte laut einer Studie aus dem Jahr 2000 zwischen 15-50ng/ml liegen (Zacharski et al. 2000), da ein Zusammenhang zwischen dem Serum-Ferritin und dem Risiko für eine ischämische Herzerkrankung vermutet wird (Sullivan 1981, Sullivan 1992), sowie das Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose steigen könnte.(Kiechl et al. 1997) Von Looker et al. wird der Ferritin-Wert dagegen in einem Fenster zwischen 30-300ng/ml angegeben, wobei bei Frauen im Schnitt 49ng/ml gemessen werden.(Looker et al. 2002)

Kiechl et al. konnte mit dem Ergebnis einer longitudinalen Kohortenstudie aus Innsbruck eine hoch signifikante Korrelation zwischen dem Serum-Ferritin und einer pathologischen Arterienwandverdickung der Karotiden mittels Ultraschall in einem 5-Jahre-Intervall zeigen.(Kiechl et al. 1997)

Sullivan schlug im Rahmen zweier Studien aus den Jahren 1981 und 1991 vor, dass das reduzierte Herzinfarktisiko prämenopausaler Frauen durch den im Vergleich zu Männern niedrigeren Ferritin-Spiegel mit erklärt werden könnte.(Sullivan 1981, Sullivan 1992) Gestützt wird diese Hypothese von einer Arbeit von Lillian Nordbø Berge, wo in einer Studie mit 159 prä- und postmenopausalen Frauen eine positive Korrelation von Serum-Ferritin mit Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin gezeigt werden konnte.(Berge et al. 1994)

Bei Männern steigt der Ferritin-Spiegel ab dem Ende der Pubertät steil an und steigt bis zum 3. Lebensjahrzehnt kontinuierlich von 60 auf 130ng/ml, wo er ca. bis zum 7. Lebensjahrzehnt bleibt, bevor er wieder abfällt. Bei Frauen findet sich dieser steile Anstieg ebenfalls, allerdings erst nach der Menopause. Nach der Pubertät bis zur Menopause (17.-49. Lebensjahr) steigt der Ferritin-Spiegel im Schnitt von 25 auf 35ng/ml und mit Beginn der 5. Lebensdekade steigt der Spiegel auf durchschnittlich 80ng/ml.(Zacharski et al. 2000) Im Gegensatz zur beobachtbaren Änderung des Ferritin-Wertes im Laufe des Lebens, der bei Männern und Frauen unterschiedlich verläuft, kann eine Änderung der Transferrinsättigung, wie im Diagramm (Abbildung 3) unten dargestellt, nicht beobachtet werden. Diese beträgt im Verlauf zwischen 20 und 25%.(Zacharski et al. 2000)

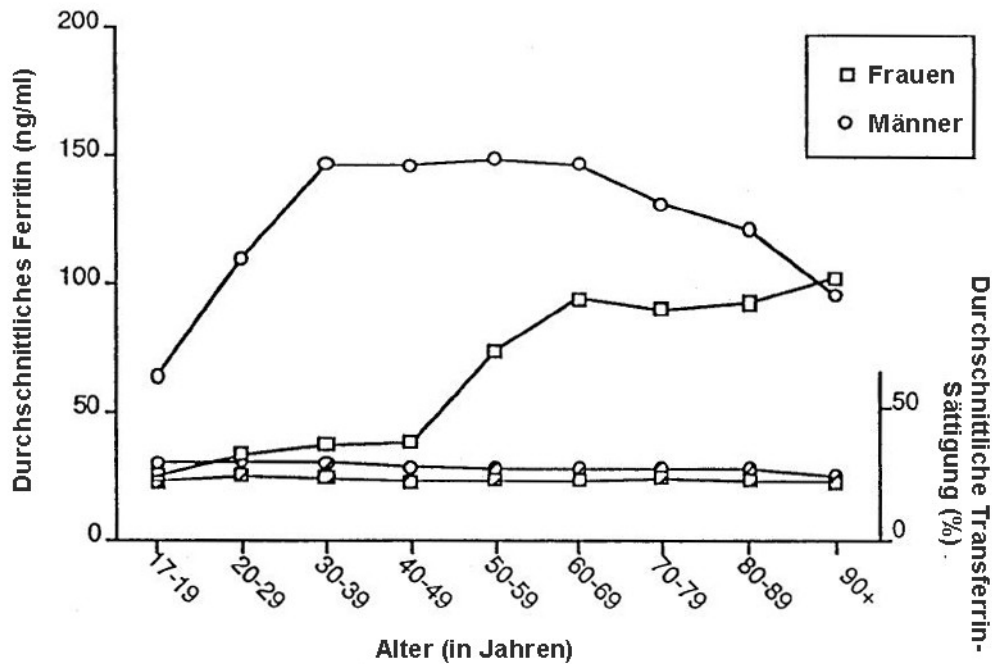


Abbildung 3: Verteilung der Serum-Ferritin-Spiegel in ng/ml und der Transferrin-Sättigung in % für Männer und Frauen pro Lebensdekade (Zacharski et al. 2000)

Ferritin korreliert des Weiteren als Risikofaktor für Atherosklerose der Karotiden und steigt mit Tabakkonsum. (Zacharski et al. 2000) Gegen diese Tatsache sprechen Studien, wo bei Untersuchungen statt Ferritin das Transport-Eisen gemessen wurde. (Corti et al. 1997, Sempos et al. 1996, Berge et al. 1994) Hier könnte Ferritin als Akutphaseprotein ein relevanter Störfaktor sein, da es auch bei chronischen Entzündungen erhöht ist. (Williams et al. 2002) Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Ferritin bei der schwarzen Bevölkerung in der zweiten Lebenshälfte durchschnittlich um ca. 7-8% höher als bei der weißen Bevölkerung ist. Bei Männern bis zum 30. Lebensjahr ist der Unterschied nur minimal, ca. 5-10ng/ml, doch ab dem 3. Lebensjahrzehnt steigt der durchschnittliche Ferritin-Wert, mit ca. 20-25ng/ml im Vergleich zur weißen Bevölkerung, deutlich an. (Zacharski et al. 2000) Bei dunkelhäutigen Frauen bis zum 40. Lebensjahr gibt es zur weißen Bevölkerung nahezu keinen Unterschied, danach steigt der Ferritin-Wert deutlich steiler an und ist mit dem Anstieg, der bei Männern ca. 30 Jahre früher beobachtet werden kann, vergleichbar. Nach der Menopause steigt der beobachtbare maximale Ferritin-Spiegel auf ca. 2/3 von jenem der Männer vergleichbaren Alters. (Zacharski et al. 2000) Die Zufuhr von Eisen mit der Nahrung ohne verordnete Eisensubstitution war möglicherweise nicht für die erhöhten Eisenspiegel in der schwarzen Bevölkerung verantwortlich, da zum Zeitpunkt der Studie im Jahr 2000 der Konsum von Fleisch und

eisenhaltigen Cerealien in der schwarzen Bevölkerung nach wie vor als geringer eingeschätzt wurde, als in der weißen Bevölkerung. (Popkin et al. 1996)

Abbildung 4 zeigt ein Diagramm zur Darstellung des Ferritin-Spiegels im Laufe des Lebens von verschiedenen Ethnizitäten:

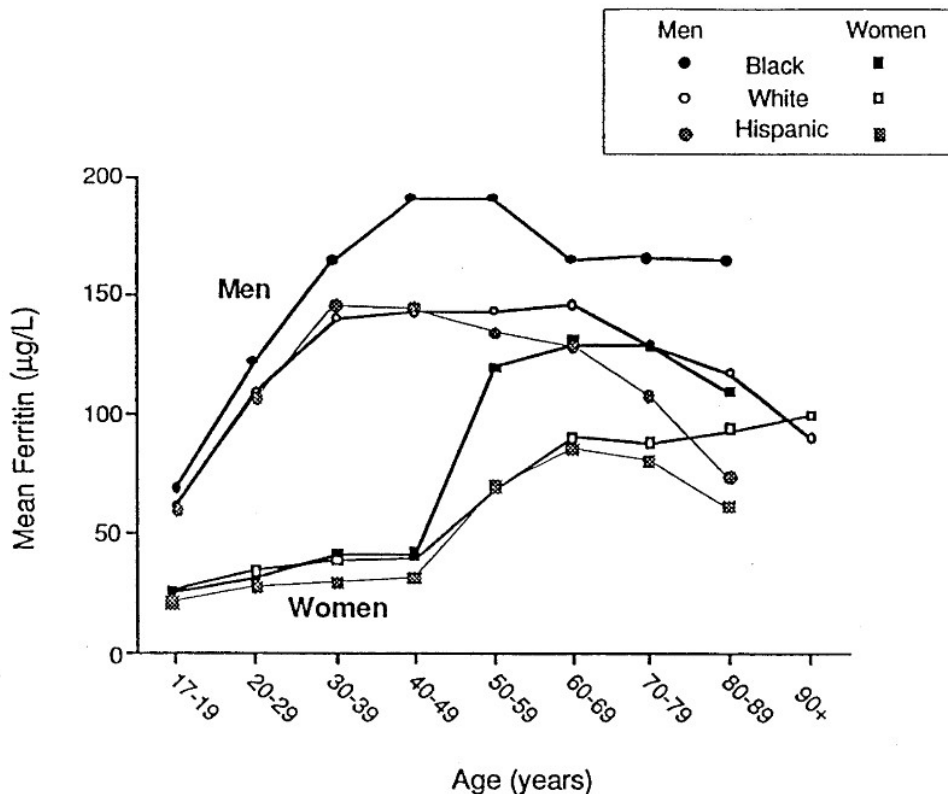


Abbildung 4: Ferritin-Werte bei Schwarzen, Weißen und Latinos (Zacharski et al. 2000)

1.3.6 Alarmierende Zahlen

Die WHO schätzt, dass in Entwicklungsländern 39% aller Kinder unter 5 Jahren, 48% zwischen 5 und 14 Jahren, 42% aller Frauen und 52% aller Schwangeren eine Anämie haben (World Health Organization (WHO) 2001), wobei die Hälfte auf eine Eisenmangelanämie zurückzuführen ist. (DeMaeyer und Adiels-Tegman 1985, Zimmermann und Hurrell 2007) Da ein Eisenmangel nicht gleich zur Anämie führt, wird von der WHO angenommen, dass die Häufigkeit eines Eisenmangels in Entwicklungsländern 2-5-mal so hoch ist wie die Anzahl der bekannten Anämiefälle. (World Health Organization (WHO) 2001)

Im Vergleich dazu sind auch in Industrieländern wie z.B. in Großbritannien 21% der

Jugendlichen zwischen 11 und 18 Jahren und 18% der Frauen zwischen 16 und 64 von einem Eisenmangel betroffen.(Heath und Fairweather-Tait 2002) In den USA haben 9 bis 11% aller nicht schwangeren Frauen im Alter zwischen 16 und 49 einen Eisenmangel, wobei im Vergleich zu Entwicklungsländern nur 2-5% von ihnen von einer Eisenmangel-Anämie betroffen sind. Vor allem ärmere und weniger gebildete Frauen, sowie Frauen aus Minderheiten sind von einer Eisenmangelanämie betroffen.(Scholl 2005) In Gebieten der USA mit niedrigem Einkommen haben Schwangere im ersten Trimester 2%, im zweiten 8% und im dritten Trimester 27% eine Eisenmangel-Anämie.(Scholl 2005) In Frankreich betrifft die Eisenmangelanämie 4% der Kinder unter 2 Jahren, in den USA 2% der Kinder zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr.(Looker et al. 2002, vgl. Zimmermann und Hurrell 2007)

2 Eisenmangel

2.1 Definition

Unter einem Eisenmangel versteht man die Verminderung des Gesamtkörper Eisens unter die Norm.(Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch 2014)

Hinter dem Begriff Gesamtkörper Eisens stehen folgende Speicher:

- Häm-Eisen (70%): An Hämoglobin gebundenes Eisen
- Depot-Eisen (18%): Intrazellulär gespeichertes Eisen
- Funktionseisen (12%): Myoglobin und eisenhaltige Enzyme
- Transporteisen (0,1%): An Transferrin gebundenes Eisen

Depot-Eisen oder Speichereisen besteht aus dem wasserlöslichen Ferritin und dem wasserunlöslichen Hämosiderin und befindet sich zu 1/3 in der Leber, zu 1/3 im Knochenmark und zu 1/3 in Milz und anderen Geweben wie z.B. der Muskulatur.(Herold 2013)

2.2 Laborparameter

2.2.1 Goldstandard für Eisenmangel

Um einen Eisenmangel festzustellen, gibt es verschiedene Laborwerte wie Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Ferritin oder Transferrin (Trf). Als einer der besten Parameter zur Feststellung eines Eisenmangels hat sich der Logarithmus von löslichem Transferrinrezeptor (soluble Transferrin-Receptor (sTfR)) und Ferritin herausgestellt.(Radtke et al. 2005, Skikne et al. 1990, Cook et al. 2003). Der lösliche Transferrinrezeptor verhält sich proportional zur Rezeptorkonzentration auf Zellmembranen, wobei sich 80-95% auf Erythropoesezellen befinden.(DocCheck Medical Services GmbH 2013b) Der Normbereich von sTfR, abhängig von der gewählten Messmethode, liegt zwischen 0,83-1,76 mg/l.(Herold 2013) Bei Eisenmangel werden mehr Transferrinrezeptoren an die Zelloberfläche transportiert und der sTfR-Wert steigt an. Ein großer Vorteil der Messung von sTfR ist die Unbeeinflussbarkeit durch Tumoren oder Lebererkrankungen im Vergleich zu Ferritin, das als Akut-Phase-Protein bei akuter Inflammation deutlich ansteigen kann.(DocCheck Medical Services GmbH 2013b)

In Tabelle 2 werden relevante Laborparameter in der Diagnostik der Eisenmangelanämie gegenübergestellt:

Methode	Cut-Off-Wert	Sensitivität	Spezifität
Ferritin	<12ng/ml	61,7%	99,3%
Ferritin	<20ng/ml	88,3%	92,3%
sTfR	>4,9mg/l	62,8%	90,0%
%HYPOm	≥0,3%	57,5%	90,8%
Hb-r	<32pg	57,5%	89,5%
%HYPOm mit Hb-r	%HYPOm ≥0,3% oder Hb-r <32pg	68,1%	85,9%
Hb			
Venös (Männer)	<13,5g/dl	26,6%	95,9%
Kapillär (Männer)	<13,5g/dl	14,9%	96,7%
Venös (Gesamt)	<12,5g/dl	18,1%	97,9%
Kapillär (Gesamt)	<12,5g/dl	10,6%	97,7%
%HYPOm: Prozent der hypochromen, reifen Erythrozyten (<u>HYPO</u> chromic <u>m</u> ature RBCs) Hb-r: Hb-Gehalt von Retikulozyten (<u>Hb</u> content of <u>r</u> eticulocytes)			

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität verschiedener diagnostischer Messmethoden (Radtke et al. 2005)

Als ein guter Parameter zur Bestimmung des Eisengehaltes wird dennoch Ferritin selbst angegeben. Im Vergleich zum "Goldstandard" dem Log von sTfR / Ferritin liegt die Sensitivität von Ferritin mit einem Cut-Off-Level von <20ng/ml bei 89% bei einer akzeptablen Spezifität von 92%. Setzt man bei Ferritin den Cut-Off für Eisenmangel bei 12ng/ml erreicht man eine Sensitivität von 62%, hat aber eine sehr hohe Spezifität von über 99%.(Radtke et al. 2005) Neuere Blutanalysegeräte erlauben via Laser-Scattering eine Bestimmung von weiteren Parametern, die dennoch nicht an die Genauigkeit von Ferritin oder dem sTfR-F-Index herankommen. Nimmt man hypochrome, ausgereifte Erythrozyten oder den Hb-Gehalt von Retikulozyten als Ausgangspunkt, liegt die Sensitivität bei 57%, beide zusammen haben eine Sensitivität von 69%. Die Messung der Hämoglobinkonzentration hat im besten Fall lediglich eine Sensitivität von 26% bei venösem Blut, bzw. im besten Fall 15% bei kapillärem Blut, wobei sich beide Werte auf Männer beziehen. Insgesamt wird so ein Eisenmangel bei max. 1/4 aller Fälle entdeckt, da das Hb erst bei einer Eisenmangelanämie absinkt.(Radtke et al. 2005)

2.2.2 Screening für Blutspendezentren

Erythrozyten-Kennzahlen wie %HYPOm (Prozent an hypochromen, reifen Erythrozyten von gesamt Erythrozyten), %HYPOr (Prozent hypochromer Retikulozyten) oder Hb-r (Hämoglobingehalt von Retikulozyten) sind wesentlich aussagekräftiger als nur der Hb-Gehalt von Erythrozyten. Um Personen zu identifizieren, die Gefahr laufen, einen Eisenmangel zu entwickeln, fehlt es ihnen jedoch an Sensitivität und Spezifität. (Kiss et al. 2013) Der sTfR-F-Index ($\log \text{sTfR} / \text{Ferritin}$) scheint die beste Methode zu sein, um einen Eisenmangel festzustellen (Radtke et al. 2005) und obwohl biochemische Tests für die Bestimmung des Eisenstatus sehr genau sind, kommen sie als Screening für Blutspender/innen aufgrund der Kosten bei großen Fallzahlen in Blutspendezentren nicht in Betracht. (Kiss et al. 2013)

Als mögliche Screening-Methode bei Blutspendern/innen sind zwei Erythrozyten-Parameter zu nennen, deren Bestimmung nur geringe Mehrkosten im Vergleich zur Hb-Bestimmung verursachen und die gut an die Zuverlässigkeit anderer biochemischer Tests herankommt. Es handelt sich einerseits um Hb-r als Indikator für die Eisenverfügbarkeit der vergangenen Tage und andererseits um %HYPOm, ein Langzeitindikator für die Eisenverfügbarkeit der vergangenen 120 Tage, was der durchschnittlichen Lebensdauer der Erythrozyten entspricht. (Kiss et al. 2013) Ein Vorteil der Hämoglobinbestimmung liegt trotz der geringen Sensitivität in der allgegenwärtigen Verfügbarkeit und hohen Spezifität zur Bestimmung einer Anämie infolge leerer Eisenspeicher. Mit einer zusätzlichen Testung auf Ferritin, bzw. %HYPOm und Hb-r könnte gemeinsam mit dem Hb-Wert ein Eisenmangel deutlich früher auffallen und damit bei rechtzeitiger Eisentherapie eine Anämie vermieden werden. (Kiss et al. 2013)

2.3 Auswirkungen

2.3.1 Eisenmangelanämie

Die Eisenmangelanämie ist die häufigste Form der Anämie, der am häufigsten vorkommende Nährstoffmangel weltweit und geht mit mikrozytären, hypochromen Erythrozyten einher. (Looker et al. 2002, World Health Organization (WHO) 2015) Von einer Anämie spricht man, wenn die Hämoglobinkonzentration, der Hämatokrit oder die Erythrozytenzahl unter die Norm sinkt.

Bei Frauen: Hb <12g/dl, Hämatokrit <38%, oder Erythrozyten $<4,0 \cdot 10^6/\mu\text{l}$

Bei Männern: Hb <13g/dl, Hämatokrit <42%, oder Erythrozyten $<4,2 \cdot 10^6/\mu\text{l}$

(Herold 2013)

Laut einem Artikel aus dem Jahr 2005 wird geschätzt, dass in den USA Kinder und prämenopausale Frauen weniger als 60% der empfohlenen Menge an Eisen zu sich nehmen. (Kennedy und Meyers 2005)

An einen Eisenmangel und in weiterer Folge an eine Eisenmangelanämie sollte man denken bei:

- Chronischem Blutverlust (Starke Menstruation, Ulcus ventriculi)
- Unausgewogener Ernährung (Einseitige Ernährung, Veganer Lebensstil)
- Regelmäßigen Blutspenden
- Nach Magen/Darm-Operationen, insbesondere nach bariatrischen Eingriffen
- Chronischen Erkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Nierenfunktionsstörungen oder neoplastischen Erkrankungen
(Vifor Pharma Österreich GmbH 2014, Mayo Clinic Staff 2014)

Symptome, die auf einen Eisenmangel hinweisen, können bereits ab dem Stadium des prälatenten Eisenmangels (Absent Iron Stores (AIS)) auftreten und werden unter dem Begriff des Eisenmangelsyndroms (Iron Deficiency Syndrom (IDS)) zusammengefasst.

Zu dem Symptomenkomplex des Eisenmangelsyndroms zählen:

- Leichte psychische und körperliche Erschöpfbarkeit
(Leistungsknick, Trainingsmüdigkeit)
- Konzentrationsstörungen
- Depressive Zustände
- Schlafstörungen
- Haarausfall
- Nagelbrüchigkeit
- Nacken- und Kopfschmerzen
- Schwindel
- Restless-legs-Syndrom

(Rottensteiner 2015, Fetters 2014)

Der normale Serum-Eisengehalt liegt zwischen 60-140µg/dl, wobei Patienten/innen mit oraler Eisensubstitution einen normalen Serum-Eisenspiegel haben können, obwohl noch ein Eisenmangel vorliegt. Aus diesem Grund sollten orale Eisenpräparate 24-48 Stunden vor einer Messung des Serum-Eisens pausiert werden. (Tefferi 2003) Der Verdacht einer Eisenmangelanämie liegt insbesondere bei Personen vor, die ein mikrozytäres Blutbild

aufweisen. Da Ferritin eng mit dem Körper-Eisengehalt korreliert, ist für die Diagnose "Eisenmangelanämie" eine Ferritinbestimmung sinnvoll.(Bellanger 2010)

Die in den USA regelmäßig stattfindende nationale Gesundheits- und Ernährungsumfrage (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)) beschreibt einen

Eisenmangel allerdings erst ab einem Wert von 12ng/ml und darunter.(Looker et al. 2002)

Wird eine Eisenmangelanämie diagnostiziert, ist eine weitere Abklärung je nach individuellen Gesichtspunkten erforderlich. Bei prämenopausalen Frauen mit regelmäßiger Menstruation muss man nicht zwingend weitere Untersuchungen durchführen, da die Anämie höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen ist. Bei postmenopausalen Frauen und Männern sollte eine Eisenmangelanämie weiter abgeklärt werden, da diese zum Beispiel das einzige Warnzeichen einer ansonsten okkulten gastrointestinalen Neoplasie sein kann.(Tefferi 2003)

In einer Studie mit 45 Personen wurde eine kleine Gruppe Veganer/innen (25 Personen) einer Gruppe Nicht-Veganer/innen (20 Personen) gegenübergestellt und hämatologische, sowie andere biochemische Marker miteinander verglichen. Bei veganer Ernährung sind eisenreiche Nahrungsmittel vor allem Cerealien, Hülsenfrüchte, Obst und Gemüse, wie in Tabelle 1 ersichtlich. Die Gesamt-Eisenaufnahme zwischen den zwei Gruppen war erstaunlicherweise gleich hoch, was durch die vermehrte Zufuhr von Vitamin C bei Veganern/innen erklärt werden könnte. Ansonsten gab es zwischen den Gruppen keine wesentlichen Unterschiede - inklusive Hb, Hkt und Ferritin. Da eine vergleichbare Anzahl an Personen in beiden Gruppen Ferritin-Spiegel unter 12ng/ml aufwies, kann man annehmen, dass bei diesen Personen eine Eisensubstitution unabhängig von der Ernährung notwendig wäre.(Haddad et al. 1999)

Eine deutsche Vegan-Studie dagegen zeigt, dass Frauen zwar ausreichende Mengen Eisen zu sich nehmen, aber prämenopausal (unter 50 Jahren) weit geringere Serum-Ferritin-Spiegel aufweisen als nach der Menopause. Im Schnitt liegen jüngere Frauen bei 14ng/ml, im Vergleich zu älteren mit einem Wert von 28ng/ml. Die Studie kommt zum Schluss, dass bei jüngeren Veganerinnen eine Eisensubstitution notwendig wäre, um die geringere Zufuhr an Eisen und die Eisenverluste auszugleichen.(Waldmann et al. 2004)

2.3.2 Einteilung der Eisenmangelanämie

1. Es werden verschiedene Stadien der Eisenmangelanämie beschrieben:
2. Prälatenter Eisenmangel (Absent Iron-Stores (AIS)):
 - Serum-Ferritin (18-120ng/ml) und Eisengehalt im Knochenmark sind erniedrigt
 - sTfR (0,83-1,76mg/l) erhöht
3. Funktioneller Eisenmangel (Iron Deficient Erythropoiesis (IDE)):
 - siehe oben
 - + Transferrinsättigung (16-45%) erniedrigt, Transferrin (2,0-3,6g/l) erhöht
 - + Serum-Eisen (50-150µg/dl) erniedrigt
4. Manifester Eisenmangel, Eisenmangelanämie (Iron Deficiency-Anemia (IDA))
 - siehe oben
 - + Hb (12-16g/dl) erniedrigt
 - oder Hkt (38-44%) erniedrigt
 - oder Erythrozyten ($4,0-5,4 \times 10^6/\mu\text{l}$) erniedrigt (sehr später Indikator)
 - + MCV (85-98fl) erniedrigt (mikrozytäre Erythrozyten)
 - + MCH (28-34pg) erniedrigt (hypochrome Erythrozyten)
 - + %HYPOm: (<10%) erhöht (Prozentsatz hypochromer, reifer Erythrozyten)
 - + Zinkprotoporphyrin (<40µmol) erhöht (Klinikum der Universität München 2008)(Referenzwerte in Klammern)(Herold 2013)

Der Begriff „Latenter Eisenmangel“ als Synonym für den Funktionellen Eisenmangel (IDE) sollte heutzutage nicht mehr verwendet werden.(Gasché et al. 2011) Die intraerythrozytäre ZPP-Konzentration liegt normal unter 40µmol/mol Häm. Ein Speichereisenmangel wirkt sich erst auf die ZPP-Konzentration aus, wenn der Erythropoese zu wenig Eisen zur Verfügung gestellt wird, also ab einer IDA. Bei Vorhandensein einer IDA beginnt das ZPP kontinuierlich zu steigen und kann Werte über 1000µmol/mol Häm erreichen.(Klinikum der Universität München 2008) Durch die Bestimmung von ZPP und Ferritin können auch Eisenverwertungsstörungen diagnostiziert werden:

Bei normalem oder erhöhtem Speichereisen und erhöhtem ZPP-Wert sollte auch an eine Anämie infolge einer chronischen Erkrankung (Anaemia of Chronic Disease (ACD)) gedacht werden, wie zum Beispiel als Begleiterkrankung bei Neoplasien oder einer chronischen Inflammation.(Klinikum der Universität München 2008)

Der Terminus ACD wird synonym zum Begriff der chronischen Entzündungsanämie verwendet (Anaemia of Chronic Inflammation (ACI)).(Andrews 2004)

In einer US-Studie aus dem Jahr 2004 wurden Blutproben von 2096 Personen mit Anämie untersucht, die älter als 65 Jahre waren (Guralnik et al. 2004):

Ein Drittel der Getesteten hatte eine Anämie aufgrund von Eisenmangel (48%), Vitamin B12 Mangel (17%), Folsäuremangel (19%), Folsäure und Vitamin B12 Mangel (6%) oder einer Mischung der genannten Spurenelemente (10%), wobei unter den Spurenelementen der Eisenmangel mit knapp 50% hervorsticht.

Bei den anderen zwei Drittel hatte ein Drittel eine chronische Entzündungsanämie (30,0%), eine chronische Nierenerkrankung (12,4%) oder beides (6,5%).

Bei 33,6% blieb die Ursache der Anämie unbekannt (Guralnik et al. 2004), wie in Tabelle 3 ersichtlich.

Grund der Anämie	Anzahl	Prozent	Prozent bezogen auf Gesamtanzahl
Eisenmangel	467.000	48,3%	16,6%
Folsäuremangel	181.000	18,8%	6,4%
Vitamin B12 Mangel	166.000	17,2%	5,9%
Folsäuremangel und Vitamin B12 Mangel	56.000	5,8%	2,0%
Eisenmangel mit: Folsäure- oder Vitamin B12-Mangel	95.000	9,9%	3,4%
Total: Anämie mit Spurenelementemangel	965.000	100%	34,3%
Chronische Nierenerkrankung	230.000	12,4%	8,2%
Chronische Entzündungsanämie	554.000	30%	19,7%
Chronische Nierenerkrankung und chron. Entzündungsanämie	120.000	6,5%	4,3%
Unbekannter Grund	945.000	54,1%	33,6%
Total: Anämie ohne Spurenelementemangel	1.849.000	100%	65,7%

Tabelle 3: Verteilung der verschiedenen Anämie-Typen bei Personen >65 Jahre von 1991 bis 1994 (Guralnik et al. 2004)

2.4 Eisenmangel und Blutspende

2.4.1 Einleitung

Bei einer Vollblutspende werden ca. 450ml Blut ($\pm 10\%$) abgenommen. (World Health Organization (WHO) 2012) Zugelassen zur freiwilligen Blutspende sind Frauen und Männer ab 18 Jahre, die ein Mindestgewicht von 50kg haben, sich gesund fühlen, einen stabilen Blutdruck und keine erhöhte Körpertemperatur ($< 37,5^\circ\text{C}$) haben. (Österreichisches Rotes Kreuz 2015a) Frauen dürfen maximal 4-5-mal, Männer maximal 6-mal pro Jahr spenden, wobei ein Mindestabstand von 8 Wochen zwischen den Spenden einzuhalten ist. (Österreichisches Rotes Kreuz 2015b)

Einem/Einer Spender/in werden pro Gramm Hämoglobin 3,4mg Eisen entzogen.

Durchschnittlich enthalten 100ml Blut 15g Hämoglobin und somit ca. 50mg Eisen. Da bei einer Blutspende ca. 450ml Blut entnommen wird, verliert der/die Spender/in hochgerechnet ca. 225mg Eisen. (Best et al. 1991, S. 369–384)

Durch den Verlust dieser Menge an Eisen besteht ein hohes Risiko, einen Eisenmangel zu entwickeln. 230mg Eisen entspricht immerhin ca. 25% des durchschnittlichen Eisenspeichers bei Männern und ca. 75% des durchschnittlichen Eisenspeichers bei Frauen. (Cook et al. 2003)

Bei Apheresespenden wie Plasma- oder Thrombozyten-Spenden verliert man deutlich weniger Eisen pro Spende, weshalb ein deutlich kürzeres Spendeintervall möglich ist: Eine Plasmaspende ist in Österreich bis zu 50x/Jahr möglich, eine Apherese von Thrombozyten bis zu 26x/Jahr. (Baxter AG 2016, Haema AG 2016, Blutspenderverordnung 2015) Dies ist bedingt durch die Abnahme von Blut für notwendige Untersuchungen auf durch Blut übertragbare Krankheiten im Ausmaß von ca. 45ml pro Spende (Castro et al. 1999), wodurch auch die Entwicklung eines Eisenmangels möglich ist. Castro et. al gibt weiter an, dass ca. 10 Apheresespenden einer Vollblutspende entsprechen. (Castro et al. 1999)

In der „REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE)“-Studie aus dem Jahr 2012 wurden 2425 Erstspender/innen gebeten, regelmäßig Blut zu spenden, wobei nach zweijähriger Laufzeit 20% der Frauen einen prälatenten Eisenmangel (AIS) und 51% einen funktionellen Eisenmangel (IDE) entwickelten. Männer entwickelten zu 8% einen prälatenten Eisenmangel und zu 20% eine IDE. Bei regelmäßigen Blutspenden (Frauen ≥ 2 Blutspenden/Jahr; Männer ≥ 3 Blutspenden/Jahr) hatten 27% der Frauen AIS und 62% IDE, sowie 18% der Männer AIS und 47% IDE. In allen Studiengruppen, außer männlichen

Erstspendern, kam es zu einem signifikanten Anstieg von Personen mit Eisenmangel. Als Risikofaktoren stellten sich weibliches Geschlecht und junges Alter, afrikanische Abstammung und kurze Abstände zwischen den Spenden heraus.(Cable et al. 2012) Eine Studie aus dem Jahr 2003 zeigt, dass im Iran 50% aller Frauen, die das erste Mal Blut spenden, bereits reduzierte Eisenspeicher besitzen.(Javadzadeh Shahshahani et al. 2005) Ein großes Problem ist die geringe Anzahl an Personen, die nach einem Spendeausschluss einen weiteren Versuch macht, zur Spende anzutreten, wie eine iranische Studie aus dem Jahr 1999 zeigt: Nur 35% der von der Blutspende abgelehnten Personen unternahmen in den folgenden drei Jahren einen erneuten Versuch zu spenden.(Mahmoodian et al. 2005) Im Indiana-Blutzentrum waren im Jahr 2002 ca. 69% aller Spender zuvor bereits einmal Blut spenden, wobei diese Personen durchschnittlich 1,5 erfolgreiche Blutspenden pro Jahr erzielten. Diese Statistik zeigt, dass die Mehrheit der Spender/innen durchaus versucht, regelmäßig Blut zu spenden.(White et al. 2014)

In der Steiermark gab es im Jahr 2015 32.497 Vollblutspender (Unveröffentlichte Daten 2016), das sind ca. 4,2% der altersmäßig zugelassenen, potentiellen Spender/innen (18-64 Jahre).(WIBIS Steiermark 2015) 85% der Blutspender/innen 2015 waren Mehrfachspender (definiert als registrierte Spender/innen vor dem Jahr 2015), 15% waren Erstspender/innen. Im Schnitt hat jede/r freiwillige/r Spender/in 1,7 Vollblutspenden gespendet, wobei von Mehrfachspender/innen 1,8 (89,3%) und von Erstspender/innen 1,2 Blutkonserven (10,7%) gespendet wurden.(Unveröffentlichte Daten 2016)

2.4.2 Gründe und Anreize für eine Blutspende

Eine Arbeit von Kasraian und Maghsudlu untersuchte, warum Menschen zur freiwilligen Blutspende gehen und welche Anreize man schaffen könnte, um die Effektivität von Blutspendeaufrufen zu verbessern. Inkludiert wurden 421 Personen im Alter von 18-63 Jahren, die einem Aufruf zur Blutspende im Shiraz Blut-Transfusions-Zentrum gefolgt sind. Abgesehen von der Tatsache, dass 94,5% der ausgefüllten Fragebögen von Männern abgegeben wurden, gab der Großteil (86%) der Spender/innen an, aus altruistischen Gründen (Selbstlosigkeit und Gemeinwohl) zu spenden.(Kasraian und Maghsudlu 2012) 11% der Spender/innen gaben an, aufgrund eines positiven Effektes auf ihre Gesundheit Blut zu spenden und nur 1,2% gaben als Motivation gratis Blutuntersuchungen an.(Kasraian und Maghsudlu 2012) Auch weitere Studien untersuchten die Beweggründe für eine Blutspende und fanden heraus, dass Altruismus der entscheidendste Faktor

ist.(Hupfer et al. 2005, Schreiber et al. 2006, Kasraian 2010) Zwar werden in den USA Anreize in Form einer zusätzlichen Testung auf Cholesterin, Blutzucker und anderer Parameter, sowie der Verdienst so genannter „Blood Credits“ zur Effektsteigerung von Spendeaufrufen verwendet, dennoch sind die Effekte solcher Programme noch nicht zur Gänze geklärt.(Glynn et al. 2003) Da auch in den USA ohne freiwillige Blutspende keine ausreichende Versorgung mit Blut Blutprodukten sichergestellt - oder werden kann, hat das Oklahoma Blood Institute so genannte Vorteils-Pläne mit verschiedenen Stufen eingeführt: Grundsätzlich erhalten Spender/innen (Oklahoma Blood Institute 2016) und ihre nahen Angehörigen (TurboTax - Intuit Inc. 2015) ein Jahr ab der letzten Spende eine Art Versicherungsschutz, der anfallende Kosten für Blut oder Blutprodukte (bis 100 Blutkonserven) deckt, falls diese von keiner Versicherung übernommen werden. Dieser Basis-Vorteils-Plan kann durch Gruppenzusammenschlüsse unter gewissen Voraussetzungen (jährliche Blutspende von 25% der Gruppenmitglieder) auch auf eine ganze Gruppe angewendet werden. Falls Patienten/innen bereits Blut- oder Blutprodukte benötigen, jedoch keine freiwillige Blutspende im letzten Jahr tätigten, können andere Personen für diese Patienten/innen Blut spenden, wobei die Spender/innen ihre erhaltenen „Blood Credits“ weitergeben können. Ein „Blood Credit“ entspricht jeweils den Prozessierungskosten einer Blutkonserve und pro Spende wird ein „Blood Credit“ gutgeschrieben, den man an andere Personen weitergeben kann.(Oklahoma Blood Institute 2016) Laut der Arbeit von Glynn et. al hängt der Effekt von Prämien auf Spender/innen von der angesprochenen Bevölkerungsgruppe, ob der/die Spender/in das erste Mal oder regelmäßig spendet und von der jeweiligen Sammelstelle selbst ab. Dennoch gaben 61% von 45.500 Blutspendern/innen, die einen anonymen Fragebogen retournierten an, dass mitunter ein Anreiz zu spenden die „Blood Credits“ und das Cholesterin-Screening darstellte.(Glynn et al. 2003) Prämien für Blutspender/innen können allerdings die Sicherheit von Blutprodukten dramatisch beeinflussen, indem Hochrisiko-Spender/innen wissentlich das Spende-Interview zu ihren Gunsten beeinflussen, um etwaige Prämien zu erhalten.(Glynn et al. 2003) In diesem Zusammenhang belegen Studien bei Spendern/innen, die für ihre Spende Geld bekommen, eine erhöhte Prävalenz von Krankheiten, die durch Blutprodukte übertragbar sind (Allen et al. 1959, Domen 1995), weshalb von monetären Prämien, oder Prämien die sich einfach in Geld eintauschen lassen, Abstand gehalten werden sollte.(Lacetera und Macis 2008)

2.4.3 Geschlechterspezifische Unterschiede

Vor der Pubertät gibt es noch keine nennenswerten Unterschiede zwischen Mädchen und Burschen bezogen auf Anzahl der Erythrozyten, Hb oder Ferritin. Erst nach dem Beginn der Menstruation kommt es zu Abweichungen in den Eisenparametern.(Rushton et al.

2001) Innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause gleichen sich die Werte von Frauen wieder an jene eines gleichaltrigen männlichen Kollektivs an.(Valberg et al. 1976)

Die Situation von Frauen wird in der heutigen Zeit durch eine frühere Menarche sowie die erhöhte Anzahl an Menstruationszyklen noch verschlimmert.(Rushton et al. 2001)

Die Aussage von Huestis et al. aus den siebziger Jahren, dass ein/e gesunde/r Spender/in ohne Eisenmangel es schafft, die Zahl der Erythrozyten und den Hämoglobingehalt der Erythrozyten innerhalb von 3-4 Wochen wieder zu normalisieren (Huestis et al. 1976, S. 7–48), steht u.a. mit einer Studie aus dem Jahr 2015 in Konflikt.(Kiss et al. 2015)

Hier wurde gezeigt, dass Blutspender/innen ohne Eisenmangel (Ferritin >26ng/ml) und ohne Eisensubstitution im Durchschnitt 78 Tage brauchen, um 80% ihres Ausgangs-Hämoglobin-Wertes wieder zu erreichen (IQR = Interquartile Range):

Frauen: 92d, IQR: 76-130d; Männer: 68d, IQR: 50-95d.(Kiss et al. 2015)

Bis sich die Eisenspeicher wieder erholen und auf den ursprünglichen Wert zurückkehren, dauert es laut Skikne et al. ca. 3 Monate (Skikne et al. 1984, Badar et al. 2002), wobei auch diese Aussage in Konflikt zu neueren Daten steht: Bei ausreichenden Eisenspeichern (Ferritin >26ng/ml) wurde ohne Eisensubstitution nach einer Blutspende der Basis-Ferritin-Wert selbst nach mehr als 6 Monaten nicht wieder erreicht (IQR: 128->168d).(Kiss et al. 2015)

Bereits vor mehr als 30 Jahren wollten daher einige Experten/innen die maximale Spendehäufigkeit auf zwei Mal pro Jahr für Männer und einmal pro Jahr für Frauen festlegen.(Conrad et al. 1981) Andere Autoren/innen postulierten, dass es akzeptabel wäre, durchschnittlich 2-3 Mal pro Jahr zu spenden, wobei prämenopausale Frauen besonders gefährdet sind, einen Eisenmangel zu entwickeln.(Hewitt und Wagstaff 1989).

Während Männer bis zu 5-mal jährlich Blut spenden können und es schaffen, einen ausgeglichenen Eisenstatus aufrecht zu erhalten, sind Frauen bereits ab der zweiten Blutspende in Gefahr, mehr Eisen zu verlieren als aufzunehmen.(Simon et al. 1981)

Diese Tatsache legt nahe, dass bei nahezu allen weiblichen Spendern unabhängig von der Anzahl der Blutspenden die Eisenspeicher bereits auf einem sehr niedrigen Niveau liegen.(Conrad et al. 1981)

Bei Männern befindet sich der durchschnittliche Ferritin-Spiegel bei 90ng/ml und somit

weit über dem von Frauen mit durchschnittlich 30ng/ml.(Cook et al. 1974) Schon 1956 wurde in einer Studie von 120 regelmäßigen Blutspendern/innen gezeigt, dass die perorale Eisenzufuhr das Spendeintervall von 60 Tagen um 8-12 Tage verkürzen kann und somit eine Blutspende alle 49 Tage möglich wäre, ohne einen Eisenmangel zu entwickeln. Das Intervall durfte bei dieser Studie bei Männern allerdings nicht kürzer als 42 Tage, bei Frauen nicht kürzer als 38 Tage sein, da es sonst zu einem Absinken des Serum-Ferritin-Spiegels unter den niedrigsten Normalwert kam.(Bast et al. 1956) Im Rahmen dieser Studie wurde auch damals schon festgehalten, dass bei Frauen häufiger als bei Männern nicht gefüllte Eisenspeicher vorlagen.(Bast et al. 1956)

2.4.4 Serum-Ferritin-Spiegel bei häufigem Blutspenden

Eine Studie aus Karatschi (Pakistan) untersuchte eine randomisierte Anzahl von 160 aus 922 männlichen Probanden, die in den letzten 2 Jahren zwischen 1 und 7 Blutspenden tätigten, sowie eine Kontrollgruppe aus männlichen Nicht-Spendern.

Jede Gruppe bestand aus 20 Personen, bei denen der Serumferritin-Wert gemessen wurde (siehe Tabelle 4).(Badar et al. 2002)

Gruppe	Anzahl der Blutspenden in den letzten 2 Jahren	Serum-Ferritin (ng/ml)
D0	0	74,40 ± 22,06
D1	1	68,10 ± 20,34
D2	2	82,45 ± 24,70
D3	3	68,25 ± 34,36
D4	4	38,30 ± 18,76*
D5	5	20,50 ± 14,11*
D6	6	16,45 ± 10,36*
D7	7	14,90 ± 9,19*

*P-Wert <0,05 im vgl. zur Kontrollgruppe

Tabelle 4: Serum-Ferritin-Spiegel von männlichen Spendern und Kontrollen (Badar et al. 2002)

In dieser Tabelle ist ersichtlich, dass der durchschnittliche Ferritin-Spiegel bei mehr als drei Spenden innerhalb von 2 Jahren absinkt und sich ab 6-7 Spenden in 2 Jahren auch klinisch bemerkbar machen kann.(Badar et al. 2002)

Diese Ergebnisse korrelieren gut mit einer Studie von Mackintosh und Jakob, bei der männliche Blutspender vier Mal oder öfter pro Jahr Blut spendeten: Von 566 Spendern

hatten 47% (267 Personen) einen durchschnittlichen Ferritin-Spiegel von 33ng/ml und 53% (299 Personen) einen Ferritin-Spiegel von unter 28ng/ml.(Mackintosh und Jacobs 1988) Eine weitere Studie mit einem Kollektiv von 217 männlichen und weiblichen, regelmäßigen Blutspendern zeigte auf, dass 64% von ihnen einen Serum-Ferritin-Mangel aufwiesen.(Guillemin et al. 1992)

In Kontrast zur in Österreich maximal erlaubten Spendeanzahl von 12-mal in 2 Jahren bei Männern (Blutspenderverordnung 2015), wurden im Rahmen einer US-Studie 138 Personen (101 Männer und 37 Frauen) untersucht, die bis zu 13 Mal in 2 Jahren Blut spendeten, ohne eine Eisenmangelanämie zu entwickeln: Obwohl 60% dieser selbst selektieren Gruppe von Blutspendern/innen, auch als „Superspender/innen“ bezeichnet, einen Eisenmangel aufwiesen (Ferritin <30ng/ml), kam es bei ihnen zu keinem Abfall im Hämatokrit unter die Grenze von 38%. Dies ermöglichte ihnen im kürzest möglichen Intervall von 56 Tagen Blut zu spenden. Als einer der auffallendsten Laborparameter wurde bei dieser Gruppe ein stark reduziertes Hepcidin gefunden.(Mast et al. 2008) Der normale Hepcidin-Spiegel liegt bei gesunden Freiwilligen bei ca. 8ng/ml (Murphy et al. 2007) und nur bei 7 von 138 Personen (5,1%) konnte ein gleich hoher, oder höherer Hepcidin-Spiegel gemessen werden. Bei 55 von 138 Superspendern/innen (39,9%) lag der Hepcidin-Spiegel unter der Nachweisgrenze von 1ng/ml.(Mast et al. 2008)

Eine erhöhte Produktion von Growth Differentiation Factor 15 (GDF15), ein Mitglied der Transforming Growth Factor (TGF)-Beta-Familie (Mast et al. 2008), das einen Zuwachs des blutbildenden Systems zeigt und auch bei Beta-Thalassämie erhöht ist (Tanno et al. 2007), konnte nicht nachgewiesen werden.(Mast et al. 2008)

Eine Januskinase 2 (JAK2)-Mutation, wie sie bei Polycythemia vera vorhanden ist (James et al. 2005), wurde in keinem der 136 Personen diagnostiziert und fällt somit als latente Erkrankung in der Gruppe von Superspendern/innen weg.(Mast et al. 2008)

Zwei Mutationen im High Ferrous Iron (HFE)-Gen, einerseits die C282Y Mutation und andererseits, zu einem geringeren Anteil die H63D Mutation, sind mit einem gestörten Eisenstoffwechsel infolge einer Erkrankung an Hämochromatose assoziiert.(Wilfried 2011)

Obwohl erstmals gezeigt werden konnte, dass eine Mutation im HFE-Gen mit der Variante H63D bei heterozygoten Superspendern/innen mit einem signifikant reduzierten Verhältnis von Ferritin zu Hepcidin einhergeht ($p=0,011$), kommen Mutationen im HFE-Gen gleich häufig vor wie in der Normalbevölkerung. Diese Mutation ist somit auch kein Charakteristikum von Superspendern/innen.(Mast et al. 2008) Weiters wurde im Rahmen

dieser Studie auch die gelegentliche Zufuhr von Eisen in Form von Multivitamin-tabletten mit Eisen, Eisentabletten, oder beidem untersucht. Von 37 Frauen gaben 30 an, in unregelmäßigen Abständen Eisenpräparate zu konsumieren. 16 von 37 Frauen gaben an, dezidiert Eisentabletten zu sich zu nehmen, was auch in dieser Gruppe zu keinem Anstieg des Ferritins führte. In der Gruppe der Männer nahmen 39 von 101 Personen in unregelmäßigen Abständen eisenhaltige Präparate ein. Bei jener Subgruppe der Männer, die dezidiert Eisenpräparate konsumierte (13 von 101 Personen), konnte im Vergleich zu den Männern ohne jegliche Substitution ein signifikanter Anstieg des Ferritins ($p=0,012$) gemessen werden. In jener Subgruppe der Männer, die nur Multivitamin-tabletten mit Eisenzusatz zu sich nahm, konnte dagegen kein signifikanter Anstieg des Ferritins beobachtet werden. (Mast et al. 2008)

Dass die gelegentliche Zufuhr von niedrig dosiertem Eisen nicht ausreicht, um einen Eisenmangel zu verhindern, konnte auch in einer Studie aus dem Jahr 1995 gezeigt werden, in der 36 Personen untersucht wurden, die in einem Intervall von 3,5 Jahren im Durchschnitt 15 Mal Blut spendeten. Spätestens ab der 5. Blutspende hatten alle Probanden/innen einen Eisenmangel mit einem durchschnittlichen Ferritin-Wert von ca. 20ng/ml, jedoch ohne eine Eisenmangelanämie zu entwickeln. Der positive Effekt einer selbstgewählten Eisensubstitution mit einem Eisengehalt von ca. 20mg Fe^{2+} pro Tag, konnte auch hier nur auf den Ferritin-Spiegel von Frauen nachgewiesen werden. (Garry et al. 1995)

Wie in der Studie von Kiss et al. 2015 gezeigt wurde, wirkt sich niedrig dosiertes Eisen sehr wohl positiv auf die Füllung der Eisenspeicher, sowohl bei Frauen, als auch bei Männern aus (Kiss et al. 2015), allerdings unter gewissen Voraussetzungen:

Eine Studie zur Restitution der Eisenspeicher bei Blutspendern/innen von Radtke et al. konnte belegen, dass es erst ab einer täglichen Zufuhr von 40mg Eisen zu einem Anstieg des Ferritin-Spiegels kommt (Radtke et al. 2004), weshalb Kiss et al. in ihrer Studie täglich 37,5mg Eisen in Form von Eisen-Gluconat-Tabletten verwendete. (Kiss et al. 2015)

In der Studie von Mast et. al 2008 wurden von den Studienteilnehmern/innen weder Tabletten eingenommen, die ca. 40mg Eisen enthielten, noch erfolgte die Einnahme täglich (Mast et al. 2008), was den Unterschied zwischen Männern und Frauen bei gelegentlicher Einnahme von Eisentabletten erklären könnte.

2.4.5 Retikulozyten-Hb als Früherkennung von Eisenmangel

Da derzeit aufgrund der Kosten und des erhöhten Zeitbedarfs keine Untersuchung von biochemischen Markern wie Ferritin, Transferrin, Transferrin-Sättigung, oder sTfR durchgeführt werden kann (Kiss et al. 2013), wurde von Kiss et al. die genaue Untersuchung der Erythrozyten-Fraktion getestet. Standard-Blutparametern wie MCV (Mittlere korpuskuläre Volumen), MCH (Mittlere korpuskuläre Hämoglobin) und MCHC (Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration) fehlt es ebenso an Sensitivität, einen Eisenmangel frühzeitig zu diagnostizieren (Cable et al. 2011), wie der alleinigen Bestimmung des Hb-Gehalts von reifen Erythrozyten.(Kiss et al. 2013)

Eine prospektive Studie an unserer Universität bestimmte den Eisenstatus von insgesamt 1605 Blutspendern/innen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf den Hämoglobingehalt von Retikulozyten (Hb-r) gelegt.(Semmelrock et al. 2012)

Bei allen Spendern/innen kam es mit Zunahme der Spendehäufigkeit zu einem signifikanten Absinken des Hb-r und zu einem erwarteten, signifikanten Anstieg des sTfR-F-Index. Definiert wurden leere Eisenspeicher (Absent Iron Stores (AIS)) mit einem sTfR-F-Index $>1,5$, beeinträchtigte Hämoglobinisierung der Erythrozyten (Impaired Hemoglobinisation (IH)) mit einem Hb-r $<28\text{pg}$ aufgrund eines funktionellen Eisenmangels (hypochrome, mikrozytäre Erythrozyten, bei normalem Ferritin (Thomas et al. 2005)) und latenter Eisenmangel mit einem Hb-r $>28\text{pg}$ aber einem sTfR-F-Index $>1,5$.(Semmelrock et al. 2012)

Unter männlichen Erstspendern, bzw. mindestens 12-monatiger Spendepause, gab es keinen Fall von leeren Eisenspeichern (AIS) im Vergleich zu einer Prävalenz von 20% bei 4 Spenden pro Jahr. Bei Erstspenderinnen oder Spenderinnen mit einer mindestens 12-monatigen Spendepause hatten 6% fehlende Eisenspeicher (AIS) im Vergleich zu 27% bei viermaliger Spende pro Jahr, wobei bereits bei zwei Spenden ein ähnlicher Wert von 28% erreicht wurde. Unter funktionellem Eisenmangel litten 20% der Männer ab vier Blutspenden pro Jahr und 27% der Frauen ab bereits 2 Blutspenden pro Jahr. Der Hb-r-Wert zur Bestimmung von AIS bei mindestens einer Blutspende jährlich mit einem Cut-off von 28pg , hatte bei Männern eine Sensitivität von 27,3% und eine Spezifität von 98,2%, bei Frauen eine Sensitivität von 40,8% mit einer Spezifität von 97,8% (siehe Tabelle 5).(Semmelrock et al. 2012)

Dennoch scheint es keinen idealen Laborparameter zu geben, der es erlaubt, eine sichere Entscheidung zu treffen, wer nicht Blut spenden sollte und wann eine Eisensubstitution ideal wäre. Um die Ausbildung von Eisenmangelanämien durch Blutspenden zu

vermeiden, wäre vermutlich eine Kombination aus einer routinemäßigen Messung des Eisenstatus und des Hb-r, einer geringeren Blutspendefrequenz und eventuell eine Eisenersatztherapie am besten geeignet. Gezeigt wurde auch, dass Hb-r ein geeigneter Marker ist, um einen Eisenmangel frühzeitig zu diagnostizieren, da Retikulozyten nur 1-2 Tage im peripheren Blut zirkulieren, bevor sie zu reifen Erythrozyten werden. (Semmelrock et al. 2012)

Der diagnostische Wert von Hb-r bei steigender Spendehäufigkeit wird in Tabelle 5 dargestellt:

Männer						
Spenden	Prävalenz		Gesamt n	Latenter Fe-Mangel n	Sens. %	Spez. %
	AIS	IH				
0	0,0	1,0	418	0	-	99,0
1	0,6	1,2	161	1	-	98,8
2	4,3	6,4	141	3	50,0	95,7
3	4,8	2,9	105	4	20,0	98,1
4	19,7	6,4	157	22	29,0	99,3
5	21,4	3,6	56	10	16,7	100,0
1-5	8,9	4,2	620	40	27,3	98,2
0-5	5,3	2,9	1038	40	27,3	98,5
Frauen						
0	5,9	4,1	270	11	31,3	97,7
1	17,3	9,2	98	10	41,2	97,8
2	27,8	14,4	90	14	44,0	97,5
3	26,6	10,1	79	14	33,3	98,6
4	26,7	16,7	30	4	50,0	96,2
1-4	23,9	11,8	297	42	40,8	97,8
0-4	15,3	8,1	567	53	39,1	97,6

Tabelle 5: Diagnostischer Wert von Hb-r zur AIS Bestimmung (Semmelrock et al. 2012)

2.4.6 Drei Punkte für die Spendersicherheit

Aufgrund der Ergebnisse der REDS-II Donor Iron Status Evaluation-Studie (Cable et al. 2011) rief die American Association of Blood Banks (AABB) eine interorganisationale Task-Force ins Leben. (Sayers und Centilli 2014) Diese verfasste den Bericht: „Strategien um einen Eisenmangel bei Blutspendern zu überwachen, zu begrenzen und vorzubeugen“ (#12-03) (Triulzi und Shoos 2014), in dem konstatiert wird, dass es auch bei einem Eisenmangel ohne Anämie zu Problemen für den/die Spender/innen kommen kann. (Sayers und Centilli 2014)

Dreierlei Punkte zur Verbesserung der Spender/innen-Sicherheit werden behandelt:

- Verlängerung der Pausen zwischen den Spenden
- Messung der Serum-Ferritin-Werte
- Einleitung einer entsprechenden Eisenersatztherapie

Bereits der erste Punkt stellt ein Problem dar: Eine Verdoppelung der Zeit zwischen den Spenden von 56 auf 112 Tage würde die Blutkonservenbestände um mehr als 10% pro Jahr schrumpfen lassen.(Sayers und Centilli 2013) Es wird empfohlen, das Intervall zwischen den Spenden zu überprüfen, wobei der Bericht keine Angabe macht, wie lange dieses Intervall bei Blutspendern/innen sein sollte, die aufgrund eines geringen Hb-Wertes nicht zur Spende zugelassen wurden. Grund dafür sind fehlende, generell gültige Richtlinien durch unzureichende klinische Daten.(Sayers und Centilli 2014) In Australien beträgt die Sperre nach einem zu geringem Hb-Wert bis zur nächsten Blutspende zum Beispiel 6 Monate.(Hillgrove et al. 2011)

Eine Umfrage in den USA ergab, dass 70% der Blutspendezentren Spender/innen nur für einen Tag sperren und an den anderen Zentren die Sperrzeit zwischen 3 Tagen und 3 Monaten beträgt. In nur 10% der befragten Zentren variiert die Pause je nach gemessenen Hb-Wert.(Delaney et al. 2011)

Das Carter Blood-Care-Center in Bedford, Texas, musste im Zeitraum von 2005 bis 2013 insgesamt 92.131 Personen aufgrund einer Anämie abweisen. Unter ihnen befanden sich 78.489 Frauen (85%), von denen 61% erneut ins Zentrum kamen, um Blut zu spenden. Diese Gruppe von insgesamt 47.764 Frauen wurde zuerst je nach erstmalig gemessenem Hb-Wert aufgeteilt, dann nach der Zeit bis zum zweiten Versuch und zuletzt, ob die Spende erfolgreich war.(Sayers und Centilli 2014) Vorhersehbar war die Tatsache, dass die Höhe des Hb-Wertes und die Länge der Pause einen Einfluss darauf haben, ob man zur nächsten Blutspende zugelassen wird. Je länger die Pause und je höher der Hämoglobin-Wert ist, desto wahrscheinlicher erfolgt beim nächsten Mal die Zulassung zur Spende, siehe Abbildung 5.(Sayers und Centilli 2014)

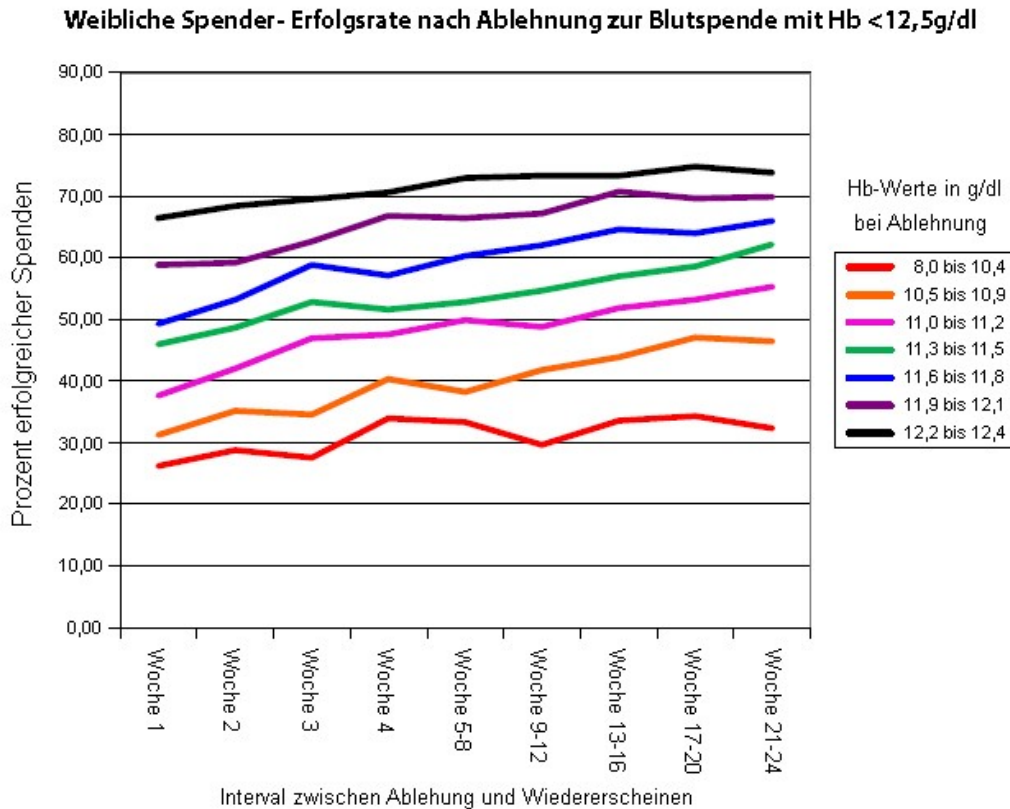


Abbildung 5: Weibliche Spender-Erfolgsrate nach Ablehnung zur Blutspende mit Hb <12,5g/dl (Sayers und Centilli 2014)

Bei einem Hb-Wert von unter 10,9g/dl, liegt die Chance, zur Blutspende zugelassen zu werden, nach einer Pause von 21-24 Wochen, für eine Frau bei unter 50%. Auch wenn der Hämoglobin-Wert nur knapp unterhalb der Zulassungsgrenze zur Blutspende liegt, war bei Frauen durch eine Pause allein nicht sicherzustellen, dass der Hb-Wert ansteigt. So konnten von 1681 Personen, die beim 1. Spendeversuch einen Hb-Wert zwischen 12,2-12,4g/dl hatten, 440 Personen (26,2%) selbst nach einer Verlängerung des Spendeintervalls um 21-24 Wochen, weiterhin nicht zur Spende zugelassen werden. (Sayers und Centilli 2014)

Der zweite Punkt betrifft das Ferritin-Screening für Spender/innen. Vor allem bei Personen mit einem niedrigen Hb-Wert wird ein Screening auf Ferritin als sinnvoll erachtet, da die Möglichkeit besteht, dass eine bereits bestehende Anämie nicht nur aufgrund von leeren Eisenspeichern zustande kam. Gerade bei diesen Personen wird empfohlen, weitere klinische Untersuchungen vorzunehmen, um das Grundproblem, wie einen chronischen Blutverlust, abzuklären. Weiters sollten Spender/innen, deren Eisenspeicher erschöpft sind, aber die dennoch Hb-Werte über 12,5g/dl bzw. über 13,0g/dl (w/m) aufweisen, nicht zur Spende zugelassen werden. Bis dato gibt es neben dem Problem der Kosten allerdings kein

Ferritin-Screening, das von der Logistik in der selben Zeit wie ein Hb-Screening durchgeführt werden, oder den selben Umsatz leisten könnte wie das Hb-Screening.(Sayers und Centilli 2014) Hier wäre der Zink-Protoporphyrin-Test als Screeningmöglichkeit zu diskutieren, da er eine akzeptable Testdauer hat, kostengünstig ist (Sayers und Centilli 2014) und in der Lage ist, einen funktionellen Eisenmangel zu erkennen.(American Association for Clinical Chemistry 2009)

Der dritte Punkt des Berichtes widmet sich der Eisenersatztherapie bei leeren Eisenspeichern. Sowohl die orale als auch die intravenöse Therapie dient dabei nicht nur zum Erhalt der betreffenden Person als Blutspender/in sondern auch der Spender/innen-Sicherheit. Problematisch ist die Definition jenes Ferritin-Wertes, bei dem eine Eisenersatztherapie eingeleitet werden sollte, da von Person zu Person unterschiedliche Funktionsstörungen bei tiefen Ferritin-Werten auftreten können.(Sayers und Centilli 2014) Eine Ausnahme im Zusammenhang mit Eisenmangel ist das Symptom Müdigkeit („Fatigue“), wobei schon lange ein Zusammenhang zwischen Müdigkeit und Eisenmangel dokumentiert ist (Beutler et al. 1960) und gezeigt wurde, dass sowohl orale (Verdon et al. 2003), als auch intravenöse Eisensubstitution (Krayenbuehl et al. 2011) bei nachgewiesenem Eisenmangel, einen vorteilhaften Effekt haben. Zwei weitere mögliche nachteilige Effekte eines Eisenmangels werden derzeit diskutiert: Einerseits wird ein möglicher Zusammenhang mit Frühgeburten und Untergewicht bei Neugeborenen vermutet, andererseits die Möglichkeit der Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten (Sayers und Centilli 2014), wobei für Letzteres die Daten der REDSIII Studie herangezogen werden.(Kleinman et al. 2014)

Blutspendezentren könnten bei einem Screening aller Spender/innen auf Eisenmangel eine wichtige Rolle in der öffentlichen Gesundheitsvorsorge einnehmen, wenn auf das Ergebnis des Screenings auch eine geregelte Intervention folgt.(Sayers und Centilli 2014) Häufig geäußerte Bedenken betreffen in erster Linie Kosten und Logistik eines zu implementierenden Screenings bei allen Blutspendern/innen, wobei hier als Vorbilder das seit 10 Jahren bestehende Iron For Women-Programm in den USA (White et al. 2014) und ein neues Programm in Dänemark zu nennen wären.(Magnussen und Ladelund 2015) Beide Programme konnten die Umsetzung eines Screening-Verfahrens und eine geregelte Intervention bei niedrigen Ferritin-Werten in den Regelbetrieb implementieren.(Magnussen und Ladelund 2015, White et al. 2014)

3 Therapie

3.1 Allgemein

Um zu verhindern, dass Blutspender/innen aufgrund eines Eisenmangels nicht zur Spende zugelassen werden, gibt es zwei Ansatzpunkte (Maghsudlu et al. 2008):

Einerseits könnten die Intervalle zwischen den Blutspenden verlängert werden, wie im Punkt 3 des Artikels von Sayers und Centilli vorgeschlagen wird (Sayers und Centilli 2014), andererseits ist eine Eisensubstitution möglich. (Sayers und Centilli 2014, Maghsudlu et al. 2008)

Bei einer Verlängerung der Intervalle zwischen den Blutspenden, gehen die, zu manchen Zeiten ohnehin bereits geringen Blutkonservenbestände, deutlich zurück. (Sayers und Centilli 2013) Der Verlust von Konserven müsste einerseits durch vermehrte Rekrutierung von Neuspenderinnen/innen ausgeglichen werden und andererseits wäre ein restriktiveres Vorgehen beim Verwenden von Blutprodukten zu favorisieren. Eine Verlängerung der Spendeintervalle allein ist grundsätzlich wenig effektiv und oft nicht ausreichend für eine Normalisierung des Eisenstatus. (Sayers und Centilli 2014)

3.2 Orale Substitution

Reicht eine Umstellung der Ernährung nicht aus, um die Eisenspeicher zu füllen bzw. die Eisenreserven zu halten, und bestehen Anzeichen eines Eisenmangels, sollte an eine Eisensubstitution gedacht werden. Dies gilt nur, wenn der Eisenmangel keine andere Ursache wie eine gastrointestinale Blutung hat. (Pinhas-Hamiel et al. 2003, Soares et al. 2010) Besteht diesbezüglich ein Verdacht, sollte jedenfalls zunächst eine sorgfältige Abklärung erfolgen.

Die orale Eisensubstitution ist bei einer Eisenmangelanämie (IDA) die Standardtherapie. (Herold 2013) Die Präparate sind als Tabletten oder in flüssiger Form erhältlich. (Alleyne et al. 2008) In der Regel werden magensaft-resistente Tabletten und retardierte Präparate besser vertragen, da der Magen oft empfindlich auf Eisen reagiert. Da die Absorption von Eisen vorrangig im Duodenum stattfindet, besteht bei magensaft-resistente Präparaten die Möglichkeit, dass diese ihren Wirkstoff erst nach der Passage des Duodenums freigeben und somit eine ineffektive Resorption resultiert. Falls retardierte, magensaft-resistente Präparate die Eisenspeicher nicht ausreichend füllen können, sollte auf retardierte, nicht-magensaft-resistente Präparate zurückgegriffen werden. (Alleyne et al.

2008)

Patienten/innen sollten aufgeklärt werden, dass für die optimale Absorption von Eisen ein saures Magen-Milieu notwendig ist, und infolgedessen die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren, Antacida, Histamin-2-Blockern, Cholestyramin, sowie Milchprodukten vermieden werden sollte. Weiters setzen Spurenelemente wie Kalzium, Magnesium und Phosphat die Aufnahme von Eisen herab, weshalb Eisenpräparate bevorzugt zwischen Mahlzeiten oder vor dem Schlafengehen eingenommen werden sollten.(Bellanger 2010)

Gegen die übliche Empfehlung, dass die Aufnahme von Eisen durch Ascorbinsäure generell verbessert wird (Geissler und Singh 2011) und der Empfehlung bei oraler Zufuhr von Eisen Orangensaft zu trinken, um die Aufnahme zu verbessern (Weiß und Gasché 2014), spricht eine Studie aus Mexiko, in der zu den zwei Hauptmahlzeiten am Tag jeweils 500ml Orangensaft getrunken wurden, jedoch keine Eisensubstitution durchgeführt wurde.(Garcia et al. 2003)

Verglichen wurden die Blutwerte von Hämoglobin, Plasma-Ferritin und TfR zwischen der Testgruppe, die durch Orangensaft täglich 50mg Ascorbinsäure zusätzlich zuführte und einer Placebo-Kontrollgruppe. Zum Nachweis, dass die Testgruppe tatsächlich mehr Vitamin C zu sich nahm, wurde auch die Menge an Plasma-Ascorbinsäure im Blut bestimmt. Trotz einer signifikant höheren Zufuhr von Ascorbinsäure (25mg, 2-mal täglich für 8 Monate) kam es am Ende der Studie zu keinem signifikanten Unterschied bei den oben genannten Eisen-Parametern.

Die Studie zeigte, dass die alleinige Zufuhr von Vitamin C in einer Bevölkerungsgruppe, die mit ihrer Nahrung hauptsächlich pflanzliches Eisen (Fe^{3+}) zu sich nimmt, nicht ausreicht um eine positive Eisenbilanz zu erreichen.(Garcia et al. 2003)

In Österreich stehen u.a. folgende orale Präparate zur Verfügung (siehe Tabelle 6):

	Fe ²⁺ / Tablette	Darreichungsform	„Slow Release“ Galenik	Vertrieb
Eisensulfat				
Aktiferrin®	34,5mg	Kapseln (Saft, Tropfen)	Nein	Ratiopharm®
Tardyferon®	80mg	Retard Tabletten	Ja	Germania Pharmazeutika®
Ferro- Gradumet®	105mg	Matrix- Filmtabletten	Ja	Teofarma®
Eisenfumarat				
Ferrobot®	50mg	Filmtabletten	Nein	Montavit®
Ferretab®	100mg	Kapseln (+Ascorbinsäure)	Ja	Lannacher Heilmittel®
Eisenglukonat				
Losferron- Forte®	80,5mg	Brausetabletten (+Ascorbinsäure)	Nein	MedaPharma®

Tabelle 6: Orale Eisenpräparate in Österreich (Austria Codex 2009/2010, Vidal ami-PDA 2010)

Liegt eine schwere Anämie mit chronischer Blutung vor, ist die orale Therapie oft nicht ausreichend und es sollte eine intravenöse Therapie bevorzugt werden, um eine positive Eisenbilanz zu erreichen. (Schreiber et al. 1996) Sowohl für die orale als auch die intravenöse Eisensubstitution gilt als eine Kontraindikation die akute systemische Infektion (Sepsis), da es zu einer Verschlechterung der Gesamtsituation kommen kann. (Gasché et al. 2011) Als Grund dafür wird angenommen, dass Eisen auch für den Stoffwechsel von Bakterien und Pilzen notwendig ist und eine Eisensubstitution die Pathogenität dieser Organismen verstärkt. Hintergrund dieser These ist u.a. eine Studie aus Ost-Afrika, einem Land mit hoher Malaria-Aktivität und häufig auftretenden Anämien bei Kindern: Die im Jahr 2006 publizierte, placebokontrollierte Studie inkludierte Kinder bis zu einem Alter von 5 Jahren und untersuchte, inwieweit sich eine generelle Eisentherapie ohne Kenntnis ob tatsächlich eine Anämie vorlag, auf die Hospitalisierungs- und Todesrate auswirkte. Die Studie wurde aufgrund einer um 11% erhöhten Hospitalisationsrate und einer um 15% erhöhten Todesrate in der Gruppe jener Kinder, die eine Eisentherapie mit oder ohne Folsäure erhielten, abgebrochen. Allerdings profitierten Kinder mit bestätigtem Eisenmangel oder bestätigter Anämie von der Therapie und es wurde empfohlen, nur die generelle Gabe einer Eisensubstitution, also auch an Personen ohne Eisenmangel, zu

überdenken.(Sazawal et al. 2006)

3.2.1 Nebenwirkungen

Die orale Eisentherapie steht häufig in Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, dunkel gefärbtem Stuhl und Durchfall. Auch von Bauchkrämpfen, Sodbrennen, oder Verstopfung, vereinzelt auch von unangenehmem Geschmack im Mund und Kopfschmerzen wird berichtet.(White et al. 2014) Nicht absorbiertes Eisen kann bei chronischen Darmerkrankungen wie z.B. Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa zur Störung der mikrobiellen Flora führen (Werner et al. 2011), sowie die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen katalysieren.(Erichsen et al. 2003, Erichsen et al. 2005, de Silva et al. 2005, Seril et al. 2006) Diese Effekte können vor allem bei hohen Eisendosierungen von bis zu 600mg pro Tag auftreten und führen, bedingt durch die Limitierung der Resorption im Dünndarm, zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen.(de Silva et al. 2005) Die empfohlene Tagesdosis liegt somit zwischen 50 und 200mg.(Rimon et al. 2005, Zlotkin et al. 2001)

3.3 Orale Eisensubstitutions-Programme

3.3.1 Iron For Women-Programm

Zur Reduktion der Ausschlussquote aufgrund eines zu geringen Hb-Wertes implementierte das Indiana-Blutspendezentrum (Indianapolis, USA) das „Iron For Women (IFW)“-Programm zur Eisensubstitution in die Routine. Das Programm ist für prämenopausale Frauen gedacht, die zumindest zweimal im Jahr aufgrund eines Hb-Werts <12,5g/dl von der Blutspende abgewiesen wurden.(White et al. 2014)

Ziel dabei war die Umsetzung eines fortlaufenden Programmes, um Frauen durch Eisensubstitution zu unterstützen, regelmäßig Blut spenden zu können, sowie Kosteneffizienz, die gewährleistet wird, da abgesehen von Werbungs- und Eisentherapie-Kosten keine zusätzlichen Ressourcen erforderlich sind. Gemessen wurde der Erfolg des Programms binär, durch eine zukünftige Einteilung in erfolgreiche und nicht erfolgreiche Spendeversuche. Als eingeschlossene Population wurden lediglich prämenopausale Frauen gewählt, da bei postmenopausalen Frauen und Männern die Chance wesentlich größer ist, dass andere Ursachen als Auslöser einer Anämie (wie z.B.: eine okkulte gastrointestinale Blutung) in Frage kommen. Auch ausgeschlossen wurden Frauen unter 18 Jahren und

Personen mit einem Hb-Wert unter 10g/dl oder einem Hämatokrit von unter 30%.(White et al. 2014) Als orale Eisensubstitution wurde aufgrund der Arbeit von Gordeuk und Co (Gordeuk et al. 1987) sowie der Empfehlung von Dr. G. Brittenham beim NHLBI Workshop 2002 (Bianco et al. 2002) Carbonyl-Eisen gewählt. Es sollte eine tägliche Dosis von 100mg Eisen abends vor dem Zubettgehen eingenommen werden, allerdings war es erlaubt, die Dosis auf 50mg morgens und abends aufzuteilen, um gastrointestinale Nebenwirkungen zu verringern.(White et al. 2014) Um den Spenderinnen entgegenzukommen und unabhängig von Geschäftsöffnungszeiten zu sein, wurden die Eisentabletten (100Stk. pro Packung), die als Nahrungsergänzungsmittel geführt werden, in einer Online-Apotheke bestellt und per Post an die Blutspenderinnen gesendet. In 24% aller Fälle konnte die erste Versendung von Eisentabletten keinen ausreichenden Effekt auf den Hb-Wert erzielen, weshalb sich die Praxis ergab zuzuwarten und noch eine weitere Lieferung zu schicken. Nach dem zweiten Versand der Eisensubstitution wiesen nur noch 3% einen niedrigen Hb-Wert auf und wurden von der Blutspende abgelehnt. 58% der Spenderinnen kamen nach der zweiten Lieferung nicht mehr zur Blutspende, wobei das Blutspendezentrum die Ursache dafür eher auf eine Resignation von Seiten der Spenderinnen oder einen fehlenden Therapieerfolg zurückführt als darauf, dass die Betroffenen unter Nebenwirkungen litten.(White et al. 2014)

Weitere Gründe dafür, dass eine Spenderin nicht mehr am Programm teilnimmt sind: Anderwertige Eisenverluste, Unverträglichkeit der Tabletten, Noncompliance, nur sporadische Teilnahme an der Blutspende, Beginn der Wechseljahre und auch andere Gründe, wie Schwangerschaft oder Krankheit.(White et al. 2014)

Seit der Einführung des Iron For Women-Programms 2003 wurde die durchschnittliche Blutspende-Häufigkeit pro Spenderin von 1,9 auf 3,5 erfolgreiche Spenden pro Jahr erhöht, sowie die Ablehnung aufgrund eines zu geringen Hb-Wertes von durchschnittlich 2,2 Ablehnungen pro Jahr auf 1,6 Ablehnungen pro Jahr reduziert. Das Spendezentrum in Indianapolis schließt daraus, dass das IFW-Programm dazu geeignet ist, Spenderinnen bei der Regeneration nach einer Blutspende zu unterstützen.(White et al. 2014)

3.3.2 Low Dose Eisen-Substitution

Im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, nicht-blinden Studie in den USA wurde untersucht, wie sich die orale Gabe einer niedrigen Dosis von täglich 37,5mg Eisen auf die Hämoglobin-Erholungszeit und die Erholung der Eisenspeicher auswirkt.(Kiss et al. 2015)

An der Studie waren 215 Blutspender/innen beteiligt, die innerhalb der letzten 4 Monate kein Blut spendeten. Die Einteilung erfolgte in vier Gruppen:

Jene, die eine orale Eisensubstitution erhielten, und jene, die keine erhielten (Standard) und weiters je eine Unterteilung in zwei Subgruppen bezogen auf den Ferritin-Wert mit einer Grenze von 26ng/ml. Unter diesem Wert kann von einem funktionellem Eisenmangel (IDE) ausgegangen werden kann. Als Hämoglobin-Erholungszeit wurde jener Zeitraum definiert, innerhalb dessen 80% des durch die Blutspende verlorenen Hämoglobins nachgebildet wurde.

Für die Entwicklung der Hämoglobin- und Ferritin-Werte siehe Abbildungen 6 und 7. In der Low-Ferritin-Gruppe ohne Eisensubstitution betrug die Hämoglobin-Erholungszeit durchschnittlich 158 Tage, im Vergleich zu 32 Tagen bei einer Eisensubstitution.

In der High-Ferritin-Gruppe ohne Eisensubstitution betrug die Hämoglobin-Erholungszeit durchschnittlich 78 Tage, wobei diese Gruppe mit Eisensubstitution auch annähernd gleich lang, nämlich 31 Tage benötigte, um 80% des verlorenen Hämoglobins nachzubilden.

Von allen Studienteilnehmern/innen ohne Eisensubstitution, unabhängig vom Ferritin-Wert, waren 67% nicht in der Lage, innerhalb von 168 Tagen (24 Wochen) ihren Ferritin-Ausgangswert zu erreichen. Die durchschnittliche Ferritin-Erholungszeit aller Studienteilnehmer/innen die eine Eisensubstitution erhielten, betrug dagegen nur 76 Tage.(Kiss et al. 2015)

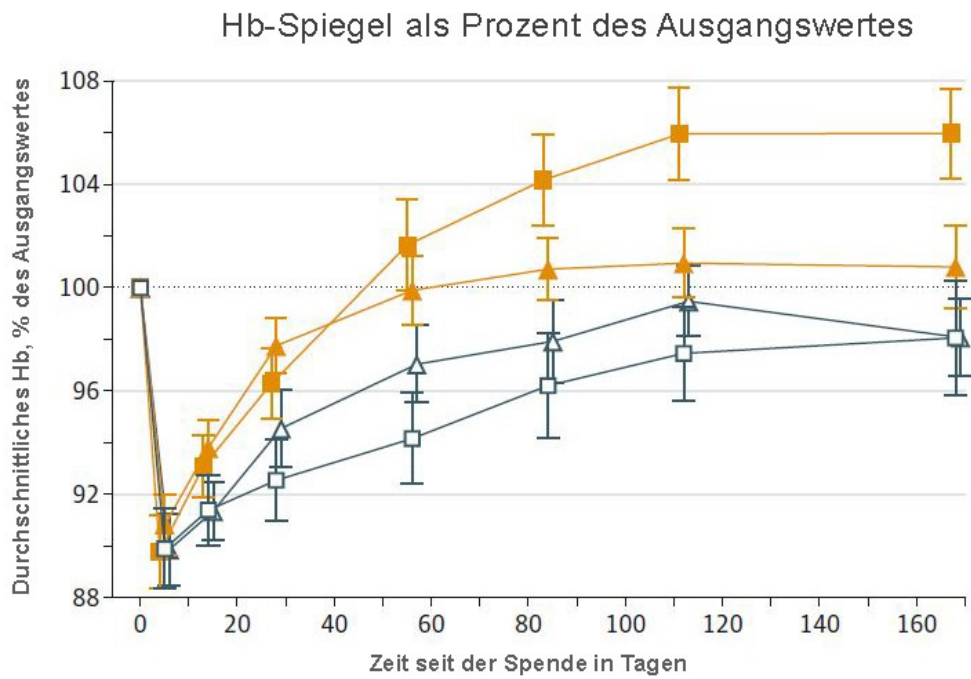


Abbildung 6: Hämoglobin-Spiegel als Prozent des Ausgangswertes (Kiss et al. 2015)

High Ferritin Gruppe (>26ng/ml) Low Ferritin Gruppe (<26ng/ml) ● ● Hämoglobin-Erholungszeit
 ▲ Mit Eisensubstitution ■ Mit Eisensubstitution
 △ Ohne Eisensubstitution □ Ohne Eisensubstitution

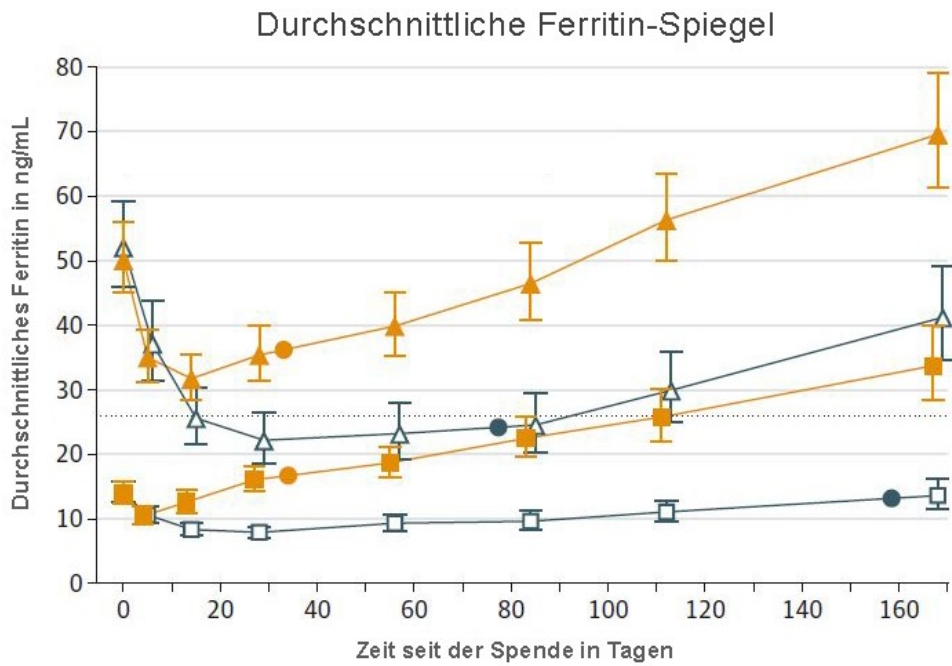


Abbildung 7: Durchschnittliche Ferritin-Spiegel (Kiss et al. 2015)

Im Rahmen der statistischen Auswertung dieser Studie wurden die Studienteilnehmer/innen auch in vier Ferritin-Quartilen eingeteilt, wobei ein Minimum von 4ng/ml und ein Maximum von 192ng/ml an Ferritin gemessen wurde. Abgesehen von der Quartile mit den höchsten Ferritin-Werten (51-192ng/ml), gab es in den restlichen 75% der Studienteilnehmer/innen eine signifikante Verkürzung der Hämoglobin-Erholungszeit durch Einnahme von niedrig dosiertem Eisen, wie Abbildung 8 veranschaulicht (Kiss et al. 2015):

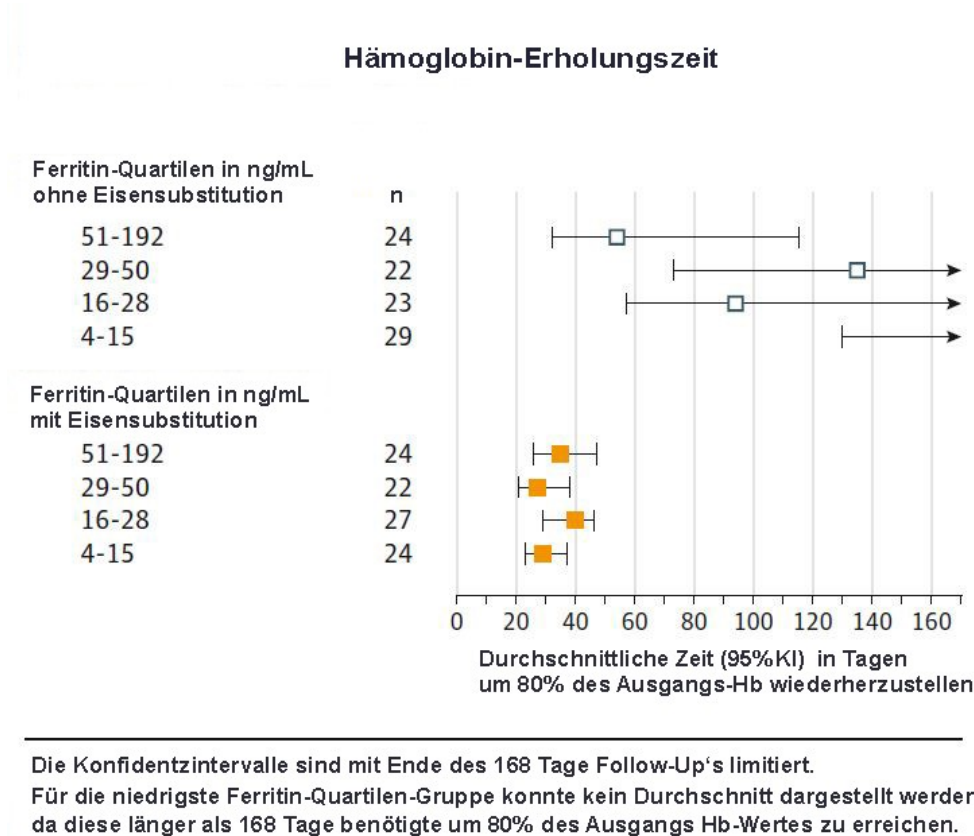


Abbildung 8: Durchschnittliche Zeit um 80% des Ausgangs-Hämoglobins wiederherzustellen, eingeteilt in vier Quartilen nach dem Ausgangs-Ferritin-Wert (Kiss et al. 2015)

3.3.3 Versuch eines neuen Standard-Protokolls für Blutspender

An der Universitätsklinik Kopenhagen wurde eine Studie durchgeführt, in der Spender/innen mit einem niedrigen Hämoglobin-Wert ($\leq 12,5$ g/dl für Frauen, bzw. $\leq 13,5$ g/dl für Männer), oder einem deutlichen Abfall des Hämoglobins von einer Spende auf die nächste Eisentabletten, sowie Informationen über eine eisenreiche Ernährung angeboten wurden. (Magnussen et al. 2008) Weiters wurde bei diesen Spendern/innen auch

Plasma-Ferritin und MCV bestimmt. Spender/innen mit niedrigem Hb bekamen 50 Eisentabletten, wobei eine Tablette je 100mg elementares Eisen und 60mg Vitamin C enthielt und Spender/innen mit einem Plasma-Ferritin unter 60ng/ml jeweils 20 Tabletten. Im Rahmen dieses Protokolls wurden innerhalb eines Jahres 879 Spender/innen in das neue Standard-Verfahren aufgenommen.

49% (337) der Frauen und 23% (40) der Männer wiesen entleerte Eisenspeicher mit Ferritin-Werten unter 12ng/ml auf. 31% (214) der Frauen und 25% (45) der Männer hatten Eisenspiegel zwischen 12 und 30ng/ml. 94% (647) der Frauen und 77% (137) der Männer zeigten ein Ferritin unter 60ng/ml und erhielten somit zumindest 20 Eisentabletten zu 100mg Eisen und 60mg Vitamin C. (Magnussen et al. 2008) Durch die orale Eisentherapie war ein signifikanter Anstieg des Hämoglobin-Wertes zu beobachten: Bei Frauen von 12,2 auf 13,3g/dl, bei Männern von 13,2 auf 13,9g/dl. Bei 313 Frauen und 96 Männern wurde anlässlich beider Spenden auch Ferritin bestimmt. Bei Männern und Frauen war ein kleiner, aber signifikanter Anstieg zu sehen: Von 13 auf 20ng/ml (Frauen) bzw. von 25 auf 29ng/ml (Männer). Da Plasma-Ferritin nicht der Gauß'schen Normalverteilung folgt, wurde in dieser Studie der Logarithmus von Ferritin verwendet, um die Gruppen vergleichen zu können. Für Frauen ergab sich so ein Zuwachs im Logarithmus von Ferritin von $0,17 \pm 0,016$ ng/ml und für Männer ein Zuwachs von $0,07 \pm 0,02$ ng/ml. Zwei Jahre nach dem Start der Studie waren 79% (552) der Frauen und 85% (152) der Männer immer noch aktive Blutspender (definiert als Blutspende im Jahr 2008). Da ein Ferritin-Wert von 30ng/ml ca. 215mg Speichereisen entspricht (Walters et al. 1973), wurde die Substitutionsmenge so gewählt, dass sie eben diesen Verlust an Speichereisen ausgleicht. (Magnussen et al. 2008) Laut der Studie eignet sich Ferritin nach wie vor am besten um zu evaluieren, wie viel Eisen jene Spender/innen mit einem niedrigen Hb-Wert noch gespeichert haben. Interessant ist auch, dass jene Männer mit den niedrigsten Ferritin-Werten entweder Vegetarier oder intensive Kaffeetrinker waren. Eine genauere Ernährungsanamnese sowohl für Männer als auch für Frauen, bzw. ob vegetarische Ernährung und exzessiver Kaffeegenuss auch für Frauen einen negativen Einfluss auf den Hb-Wert haben, wurde in der Studie nicht näher beschrieben.

Die Kosten einer Eisensubstitution beliefen sich auf etwa US\$ 7,00 pro 100 Tabletten sowie US\$ 2,00 pro Ferritinbestimmung. Für 50 Spenden traten somit Mehrkosten in der Höhe von 75 Dollar auf. Die benötigte Zeit für die Implementierung des neuen Protokolls im Vergleich zum Verweisen auf den/die Hausarzt/Hausärztin bei niedrigem Ferritin-Wert, lag zwischen 0 und 0,5 Stunden. Gesamt wurde der finanzielle Mehraufwand für 50

Spenden auf ca. 100 Dollar geschätzt. Vergleicht man diesen Aufwand mit jenem, eine/n neue/n Spender/in anzuwerben, der/die vielleicht bereits eisen-defizient ist, zeigt sich bei US\$ 90,0 für zusätzliche Administration, Labor und Arbeitszeit, dass das neue Standard-Protokoll den geringen Mehraufwand an Zeit und Geld wert ist. (Magnussen et al. 2008)

Das so positiv bewertete Schema wurde daher 2012 für alle Blutspender/innen übernommen. 2014 wurde eine Studie zu dem neuen Standardprotokoll für Blutspender/innen mit niedrigem Hb- und Ferritin-Wert veröffentlicht. (Magnussen und Ladelund 2015)

Dem neuen Standard-Protokoll liegt ein Algorithmus zugrunde (siehe Abbildung 9), der auf alle Spender/innen angewendet werden kann und die Entscheidungsgrundlage darstellt, für welche Blutspender/innen eine orale Eisensubstitution in Frage kommt und wie viele Tabletten empfohlen werden. (Magnussen und Ladelund 2015)

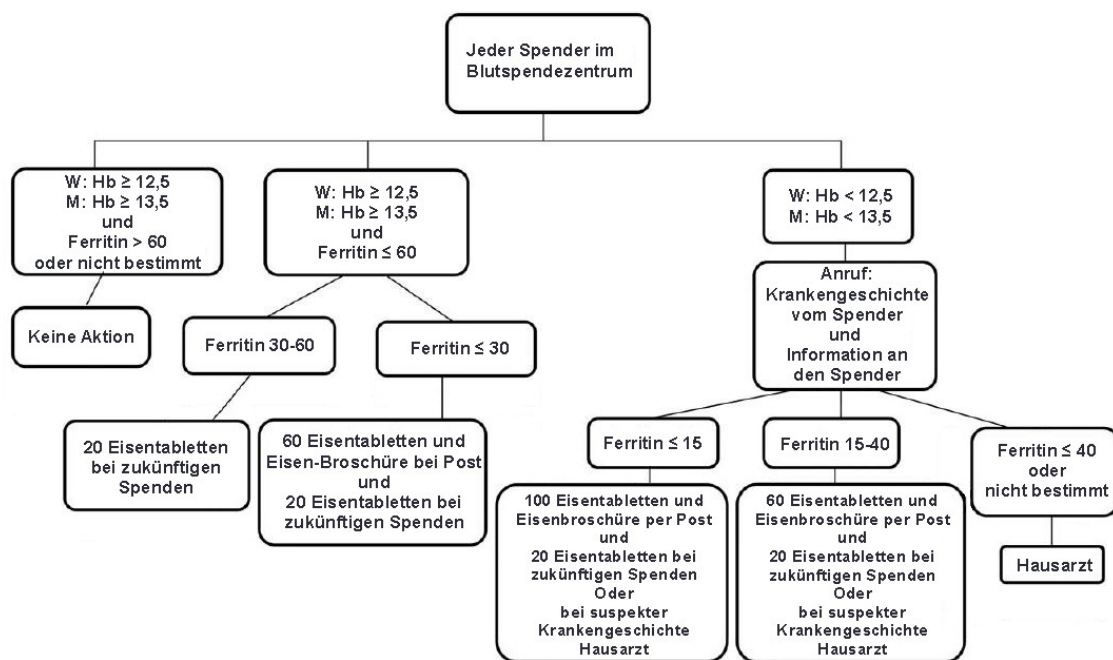


Abbildung 9: Hämoglobin und Ferritin-basierter Algorithmus für Blutspender/innen (Magnussen und Ladelund 2015)

In diese Studie wurden 184.075 Personen inkludiert, die zumindest zweimal am Institut Blut gespendet hatten. Der neue Algorithmus führte sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu einem signifikanten Anstieg des Hämoglobins ($p < 0,001$). (Magnussen und Ladelund 2015).

Bei einer Zwischenbeurteilung im Sommer 2013 wurde festgestellt, dass es nicht immer möglich war, den Hb-Wert über der Grenze von 12,5g/dl bei Frauen und 13,5g/dl bei

Männern zu halten, was eine Intensivierung des Screenings von Ferritin bei jenen Spendern/innen zufolge hatte, deren Hb-Wert sich knapp an dieser Grenze befand. Der Effekt dieser verstärkten Laborkontrollen wurde ab August 2013 in deutlich geringeren Spenden mit einem niedrigen Hb-Wert (<12,5g/dl für Frauen; <13,5g/dl für Männer) sichtbar (siehe Abbildungen 10 und 11).(Magnussen und Ladelund 2015)

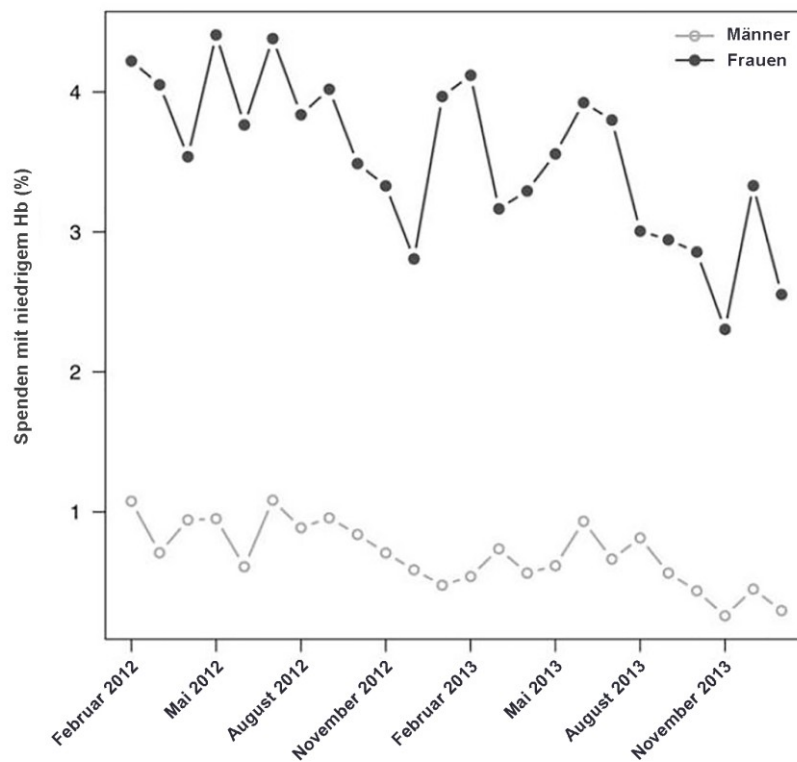


Abbildung 10: Anzahl der Spenden mit niedrigem Hb-Wert in % (Magnussen und Ladelund 2015)

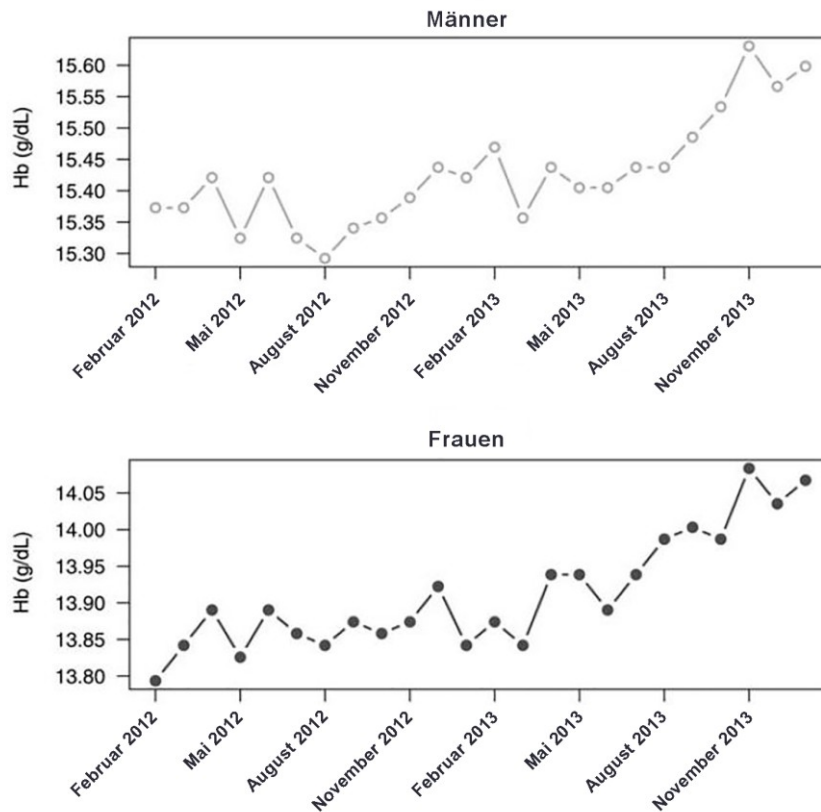


Abbildung 11: Hb-Anstieg bei Frauen und Männern (Magnussen und Ladelund 2015)

Die Ursache für Spenden unter den oben genannten Grenzwerten ist bedingt durch die Tatsache, dass der Hämoglobin-Wert an dieser Institution erst im Zuge der Spende gemessen wurde und sich ein erniedrigter Hb-Wert somit erst nach der Spende und der Blutanalyse zeigte. Vor der Einführung des neuen Algorithmus lag der durchschnittliche Ferritin-Wert für Männer bei 63ng/ml (IQR: 40-99) und für Frauen bei 34ng/ml (IQR: 22-52). 13% der Männer, aber 43% der Frauen hatten einen Ferritin-Wert unter 30ng/ml. 1,5% der Männer und 11% der Frauen hatten sogar einen Ferritin-Wert unter 15ng/ml. Mit Einführung des Programms wurde in den ersten drei Monaten 47% der Männer und 82% der Frauen eine Eisensubstitution angeboten. Der Anstieg des Hämoglobins betrug bei Männern von Februar 2012 bis August 2013 (Intensivierung der Ferritin-Testung) 0,0033g/dl und von August 2013 bis Februar 2014 0,0333g/dl - pro Monat. Der Durchschnitts-Hämoglobin-Wert (gemessen in den ersten und letzten drei Monaten der Studie) stieg somit bei Männern von 15,39 auf 15,60g/dl. Bei Frauen liegt eine Diskrepanz der im Artikel beschriebenen Werte vor: Der Anstieg von Februar 2012 bis August 2013 wird mit 0,0059g/dl und von August 2013 bis Februar 2014 mit 0,0257g/dl - pro Monat angegeben, was einen Gesamtanstieg von 0,19g/dl bei Frauen bedeuten würde. Im Artikel wird allerdings ein Anstieg um 0,21g/dl genannt: Von 13,85 auf 14,06g/dl.(Magnussen und

Ladelund 2015) In beiden Fällen kann von einem mit Männern vergleichbaren Anstieg des Hb-Wertes bei Frauen ausgegangen werden.

Da das Ferritin aus ökonomischen Gründen nicht bei jeder Spende, sondern jeweils bei der ersten Spende und anschließend bei jeder 10. Spende bestimmt wurde (Yousefinejad et al. 2010, Magnussen und Ladelund 2015), oder häufiger, wenn das Hb oder das Ferritin zu hoch oder zu gering waren, konnte in der Studie keine abschließende Aussage über den Verlauf des Ferritin-Wertes gemacht werden.(Magnussen und Ladelund 2015)

3.4 Intravenöse Substitution

Im Vergleich zur oralen Substitution ist die intravenöse Verabreichung von Eisen zur Behandlung einer Anämie gut verträglich und führt rasch zu einer Anhebung der Eisenparameter (de Silva et al. 2005, Schröder et al. 2005, Kulnigg et al. 2008, Lindgren et al. 2009, Bayraktar und Bayraktar 2010) und somit zu einer effektiven Verbesserung der Lebensqualität.(Wells et al. 2006, Gisbert und Gomollón 2008) Wird eine intravenöse Eisensubstitution angewandt, sollte zwischen der Verabreichung und einer Laborkontrolle des Ferritin-Wertes ein Mindestabstand von 8 Wochen eingehalten werden, da innerhalb dieses Zeitraumes, bedingt durch die Infusion selbst, falsch erhöhte Werte gemessen werden können.(Ali et al. 1982)

Laut einer Studie zur Therapie der Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Kulnigg et al. 2009), sollte der Ferritin-Zielwert nach einer intravenösen Eisentherapie bei mindestens 100ng/ml liegen.(Gasché et al. 2011) Falls eine Erhaltungstherapie mit regelmäßigen Kontrollen (z.B. alle 12 Wochen) erforderlich ist (Gasché et al. 2011), sollte bei Patienten/innen mit eingeschränkter Nierenfunktion der Hämoglobin-Wert im Auge behalten werden, da beobachtet wurde, dass eine leichte Anämie mit einem Hb zwischen 11 und 13g/dl bei dieser Personengruppe einen Überlebensvorteil bringt.(Besarab et al. 1998, Locatelli et al. 2004) Ob eine leichte Anämie auch bei Patienten/innen mit anderen Erkrankungen einen Vorteil bietet, ist derzeit nicht bekannt.(Gasché et al. 2011)

Die Hypothese, intravenöses Eisen sei besser geeignet, den Hb- und Ferritin-Spiegel aufrecht zu halten, als die orale Zufuhr, konnte eine Studie aus Schweden nur teilweise bestätigen: Es wurden 210 freiwillige Blutspender/innen in die Studie aufgenommen, wobei mindestens 5 vorherige Vollblutspenden als Aufnahmekriterium galten. Verglichen wurde ein intravenöses Schema mit Dextriferron 1000mg nach der ersten und 200mg nach

jeder weiteren Blutspende, gegen ein orales Schema mit 20 Eisentabletten zu je 100mg Eisen nach jeder Blutspende.(Ekermo et al. 2013) Dextriferron war zum Zeitpunkt der Studie ein Generikum für Ferinject® und beinhaltete Eisen-Carboxymaltose als Wirkstoff. Dextriferron ist ein Synonym für den Eisen(III)-hydroxid-Dextrin-Komplex (Swiss Pharmaceutical Society 2000) sowie dem Eisen(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplex (IPC) (Heinrich et al. 1983, Toblli und Brignoli 2007) und ist nicht mit dem Eisen(III)-hydroxid Dextran-Komplex oder dem Eisen(III)-hydroxid Dextrin-Citronensäure-Komplex zu verwechseln.(Franz v. Bruchhausen et al. 1993) Alle in Tabelle 7 angeführten Präparate enthalten hochmolekulare kolloidgelöste Eisenverbindungen mit einem polymeren Eisen(III)-oxid-hydroxid-Kern und einer komplexen Kohlenhydrathülle, die die Wasserlöslichkeit nach außen vermittelt.(Singbartl und Singbartl 2015, Fütterer et al. 2013) Die Einteilung in Tabelle 7 erfolgt nach der Art der Kohlenhydrathülle, wie z.B. Carboxy-Maltose bei Ferinject®.(Austria Codex (WEB) 2012) Frauen wurden über 4 Spenden und Männer über 5 Spenden hinweg beobachtet, wobei nach der dritten, vierten und bei Männern auch nach der fünften Blutspende jeweils der Hb-Wert und weitere Eisenparameter untersucht wurden. In der Gruppe der i.v. Eisentherapie wurde ein signifikant höherer Anstieg bei Ferritin, Serum-Hepcidin und löslichem Transferrinrezeptor verglichen mit der oralen Therapie beobachtet. Insgesamt fand sich jedoch kein Unterschied zwischen der oralen und intravenösen Therapie bezogen auf den Hb-Wert, abgesehen von jener Subgruppe, die bei Studieneinschluss einen Eisenmangel aufwies (ca. 1/3 aller Teilnehmer). Bei ihnen konnte ein signifikant höherer Anstieg von Hb bei einer i.v. Eisentherapie verzeichnet werden.(Ekermo et al. 2013)

Intravenös verabreichtes Eisen führt bei nicht erklärbarer Müdigkeit und Erschöpfung bei zeitgleichem Eisenmangel zu einer Verbesserung der Lebensqualität sowie der kognitiven Funktionen, wie eine randomisierte, placebokontrollierte, einzelverblindete Multicenterstudie aus dem Jahr 2014 zeigen konnte.(Favrat et al. 2014) Eingeschlossen wurden 290 prämenopausale Frauen mit einem Hb >11,5g/dl, wobei sich 114 Personen in der Placebo-Gruppe befanden und 209 Personen intravenös 1000mg Eisen in Form von Eisen-Carboxymaltose erhielten. Gemessen wurde die Verbesserung der Müdigkeit und der Erschöpfung anhand der 22 Fragen enthaltenen PFS (Piper FatigueScale) (Piper et al. 1998), die die Müdigkeit anhand einer Punkteskala von 0 bis 10 einteilt, wobei für 0 Punkte gilt, dass keine Müdigkeit besteht. Eine Reduzierung von ≥ 1 Punkt auf der PFS nach 56 Tagen, wurde in der Eisen-Carboxymaltosegruppe in 65,3% im Vergleich zur Placebogruppe mit 52,7% erreicht, mit einer Differenz von 12,5% ((1,3-23,8%); $p=0,03$;

Number Needed to Treat (NNT)=8,0). Eine 50% Reduktion im PFS-Gesamtscore (Reduktion der Müdigkeit um 50%) wurde in der Eisen-Carboxymaltosegruppe in 33,3% im Vergleich zur Placebogruppe mit 16,4% erzielt, mit einer Differenz von 16,9% ((7,1-26,7%); $p < 0,001$; NNT=5,9).(Favrat et al. 2014)

Die NNT von 8,0 zur Reduzierung von mehr als einem Punkt in der PFS und die NNT zur Halbierung der Müdigkeit sind mit den NNT von psychologischen Behandlungen vergleichbar.(Cuijpers et al. 2009)

Zur Messung der Lebensqualität wurde der SF-12-Fragebogen verwendet.(SF-36® 2000) Dieser ergab in der Eisen-Carboxymaltosegruppe eine signifikante Verbesserung mit einem Gesamtscore von 41,3 (Standardabweichung (SD)=9,7) auf 47,3 (SD=8,7) im Vergleich zur Placebogruppe von 42,2 (SD=9,2) auf 45,1 (SD=9,1; $p=0,007$). (Favrat et al. 2014)

Bereits drei vorangegangene Studien konnten belegen, dass eine Langzeitgabe von Eisen bei Frauen mit Eisenmangel ohne Anämie eine Müdigkeitssymptomatik verbessern kann.(Verdon et al. 2003, Vaucher et al. 2012, Beutler et al. 1960)

Die Studie von Favrat et al. kommt zum Schluss, dass bei Frauen mit einem Eisenmangel (Ferritin $< 50\text{ng/ml}$ und Transferrinsättigung $< 20\%$; oder Ferritin $< 15\text{ng/ml}$) ohne Anämie, durch eine intravenöse Verabreichung von 1000mg Eisen, eine vorhandene Müdigkeitssymptomatik, die Lebensqualität, die kognitive Leistungsfähigkeit, wie auch die Erythropoese schnell und effektiv verbessert werden können.(Favrat et al. 2014)

Folgende intravenöse Eisenpräparate stehen in Österreich zur Verfügung (siehe Tabelle 7):

	Fe ³⁺ / Ampulle	Maximale Einzeldosis	Testdosis erforderlich	Infusions- dauer	Vertrieb
Eisen-Dextran					
CosmoFer®	100mg	1000mg / 500ml NaCl	Ja	4-6h	Pharma- cosmos®
Eisen-Saccharose					
Venofer®	100mg	200mg / 100ml NaCl ¹	Ja	Mind. 30min	Vifor®
FerMed®	100mg	200mg / 200ml NaCl	Ja	Mind. 30min	Medice®
Eisen-Carboxymaltose					
Ferinject®	500mg	500mg / 100ml NaCl	Nein	Mind. 6min	Vifor®
		1000mg / 250ml NaCl	Nein	Mind. 15min	Vifor®
Eisen-Isomaltosid					
Monofer®	100mg	20mg /kg / ≤500ml NaCl ²	Nein	Min. 30min ³	Medice®
¹ Diskrepanz Venofer® Fachinformation zwischen Deutschland und Österreich: In Deutschland ist die maximale Einzeldosis 500mg in 500ml NaCl über mindestens 3½h. ² Keine „Maximaldosis“ angegeben; Dosis wird durch das Körpergewicht limitiert ³ Bei Dosen >1000mg wird eine Infusionsdauer >60min empfohlen.					

Tabelle 7: Tabelle der intravenösen Eisenpräparate in Österreich
(Austria Codex 2009/2010, Vidal ami-PDA 2010)

Eisen-Carboxymaltose ist nicht nur durch die gute Verträglichkeit vorteilhaft, wodurch die Gabe einer Testdosis wegfällt, sondern auch durch die im Vergleich zu Eisen-Saccharose halbierte Infusionsdauer und deutlich reduzierte Infusionsfrequenz. (Lyseng-Williamson und Keating 2009)

3.4.1 Nebenwirkungen

Parenterales Eisen sollte derzeit nur verabreicht werden, wenn orale Eisenpräparate nicht vertragen werden oder eine Malabsorption, z.B.: durch Magenbypass vorliegt. (Muñoz et al. 2009) Durch eine i.v. Eiseninfusion kann es zu Blutdruckschwankungen,

Kopfschmerzen, peripheren Ödemen, Übelkeit oder Atemnot kommen. Trotz der heute verfügbaren, modernen Präparate sind auch weitere Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen: Allergische Reaktionen können, besonders bei dextranhaltigen Eisenpräparaten, nie gänzlich ausgeschlossen werden (Gasché et al. 2011) und bewegen sich bei diesem Medikament zwischen 1 und 10%, weshalb auf die Gabe einer Testdosis nicht verzichtet werden kann. (Koutroubakis et al. 2010) Obwohl bei Eisen-Carboxymaltose sowie bei Eisen-Saccharose in der Fachinformation auf allergische Reaktionen hingewiesen wird, sind diese selten zu beobachten. (Gasché et al. 2011) Lebensbedrohliche Komplikationen sind bei regelrechter Anwendung selten. (Auerbach et al. 2007, Michael et al. 2002, Chertow et al. 2006, Bailie et al. 2005, Weiss und Gordeuk 2005) Laut Fachinformation ist bei Eisen-Saccharose eine Testdosis von 20-25mg Eisen erforderlich. Nach einem komplikationsfreien Intervall von 15 Minuten darf die restliche erforderliche Dosis verabreicht werden. (Austria Codex (WEB) 2010) Bei hochdosierter Gabe von intravenösem Eisen kann es, bevorzugt bei Eisen-Carboxymaltose, zu einer Hypophosphatämie kommen, wobei der ursächliche Mechanismus noch nicht ausreichend geklärt ist. (Gasché et al. 2011) Eine weitere mögliche Komplikation betrifft das „Capillary-Leak-Syndrom“, auch freie Eisenreaktion genannt (Gasché et al. 2011), eine sich über Tage aufbauende und über zwei Phasen verlaufende Reaktion, bei der es zu einer Hypoalbuminämie kommt und Flüssigkeit ins Gewebe übertritt. Die genauen Ursachen für dieses Syndrom sind ebenfalls noch nicht bekannt. (National Organisation for rare disorders (NORD) 2008) Fest steht, dass das Capillary-Leak-Syndrom erst auftritt, wenn eine sehr hohe Transferrinsättigung erreicht wird und tritt somit im Vergleich zu allergischen Reaktionen vor allem gegen Ende von Eiseninfusionen oder bei wiederholter Verabreichung auf. (Gasché et al. 2011) Symptome können leicht mit einem viralen Infekt des oberen Respirationstraktes verwechselt werden und beinhalten: Eine verstopfte Nase, Husten, Unwohlsein, Übelkeit, Benommenheit, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, ein allgemeines Schwächegefühl und auch die Schwellung der Extremitäten. Im Vergleich zu einem Infekt allerdings fehlen typische Infektionszeichen und Fieber. Laborparametrisch fällt auf, dass der Hämatokrit und der Hämoglobin-Wert ansteigen, allerdings nicht aufgrund einer Neubildung von Erythrozyten, sondern durch Flüssigkeitsverlust ins Gewebe. (National Organisation for rare disorders (NORD) 2008) Die Behandlung dieses Syndroms besteht in der sofortigen Unterbrechung der Eiseninfusion. In Ausnahmefällen ist die Verabreichung von Eisenchelatbildnern wie Deferoxamin, Humanalbumin, oder im Notfall Adrenalin

nötig.(Gasché et al. 2011)

Die Häufigkeit von allergischen Reaktionen bei intravenöser Substitution von Eisen ist laut Fachinformation noch seltener, als es z.B. von Koutroubakis et al. beschrieben wurde (Koutroubakis et al. 2010):

- Ein Anaphylaktischer Schock oder eine Phlebitis
(Häufigkeit: „Selten“: <1:1000 bis 1:10000)

Veränderungen der Haut an der Injektionsstelle:

(Häufigkeit „Gelegentlich“: <1:100 bis 1:1000 (Brennen oder Schmerzen durch Reizung, blauer Fleck, Verfärbung))(Austria Codex (WEB) 2012)

4 Online Umfrage

4.1 Einleitung

Die erste Anlaufstelle für Patienten ist nach wie vor der/die Hausarzt/Hausärztin. Die Symptome eines Eisenmangels sind für die Krankheit nicht pathognomonisch und es könnten hinter den Symptomen eines Eisenmangels auch andere Krankheiten stecken. Differenzialdiagnostisch sollte ein vermehrter Bedarf (Wachstum, Schwangerschaft, Aborte, oder Stillperiode) ausgeschlossen, sowie Ernährungsgewohnheiten erörtert werden. Besonderes Augenmerk ist auf die Anamnese von Vegetarismus, Veganismus oder die vermehrte Zufuhr von Hemmstoffen wie Tee, Kaffee, Kalzium oder pflanzlichen Ballaststoffen zu richten. Ein weiteres Augenmerk sollte auf eine eventuell gestörte Resorption gelegt werden: Nahrungsmittelunverträglichkeiten wie z.B. Sprue, Magen-Darm-Operationen, sowie die Einnahme von Antacida aller Klassen (insbesondere Protonenpumpenhemmer) sollten anamnestisch erhoben und eventuell weiter abgeklärt werden. (Martius 2009)

Weitaus wahrscheinlicher sind jedoch vermehrte Eisenverluste durch häufiges Nasenbluten, Hämatemesis, Meläna, Makrohämaturie, Magen- oder Darmulkus, Reflux, häufiges Blutspenden ohne Eisen-Substitution, Hypermenorrhoe, oder Ausdauer und Spitzensport. (Martius 2009)

Oft ist eine ausführliche Anamnese ausreichend, um eine vermeintliche Blutungsquelle ausfindig zu machen, doch auch weiterführende Untersuchungen können zu einer Bestätigung der Verdachtsdiagnose herangezogen werden.

Bei Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko sollte jährlich ein fäkaler okkulten Bluttest (FOBT) durchgeführt werden um eine gastrointestinale Blutung auszuschließen. (S3 Leitlinie des kolorektalen Karzinoms 2014) Im Fall einer Positivität, ist eine Abklärung im Rahmen einer Koloskopie und gegebenenfalls weiterführenden Untersuchungen erforderlich. (S3 Leitlinie des kolorektalen Karzinoms 2014)

Eine Studie von Hershko C. weist darauf hin, dass auch ohne Vorliegen eines Ulcus ventriculi eine Eradikation von *Helicobacter pylori* einen oral therapierefraktären Eisenmangel beheben kann. (Hershko et al. 2005)

Als Differentialdiagnose bei Schwäche oder Belastungsdyspnoe sollte ein kardiales oder pulmonales Geschehen ausgeschlossen werden, wobei auch weitere Ursachen die unspezifischen Symptome eines Eisenmangels verursachen können. Es liegt primär in der Hand der niedergelassenen Ärzte/innen, die Differentialdiagnose „Eisenmangel“ in

Betracht zu ziehen, da sie zumeist die erste in Anspruch genommene Institution bei Beeinträchtigungen der Gesundheit sind.

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurde eine Umfrage unter niedergelassenen Hausärzten/innen und Internisten/innen in der Steiermark durchgeführt, um einen Einblick zu bekommen, wie im niedergelassenen Bereich mit dem Thema Eisenmangel umgegangen wird.

4.2 Methoden

4.2.1 Recherche

Das Angebot zur Teilnahme an der Umfrage wurde an etwa die Hälfte aller Hausärzte/innen sowie alle niedergelassenen Internisten/innen in der Steiermark versandt. Gesucht wurde mit der Suchmaschine www.google.at und den Stichwörtern „Allgemeinmediziner“, „Hausärzte“, „Internisten“ und „Steiermark“. Jene Website mit den meisten eingetragenen Hausärzten/innen in der Steiermark war zum Zeitpunkt der Recherche, im Februar 2015 <http://www.steiermark.net/allgemeinmediziner-und-hausaerzte/>, wobei die Website zu diesem Zeitpunkt 1204 Einträge hatte. Weiters wurde mit der Suchmaschine www.google.at jeweils nach dem Namen inklusive des Titels der betreffenden Person gesucht.

In Rücksprache mit der Ärztekammer wäre es möglich gewesen, eine Datei mit Namen und E-Mail-Adressen aller in ihrer Datenbank enthaltenen Ärzte/innen zu erhalten, allerdings betonte die verantwortliche Person, dass alle E-Mail-Adressen in dieser Datei auch öffentlich über die Ärztekammer-Homepage einsehbar sind und pro Datensatz ein Unkostenbeitrag von 0,30€ eingehoben wird. Aufgrund dieser beiden Angaben sowie der Tatsache, dass viele E-Mail-Adressen nicht öffentlich auf der Website der steiermärkischen Ärztekammer einsehbar waren, wurde eine ausführliche Suche nach E-Mail-Adressen durchgeführt. Aufgrund des enormen Aufwandes bei der Suche nach E-Mail-Adressen, beschränkte sich die Recherche am Ende auf insgesamt 539 Hausärzte/innen. Grund für diese Anzahl an Personen ist der von mir durchgeführte Abbruch der Suche bei Seite 55 von 121 auf der besagten Website mit gesamt 515 recherchierten Personen, sowie 24 eingetragene und herausgesuchte Hausärzten/innen aus den Gemeinden Voitsberg, Bärnbach und Köflach. Bei der E-Mail-Recherche wurden jeweils die ersten 8 bis 19 Treffer bei Google geöffnet, wobei durchschnittlich 11 Treffer geöffnet wurden. Unter den ersten Suchergebnissen war nahezu immer auch die Homepage

der Ärztekammer Steiermark dabei. In den geöffneten Webseiten wurden bei passendem Treffer, also bei einem wahrscheinlichen Zusammenhang mit der gesuchten Person, folgende Schritte unternommen:

- Erhebung von:
 - Titel
 - Nachname und Vorname
 - Geschlecht
 - PLZ, Ort, Straße und Hausnummer der Ordination
 - PLZ, Ort, Straße und Hausnummer einer möglichen Zweit-Ordination
 - Telefonnummern und Faxnummern
 - Email-Adresse(n)
 - Fachrichtung laut www.steiermark.net
- Eintragung der gefundenen Daten in eine Excel-Datei
- Prüfung, ob ein ähnlicher Eintrag bereits existiert

Nach Vervollständigung der Excel-Urliste wurden die Daten gefiltert, um für die E-Mail-Verteilerliste eine verwertbare Datei zu erhalten. Enthaltene Informationen zur Serien-E-Mailverfassung waren:

- Titel
- Nachname und Vorname
- Geschlecht
- E-Mail-Adresse(n)
- Eigens vergebene Seriennummer

Dasselbe Verfahren wurde für alle niedergelassenen Internisten/innen steiermarkweit angewandt und ergab laut derselben Website www.steiermark.net unter dem Eintrag „Internisten“ 171 Personen. Gesamt wurden 710 Personen in die Urliste aufgenommen - 539 Hausärzte/innen und 171 Internisten/innen. Da es über die Suchmaschine Google nicht möglich war, die E-Mail-Adressen für alle niedergelassenen Ärzte/innen zu recherchieren, fielen 196 Hausärzte/innen und 41 Internisten/innen weg. Bei 42 der unter den Hausärzten/innen in Google gelisteten Personen war nicht anzunehmen, dass sie im Bereich der Allgemeinmedizin tätig sind und sie wurden aus dem E-Mail-Verteiler ausgeschlossen. Ein als Internist gelisteter Arzt war nicht sicher als solcher tätig und wurde ebenfalls ausgeschlossen.

In den endgültigen E-Mail-Verteiler und somit an der Umfrage berechtigt waren insgesamt:

- 430 niedergelassene Ärzte/innen:
 - davon 301 Hausärzte/innen
 - und 129 Internisten/innen

4.2.2 Online-Umfrage Plattform

Neben verschiedenen Webseiten, die Online-Fragebögen anbieten wie z.B.: umfrage-online.com, surveymonkey.com, oder q-set.at kristallisierte sich soscisurvey.de als passende Umfrage-Plattform heraus.

Soscisurvey.de war die einzige Plattform, die für akademische Befragungen ohne kommerziellen Hintergrund alle Funktionen ohne Limitierung und ohne Werbung anbot. Ein Key-Feature dieser Homepage war auch die Vergabe von Seriennummern, wodurch gesichert werden konnte, dass jede Person, die an der Umfrage teilnahm, den Fragebogen nur einmal ausfüllen konnte. Kein/e Teilnehmer/in konnte somit durch mehrfaches Ausfüllen des Fragebogens das Endergebnis verfälschen. Durch die Vergabe von Seriennummern wurde auch verhindert, dass nicht ausdrücklich zur Umfrage eingeladene Personen, Suchmaschinen oder andere Programme Zugriff auf die Umfrage hatten. Nicht zu vermeiden war und ist die Weitergabe des Links mit der Seriennummer an Dritte, wodurch allerdings nur jeweils ein Fragebogen verändert wäre.

Eine Alternative zu Soscisurvey wäre Q-Set gewesen, wobei abgesehen von nicht zu erreichenden Limitierungen in der Antwortauswertung, eine werbefreie Umfrage nur gegen Aufpreis erhältlich gewesen wäre. In der Umsetzung der Umfrage waren beide Plattformen benutzerfreundlich, doch Soscisurvey hatte einen weiteren Vorteil: Es wurde ein besonderer Fragentyp angeboten, der in Q-Set nur umständlich umzusetzen gewesen wäre. Die Auswahl der Plattform für den Online Fragebogen fiel somit auf die Website:

<https://www.soscisurvey.de/>.

4.2.3 E-Mail Versand in Zahlen

Über das Programm Microsoft Outlook 2007 und den eingebauten Serien-E-Mail-Assistenten wurden über eine Anbindung an den MedUni-Graz E-Mail-Server die ersten 430 E-Mails über die Studienadresse martinschroeck@stud.medunigraz.at versendet.

Bei diesem Versand kam es allerdings bedingt durch bekannte Hyperlink-Probleme bei der

Serien-E-Mailfunktion unter Verwendung der 2007-Version von Outlook, zu einem Fehler beim personalisierten Link: In den E-Mails wurde der personalisierte Hyperlink zwar korrekt dargestellt, jedoch führte jeder einzelne Link auf dieselbe Seriennummer. Es konnte somit nur eine Person den Fragebogen ausfüllen, nämlich jene, die den Link als Erstes angeklickt hatte. Dies hatte zur Folge, dass 4 Rückmeldungen per E-Mail einlangten, wonach der Fragebogen nicht beantwortet werden könne. Die erste dieser Rückmeldungen traf innerhalb von 3 Stunden nach dem E-Mailversand ein. Aufgrund der bekannten Probleme mit Serienmails wurde an alle 430 Personen erneut E-Mails mit der manuell korrigierten Version und funktionierenden Hyperlinks verschickt.

Da die E-Mails an 50 E-Mail-Adressen nicht zugestellt werden konnte, wurden für diese Mailadressen alternative Mailadressen aus der Urliste gesucht und erneut 12 E-Mails versendet. Aus 430 niedergelassenen Hausärzten/innen und Internisten/innen erhielten somit **392 Personen** eine Einladung, an der Umfrage teilzunehmen. Nach der ersten korrekten Aussendung wurden 26 Fragebögen ausgefüllt, wobei davon 3 Personen keine verwertbaren Antworten lieferten. Nach einem Erinnerungsmail an all jene, die den Fragebogen noch nicht ausgefüllt hatten und unter Aussortierung von Personen, die nicht als Hausärzte/innen oder Internisten/innen arbeiteten, wurden 363 Erinnerungsmails versendet. Nach dem Versand der Erinnerungs-E-Mails wurden weitere 29 Fragebögen ausgefüllt, von denen zwei wiederum nicht verwertbar waren. Insgesamt wurden somit 50 verwertbare Fragebögen ausgefüllt.

4.3 Ergebnisse

Von 363 niedergelassenen Hausärzten/innen und Internisten/innen füllten **50 Personen** den Fragebogen aus, wobei darunter 39 Allgemeinmediziner/innen und 11 Internisten/innen waren. Die Antwortquote lag bei 13,8%.

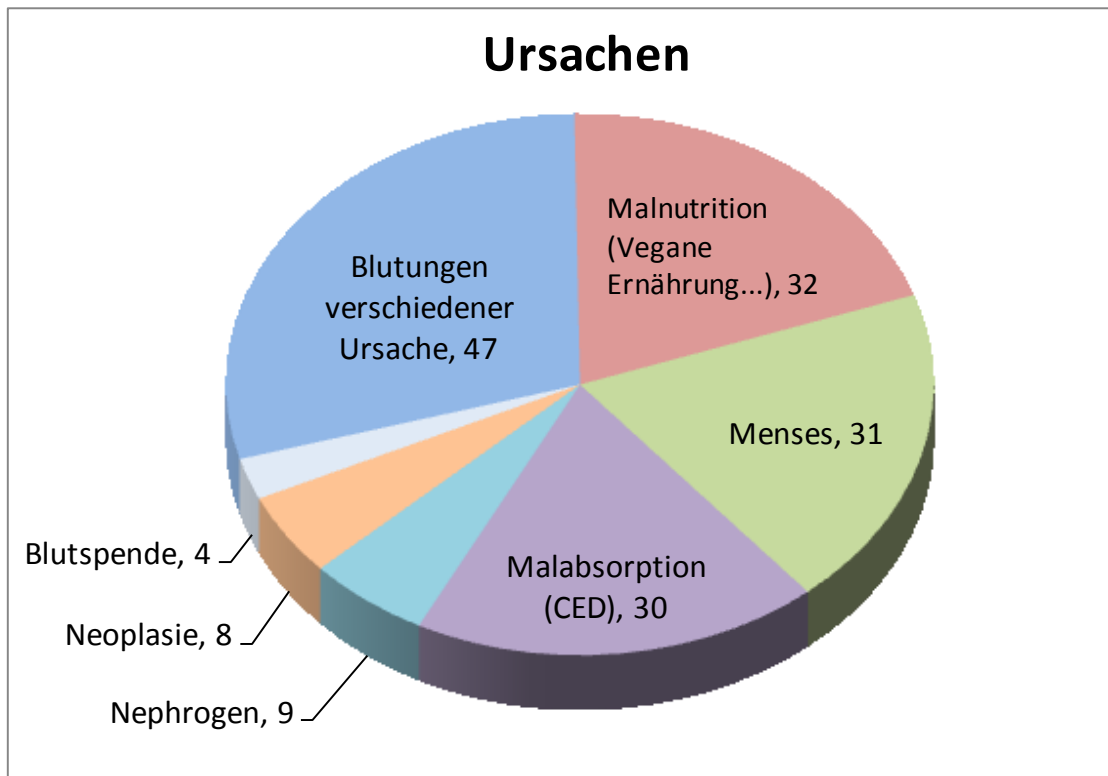
Der Fragebogen beinhaltete 15 Positionen, wobei durch eine Gruppierung von zusammengehörenden Fragen 11 Hauptfragen zu beantworten waren:

- Frage 1: Was ist die primäre Ursache von Eisenmangel? (Mehrfachnennungen möglich)
- Frage 2: Welche Parameter ziehen Sie routinemäßig zur Verifizierung eines Eisenmangels heran? (Mehrfachnennung möglich)
- Frage 3: Teilen Ihre eisendefizienten Patienten/innen es Ihnen mit, wenn sie Blutspender/innen sind? (Einfachauswahl)

- Frage 4: Wie hoch schätzen Sie den Anteil an Blutspendern/innen unter Ihren eisendefizienten Patient/innen ohne anderweitige, chronische Erkrankung ein? (Einfachauswahl)
- Frage 5: Welche Therapieempfehlungen zur Einnahme von Eisentabletten geben Sie bei einem Eisenmangelsyndrom? (Individuelle Eingabe möglich)
- Frage 6: Wie ist Ihrer Erfahrung nach die Compliance bei Ihren, mit Ausnahme des Eisenmangels, ansonsten gesunden Patienten/innen, was die Einnahme von Eisentabletten angeht? (Einfachauswahl)
- Frage 6a: Wie zufrieden sind Sie bei guter Compliance mit dem Erfolg der oralen Therapie mittels Eisentabletten? (Einfachauswahl)
- Frage 7: Wie sehen Sie den Erfolg einer Eisensubstitution über eisenreiche und die Eisenresorption unterstützende Nahrungsmittel (Zitrusfrüchte, Paprika, Fleisch, ...)? (Einfachauswahl)
- Frage 8: Verabreichen Sie i.v.Eisen in Ihrer Praxis? (Einfachauswahl)
- Frage 8a: Wenn ja, an welches Klientel? (Mehrfachauswahl möglich)
- Frage 9: Wären Sie dafür, Eisen in größerer Menge i.v. zu verabreichen? (Mehrfachauswahl möglich)
- Frage 10: Wenn Sie Eisentabletten verordnen oder i.v. Eisen applizieren, kontrollieren Sie in der Folge die Eisenspeicher? (Einfachauswahl)
- Frage 10a: Wenn "ja" oder "fallweise", nach welchem Zeitraum empfehlen Sie die Kontrolle? (Individuelle Eingabe möglich)
- Frage 10b: Kommen die Patienten/innen dann auch zur Blutabnahme? (Einfachauswahl)
- Frage 11: Wenn ein Eisenmangel diagnostiziert wurde und Sie eine i.v. Eisentherapie applizieren, werden die anfallenden Kosten für die Infusion von den Krankenkassen übernommen?

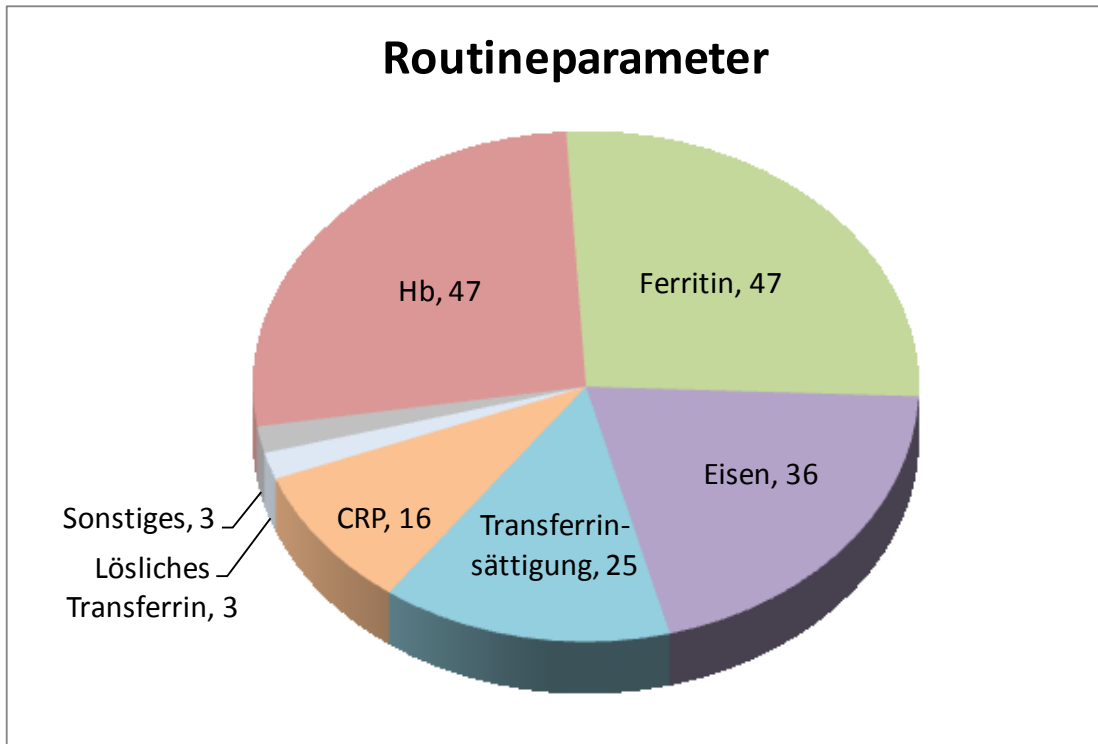
Anschließend die einzelnen Fragen mit den Häufigkeiten der Antworten und grafischer Aufarbeitung:

Frage 1: Was ist die primäre Ursache von Eisenmangel? (Mehrfachnennungen möglich)



Interessant ist, dass neben den klassischen Ursachen für Eisenmangel wie Blutungen verschiedener Ursache, Malnutrition und Malabsorption auch 8 Personen an eine konsumierende Erkrankung dachten. Lediglich 4 Personen gaben als eine der Ursachen für Eisenmangel dezidiert die regelmäßige Blutspende an.

Frage 2: Welche Parameter ziehen Sie routinemäßig zur Verifizierung eines Eisenmangels heran? (Mehrfachauswahl möglich)



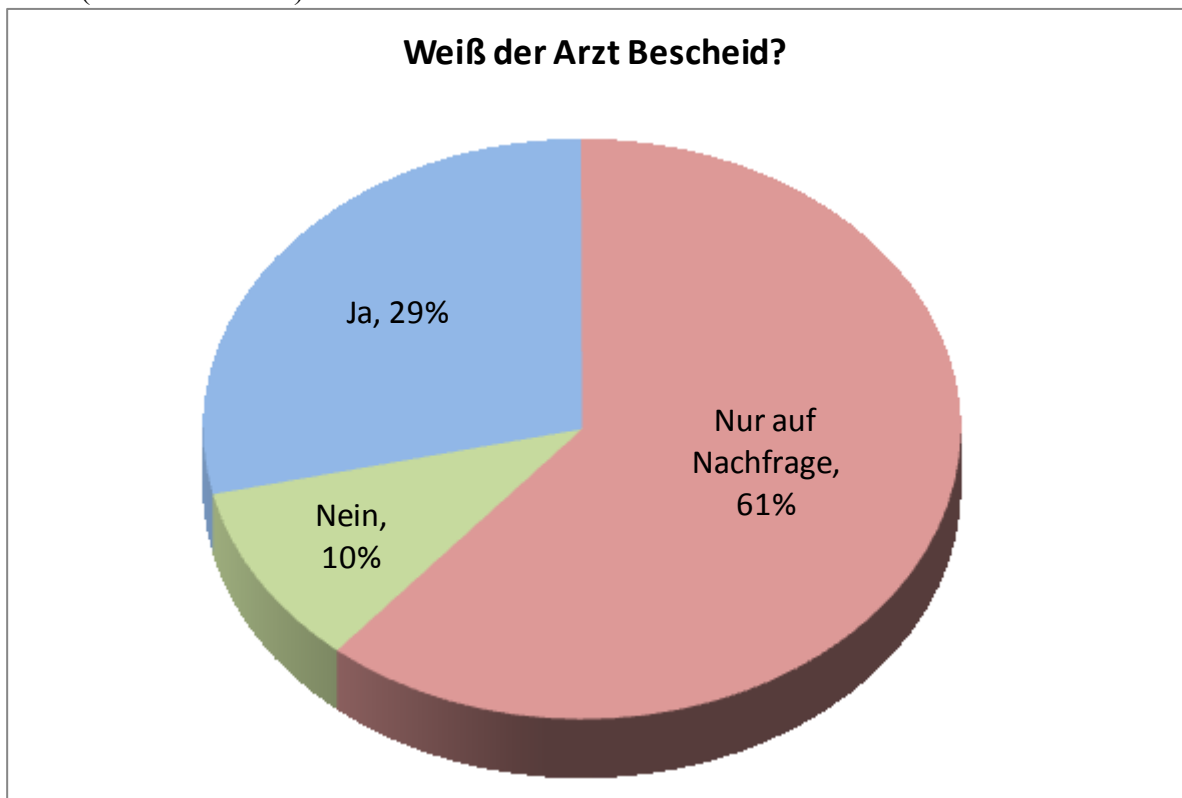
CRP dient nicht direkt zur Bestimmung eines Eisenmangels, sehr wohl aber ist es wie Ferritin selbst ein Akutphaseprotein. Die Abnahme von CRP und Ferritin ermöglicht eine genauere Einschätzung, ob der gemessene Ferritin-Wert tatsächlich die Eisenspeicher des Körpers widerspiegelt, oder ob Ferritin aufgrund einer Entzündung erhöht ist.

Parameter	Allgemeinmediziner/ innen	Internisten/innen	Gesamt
Hb	37 (26,0%)	10 (28,5%)	47 (26,6%)
Ferritin	36 (25,4%)	11 (31,4%)	47 (26,6%)
Eisen	32 (22,5%)	4 (11,4%)	36 (20,3%)
Transferrinsättigung	20 (14,1%)	5 (14,3%)	25 (14,1%)
CRP	13 (9,2%)	3 (8,6%)	16 (9,0%)
sTfR	2 (1,4%)	1 (2,9%)	3 (1,7%)
Sonstiges	2 (1,4%)	1 (2,9%)	3 (1,7%)
Summe Antworten	142 (100%)	35 (100%)	177 (100%)

Tabelle 8: Antworten auf Frage 2 - Unterteilt in Allgemeinmediziner/innen und Internisten/innen

Ein Internist hat als zusätzliche Antwortmöglichkeit „Hepcidin“ gewählt und jeweils ein/eine Hausarzt/Hausärztin hat zusätzlich „MCV und MCH“ und „Komplettes Blutbild mit Hkt“ angegeben.

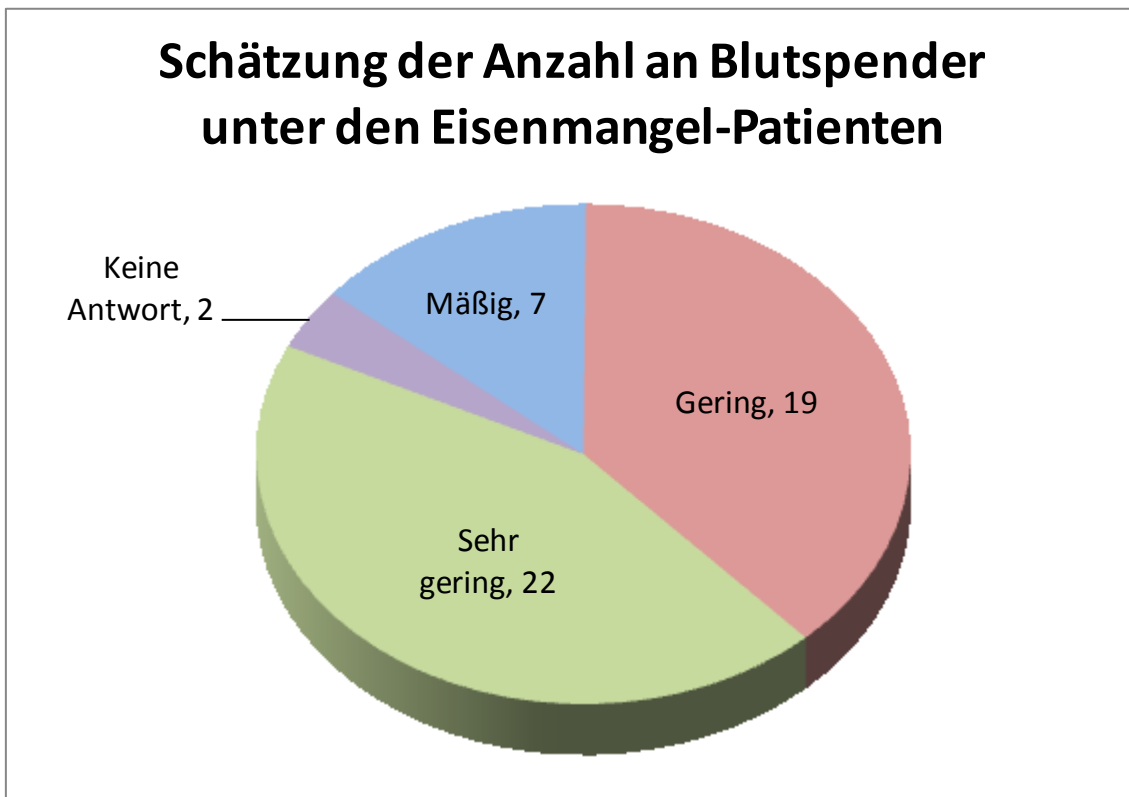
Frage 3: Teilen Ihre eisendefizienten Patienten es Ihnen mit, wenn sie Blutspender/innen sind? (Einfachauswahl)



14 Personen (29%) gaben an, sie werden vom Patienten/innen aktiv informiert, dass sie Blutspenden gehen.

4 der 5 Personen, die über das Blutspende-Verhalten ihrer Patienten/innen nicht informiert sind, sind Hausärzte/innen.

Frage 4: Wie hoch schätzen Sie den Anteil an Blutspendern/innen unter Ihren eisendefizienten Patienten/innen ohne anderweitige, chronische Erkrankung ein?
(Einfachauswahl)

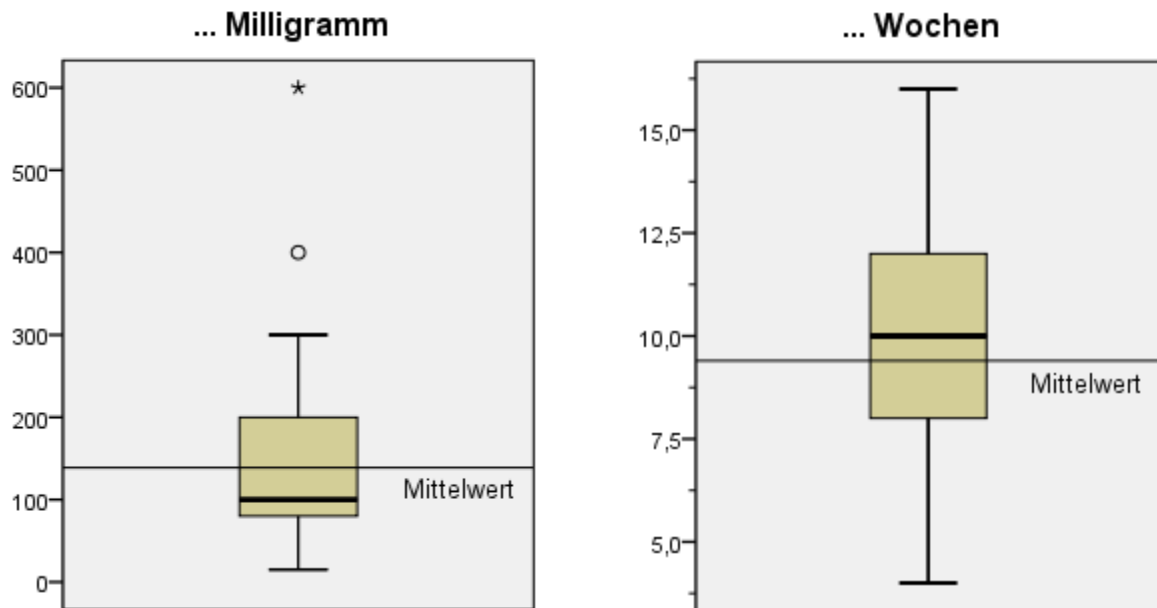


Es wurden in der Frage nicht definiert, wie viel Prozent „Mäßig“, „Gering“ und „Sehr gering“ in Zahlen bedeuten.

Die Zahlen, wie viele Personen einen Eisenmangel haben, variieren je nach den Grenzwerten. Wird ein Grenzwert von 15ng/ml angenommen, weisen 15% aller Blutspender/innen einen Eisenmangel auf.(Herold 2013, Badar et al. 2002)

Eine Recherche via Google und eine PubMed-Suche nach genauen Zahlen, wieviele Blutspender/innen unter Eisenmangel-Patienten/innen sind, blieb ohne Resultate.

Frage 5: Welche Therapieempfehlungen zur Einnahme von Eisentabletten geben Sie bei einem Eisenmangelsyndrom? (Individuelle Eingabe möglich)



Die Boxplots zeigen die ausgefüllten Werte für 35 Personen.

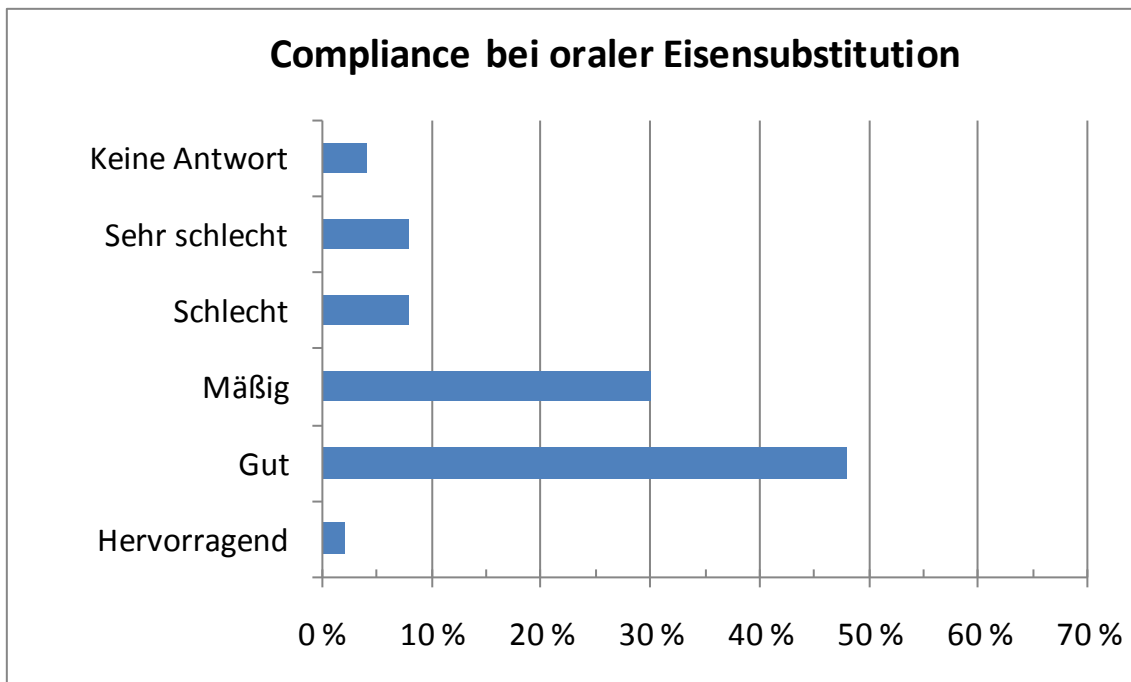
Es wird zwischen 15mg und 600mg Eisen für 4 bis 16 Wochen gegeben.

Folgend die Häufigkeitsanalyse der Daten für die Boxplots:

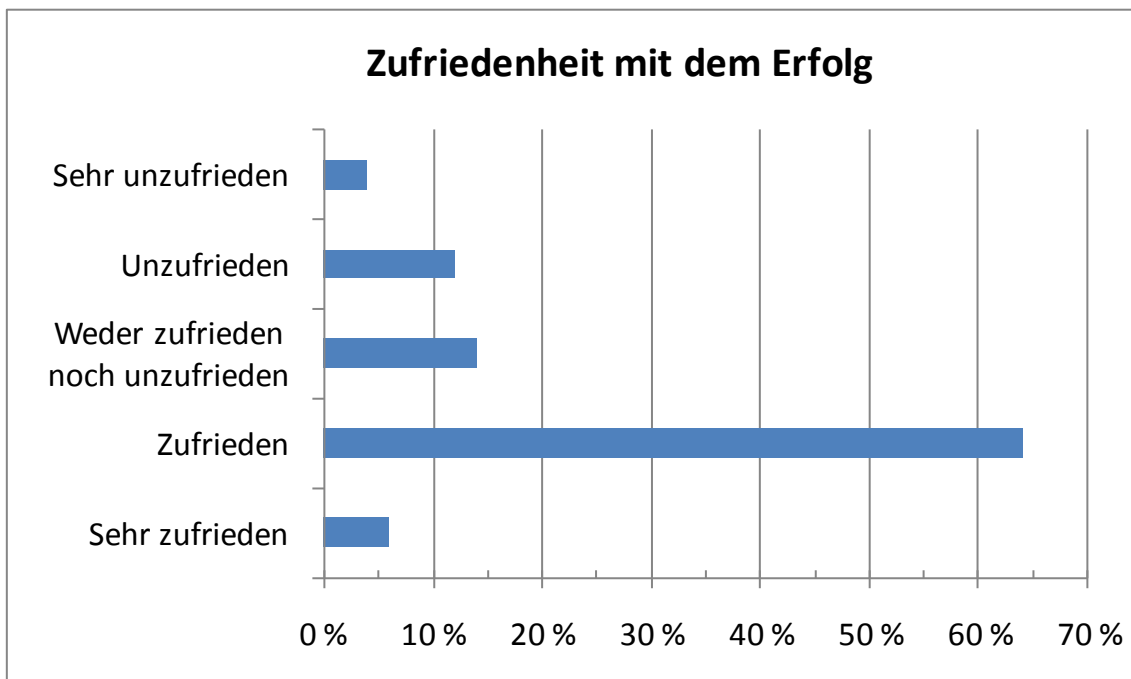
Statistik - Milligramm:		
Anzahl	Gültig	38
	Fehlend	12
Mittelwert		138,85 mg
Median		100 mg
Minimum		15 mg
Maximum		600 mg
Perzentilen	25	80 mg
	50	100 mg
	75	200 mg

Statistik - Wochen:		
Anzahl	Gültig	38
	Fehlend	12
Mittelwert		9 wo
Median		10 wo
Minimum		4 wo
Maximum		16 wo
Perzentilen	25	8 wo
	50	10 wo
	75	12 wo

Frage 6: Wie ist Ihrer Erfahrung nach die Compliance bei Ihnen, mit Ausnahme des Eisenmangels, ansonsten gesunden Patienten/innen, was die Einnahme von Eisentabletten angeht? (Einfachauswahl)

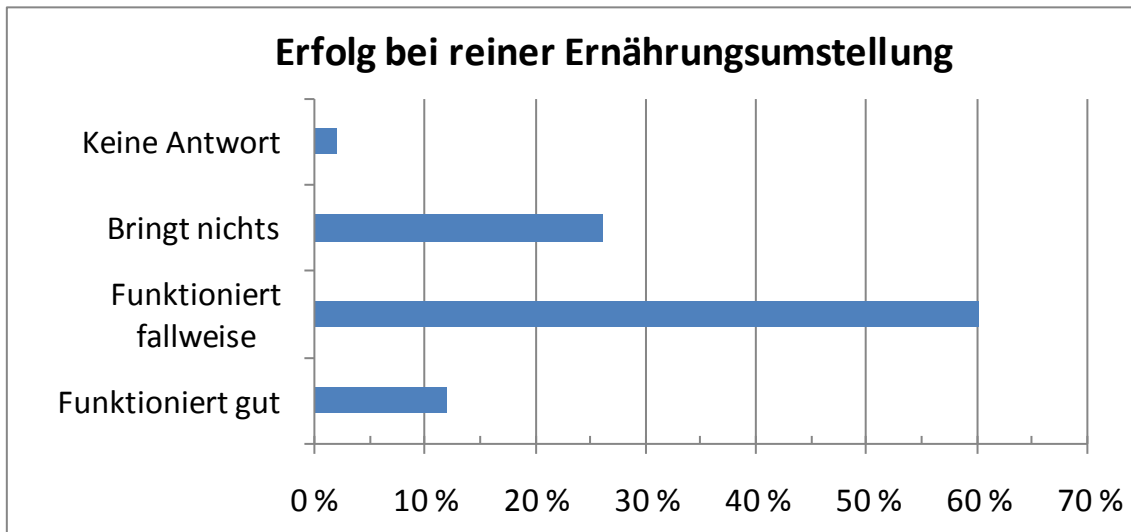


Frage 6a: Wie zufrieden sind Sie bei guter Compliance mit dem Erfolg der oralen Therapie mittels Eisentabletten? (Einfachauswahl)

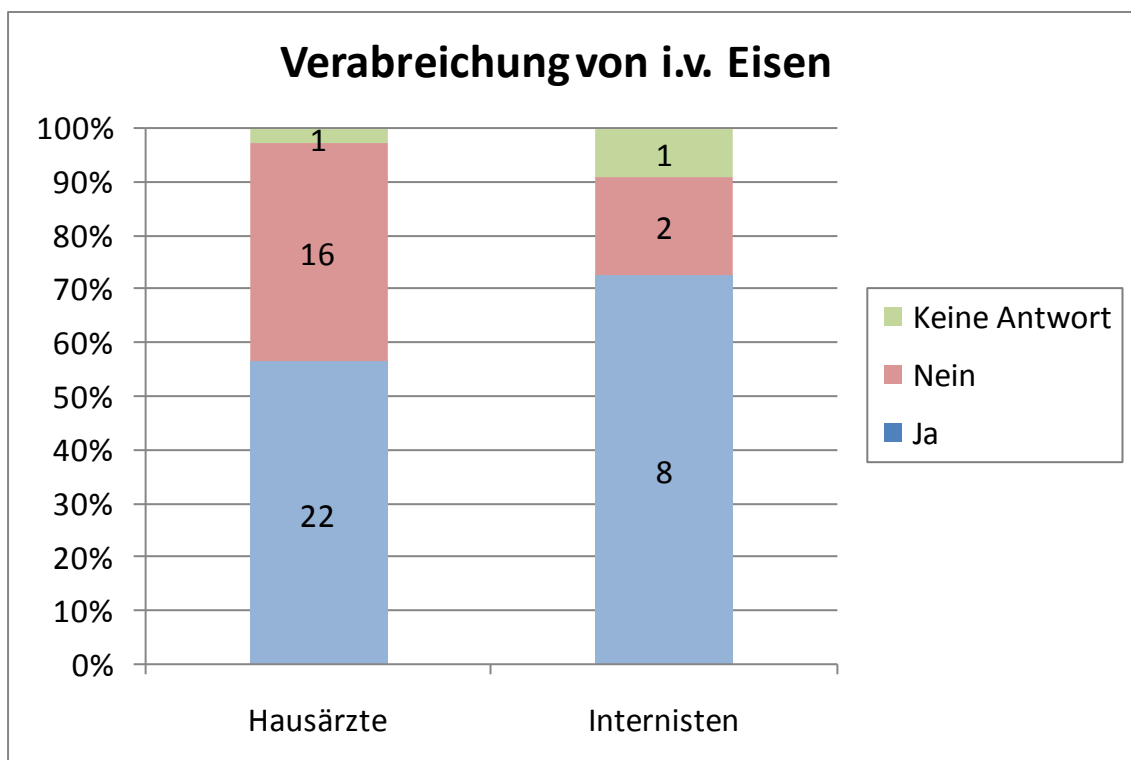


70% aller befragten Ärzte/innen sind „Zufrieden“ oder „Sehr zufrieden“, 16% aller befragten Ärzte/innen sind „Unzufrieden“ oder „Sehr unzufrieden“ mit dem Erfolg der oralen Eisensubstitution.

Frage 7: Wie sehen Sie den Erfolg einer Eisensubstitution über eisenreiche und die Eisenresorption unterstützende Nahrungsmittel (Zitrusfrüchte, Paprika, Fleisch, ...)? (Einfachauswahl)



Frage 8: Verabreichen Sie i.v.Eisen in Ihrer Praxis? (Einfachauswahl)

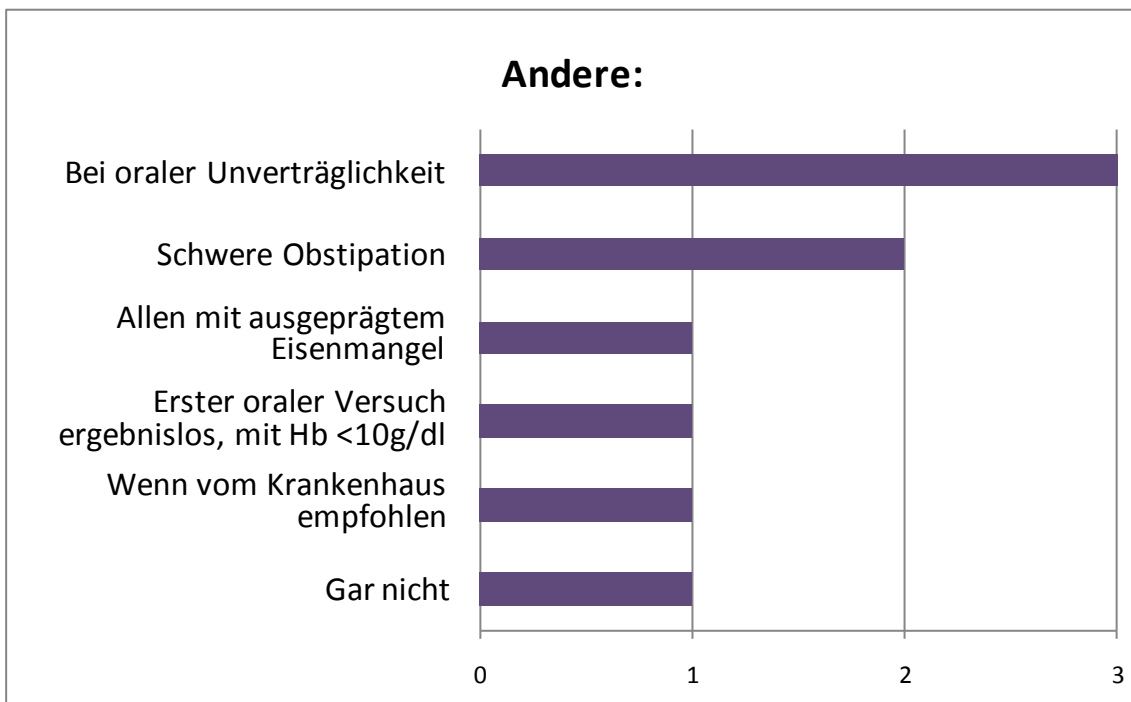
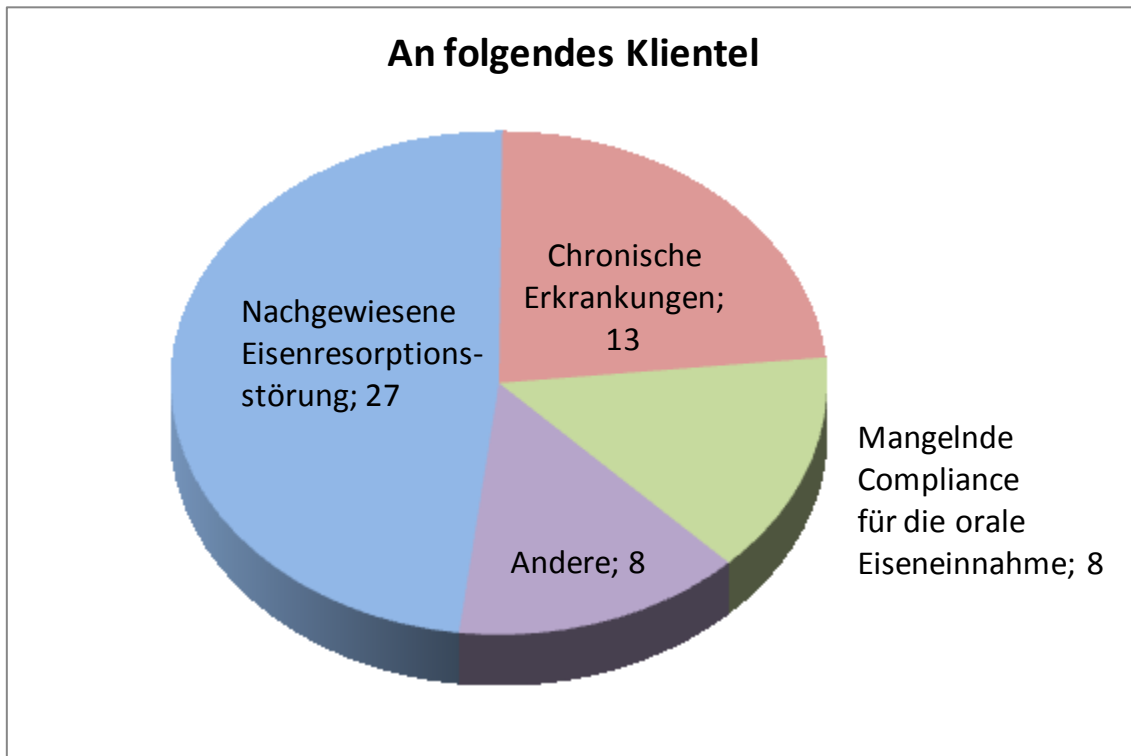


Dazu die ausgerechneten und auf 0,5 gerundeten Prozentzahlen:

	Internisten/ innen	Hausärzte/ innen
Ja	8 (73%)	22 (56,5%)
Nein	2 (18%)	16 (41%)
Keine Antwort	1 (9%)	1 (2,5%)
Gesamt	11 (100%)	39 (100%)

Wie zu erwarten, verabreichen Internisten/innen häufiger als Hausärzte/innen intravenöses Eisen, doch auch 56,5% der befragten Allgemeinmediziner/innen verabreichen Eisen intravenös.

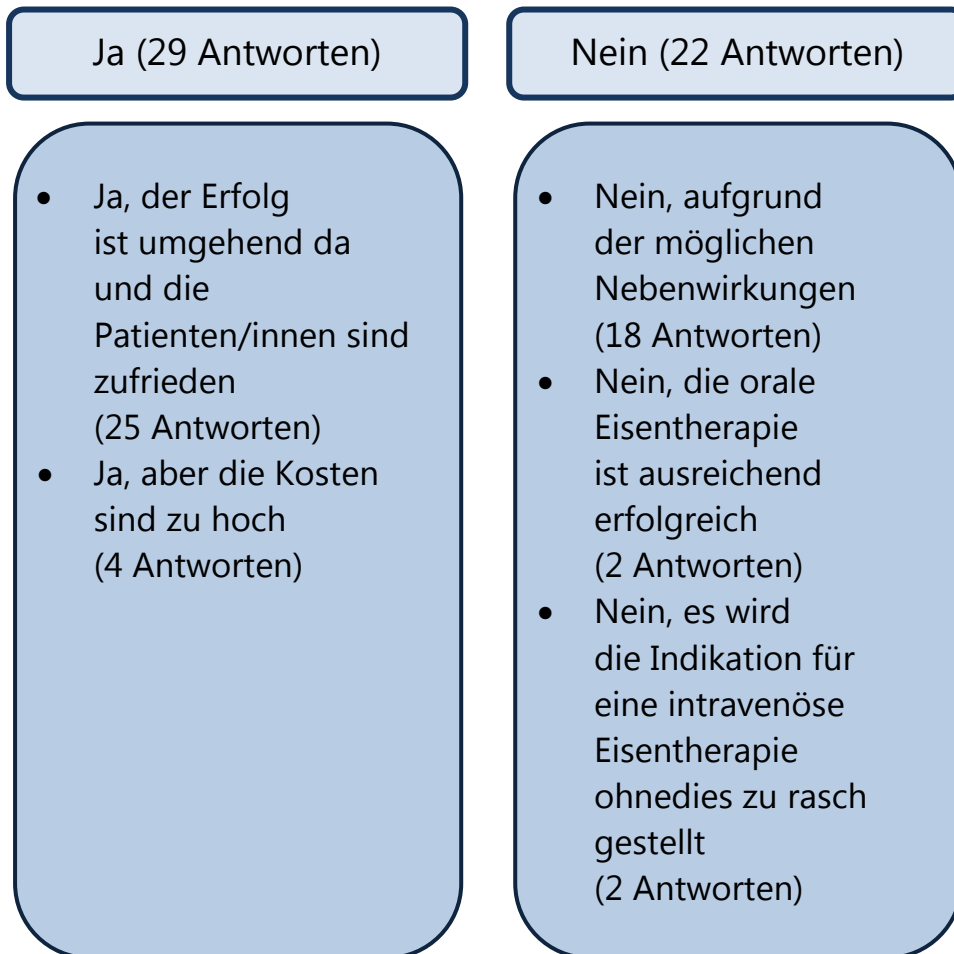
Frage 8a: Wenn ja, an welches Klientel? (Mehrfachauswahl möglich)



Es wurde nicht definiert, was mit der Auswahl „Chronische Erkrankungen“ genau gemeint ist, somit fällt dieser Punkt teilweise durch assoziation mit chronischen Darmerkrankungen auch in die Rubrik der Eisenresorptionsstörungen.

Die chronischen Erkrankungen umfassen aber auch Eisenmangel durch langjährige Entzündungen, chronische Nierenerkrankungen oder ein langjähriges Tumorleiden.

Frage 9: Wären Sie dafür, Eisen in größerer Menge i.v. zu verabreichen?
(Mehrfachauswahl möglich)



Drei Personen haben diese Frage nicht beantwortet.

Es muss allerdings nochmals betont werden, dass der anaphylaktische Schock, insbesondere mit neueren Präparaten, eine Seltenheit geworden ist. (Gasché et al. 2011)

Frage 10: Wenn Sie Eisentabletten verordnen oder i.v. Eisen applizieren, kontrollieren Sie in der Folge die Eisenspeicher? (Einfachauswahl)

46 von 50 Personen beantworteten diese Frage erwartungsgemäß mit Ja.

Eine Person kontrolliert den Erfolg der Therapie fallweise, eine Person kontrolliert nicht und eine Person hat keine Angabe darüber gemacht.

Frage 10a: Wenn "ja" oder "fallweise", nach welchem Zeitraum empfehlen Sie die Kontrolle? (Individuelle Eingabe möglich)

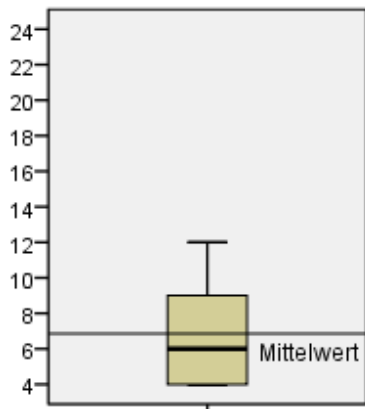
Die Angaben variieren hier deutlich, und liegen zwischen minimal 4 bis maximal 24 Wochen, wobei die Blutwerte durchschnittlich zwischen 6,8 (Mittelwert aller Angaben „von“...Wochen) und 12,4 Wochen (Mittelwert aller Angaben „bis“...Wochen) nach Beginn der Eisentherapie kontrolliert werden.

34 Hausärzte/innen haben diese Frage beantwortet und geben ein Intervall zwischen minimal 4 bis maximal 24 Wochen an, wobei der Durchschnitt der Minimal-Zeit 6,86 Wochen und der Durchschnitt der Maximal-Zeit 13,43 Wochen beträgt.

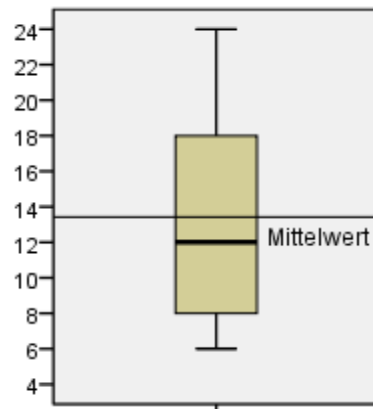
10 Internisten/innen haben diese Frage beantwortet und geben ein Intervall zwischen minimal 4 und maximal 12 Wochen an, wobei der Durchschnitt der Minimal-Zeit 6,76 Wochen und der Durchschnitt der Maximal-Zeit 10,00 Wochen beträgt.

Folgend eine grafische und tabellarische Aufarbeitung der Antworten via Boxplots:

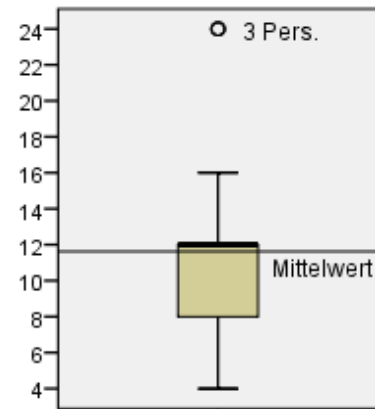
ad Frage 10a: Nach welchem Zeitraum empfehlen Sie die Kontrolle der Eisenspeicher?



Minimal ... Wochen (Hausärzte)



Maximal ... Wochen (Hausärzte)

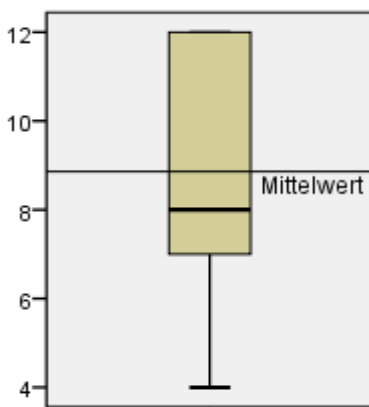


Originalwert, gefiltert (HÄ)

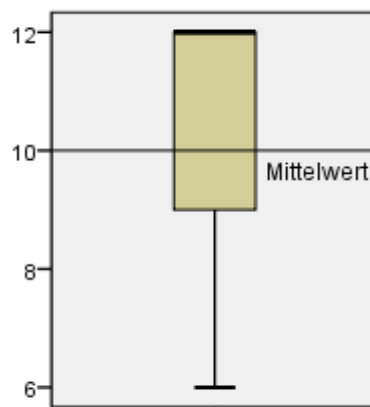
Minimal ... Wochen (HÄ):		
Anzahl	Gültig	7
	Fehlend	32
Mittelwert		6,86
Median		6
Minimum		4
Maximum		12
Perzentilen	25	4
	50	6
	75	12

Maximal ... Wochen (HÄ):		
Anzahl	Gültig	7
	Fehlend	32
Mittelwert		13,43
Median		12
Minimum		6
Maximum		24
Perzentilen	25	8
	50	12
	75	24

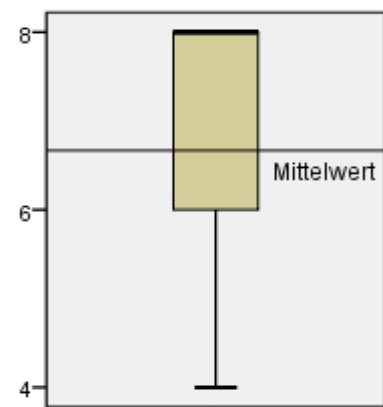
Originalwert, gefiltert (HÄ):		
Anzahl	Gültig	27
	Fehlend	12
Mittelwert		11,63
Median		12
Minimum		4
Maximum		24
Perzentilen	25	8
	50	12
	75	12



Originalwert, gefiltert (INT)



Maximal ... Wochen (Internisten)



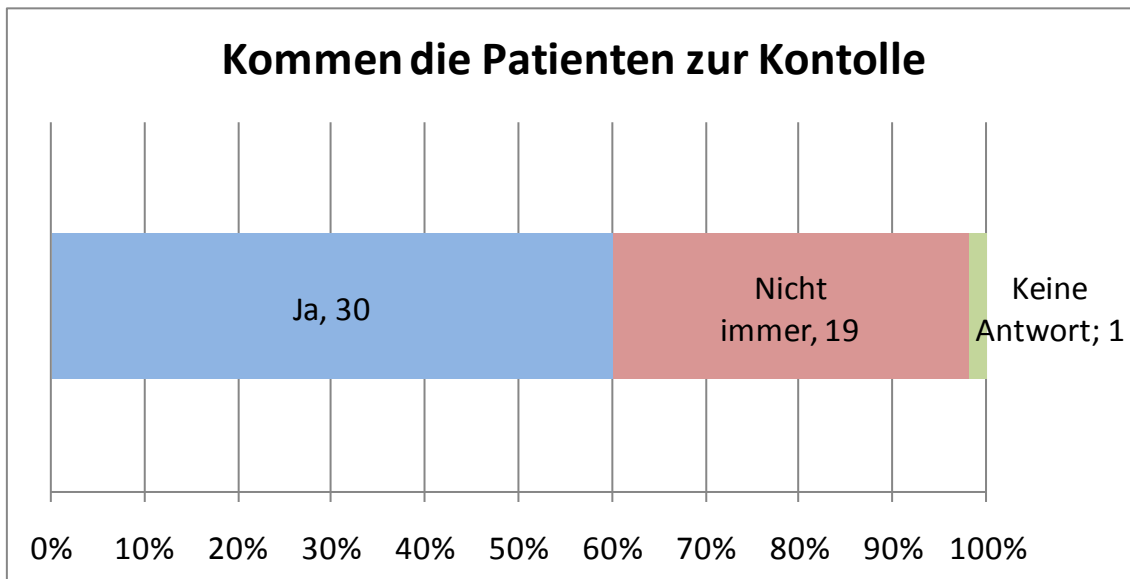
Minimal ... Wochen (Internisten)

Minimal ... Wochen (INT):		
Anzahl	Gültig	3
	Fehlend	8
Mittelwert		6,67
Median		8
Minimum		4
Maximum		8
Perzentilen	25	4
	50	8
	75	-

Maximal ... Wochen (INT):		
Anzahl	Gültig	3
	Fehlend	8
Mittelwert		10
Median		12
Minimum		6
Maximum		12
Perzentilen	25	6
	50	12
	75	-

Originalwert, gefiltert (INT):		
Anzahl	Gültig	7
	Fehlend	4
Mittelwert		8,86
Median		8
Minimum		4
Maximum		12
Perzentilen	25	6
	50	8
	75	12

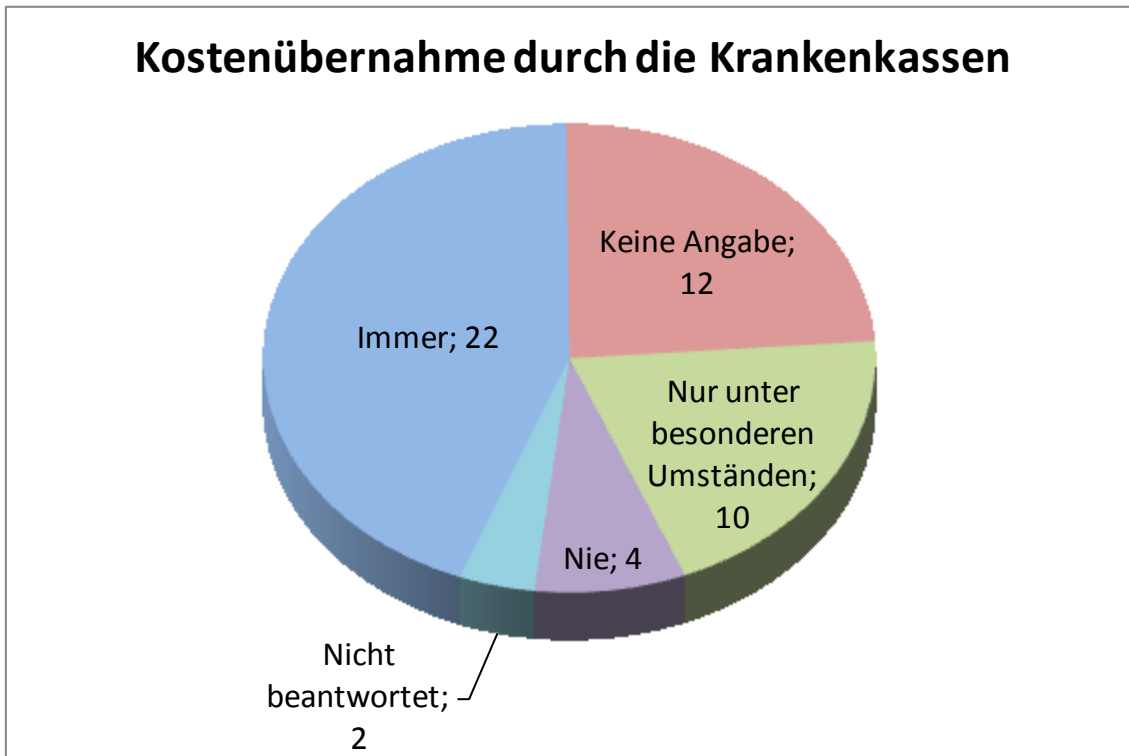
Frage 10b: Kommen die Patienten/innen dann auch zur Blutabnahme? (Einfachauswahl)



Die Antwortoptionen „Fallweise“ oder „Nein“ wurden von keinem Umfrageteilnehmer/in ausgewählt.

Erwartungsgemäß kommt die Mehrheit der Patienten/innen zum Kontrolltermin, bzw. wird beim nächsten Arztbesuch auf die Eisenparameter kontrolliert.

Frage 11: Wenn ein Eisenmangel diagnostiziert wurde und Sie eine i.v. Eisentherapie applizieren, werden die anfallenden Kosten für die Infusion von den Krankenkassen übernommen?



Als „besondere Umstände“ wurden folgende Angaben gemacht:

- Begründung teilweise Tagesklinik
- Nachweislich erfolglose, orale Substitution
- Nur bei Eisen-Saccharose mit Begründung (Oral kein Auslangen, oder bei Unverträglichkeit)
- Zur Eisensubstitution, wenn mit oralen Therapiealternativen (ATC-Code B03A) nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann (Originaltext)
Sogenannte „RE2-Präparate“ mit nachträglicher Kontrolle durch die Versicherung.

5 Diskussion

Eisenmangel entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen Eisenzufuhr und Eisenverlust und betrifft nicht nur Blutspender/innen, sondern vor allem prämenopausale Frauen (Tefferi 2003) und insbesondere Schwangere. (Scholl 2005) Gründe für die Differenz von Eisenspeicher-Parametern zwischen Männern und Frauen nach der Pubertät sind neben der freiwilligen Blutspende (Rushton et al. 2001, Zacharski et al. 2000) und verstärkter Menses, ein erhöhter Eisenbedarf bei Schwangerschaft und die Tatsache, dass Frauen physiologisch bedingt weniger Eisen im Körper speichern können. (Cook et al. 2003) Eine unzureichende Zufuhr von Eisen durch vegetarische (Magnussen et al. 2008) oder vegane Lebensweise (Waldmann et al. 2004), Zufuhr von Stoffen wie Ca^{2+} , Phytaten (Geissler und Singh 2011) oder Protonenpumpenhemmern, die die Eisenresorption im Darm reduzieren (Bellanger 2010), kann bei ansonsten gesunden Personen auch ohne zusätzliche Verluste, wie z.B. dem Spenden von Blut oder Blutbestandteilen, zu einer Eisenunterversorgung führen. Bei globaler Mangelernährung, wie es in Entwicklungsländern noch teilweise der Fall ist, sind besonders Kinder und Jugendliche von einer Eisenmangelanämie betroffen. (World Health Organization (WHO) 2001) Da der Hämoglobin-Wert eher zur Bestimmung einer Anämie geeignet ist als zur Diagnose eines Eisenmangels (Kiss et al. 2013), ist eine Blutabnahme mit Bestimmung der Eisenparameter inklusive Ferritin notwendig, um den Füllungsstatus der Eisenspeicher festzustellen. Seit 1956 und insbesondere in den letzten Jahren wurde wiederholt dokumentiert, dass der Eisenmangel bei Blutspendern/innen ein relevantes Problem darstellt (Bast et al. 1956, Badar et al. 2002), wobei Geschlecht und Anzahl der Spenden offensichtlich die wesentlichen beeinflussenden Faktoren sind. (Simon et al. 1981, Conrad et al. 1981, Rushton et al. 2001)

Im Rahmen einer Vollblutspende werden den Spendern/innen ca. 230mg Eisen, hauptsächlich in Form von Erythrozyten, abgenommen (Cook et al. 2003) und es kommt zu einem kurzzeitigen Abfall des Hämoglobin-Wertes (ca. 10%, bezogen auf den Ausgangswert (Kiss et al. 2015)), der jedoch durch eine verstärkte Erythropoese innerhalb von Wochen wieder ausgeglichen wird. (Kiss et al. 2015)

In dieser Zeit ist es besonders wichtig, dem Körper ausreichend Eisen zur Verfügung zu stellen, um vor allem bei niedrigen Ferritin-Werten einer Anämie vorzubeugen.

Laut der Blutspenderverordnung ist es in Österreich vorgeschrieben, den Hämoglobin-Wert vor oder im Rahmen der Spende zu kontrollieren. (Blutspenderverordnung 2015)

Da der Hämoglobin-Wert, wenn auch erst weit nach dem Sinken des Ferritin, mit diesem

letztlich korreliert (Kiss et al. 2013, Radtke et al. 2005), sollte es auch im Sinne der Blutspendeeinrichtungen sein, die Eisenspeicher der Spender/innen zu kontrollieren und zu erhalten. Für die freiwilligen Spender/innen ist eine Ablehnung aufgrund niedriger Hb-Werte frustrierend und kann dazu führen, dass diese sich seltener oder gar nicht mehr für eine Spende zur Verfügung stellen. (Mahmoodian et al. 2005)

Um den Hämoglobin-Wert der Spender/innen zu verbessern, gibt es zwei Optionen (Maghsudlu et al. 2008):

Die bevorzugte Option besteht in der Beschleunigung der Wiederauffüllung der Eisenspeicher durch eine Eisensubstitution, wie in mehreren Studien (Kiss et al. 2015, Magnussen et al. 2008) und einem in Dänemark zurzeit laufenden Programm gezeigt werden konnte. (Magnussen und Ladelund 2015) Die Verabreichung von Medikamenten allerdings übt, unabhängig davon, ob ein Placebo oder Verum verabreicht wird, einen negativen Einfluss auf die Spendehäufigkeit aus. (Bialkowski et al. 2015)

Die für Blutkonservenbestände (Sayers und Centilli 2013) und Spender/innen (Kiss et al. 2015) nachgewiesene schlechtere Möglichkeit zur Wiederauffüllung der Eisenspeicher besteht in einer Verlängerung der Spendeintervalle, da viele Personen bereits ohne zusätzliche Verluste geringe Eisenspeicher aufweisen (Javadzadeh Shahshahani et al. 2005) und mit der Nahrung nicht ausreichend Eisen zuführen.

Um freiwilligen Spendern/innen eine Ablehnung von der Blutspende oder einer Spende von Blutbestandteilen zu ersparen und um einen gesunden Spenderpool und damit langfristig die Sicherung der Blutprodukteverfügbarkeit zu erhalten, wird es notwendig werden, flächendeckend ein logistisch und finanziell umsetzbares Screening auf Eisenmangel durchzuführen, sowie gegebenenfalls eine Substitutionstherapie einzuleiten. Ein Programm aus Dänemark hat diesbezüglich bereits einen in der Routine einsetzbaren, innovativen Algorithmus eingeführt und berichtet durchwegs positiv über eine orale Eisentherapie bei eisendefizienten Spendern/innen.

An der Medizinischen Universität Graz läuft seit Juni 2014 eine Studie zur Wiederauffüllung der Eisenspeicher bei eisendefizienten Blutspendern/innen unter dem Namen „IronWoMan“ (NCT Nr.: 01787526). Eingeschlossen werden sowohl männliche als auch weibliche Blutspender mit einem bestehendem Eisenmangel (Ferritin <30ng/ml), die randomisiert entweder einer oralen oder einer intravenösen Eisentherapie zugeführt werden. Bisher wurden ca. 130 Teilnehmer/innen in die Studie inkludiert (Stand Februar 2016), wobei das voraussichtliche Ende mit Sommer 2016 geplant ist.

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Porphyrin mit zentralem Fe ²⁺ Ion, einem Molekül O ₂ und der Proteinkette (DocCheck Medical Services GmbH 2014)	8
Abbildung 2: Der Pyrrol-Ring (examio GmbH 2013).....	8
Abbildung 3: Verteilung der Serum-Ferritin-Spiegel in ng/ml und der Transferrin-Sättigung in % für Männer und Frauen pro Lebensdekade (Zacharski et al. 2000).....	16
Abbildung 4: Ferritin-Werte bei Schwarzen, Weißen und Latinos (Zacharski et al. 2000)	17
Abbildung 5: Weibliche Spender-Erfolgsrate nach Ablehnung zur Blutspende mit Hb <12,5g/dl (Sayers und Centilli 2014)	36
Abbildung 6: Hämoglobin-Spiegel als Prozent des Ausgangswertes (Kiss et al. 2015).....	44
Abbildung 7: Durchschnittliche Ferritin-Spiegel (Kiss et al. 2015).....	44
Abbildung 8: Durchschnittliche Zeit um 80% des Ausgangs-Hämoglobins wiederherzustellen, eingeteilt in vier Quartilen nach dem Ausgangs-Ferritin-Wert (Kiss et al. 2015).....	45
Abbildung 9: Hämoglobin und Ferritin-basierter Algorithmus für Blutspender/innen (Magnussen und Ladelund 2015)	47
Abbildung 10: Anzahl der Spenden mit niedrigem Hb-Wert in % (Magnussen und Ladelund 2015).....	48
Abbildung 11: Hb-Anstieg bei Frauen und Männern (Magnussen und Ladelund 2015)....	49
Tabelle 1: Häm-Eisen und Nicht-Häm-Eisen (Weiß und Gasché 2014), mit jeweiligem Eisengehalt, bezogen auf jeweils 100g (Mediscope AG 2013).....	14
Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität verschiedener diagnostischer Messmethoden (Radtke et al. 2005).....	20
Tabelle 3: Verteilung der verschiedenen Anämie-Typen bei Personen >65 Jahre von 1991 bis 1994 (Guralnik et al. 2004).....	25
Tabelle 4: Serum-Ferritin-Spiegel von männlichen Spendern und Kontrollen (Badar et al. 2002).....	30
Tabelle 5: Diagnostischer Wert von Hb-r zur AIS Bestimmung (Sammelrock et al. 2012)	34
Tabelle 6: Orale Eisenpräparate in Österreich (Austria Codex 2009/2010, Vidal ami-PDA 2010).....	40
Tabelle 7: Tabelle der intravenösen Eisenpräparate in Österreich (Austria Codex 2009/2010, Vidal ami-PDA 2010)	53

Tabelle 8: Antworten auf Frage 2 - Unterteilt in Allgemeinmediziner/innen und Internisten/innen	63
---	----

7 Literaturverzeichnis

Unveröffentlichte Daten (2016). Graz, zuletzt geprüft am 17.02.2016.

Ali, M.; Rigolosi, R.; Fayemi, A.O.; Braun, E.V.; Frascino, J.; Singer, R. (1982): Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. In: *Lancet* 1 (8273), S. 652–655.

Allen, J.G.; Dawson, D.; Sayman, W.A.; Humphreys, E.M.; Benham, R.S.; Havens, I. (1959): Blood Transfusions and Serum Hepatitis: Use of Monochloroacetate as an Antibacterial Agent in Plasma. In: *Annals of Surgery* 150 (3), S. 455–467. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1613405/>, zuletzt geprüft am 27.01.2016.

Alleyne, M.; Horne, M.K.; Miller, J.L. (2008): Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. In: *Am J Med* 121 (11), S. 943–948. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.07.012.

American Association for Clinical Chemistry (Hg.) (2009): Labtest - ZPP. Online verfügbar unter <http://www.labtestsonline.de/tests/ZPP.html?tab=3>, zuletzt aktualisiert am 01.04.2009, zuletzt geprüft am 29.12.2014.

Andrews, N.C. (2004): Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. In: *J Clin Invest* 113 (9), S. 1251–1253. DOI: 10.1172/JCI21441.

Auerbach, M.; Ballard, H.; Glaspy, J. (2007): Clinical update: intravenous iron for anaemia. In: *Lancet* 369 (9572), S. 1502–1504. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60689-8.

Austria Codex 2009/2010, Vidal ami-PDA (2010): Arzneimittelspezialitäten. Hg. v. MedEval GmbH. Online verfügbar unter <http://www.ami-info.at/default.htm>, zuletzt geprüft am 2010.

Austria Codex (WEB) (2010): FERMED 100 mg/5 ml - Inj-Lsg od. Konz.z.Herstellung e.Inf-Lsg. Hg. v. Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H. Wien. Online verfügbar unter <http://www.pharmazie.com/graphic/A/03/1-28603.pdf>;

http://www.univadis.at/external/austria_codex?proceed, zuletzt aktualisiert am Februar 2010, zuletzt geprüft am 20.09.2015.

Austria Codex (WEB) (2012): FERINJECT 50 mg - Eisen/ml Inj-Lsg oder Konz.z.Herst.einer Inf-Lsg. Hg. v. Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H. Wien. Online verfügbar unter <http://www.pharmazie.com/graphic/A/99/1-27299.pdf>; http://www.univadis.at/external/austria_codex?proceed, zuletzt aktualisiert am Oktober 2014, zuletzt geprüft am 20.09.2015.

Badar, A.; Ahmed, A.; Ayub, M.; Ansari, A.K. (2002): Effect of frequent blood donations on iron stores of non anaemic male blood donors. In: *J Ayub Med Coll Abbottabad* 14 (2), S. 24–27.

Bailie, G.R.; Clark, J.A.; Lane, C.E.; Lane, P.L. (2005): Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. In: *Nephrol Dial Transplant* 20 (7), S. 1443–1449. DOI: 10.1093/ndt/gfh820.

Bast, G.; Peisker, H.; Schumann, H.D. (1956): Latent disorders caused by iron deficiency in frequent blood donors. In: *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 283 (3), S. 280–290.

Baxter AG (2016): Baxalta Plasmazentrum Graz. Aufwandsentschädigung. Hg. v. Baxter AG. Online verfügbar unter <http://www.plasmazentrum.at/standorte/graz/remuneration.html>, zuletzt geprüft am 17.01.2016.

Bayraktar, U.D.; Bayraktar, S. (2010): Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. In: *World J Gastroenterol* 16 (22), S. 2720–2725.

Bellanger, R.A. (2010): Iron Deficiency Anemia in Women. Online verfügbar unter http://www.uspharmacist.com/content/c/22220/?t=psychotropic_disorders,women%27s_health, zuletzt geprüft am 20.10.2014.

Berge, L.N.; Bønaa, K.H.; Nordøy, A. (1994): Serum ferritin, sex hormones, and cardiovascular risk factors in healthy women. In: *Arterioscler Thromb* 14 (6), S. 857–861.

Besarab, A.; Bolton, W.K.; Browne, J.K.; Egrie, J.C.; Nissenson, A.R.; Okamoto, D.M. et al. (1998): The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. In: *The New England journal of medicine* 339 (9), S. 584–590. DOI: 10.1056/NEJM199808273390903.

- Best, C.H.; Taylor, N.B.; West, J.B. (1991): Best and Taylor's physiological basis of medical practice. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Beutler, E.; Larsh, S.E.; Gurney, C.W. (1960): Iron therapy in chronically fatigued, nonanemic women: a double-blind study. In: *Ann Intern Med* 52 (2), S. 378. DOI: 10.7326/0003-4819-52-2-378.
- Bialkowski, W.; Bryant, B.J.; Schlumpf, K.S.; Wright, D.J.; Birch, R.J.; Kiss, J.E. et al. (2015): The strategies to reduce iron deficiency in blood donors randomized trial: design, enrolment and early retention. In: *Vox Sang* 108 (2), S. 178–185. DOI: 10.1111/vox.12210.
- Bianco, C.; Brittenham, G.; Gilcher, R.O.; Gordeuk, V.R.; Kushner, J.P.; Sayers, M. et al. (2002): Maintaining iron balance in women blood donors of childbearing age: summary of a workshop. In: *Transfusion* 42 (6), S. 798–805.
- Biasiutti, F.D. (2009): Die Regulation des Eisenstoffwechsels. Neue Erkenntnisse. Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital Bern. Online verfügbar unter <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/de/2009/2009-36/2009-36-364.pdf>, zuletzt geprüft am 22.09.2014.
- Blutspenderverordnung (2015): RIS - Gesamte Rechtsvorschrift für Blutspenderverordnung - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 02.12.2015. Online verfügbar unter <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011170&ShowPrintPreview=True>, zuletzt geprüft am 02.12.2015.
- Cable, R.G.; Glynn, S.A.; Kiss, J.E.; Mast, A.E.; Steele, W.R.; Murphy, E.L. et al. (2011): Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. In: *Transfusion* 51 (3), S. 511–522. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02865.x.
- Cable, R.G.; Glynn, S.A.; Kiss, J.E.; Mast, A.E.; Steele, W.R.; Murphy, E.L. et al. (2012): Iron deficiency in blood donors: the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. In: *Transfusion* 52 (4), S. 702–711. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03401.x.
- Castro, E.; Bueno, J.L.; Barea, L.; González, R. (1999): Hemoglobin losses due to plateletpheresis. In: *Transfusion* 39 (7), S. 790.
- Chertow, G.M.; Mason, P.D.; Vaage-Nilsen, O.; Ahlmén, J. (2006): Update on adverse drug events associated with parenteral iron. In: *Nephrol Dial Transplant* 21 (2), S. 378–382. DOI: 10.1093/ndt/gfi253.

Conrad, M.E.; Crosby, W.H.; Jacobs, A.; Kaltwasser, J.P.; Nusbacher, J. (1981): The Hippocratic principle of 'primum nil nocere' demands that the metabolic state of a donor should be normalized prior to a subsequent donation of blood or plasma. How much blood, relative to his body weight, can a donor give over a certain period, without a continuous deviation of iron metabolism in the direction of iron deficiency? In: *Vox Sang* 41 (5-6), S. 336–343.

Cook, J.D.; Flowers, C.H.; Skikne, B.S. (2003): The quantitative assessment of body iron. In: *Blood* 101 (9), S. 3359–3364. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3071.

Cook, J.D.; Lipschitz, D.A.; Miles, L.E.M.; Finch, C.A. (1974): Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. In: *Am J Clin Nutr* 27 (7), S. 681–687.

Corti, M.C.; Gaziano, M.; Hennekens, C.H. (1997): Iron status and risk of cardiovascular disease. In: *Ann Epidemiol* 7 (1), S. 62–68.

Cuijpers, P.; van Straten, A.; van Schaik, A.; Andersson, G. (2009): Psychological treatment of depression in primary care: a meta-analysis. In: *Br J Gen Pract* 59 (559), S. e51-60. DOI: 10.3399/bjgp09X395139.

de Silva, A.D.; Tsironi, E.; Feakins, R.M.; Rampton, D.S. (2005): Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. In: *Aliment Pharmacol Ther* 22 (11-12), S. 1097–1105. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02700.x.

Delaney, M.; Schellhase, K.G.; Young, S.; Geiger, S.; Fink, A.; Mast, A.E. (2011): Blood center practice and education for blood donors with anemia. In: *Transfusion* 51 (5), S. 929–936. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02919.x.

DeMaeyer, E.; Adiels-Tegman, M. (1985): The prevalence of anaemia in the world. In: *World Health Stat Q* 38 (3), S. 302–316.

Dendougui, F.; Schwedt, G. (2004): In vitro analysis of binding capacities of calcium to phytic acid in different food samples. In: *European Food Research and Technology* 219 (4), S. 409–415. DOI: 10.1007/s00217-004-0912-7.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung E.V. (2013): Eisenhaltige Lebensmittel Tabelle - Eisenhaltige Lebensmittel. Online verfügbar unter <http://www.eisenhaltigelebensmittel.de/eisenhaltige-lebensmittel-tabelle/>, zuletzt geprüft am 11.10.2014.

DocCheck Medical Services GmbH (2013a): Hepcidin. Hg. v. DocCheck Medical Services GmbH. Online verfügbar unter <http://flexikon.doccheck.com/de/Hepcidin>, zuletzt geprüft am 03.09.2015.

DocCheck Medical Services GmbH (2013b): Löslicher Transferrin-Rezeptor - DocCheck Flexikon. DocCheck Medical Services GmbH. Online verfügbar unter http://flexikon.doccheck.com/de/L%C3%B6slicher_Transferrin-Rezeptor, zuletzt aktualisiert am 27.10.2014, zuletzt geprüft am 03.11.2014.

DocCheck Medical Services GmbH (2014): Struktur des Häms mit den zusätzlichen Liganden im Hämoglobin - DocCheck Pictures. DocCheck Medical Services GmbH. Online verfügbar unter <http://pictures.doccheck.com/de/photo/23377-struktur-des-haems-mit-den-zusaetzlichen-liganden-im-haemoglobin>, zuletzt geprüft am 30.09.2014.

Domen, R.E. (1995): Paid-versus-volunteer blood donation in the united states. A historical review. In: *Transfusion Medicine Reviews* 9 (1), S. 53–59. DOI: 10.1016/S0887-7963(05)80030-6.

Eisenstein, R.S. (2000): Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. In: *Annu Rev Nutr* 20, S. 627–662. DOI: 10.1146/annurev.nutr.20.1.627.

Ekermo, B.E.; Forsberg, P.; Schedvin, G.; Berlin, G. (2013): An Open, Randomised, Clinical Study of Oral Versus Intravenous Iron for Iron Substitution in Blood Donors. In: *Transfusion* 53, S. 36A-36A.

Erichsen, K.; Hausken, T.; Ulvik, R.J.; Svardal, A.; Berstad, A.; Berge, R.K. (2003): Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. In: *Scand J Gastroenterol* 38 (5), S. 543–548.

Erichsen, K.; Ulvik, R.J.; Grimstad, T.; Berstad, A.; Berge, R.K.; Hausken, T. (2005): Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. In: *Aliment Pharmacol Ther* 22 (9), S. 831–838. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02652.x.

examio GmbH (2013): Chlorophyll - Organische Chemie. Online verfügbar unter <https://www.abiweb.de/organische-chemie/farbstoffe-und-farbigkeit/farbstoffe/chlorophyll.html>, zuletzt geprüft am 30.09.2014.

Favrat, B.; Balck, K.; Breymann, C.; Hedenus, M.; Keller, T.; Mezzacasa, A.; Gasché, C. (2014): Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient

women--PREFER a randomized, placebo-controlled study. In: *PloS one* 9 (4), S. e94217. DOI: 10.1371/journal.pone.0094217.

Fetters, K. (2014): 15 Signs You Could Have An Iron Deficiency. Hg. v. TheHuffingtonPost.com Inc. Online verfügbar unter http://www.huffingtonpost.com/2014/04/01/iron-deficiency-signs_n_5043342.html, zuletzt geprüft am 26.01.2016.

Franz v. Bruchhausen; Dannhardt, G.; Ebel, S.; Frahm, A.W.; Hackenthal, E.; Holzgrabe, U. (1993): Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Band 8: Stoffe E-O. 5. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, zuletzt geprüft am 29.01.2015.

Fütterer, S.; Andrusenko, I.; Kolb, U.; Hofmeister, W.; Langguth, P. (2013): Structural characterization of iron oxide/hydroxide nanoparticles in nine different parenteral drugs for the treatment of iron deficiency anaemia by electron diffraction (ED) and X-ray powder diffraction (XRPD). In: *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 86, S. 151–160. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.08.005.

Garcia, O.P.; Diaz, M.; Rosado, J.L.; Allen, L.H. (2003): Ascorbic acid from lime juice does not improve the iron status of iron-deficient women in rural Mexico. In: *Am J Clin Nutr* 78 (2), S. 267–273.

Garry, P.J.; Koehler, K.M.; Simon, T.L. (1995): Iron stores and iron absorption: effects of repeated blood donations. In: *Am J Clin Nutr* 62 (3), S. 611–620.

Gasché, C.; Evstatiev, R.; Haas, T.; Kaser, A.; Knoflach, P.; Petritsch, W. et al. (2011): Diagnosis and treatment of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. Consensus of the Austrian IBD Working Party. ÜB: Diagnose und Behandlung von Eisenmangel und Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Konsensus der österreichischen Arbeitsgruppe für CED. In: *Z Gastroenterol* 49 (5), S. 627–632. DOI: 10.1055/s-0031-1273324.

Geissler, C.; Singh, M. (2011): Iron, Meat and Health. In: *Nutrients* 3 (3), S. 283–316. DOI: 10.3390/nu3030283.

Gisbert, J.P.; Gomollón, F. (2008): Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. In: *Am J Gastroenterol* 103 (5), S. 1299–1307. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x.

- Glynn, S.A.; Williams, A.E.; Nass, C.C.; Bethel, J.; Kessler, D.; Scott, E.P. et al. (2003): Attitudes toward blood donation incentives in the United States. Implications for donor recruitment. In: *Transfusion* 43 (1), S. 7–16. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2003.00252.x.
- Gonzalez, C.S. (2015): Mineralien-Falle Phytinsäure: Wie schädlich ist sie wirklich? Hg. v. C.S. Gonzalez. Online verfügbar unter <http://blog.paleosophie.de/2015/06/18/phytinsaure-wie-schaedlich-ist-sie-wirklich/>, zuletzt aktualisiert am 02.01.2016, zuletzt geprüft am 25.01.2016.
- Gordeuk, V.R.; Brittenham, G.M.; Hughes, M.A.; Keating, L.J. (1987): Carbonyl iron for short-term supplementation in female blood donors. In: *Transfusion* 27 (1), S. 80–85.
- Guillemin, C.; Vigneron, C.; Streiff, F. (1992): Serum and erythrocyte ferritin in regular blood donors. In: *Nouv Rev Fr Hematol* 34 (3), S. 259–262.
- Guralnik, J.M.; Eisenstaedt, R.S.; Ferrucci, L.; Klein, H.G.; Woodman, R.C. (2004): Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. In: *Blood* 104 (8), S. 2263–2268. DOI: 10.1182/blood-2004-05-1812.
- Haddad, E.H.; Berk, L.S.; Kettering, J.D.; Hubbard, R.W.; Peters, W.R. (1999): Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. In: *Am J Clin Nutr* 70 (3 Suppl), S. 586S-593S.
- Haema AG (2016): Wissenswertes zur Thrombozytenspende. Unter Mitarbeit von J. Fahrenbach, B. Baumann-Baretti, K. Scholz und J. Rivero. Hg. v. Haema AG. Online verfügbar unter <https://www.haema.de/blut-plasmaspende/spendeformen/thrombozytenspende.html>, zuletzt geprüft am 17.01.2016.
- Heath, A.L.M.; Fairweather-Tait, S.J. (2002): Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. In: *Best Practice & Research Clinical Haematology* 15 (2), S. 225–241. DOI: 10.1053/beha.2002.0208.
- Heinrich, H.C.; Fischer, R.; Gabbe, E.E.; Theobald, N. (1983): Bioavailability of trivalent iron in oral iron(III)-hydroxide-dextrin (=polymaltose) complex in man. In: *Klinische Wochenschrift* 61 (2), S. 103–110. DOI: 10.1007/BF01496663.
- Hentze, M.W.; Kühn, L.C. (1996): Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 (16), S. 8175–8182.

- Herold, G. (2013): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. 2013. Aufl. Köln: Herold.
- Hershko, C.; Hoffbrand, A.V.; Keret, D.; Souroujon, M.; Maschler, I.; Monselise, Y.; Lahad, A. (2005): Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. In: *Haematologica* 90 (5), S. 585–595.
- Hewitt, P.E.; Wagstaff, W. (1989): ABC of transfusion. The blood donor and tests on donor blood. In: *BMJ* 299 (6712), S. 1391–1394.
- Hillgrove, T.; Moore, V.; Doherty, K.; Ryan, P. (2011): The impact of temporary deferral due to low hemoglobin: future return, time to return, and frequency of subsequent donation. In: *Transfusion* 51 (3), S. 539–547. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02881.x.
- Horn, F. (2009): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Huestis, D.W.; Bove, J.R.; Busch, S. (1976): Practical blood transfusion. 2d ed. Boston: Little, Brown (Series in laboratory medicine).
- Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch (2014): Eisenmangel. Unter Mitarbeit von C. Hunnius. Hg. v. H.P.T. Ammon und M. Schubert-Zsilavec. Online verfügbar unter <http://www.degruyter.com.psychyrembel.han.medunigraz.at/view/hunnius/5040988?pi=0&moduleId=psychy&dbJumpTo=eisenmangel>, zuletzt geprüft am 15.12.2015.
- Hupfer, M.E.; Taylor, D.W.; Letwin, J.A. (2005): Understanding Canadian student motivations and beliefs about giving blood. In: *Transfusion* 45 (2), S. 149–161. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03374.x.
- Jaeger, K.; Jüttner, B.; Franko, W. (2002): Effects of Repetitive Exposure to Hyperbaric Oxygen (HBO) on Leukocyte Function. Hyperbare Sauerstofftherapie (Möglichkeiten und Grenzen). In: *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37 (1), S. 38–42. DOI: 10.1055/s-2002-20080.
- James, C.; Ugo, V.; Le Couédic, J.P.; Staerk, J.; Delhommeau, F.; Lacout, C. et al. (2005): A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. In: *Nature* 434 (7037), S. 1144–1148. DOI: 10.1038/nature03546.

- Javadzadeh Shahshahani, H.; Attar, M.; Taher Yavari, M. (2005): A study of the prevalence of iron deficiency and its related factors in blood donors of Yazd, Iran, 2003. In: *Transfus Med* 15 (4), S. 287–293. DOI: 10.1111/j.0958-7578.2005.00590.x.
- Kasraian, L. (2010): Causes of discontinuity of blood donation among donors in Shiraz, Iran. Cross-sectional study. In: *Sao Paulo Med. J.* 128 (5), S. 272–275. DOI: 10.1590/S1516-31802010000500006.
- Kasraian, L.; Maghsudlu, M. (2012): Blood donors' attitudes towards incentives: influence on motivation to donate. In: *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 10 (2), S. 186–190. DOI: 10.2450/2011.0039-11.
- Kennedy, E.; Meyers, L. (2005): Dietary Reference Intakes: development and uses for assessment of micronutrient status of women--a global perspective. In: *Am J Clin Nutr* 81 (5), S. 1194S-1197S.
- Kiechl, S.; Willeit, J.; Egger, G.; Poewe, W.; Oberhollenzer, F. (1997): Body Iron Stores and the Risk of Carotid Atherosclerosis. Prospective Results From the Bruneck Study. In: *Circulation* 96 (10), S. 3300–3307. DOI: 10.1161/01.CIR.96.10.3300.
- Kiss, J.E.; Brambilla, D.; Glynn, S.A.; Mast, A.E.; Spencer, B.R.; Stone, M. et al. (2015): Oral iron supplementation after blood donation: a randomized clinical trial. In: *JAMA* 313 (6), S. 575–583. DOI: 10.1001/jama.2015.119.
- Kiss, J.E.; Steele, W.R.; Wright, D.J.; Mast, A.E.; Carey, P.M.; Murphy, E.L. et al. (2013): Laboratory variables for assessing iron deficiency in REDS-II Iron Status Evaluation (RISE) blood donors. In: *Transfusion* 53 (11), S. 2766–2775. DOI: 10.1111/trf.12209.
- Kleinman, S.; Busch, M.P.; Murphy, E.L.; Shan, H.; Ness, P.; Glynn, S.A. (2014): The National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III): a research program striving to improve blood donor and transfusion recipient outcomes. In: *Transfusion* 54 (3 Pt 2), S. 942–955. DOI: 10.1111/trf.12468.
- Klinikum der Universität München (2008): Rundschreiben - Zinkprotoporphyrin. Zink-Protoporphyrin - Ein zusätzlicher Marker in der Diagnostik von Anämie und Hyperferritinämie. Unter Mitarbeit von M. Vogeser, P. Lohse und M. Wick. Hg. v. Klinikum der Universität München. München, zuletzt geprüft am 09.02.2015.
- Koutroubakis, I.E.; Oustamanolakis, P.; Karakoidas, C.; Mantzaris, G.J.; Kouroumalis, E.A. (2010): Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron

dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. In: *Dig Dis Sci* 55 (8), S. 2327–2331. DOI: 10.1007/s10620-009-1022-y.

Krayenbuehl, P.A.; Battegay, E.; Breyman, C.; Furrer, J.; Schulthess, G. (2011): Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. In: *Blood* 118 (12), S. 3222–3227. DOI: 10.1182/blood-2011-04-346304.

Kulnigg, S.; Stoinov, S.; Simanenkova, V.; Dudar, L.V.; Karnafel, W.; Garcia, L.C. et al. (2008): A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. In: *Am J Gastroenterol* 103 (5), S. 1182–1192. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x.

Kulnigg, S.; Teischinger, L.; Dejaco, C.; Waldhor, T.; Gasché, C. (2009): Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. In: *Am J Gastroenterol* 104 (6), S. 1460–1467. DOI: 10.1038/ajg.2009.114.

Lacetera, N.; Macis, M. (2008): Incentives for altruism? The case of blood donations. Research-based policy analysis and commentary from leading economists. Online verfügbar unter <http://www.voxeu.org/article/incentives-altruism-case-blood-donations>, zuletzt geprüft am 27.01.2016.

Lindgren, S.; Wikman, O.; Befrits, R.; Blom, H.; Eriksson, A.; Grännö, C. et al. (2009): Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. In: *Scand J Gastroenterol* 44 (7), S. 838–845. DOI: 10.1080/00365520902839667.

Locatelli, F.; Pisoni, R.L.; Combe, C.; Bommer, J.; Andreucci, V.E.; Piera, L. et al. (2004): Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). In: *Nephrol Dial Transplant* 19 (1), S. 121–132.

Looker, A.C.; Cogswell, M.E.; Gunther, E.W. (2002): Iron Deficiency --- United States, 1999-2000. Hg. v. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR Weekly). Online verfügbar unter <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5140a1.htm>, zuletzt aktualisiert am 11.10.2002, zuletzt geprüft am 02.01.2015.

- Lyseng-Williamson, K.A.; Keating, G.M. (2009): Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. In: *Drugs* 69 (6), S. 739–756. DOI: 10.2165/00003495-200969060-00007.
- Mackintosh, W.; Jacobs, P. (1988): Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. In: *Am J Hematol* 27 (1), S. 17–19.
- Maghsudlu, M.; Nasizadeh, S.; Toogeh, G.R.; Zandieh, T.; Parandoush, S.; Rezayani, M. (2008): Short-term ferrous sulfate supplementation in female blood donors. In: *Transfusion* 48 (6), S. 1192–1197. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01671.x.
- Magnussen, K.; Bork, N.; Asmussen, L. (2008): The effect of a standardized protocol for iron supplementation to blood donors low in hemoglobin concentration. In: *Transfusion* 48 (4), S. 749–754. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01601.x.
- Magnussen, K.; Ladelund, S. (2015): Handling low hemoglobin and iron deficiency in a blood donor population: 2 years' experience. In: *Transfusion* 55 (10), S. 2473–2478. DOI: 10.1111/trf.13152.
- Mahmoodian, S.M.; Maghsudlu, M.; Bahrami, A. (2005): The study of effect of short-term, temporary deferred on blood donor return rates. In: *Vox Sang* 89 (Suppl 2), S. 45.
- Martius, F. (2009): Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen? Nicht hämatologische Auswirkungen des Eisenmangels: Welche sind belegt, wann kommen sie zum Tragen? In: *Schweiz Med Forum* (15–16), S. 294–299. Online verfügbar unter http://www.schwabe.ch/fileadmin/EMH/pdf/Eisenmangel_Martius_D.pdf, zuletzt geprüft am 02.01.2016.
- Mast, A.E.; Foster, T.M.; Pinder, H.L.; Beczkiewicz, C.A.; Bellissimo, D.B.; Murphy, A.T. et al. (2008): Behavioral, biochemical, and genetic analysis of iron metabolism in high-intensity blood donors. In: *Transfusion* 48 (10), S. 2197–2204. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01823.x.
- Mayo Clinic Staff (2014): Iron deficiency anemia Causes. Hg. v. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Online verfügbar unter <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/iron-deficiency-anemia/basics/causes/con-20019327>, zuletzt geprüft am 26.01.2016.
- McKie, A.T.; Barrow, D.; Latunde-Dada, G.O.; Rolfs, A.; Sager, G.; Mudaly, E. et al. (2001): An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. In: *Science* 291 (5509), S. 1755–1759. DOI: 10.1126/science.1057206.

Mediscope AG (2013): Eisengehalt verschiedener Nahrungsmittel. Mediscope AG. Online verfügbar unter

http://www.iron.medline.ch/Eisenplattform/Praxishilfen/Tipps/Eisen_in_Nahrungsmitteln/Eisengehalt_verschiedener_Nahrungsmittel.php, zuletzt aktualisiert am 02.01.2015, zuletzt geprüft am 02.01.2015.

Michael, B.; Coyne, D.W.; Fishbane, S.; Folkert, V.; Lynn, R.; Nissenson, A.R. et al. (2002): Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. In: *Kidney Int* 61 (5), S. 1830–1839. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00314.x.

Muñoz, M.; Botella-Romero, F.; Gomez-Ramirez, S.; Campos, A.; García-Erce, J.A. (2009): Iron deficiency and anaemia in bariatric surgical patients: causes, diagnosis and proper management. In: *Nutr Hosp* 24 (6), S. 640–654.

Murphy, A.T.; Witcher, D.R.; Luan, P.; Wroblewski, V.J. (2007): Quantitation of hepcidin from human and mouse serum using liquid chromatography tandem mass spectrometry. In: *Blood* 110 (3), S. 1048–1054. DOI: 10.1182/blood-2006-11-057471.

National Organisation for rare disorders (NORD) (2008): Systemic Capillary Leak Syndrome. Hg. v. National Organisation for rare disorders (NORD) - Rare Disease Database. Online verfügbar unter <https://rarediseases.org/rare-diseases/systemic-capillary-leak-syndrome/>, zuletzt geprüft am 16.09.2015.

Nemeth, E.; Ganz, T. (2006): Regulation of iron metabolism by hepcidin. In: *Annu Rev Nutr* 26, S. 323–342. DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111303.

Oklahoma Blood Institute (2016): FEEL VALUED. |Donor Benefit Plans | Blood Donors | Oklahoma Blood Institute. Online verfügbar unter <http://obi.org/blood-donors/donor-benefit-plans/>, zuletzt aktualisiert am 26.01.2016, zuletzt geprüft am 27.01.2016.

Österreichisches Rotes Kreuz (2015a): Rotes Kreuz: Erstspenderinformation. Online verfügbar unter <http://www.roteskreuz.at/blutspende/informationen-zur-blutspende/erstspenderinformation/>, zuletzt geprüft am 20.12.2015.

Österreichisches Rotes Kreuz (2015b): Rotes Kreuz: FAQs zur Blutspende. Online verfügbar unter <http://www.roteskreuz.at/blutspende/informationen-zur-blutspende/faqs-zur-blutspende/>, zuletzt aktualisiert am 27.02.2013, zuletzt geprüft am 02.11.2014.

- Pinhas-Hamiel, O.; Newfield, R.S.; Koren, I.; Agmon, A.; Lilos, P.; Phillip, M. (2003): Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. In: *Int J Obes Relat Metab Disord* 27 (3), S. 416–418. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802224.
- Piper, B.F.; Dibble, S.L.; Dodd, M.J.; Weiss, M.C.; Slaughter, R.E.; Paul, S.M. (1998): The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. In: *Oncol Nurs Forum* 25 (4), S. 677–684.
- Popkin, B.M.; Siega-Riz, A.M.; Haines, P.S. (1996): A comparison of dietary trends among racial and socioeconomic groups in the United States. In: *The New England journal of medicine* 335 (10), S. 716–720. DOI: 10.1056/NEJM199609053351006.
- Qiu, A.; Jansen, M.; Sakaris, A.; Min, S.H.; Chattopadhyay, S.; Tsai, E. et al. (2006): Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. In: *Cell* 127 (5), S. 917–928. DOI: 10.1016/j.cell.2006.09.041.
- Radtke, H.; Meyer, T.; Kalus, U.; Röcker, L.; Salama, A.; Kiesewetter, H.; Latza, R. (2005): Rapid identification of iron deficiency in blood donors with red cell indexes provided by Advia 120. In: *Transfusion* 45 (1), S. 5–10. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.04205.x.
- Radtke, H.; Tegtmeier, J.; Röcker, L.; Salama, A.; Kiesewetter, H. (2004): Daily doses of 20 mg of elemental iron compensate for iron loss in regular blood donors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: *Transfusion* 44 (10), S. 1427–1432. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.04074.x.
- Rimon, E.; Kagansky, N.; Kagansky, M.; Mechnick, L.; Mashiah, T.; Namir, M.; Levy, S. (2005): Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. In: *Am J Med* 118 (10), S. 1142–1147. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.01.065.
- Rottensteiner, Y. (2015): Focus Eisen - Eisenmangeltherapie. Eisenmangelsyndrom. Unter Mitarbeit von B.S. Schaub. Hg. v. C. Cebulla. Online verfügbar unter <http://www.eisenmangel-therapie.at/eisenmangelsyndrom/>, zuletzt geprüft am 31.03.2015.
- Rushton, D.H.; Dover, R.; Sainsbury, A.W.; Norris, M.J.; Gilkes, J.J.H.; Ramsay, I.D. (2001): Why should women have lower reference limits for haemoglobin and ferritin concentrations than men? In: *BMJ* 322 (7298), S. 1355–1357.
- S3 Leitlinie des kolorektalen Karzinoms (2014): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_KRK_2014-08.pdf, zuletzt geprüft am 03.01.2016.

- Sayers, M.; Centilli, J. (2013): Contemplating the effect on blood availability if the interdonation interval of 56 days is prolonged. In: *Transfusion* 53 (5), S. 1132–1136. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03900.x.
- Sayers, M.; Centilli, J. (2014): Concerning iron balance in blood donors. In: *Transfusion* 54 (11), S. 3010–3013. DOI: 10.1111/trf.12709.
- Sazawal, S.; Black, R.E.; Ramsan, M.; Chwaya, H.M.; Stoltzfus, R.J.; Dutta, A. et al. (2006): Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. In: *Lancet* 367 (9505), S. 133–143. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)67962-2.
- Scholl, T.O. (2005): Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. In: *Am J Clin Nutr* 81 (5), S. 1218S-1222S.
- Schreiber, G.B.; Schlumpf, K.S.; Glynn, S.A.; Wright, D.J.; Tu, Y.; King, M.R. et al. (2006): Convenience, the bane of our existence, and other barriers to donating. In: *Transfusion* 46 (4), S. 545–553. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00757.x.
- Schreiber, S.; Howaldt, S.; Schnoor, M.; Nikolaus, S.; Bauditz, J.; Gasché, C. et al. (1996): Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. In: *The New England journal of medicine* 334 (10), S. 619–623. DOI: 10.1056/NEJM199603073341002.
- Schröder, O.; Mickisch, O.; Seidler, U.; de Weerth, A.; Dignass, A.U.; Herfarth, H. et al. (2005): Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a randomized, controlled, open-label, multicenter study. In: *Am J Gastroenterol* 100 (11), S. 2503–2509. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00250.x.
- Semmelrock, M.J.; Raggam, R.B.; Amrein, K.; Avian, A.; Schallmoser, K.; Lanzer, G. et al. (2012): Reticulocyte hemoglobin content allows early and reliable detection of functional iron deficiency in blood donors. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 413 (7-8), S. 678–682. DOI: 10.1016/j.cca.2011.12.006.
- Sempos, C.T.; Looker, A.C.; Gillum, R.F. (1996): Iron and heart disease: the epidemiologic data. In: *Nutr Rev* 54 (3), S. 73–84.

Seril, D.N.; Liao, J.; West, A.B.; Yang, G.Y. (2006): High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. In: *J Clin Gastroenterol* 40 (5), S. 391–397.

SF-36® (2000): The SF Community - The SF-12®: An Even Shorter Health Survey. Online verfügbar unter <http://www.sf-36.org/tools/sf12.shtml>, zuletzt geprüft am 02.01.2016.

Shayeghi, M.; Latunde-Dada, G.O.; Oakhill, J.S.; Laftah, A.H; Takeuchi, K.; Halliday, N. et al. (2005): Identification of an intestinal heme transporter. In: *Cell* 122 (5), S. 789–801. DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.025.

Simon, T.L.; Garry, P.J.; Hooper, E.M. (1981): Iron stores in blood donors. In: *JAMA* 245 (20), S. 2038–2043.

Singbartl, G.; Singbartl, K. (2015): Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <https://books.google.at/books?id=RUJECwAAQBAJ>.

Skikne, B.S.; Flowers, C.H.; Cook, J.D. (1990): Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. In: *Blood* 75 (9), S. 1870–1876.

Skikne, B.S.; Lynch, S.R.; Borek, D.; Cook, J.D. (1984): Iron and blood donation. In: *Clin Haematol* 13 (1), S. 271–287.

Soares, N.N.; Mattar, R.; Camano, L.; Torloni, M.R. (2010): Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy. In: *Acta Obstet Gynecol Scand* 89 (3), S. 343–349. DOI: 10.3109/00016340903559992.

Stalla, G.K. (2007): Therapielexikon Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Online verfügbar unter http://books.google.at/books?id=d_0iBAAAQBAJ.

Sullivan, J.L. (1981): Iron and the sex difference in heart disease risk. In: *Lancet* 1 (8233), S. 1293–1294.

Sullivan, J.L. (1992): Stored iron and ischemic heart disease. Empirical support for a new paradigm. In: *Circulation* 86 (3), S. 1036–1037.

Swiss Pharmaceutical Society (2000): Index nominum, international drug directory. Internationales Arzneistoff-und Arzneimittelverzeichnis = répertoire international des

substances médicamenteuses et spécialités pharmaceutiques. 17th ed. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, zuletzt geprüft am 29.01.2016.

Tanno, T.; Bhanu, N.V.; Oneal, P.A.; Goh, S.H.; Staker, P.; Lee, Y.T. et al. (2007): High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. In: *Nat Med* 13 (9), S. 1096–1101. DOI: 10.1038/nm1629.

Tefferi, A. (2003): Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. In: *Mayo Clin Proc* 78 (10), S. 1274–1280. DOI: 10.4065/78.10.1274.

Thomas, L.; Thomas, C.; Heimpel, H. (2005): Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen: Retikulozytenhämoglobin und löslicher Transferrinrezeptor. In: *Dtsch Arztebl International* 102 (9), S. A-580-. Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=45682>, zuletzt geprüft am 09.12.2014.

Toblli, J.E.; Brignoli, R. (2007): Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. In: *Arzneimittel-Forschung* 57 (6A), S. 431–438. DOI: 10.1055/s-0031-1296692.

Triulzi, D.J.; Shoos, K.L. (2014): Strategies to monitor, limit, or prevent iron deficiency in blood donors. Hg. v. American Association of Blood Banks (AABB). Online verfügbar unter <http://www.aabb.org/resources/publications/bulletins/Pages/ab12-03.aspx>, zuletzt geprüft am gar nicht - kein Zugriff.

TurboTax - Intuit Inc. (2015): Rules for Claiming a Dependent on Your Tax Return. Hg. v. Intuit Inc. Online verfügbar unter <https://turbotax.intuit.com/tax-tools/tax-tips/Family/Rules-for-Claiming-a-Dependent-on-Your-Tax-Return/INF12139.html>, zuletzt geprüft am 27.01.2016.

Valberg, L.S.; Sorbie, J.; Ludwig, J.; Pelletier, O. (1976): Serum ferritin and the iron status of Canadians. In: *Can Med Assoc J* 114 (5), S. 417–421.

Vaucher, P.; Druais, P.L.; Waldvogel, S.; Favrat, B. (2012): Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. In: *CMAJ* 184 (11), S. 1247–1254. DOI: 10.1503/cmaj.110950.

Verdon, F.; Burnand, B.; Stubi, C.L.; Bonard, C.; Graff, M.; Michaud, A. et al. (2003): Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. In: *BMJ* 326 (7399), S. 1124. DOI: 10.1136/bmj.326.7399.1124.

- Vifor Pharma Österreich GmbH (2014): Eisenmangel Ursachen - Wie kommt es zu Eisenmangel. Hg. v. Vifor Pharma Österreich GmbH. Online verfügbar unter <http://www.eisencheck.at/eisenmangel-ursachen/>, zuletzt aktualisiert am 06.01.2015, zuletzt geprüft am 06.01.2015.
- Waldmann, A.; Koschizke, J.W.; Leitzmann, C.; Hahn, A. (2004): Dietary iron intake and iron status of German female vegans: results of the German vegan study. In: *Ann Nutr Metab* 48 (2), S. 103–108. DOI: 10.1159/000077045.
- Walters, G.O.; Miller, F.M.; Worwood, M. (1973): Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. In: *J Clin Pathol* 26 (10), S. 770–772.
- Weiss, G.; Gordeuk, V.R. (2005): Benefits and risks of iron therapy for chronic anaemias. In: *Eur J Clin Invest* 35 Suppl 3, S. 36–45. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2005.01529.x.
- Weiß, I.; Gasché, C. (2014): Eisenhaltige Lebensmittel - Wo ist viel Eisen drin | Eisencheck. Hg. v. Maudrich-Verlag und Vifor Pharma Österreich GmbH. Online verfügbar unter <http://www.eisencheck.at/eisenhaltige-lebensmittel/>, zuletzt geprüft am 02.01.2015.
- Wells, C.W.; Lewis, S.; Barton, J.R.; Corbett, S. (2006): Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. In: *Inflamm Bowel Dis* 12 (2), S. 123–130. DOI: 10.1097/01.MIB.0000196646.64615.db.
- Welsch, U.; Sobotta, J. (2006): Lehrbuch Histologie. Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; mit 21 Tabellen. 2., völlig überarb. Aufl. München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer.
- Werner, T.; Wagner, S.J.; Martínez, I.; Walter, J.; Chang, J.S.; Clavel, T. et al. (2011): Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. In: *Gut* 60 (3), S. 325–333. DOI: 10.1136/gut.2010.216929.
- White, L.K.; Harris, V.J.; Cruz, J.L.; Waxman, D.A. (2014): How do we design, implement, and manage an ongoing program to provide iron supplements to women blood donors? In: *Transfusion* 54 (11), S. 2795–2801. DOI: 10.1111/trf.12803.
- WIBIS Steiermark (2015): Einwohner nach Altersklassen. Steiermark, 13 Bezirke, Zeitreihe 2011-15. Landesregierung Steiermark. Online verfügbar unter http://www.wibis-steiermark.at/show_page.php?pid=443, zuletzt aktualisiert am 23.06.2015, zuletzt geprüft am 23.02.2016.

Wikipedia (Hg.) (2014a): Iron response element - Wikipedia, the free encyclopedia. Online verfügbar unter http://en.wikipedia.org/wiki/Iron_response_element, zuletzt aktualisiert am 06.09.2014, zuletzt geprüft am 07.10.2014.

Wikipedia (Hg.) (2014b): Iron-responsive element-binding protein - Wikipedia, the free encyclopedia. Online verfügbar unter http://en.wikipedia.org/wiki/Iron-responsive_element-binding_protein, zuletzt aktualisiert am 06.09.2014, zuletzt geprüft am 07.10.2014.

Wilfried, R. (2011): Hereditäre Hämochromatose - HFE-Genanalyse. Informationsblatt. Unter Mitarbeit von R. Wilfried. Hg. v. Labor für Molekularbiologische Analytik - Kainbach bei Graz. Online verfügbar unter <http://www.labor-renner.at/pdf/hfe.pdf>, zuletzt aktualisiert am 2011, zuletzt geprüft am 22.12.2015.

Williams, M.J.A.; Poulton, R.; Williams, S. (2002): Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. In: *Atherosclerosis* 165 (1), S. 179–184. DOI: 10.1016/S0021-9150(02)00233-2.

World Health Organization (WHO) (2001): Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Unter Mitarbeit von UNICEF: WHO (WHO reference number: WHO/NHD/01.3), zuletzt geprüft am 06.01.2015.

World Health Organization (WHO) (2012): WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Blood Donor Selection: Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation.

World Health Organization (WHO) (2015): Micronutrient deficiencies. World Health Organization (WHO). Online verfügbar unter <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/>, zuletzt geprüft am 26.01.2016.

Yousefinejad, V.; Darvishi, N.; Arabzadeh, M.; Soori, M.; Maghsudlu, M.; Shafiayan, M. (2010): The evaluation of iron deficiency and anemia in male blood donors with other related factors. In: *Asian J Transfus Sci* 4 (2), S. 123–127. DOI: 10.4103/0973-6247.67032.

Zacharski, L.R.; Ornstein, D.L.; Woloshin, S.; Schwartz, L.M. (2000): Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. In: *Am. Heart J.* 140 (1), S. 98–104. DOI: 10.1067/mhj.2000.106646.

Zimmermann, M.B.; Hurrell, R.F. (2007): Nutritional iron deficiency. In: *Lancet* 370 (9586), S. 511–520. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61235-5.

Zlotkin, S.; Arthur, P.; Antwi, K.Y.; Yeung, G. (2001): Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. In: *Pediatrics* 108 (3), S. 613–616.