

Diplomarbeit

---

# EISENMANGEL BEI BLUTSPENDERINNEN

---

## Intravenöse Hochdosis-Eisentherapie bei Blutspendern/Blutspenderinnen mit Eisenmangel Einflussgröße Ernährung und Bewegung

eingereicht von  
*Ines Lindenau*

zur Erlangung des akademischen Grades

*Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)*

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Klinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin**

unter der Anleitung von  
**Dr.<sup>in</sup> med.univ. Camilla Drexler**  
**Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Karin Amrein, MSc.**

Graz, 08.November 2017

*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.*

*Graz, am 08.November 2017*

*Ines Lindenau eh*

---

## VORWORT

---

Meine Motivation für diese Arbeit sind die altruistischen Spender und Spenderinnen. Sie helfen mit ihren Blutspenden anderen Menschen. Die Vollblutspende erfolgt beim Österreichischen Roten Kreuz sogar entgeltlos. Die Blutspender und Blutspenderinnen sowie der nachfolgende Ablauf fokussiert die Gesundheit der Empfänger/Empfängerinnen. Diese Arbeit wird das System nicht grundlegend verändern können. Ich würde mir jedoch wünschen, dass es einen Anstoß gibt. Dies könnte alleine schon ein Nachfragen nach der Lebensqualität oder des Wohlbefindens bei Dauerblutspendern/Dauerblutspenderinnen sein vom Team des Österreichischen Roten Kreuzes oder den Hausärzten/Hausärztinnen. Auch eine regelmäßige Kontrolle beispielsweise der Ferritinwerte im Rahmen der Gesundheitsvorsorgeuntersuchung für Dauerblutspender/Dauerblutspenderinnen oder bei unspezifischen Symptomen wie Fatigue. Jegliche positive Veränderung einen latenten Eisenmangel früh zu erkennen und zu behandeln, um folglich die Lebensqualität zu erhalten bzw. an zu heben, ist wünschenswert.

Für die Blutspender und Blutspenderinnen soll diese Arbeit eine Anerkennung und Dankeschön für ihr gespendetes Blut/Blutteile und ihre aufgebrauchte Lebenszeit sein.

---

## DANKSAGUNGEN

---

Die Danksagung gebührt in erster Linie dem gesamten, mitwirkenden Team der IronWoMan-Studie. Die Ergebnisse dieser Studie haben wir den persönlichen Einsätzen der Mitwirkenden zu verdanken sowie unseren motivierten Probanden/Probandinnen.

Besonders möchte ich mich bei meiner Betreuerin Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Karin Amrein, MSc für die antreibende Motivation, unterstützende Tipps und das Korrekturlesen meiner Arbeiten bedanken.

Bei Dr.<sup>in</sup> med.univ. Susanne Macher als Klinische Prüffärztin und Organisatorin der IronWoMan-Studie möchte ich mich für ihr überberufliches Engagement ebenfalls bedanken.

Ganz besonderen Dank gilt in diesem Zusammenhang Dr.<sup>in</sup> med.univ. Camilla Drexler, dem Herz der IronWoMan-Studie und meiner Erstbetreuerin, die mich bestens unterstützt hat.

Persönlich möchte ich mich bei allen Menschen in meinem Freundes- und Bekanntenkreis bedanken, die mich kontinuierlich während des Studiums unterstützt und motiviert haben.

Aus tiefstem Herzen danke ich meinem Ömchen (\* 3.10.1925, † 7.11.2015). Sie hat mich aufgezogen, geprägt, zu Lebzeiten unterstützt und mich größtenteils zu dem gemacht, was ich heute bin.

---

## ZUSAMMENFASSUNG

---

### EISENMANGEL BEI BLUTSPENDERINNEN

**Hintergrund:** Eisenmangel ist sehr häufig bei Blutspendern/Blutspenderinnen. Aus diversen Gründen existiert hierfür weder Screening noch ein etabliertes Therapiemanagement. Eine intravenöse Eiseninfusion (maximal 1g) stellt eine moderne und gut verträgliche Therapiemöglichkeit dar.

**Hypothese:** Die Hypothese der Studie ist, dass intravenöses hochdosiertes Eisen bei Blutspendern/Blutspenderinnen mit Eisenmangel eine exzellente Behandlungsoption und der oralen Eisensubstitution überlegen ist.

**Methoden:** In der IronWoMan Studie wurden 38 männliche Blutspender und 138 weibliche Blutspenderinnen von 18 bis 65 Jahren mit Eisenmangel ohne Anämie zum Zeitpunkt der Blutspende eingeschlossen (n=176, Ferritin  $\leq$ 30ng/ml). Stratifiziert nach Geschlecht zu Visite V<sub>0</sub> (V<sub>0</sub>, 4 bis 8 Wochen nach der Blutspende) wurden Teilnehmer/Teilnehmerinnen mit einem web-basierten Randomisierungsprogramm im Verhältnis 1:1 in die IV-Gruppe (IV, n=86; 1g Eisen-Carboxymaltose) oder PO-Gruppe (PO, n=90; 10g Eisen-Fumarat) eingeteilt. Die Visite V<sub>1</sub> fand 8-12 Wochen nach V<sub>0</sub> statt. Outcome der Studie ist als primärer Endpunkt die Differenz der Transferrin-Sättigung zu V<sub>1</sub> sowie der Ferritin-Unterschied zum Zeitpunkt V<sub>1</sub> zwischen der intravenösen und oralen Gruppe (IV versus PO).

Zusätzlich werden ausgewählte Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter, BMI, Ernährungsgewohnheiten sowie die sportliche Aktivität in die Analysen mit einbezogen.

**Ergebnisse:** Die Werte der Transferrin-Sättigung sind nach erfolgter Eisentherapie in der IV-Gruppe verglichen mit der PO-Gruppe signifikant höher (Mittel  $\pm$  SD: IV  $29 \pm 10\%$ ; PO  $24 \pm 13\%$ ;  $p < 0.001$ ). Die Ferritin-Werte stiegen signifikant in beiden Gruppen an., jedoch wesentlich stärker in der IV-Gruppe (Mittel  $\pm$  SD: IV  $7 \pm 6$  auf  $111 \pm 59$  ng/ml; PO  $8 \pm 5$  auf  $28 \pm 21$  ng/ml;  $p < 0.001$ ). Die Adhärenz war exzellent, die Dropout-Rate beträgt 2.3% (4/176; 3 Probandinnen und 1 Proband; alle PO). Es traten keine schweren, unerwünschten Nebenwirkungen in beiden Gruppen auf und eine Therapieempfehlung sprechen über 80% der Probanden/Probandinnen aus.

**Conclusio:** Die intravenöse Eisentherapie ist der oralen Eisentherapie bei Blutspendern/Blutspenderinnen mit Eisenmangel überlegen. IV- sowie PO-Eisensubstitution sind gut verträglich. Die Eiseninfusion stellt eine elegante One-Stop-Lösung zur Behandlung von Eisenmangel bei Blutspendern/Blutspenderinnen dar. Eine günstigere Alternative, allenfalls auch mit Verlängerung des spendefreien Intervalls, stellt die orale Eisensubstitution dar.

---

## ABSTRACT

---

### IRON DEFICIENCY IN BLOOD DONORS

**Background:** Iron deficiency is frequent in blood donors. For various reasons, it is rarely assessed or treated. Modern intravenous (IV) iron is well-tolerated and allows a single application of maximal 1g.

**Hypothesis:** Our hypothesis was that IV iron is more efficient and as safe as oral iron supplementation.

**Methods:** The IronWoMan-Study included 38 male and 138 female blood donors aged  $\geq 18$  and  $\leq 65$  years with iron deficiency without anaemia at the time of blood donation ( $n=176$ , ferritin  $\leq 30$ ng/ml). Stratified by gender, at visit 0 ( $V_0$ , 4 to 8 weeks after blood donation), participants were randomized in a 1:1 ratio to either 1g of intravenous ferric carboxymaltose (IV,  $n=86$ ) or 10g of oral iron fumarate (PO,  $n=90$ , 100 tablets of 100mg). Participants were assessed after 8 to 12 weeks at visit 1 ( $V_1$ ). Primary outcome of the study was the difference of transferrin saturation at  $V_1$  and for the iron stores the difference of ferritin at  $V_1$  between the two study groups (IV versus PO).

Selected potential confounders including sex, age, BMI, nutritional habits and physical activity were examined.

**Results:** Transferrin saturation after iron therapy was significantly higher in the IV compared to the PO group (mean  $\pm$  SD: IV  $29 \pm 10$  %; PO  $24 \pm 13$  %;  $p < 0.001$ ). Ferritin levels increased significantly in both groups, but more in the IV group (mean  $\pm$  SD: IV  $7 \pm 6$  to  $111 \pm 59$  ng/ml; PO  $8 \pm 5$  to  $28 \pm 21$  ng/ml;  $P < 0.001$ ). Adherence was excellent. The dropout rate was 2.3% (4/176, all in PO group, 3 women, 1 man). No serious adverse events occurred in both cohorts and  $> 80\%$  recommend their therapy.

**Conclusions:** Intravenous iron is more efficient for iron deficient blood donors compared to oral iron. Oral and IV iron are very well tolerated. IV iron allows an elegant one-stop-approach for correcting iron deficiency in blood donors, but oral iron appears to be a low-cost and acceptable alternative.

---

# INHALTSVERZEICHNIS

---

Vorwort.....	ii
Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Einleitung .....	1
2 Heranführung an das Thema.....	2
2.1 Eisenquellen.....	2
2.2 Funktion von Eisen .....	5
2.3 Eisenmangelanämie .....	6
2.4 Referenzwerte .....	8
2.5 Blutspende .....	9
3 Material und Methoden .....	10
3.1 IronWoMan.....	10
3.2 IronWoMan-Studiendetails.....	10
3.2.1 Endpunkte.....	12
3.2.2 Daten & Statistik .....	12
3.2.3 Ablauf der Studie.....	14
3.2.4 Literatursuche .....	14
3.3 Österreichische Bevölkerung.....	15
3.4 CRF .....	15
4 Ergebnisse – Resultate.....	16
4.1 Frauen versus Männer.....	16
4.2 BMI.....	18
4.3 Ernährung.....	20
4.4 Bewegung .....	26
4.5 I.v. versus p.o. ....	31
4.5.1 Hämoglobin .....	31
4.5.2 Ferritin .....	32
4.5.3 Löslicher Transferrin-Rezeptor .....	34
4.5.4 Transferrin-Sättigung .....	35
4.6 Nebenwirkungen .....	37
4.7 Adhärenz.....	42
5 Diskussion .....	44
5.1 Frauen versus Männer.....	44
5.2 BMI.....	45
5.3 Ernährung.....	46
5.4 Bewegung .....	49
5.5 I.v. versus p.o. ....	50
5.6 Nebenwirkung & Adhärenz .....	52
6 Conclusio.....	54
Literaturverzeichnis .....	56
Anhang – Studien-Protokoll .....	60
Anhang – Statistische Prüfvoraussetzungen.....	68
Anhang – Fragebogen.....	76

---

## GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

---

*Anämie*: Blutarmut

*Apherese*: Blutwäsche, Verfahren zur Trennung von Blutbestandteilen

*AT-HIS*: Austrian Health Interview Survey

*β-HCG*: Humanes Choriongonadotropin, messbares Hormon während der Schwangerschaft

*CRF*: Case Report Form, Fragebögen

*Erythrozyt*: rotes Blutkörperchen

*Ferritin*: wasserlösliches Speichereisen (Ferr) im Serum

*Ferrum*: Eisen (Fe)

*FORSA*: Gesellschaft für Sozialforschung und statistische Analysen mbH

*Hämatokrit*: Volumenanteil (Hkt) der zellulären Elemente im Blut [%; l/l]

*Haemoccult®*: Testverfahren zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl

*Hämoglobin*: eisenhaltiger roter Blutfarbstoff (Hb) in Erythrozyten

*Hämosiderin*: wasserunlösliches Speichereisen intrazellulär

*Hepcidin*: Protein im Eisenstoffwechsel, hemmt Eisenresorption im Darm sowie Eisenfreisetzung aus dem Retikuloendothelialen System

*Hypermenorrhoe*: zu starke Menstruationsblutung

*Hypochromasie*: unzureichende Beladung der Erythrozyten mit Hämoglobin

*IL-6*: Interleukin 6, proinflammatorische Signalsubstanz im Immunsystem

*Koilonychie*: muldenförmige Nagelveränderung mit erhöhter Brüchigkeit

*Menses*: Regelblutung, Periode

*MCV*: mean corpuscular volume, Erythrozytenvolumen

*MCH*: mean corpuscular hemoglobin, mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt

*Mikrozytose*: abnorm kleine Erythrozyten

*Mundwinkelrhagaden*: kleine, schmerzhafte Einrisse in den Mundwinkeln

*NVS*: Nationale Verzehrstudie

*Prävalenz*: Häufigkeit einer Krankheit/Symptom einer Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt

*RKI*: Robert Koch-Institut

*sTfR*: löslicher Transferrinrezeptor im Plasma

*Transferrin*: Transportprotein von Eisen im Plasma

*T-Sat*: Sättigungszustand des Transportproteins Transferrin

*VEBU*: Vegetarierbund Deutschland

---

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 1: Funktionen von Eisen im Organismus .....	6
Abbildung 2: Ablaufschema IronWoMan-Studie.....	11
Abbildung 3: Studienaufbau IronWoMan .....	14
Diagramm 1: Grafische Darstellung der Altersverteilung unterschieden nach Geschlecht	17
Diagramm 2: Histogramm BMI .....	19
Diagramm 3: Scatterplot Korrelation zwischen BMI und Ferritin.....	19
Diagramm 4: Häufigkeit veganer/vegetarischer Ernährung.....	21
Diagramm 5: Häufigkeit wöchentlicher Fleischverzehr $V_0$ .....	23
Diagramm 6: Häufigkeit Verzehr nach Fleischsorten $V_0$ .....	24
Diagramm 7: Häufigkeit Änderung Ernährungsgewohnheiten .....	26
Diagramm 8: Häufigkeit Sport .....	27
Diagramm 9: Häufigkeit Regelmäßigkeit Sport.....	28
Diagramm 10:Häufigkeit Sportintervall.....	29
Diagramm 11: Häufigkeit Sportklasse .....	30
Diagramm 12: Boxplot Differenzvariable Hb zwischen $V_0$ und $V_1$ .....	32
Diagramm 13: Boxplot Differenzvariable Ferritin zwischen i.v. und p.o.....	33
Diagramm 14: Boxplot Differenzvariable löslicher Transferrin-Rezeptor zwischen $V_0$ und $V_1$ .....	35
Diagramm 15: Differenzvariable Transferrin-Sättigung zwischen $V_0$ und $V_1$ .....	36
Diagramm 16: Vergleichbare Angaben über Nebenwirkungen zwischen i.v.- und p.o.- Therapie.....	39
Diagramm 17: Grafischer Vergleich Therapieempfehlung .....	42
Diagramm 18: Therapieadhärenz in der PO-Gruppe.....	43
Diagramm 19: BMI - Vergleich Probanden/Probandinnen mit der steirischen Bevölkerung (AT-HIS) (33).....	46

---

## TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 1: Charakteristika der beiden wichtigsten in der Nahrung vorkommenden Eisenformen (14).....	2
Tabelle 2: Verbesserung und Verschlechterung der Eisenabsorption (16).....	3
Tabelle 3: Eisengehalt einiger Lebensmittel (17, 18).....	4
Tabelle 4: Charakteristika latenter Eisenmangel [b].....	7
Tabelle 5: Kriterien Anämie [Stadium c].....	7
Tabelle 6: Relevante Referenzwerte (20).....	8
Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien für Probanden/Probandinnen der IronWoMan-Studie.....	10
Tabelle 8: Probanden/Probandinnenanzahl unterschieden nach Geschlecht.....	16
Tabelle 9: Häufigkeiten-Vergleich Screening, Ferritin-Eignung und Studienteilnahme ....	16
Tabelle 10: Altersverteilung unterschieden nach Geschlecht.....	17
Tabelle 11: Kreuztabelle Altersklasse mit Geschlecht.....	18
Tabelle 12: BMI - Mittelwert, $\sigma$ , Min, Max,.....	18
Tabelle 13: BMI- Häufigkeitsverteilung innerhalb der BMI-Klassen.....	18
Tabelle 14: Bereinigte Ferritin-Werte von $V_0$ .....	20
Tabelle 15: Häufigkeiten veganer/vegetarischer Ernährung.....	20
Tabelle 16: Geschlechterverteilung innerhalb der vegan/vegetarischen Ernährung.....	21
Tabelle 17: Alters- und Geschlechtsaufschlüsselung Vegetarier/Vegetarierinnen sowie Veganer/Veganerinnen.....	22
Tabelle 18: Häufigkeit wöchentlicher Fleischverzehr $V_0$ .....	22
Tabelle 19: Häufigkeit Verzehr nach Fleischsorten $V_0$ .....	23
Tabelle 20: Häufigkeit Fleischverzehr zu $V_1$ .....	24
Tabelle 21: Häufigkeit Verzehr nach Fleischsorten zu $V_1$ .....	25
Tabelle 22: Häufigkeit Änderung Ernährungsgewohnheiten.....	25
Tabelle 23: Häufigkeit Gründe für Ernährungsumstellung.....	26
Tabelle 24: Häufigkeit Sport.....	26
Tabelle 25: Häufigkeit Regelmäßigkeit Sport.....	27
Tabelle 26: Häufigkeit Sportintervall.....	28
Tabelle 27: Häufigkeit Sportklasse.....	29
Tabelle 28: Anzahl häufigste Sportarten.....	30
Tabelle 29: Hämoglobin zu $V_0$ (HB.1) & $V_1$ (HB.2) in der i.v.-Gruppe.....	31

Tabelle 30: Hämoglobin zu V <sub>0</sub> (HB.1) & V <sub>1</sub> (HB.2) in der p.o.-Gruppe.....	31
Tabelle 31: Ferritin zu V <sub>0</sub> (FERR1_bereinigt) & V <sub>1</sub> (FERR.2) in der i.v.-Gruppe.....	32
Tabelle 32: Ferritin zu V <sub>0</sub> (Ferr1_bereinigt) & V <sub>1</sub> (FERR.2) in der p.o.-Gruppe.....	33
Tabelle 33: löslicher Transferrin-Rezeptor zu V <sub>0</sub> (sTrfR.1) & V <sub>1</sub> (sTrfR.2) in der i.v.-Gruppe .....	34
Tabelle 34: löslicher Transferrin-Rezeptor zu V <sub>0</sub> (sTrfR.1) & V <sub>1</sub> (sTrfR.2) in der p.o.- Gruppe .....	34
Tabelle 35: Transferrin-Sättigung zu V <sub>0</sub> (TRFSAT.1) & V <sub>1</sub> (TRFSAT.2) in der i.v.-Gruppe .....	35
Tabelle 36: Transferrin-Sättigung zu V <sub>0</sub> (TRFSAT.1) & V <sub>1</sub> (TRFSAT.2) in der p.o.-Gruppe .....	36
Tabelle 37: Nebenwirkungen bei p.o.-Applikation (N=90) .....	37
Tabelle 38: Nebenwirkungen bei i.v.-Applikation (N=86) .....	38
Tabelle 39: Ärztliche Behandlung NW bei i.v.-Therapie.....	39
Tabelle 40: IV-Therapieempfehlung .....	40
Tabelle 41: Grund für IV-Therapieempfehlung (N=38) .....	40
Tabelle 42: PO-Therapieempfehlung .....	41
Tabelle 43: Grund für PO-Therapieempfehlung (N=45).....	41
Tabelle 44: Therapieadhärenz in der PO-Gruppe.....	42
Tabelle 45: Anzahl Tabletteneinnahme .....	43
Tabelle 46: Relative Häufigkeit Vegetarier/Vegetarierinnen (35, 58) .....	46
Tabelle 47: Fleischkonsum steirischen Bevölkerung (33) .....	48

---

# 1 EINLEITUNG

---

Etwa 2-3% der Bevölkerung in entwickelten Ländern spendet Blut. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Sicherheit von Blutprodukten durch restriktive Spenderauswahl und Testung auf wichtige übertragbare Erreger wesentlich verbessert. Umgekehrt wird jedoch der Spendersicherheit bisher wenig Beachtung geschenkt. Eine der häufigsten Nebenwirkungen wiederholter Blutspenden ist der Eisenmangel, der bis zu 30% aktiver Blutspender und Blutspenderinnen betrifft (1). Schon der latente Eisenmangel kann Auswirkungen auf die Gesundheit der Spender/Spenderinnen haben. Er äußert sich in unspezifischen Symptomen und reduziert das Wohlbefinden sowie über einen oft unerkannt langen Zeitraum die Lebensqualität (2-5). Zur Zeit besteht kein Screening auf latenten Eisenmangel oder ein hieraus folgendes adäquates Therapiekonzept (6-8). Die Möglichkeit einer hochdosierten einmaligen Eiseninfusion stellt eine mögliche Soforttherapie dar (2, 3, 9-13).

Diese Diplomarbeit soll ausgewählte Einflussfaktoren auf latenten Eisenmangel bei Blutspendern/Blutspenderinnen untersuchen. Sie könnten in weiterer Folge zu einem verbesserten und kosteneffizienteren Screening führen. Die Wirksamkeit einer Eiseninfusion soll mit der Standard-Behandlung per os verglichen werden. Die Eiseninfusion stellt eine sofortige, nebenwirkungsarme Möglichkeit (13) dar, einen Eisenmangel zu behandeln und die Kosten auf das Blutprodukt zu verrechnen und nicht dem Patienten/der Patientin oder der Gesundheitskasse (2, 3, 9-13) aufzuerlegen.

Die Hypothese der Studie ist, dass intravenöses hochdosiertes Eisen bei Blutspendern/Blutspenderinnen mit Eisenmangel eine exzellente Behandlungsoption und der oralen Eisensubstitution überlegen ist.

## 2 HERANFÜHRUNG AN DAS THEMA

### 2.1 Eisenquellen

Eisen (Fe) ist für nahezu alle lebenden Organismen ein essenzielles Spurenelement. Vertreten ist es in fast allen Lebensmitteln, jedoch meist in sehr geringen Mengen. Aufgrund der Verfügbarkeit kann man zwei Eisenformen in der Nahrung unterscheiden (Tabelle 1).

	<b>Häm-Eisen</b>	<b>Nicht-Häm-Eisen</b>
<b>Vorkommen</b>	- Fleisch - Fisch	- pflanzlich (Hauptanteil): Gemüse, Obst - tierisch: z. B. Ferritin, Hämosiderin, Transferrin
<b>Chemische Form</b>	- Hämoglobin - Myoglobin	- Eisensalze - Eisen in Eiweiß - elementares Eisen
<b>Chem. Symbol</b>	Fe <sup>2+</sup>	Fe <sup>3+</sup>
<b>Anteil in der Nahrung</b>	10-15%	80-85%
<b>Absorptionsrate</b>	ca. 10-25%	sehr variabel, v.a. abhängig von der Vitamin-C-Verfügbarkeit (ca. 3-8%) (s. Tabelle 2)

Tabelle 1: Charakteristika der beiden wichtigsten in der Nahrung vorkommenden Eisenformen (14)

Eisen kann nur aus einem kleinen Anteil unserer Nahrungsbestandteile gut resorbiert werden. Das Häm-Eisen aus Fleisch kann ungefähr zu 10-25% absorbiert werden, wohingegen das Nicht-Häm-Eisen aus pflanzlicher Kost nur mit ca. 3-8% absorbiert wird (14). Die Absorption kann u.a. mit folgenden Faktoren gefördert oder gehemmt werden (Tabelle 2):

Verbesserte Eisenabsorption	Verschlechterte Eisenabsorption
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin C (Ascorbinsäure) in Früchten, Gemüsen, Fruchtsäften etc.</li> <li>• Fleisch, Fisch, Innereien („Fleischieffekt“<sup>1</sup>)</li> <li>• Bernsteinsäure<sup>2</sup> (15), Milchsäure, Zitronensäure</li> <li>• Vitamin A und <math>\beta</math>-Caroten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phenolische Verbindungen, Tannate in Tee, Kaffee, Rotwein, Hülsenfrüchte</li> <li>• Phytinsäure und andere Inositol-Phosphate in Getreideprodukten, Brotsorten, Cerealien, ungeschältem Reis, Nudelprodukten, Nüssen, Sojabohnen</li> <li>• Calcium in Milch und Käse</li> </ul>

Tabelle 2: Verbesserung und Verschlechterung der Eisenabsorption (16)

Die Inhibitoren wirken durch Komplexbildung bzw. teilweise Ausfällung auf Nicht-Häm-Eisen. Dadurch sinken die Konzentration im Darmlumen und folglich die Absorption (16). Tabelle 3 zeigt exemplarisch den Eisengehalt einiger Lebensmittel laut „Deutsche Gesellschaft für Ernährung E.V.“ und GU-Nährwert-Tabelle.

---

<sup>1</sup> Der „Fleischieffekt“ meint einen noch unbekanntem Faktor aus tierischen Produkten, der die Absorption von Nicht-Häm-Eisen möglicherweise fördern soll (16)

<sup>2</sup> Bernsteinsäure kommt in vielen Pflanzensäften (Rhabarber, Tomaten), Algen und Pilzen vor (15)

Nahrungsmittel	mg Eisen/100g	Nahrungsmittel	mg Eisen/100g
<b>Rotes Fleisch</b>		<b>Getreide</b>	
Blutwurst	29,4	Weizenkleie	16,0
Schweineleber	18,0	Hirseflocken	9,0
Rindfleisch	2,9	Haferflocken	4,2
Schweinefleisch	2,5	Roggenmehl	2,1
Kalbfleisch	2,2	Vollkorn-Reis	2,6
<b>Weißes Fleisch</b>		<b>Hülsenfrüchte</b>	
Huhn	0,7	Linsen	6,9
Seelachs	0,2	Weißer Bohnen	6
<b>Milchprodukte</b>		<b>Gemüse</b>	
Eier	1,8	Schwarzwurzel	3,3
Eigelb	5,5	Spinat	2,7
Schnittkäse	0,3	Feldsalat	1,9
Milch, Joghurt	0,1	Rote Beete	0,8
<b>Vegane Alternative</b>		Kartoffeln	0,3
Tofu	5,4	<b>Früchte</b>	
Sojamilch	0,4	Himbeeren	1,0
<b>Nüsse</b>		Banane	0,4
Mandeln	4,2	Apfel	0,2
Walnüsse	2,5	Getrocknete Aprikosen	3,8

Tabelle 3: Eisengehalt einiger Lebensmittel (17, 18)

Es gibt eine deutliche Schwankungsbreite im Eisengehalt der Lebensmittel, selbst innerhalb des tierischen Häm-Eisens, welches eine gute Absorptionsrate aufweist. Rotes Fleisch hat generell mehr Eisengehalt als weißes Fleisch. Die klassischen Eisenspeicherorgane wie Leber weisen sehr hohe Eisenwerte auf. Ein Vergleich der Eisenformen (Häm-Eisen/Nicht-Häm-Eisen) zeigt, dass der Eisengehalt der Nicht-Hämgruppe bei einigen Lebensmitteln hoch ist. Beispiele sind Rindfleisch als Vertreter für rotes Fleisch mit 2,9 mg/100g Eisen und Linsen als pflanzliche Eisenquelle mit 6,9 mg/100g Eisen.

Der Eisenbedarf liegt normalerweise bei ca. 1 mg Fe/Tag für Männer und 1,5-2 mg Fe/Tag für prämenopausale Frauen (19). Er entsteht aus einem täglichen physiologischen Eisenverlust durch abgeschilferte Epithelzellen von der äußeren und inneren Körperoberfläche, durch Schweiß, Urin sowie bei Frauen durch die Menses (16, 20). Für

einen 70 kg schweren Mann bedeutet dies beispielsweise zur Eisenbedarfsdeckung aus der täglichen Nahrung (19):

Häm-Fe:                750 g Muskelfleisch  
Nicht-Häm-Fe:        400 g Spinat

## 2.2 Funktion von Eisen

Die Vielzahl der Fe-abhängigen Funktionen im menschlichen Organismus kann man in drei Klassen zusammenfassen (Abbildung 1):

1. Transport und Speicherung von Sauerstoff ( $O_2$ )
2. Elektronentransport
3. Enzymatische Reaktionen zur Substratoxidation und –reduktion (19)

Als zentrales Fe-Atom im Hämoglobin nimmt es reversibel  $O_2$  aus der Lunge auf und versorgt über den Blutweg die Zellen im Körper [add 1.Funktionsklasse: „Transport und Speicherung von  $O_2$ “ s.o.]. Intrazellulär dient es z.B. im Cytochrom der inneren Mitochondrienmembran der Übertragung von Elektronen auf  $O_2$  und somit der Energieerzeugung für die Zellen und den Körper [add 2. s.o.]. Für energie- bzw. sauerstoffabhängige Muskelkontraktionen dient das Fe-haltige Myoglobin als Speicher bzw. zur erleichterten Übergabe von  $O_2$  [add 1. s.o.]. Exemplarisch seien die enzymatischen Reaktionen zur Bildung von Vorstufen einiger ZNS<sup>3</sup>-Transmittern oder NO<sup>4</sup>-Synthasen, die u.a. der Vasokonstriktion dienen, erwähnt [add 3. s.o.] (21).

---

<sup>3</sup> Zentrales Nervensystem

<sup>4</sup> Stickstoffmonoxid

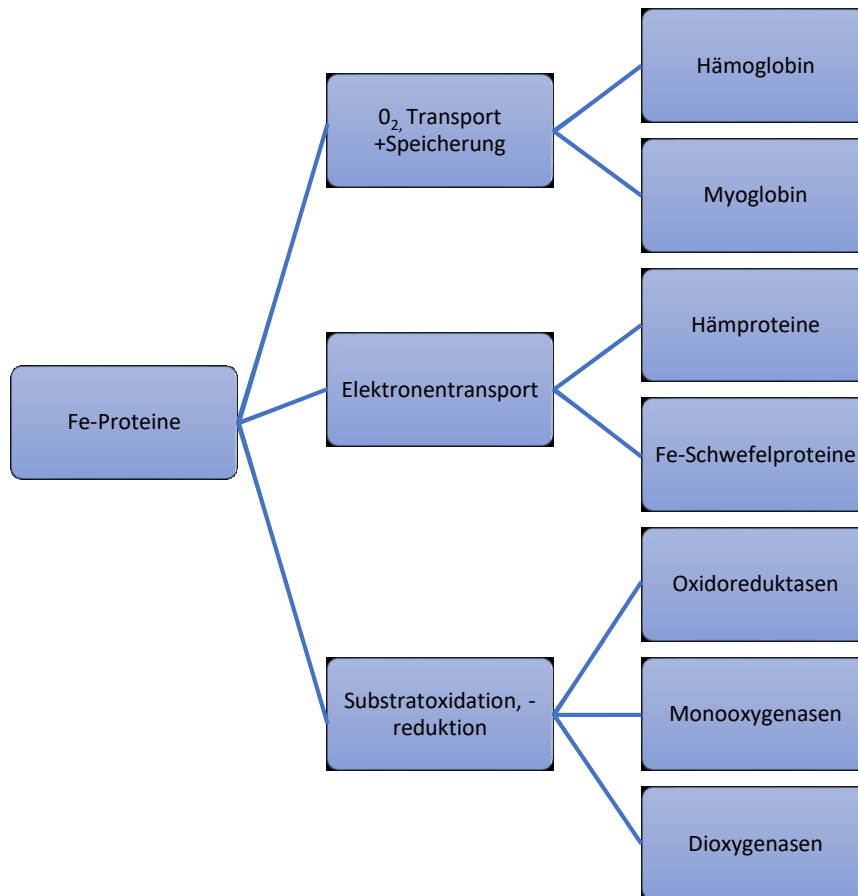


Abbildung 1: Funktionen von Eisen im Organismus

Der Eisenbestand für einen 70 kg schweren Mann (50 mg/kg Körpergewicht) beträgt etwa 3,5g und für eine 60 kg schwere Frau 2,1g (35 mg/kg Körpergewicht).

Davon sind 70% Hämeisen, 18% Depoteisen (intrazelluläre Speicherung; Ferritin, Hämosiderin), 12% Funktionseisen (Myoglobin, eisenhaltige Enzyme) und 0,1% Transporteisen (an Transferrin gebunden). Wenn dieser Bestand nicht aufrechterhalten wird, kommt es zu einem Eisenmangel (20).

### 2.3 Eisenmangelanämie

Eisenmangel ist die häufigste Ursache einer Anämie (ca. 80%), 10% der europäischen Bevölkerung sind von ihr betroffen (20). Ursachen sind am häufigsten Blutungen und Blutverlust (Menstruation, gastrointestinale Blutungen, operative Blutverluste, Blutspende, Dialyse, Geburten), mangelhafte Eisenzufuhr (vegetarische/vegane Ernährung), Malabsorption oder erhöhter Eisenbedarf (Schwangerschaft, Wachstum) (22). Es können drei Stadien des Eisenmangels unterschieden werden:

- a) Prälatenter Eisenmangel
- b) Latenter Eisenmangel (eisendefizitäre Erythropoese)
- c) Manifester Eisenmangel = Eisenmangelanämie (20)

	Serumeisen	Transferrin	Serum-Ferritin	sTfR <sup>5</sup>	Hb
<b>Latenter Eisenmangel</b>	↓	↑	↓	↑	⊥

Tabelle 4: Charakteristika latenter Eisenmangel [b]

Zunächst kommt es zu einer Depletion des Speichereisens (=Serum-Ferritin & Hämosiderin), welches zu ca. 1/3 jeweils in Leber, Milz und Knochenmark verteilt ist [Stadium a) Prälatenter Eisenmangel s.o.]. Wenn diese Speicher weitgehend entleert sind (=Korrelation mit Serum-Ferritin=>↓) und die Transferrinsättigung unter 15% sinkt, ist eine ausreichende Eisenaufnahme in die Erythroblasten nicht mehr sichergestellt [b) Latenter Eisenmangel]. Kompensatorisch werden die Transferrin-Rezeptoren auf den Erythropoesezellen vermehrt exprimiert. Der proteolytische abgespaltene lösliche Transferrin-Rezeptor (sTfR) im Serum ist messbar erhöht (20). Der Eisenstoffwechsel ist sehr komplex. Eine weitere Regulation ist die intestinale Resorption. Physiologisch werden im Duodenum und oberen Jejunum Eisen absorbiert. Mit zunehmendem Eisenmangel nehmen auch tiefere Darmabschnitte Eisen auf (16). Eine hormonelle Regulation erfolgt durch Hepcidin, einem in der Leber produziertem Protein. Hepcidin hemmt die Eisenresorption im Intestinum sowie eine Eisensfreisetzung aus dem retikulohistiozytärem System (20). Bei Eisenmangel wird Hepcidin herunterreguliert (16). Folglich kann die Bioverfügbarkeit des Nahrungseisens bei Eisenmangel auf maximal 25% von physiologischerweise <10% gesteigert werden (20). Das Ende der Kompensation und die Folge aus dieser verminderten Hämoglobinsynthese bei normaler oder gesteigerter Zellbildung ist eine Hypochromasie und Mikrozytose (23). Anämie ist definiert als Verminderung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits oder der Erythrozytenzahl unter die Norm [c) Manifester Eisenmangel]:

	Männlich	Weiblich
<b>Hämoglobin (Hb)</b>	< 13,0 g/dl	< 12,0 g/dl
<b>Hämatokrit (Hkt)</b>	< 42 %	< 38 %

Tabelle 5: Kriterien Anämie [Stadium c]

<sup>5</sup> soluble transferrin receptor = löslicher Transferrin-Rezeptor

Bei vollständiger Erschöpfung der Eisenreserven treten klinische Symptome wie Kopfschmerzen [erklärt durch Fehlen des Eisens aus der Funktionsklasse 3.; s. 2.2 Funktion von Eisen], Müdigkeit, Muskelschwäche, Belastungsdyspnoe, Tachykardie, verminderte Leistungsfähigkeit (auch im Sinne von Trainingsmüdigkeit), Muskelschwäche [1.&2.], Blässe [3.], Brüchigkeit von Haaren sowie Nägeln, Koilonychie, trockene Haut, Plummer-Vinson-Syndrom (enorale Schleimhautatrophie), Mundwinkelrhagaden [3.] sowie Pica (22-24). Neben weiteren eher unspezifischen Symptomen wie Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, depressive Zustände, Schwindel gibt es auch einen Zusammenhang mit dem Restless-legs-Syndrom (25-27). Außerdem ist die mikrozytäre, hypochrome Anämie mit einem erhöhten Frühgeburtenrisiko und erhöhten mütterlichen perinatalen Mortalität assoziiert (23).

## 2.4 Referenzwerte

Der Normbereich für relevante Werte um das Thema Eisenmangel, im Blut oder Serum gemessen.

Biologische Größe	Einheit	♂	♀
Hämoglobin (Hb)	g/dl	13-17	12-16
Hämatokrit	%	42-50	38-44
Erythrozyten	Mill./ $\mu$ l	4,3-5,6	4,0-5,4
MCV	fl	85-98	
MCH	pg	28-34	
Eisen (Fe)	$\mu$ g/dl	50-160	50-150
Ferritin (Ferr)	$\mu$ g/l	10-400	6-120
Transferrin (Tf)	g/l	2,0-3,6	
Transferrin-Sättigung (T-Sat)	%	16-45	
Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)	mg/l	0,83-1,76	
C-reaktives Protein (CRP)	mg/l	<5	

Tabelle 6: Relevante Referenzwerte (20)

## 2.5 Blutspende

Der größte Teil des Eisens ist im Hämoglobin gebunden [s.o. 2.2: 70% Hämeisen]. 1g Hb enthält 3,4 mg Eisen. Für eine 60 kg schwere Frau und einen 70 kg schweren Mann mit 15 g Hb/100ml und einem Blutvolumen von 5000 ml bedeutet das (20):

$$\frac{3,4 \text{ mg}}{1 \text{ g Hb}} * \frac{15 \text{ g Hb}}{100 \text{ ml}} * 5000 \text{ ml} = 2,55 \text{ g Hb - Eisen} \Rightarrow \frac{0,5 \text{ mg Eisen}}{1 \text{ ml Blut}}$$

Bei einer Vollblutspende werden dem Spender ca. 450 ml Blut entnommen plus noch bis ca. 50 ml für erforderliche Tests (8).

$$\Rightarrow \frac{0,5 \text{ mg Eisen}}{1 \text{ ml Blut}} * (-450 \text{ ml}) = -225 \text{ mg Eisen}$$

Pro Blutspende müssen **225-250mg Eisen** ersetzt werden.

$$\frac{225 \text{ mg Eisenverlust}}{2,1 \text{ g Gesamtkörpereisen}} = 10,7\% \rightarrow \text{Das entspricht 10,7-11,9\% des gesamten Speichereisens}$$

unserer Beispielfrau.

$$\frac{225 \text{ mg Eisenverlust}}{3,5 \text{ g Gesamtkörpereisen}} = 6,4\% \rightarrow \text{Das entspricht 6,4-7,1\% des gesamten Speichereisens}$$

unseres Beispielmannes.

Prämenopausale **Frauen** dürfen 4 mal/Jahr Blut spenden, was einem Eisenverlust von 900-1000 mg entspricht – dies entspricht somit **bis zu 48% des Gesamtkörpereisens**.

**Männer** dürfen 6 mal/Jahr Blut spenden, was einem Eisenverlust von 1350-1500 mg entspricht – also **bis zu 43% des Gesamtkörpereisens**. Umgerechnet ergibt sich ein **zusätzlicher Eisenbedarf von 4,1 mg pro Tag** (16). Diesen Verlust könnte man bei unveränderten Resorptionsbedingungen mit 40 kg Spinat oder 75 kg Muskelfleisch wieder ausgleichen [s. 2.1]. Die intestinale Eisenabsorption liegt bei maximal 3-5 mg/Tag (16). Somit ist der Eisen-Spendeverlust aus der Nahrung kaum zu ersetzen (16). Dies erklärt warum Eisenmangel einer der häufigsten Nebenwirkungen von Blutspenden ist (28-31).

## 3 MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 IronWoMan

Die IronWoMan-Studie ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Interventionsstudie an der Klinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin Graz. Sie soll die Frage beantworten, wie effektiv und sicher eine Behandlung von Blutspender/Blutspenderinnen mit Eisenmangel durch hochdosiertes intravenöses Eisen im Vergleich zu einer Eisenbehandlung per os in Bezug auf ihren Eisenstatus und ihre Lebensqualität ist. Die Datenerhebung hierzu lief für ungefähr zwei Jahre (Rekrutierung von 2.Juni 2014 bis 23.August 2016).

### 3.2 IronWoMan-Studiendetails

Um Blutspender/Blutspenderinnen zu rekrutieren, deren Eisenmangel durch mehrmaliges Blut spenden verursacht wurde, wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Alter $\geq 18$ und $\leq 65$ Jahre	Akute Infektion
Ferritin $\leq 30$ ng/ml	Allergische Reaktion in der Vergangenheit auf Medikamente
Erfüllung der Kriterien der Blutspendeverordnung	Hypermenorrhoe bei Frauen
Vorherige Spenden Vollblut oder Apherese Frauen mind. 1 mal, Männer mehrmals	Schwangerschaft/Stillen bei Frauen
	Andere, mit Müdigkeit assoziierte Erkrankung oder Medikation
	Teilnahme an weiterer Studie, die mit Medikamenteneinnahme verbunden ist
	Hämochromatose
	Gastrointestinale Blutungen

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien für Probanden/Probandinnen der IronWoMan-Studie

Um gastrointestinale Blutungen auszuschließen, die den Vergleich verfälschen würden, wurden den Probanden/Probandinnen zum Zeitpunkt der ersten Visite ( $V_0$ ) ein Haemocult® Test nach Erklärung mitgegeben. Bei der zweiten Visite wurden diese auf okkultes Blut kontrolliert. Alle in den Analysen eingeschlossene Probanden/Probandinnen wiesen zum Testzeitpunkt keine offensichtlichen gastrointestinalen Blutungen auf.

Auch eine mögliche Schwangerschaft wurde bei prämenopausalen Frauen bei V<sub>0</sub> durch Schwangerschaft-Test im Urin auf  $\beta$ -HCG ausgeschlossen.

Studienablauf:

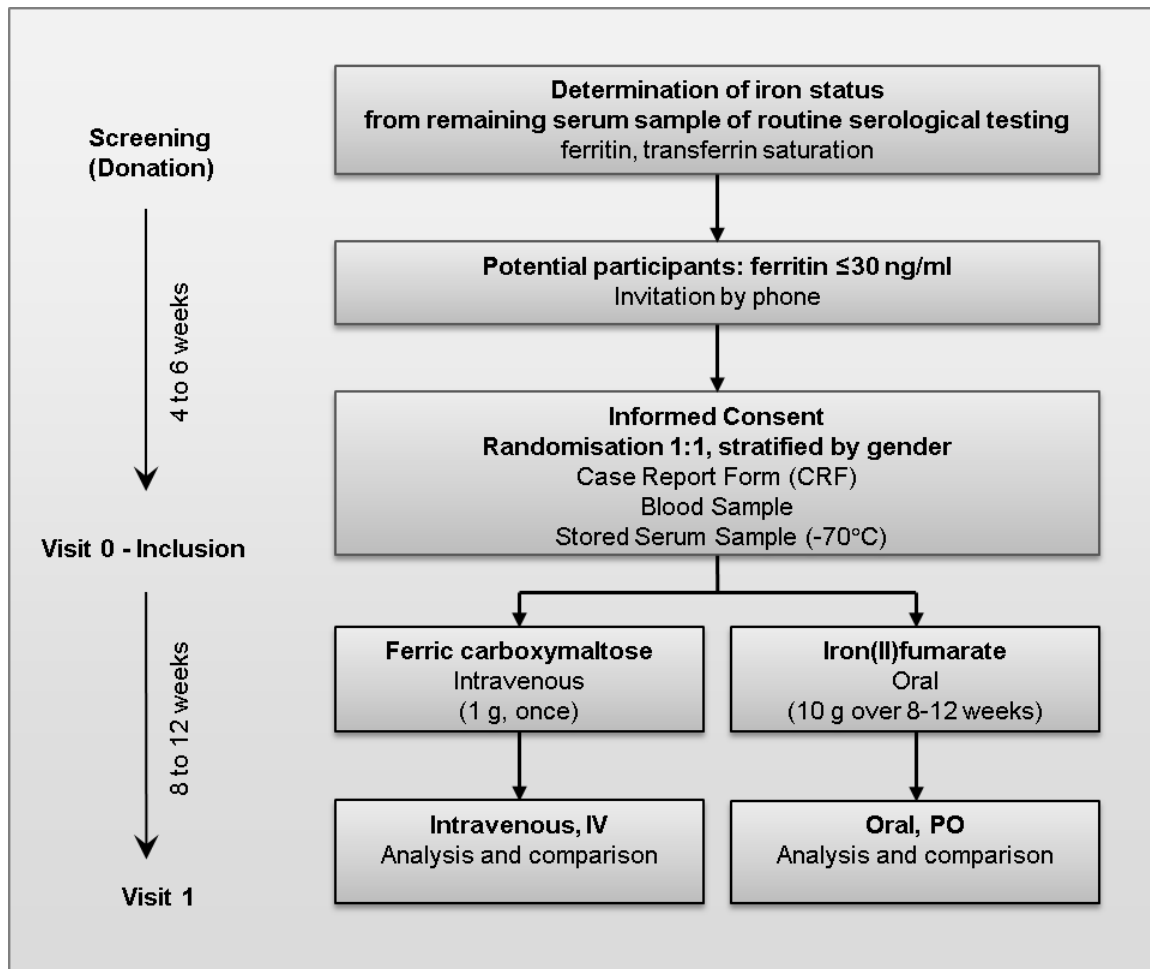


Abbildung 2: Ablaufschema IronWoMan-Studie

Um geeignete Probanden/Probandinnen herauszufiltern, wurde das Restmaterial der Virustestung der Blutspender/Blutspenderinnen gescreent. Das Auswahlkriterium im Programm Advia war ein  $Hb \leq 13$  g/dl. Im Programm eProgesa war eine Geschlechterdifferenzierung möglich. Hier wurde für Frauen ebenfalls ein  $Hb \leq 13$  g/dl und für Männer ein  $Hb \leq 14$  g/dl gewählt. Um besonders die männliche Rekrutierung zu erweitern wurden die Auswahlgrenzen für Frauen auf 13,5 g/dl und für Männer auf 14,5 g/dl in der Anlaufphase der Studie angehoben. Sie lagen somit 1 g/dl über der unteren Spendegrenze des Roten Kreuzes (8). Zusätzlich zu diesem Kriterium musste ein positiver Vermerk auf dem Spendefragebogen des Roten Kreuzes vorliegen, der erlaubt, das Restmaterial für Forschungszwecke zu verwenden (Abbildung 2). Nach Bestimmung der Eisenwerte, wurden Personen mit einem Ferritin  $\leq 30$  ng/ml telefonisch kontaktiert.

Die Zuteilung in die orale (PO) oder intravenöse (IV) Gruppe im 1:1 Verhältnis und Geschlechter-Stratifizierung erfolgte zufällig mittels [www.randomizer.at](http://www.randomizer.at), einem web-basiertem Randomisierungsprogramm. Für die Probanden/Probandinnen gibt es zwei Visiten, V<sub>0</sub> und V<sub>1</sub>, im Abstand von ca. zehn Wochen. Bei V<sub>0</sub> wurden sie ausführlich aufgeklärt. Bei beiden Visiten wurde Blut abgenommen und sie füllten einen Fragebogen (CRF) aus. Dazwischen lag die Therapie des Eisenmangels durch 1 g Eisen i.v. (Eisen-Carboxymaltose Ferinject®, Firma Vifor) oder 10 g Eisen (angenommene Resorption von ca. 10%) durch Tabletten (Tbl; Eisen-(II)-fumarat Ferretab®, Firma Gerot Lannach).

Beispiele für orales Eisen:

Schema 1: knapp 8 Wochen: 6x wöchentlich (wö.) 2 Tbl, 1x 1 (13 Tbl/Wo) =104 (-4)

Schema 2: knapp 9 Wochen: 3x wö. 1 Tbl, 4x wö. 2 Tbl (11 Tbl/Wo x9) =99 Tbl +1

**Schema 3:** 10 Wochen: 3x wö. 2 Tbl, 4x1 Tbl (10 Tbl/Wo x10) =100

Schema 4: ca. 11 Wochen: 2x2 u 5x1 Tbl (9Tbl/Wo x 11 =99 Tbl +1)

Schema 5: 12 Wochen: 6x1 Tbl. 1x2 Tbl (8Tbl/Wo x12 = 96+4Tbl)

Das am häufigsten verwendete Therapieschema war Schema 3. Insgesamt wurden in jedem Schema 100 Tabletten zu je 100 mg Eisen eingenommen. Da orales Eisen eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit besitzt, wurde eine Absorptionsrate von 10% angenommen.

**100 Tabletten** x 100 mg Eisen x 0,1 Absorptionsrate = 1000 mg = **1 g**.

Somit ist die i.v.-Therapie mit der p.o.-Therapie mit jeweils 1 g aufgenommenen Eisen vergleichbar.

### 3.2.1 Endpunkte

Als primärer Endpunkt dient die Transferrin-Sättigung in % (T-Sat) zwischen den Gruppen IV und PO zum Zeitpunkt V<sub>1</sub>. T-Sat ist einer der frühesten Biomarker für Eisenmangel (32). Sekundäre Endpunkte stellen u.a. die Anzahl an Probanden/Probandinnen mit unerwünschten Ereignissen, die anderen Eisenparameter sowie Hämoglobin dar.

### 3.2.2 Daten & Statistik

Die Screening-Daten wurden in Microsoft Excel 2016 eingegeben. Die Auswertung erfolgt anonymisiert durch automatische Codevergabe mittels Visual Basic for Applications (VBA).

Die Fragebögen von  $V_0$  und  $V_1$  ( $CRF_0$  &  $CRF_1$ ) wurden von der Papierform in SPSS (IBM SPSS Statistics 23.0, Chicago, IL) übertragen. Die Antwortmöglichkeiten wurden weitestgehend in ein numerisches System transferiert. Eine ausführliche Legende hierzu war vorhanden. Hierfür wurden zuvor Eingabegrenzen festgelegt, die falsche Eingaben minimieren. Nur innerhalb dieser Grenzen waren Fehleingaben möglich. Um die Qualität der Dateneingabe zu überprüfen, wurden nach Eingabe aller CRFs die Eingaben anhand von 5 zufällige ausgewählten CRFs überprüft, welche zu 100% übereinstimmten.

SPSS Statistics 23.0 wird auch für die statistischen Analysen verwendet. Die Analysen erfolgen bevorzugt nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Das Signifikanzniveau ist mit einem  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Vornehmlich handelt es sich um deskriptive Statistik. Bei den analytischen Testverfahren werden die entsprechenden Testverfahren mit größtmöglicher Power gewählt. Die Prüfung der jeweiligen Test-Voraussetzungen befindet sich im Anhang.

Die Kohortengröße wurde mittels zweiseitigem t-Test mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt, um eine mittlere Transferrinsättigung von 8% mit 90% Power zeigen zu können. Mit einer eingeplanten Dropout-Rate von 14% wurde die Studie ursprünglich mit 200 Probanden/Probandinnen geplant.

### 3.2.3 Ablauf der Studie

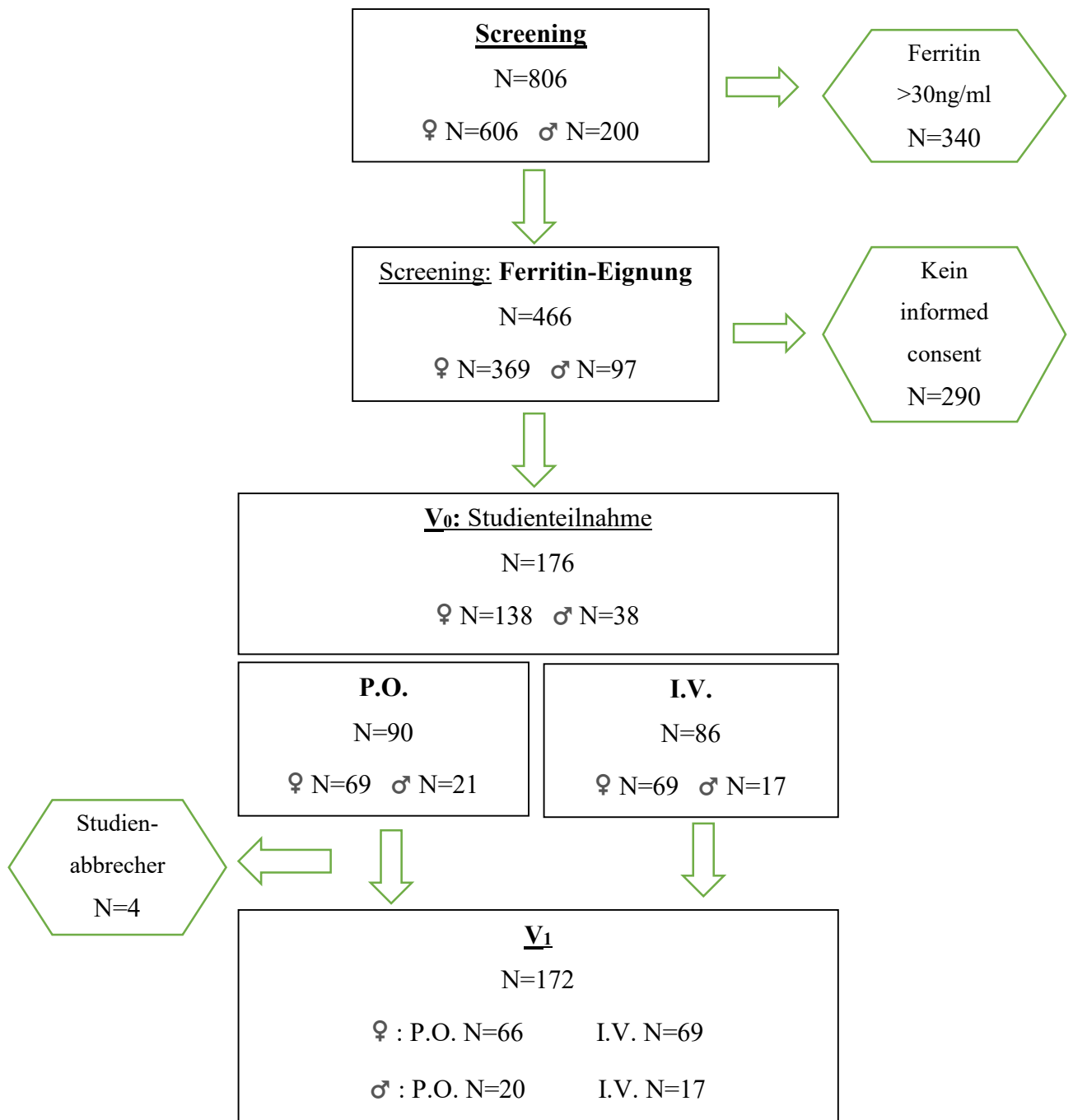


Abbildung 3: Studienaufbau IronWoMan

### 3.2.4 Literatursuche

Die Literatursuche erfolgte mit Hilfe der Datenbanken PubMed, Uptodate und professionellen Webseiten wie WHO, Statistik Austria, etc.. Für die vorwiegend englische Literatur wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „Iron deficiency“, „Iron i.v./infusion“, „Iron oral“, „Iron-carboxymaltose“, „Iron-fumarat“, „nutrition iron“, „iron substitution“, „nutrition survey“, „sport iron“, „iron athletes“, „iron movement/exercise“, „sport nutrition

iron“, „iron quality of life“, „iron well being“. Die Literatursuche wurde im März 2017 beendet, die aktuellste Literatur wird für diese Arbeit verwendet.

### **3.3 Österreichische Bevölkerung**

Statistik Austria führt wiederkehrend Gesundheitsbefragungen an der österreichischen Bevölkerung als repräsentative Stichprobenerhebung durch und rechnet es auf die Grundgesamtheit laut zentralem Melderegister hoch. Die Erhebung über Lebensweise sowie Lebensqualität wurde als Selbstausfüller (Papierblatt) durchgeführt und unterlag Plausibilitätsprüfungen während der Eingabe. Der Vergleich wird gestützt auf die Ergebnisse der Gesundheitsbefragung der Arbeitsgruppe AT-HIS<sup>6</sup> 2006/07, vornehmlich aus der Steiermark (33).

### **3.4 CRF**

Aus den CRFs werden ausgewählte potentielle Einflussfaktoren untersucht. Diese sind im Rahmen der Diplomarbeit das Geschlecht, ergänzend hierzu eine genauere Untersuchung möglicher altersabhängiger Risikogruppen, der BMI als sehr einfach zu erhebenden Parameter. Hinzu kommt der Einfluss der Ernährung insbesondere durch Betrachtung der rein pflanzlicher Kost und der Auswahl der Fleischsorten sowie eine mögliche Motivation sein Ernährungsverhalten zu ändern. Auch die sportliche Aktivität wird hierfür analysiert. Die restlichen erhobenen Daten der CRFs sowie die übrigen Laborparameter im Rahmen der IronWoMan-Studie können aufgrund des Umfangs dieser Diplomarbeit nicht analysiert werden.

#### *Definitionen:*

Der Body-Mass-Index (BMI) ist definiert als das Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die quadrierte Körpergröße in Metern (34). Da er die Körpermasse auf die Körpergröße indexiert, macht er sie vergleichbarer.

Die vegetarische Ernährung ist eine pflanzliche, wo zusätzlich Produkte vom lebenden Tier stammend wie Milch oder Honig verzehrt werden. Die vegane Form ist eine rein pflanzliche, die auf sämtliche Produkte von Tieren verzichtet (35).

---

<sup>6</sup> Austria – Health Interview Survey

## 4 ERGEBNISSE – RESULTATE

### 4.1 Frauen versus Männer

*Fragestellung:* Wie ist die Geschlechtsverteilung innerhalb der Studie?

	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Relative Häufigkeit [%]</b>
<b>Weiblich</b>	138	78,4
<b>Männlich</b>	38	21,6
<b>Gesamt</b>	176	100,0

*Tabelle 8: Probanden/Probandinnenanzahl unterschieden nach Geschlecht*

Odds Frauen/Männer = 3,6: Der weibliche Probandinnen-Anteil ist um das 3,6-fache höher als der Anteil der männlichen Probanden (Tabelle 8).

*Fragestellung:* Selektions-Bias aus Screening?

	<b>Abs. Häufigkeit Screening</b>	<b>Rel. Häufigkeit [%]</b>	<b>Abs. Häufigkeit Ferritin- Eignung</b>	<b>Rel. Häufigkeit [%]</b>	<b>Abs. Häufigkeit Teilnahme Studie</b>	<b>Rel. Häufigkeit [%]</b>
<b>Weiblich</b>	606	75,2	369	79,2	138	78,4
<b>Männlich</b>	200	24,8	97	20,8	38	21,6
<b>Gesamt</b>	806	100,0	466	100,0	176	100,0

*Tabelle 9: Häufigkeiten-Vergleich Screening, Ferritin-Eignung und Studienteilnahme*

Bei den Screening-Angaben zum Geschlecht fehlt 1 Eingabe, diese wurde aus den Berechnungen ausgeschlossen.

Auch beim Screening sowie der Ferritin-Eignung ergibt sich ein vergleichbar hoher Frauenanteil, obwohl Frauen seltener Blut spenden. Bei den Spenden im vergangenen Jahr (2016) betrug der Frauenanteil 37,5% und der Männeranteil 64,3% (Angaben UBT<sup>7</sup> Graz). Beim Screening wiesen 75,2% der weiblichen Blutspenderinnen einen Hb-Wert  $\leq 13,5$  g/dl auf. 60,1% dieser Blutspenderinnen hatten einen Ferritinwert  $\leq 30$  ng/ml (Tabelle 9).

---

<sup>7</sup> Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin

*Fragestellung:* Gibt es Unterschiede in der Altersverteilung zwischen Frauen und Männern in der Studie?

Alter[Jahren]	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
<b>Weiblich</b>	36,0	32,9	13,0	18,7	64,1
<b>Männlich</b>	46,5	49,8	13,5	23,1	65,3

Tabelle 10: Altersverteilung unterschieden nach Geschlecht

Innerhalb der Altersverteilung fällt ein deutlich niedrigerer Mittelwert bei ungefähr gleicher Standardabweichung bei den Frauen gegenüber den Männern auf. Die Mediane divergieren noch stärker voneinander (Tabelle 10).

Die Altersspanne von 18 Jahren bis 65 Jahren entspricht den Spendebestimmungen zum Alter (8).

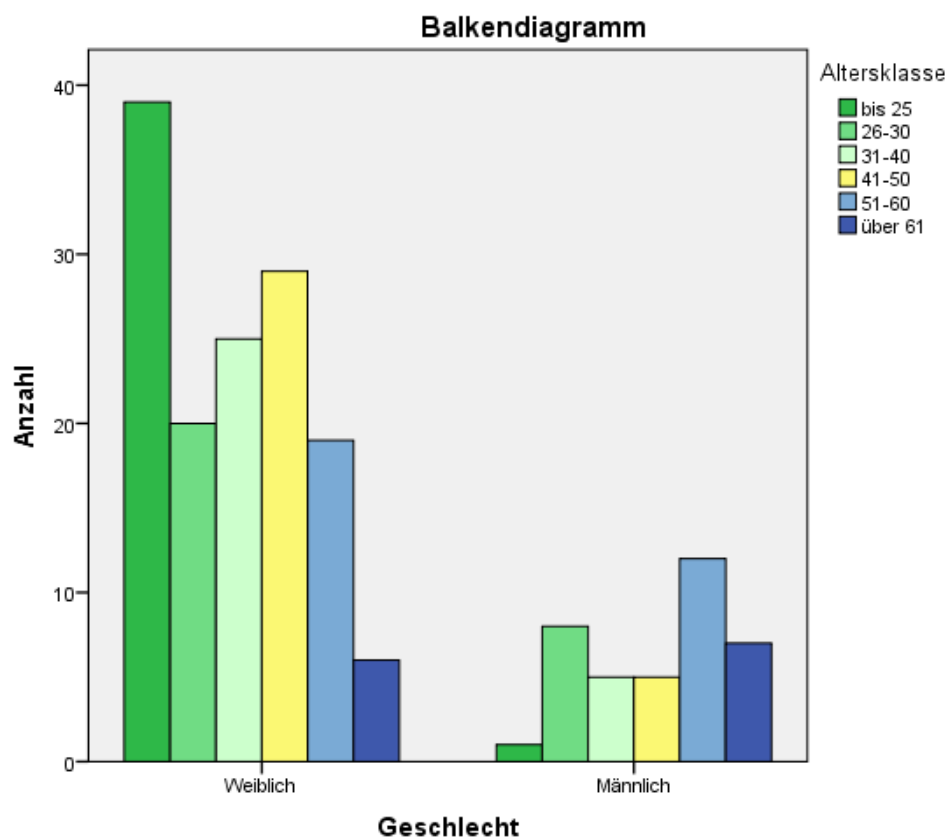


Diagramm 1: Grafische Darstellung der Altersverteilung unterschieden nach Geschlecht

Das Balkendiagramm (Diagramm 1) zeigt in der Altersklasse unter 50 Jahren deutliche Unterschiede in der Geschlechterverteilung. Am deutlichsten ist der Unterschied in der Altersklasse unter 25 Jahre (Tabelle 11).

### Geschlecht \* Altersklasse Kreuztabelle

Anzahl		Altersklasse						Gesamt
		bis 25	26-30	31-40	41-50	51-60	über 61	
Geschlecht	Weiblich	39	20	25	29	19	6	138
	Männlich	1	8	5	5	12	7	38
Gesamt		40	28	30	34	31	13	176

Tabelle 11: Kreuztabelle Altersklasse mit Geschlecht

Die Frauen in unserer Studie sind signifikant jünger als die eingeschlossenen Männer (Mann-Whitney-U-Test,  $P < 0.001$ ).

## 4.2 BMI

*Fragestellung:* Wie ist der BMI bei den Probanden/Probandinnen verteilt?

### Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BMI	164	18,17	42,86	24,6629	4,00870
Gültige Werte (Listenweise)	164				

Tabelle 12: BMI - Mittelwert,  $\sigma$ , Min, Max,

Der BMI der Probanden/Probandinnen liegt zwischen 18,2 und 42,9 kg/m<sup>2</sup>. Das arithmetische Mittel befindet sich mit 24,7 kg/m<sup>2</sup> im Bereich des Normalgewichtes (Tabelle 12).

Der BMI [kg/m<sup>2</sup>] wird laut WHO in verschiedene Klassen unterteilt: Unter 18,5 Untergewicht, zwischen 18,5 und 24,9 Normalgewicht, zwischen 25 und 29,9 Übergewicht/Präadipositas und über 30 als Adipositas (34).

### BMI\_Klassen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Untergewicht	2	1,1	1,2	1,2
	Normalgewicht	97	55,1	59,1	60,4
	Präadipositas	52	29,5	31,7	92,1
	Adipositas	13	7,4	7,9	100,0
	Gesamt	164	93,2	100,0	
Fehlend	System	12	6,8		
Gesamt		176	100,0		

Tabelle 13: BMI- Häufigkeitsverteilung innerhalb der BMI-Klassen

Ungefähr 60% der Probanden/Probandinnen befinden sich im Bereich des Normalgewichtes, gefolgt von der Klasse der Prädispositas mit ca. 32% (Tabelle 13).

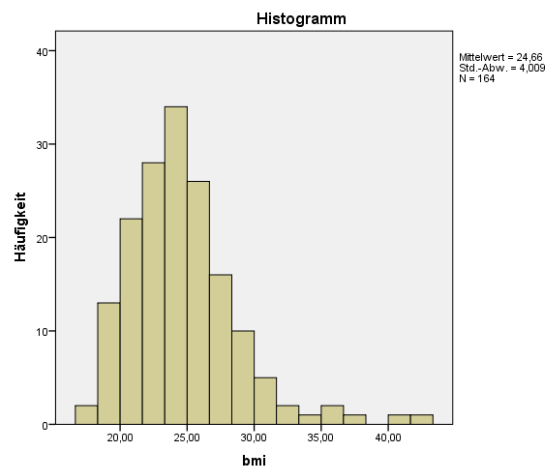


Diagramm 2: Histogramm BMI

*Fragestellung:* Gibt es einen Zusammenhang zwischen Ferritin und BMI?

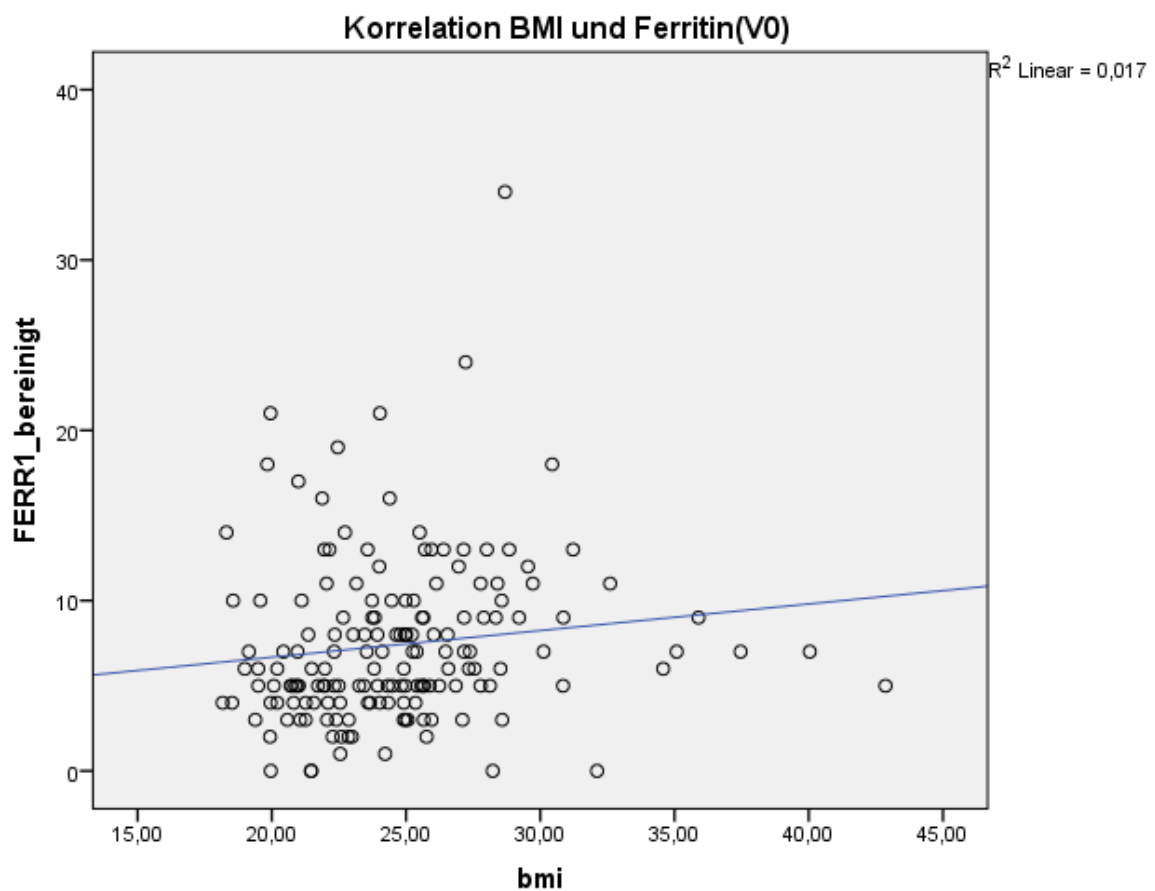


Diagramm 3: Scatterplot Korrelation zwischen BMI und Ferritin

Hierbei handelt es sich beim Ferritinwert um den Wert zu Studienbeginn (Zeitpunkt  $V_0$ ), damit die nachfolgende Therapie die Werte nicht verzerrt. Der Scatterplot lässt keinen klinisch relevanten linearen Zusammenhang erkennen.

Definitionsgemäss sollten bei  $V_0$  alle Ferritinwerte kleiner oder gleich 30 ng/ml sein. Bei insgesamt 5 Fällen war das Ferritin im Vergleich zum Screening erhöht, in diesen Fällen wurde auf den Screening-Wert zurückgegriffen. Diese Fälle sind in Tabelle 14 aufgeführt.

	<b>Ferritin <math>V_0</math> [µg/l]</b>	<b>Ferritin Screening [µg/l]</b>	<b>sTrfR [mg/l]</b>	<b>Fe [µg/dl]</b>	<b>T-Sat [%]</b>	<b>Tf [g/l]</b>	<b>CRP [mg/l]</b>
<b>1</b>	40	21	1,71	55	14	2,69	6,5
<b>2</b>	42	29	1,43	71	19	2,71	1
<b>3</b>	43	10	1,69	115	23	3,61	3,4
<b>4</b>	60	12	2,27	41	9	3,09	0,6
<b>5</b>	137	17	1,79	20	6	2,37	17

Tabelle 14: Bereinigte Ferritin-Werte von  $V_0$

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen bereinigten Ferritinwerten und BMI beträgt -0,026, und es besteht keine signifikante Korrelation ( $p=0,739$ ).

### 4.3 Ernährung

*Fragestellung:* Wie viele Probanden/Probandinnen ernähren sich vegetarisch oder vegan?

#### Ernährung vegan/vegetarisch

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	162	92,0	94,7	94,7
	Ja	9	5,1	5,3	100,0
	Gesamt	171	97,2	100,0	
Fehlend	System	5	2,8		
Gesamt		176	100,0		

Tabelle 15: Häufigkeiten veganer/vegetarischer Ernährung

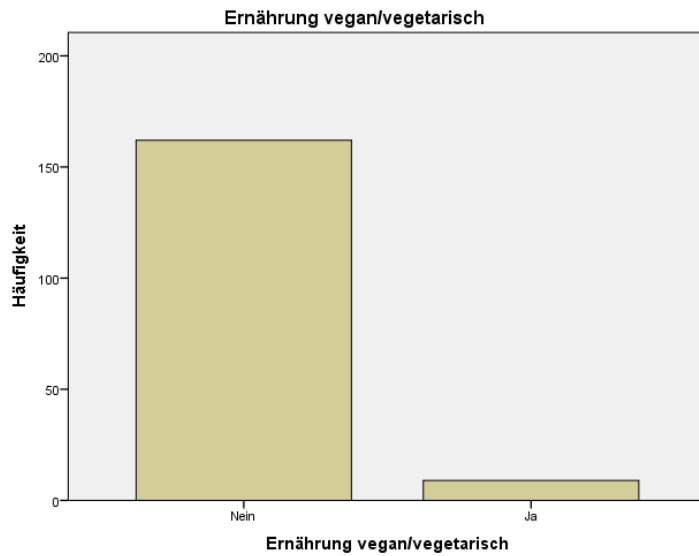


Diagramm 4: Häufigkeit veganer/vegetarischer Ernährung

Fast 95% der Probanden/Probandinnen ernähren sich nicht-vegetarisch/nicht-vegan. Lediglich 9 Probanden/Probandinnen (5.3%) ernähren sich vegetarisch/vegan (Tabelle 15).

#### Geschlecht \* Ernährung vegan/vegetarisch Kreuztabelle

Anzahl		Ernährung vegan/vegetarisch		Gesamt
		Nein	Ja	
Geschlecht	Weiblich	127	8	135
	Männlich	35	1	36
Gesamt		162	9	171

Tabelle 16: Geschlechterverteilung innerhalb der vegan/vegetarischen Ernährung

Unter der vegetarischen/veganen Ernährung ist der Frauenanteil mit 89% (bzw. 8 von 9) sehr hoch (Tabelle 16).

Alter [Jahren]	Geschlecht
19,5	♀
22,8	♀
27,6	♀
27,6	♀
28,1	♀
33,2	♀
45,3	♀
49,2	♀
63,7	♂

Tabelle 17: Alters- und Geschlechtsaufschlüsselung Vegetarier/Vegetarierinnen sowie Veganer/Veganerinnen

Eine etwas genauere Altersaufschlüsselung (Tabelle 17) zeigt, dass alle sich vegetarische oder vegan ernährenden Frauen unter 50 Jahre alt sind. Die Mehrzahl ist unter 30 Jahre alt. Der einzig vegetarisch oder vegan lebende Mann ist 63 Jahre alt.

*Fragestellung:* Wie hoch ist der Fleischverzehr bei den Nicht-Vegetariern/Nicht-Vegetarierinnen bei  $V_0$ ?

#### Fleischkonsum pro Woche

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1-2 mal	59	33,5	36,2
	3-4 mal	78	44,3	47,9
	5-6 mal	22	12,5	13,5
	jeden Tag	4	2,3	2,5
	Gesamt	163	92,6	100,0
Fehlend	System	13	7,4	
Gesamt		176	100,0	

Tabelle 18: Häufigkeit wöchentlicher Fleischverzehr  $V_0$

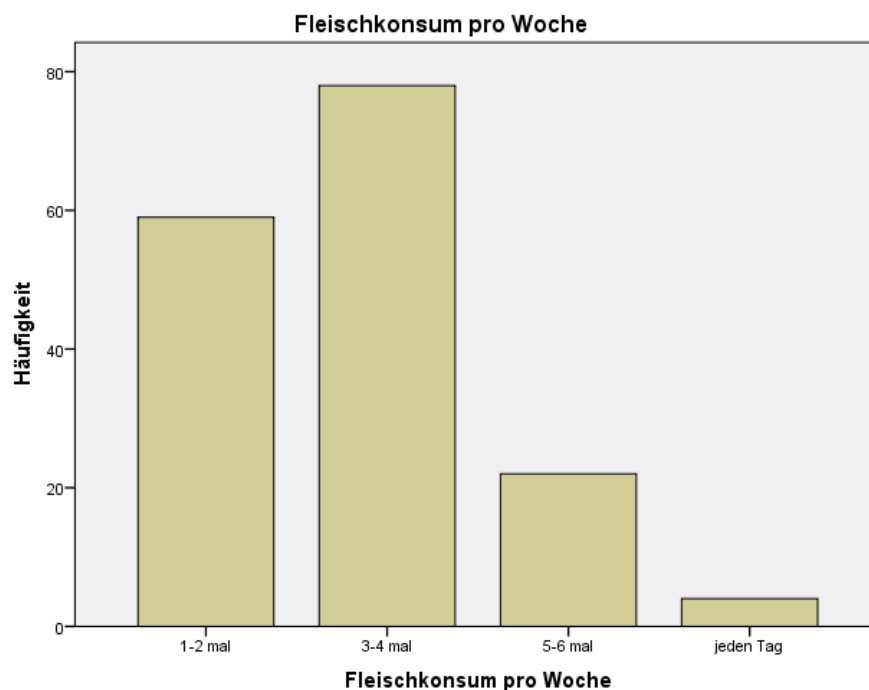


Diagramm 5: Häufigkeit wöchentlicher Fleischverzehr  $V_0$

Der Großteil der Probanden/Probandinnen isst über die Woche verteilt eher seltener Fleisch bzw. Fleisch ist nicht fester Bestandteil des täglichen Speiseplans (Mediansplit Diagramm 5). Der Median liegt in der 2. Gruppe, die 3- bis 4-mal pro Woche Fleisch verzehrt.

*Fragestellung:* Gibt es eine Gewichtung bei den Fleischsorten auf dem Speiseplan bei  $V_0$ ?

		welche Fleischsorten bevorzugt			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	weißes Fleisch wie Geflügel	49	27,8	29,5	29,5
	rotes Fleisch wie Rind/Schwein	5	2,8	3,0	32,5
	ich esse alles	112	63,6	67,5	100,0
	Gesamt	166	94,3	100,0	
Fehlend	System	10	5,7		
Gesamt		176	100,0		

Tabelle 19: Häufigkeit Verzehr nach Fleischsorten  $V_0$

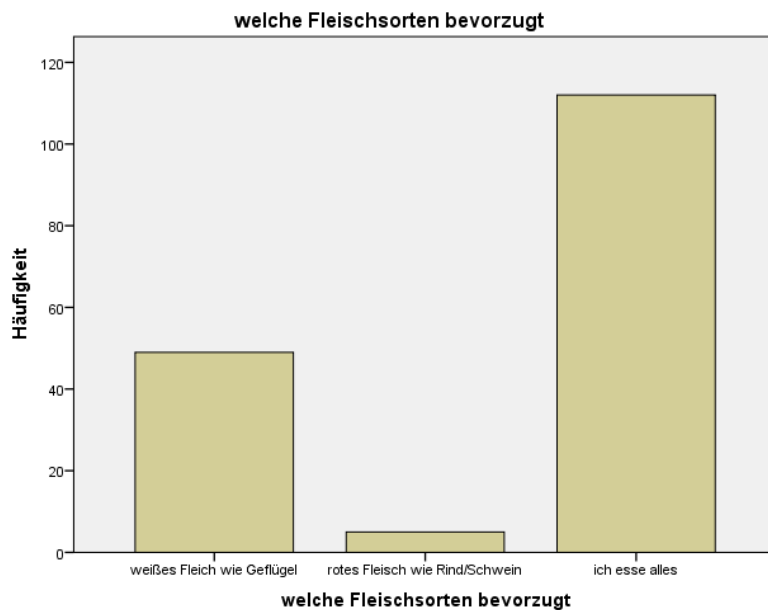


Diagramm 6: Häufigkeit Verzehr nach Fleischsorten V<sub>0</sub>

Ein großer Teil mit 29,5% entscheidet sich bewusst für weißes Fleisch als Fleischnahrungsquelle (Tabelle 19). Der überwiegende Teil mit 67,5% trifft keine Unterscheidung bei der Fleischsorte als Nahrungsquelle (Diagramm 6).

*Fragestellung:* Gibt es Änderungen im wöchentlichen Fleischverzehr oder Auswahl der Fleischsorten zum Zeitpunkt V<sub>1</sub> zu V<sub>0</sub>?

**Fleischkonsum pro Woche**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein Fleisch	11	6,3	6,5	6,5
	1-2 mal	72	40,9	42,9	49,4
	3-4 mal	62	35,2	36,9	86,3
	5-6 mal	21	11,9	12,5	98,8
	jeden Tag	2	1,1	1,2	100,0
Gesamt		168	95,5	100,0	
Fehlend	System	8	4,5		
Gesamt		176	100,0		

Tabelle 20: Häufigkeit Fleischverzehr zu V<sub>1</sub>

Im Vergleich zu V<sub>0</sub> (Tabelle 18) essen die Probanden/Probandinnen seltener in der Woche Fleisch. Die fleischfreie Gruppe hat sich um 2 Probanden/Probandinnen vergrößert. Die höchste Umverteilung hat es aus der „3-4mal/Woche“-Gruppe in die „1-2mal/Woche“-Gruppe gegeben.

*Fragestellung:* Ist die Umverteilung im wöchentlichen Fleischverzehr signifikant?

105 Probanden/Probandinnen haben ihren wöchentlichen Fleischverzehr nicht verändert. 12 Probanden/Probandinnen essen mehr Fleisch zum Zeitpunkt  $V_1$  als zu  $V_0$ .

35 Probanden/Probandinnen verzehren seltener Fleisch zu  $V_1$  als  $V_0$ . Der Fleischkonsum unterscheidet sich zwischen  $V_0$  und  $V_1$ .

**welche Fleischsorten**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	weißes Fleisch wie Geflügel	45	25,6	28,3	28,3
	rotes Fleisch wie Rind/Schwein	3	1,7	1,9	30,2
	ich esse alles	111	63,1	69,8	100,0
	Gesamt	159	90,3	100,0	
Fehlend	System	17	9,7		
Gesamt		176	100,0		

Tabelle 21: Häufigkeit Verzehr nach Fleischsorten zu  $V_1$

Der Verzehr der Fleischsorten ist im Vergleich zu  $V_0$  in etwa gleichgeblieben. Die Präferenz des roten Fleisches ist in der absoluten Häufigkeit von 5 zu  $V_0$  auf 3 zu  $V_1$  gesunken (Tabelle 19; Tabelle 21). Zu beachten ist allerdings, dass sich die Anzahl der Nicht-Antworten von 10 auf 17 erhöht hat.

*Fragestellung:* Erfolgte im Zeitrahmen der Studienteilnahme eine Ernährungsumstellung?

**seit  $V_0$  an Ernährungsgewohnheiten etwas verändert**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	155	88,1	92,3	92,3
	Ja	13	7,4	7,7	100,0
	Gesamt	168	95,5	100,0	
Fehlend	System	8	4,5		
Gesamt		176	100,0		

Tabelle 22: Häufigkeit Änderung Ernährungsgewohnheiten



Diagramm 7: Häufigkeit Änderung Ernährungsgewohnheiten

Der dominierende Anteil hat seine Ernährungsgewohnheiten im Laufe der Studie nicht verändert (Diagramm 7). Diejenigen, die ihre Ernährung verändert haben, gaben zusammengefasst folgende Gründe an:

	Gesünder	Mehr Fleisch	Sonstiges
<b>Absolute Häufigkeit</b>	7	4	3
<b>Relative Häufigkeit</b>	50,0 %	28,6 %	21,4 %

Tabelle 23: Häufigkeit Gründe für Ernährungsumstellung

Bei der Änderung der Ernährungsgewohnheiten hat die Hälfte auf eine gesündere Ernährung für sich geachtet und 28,6% verzehren bewusst mehr Fleisch (Tabelle 23).

#### 4.4 Bewegung

*Fragestellung:* Wie ist die sportliche Aktivität der Probanden/Probandinnen?

		Sport treiben			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	32	18,2	18,5	18,5
	Ja	141	80,1	81,5	100,0
	Gesamt	173	98,3	100,0	
Fehlend	System	3	1,7		
Gesamt		176	100,0		

Tabelle 24: Häufigkeit Sport

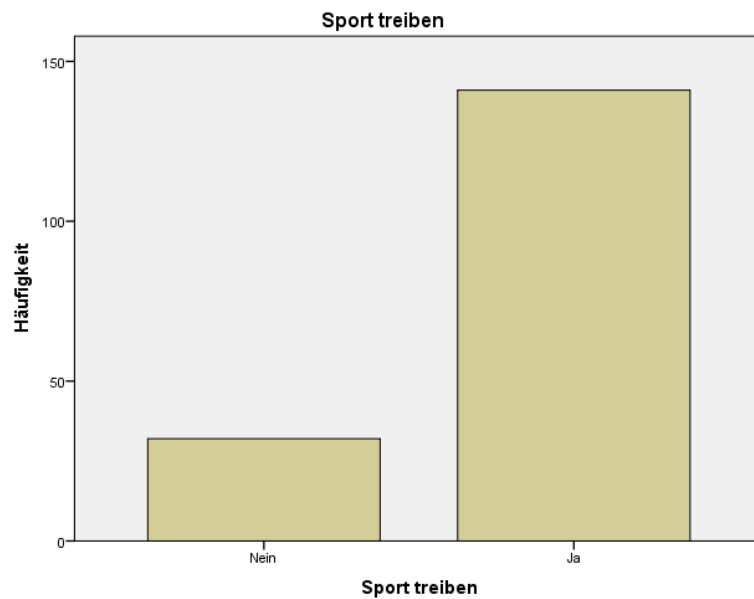


Diagramm 8: Häufigkeit Sport

81,5% der Probanden/Probandinnen sind sportlich aktiv (Tabelle 24).

*Fragestellung:* Ist diese sportliche Aktivität auch regelmäßig?

**wenn ja, regelmäßig**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	28	15,9	21,1	21,1
	Ja	105	59,7	78,9	100,0
	Gesamt	133	75,6	100,0	
Fehlend	System	43	24,4		
<b>Gesamt</b>		<b>176</b>	<b>100,0</b>		

Tabelle 25: Häufigkeit Regelmäßigkeit Sport

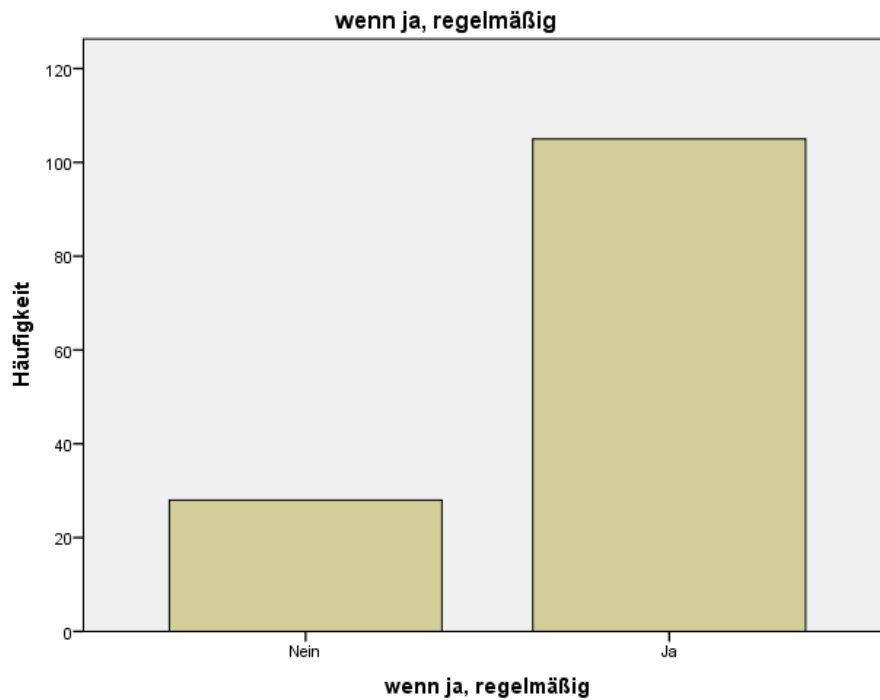


Diagramm 9: Häufigkeit Regelmäßigkeit Sport

Ungefähr 80% betreiben ihren Sport regelmäßig (Tabelle 25). Hier fehlen allerdings 24% der Angaben.

*Fragestellung:* Wie sieht diese Regelmäßigkeit beim Sport genauer aus?

**wie häufig**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	mehrmals pro Woche	82	46,6	58,2	58,9
	1x pro Woche	37	21,0	26,2	85,1
	2-3x pro Monat	18	10,2	12,8	97,9
	1x pro Monat	1	,6	,7	98,6
	seltener (z.B. im Urlaub)	2	1,1	1,4	100,0
	Gesamt	141	80,1	100,0	
Fehlend	System	35	19,9		
Gesamt		176	100,0		

Tabelle 26: Häufigkeit Sportintervall

85,1% betreiben mindestens oder mehr als einmal pro Woche Sport (Tabelle 26).

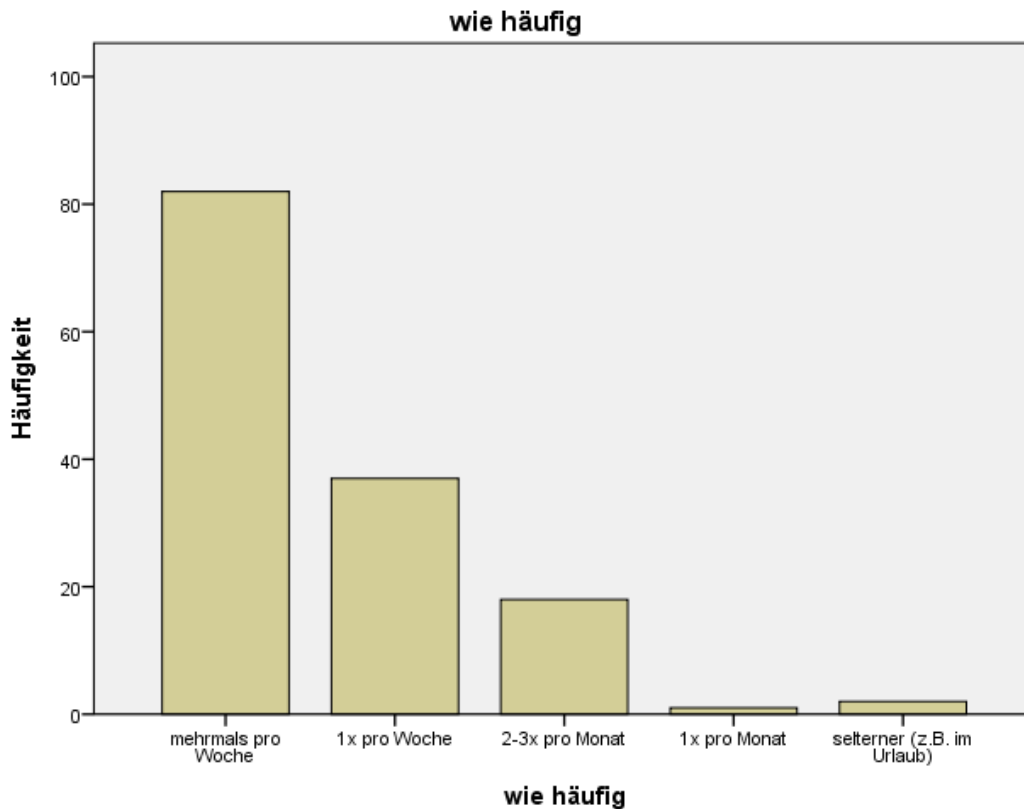


Diagramm 10: Häufigkeit Sportintervall

**welche Art von Sport**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Gesundheitssport	25	14,2	18,4	19,1
	Freizeitsport	108	61,4	79,4	98,5
	Leistungssport	2	1,1	1,5	100,0
	Gesamt	136	77,3	100,0	
Fehlend	System	40	22,7		
Gesamt		176	100,0		

Tabelle 27: Häufigkeit Sportklasse

Für 79,4% hat der Sport Freizeitcharakter und sie betreiben ihn als Hobby. 18,4 % betreiben gezielt Sport für ihre Gesundheit als Hauptziel. Ein kleiner Prozentteil von 1,5% betreibt Sport mit Leistungszielen (Tabelle 27).

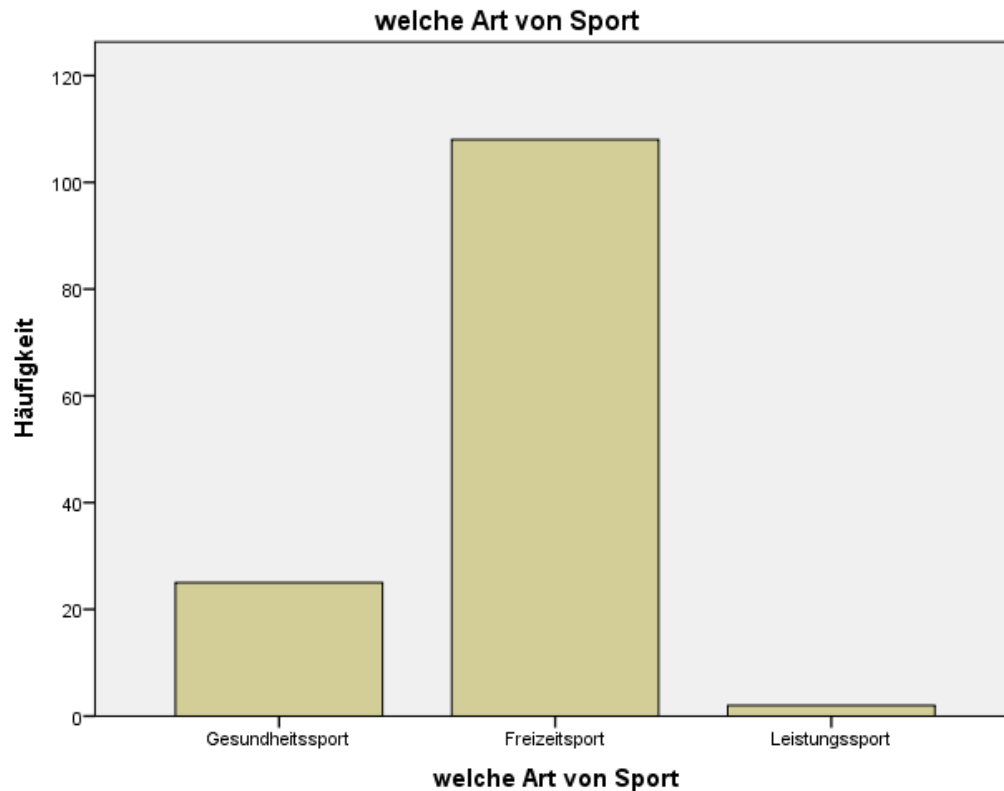


Diagramm 11: Häufigkeit Sportklasse

Sportart	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
<b>Rad fahren</b>	65	46,1 %
<b>Laufen</b>	62	44,0 %
<b>Walken</b>	34	24,1 %
<b>Schwimmen</b>	31	22,0 %
<b>Fitness</b>	30	21,2 %
<b>Wandern</b>	26	18,4 %
<b>Gymnastik</b>	11	7,8 %

Tabelle 28: Anzahl häufigste Sportarten

Bei der Angabe der Sportarten waren Mehrfachantworten möglich.

Ein Ausschnitt mit den häufigsten Sportarten zeigt, dass Ausdauersportarten wie Rad fahren, Laufen, Walken und Schwimmen an der Spitze vertreten sind. Auch sehr beliebt ist Fitnesssport, welcher vornehmlich im Fitnessstudio gemeint war (Tabelle 28).

Unterschiede zwischen der Gruppe i.v. und p.o. zwischen  $V_0$  und  $V_1$  gibt es nicht.

## 4.5 I.v. versus p.o.

Der Therapiegruppen-Vergleich wird durch keine nicht-erfüllten Ausschlusskriterien verzerrt. Beim Haemocult®-Test gab es ein fraglich positives Ergebnis bei einem Mann mit bekannten Hämorrhoiden. Ansonsten waren alle Haemocult®-Test negativ.

### 4.5.1 Hämoglobin

*Fragestellung:* Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen i.v. und p.o. in Bezug auf Hämoglobin bei  $V_1$ ?

**Deskriptive Statistik<sup>a</sup>**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
HB.1	86	8,9	14,1	11,573	,9547
HB.2	86	11,7	15,8	13,652	,9102
Gültige Werte (Listenweise)	86				

a. Gruppe = iv

Tabelle 29: Hämoglobin zu  $V_0$  (HB.1) &  $V_1$  (HB.2) in der i.v.-Gruppe

**Deskriptive Statistik<sup>a</sup>**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
HB.1	90	9,7	15,6	11,849	,9031
HB.2	86	11,5	17,3	13,658	,9508
Gültige Werte (Listenweise)	86				

a. Gruppe = oral

Tabelle 30: Hämoglobin zu  $V_0$  (HB.1) &  $V_1$  (HB.2) in der p.o.-Gruppe

In beiden Therapiegruppen steigt das Hämoglobin (Hb) von  $V_0$  zu  $V_1$  an. In der IV-Gruppe steigt der Hb um  $\Delta=2,1$  g/dl, in der PO-Gruppe steigt der Hb um  $\Delta=1,8$  g/dl. Somit steigt der Hb in der mit der IV-Therapie noch etwas besser an als mit der PO-Therapie.

Das Testergebnis ist mit  $p<0,001$  hochsignifikant. Die Hämoglobinwerte unterscheiden sich zwischen  $V_0$  und  $V_1$  in beiden Gruppen.

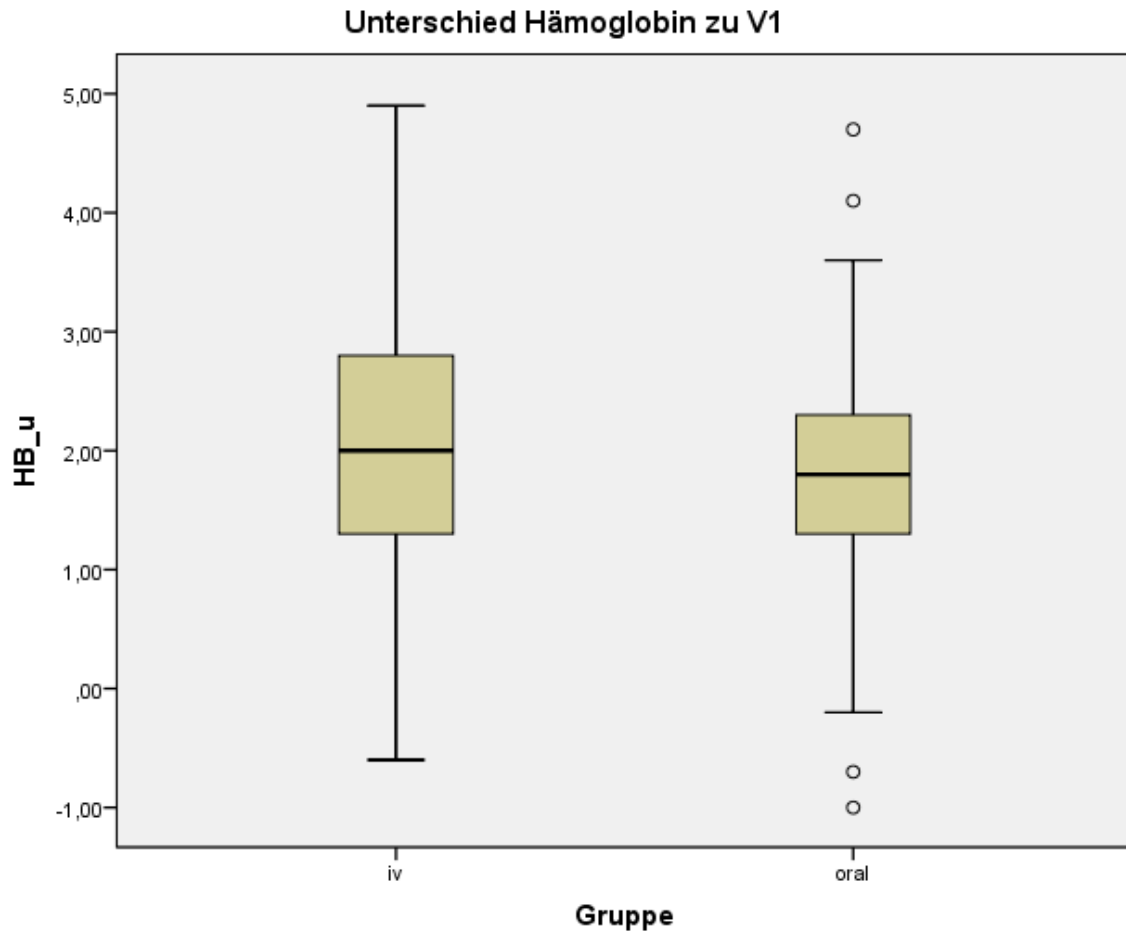


Diagramm 12: Boxplot Differenzvariable Hb zwischen  $V_0$  und  $V_1$

### 4.5.2 Ferritin

*Fragestellung:* Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen i.v. und p.o. in Bezug auf Ferritin bei  $V_1$ ?

**Deskriptive Statistik<sup>a</sup>**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
FERR1_bereinigt	86	0	34	7,06	5,670
FERR.2	86	8	313	110,84	58,620
Gültige Werte (Listenweise)	86				

a. Gruppe = iv

Tabelle 31: Ferritin zu  $V_0$  (FERR1\_bereinigt) &  $V_1$  (FERR.2) in der i.v.-Gruppe

### Deskriptive Statistik<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
FERR1_bereinigt	90	1	24	8,30	4,585
FERR.2	86	9	172	28,21	20,591
Gültige Werte (Listenweise)	86				

a. Gruppe = oral

Tabelle 32: Ferritin zu  $V_0$  (Ferr1\_bereinigt) &  $V_1$  (FERR.2) in der p.o.-Gruppe

Das arithmetische Mittel von Ferritin in der i.v.-Gruppe stieg von 7,1 [5,8; 8,3] auf 110,8 [98,3; 123,4] an (Tabelle 31). In der p.o.-Gruppe stieg Ferritin von 8,3 [7,3; 9,3] auf 28,2 [23,8; 32,6] (Tabelle 32). Das Testergebnis ist mit  $p < 0,001$  hochsignifikant. Der Ferritinwert unterscheidet sich zwischen  $V_0$  und  $V_1$  in beiden Gruppen.

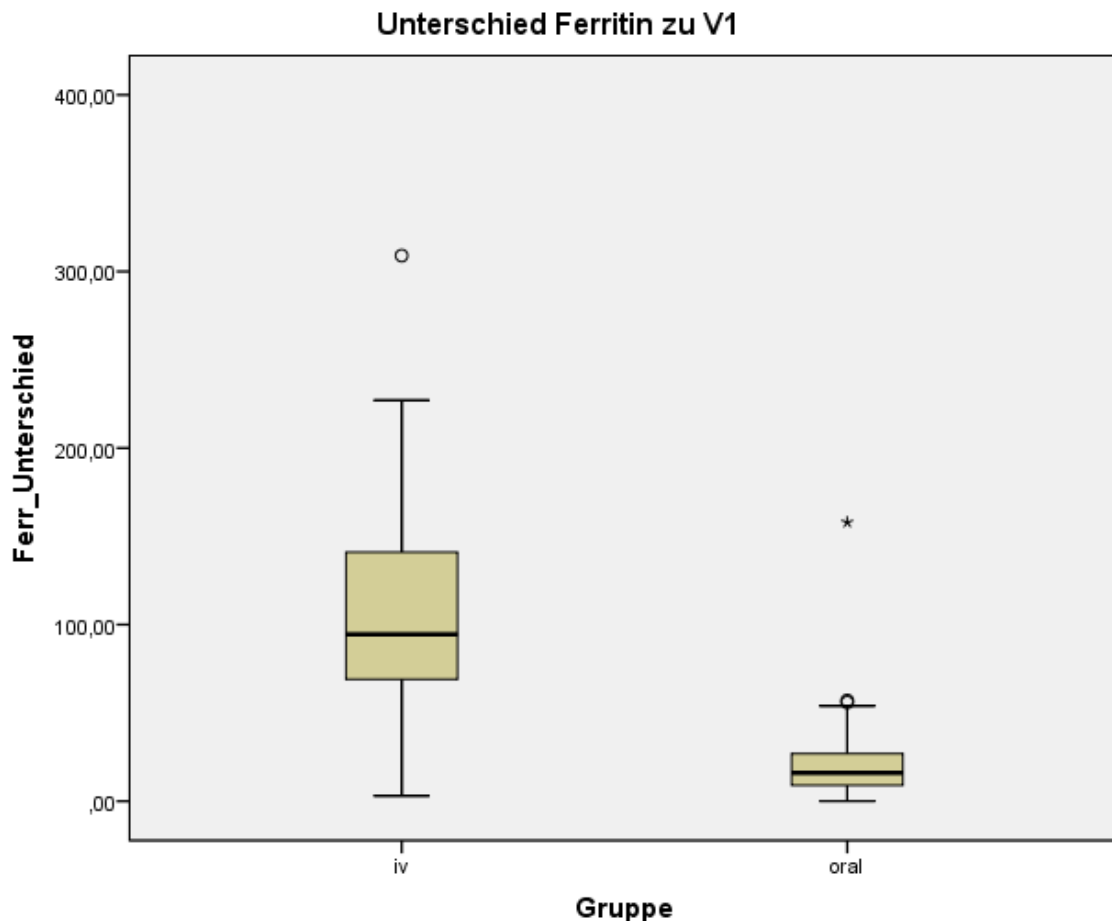


Diagramm 13: Boxplot Differenzvariable Ferritin zwischen i.v. und p.o.

Der Ferritinwert erhöhte sich in der intravenösen Gruppe signifikant mehr als bei Therapie mit Eisentabletten (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,001$ ).

### 4.5.3 Löslicher Transferrin-Rezeptor

*Fragestellung:* Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen i.v. und p.o. in Bezug auf den löslichen Transferrin-Rezeptor bei  $V_1$ ?

**Deskriptive Statistik<sup>a</sup>**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
sTrfR.1	86	.91	4.40	2.1063	.65675
sTrfR.2	86	.64	1.60	1.0742	.23153
Gültige Werte (Listenweise)	86				

a. Gruppe = iv

*Tabelle 33: löslicher Transferrin-Rezeptor zu  $V_0$  (sTrfR.1) &  $V_1$  (sTrfR.2) in der i.v.-Gruppe*

**Deskriptive Statistik<sup>a</sup>**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
sTrfR.1	90	.96	4.84	2.2070	.59901
sTrfR.2	86	.84	2.29	1.3514	.28299
Gültige Werte (Listenweise)	86				

a. Gruppe = oral

*Tabelle 34: löslicher Transferrin-Rezeptor zu  $V_0$  (sTrfR.1) &  $V_1$  (sTrfR.2) in der p.o.-Gruppe*

In beiden Therapiegruppen sinkt der lösliche Transferrinrezeptor von  $V_0$  zu  $V_1$ . In der IV-Gruppe sinkt der sTfR um  $\Delta=1,0$  mg/l, in der PO-Gruppe sinkt der sTfR um  $\Delta=0,9$  mg/l. Das Testergebnis ist mit  $p<0,001$  hochsignifikant. Die Werte des löslichen Transferrinrezeptors unterscheiden sich zwischen  $V_0$  und  $V_1$  in den Gruppen.

### Unterschied löslicher Transferrin-Rezeptor zu V1

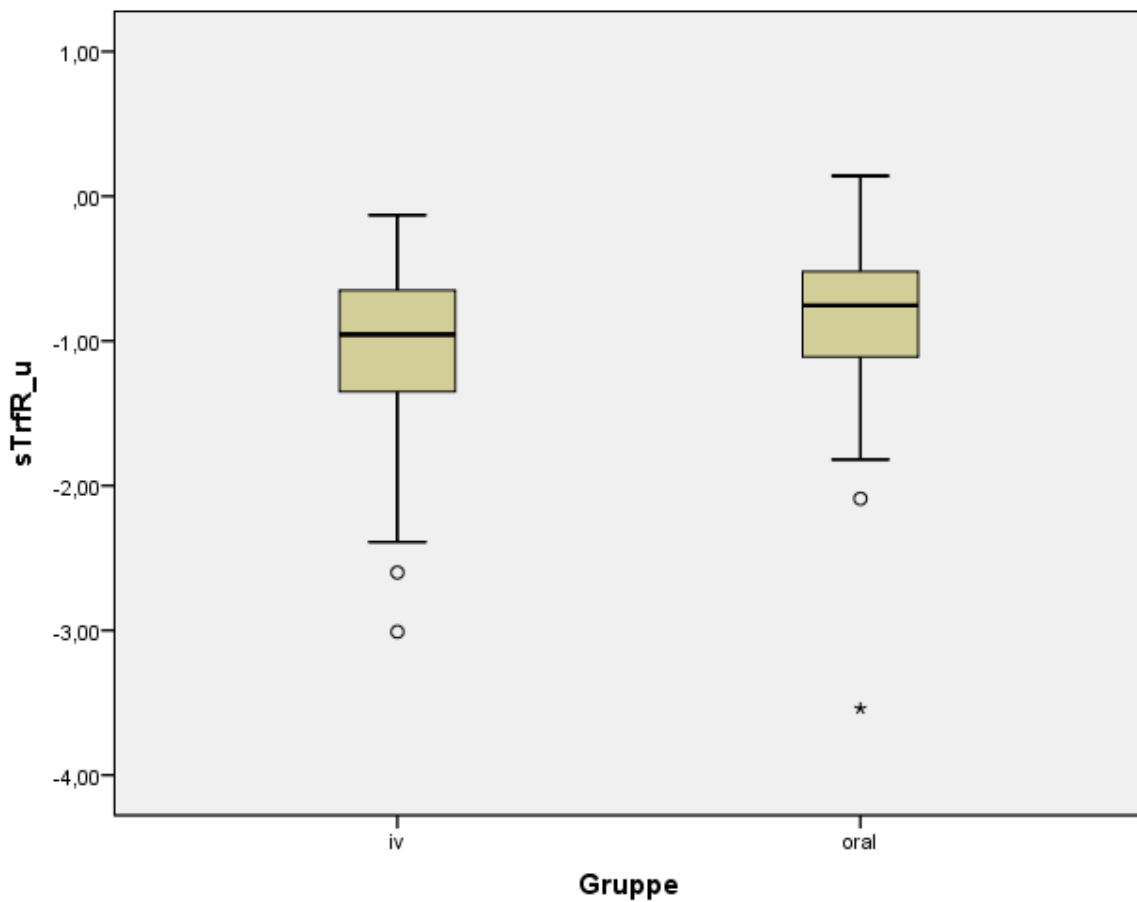


Diagramm 14: Boxplot Differenzvariable löslicher Transferrin-Rezeptor zwischen  $V_0$  und  $V_1$

#### 4.5.4 Transferrin-Sättigung

*Fragestellung:* Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen i.v. und p.o. in Bezug auf die Transferrin-Sättigung bei  $V_1$ ?

##### Deskriptive Statistik<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
TRFSAT.1	86	3	40	10,16	7,145
TRFSAT.2	86	9	62	28,51	9,542
Gültige Werte (Listenweise)	86				

a. Gruppe = iv

Tabelle 35: Transferrin-Sättigung zu  $V_0$  (TRFSAT.1) &  $V_1$  (TRFSAT.2) in der i.v.-Gruppe

### Deskriptive Statistik<sup>a</sup>

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
TRFSAT.1	90	2	37	10,89	6,462
TRFSAT.2	86	7	85	24,28	12,579
Gültige Werte (Listenweise)	86				

a. Gruppe = oral

Tabelle 36: Transferrin-Sättigung zu  $V_0$  (TRFSAT.1) &  $V_1$  (TRFSAT.2) in der p.o.-Gruppe

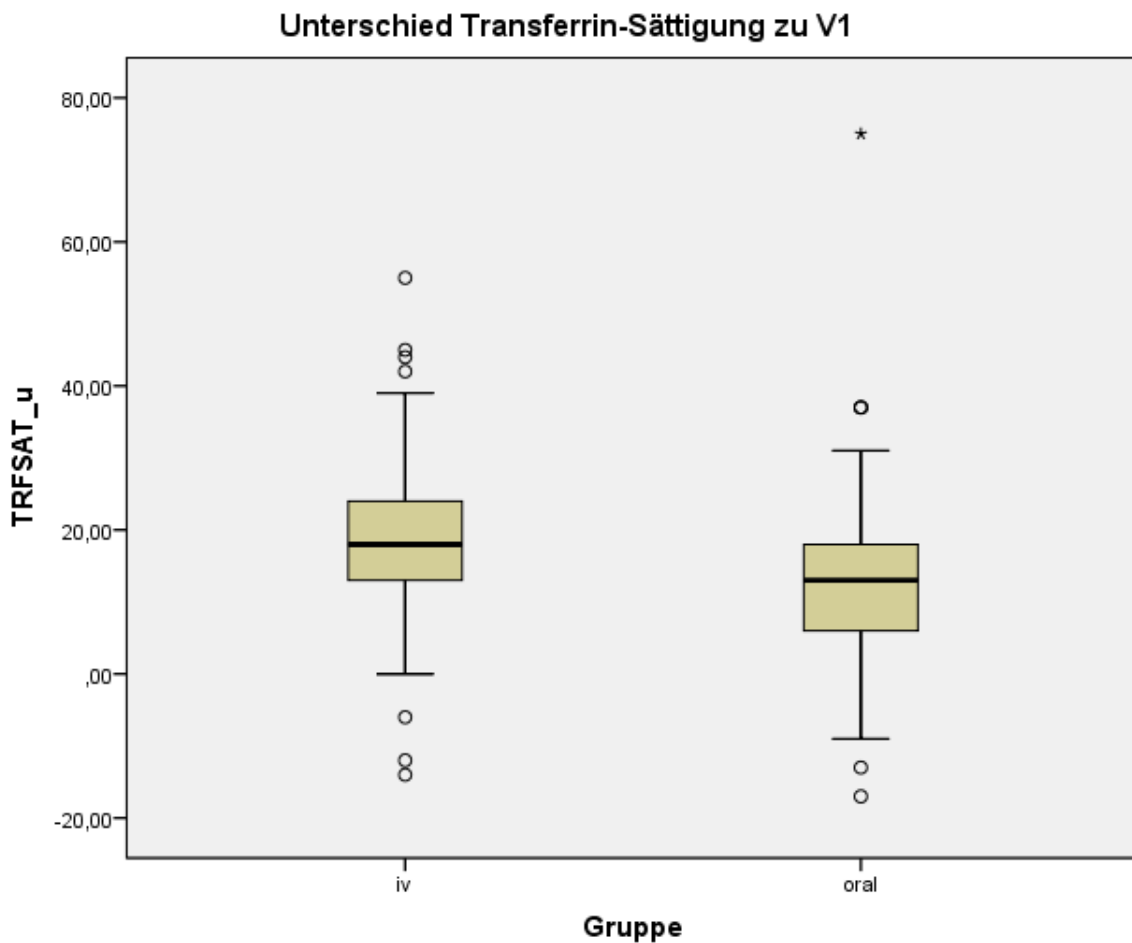


Diagramm 15: Differenzvariable Transferrin-Sättigung zwischen  $V_0$  und  $V_1$

In beiden Therapiegruppen steigt die Transferrin-Sättigung von  $V_0$  zu  $V_1$ . In der IV-Gruppe steigt der T-Sat um  $\Delta=17,9\%$ , in der PO-Gruppe steigt die T-Sat um  $\Delta=13,4\%$ .

Das Testergebnis ist mit  $p<0,001$  hochsignifikant. Die Werte der Transferrin-Sättigung unterscheiden sich zwischen  $V_0$  und  $V_1$  in den Gruppen.

## 4.6 Nebenwirkungen

*Fragestellung:* Wie sieht es mit Nebenwirkungen und Verträglichkeit in der oralen Therapiegruppe aus?

	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Relative Häufigkeit [%]</b>
<b>Generell gut vertragen</b>	79	92,9
<b>NW aufgetreten</b>	32	38,6
<b>Verstopfung</b>	15	18,1
<b>Durchfall</b>	9	10,8
<b>Blähungen</b>	9	10,8
<b>Völlegefühl</b>	7	8,4
<b>Unwohlsein</b>	4	4,8
<b>Übelkeit</b>	3	3,6
<b>Kolikartige Bauchschmerzen</b>	3	3,6

*Tabelle 37: Nebenwirkungen bei p.o.-Applikation (N=90)*

Ungefähr 93% haben die Therapie generell gut vertragen. Bei 39% sind Nebenwirkungen hauptsächlich im gastrointestinalen Bereich aufgetreten (Tabelle 37).

*Fragestellung:* Wie sieht es mit Nebenwirkungen und Verträglichkeit in der intravenösen Therapiegruppe aus?

	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Relative Häufigkeit [%]</b>
<b>Infusion gut vertragen</b>	79	91,9
<b>NW aufgetreten</b>	33	38,4
<b>Kopfschmerzen</b>	12	14,0
<b>Müdigkeit</b>	12	14,0
<b>Schwindel</b>	11	12,8
<b>Fieber</b>	8	9,3
<b>Unwohlsein</b>	8	9,3
<b>Hitzegefühl</b>	7	8,1
<b>Übelkeit</b>	6	7,0
<b>Muskel-, Gelenks-, Rückenschmerzen</b>	5	5,8
<b>Schüttelfrost</b>	5	5,8
<b>Bauchschmerz</b>	3	3,5
<b>Hautauschlag/ Juckreiz</b>	3	3,5
<b>Andere</b>	3	3,5
<b>Bluterguss Einstichstelle</b>	2	2,3
<b>Verstopfung</b>	2	2,3
<b>Durchfall</b>	2	2,3
<b>Blähungen</b>	2	2,3
<b>Erbrechen</b>	2	2,3
<b>Schmerz Einstichstelle</b>	1	1,2
<b>Veränderung Geschmacksempfinden</b>	1	1,2
<b>Schmerzen im Brustkorb</b>	1	1,2
<b>Entzündung Einstichstelle</b>	0	0,0
<b>Wassereinlagerung</b>	0	0,0
<b>Luftnot</b>	0	0,0

*Tabelle 38: Nebenwirkungen bei i.v.-Applikation (N=86)*

Ungefähr 92% haben die Infusion gut vertragen. Nebenwirkungen traten bei 38% auf. Nebenwirkungen waren eher milde unspezifische Symptome oder Symptome eines grippalen Infektes (Tabelle 38).

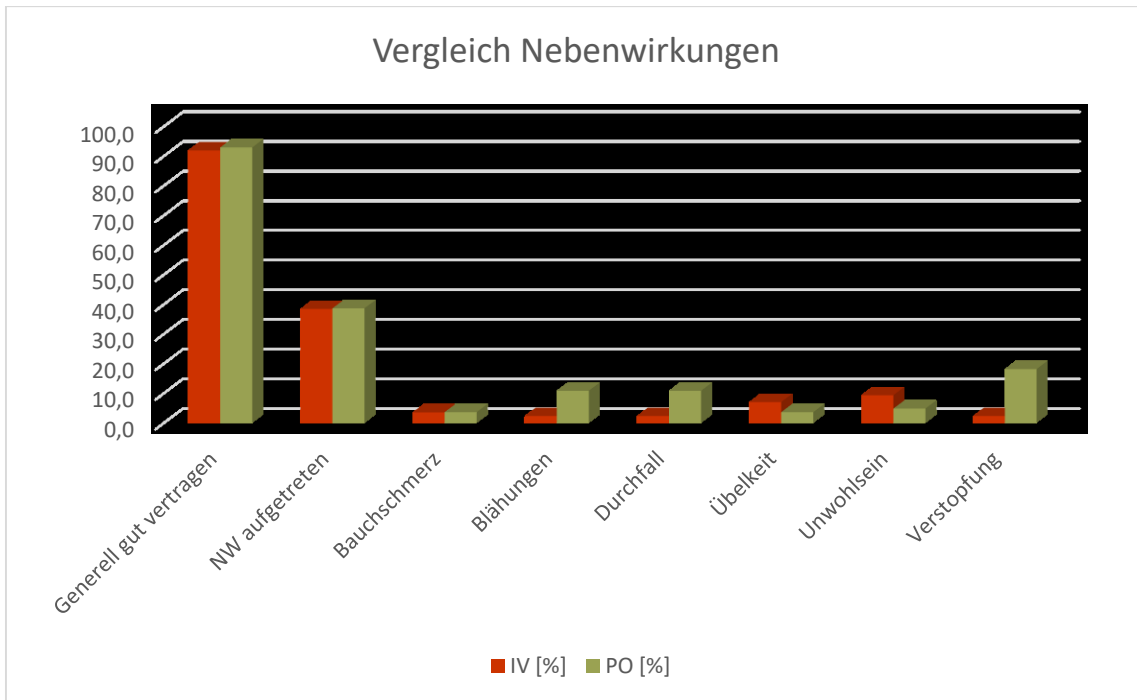


Diagramm 16: Vergleichbare Angaben über Nebenwirkungen zwischen i.v.- und p.o.-Therapie

In beiden Therapie-Gruppen wird die Medikation von über 90% als „gut vertragen“ beschrieben. Bei den Nebenwirkungen waren Mehrfachnennungen möglich. In beiden Gruppen traten bei ca. 38% Nebenwirkungen auf. Beim Vergleich der ident anzugebenden Nebenwirkungen überwiegen bei der oralen Applikation die intestinalen Nebenwirkungen wie Blähungen ( $\Delta=8,5\%$ ), Durchfall ( $\Delta=8,5\%$ ) oder Verstopfung ( $\Delta=15,8\%$ ) (Tabelle 37; Tabelle 38). Bei der intravenösen Applikation treten Übelkeit ( $\Delta=3,4\%$ ) und Unwohlsein ( $\Delta=4,5\%$ ) etwas häufiger auf (Diagramm 16). Bei den Nebenwirkungen der IV-Applikation sind Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel sowie grippale Symptome wie Fieber, Unwohlsein, Hitzegefühl und Übelkeit am häufigsten (Tabelle 38).

**wegen NW in ärztl. Behandlung<sup>a</sup>**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	69	80,2	93,2	93,2
	Ja	5	5,8	6,8	100,0
	Gesamt	74	86,0	100,0	
Fehlend	System	12	14,0		
Gesamt		86	100,0		

a. Gruppe = iv

Tabelle 39: Ärztliche Behandlung NW bei i.v.-Therapie

Nur 5,8% haben in der IV-Gruppe aufgrund der Nebenwirkungen den Arzt/ die Ärztin aufgesucht (Tabelle 39).

Bei den freihändigen Angaben über die Dauer der Nebenwirkungen in der IV-Gruppe liegen die häufigsten Angaben im Bereich von Stunden, 1 Tag oder 2-3 Tagen (eigene Daten aus CRF\_1).

**Infusion empfehlen<sup>a</sup>**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	4	4,7	4,9	4,9
	Ja	77	89,5	95,1	100,0
	Gesamt	81	94,2	100,0	
Fehlend	System	5	5,8		
Gesamt		86	100,0		

a. Gruppe = iv

Tabelle 40: IV-Therapieempfehlung

89,5% der Probanden/Probandinnen empfehlen die intravenöse Eisensubstitution (Tabelle 40). 4,7% würden diese Form nicht empfehlen.

Begründung für IV-Therapieempfehlung:

Kategorie	Relative Häufigkeit [%]
Symptomatische Besserung	42,1
Keine NW/ gut vertragen	36,8
Schnell/ kein Aufwand	60,5
Besser als Tabletten	42,1

Tabelle 41: Grund für IV-Therapieempfehlung (N=38)

Die Probanden/Probandinnen (38 freihändige Angaben; 44,2%) hatten in Form eines freien Feldes die Möglichkeit zu begründen, warum sie anderen Blutspendern/Blutspenderinnen eine IV-Therapie empfehlen würden. Häufig wurden mehrere Gründe genannt, die in Tabelle 41 kategorisiert zusammengefasst sind. Die häufigste Begründung mit 60,5% ist die „schnelle“ sowie „unkomplizierte“ Therapieform. 42% vergleichen von sich heraus aus vergangenen Erfahrungen auf eine bessere Verträglichkeit der Infusion zu der Tabletteneinnahme. Eine symptomatische „Verbesserung“ nannten 42% und 37% die „gute Verträglichkeit“ als Grund.

### Tablettenform empfehlen<sup>a</sup>

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	12	13,3	15,2	15,2
	Ja	67	74,4	84,8	100,0
	Gesamt	79	87,8	100,0	
Fehlend	System	11	12,2		
Gesamt		90	100,0		

a. Gruppe = oral

Tabelle 42: PO-Therapieempfehlung

74,4% der Probanden/Probandinnen empfehlen die orale Eisensubstitution (Tabelle 42). 13,3% würden die orale Form nicht empfehlen.

Kategorie	Relative Häufigkeit [%]
Symptomatische Besserung	26,7
Keine Nebenwirkung (NW)	22,2
Unproblematisch	26,7
Infusion vorziehen (ggü.Tbl.)	8,9
Keine subjektive symptomatische Besserung	11,1
Aufgetretene Nebenwirkungen	6,7
Sonstige	15,6

Tabelle 43: Grund für PO-Therapieempfehlung (N=45)

Es gibt 45 (=50%) Angaben zur Begründung der PO-Therapieempfehlung. Jeweils 27% sprechen sich aufgrund der symptomatischen Verbesserung sowie der unproblematischen Anwendung für eine orale Eisensubstitution für andere Blutspender/Blutspenderinnen aus. Jedoch gaben 11% auch keine gesundheitliche Verbesserung an. 22% begründen die Empfehlung anhand fehlender Nebenwirkungen. Allerdings traten bei 7% Nebenwirkungen auf, die zu einer Nicht-Therapieempfehlung führten. Hier ist die Drop-out-Rate von 4,4% in der PO-Gruppe ebenfalls zu erwähnen. 9% würden eine Infusion der Tabletteneinnahme vorziehen (Tabelle 43: Grund für PO-Therapieempfehlung (N=45)).

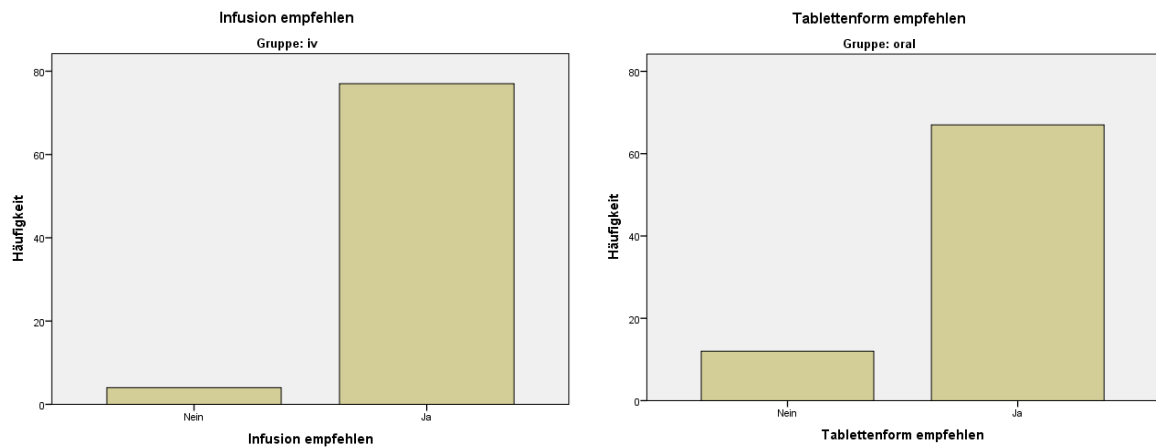


Diagramm 17: Grafischer Vergleich Therapieempfehlung

Die Therapieempfehlung in der IV-Gruppe fällt höher aus als in der PO-Gruppe ( $\Delta=15,1\%$ ). In der PO-Gruppe ist eine Aussprache gegen diese Therapieform höher als in der IV-Gruppe ( $\Delta=8,6\%$ ) (Diagramm 17). Hinzu kommt die Drop-out-Rate von 4,4% in der PO-Gruppe.

## 4.7 Adhärenz

Tabletten wie vorgeschrieben eingenommen<sup>a</sup>

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	5	5,6	6,1	6,1
	Ja	77	85,6	93,9	100,0
	Gesamt	82	91,1	100,0	
Fehlend	System	8	8,9		
Gesamt		90	100,0		

a. Gruppe = oral

Tabelle 44: Therapieadhärenz in der PO-Gruppe

93,9% von der beantworteten Adhärenz-Überprüfung per CRF haben die Tabletten wie vereinbart eingenommen, nur 6,1% sind vom Einnahmeschema abgewichen. 8,9% der Angaben inkl. Drop-out-Rate von 4,4% fehlen (Tabelle 44). Die häufigsten Angaben für eine Therapieabweichung sind eine Einnahme nach dem Frühstück bzw. im Laufe des Tages oder eine vergessene Einnahme.

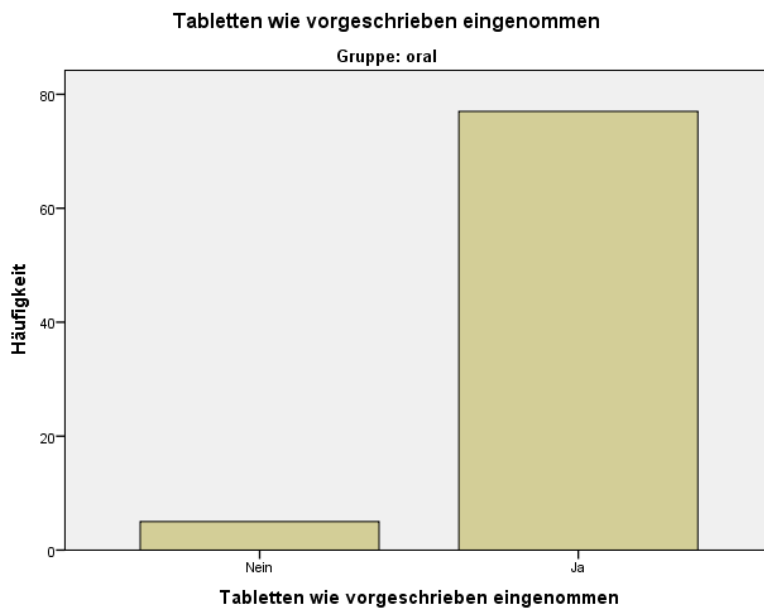


Diagramm 18: Therapieadhärenz in der PO-Gruppe

**wie viele Tabletten eingenommen<sup>a</sup>**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	10	1	1,1	1,4	1,4
	83	1	1,1	1,4	2,7
	90	1	1,1	1,4	4,1
	94	1	1,1	1,4	5,4
	95	1	1,1	1,4	6,8
	97	1	1,1	1,4	8,1
	98	3	3,3	4,1	12,2
	99	1	1,1	1,4	13,5
	maximale Einnahme	64	71,1	86,5	100,0
	Gesamt	74	82,2	100,0	
Fehlend	System	16	17,8		
Gesamt		90	100,0		

a. Gruppe = oral

Tabelle 45: Anzahl Tabletteneinnahme

Hier gibt es einen relativ hohen Prozentanteil mit 17,8% von fehlenden Angaben. Jedoch haben 71,1% der gesamten PO-Gruppe die komplette orale Vergleichsdosis in Form von 100 Tabletten eingenommen. 8,8% haben weniger oder gleich 10 Tabletten ( $\cong 10\%$ ) im Laufe des Einnahmezeitraumes nicht genommen (Tabelle 45). Die Drop-out-Rate ausschließlich in dieser Therapiegruppe liegt bei 4,4%.

---

## 5 DISKUSSION

---

In der IronWoMan Studie wurde der Effekt von i.v. versus p.o. Eisen bei eisendefizienten Blutspendern und Blutspenderinnen sowie der Einfluss verschiedener möglicher Kofaktoren untersucht. Neben Effektivität hinsichtlich Blutbild und Eisenstatus wurde auch die Verträglichkeit, Adhärenz und die Anzahl und Ausprägung verschiedener Nebenwirkungen überprüft.

### 5.1 Frauen versus Männer

In der Studie waren deutlich mehr Frauen als Männer, obwohl mehr Männer als Frauen Blut spenden. Der Frauenanteil der österreichischen Bevölkerung beträgt 51% und der Männeranteil 49% (36). Der Frauenanteil der Studie unterscheidet sich mit 78,4% deutlich von der Geschlechtsverteilung in der Bevölkerung. Welche Gründe könnte es hierfür geben? Gibt es eine Auswahlselektion beim Rekrutment? Der hohe Frauenanteil bestand bereits beim Screening.

Gibt es Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Altersverteilung und eventuelle Risikogruppen, die auch mehr Aufschluss geben können? Die teilnehmenden Frauen waren signifikant jünger als die teilnehmenden Männer. Dies mag durch den häufigeren Eisenmangel bei prämenopausalen Frauen erklärbar sein – sie verlieren zusätzlich zur Blutspende monatlich ca. 30ml Blut entsprechend 15 mg Eisen durch die Menstruation (16, 19, 37). Vor allem junge Frauen (3, 38) zwischen 18 bis 24 Jahren gehören zur Risikogruppe für Eisenmangel (39, 40). Auch in einer Studie des australischen Roten Kreuzes zeigen die Ergebnisse, dass vor allem Spenderinnen unter 25 Jahren die höchste Prävalenz für Eisenmangel aufweisen (41). Gerade für diese Risikogruppe wurde in der Schweiz eine randomisiert-kontrollierte Studie durchgeführt (42), in der eine vierwöchige Gabe von Eisensulfat p.o mit Placebo verglichen wurde und keinen signifikanten Benefit im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigte. Eine andere Studie belegte klar den Nutzen eines Screenings mit nachfolgender Eisen-Substitution (43). Ein eindeutiger Benefit bei Frauen mit latentem Eisenmangel, insbesondere eine Verbesserung vom Fatigue-Syndrom, zeigte sich durch einmalige Eiseninfusion (2, 44) sowie durch orale Eisensubstitution (5), jedoch auch für die subjektive Lebensqualität, die kognitive Funktion sowie die Erythropoese (45). Diese Verbesserung des Wohlbefindens ist monatelang nach der einmaligen Infusion noch

evaluierbar (2). Generell wird eine Eisensubstitution bei Frauen mit niedrigen Ferritin-Werten ( $<50\mu\text{g/L}$ ) bei unerklärlichem Fatigue-Syndrom empfohlen (4).

Frauen im gebärfähigen Alter sind signifikant häufiger von latentem Eisenmangel betroffen. Ab welcher Grenze soll der latente Eisenmangel in der Schwangerschaft therapiert werden? Diese Frage soll ein systematischer Review aktuell aus dem Jahr 2017 näher aufschlüsseln (46). Unabhängig vom Alter besteht ein Risiko hieraus eine Eisenmangelanämie zu entwickeln (47). Der Mehrbedarf von Eisen in der Schwangerschaft besteht von Anfang an (16, 20), jedoch merken viele Frauen die Schwangerschaft erst einige Zeit später. Dies ist der Zeitpunkt nach der Nidation und während/nach der Organogenese (48). Bestenfalls besteht schon vor einer Schwangerschaft, insbesondere bei Blutspenderinnen, kein latenter Eisenmangel (14), um mögliche negative Outcomes einer Eisenmangelanämie für Mutter und sich entwickelndes Kind zu vermeiden (49, 50). Dafür ist nach klarer Indikationsstellung im zweiten und dritten Trimenon auch iv.-Eisen zugelassen, empfehlenswert ist hier vor allem Eisen-Carboxymaltose (51).

## 5.2 BMI

Eisenmangel ist der häufigste ernährungsbedingte Mangel (3, 52, 53). Die Ernährung bzw. Kalorienzufuhr ist proportional zum Körpergewicht. Auch wenn der Eisenbedarf oft auf das Körpergewicht bezogen wird, könnte es möglich sein, dass Untergewichtige aufgrund der geringeren Nahrungszufuhr, ernährungsbedingt schon kaum genug Eisen zuführen (im Sinne einer Mangelernährung). In der Studie sind weniger untergewichtige Probanden/Probandinnen als in der steirischen Bevölkerung, was durch die Mindestgewichtsgrenze von 50 kg für Blutspenden (8) jedoch verzerrt wird. In der RISE-Studie wurde ein geringes Gewicht als möglicher Prädiktor für fehlende Eisenspeicher beschrieben (40). Eine andere Möglichkeit, die mit zu geringer Eisenzufuhr einhergeht, ist eine Fehlernährung. Diese kann im Extremfall sehr hochkalorisch sowie fettreich sein, dabei aber mit einer geringen Nährstoffdichte einhergehen. Dies ist die klassische Fehlernährung vieler adipöser Menschen (20). Zudem gibt es Hinweise für eine reduzierte Eisenabsorption und mangelnde Verstärkung durch Vitamin C bei Übergewicht (54). Auch der BMI von Blutspendern/Blutspenderinnen aus einer niederländischen Studie zur Prävalenzerhebung eines Eisenmangels zeigte einen leicht erhöhtem BMI bei Männern ( $27\text{ kg/m}^2$ ) und Frauen ( $26\text{ kg/m}^2$ ). Dies unterstützt den Hinweis für eine reduzierte Eisenabsorption mit (55). Im Vergleich zur steirischen Bevölkerung waren die IronWoMan-

Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen eher weniger präadipös ( $\Delta = -3,6\%$ ) oder adipös ( $\Delta = -4,5\%$ ). Eine Assoziation von Eisenmangel und Übergewicht widerlegen auch andere klinische Studien (56, 57). Ein statistischer Zusammenhang zwischen BMI und Ferritin zeigte sich in der IronWoMan-Studie nicht.

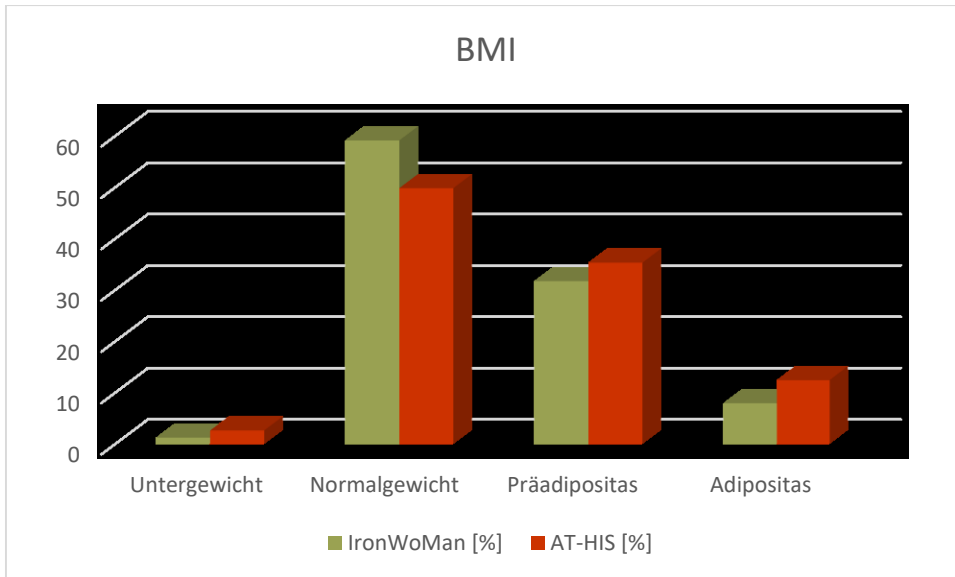


Diagramm 19: BMI - Vergleich Probanden/Probandinnen mit der steirischen Bevölkerung (AT-HIS)<sup>8</sup> (33)

### 5.3 Ernährung

Eine weitere Fragestellung war, ob unter den Probanden/Probandinnen ein großer Anteil Menschen mit vegetarischer oder veganer Ernährung war, welcher einen Eisenmangel begünstigen könnte.

Studie	Anteil VegetarierInnen in Prozent
FORSA Deutschland 2001	8%
NVS Deutschland 2006	1,6%
Europäische Vegetarier-Union 2006	9%
RKI Deutschland 2011	4%
VEBU 2015	10%

Tabelle 46: Relative Häufigkeit Vegetarier/Vegetarierinnen (35, 58)

<sup>8</sup> Austria – Health Interview Survey

Laut Statistik Austria leben in der Steiermark 2,3% vegetarisch oder vegan (33), somit ist der Anteil unter den Probanden/Probandinnen mit 5,3% mehr als doppelt so hoch.

Die durchgeführten Studien, Umfragen und Schätzungen aus Deutschland (59) sind Beispiel für eine mögliche Schwankungsbreite dieser relativem Angabe (Tabelle 46).

Leitzmann und Keller, die sich mit der vegetarischen Ernährung näher beschäftigen, haben herausgefunden, dass die Eisenaufnahme bei Vegetariern/Vegetarierinnen relativ hoch ist und mit der von Nicht-Vegetariern/Nicht-Vegetarierinnen vergleichbar ist oder sie sogar übertrifft. Durch die bewusste Ernährung mit ausreichender Eisenaufnahme muss eine Eisenmangelanämie bei Vegetariern/Vegetarierinnen nicht häufiger vorkommen als bei Mischköstlern (35). Dennoch fällt bei einer differenzierten Betrachtung des Eisenstatus auf, dass trotz ausreichender Eisenaufnahme von 20 mg/d ca. 40 % der Vegetarier/Vegetarierinnen zwischen 19 und 50 Jahren einen Eisenmangel aufweisen (35). Auch in anderen Studien wird daher eine regelmäßige Kontrolle des Eisenstatus empfohlen (60). Im Vergleich dazu weisen bei der deutschen Durchschnittsbevölkerung nur 10% der prämenopausalen Frauen einen Eisenmangel auf (35). Ein latenter Eisenmangel ist in der Gruppe der Vegetarier/Vegetarierinnen unter 50 Jahren also deutlich wahrscheinlicher. Eine Alters- und Geschlechtsaufschlüsselung unserer Probanden/Probandinnen zeigt, dass alle Vegetarier/Vegetarierinnen bis auf eine Ausnahme unter 50 Jahre alt sind, mit einer Tendenz zu Frauen unter 30 Jahren. Weitere Aussagen sind durch die Gruppengröße von N=8 limitiert.

Unter den Karnivoren der Probanden/Probandinnen essen 84% bis zu 4-mal pro Woche Fleisch. Vergleichend hierzu wird in der typischen westlichen Mischkosternährung ungefähr die Hälfte der täglichen Eisenaufnahme aus Häm-Eisen gedeckt (16). Dabei treffen 67,5% der Probanden/Probandinnen keine Unterscheidung bei dem Verzehr der Fleischsorten weiß und rot. 29,5% entscheiden sich beim Fleischkonsum bewusst für weißes Fleisch. Eine Studie an prämenopausalen spanischen Frauen untersuchte u. a. den diätetischen Einfluss auf den Eisenstatus. Ergebnisse dieser Studie sind, dass es keinen signifikanten Unterschied bei verschiedenen untersuchten Lebensmittelgruppen gibt außer beim Verzehr von rotem Fleisch. Der Verzehr von rotem Fleisch ist assoziiert mit höheren Eisenspeichern (61, 62). Nur 3% der Teilnehmer/Teilnehmerinnen von IronWoMan mit niedrigen Eisenspeichern verzehren bewusst rotes Fleisch. Zu den Ernährungsgewohnheiten gibt es von Statistik Austria keine Daten, die für einen direkten Vergleich genügen., als Anhaltspunkt für das Ernährungsverhalten können sie jedoch dienen. Hier traf jeder Befragte die Angabe zu „wenig“ oder „viel“ Fleisch subjektiv für sich selbst. 16% der IronWoMan-

Probanden/Probandinnen essen mehr als 5-mal pro Woche Fleisch, hingegen geben 26,9% der steirischen Bevölkerung an „viel“ Fleisch zu essen (Tabelle 47).

	<b>Mischkost mit wenig Fleisch</b>	<b>Mischkost mit viel Fleisch</b>	<b>Mischkost mit viel Obst und Gemüse</b>	<b>Vegetarisch/vegan</b>
<b>Häufigkeit [%]</b>	55,5	26,9	15,2	2,3

Tabelle 47: Fleischkonsum steirischen Bevölkerung (33)

Die Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen haben bei der Rekrutierung sowie bei  $V_0$  Informationen über eisenreichere Ernährung erhalten. Auch ihre Fragen hierzu wurden beantwortet, um nach der Eisentherapie ihre Werte möglichst lange zu erhalten. Beispielsweise wurde der Verzehr von rotem Fleisch als eisenreich bezeichnet. Interessant ist dadurch ein Vergleich zwischen  $V_0$  und  $V_1$  im wöchentlichen Fleischverzehr sowie bei der Fleischsortenwahl. Eine genauere Betrachtung des wöchentlichen Fleischverzehrs zeigt, dass dieser entgegen der Erwartungen zum Zeitpunkt  $V_1$  seltener ist als zu  $V_0$  ( $p=0,001$ ), eine Fokussierung bei der Fleischauswahl zu rotem Fleisch hat auch nicht stattgefunden.

Wie viele Leute nehmen die Diagnose eines latenten Eisenmangels zum Anlass ihre Ernährungsform generell zu überdenken? 7,7% der Probanden/Probandinnen haben zur Studienteilnahme ihre Ernährungsgewohnheiten geändert. Die subjektiven Angaben der Probanden/Probandinnen sagen aus, dass sich 50% gesünder ernähren und 28,6% mehr Fleisch verzehren. Die Studienergebnisse werden hierdurch nicht verzerrt. Nur durch mindestens 6-monatige hervorragende Ernährungs-Compliance kann man das Ferritin-Niveau maßvoll anheben (29). Dies wiederum heißt auch für Blutspender/Blutspenderinnen mit einem Eisenmangel, dass es ineffektiv ist, diesen nur alimentär ohne Eisen-Substitution beheben zu wollen. Generelle Ernährungsempfehlungen im Rahmen der Blutspende scheinen dennoch sinnvoll zu sein, wie ein systemischer Cochrane-Review zusammenfasst (63). Minimale Veränderungen bei der Nahrungsaufnahme von Eisen mit Verstärkern und Hemmstoffen zeigen einen Benefit (3).

## 5.4 Bewegung

Eine Hypothese ist, dass die Probanden/Probandinnen sportlich aktiver sind oder mehr Leistungssport betreiben als die steirische Bevölkerung.

81,5% der Probanden/Probandinnen sind sportlich aktiv. Vergleichende Daten von Statistik Austria zeigen, dass sich 54,9% der Österreicher als körperlich aktiv einschätzen (33). Es scheint also, dass die IronWoMan-Teilnehmer/Teilnehmerinnen sportlich aktiver sind. 78,9% betreiben ihre sportliche Aktivität regelmäßig. Mindestens einmal pro Woche Sport betreiben 85,1%. 53,7% der steirischen Bevölkerung bewegen sich sportlich mindestens einmal pro Woche (33). Auch hier entsteht der Eindruck, dass die Sportrate unter den Probanden/Probandinnen höher ist. Die durchschnittlichen sportlichen Tage pro Woche liegen bei 3,2 in der Steiermark (33). Physiologisch hat sportliche Aktivität möglicherweise Einfluss auf den Eisenstoffwechsel. Während des Sports reduziert die erhöhte Körpertemperatur, die metabolische Azidose, Hypoglykämie und die Häm-Konzentration die osmotische Resistenz der Erythrozyten und lässt sie schneller altern. Eine physiologische Hypothese ist, dass durch das Zugrundegehen der Erythrozyten (Hämolyse) das Serum-Eisen steigt. Dies wiederum führt zur verstärkten Synthese von Hepcidin, welches die Eisenaufnahme der Enterozyten sowie die Freisetzung aus dem retikulären System verhindert. Auch eine verstärkte Entzündungsreaktion während des Trainings wird beobachtet, wodurch verschiedene Mediatoren und Zytokine exemplarisch IL-6 ausgeschüttet werden. Diese verstärken wiederum die Synthese von Hepcidin. Ferritin als Akut-Phase-Protein steigt in diesem Zusammenhang auch an. Insgesamt führt sehr intensives und vor allem Übertraining zu einer Abnahme der Eisenspeicher und ist ein wichtiger Risikofaktor für Anämie (64).

79,4% unserer Kohorte betreiben Sport als Hobby und 18,4% für ihre Gesundheit, nur 1,5% betreiben Leistungssport. Im Vergleich hierzu betreiben 8,1% in der Steiermark Leistungssport (33). Der Leistungssportsektor ist unter den Probanden/Probandinnen deutlich weniger vertreten als bei den steirischen Sportlern/Sportlerinnen. Möglicherweise gehen Leistungssportler seltener Blutspenden, da die körperliche Performance mindestens 14 Tage nach der Blutspende reduziert ist und dies schwer mit einem Trainingsplan im Leistungssport vereinbar ist (65). Die Erythrozytenmasse ist wichtig für die aerobe Leistungsfähigkeit und bei einer Anämie herabgesetzt. Darüber hinaus belegen rezente Studien, dass auch bei verminderten Eisenspeichern die Leistungsfähigkeit reduziert sei (3, 16).

Die häufigsten betriebenen Sportarten fokussieren die Ausdauer, wie Radfahren, Laufen oder Schwimmen. Für Ausdauersportarten konnten verschiedene Ursachen für eine negative Eisenbilanz nachgewiesen werden, infolge derer niedrige Hb- als auch Ferritin-Werte resultieren können. Diese Ursachen sind erhöhter Verlust über den Schweiß sowie über die Nieren. Ursächlich sind auch gastrointestinale Blutungen sowie intestinale Eisenmalabsorption, welche im Zusammenhang mit intensiven Trainings nachweisbar sind. Diskutiert wird in diesem Kontext eine transiente Ischämie der intestinalen Mukosa und folgenden Zell- sowie möglichen Blutverlusten, denn bei intensivem Ausdauertraining wird das Blutvolumen von intestinal auf die Muskulatur umverteilt. Als ausschlaggebendste Ursache wird die eher kohlenhydratreiche und in der Eisenbioverfügbarkeit schlechtere Ernährung angesehen, von der besonders weibliche Sportlerinnen betroffen seien (16). Dies bestätigen auch die Ergebnisse einer Meta-Analyse zur Supplementierung bei Athleten/Athletinnen (66). Hier zeigte sich, dass sportliche Frauen gefährdeter sind für Eisenmangel und häufiger Eisen zur Nahrung ergänzen als Männer. Der empfohlene Eisenbedarf (nicht-resorbiert) ist für prämenopausale, sportliche Frauen mit 18 mg/Tag annähernd doppelt so hoch wie bei Männern. Eine Eisensupplementierung geht mit einer geringeren Prävalenz für Eisenmangel einher (66). Empfehlungen für Ausdauersportler betrachten neben der Eisenversorgung auch eine regelmäßige Überprüfung des Eisenstatus (16).

### **5.5 I.v. versus p.o.**

Mit beiden Therapien verbessern oder normalisieren sich die Eisenparameter bzw. der Eisenmangel wesentlich: das Hämoglobin steigt, die Transferrin-Sättigung steigt, der lösliche Transferrin-Rezeptor sinkt und das Ferritin steigt v.a. in der IV-Gruppe deutlich. Bei beiden Therapien ist der **Ferritin**-Unterschied zwischen den Visiten mit  $p < 0,001$  hochsignifikant. Im Mittel steigt in der **i.v.**-Gruppe der Ferritinwert von 7,1 ng/ml auf 110,8 ng/ml, ein **durchschnittlicher Anstieg um  $\Delta = 103,8 \text{ ng/ml}$** . In der **p.o.**-Gruppe steigt der Ferritinwert im Mittel von 8,3 ng/ml auf 28,2 ng/ml, also deutlich geringer mit einem durchschnittlichen Anstieg von  $\Delta = 19,9 \text{ ng/ml}$ . Hier ist auffallend das nach erfolgter Therapie der Mittelwert **immer noch unter dem Normbereich** ( $< 30 \text{ ng/ml}$ ) liegt und somit bei der Hälfte immer noch ein Eisenmangel vorliegt. Folglich war die angenommene Absorptionsrate von 10% bei der oralen Äquivalentdosis überschätzt. **Der Vergleich der Mittelwerte zeigt deutlich, dass die intravenöse der oralen Therapie überlegen ist und**

**bestätigt die Hypothese der Studie.** Dies ist auch die Kernaussage eines rezent erschienen systematischen Reviews über randomisiert, kontrollierte Studien mit Eisen-Carboxymaltose (11).

Eine andere Studie zur Supplementierung nach Blutspende von Kiss et al. hat kürzlich gezeigt, dass ohne orale Eisenzufuhr eine Erholung zum Hb-Ausgangswert über Monate und somit mehrere potentielle Spendeintervalle andauert. Die orale Supplementierung verkürzt den Erholungszeitraum an einer definierten 80%-Hb-Marke um vier Monate deutlich (67). Eine weitere Studie mit oraler Eisen-Substitution von Magnussen et al. zeigt, dass bei Blutspendern/Blutspenderinnen neben den Eisenwerten auch die Zufriedenheit und Rückkehrate steigen (6). Die orale Eisenzufuhr führt zu kontroversen Studienergebnissen. Die Variabilität der Ergebnisse ist unter anderem durch die Variabilität der verwendeten chemischen Eisenform der Tabletten, der Einzel- sowie Gesamtdosis in einem bestimmten Zeitraum (Einnahmeschemata), Adhärenz der Probanden/Probandinnen, als auch unterschiedlichen primären Endpunkten begründet. Gegen die orale Eisensubstitution sprechende Ergebnisse aus Studien mit kleinerem Probanden-/Probandinnen-Umfang im Vergleich zu erstgenannten oralen Substitutionsstudien sowie älteren Studien sind beispielsweise: bei der oralen Einnahme treten bei bis zu 40% gastrointestinale Nebenwirkungen auf (68) oder die Eisenspeicher können über eine Beobachtungszeit von drei Monaten nicht ausreichend aufgefüllt werden (69). Rezente Studien haben nach einer morgendlichen, täglichen Nüchtern-Einnahme von Eisentabletten einen Hcpidin-Anstieg für 48 Stunden und infolgedessen eine Hemmung der intestinalen Eisenresorption festgestellt (70, 71). Eine zu überprüfende Hypothese, die die Absorptionsrate steigern könnte, ist, ob eine morgendliche Nüchtern-Einnahme dreimal wöchentlich niedrig dosiert besser sei.

Eine Limitation der IronWoMan-Studie ist, dass die weitere Entwicklung der Eisenspeicher v.a. bei den Dauerblutspendern/Dauerblutspenderinnen nicht über  $V_1$  beobachtet werden kann.

Im Vergleich der beiden Therapieformen in der IronWoMan-Studie ist die IV-Therapie der PO-Therapie zur Auffüllung des Speichereisens und damit der Behandlung des latenten Eisenmangels überlegen. Die intravenöse Eisensubstitution könnte somit eine elegante One-Stop-Lösung darstellen für Dauer-Blutspender/-Blutspenderinnen, die einen Eisenmangel haben. Nach entsprechender Implementierung eines Screening-Verfahrens könnte es eine Soforttherapie eines latenten Eisenmangels geben. Neben der Fürsorge für die

Blutspender/Blutspenderinnen, die zu einem gesunden Blutspendepool beiträgt, könnten die Therapiekosten verursachungsgerecht getragen werden (12).

## 5.6 Nebenwirkung & Adhärenz

Generell werden **beide Therapieformen von über 90% der Probanden/Probandinnen gut vertragen**. Eine Meta-Analyse hat **Nebenwirkungen** für normal-dosierte (325mg  $\pm$  65mg elementares Eisen) orale sowie intravenöse Eisensubstitution (Eisen-Carboxymaltose) bei ungefähr 32% festgestellt (52). In der IronWoMan-Studie mit hoch-dosiertem Eisen (1000mg) ist die Nebenwirkungsrate lediglich etwas höher mit 38%.

Um die Bioverfügbarkeit des Eisens zu erhöhen, wird Vitamin C (Ascorbinsäure) z.B. in Form eines Orangensaftes generell zur Tabletteneinnahme empfohlen. Dies wurde auch den Probanden/Probandinnen zu Studienbeginn empfohlen. Ascorbinsäure erhöht allerdings die Häufigkeit von Nebenwirkungen (52).

In der PO-Therapie stehen die gastrointestinalen Nebenwirkungen im Vordergrund. Diese sind im Vergleich bei der IV-Therapie in der IronWoMan-Studie und anderen Studien auch seltener (72). Die Nebenwirkungen der IV-Therapie waren eher mild oder unspezifisch wie „Unwohlsein“ und von kurzer Dauer. Anaphylaktische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Die Drop-outs befanden sich ausschließlich in der PO-Gruppe.

Auf den ersten Blick wirken die Nebenwirkungen weder gravierend noch sehr konträr. Ein Therapieziel des latenten Eisenmangels ist die Lebensqualität zu steigern. Die orale Therapie bedarf Monate bis sich die Werte verbessern und bei einer Eisenmangelanämie wird eine dreimonatige weitere Einnahme empfohlen (52, 73). Wenn die gastrointestinalen Nebenwirkungen auftreten, können sie während der Tabletteneinnahme ergo für eine geraume Zeit die Lebensqualität negativ beeinflussen. Das Therapieziel wird man in dieser Konstellation erst am Ende einer monatelangen Therapie erreichen und sich eventuell während der Therapie erst mal davon distanzieren. Die Empfehlung bei einer solchen Konstellation geht zu einer intravenösen Eisensubstitution (73).

Eine mögliche nebenwirkungsärmere Alternative besteht in der Einnahme von  $\text{Fe}^{3+}$  in einem sucrosomalen Mantel sowie liposomaler Hülle wie z.B. OLEOvital®. Die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten. Das Präparat passiert unverändert den Verdauungstrakt bis zum Ort der Resorption und erzeugt somit weniger gastrointestinale Nebenwirkungen (74).

Beide Therapieformen werden anderen Blutspendern/Blutspenderinnen empfohlen, jedoch gibt es bei der **IV-Therapie mehr Empfehlungen** und weniger Nicht-Empfehlungen. Das tägliche Tablettennehmen wird von einem Teil als nicht „Lifestyle-adäquat“ betrachtet. Der häufigste Grund der Therapieempfehlung bei IV-Eisen ist nicht die symptomatische Verbesserung, sondern dass die Applikation schnell und ohne Aufwand funktioniert.

Die **Adhärenz** war in der IronWoMan-Studie sehr gut mit 85,6% Tabletteneinnahme wie vereinbart. Gründe für Abweichungen waren u.a. die Nebenwirkungen. Die Tabletten wurden teilweise besser nichtnüchtern vertragen, was allerdings zu einer verringerten Absorption führt (52). Laut Einschätzung der niedergelassenen Hausärzte und Internisten aus der Steiermark sind weniger als 50% therapietreu bei der Einnahme von Eisentabletten (75). Die Adhärenz im Rahmen der Studie und somit für einen kürzeren Zeitrahmen als eine Substitutionstherapie beim Hausarzt war wesentlich besser. In einer Guideline zu Eisenmangel wird die Adhärenz der oralen Therapie als schlecht bezeichnet, die der intravenösen Therapie hingegen als gut (32).

---

## 6 CONCLUSIO

---

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit legen eine Veränderung im Blutspendesystem nahe, um auch vermehrt auf die Spender-/Spenderinnen-Gesundheit achten zu können. Regelmäßige Blutspender/Blutspenderinnen mit relativ hohen Eisenverlusten haben einen daraus resultierenden Mehrbedarf von ungefähr 4 mg/d. Diese Eisenspeicher wieder aufzufüllen ist trotz bekannter Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Nahrungseisens bei Eisenmangel auf maximal 25% weder alimentär noch mittels herkömmlicher Eisentabletten innerhalb des Spendeintervalls möglich. Die Vollblutspende erfolgt entgeltlos und aus altruistischen Gründen beispielsweise „um anderen Menschen zu helfen“. Man versucht hier also, die Gesundheit bzw. Lebensqualität der Empfänger/Empfängerinnen zu erhalten, die Lebensqualität der Spender/Spenderinnen ist derzeit jedoch nicht im Fokus des Blutspendewesens. Aus gesundheitspolitischen bzw. betriebswirtschaftlichen Gründen erscheint es aber auch ökonomischer, schon den latenten Eisenmangel zu behandeln. Dies ist auch langfristig sinnvoll, um sich einen gesunden Spenderpool zu erhalten. Die Therapie mit hochdosiertem intravenösem Eisen scheint eine ausgezeichnete Behandlungsmöglichkeit im Blutspendemanagement zu sein. Nachteilig sind an dieser Therapie derzeit die relativ hohen Kosten. Auch gilt es herauszufinden, wie man kostengünstig und einfach Blutspender/Blutspenderinnen mit latentem Eisenmangel herausfiltern kann, da die gesetzlich vorgeschriebene Hb-Kontrolle nicht ausreichend ist. Auch dies muss entsprechend vermarktet werden, da potentielle Blutspender/Blutspenderinnen eine Blutspende für ihre eigene Gesundheit als negativ erleben könnten. Ein kostengünstiges und einfaches Screeningverfahren im Blutspendebereich könnte zum Beispiel ein kurzer Fragebogen sein. Infolge dieses Fragebogens könnte man selektiver und damit kosteneffizienter Eisenparameter untersuchen, auch gezielt hin auf einen latenten Eisenmangel. Ergebnisse dieser Arbeit, die dazu beitragen könnten, sind die weibliche Hauptrisikogruppe im Alter von 18-25 Jahren. Der BMI hingegen zeigt sich aus diesen Ergebnissen als kein geeigneter Prädiktor. Ein zusätzlicher Risikofaktor ist geringer Fleischkonsum insbesondere roten Fleisches, möglicherweise auch mehrmals pro Woche Sport im Freizeitbereich zu betreiben.

Die Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin Graz hat die Ergebnisse u.a. der IronWoMan-Studie genutzt, um für die Apherese-Spender/-Spenderinnen ein verbessertes Screeningverfahren und einen Behandlungsalgorithmus zu erstellen. Inwiefern und wie zeitnah Veränderungen im Blutspendesystem des

Österreichischen Roten Kreuzes umgesetzt werden können, bleibt ein spannendes sowie wünschenswertes Thema.

---

## LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Macher S, Drexler C, Lindenau I, Sareban N, Schlenke P, Amrein K. High-dose intravenously administered iron versus orally administered iron in blood donors with iron deficiency: study protocol for a randomised, controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):527.
2. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, Grooms L, O'Brien SH. Intravenous iron therapy in non-anemic iron-deficient menstruating adolescent females with fatigue. *American journal of hematology*. 2016;91(10):973-7.
3. Clenin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss medical weekly*. 2017;147:w14434.
4. Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(11):1247-54.
5. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;326(7399):1124.
6. Magnussen K, Bork N, Asmussen L. The effect of a standardized protocol for iron supplementation to blood donors low in hemoglobin concentration. *Transfusion*. 2008;48(4):749-54.
7. Bryant BJ, Yau YY, Arceo SM, Daniel-Johnson J, Hopkins JA, Leitman SF. Iron replacement therapy in the routine management of blood donors. *Transfusion*. 2012;52(7):1566-75.
8. Österreichisches Rotes Kreuz. Blutspende 2014 [Available from: <http://www.rotekruz.at/blutspende/informationen-zur-blutspende/faqs-zur-blutspende/>].
9. Robalo Nunes A, Palricas Costa A, Rocha SL, Garcia de Oliveira A. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients with Iron Deficiency at a Hospital Outpatient Clinic: A Retrospective Cohort Study of Real-World Clinical Practice. *Anemia*. 2017;2017:3106890.
10. Wang C, Wong S, Graham DJ. Risk of Anaphylaxis With Intravenous Iron Products. *Jama*. 2016;315(20):2232-3.
11. Rognoni C, Venturini S, Mereaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clinical drug investigation*. 2016;36(3):177-94.
12. Calvet X, Ruiz MA, Dosal A, Moreno L, Lopez M, Figuerola A, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PloS one*. 2012;7(9):e45604.
13. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC blood disorders*. 2011;11:4.
14. Suter PM. *Checkliste Ernährung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
15. Wikipedia. Bernsteinsäure 2017 [Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Bernsteins%C3%A4ure>].
16. Nielsen P. *Diagnostik und Therapie von Eisenmangel mit und ohne Anämie*. 2.Auflage ed. Bremen: UNI-MED; 2016.
17. Deutsche Gesellschaft für Ernährung E.V. *Eisenhaltige Lebensmittel Tabelle: healthy meals*; 2017 [Available from: <https://www.eisenhaltigelebensmittel.de/eisenhaltige-lebensmittel-tabelle/>].

18. Weiß I GC. Ernährung bei Eisenmangel: Maudrich-Verlag; 2017 [Available from: [http://www.eisencheck.at/wp-content/uploads/2014/04/Brosch\\_Ernaehrung\\_2014\\_v5.pdf](http://www.eisencheck.at/wp-content/uploads/2014/04/Brosch_Ernaehrung_2014_v5.pdf).
19. Biesalski HKG, P. Taschenatlas Ernährung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007.
20. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, Gerd; 2015.
21. Horn F. Biochemie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009.
22. Böcker W. Pathologie. München: Urban&Fischer in Elsevier; 2012.
23. Siegenthaler WA, K.F. Klinische Pathophysiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 1982.
24. Spencer BR, Kleinman S, Wright DJ, Glynn SA, Rye DB, Kiss JE, et al. Restless legs syndrome, pica, and iron status in blood donors. *Transfusion*. 2013;53(8):1645-52.
25. Amrein K, editor Eisen. 28Grazer Fortbildungstage; 2017 12.10.2017; Congress Graz: Ärztekammer Steiermark.
26. Pedrazzini B, Waldvogel S, Vaucher P, Cornuz J, Heinzer R, Tissot JD, et al. Prevalence of restless legs syndrome in female blood donors 1 week after blood donation. *Vox sanguinis*. 2014;107(1):44-9.
27. Singh A, Chaudhary R, Sonker A, Pandey HC. Importance of donor history of restless leg syndrome and pica to asses iron deficiency. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2016;54(2):259-61.
28. Mantilla-Gutierrez C. Iron Deficiency Prevalence in Blood Donors. *Rev Esp Salud Pública*. 2012;86(4).
29. Newman B. Iron depletion by whole-blood donation harms menstruating females: the current whole-blood-collection paradigm needs to be changed. *Transfusion*. 2006;46(10):1667-81.
30. Amrein K, Valentin A, Lanzer G, Drexler C. Adverse events and safety issues in blood donation--a comprehensive review. *Blood reviews*. 2012;26(1):33-42.
31. Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, et al. Iron deficiency in blood donors: the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2012;52(4):702-11.
32. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(6):1585-94.
33. ATHIS. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007: Statistik Austria; 2014 [Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/dynamic/statistiken/gesundheit/publdetail?id=4&listid=4&detail=457](http://www.statistik.at/web_de/dynamic/statistiken/gesundheit/publdetail?id=4&listid=4&detail=457).
34. WHO. BMI 2017 [Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
35. Leitzmann C. KM. Vegetarische Ernährung. 2.Auflage ed. Stuttgart: UTB; 2010.
36. Stockinger S SS. Frauen und Männer in Österreich. Gender Index 2015. Bundesministerium für Bildung und Frauen. 2015.
37. Bellanger R. Iron Deficiency Anemia in Women. *USPharm*. 2010;35(9):50-8.
38. Javadzadeh Shahshahani H, Attar M, Taher Yavari M. A study of the prevalence of iron deficiency and its related factors in blood donors of Yazd, Iran, 2003. *Transfusion medicine*. 2005;15(4):287-93.
39. Vifor Pharma Deutschland GmbH. Intravenöse Eisentherapie in der Praxis. *Ärztezeitung*. 2013;6.

40. Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, et al. Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2011;51(3):511-22.
41. Salvin HE, Pasricha SR, Marks DC, Speedy J. Iron deficiency in blood donors: a national cross-sectional study. *Transfusion*. 2014;54(10):2434-44.
42. Waldvogel S, Pedrazzini B, Vaucher P, Bize R, Cornuz J, Tissot JD, et al. Clinical evaluation of iron treatment efficiency among non-anemic but iron-deficient female blood donors: a randomized controlled trial. *BMC medicine*. 2012;10:8.
43. Pittori C, Buser A, Gasser UE, Sigle J, Job S, Ruesch M, et al. A pilot iron substitution programme in female blood donors with iron deficiency without anaemia. *Vox sanguinis*. 2011;100(3):303-11.
44. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011;118(12):3222-7.
45. Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women--PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PloS one*. 2014;9(4):e94217.
46. Daru J, Allotey J, Pena-Rosas JP, Khan KS. Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. *Transfusion medicine*. 2017;27(3):167-74.
47. Soares NN, Mattar R, Camano L, Torloni MR. Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(3):343-9.
48. Diedrich K HW, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider K, Weiss J. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
49. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(5):1218s-22s.
50. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9586):511-20.
51. Christoph P. Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft. *Gynäkologie*. 2012;2.
52. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10021):907-16.
53. Bietry FA, Hug B, Reich O, Susan JS, Meier CR. Iron supplementation in Switzerland - A bi-national, descriptive and observational study. *Swiss medical weekly*. 2017;147:w14444.
54. Cepeda-Lopez AC, Melse-Boonstra A, Zimmermann MB, Herter-Aeberli I. In overweight and obese women, dietary iron absorption is reduced and the enhancement of iron absorption by ascorbic acid is one-half that in normal-weight women. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(6):1389-97.
55. Baart AM, van Noord PA, Vergouwe Y, Moons KG, Swinkels DW, Wiegerinck ET, et al. High prevalence of subclinical iron deficiency in whole blood donors not deferred for low hemoglobin. *Transfusion*. 2013;53(8):1670-7.
56. Karl JP, Lieberman HR, Cable SJ, Williams KW, Glickman EL, Young AJ, et al. Poor iron status is not associated with overweight or overfat in non-obese pre-menopausal women. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009;28(1):37-42.
57. Tijerina-Saenz A, Martinez-Garza NE, Ramirez-Lopez E, Solis-Perez E, Martinez-Baez AZ. Iron status and dietary intakes of iron in normal-weight and obese young Mexican women. *Nutricion hospitalaria*. 2015;31(6):2412-8.
58. Wikipedia. Vegetarismus 2017 [Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Vegetarismus>].

59. Wikipedia. Vegetarismus 2008 [Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Vegetarismus>].
60. Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A. Dietary iron intake and iron status of German female vegans: results of the German vegan study. *Annals of nutrition & metabolism*. 2004;48(2):103-8.
61. Blanco-Rojo R, Toxqui L, Lopez-Parra AM, Baeza-Richer C, Perez-Granados AM, Arroyo-Pardo E, et al. Influence of diet, menstruation and genetic factors on iron status: a cross-sectional study in Spanish women of childbearing age. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(3):4077-87.
62. Geissler C, Singh M. Iron, meat and health. *Nutrients*. 2011;3(3):283-316.
63. Smith GA, Fisher SA, Doree C, Di Angelantonio E, Roberts DJ. Oral or parenteral iron supplementation to reduce deferral, iron deficiency and/or anaemia in blood donors. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(7):Cd009532.
64. Skarpanska-Stejnborn A, Basta P, Trzeciak J, Szczesniak-Pilaczynska L. Effect of intense physical exercise on hepcidin levels and selected parameters of iron metabolism in rowing athletes. *European journal of applied physiology*. 2015;115(2):345-51.
65. Ziegler AK, Grand J, Stangerup I, Nielsen HJ, Dela F, Magnussen K, et al. Time course for the recovery of physical performance, blood hemoglobin, and ferritin content after blood donation. *Transfusion*. 2015;55(4):898-905.
66. Knapik JJ, Steelman RA, Hoedebecke SS, Austin KG, Farina EK, Lieberman HR. Prevalence of Dietary Supplement Use by Athletes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2016;46(1):103-23.
67. Kiss JE, Brambilla D, Glynn SA, Mast AE, Spencer BR, Stone M, et al. Oral iron supplementation after blood donation: a randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(6):575-83.
68. Schindler E, Scholz S, Boldt J, Zickmann B, Knothe C, Dietrich G, et al. [Effectiveness of oral versus parenteral iron substitution in autologous blood donors]. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*. 1994;21(4):236-41.
69. Dara RC, Marwaha N, Khetan D, Patidar GK. A Randomized Control Study to Evaluate Effects of Short-term Oral Iron Supplementation in Regular Voluntary Blood Donors. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*. 2016;32(3):299-306.
70. Schrier SL. So you know how to treat iron deficiency anemia. *Blood*. 2015;126(17):1971.
71. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981-9.
72. Markova V, Norgaard A, Jorgensen KJ, Langhoff-Roos J. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(8):Cd010861.
73. Doehner W. Eisenmangelanämie: Wann i.v. behandeln? *MMW Fortschritte der Medizin*. 2015;18.
74. FRESENIUS KABI AUSTRIA GmbH. OLEOvital Eisen: Fresenius Kabi; 2017 [Available from: <http://www.oleovital.at/eisen/>].
75. Schröck M. Eisenmangel und Blutspende eine Literaturrecherche. In: *Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin*, editor. Köflach 2016.

**Intravenous High Dose Iron in Blood Donors (IronWoMan)**

**This study has been completed.**

**Sponsor:**

Medical University of Graz

**ClinicalTrials.gov Identifier:**

NCT01787526

First Posted: February 8, 2013

Last Update Posted: October 6, 2016

**Information provided by (Responsible Party):**

Medical University of Graz

<b>Tracking Information</b>	
<b>First Submitted Date</b> <sup>ICMJE</sup>	February 6, 2013
<b>First Posted Date</b> <sup>ICMJE</sup>	February 8, 2013
<b>Last Update Posted Date</b>	October 6, 2016
<b>Start Date</b> <sup>ICMJE</sup>	June 2014
<b>Primary Completion Date</b>	August 2016 (Final data collection date for primary outcome measure)
<b>Current Primary Outcome Measures</b> <sup>ICMJE</sup> (submitted: February 6, 2013)	transferrin saturation (%) at visit 1 (V1) [ Time Frame: 8 weeks ]
<b>Original Primary Outcome Measures</b> <sup>ICMJE</sup>	<i>Same as current</i>
<b>Change History</b>	<a href="#">Complete list of historical versions of study NCT01787526 on ClinicalTrials.gov Archive Site</a>
<b>Current Secondary Outcome Measures</b> <sup>ICMJE</sup> (submitted: February 6, 2013)	Number of patients with adverse events of different grades [ Time Frame: 8 weeks ]

<b>Original Secondary Outcome Measures</b> <sup>ICMJE</sup>	<i>Same as current</i>
<b>Current Other Outcome Measures</b> <sup>ICMJE</sup> (submitted: February 6, 2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Other parameters of iron metabolism and red blood count [ Time Frame: 8 weeks ]</li> <li>• Subjective symptoms fatigue [ Time Frame: 8 weeks ]</li> </ul>
<b>Original Other Outcome Measures</b> <sup>ICMJE</sup>	<i>Same as current</i>
<b>Descriptive Information</b>	
<b>Brief Title</b> <sup>ICMJE</sup>	Intravenous High Dose Iron in Blood Donors
<b>Official Title</b> <sup>ICMJE</sup>	High Dose Intravenous Iron in Blood Donors With Iron Deficiency: a Randomized, Controlled Trial
<b>Brief Summary</b>	<p>2-3% of the population participates in blood donation programmes. Traditionally, safety issues in transfusion medicine have been concentrating on product and recipient safety. Extensive efforts including strict donor inclusion criteria and testing for important transmissible infections have substantially improved product quality. One of the most common risks of blood donation is iatrogenic iron deficiency. It may affect up to 30% of regular blood donors because each whole blood donation causes a loss of 200 to 250 mg of iron. Although this has been known for at least 50 years, iron deficiency is not routinely assessed or treated in this population. Contributing factors include donation frequency, lower weight and female gender. Women have lower iron reserves and in premenopausal women, the daily required amount of iron is higher than in men. Besides anemia, iron deficiency may lead to fatigue and impaired cognitive and physical performance. Oral iron substitution is often associated with significant gastrointestinal side effects leading</p>

	<p>to poor compliance. Today, intravenous (iv.) iron preparations are well tolerated and allow the application of a large dose of 1000mg in one visit. Our hypothesis is that in blood donors with iron deficiency intravenous iron is feasible and preferable to oral iron because of its high efficacy and optimal compliance with a similar safety profile that has been extensively studied in other populations than blood donors.</p>
<p><b>Detailed Description</b></p>	<p>Iron deficiency is possibly the most prevalent worldwide nutritive deficiency and it has been estimated that &gt; 500 million people have adverse effects as a result. Total body iron amounts to 3 to 4.5 grams, the largest part being bound to hemoglobin in red cells.</p> <p>One of the most common risks of blood donation is iatrogenic iron deficiency which may affect up to 30% of regular blood donors. Each whole blood donation means a whole blood loss of 450 ml <math>\pm</math>10% for the bag and additional samples for the required tests, corresponding to a loss of 200 to 300 mg of iron. It has been estimated that 10 apheresis donations equal 1 whole blood donation. Contributing factors include donation frequency, low body weight and female gender. In Austria, the maximal annual donation frequency is 50x for plasmapheresis, 26x for plateletpheresis and 4 (women) respectively 6x (men) for whole blood donations. Although the frequent donation-induced development of iron depletion has been recognized for at least 50 years, iron deficiency is not routinely assessed or treated in this population. Recently it was reported that the presence of pica, the bizarre consumption of nonnutritive substances such as ice cubes, is associated with a high probability of iron depletion in blood donors.</p> <p>Contributing factors to a poor iron status in blood donors include donation frequency, lower weight and female gender. Women also have lower iron reserves and in premenopausal women, the daily required amount of iron is higher than in</p>

	<p>men. Besides anemia, iron deficiency may lead to fatigue and impaired cognitive and physical performance. Several trials have evaluated different regimens of iron substitution in blood donors and demonstrated good treatment compliance and efficacy in improving iron status. Oral iron substitution is often associated with significant gastrointestinal side effects leading to poor compliance. Today, high-dose intravenous (iv.) iron preparations are available, well tolerated and allow for the application of a large dose of 1000mg in one visit.</p>
<b>Study Type</b> <sup>ICMJE</sup>	Interventional
<b>Study Phase</b>	Phase 3
<b>Study Design</b> <sup>ICMJE</sup>	<p>Allocation: Randomized  Intervention Model: Parallel Assignment  Masking: None (Open Label)  Primary Purpose: Treatment</p>
<b>Condition</b> <sup>ICMJE</sup>	Iron Deficiency
<b>Intervention</b> <sup>ICMJE</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drug: ferric carboxymaltose  1 g intravenously per infusion  Other Name: ferinject</li> <li>• Drug: oral iron  oral tablets of 100mg iron over 8 weeks, total dose 10g  Other Name: Ferretab</li> </ul>
<b>Study Arms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Active Comparator: Oral Iron  oral iron in a corresponding dose of 10g (assuming an absorption of 10%, 100 capsules a 100mg iron each) taken over 8-12 weeks  Intervention: Drug: oral iron</li> <li>• Experimental: Intravenous high dose iron  high dose intravenous iron (ferric carboxymaltose, 1000mg)  Intervention: Drug: ferric carboxymaltose</li> </ul>

## Publications \*

- [Amrein K, Valentin A, Lanzer G, Drexler C. Adverse events and safety issues in blood donation--a comprehensive review. Blood Rev. 2012 Jan;26\(1\):33-42. doi: 10.1016/j.blre.2011.09.003. Epub 2011 Oct 11. Review.](#)
- [Semmelrock MJ, Raggam RB, Amrein K, Avian A, Schallmoser K, Lanzer G, Semmelrock HJ, Pruessler F, Berghold A, Rohde E. Reticulocyte hemoglobin content allows early and reliable detection of functional iron deficiency in blood donors. Clin Chim Acta. 2012 Apr 11;413\(7-8\):678-82. doi: 10.1016/j.cca.2011.12.006. Epub 2011 Dec 23.](#)
- [Newman B. Iron depletion by whole-blood donation harms menstruating females: the current whole-blood-collection paradigm needs to be changed. Transfusion. 2006 Oct;46\(10\):1667-81. Review.](#)
- [Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, Wright DJ, Sacher RA, Gottschall JL, Tobler LH, Simon TL; NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II \(REDS-II\). Iron deficiency in blood donors: the REDS-II Donor Iron Status Evaluation \(RISE\) study. Transfusion. 2012 Apr;52\(4\):702-11. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03401.x. Epub 2011 Oct 24.](#)
- [Brittenham GM. Iron deficiency in whole blood donors. Transfusion. 2011 Mar;51\(3\):458-61. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03062.x.](#)
- [Bianco C, Brittenham G, Gilcher RO, Gordeuk VR, Kushner JP, Sayers M, Chambers L, Counts RB, Aylesworth C, Nemo G, Alving B. Maintaining iron balance in women blood donors of childbearing age: summary of a workshop. Transfusion. 2002 Jun;42\(6\):798-805.](#)

- [BAST G, PEISKER H, SCHUMANN HD. \[Latent disorders caused by iron deficiency in frequent blood donors\]. Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir. 1956;283\(3\):280-90. German.](#)
- [Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose \(Ferinject\) from clinical trial reports and published trial data. BMC Blood Disord. 2011 Sep 24;11:4. doi: 10.1186/1471-2326-11-4.](#)
- [Birgegård G, Schneider K, Ulfberg J. High incidence of iron depletion and restless leg syndrome \(RLS\) in regular blood donors: intravenous iron sucrose substitution more effective than oral iron. Vox Sang. 2010 Nov;99\(4\):354-61. doi: 10.1111/j.1423-0410.2010.01368.x.](#)
- [Macher S, Drexler C, Lindenau I, Sareban N, Schlenke P, Amrein K. High-dose intravenously administered iron versus orally administered iron in blood donors with iron deficiency: study protocol for a randomised, controlled trial. Trials. 2016 Oct 28;17\(1\):527.](#)

**\* Includes publications given by the data provider as well as publications identified by ClinicalTrials.gov Identifier (NCT Number) in Medline.**

### Recruitment Information

<b>Recruitment Status</b> <sup>ICMJE</sup>	Completed
<b>Enrollment</b> <sup>ICMJE</sup>	176
<b>Completion Date</b>	August 2016
<b>Primary Completion Date</b>	August 2016 (Final data collection date for primary outcome measure)

<b>Eligibility Criteria</b> <sup>ICMJE</sup>	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• age <math>\geq 18</math> years and <math>\leq 65</math> years</li> <li>• ferritin <math>\leq 30</math> ng/ml</li> <li>• fulfilment of the strict criteria for blood donation</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemochromatosis</li> <li>• active infection</li> <li>• pregnancy or lactation</li> </ul>
<b>Sex/Gender</b>	Sexes Eligible for Study: All
<b>Ages</b>	18 Years to 65 Years (Adult)
<b>Accepts Healthy Volunteers</b>	Yes
<b>Contacts</b> <sup>ICMJE</sup>	<i>Contact information is only displayed when the study is recruiting subjects</i>
<b>Listed Countries</b> <sup>ICMJE</sup> <b>Location</b>	Austria
<b>Removed Location Countries</b>	
<b>Administrative Information</b>	
<b>NCT Number</b> <sup>ICMJE</sup>	NCT01787526
<b>Other Study ID Numbers</b> <sup>ICMJE</sup>	1.0 2013-000327-14 ( EudraCT Number )
<b>Has Data Monitoring Committee</b>	No
<b>U.S. FDA-regulated Product</b>	<i>Not Provided</i>
<b>IPD Sharing Statement</b>	<i>Not Provided</i>
<b>Responsible Party</b>	Medical University of Graz

<b>Study Sponsor</b> <sup>ICMJE</sup>	Medical University of Graz
<b>Collaborators</b> <sup>ICMJE</sup>	<i>Not Provided</i>
<b>Investigators</b> <sup>ICMJE</sup>	Principal Investigator: Karin Medical University Amrein, MD Graz, Austria
<b>PRS Account</b>	Medical University of Graz
<b>Verification Date</b>	October 2016

## Geschlechtsunterschied in Altersverteilung

Abschätzende nähere Betrachtung der Altersverteilung zwischen den Geschlechtern:

Arithmetisches Mittel $_{(\varphi)} = \bar{x} = 36,07$ Median $_{(\varphi)} = \tilde{x} = 32,85$ Modus $_{(\varphi)} = D = 18,65$ Schiefe $g_1_{(\varphi)} = 0,51$ → $\bar{x} > \tilde{x} > D$ & $g_1 > 0$ → Linksgipfelige Altersverteilung → Maximum in jüngeren Jahren	Arithmetisches Mittel $_{(\delta)} = \bar{x} = 46,45$ Median $_{(\delta)} = \tilde{x} = 49,75$ Modus $_{(\delta)} = D = 23,10$ Schiefe $g_1_{(\delta)} = -0,27$ → symmetrisch bis rechtsgipfelige Altersverteilung → Maximum in höheren Jahren
---	---

Gruppe: weiblich/männlich

Zielgröße: quantitativ -> Alter

H0:  $\mu_{\text{Frau}} = \mu_{\text{Mann}}$  -> Nullhypothese, die Altersverteilung unterliegt dem Zufall

H1:  $\mu_{\text{Frau}} \neq \mu_{\text{Mann}}$  -> Forschungshypothese, die Altersverteilung unterliegt nicht dem Zufall

2 Stichproben, unabhängig

=> **t-test für unabhängige Stichproben**

Voraussetzungen:

1.  $N(\mu_{\text{Frau}}, \sigma_{\text{Frau}}); N(\mu_{\text{Mann}}, \sigma_{\text{Mann}})$

→ Sind beide Stichproben normalverteilt?

2.  $\sigma_{\text{Frau}} = \sigma_{\text{Mann}}$

→ Varianzgleichheit, Streuungen ähnlich?

Ad 1.:

Graphisch

Histogramme:

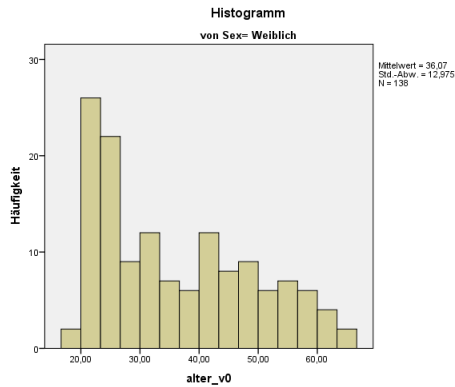


Diagramm: Histogramm weibliche Altersverteilung

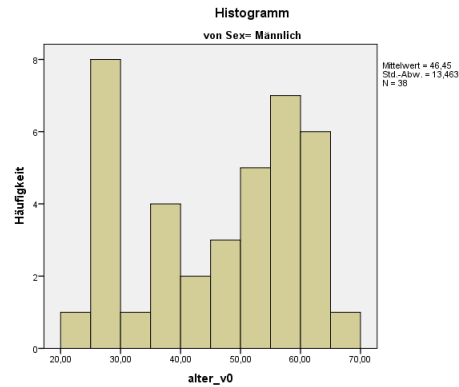


Diagramm: Histogramm männliche Altersverteilung

Q-Q-Diagramme:

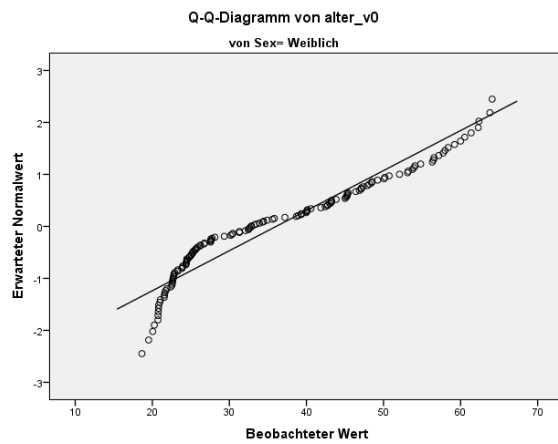


Diagramm: Quantil-Quantil-Diagramm weibliche Altersverteilung

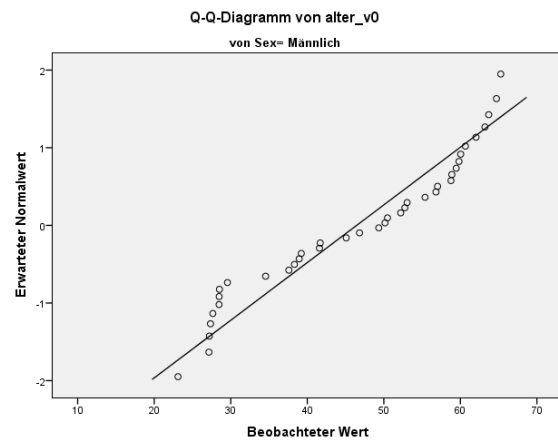


Diagramm: Quantil-Quantil-Diagramm männliche Altersverteilung

Testverfahren

**Tests auf Normalverteilung**

Geschlecht	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
alter_v0 Weiblich	,152	138	,000	,913	138	,000
alter_v0 Männlich	,132	38	,093	,912	38	,005

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle: Test auf Normalverteilung für die Altersverteilung nach Geschlecht

$P=0,000 < \alpha$

Die Nullhypothese H0 wird verworfen. Die Alternativhypothese H1 wird angenommen.

Kolmogorov-Smirnov-Test:

Weiblich:  $p=0,000 < \alpha$  & Männlich:  $p=0,093 > \alpha$

Die Altersverteilung der Frauen ist statistisch signifikant und nicht normalverteilt. Die Altersverteilung der Männer ist statistisch nicht signifikant sowie normalverteilt.

Die Voraussetzungen für den t-Test sind nicht erfüllt, nicht beide Stichproben sind normalverteilt.

Ob dieser Geschlechtsunterschied signifikant ist, wird bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha=5\%$  getestet:

Die Altersverteilung der Frauen ist statistisch signifikant und nicht normalverteilt. Die Altersverteilung der Männer ist statistisch nicht signifikant sowie normalverteilt.

Die Voraussetzungen für den t-Test sind nicht erfüllt, nicht beide Stichproben sind normalverteilt.

→ Nicht-parametrischer Test: **Mann Whitney U-Test:**

### Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von alter_v0 ist über die Kategorien von Geschlecht identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,000	Nullhypothese ablehnen

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Tabelle: Mann-Whitney-U-Test Altersverteilung gruppiert nach Geschlecht

Das Ergebnis ist statistisch hochsignifikant ( $p<0.001$ ). Die Altersverteilung zwischen Männer und Frauen unterliegt nicht dem Zufall, sondern unterscheidet sich.

## BMI

### Deskriptive Statistiken

	Mittelwert	Standardabweichung	N
bmi	24,6629	4,00870	164
FERR.1	9,02	12,316	176

Tabelle: Deskriptive Statistik BMI und Ferritin V0

### Korrelationen

		bmi	FERR.1
bmi	Korrelation nach Pearson	1	-,026
	Signifikanz (2-seitig)		,739
	N	164	164
FERR.1	Korrelation nach Pearson	-,026	1
	Signifikanz (2-seitig)	,739	
	N	164	176

Tabelle: Korrelation nach Pearson

## Nichtparametrische Korrelationen

Korrelationen

			bmi	FERR.1
Spearman-Rho	bmi	Korrelationskoeffizient	1,000	,225**
		Sig. (2-seitig)	.	,004
		N	164	164
	FERR.1	Korrelationskoeffizient	,225**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,004	.
		N	164	176

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle: Korrelation nach Spearman

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt -0,026. Damit besteht keine Korrelation. Mit  $p=0,739 > \alpha$  ist das Ergebnis statistisch auch nicht signifikant.

### Fleischverteilung

Gruppe: Fleischkonsum/Woche bei  $V_0$  und  $V_1$

Zielgröße: quantitativ-> Anzahl Fleischverzehrtage pro Woche

H0:  $\mu_{\text{Fleisch}V_0} = \mu_{\text{Fleisch}V_1}$  -> Nullhypothese, der wöchentliche Fleischkonsum unterliegt dem Zufall

H1:  $\mu_{\text{Fleisch}V_0} \neq \mu_{\text{Fleisch}V_1}$  -> Forschungshypothese, der wöchentliche Fleischkonsum unterliegt nicht dem Zufall

2 Stichproben, abhängig=verbunden

=> **t-test für verbundene Stichproben**

Voraussetzungen:

1. Diff~N( $\mu$ ,  $\sigma$ )

→ Sind die Differenzvariablen normalverteilt?

Ad 1.: Graphisch:

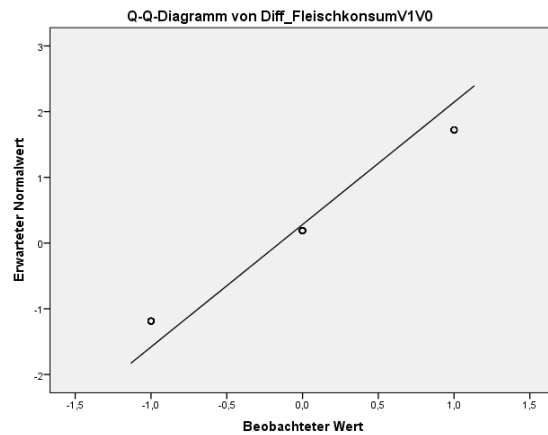
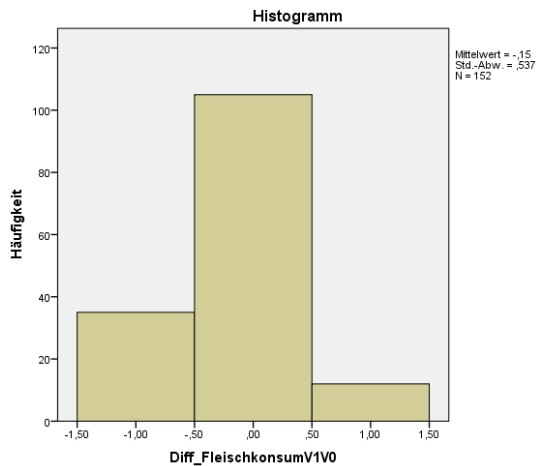


Diagramm: Histogramm Differenzvariable Fleischkonsum  $V_1 - V_0$

Diagramm: Q-Q-Diagramm Differenzvariable Fleischkonsum  $V_1 - V_0$

**Testverfahren:**

**Tests auf Normalverteilung**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Diff_FleischkonsumV1V0	,381	152	,000	,710	152	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle: Test auf Normalverteilung Fleischkonsum  $V_1 - V_0$

Kolmogorov-Smirnov-Test:  $p=0,000 < \alpha$

Die Nullhypothese  $H_0$  wird verworfen. Die Alternativhypothese  $H_1$  wird angenommen.

Die Differenzvariable des wöchentlichen Fleischkonsums zwischen  $V_1$  und  $V_0$  ist statistisch signifikant und nicht normalverteilt. Die Voraussetzungen für den t-Test sind somit nicht erfüllt.

➔ Nicht-parametrischer Test: **Wilcoxon-Test (Rangsummentest):**

**Wilcoxon-Test**

Unter der Annahme, dass die Differenzvariablen symmetrisch verteilt sind.

**Ränge**

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Fleischkonsum/WocheV1 - Fleischkonsum pro Woche V0	Negative Ränge	35 <sup>a</sup>	24,00	840,00
	Positive Ränge	12 <sup>b</sup>	24,00	288,00
	Bindungen	105 <sup>c</sup>		
	Gesamt	152		

a. Fleischkonsum/WocheV1 < Fleischkonsum pro Woche V0

b. Fleischkonsum/WocheV1 > Fleischkonsum pro Woche V0

c. Fleischkonsum/WocheV1 = Fleischkonsum pro Woche V0

Tabelle: Ränge Fleischkonsum  $V_1 - V_0$

### Statistik für Test<sup>a</sup>

	Fleischkonsum/WocheV1 - Fleischkonsum pro Woche V0
Z	-3,355 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

Tabelle: Wilcoxon Test Fleischkonsum  $V_1 - V_0$

Asymptotischer Wilcoxon-Test:  $z = -3,355$ ,  $p = 0,001$ ,  $n = 152$ .

Die Nullhypothese  $H_0$  wird verworfen. Die Alternativhypothese  $H_1$  wird angenommen.

Das Testergebnis ist mit  $p = 0,001$  hochsignifikant. Der Fleischkonsum unterscheidet sich zwischen  $V_0$  und  $V_1$ .

Der kritische Wert beträgt für das zweiseitige Signifikanzniveau von  $5\% \pm 1,96$ . Der Z-Wert mit  $-3,355$  ist größer als der kritische Wert von  $\pm 1,96$ . Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Unterschied im Fleischkonsum zu den unterschiedlichen Visitenzeiten vorliegt.

### Iv vrs Po

Gruppe: i.v./p.o.

Zielgröße: quantitativ -> Ferritin

H0:  $\mu_{i.v.} = \mu_{p.o.}$  -> Nullhypothese, der Ferritin-Anstieg unterliegt dem Zufall

H1:  $\mu_{i.v.} \neq \mu_{p.o.}$  -> Forschungshypothese, der Ferritin-Anstieg unterliegt nicht dem Zufall

2 Stichproben, verbunden

⇒ **t-test für verbundene Stichproben**

Voraussetzungen:

1. Diff ~  $N(\mu, \sigma)$

→ Sind die Differenzvariablen normalverteilt?

Ad 1.:

Graphisch:

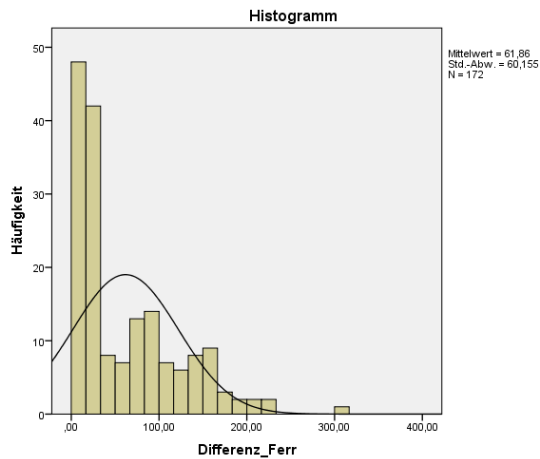


Tabelle: Histogramm Ferritin-Differenz  $V_1-V_0$

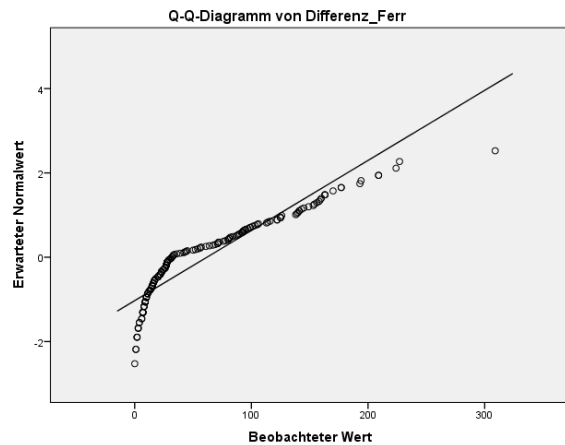


Tabelle: Q-Q-Diagramm Ferritin-Differenz  $V_1-V_0$

### Testverfahren:

#### Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Differenz_Ferr	,208	172	,000	,853	172	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle: Test auf Normalverteilung Ferritin-Differenz  $V_1-V_0$

**Kolmogorov-Smirnov-Test:**  $p=0,000 < \alpha$

Die Nullhypothese  $H_0$  wird verworfen. Die Alternativhypothese  $H_1$  wird angenommen.

Die Differenzvariable des wöchentlichen Fleischkonsums zwischen  $V_1$  und  $V_0$  ist statistisch signifikant und nicht normalverteilt. Die Voraussetzungen für den t-Test sind somit nicht erfüllt.

➔ Nicht-parametrischer Test: **Wilcoxon-Test (Rangsummentest):**

### Wilcoxon-Test

Unter der Annahme, dass die Differenzvariablen symmetrisch verteilt sind.

#### Ränge<sup>a</sup>

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FERR.2 -	Negative Ränge	0 <sup>b</sup>	,00	,00
FERR1_bereinigt	Positive Ränge	86 <sup>c</sup>	43,50	3741,00
	Bindungen	0 <sup>d</sup>		
	Gesamt	86		

a. Gruppe = iv

b.  $FERR.2 < FERR1\_bereinigt$

c.  $FERR.2 > FERR1\_bereinigt$

d.  $FERR.2 = FERR1\_bereinigt$

48Tabelle: Ränge Differenzvariablen Ferritin i.v.

**Ränge<sup>a</sup>**

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FERR.2 - FERR1_bereinigt	Negative Ränge	0 <sup>b</sup>	,00	,00
	Positive Ränge	85 <sup>c</sup>	43,00	3655,00
	Bindungen	1 <sup>d</sup>		
	Gesamt	86		

a. Gruppe = oral

b. FERR.2 < FERR1\_bereinigt

c. FERR.2 > FERR1\_bereinigt

d. FERR.2 = FERR1\_bereinigt

*Tabelle: Ränge Differenzvariablen Ferritin p.o.*

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	FERR.2 - FERR1_berei nigt
Z	-8,055 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppe = iv

b. Wilcoxon-Test

c. Basiert auf negativen Rängen.

*Tabelle: Wilcoxon-Test Ferritin i.v.*

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	FERR.2 - FERR1_berei nigt
Z	-8,009 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppe = oral

b. Wilcoxon-Test

c. Basiert auf negativen Rängen.

*Tabelle: Wilcoxon-Test Ferritin p.o.*

Asymptotischer Wilcoxon-Test: z(i.v.)= -8,055; z(p.o.)= -8,009, p<0,001, n= 86.

Die Nullhypothese H0 wird verworfen. Die Alternativhypothese H1 wird angenommen.

Der kritische Wert beträgt für das zweiseitige Signifikanzniveau von 5% ±1,96. Der Z-Wert mit -8,055 sowie -8,009 ist größer als der kritische Wert von +/-1,96. Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Unterschied im Ferritinwert zu den unterschiedlichen Visitenzeiten vorliegt.

## ANHANG – FRAGEBOGEN

### CRF\_V<sub>0</sub>

<b>EINSCHLUSSKRITERIEN</b>	
<input type="checkbox"/> erfüllt <input type="checkbox"/> erfüllt <input type="checkbox"/> erfüllt <input type="checkbox"/> erfüllt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre und <math>\leq 65</math> Jahre</li> <li>• Eignung laut Gesundheitsbogen bei letzter Blutspende gegeben</li> <li>• Einverständniserklärung unterschrieben</li> <li>• Ferritin <math>\leq 30\mu\text{g/l}</math></li> </ul>
<b>AUSSCHLUSSKRITERIEN</b>	
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt <input type="checkbox"/> nicht erfüllt <input type="checkbox"/> nicht erfüllt <input type="checkbox"/> nicht erfüllt <input type="checkbox"/> nicht erfüllt <input type="checkbox"/> nicht erfüllt <input type="checkbox"/> nicht erfüllt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Infektion</li> <li>• Eingeschränkte Fähigkeit, den Fragebogen auszufüllen</li> <li>• Eingeschränkte Fähigkeit, die Einverständniserklärung zu verstehen</li> <li>• Allergische Reaktion in der Vergangenheit auf Eisenpräparate</li> <li>• Andere, mit Müdigkeit assoziierte Erkrankung oder Medikation</li> <li>• Hypermenorrhoe bei Frauen</li> <li>• Schwangerschaft bei Frauen</li> </ul>
<b>SPENDER/IN</b>	
<b>NAME</b>	
<b>TELEFONNR.</b>	
<b>E-MAIL</b>	

<b>TIMELINE</b>	<b>Screening</b>  Tag 0	<b>Visite 0</b> <b>Einschluss</b> 4-6 Wochen	<b>Visite 1</b>  8-12 Wochen
<b>DATUM</b>			

<b>RANDOMISIERUNG</b>	<input type="checkbox"/> Eisen intravenös <input type="checkbox"/> Eisentabletten
<b>STUDIENMEDIKATION</b>	erhalten am __/__/____

<b>SPENDER/IN</b>	
Geburtsdatum	__/__/____ (dd / mm / yyyy)
Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>
Gewicht	___ kg
Grösse	___ cm
Nikotin	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , ___ Zigaretten/Tag      andere: _____ / _____ Wie lange rauchen Sie schon insgesamt? _____ Jahre
<b>ART DER SPENDE</b>	<input type="checkbox"/> Vollblut <input type="checkbox"/> Apherese (Bitte geben Sie an, was Sie zuletzt gespendet haben.)
<b>Hämoglobin (Spende)</b>	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Erniedrigt (Anämie)

**Blutspende-Anamnese:**

		Ja	Nein
	Haben Sie bereits mehr als einmal Blut gespendet?		
	Wenn ja, wie oft haben Sie Blut gespendet?		
	Plasma.....mal	Blutplättchen.....mal	Vollblut.....mal
		Nein	Ja, bis zu 2 Tage nach der Spende
			Bis eine Woche nach der Spende
			Länger als eine Woche
			Müdigkeit unabhängig von Spende
	Verspüren Sie nach einer Blutspende mehr Müdigkeit als sonst?		

**Blutarmut/Eisenmangel-Anamnese - Therapie**

Wenn Sie die Frage 1 mit nein beantworten, fahren Sie bitte mit Frage 2 fort.

		Ja	Nein
1.	Wurde bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine Blutarmut (Anämie) festgestellt?		
1a.	Wenn ja, haben Sie ein Eisenpräparat eingenommen?		
1b.	Wie lange haben Sie es eingenommen?		
	Hatten Sie eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen?		
		Ja	Nein
1c.	Magendrücken		

1d.	Verstopfung		
1e.	Durchfall		
1f.	Hautausschlag, Juckreiz		
1g.	Andere Beschwerden:		
	-----		
2.	Haben Sie brüchige Fingernägel?		
3.	Leiden Sie an verstärktem Haarausfall?		
4.	Verspüren Sie Kopfschmerzen bei Belastung?		
5.	Haben Sie <u>leicht</u> Luftnot oder Herzklopfen bei Belastung?		
6.	Verspüren Sie Schwindel insbesondere beim Aufstehen?		
7.	Haben Sie eine schmerzhaft oder „glatte“ Zunge?		
8.	Haben Sie unerklärliche Essgelüste z.B. nach Eis, Kalk, Stärke oder Erde?		

### Allgemeine Fragen

		Ja	Nein								
1.	Sind bei Ihnen Allergien bekannt?										
1a.	Wenn ja, welche?										
	-----										
	-----										
	-----										
2.	Hatten Sie in der letzten Zeit einen unerklärlichen Gewichtsverlust?										
2a.	Wenn ja, um wie viele Kilos handelt es sich?		kg								
3.	Leiden Sie wiederholt an Oberbauchschmerzen?	Ja	Nein								
4.	Nehmen Sie dauerhaft Medikamente ein?										
4a.	Wenn ja, welche?										
	-----										
	-----										
		Ja	Nein								
5.	Nehmen Sie zurzeit an einer weiteren Studie teil, die mit der Einnahme von Medikamenten verbunden ist?										
6.	Ernähren Sie sich ausschließlich vegetarisch/vegan?										
7.	Wenn nicht, wie häufig essen Sie Fleisch in der Woche?										
	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">1-2 mal</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;">3-4 mal</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;">5-6 mal</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;">Jeden Tag</td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> </table>	1-2 mal		3-4 mal		5-6 mal		Jeden Tag			
1-2 mal		3-4 mal		5-6 mal		Jeden Tag					
8.	Wenn ja, welche Fleischsorte(n) bevorzugen Sie?										
	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Weißes Fleisch wie Geflügel</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 30%;">Rotes Fleisch wie Rind/Schwein</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 20%;">Ich esse alles</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>	Weißes Fleisch wie Geflügel		Rotes Fleisch wie Rind/Schwein		Ich esse alles					
Weißes Fleisch wie Geflügel		Rotes Fleisch wie Rind/Schwein		Ich esse alles							

### Sport

Falls Sie Frage 1 mit „Nein“ beantworten, fahren Sie bitte mit der nächsten Kategorie (Restless Legs-Syndrom) fort.

		Ja	Nein
1.	Treiben Sie Sport?		
2.	Wenn ja, regelmäßig?		

3.	Wie häufig:				
	Mehrmals pro Woche	1x pro Woche	2-3x pro Monat	1x pro Monat	seltener (zB. Im Urlaub)
4.	Sie betreiben:				
	Gesundheitssport		Freizeitsport		Leistungssport
5.	Welche Sportarten betreiben Sie?				
	-----				
	-----				

### Restless Legs-Syndrom<sup>i</sup>

Wenn Sie Frage 1 mit Nein beantworten, fahren sie bitte mit der nächsten Rubrik mit Fragen zur Lebensqualität fort.

						Ja	Nein	
1.	Haben Sie Missempfindungen in Ihren Beinen, die kombiniert sind mit dem Wunsch, die Beine zu bewegen?							
2.	Treten diese Missempfindungen hauptsächlich oder nur in Ruhe auf und bessern sie sich bei Bewegung?							
3.	Sind diese Beschwerden abends oder nachts stärker als am Morgen?							
4.	Wie häufig treten diese Missempfindungen auf?							
	Seltener als einmal pro Jahr	Mindestens 1x im Jahr aber seltener als 1x im Monat	1x pro Monat	2-4 mal pro Monat	2-3 mal pro Woche	4-5 mal pro Woche	6-7 mal pro Woche	

### Lebensqualität<sup>ii</sup>

Bitte ringeln Sie die Zahl ein, die für die jeweilige Frage zurzeit am besten auf Sie zutrifft.

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig gut	Gut	Sehr gut
1.	Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Zufrieden	Sehr zufrieden
2.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

Bitte ringeln Sie die Zahl ein, die für die jeweilige Frage zurzeit am besten auf Sie zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
3.	Wie sehr werden Sie durch körperliche Beschwerden von notwendigen Tätigkeiten abgehalten?	5	4	3	2	1
4.	Wie dringend brauchen Sie eine medizinische Behandlung, um Ihr tägliches Leben zu bewältigen?	5	4	3	2	1
5.	Wie sehr genießen Sie das Leben?	1	2	3	4	5
6.	Für wie sinnvoll halten Sie Ihr Leben?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
7.	Wie gut können Sie sich konzentrieren?	1	2	3	4	5
8.	Wie sicher fühlen Sie sich in ihrem täglichen Leben?	1	2	3	4	5
9.	Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet?	1	2	3	4	5

3

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
10.	Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?	1	2	3	4	5
11.	Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren?	1	2	3	4	5
12.	Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können?	1	2	3	4	5
13.	Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen?	1	2	3	4	5
14.	Haben Sie ausreichend Möglichkeiten für Freizeitaktivitäten?	1	2	3	4	5

		Sehr wenig	Kaum	Mittelmäßig gut	Gut	Sehr gut
15.	Wie gut können Sie sich fortbewegen?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
16.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?	1	2	3	4	5
17.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?	1	2	3	4	5
18.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit?	1	2	3	4	5
19.	Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst?	1	2	3	4	5

Bitte ringeln Sie die Zahl ein, die für die jeweilige Frage zurzeit am besten auf Sie zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
20.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen?	1	2	3	4	5
21.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?	1	2	3	4	5
22.	Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
23.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen?	1	2	3	4	5
24.	Wie zufrieden sind Sie mit den Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch nehmen zu können?	1	2	3	4	5
25.	Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?	1	2	3	4	5

		Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Immer
26.	Wie oft haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Angst oder Depression?	5	4	3	2	1

### Schlafanamnese<sup>iii</sup>

Bitte ringeln Sie jeweils die Zahl ein, die zurzeit am besten für die jeweilige Frage auf Sie zutrifft.

Wie oft im letzten Monat..	Gar nicht	1-3 Tage	4-7 Tage	8-14 Tage	15-21 Tage	22-31 Tage
1. ..hatten Sie Probleme einzuschlafen?	6	5	4	3	2	1
2. ..sind Sie mehrmals in der Nacht aufgewacht?	6	5	4	3	2	1
3. ..hatten Sie Probleme durchzuschlafen (zu frühes Aufwachen inkludiert)?	6	5	4	3	2	1
4. Sind Sie nach ausreichend langem Schlaf aufgewacht und fühlten sich trotzdem müde und ausgelaugt?	6	5	4	3	2	1

### Fatigue<sup>iv</sup>

Hier finden Sie eine Liste mit Aussagen, die beschreiben, wie sich Menschen manchmal fühlen. Bitte lesen Sie jede Aussage sorgfältig durch und ringeln Sie die Zahl daneben an, die am besten beschreibt, wie **gut diese Aussage für Sie in den letzten 7 Tagen** zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
1.	Ich habe Schwierigkeiten, mich an Dinge zu erinnern	0	1	2	3	4
2.	Ich habe Muskelschmerzen	0	1	2	3	4
3.	Ich bin unausgeglichen	0	1	2	3	4
4.	Ich habe ein Schwächegefühl in den Beinen	0	1	2	3	4

Bitte ringeln Sie die Zahl daneben an, die am besten beschreibt, wie **gut diese Aussage für Sie in den letzten 7 Tagen** zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
--	--	-----------	-----------	-------------	------	---------

5.	Ich bin gutgelaunt	0	1	2	3	4
6.	Mein Kopf fühlt sich schwer an	0	1	2	3	4
7.	Ich fühle mich lebenslustig	0	1	2	3	4
8.	Ich fühle mich nervös	0	1	2	3	4
9.	Ich fühle mich entspannt	0	1	2	3	4
10.	Ich fühle mich ausgelaugt	0	1	2	3	4
11.	Ich bin durcheinander	0	1	2	3	4
12.	Ich bin erschöpft	0	1	2	3	4
13.	Ich fühle mich traurig	0	1	2	3	4
14.	Ich fühle mich müde	0	1	2	3	4
15.	Ich habe Probleme mit der Aufmerksamkeit	0	1	2	3	4
16.	Meine Arme fühlen sich schwach an	0	1	2	3	4
17.	Ich fühle mich schlapp	0	1	2	3	4
18.	Ich fühle mich lustlos	0	1	2	3	4
19.	Mir tut alles weh	0	1	2	3	4
20.	Ich kann mich nicht konzentrieren	0	1	2	3	4
21.	Ich fühle mich deprimiert	0	1	2	3	4
22.	Ich fühle mich frisch	0	1	2	3	4
23.	Ich fühle mich angespannt	0	1	2	3	4
24.	Ich fühle mich schwungvoll	0	1	2	3	4
25.	Ich mache mehr Fehler als üblich	0	1	2	3	4
26.	Mein Körper fühlt sich schwer an	0	1	2	3	4
27.	Ich neige zum Vergessen	0	1	2	3	4
28.	Ich bin müde	0	1	2	3	4
29.	Ich bin ruhig	0	1	2	3	4
30.	Ich fühle mich gestresst	0	1	2	3	4

# CRF\_V1

<b>Datum:</b>		
<b>SPENDER/IN</b>		
<b>NAME</b>		
Geburtsdatum	__/__/____ (dd / mm / yyyy)	
Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>	
<b>ART DER SPENDE</b>	<input type="checkbox"/> Vollblut <input type="checkbox"/> Apherese (Bitte geben Sie an, was Sie zuletzt gespendet haben.)	
<b>RANDOMISIERUNG</b>	<input type="checkbox"/> Eisen intravenös <input type="checkbox"/> Eisentabletten	
<b>STUDIENMEDIKATION</b>	erhalten am __/__/____	

SPENDER/IN			
Gewicht	___ kg		
Grösse	___ cm		
Nikotin	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , ___ Zigaretten/Tag andere: _____ / _____ Wie lange rauchen Sie schon insgesamt? _____ Jahre Ich habe mit dem Rauchen aufgehört: (wann?) _____ Wie lange haben Sie insgesamt geraucht? _____ Jahre		
		Ja	Nein
<b>BLUTSPENDE</b>	Haben Sie seit der ersten Visite bei uns Blut gespendet?		
	Wenn ja, um welche Art der Spende(n) hat es sich gehandelt? <input type="checkbox"/> Vollblut ___ mal <input type="checkbox"/> Apherese ___ mal		

### Anämie/Eisenmangel-Therapie

Diese Fragen beziehen sich auf die Studienmedikation. Wenn Sie **Eisentabletten** eingenommen haben, beantworten Sie bitte den **Block 1** zur Eisentherapie, wenn Sie eine **Eiseninfusion** erhalten haben, beantworten Sie bitte den **Block 2** zur Eisentherapie.

Beantworten Sie bitte in beiden Fällen die weiteren Fragen im **Block 3**.

**Block 1 ist nur von Spendern/-innen auszufüllen, die eine Eisentherapie in Form von Tabletten erhalten haben.**

Block 1			
		Ja	Nein
1.	Haben Sie die Eisentabletten generell gut vertragen?		
2.	Haben Sie die Tabletten, wie vorgeschrieben, eingenommen (tgl. 1-2 x100mg vor dem Frühstück)?		
2a.	Wenn nein, wie haben Sie sie eingenommen?		
	Anfangs wie vorgeschrieben, dann habe ich die Einnahme aber abgebrochen.		
	Habe die Tabletten nur jeden zweiten Tag eingenommen.		
	Habe die Einnahme öfters vergessen.		
	Anderes: ----- -----		
2b.	Wenn Sie die Einnahme umgestellt oder abgebrochen haben, warum geschah dies? ----- ----- -----		
2c.	Wie viele Tabletten haben Sie insgesamt eingenommen (im Idealfall 100)?	Tabletten	
		Ja	Nein
3.	Traten im Rahmen der Tabletteneinnahme Nebenwirkungen auf?		
3a.	Wenn ja, welche?	Völlegefühl	

		Kolikartige Bauchschmerzen		
		Übelkeit		
		Erbrechen		
		Durchfall		
		Blähungen		
		Verstopfung		
		Unwohlsein		
		Andere:	<hr/> <hr/>	
4.	Würden Sie anderen Blutspendern eine Eisentherapie in Tablettenform empfehlen oder würden Sie im gegebenen Fall diese wieder selbst durchführen?			
4a.	Warum?			
	<hr/> <hr/>			
5.	Möchten Sie noch andere Anmerkungen machen?			
	<hr/> <hr/>			

**Block 2 ist nur von Spender/-innen auszufüllen, die eine Eiseninfusion erhalten haben.**

		Block 2	
		Ja	Nein
1.	Haben Sie die Eiseninfusion generell gut vertragen?		
2.	Gab es Nebenwirkungen, und wenn ja, welche?		
	Länger andauernde Schmerzen an der Einstichstelle		
	Bluterguss an der Einstichstelle		
	Entzündung/Verfärbungen an der Einstichstelle		
	Hitzegefühl		
	Kopfschmerzen		
	Schwindel		
	Übelkeit		
	Bauchschmerzen		
	Verstopfung		
	Durchfall		
	Hautausschlag/Juckreiz		
		Ja	Nein
	Veränderung der Geschmacksempfindungen		
	Blähungen		
	Erbrechen		
	Muskel-, Gelenks- und/oder Rückenschmerzen		
	Fieber		

	Schüttelfrost		
	Unwohlsein		
	Müdigkeit		
	Schmerzen im Brustkorb		
	Wasseransammlung in den Extremitäten		
	Luftnot		
	Andere:	<hr/> <hr/>	
2a.	Mussten Sie sich wegen der Nebenwirkungen in ärztliche Behandlung begeben?		
2b.	War eine medikamentöse Therapie der Nebenwirkungen notwendig? Wenn ja, welche?		
	<hr/> <hr/> <hr/>		
2c.	Wenn Nebenwirkungen auftraten, wie lange dauerten sie an? Bitte führen Sie die Nebenwirkung an und die Dauer derselben:		
	<hr/> <hr/> <hr/>		
3.	Würden Sie anderen Blutspendern eine Eiseninfusion empfehlen, oder würden Sie diese im gegebenen Fall bei sich wieder durchführen lassen?		
3a.	Warum?	<hr/> <hr/> <hr/>	
4.	Möchten Sie noch andere Anmerkungen machen?		
	<hr/> <hr/> <hr/>		

**Allgemeine Fragen**

		Ja	Nein
1.	Sind Sie seit der ersten Visite bei uns erkrankt?		
1a.	Wenn ja, woran?		
	----- -----		
2.	Haben Sie seit der ersten Visite bei uns neue Medikamente eingenommen?		
2a.	Wenn ja, aus welchem Grund?		
	----- -----		
2b.	Wenn ja, welche und für wie lange?		
	----- -----		
3.	Hat sich seit der ersten Visite etwas an Ihren Ernährungsgewohnheiten geändert?		
3a.	Wenn ja, was hat sich geändert?		
	----- -----		
4.	Wie häufig essen Sie Fleisch in der Woche?		
	Ich esse kein Fleisch	1-2 mal	3-4 mal
		5-6 mal	Jeden Tag
5.	Wenn ja, welche Fleischsorte(n) bevorzugen Sie?		
	Weißes Fleisch wie Geflügel	Rotes Fleisch wie Rind/Schwein	Ich esse alles

**Sport**

Falls Sie Frage 1 mit „Nein“ beantworten, fahren Sie bitte mit der nächsten Kategorie (Symptome von Eisenmangel) fort

		Ja	Nein
1.	Treiben Sie Sport?		
2.	Wenn ja, regelmäßig?		
3.	Wie häufig:		
	Mehrmals pro Woche	1x pro Woche	2-3x pro Monat
		1x pro Monat	seltener (zB. Im Urlaub)
4.	Sie betreiben:		
	Gesundheitssport	Freizeitsport	Leistungssport
5.	Welche Sportarten betreiben Sie?		
	----- -----		

**Symptome von Eisenmangel/Blutarmut**

		Ja	Nein
1.	Leiden Sie an brüchigen Fingernägeln?		

1a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
2.	Leiden Sie an verstärktem Haarausfall?		
2a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
3.	Verspüren Sie Kopfschmerzen bei Belastung?		
3a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
4.	Haben Sie leicht Luftnot oder Herzklopfen bei Belastung?		
4a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
5.	Verspüren Sie Schwindel insbesondere beim Aufstehen?		
5a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
6.	Haben Sie eine schmerzhafte oder „glatte“ Zunge?		
6a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		
7.	Haben Sie unerklärliche Essgelüste z.B. nach Eis, Kalk, Stärke oder Erde?		
7a.	Haben Sie eine Verbesserung im Vergleich zum Zeitraum vor der Eisentherapie bemerkt?		

### Restless Legs-Syndrom<sup>v</sup>

Wenn Sie Frage 1 mit Nein beantworten, fahren sie bitte mit der nächsten Rubrik mit Fragen zur Lebensqualität fort.

		Ja	Nein				
1.	Haben Sie Missempfindungen in Ihren Beinen, die kombiniert sind mit dem Wunsch, die Beine zu bewegen?						
2.	Treten diese Missempfindungen hauptsächlich oder nur in Ruhe auf und bessern sie sich bei Bewegung?						
3.	Sind diese Beschwerden abends oder nachts stärker als am Morgen?						
4.	Wie häufig treten diese Missempfindungen auf?						
	Seltener als einmal pro Jahr	Mindestens 1x im Jahr aber seltener als 1x im Monat	1x pro Monat	2-4 mal pro Monat	2-3 mal pro Woche	4-5 mal pro Woche	6-7 mal pro Woche

### Lebensqualität<sup>vi</sup>

Bitte ringeln Sie die Zahl ein, die für die jeweilige Frage zurzeit am besten auf Sie zutrifft.

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig gut	Gut	Sehr gut
1.	Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Zufrieden	Sehr zufrieden
2.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

Bitte ringeln Sie die Zahl ein, die für die jeweilige Frage zurzeit am besten auf Sie zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
3.	Wie sehr werden Sie durch körperliche Beschwerden von notwendigen Tätigkeiten abgehalten?	5	4	3	2	1
4.	Wie dringend brauchen Sie eine medizinische Behandlung, um Ihr tägliches Leben zu bewältigen?	5	4	3	2	1

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
5.	Wie sehr genießen Sie das Leben?	1	2	3	4	5
6.	Für wie sinnvoll halten Sie Ihr Leben?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
7.	Wie gut können Sie sich konzentrieren?	1	2	3	4	5
8.	Wie sicher fühlen Sie sich in ihrem täglichen Leben?	1	2	3	4	5
9.	Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
10.	Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?	1	2	3	4	5
11.	Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren?	1	2	3	4	5
12.	Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können?	1	2	3	4	5
13.	Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen?	1	2	3	4	5
14.	Haben Sie ausreichend Möglichkeiten für Freizeitaktivitäten?	1	2	3	4	5

		Sehr wenig	Kaum	Mittelmäßig gut	Gut	Sehr gut
15.	Wie gut können Sie sich fortbewegen?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
16.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?	1	2	3	4	5
17.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?	1	2	3	4	5
18.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit?	1	2	3	4	5
19.	Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
20.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen?	1	2	3	4	5
21.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?	1	2	3	4	5
22.	Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde?	1	2	3	4	5

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Größtenteils	Völlig
23.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen?	1	2	3	4	5

24.	Wie zufrieden sind Sie mit den Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch nehmen zu können?	1	2	3	4	5
25.	Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?	1	2	3	4	5

		Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Immer
26.	Wie oft haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Angst oder Depression?	5	4	3	2	1

### Schlafanamnese<sup>vii</sup>

Bitte ringeln Sie jeweils die Zahl ein, die zurzeit am besten für die jeweilige Frage auf Sie zutrifft.

Wie oft im letzten Monat..		Gar nicht	1-3 Tage	4-7 Tage	8-14 Tage	15-21 Tage	22-31 Tage
1.	..hatten Sie Probleme einzuschlafen?	6	5	4	3	2	1
2.	..sind Sie mehrmals in der Nacht aufgewacht?	6	5	4	3	2	1
3.	..hatten Sie Probleme durchzuschlafen (zu frühes Aufwachen inkludiert)?	6	5	4	3	2	1
4.	Sind Sie nach ausreichend langem Schlaf aufgewacht und fühlten sich trotzdem müde und ausgelaugt?	6	5	4	3	2	1

### Fatigue<sup>viii</sup>

Hier finden Sie eine Liste mit Aussagen, die beschreiben, wie sich Menschen manchmal fühlen. Bitte lesen Sie jede Aussage sorgfältig durch und ringeln Sie die Zahl daneben an, die am besten beschreibt, wie **gut diese Aussage für Sie in den letzten 7 Tagen** zutrifft.

		Gar nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Sehr	Äußerst
1.	Ich habe Schwierigkeiten, mich an Dinge zu erinnern	0	1	2	3	4
2.	Ich habe Muskelschmerzen	0	1	2	3	4
3.	Ich bin unausgeglichen	0	1	2	3	4
4.	Ich habe ein Schwächegefühl in den Beinen	0	1	2	3	4
5.	Ich bin gutgelaunt	0	1	2	3	4
6.	Mein Kopf fühlt sich schwer an	0	1	2	3	4
7.	Ich fühle mich lebenslustig	0	1	2	3	4
8.	Ich fühle mich nervös	0	1	2	3	4
9.	Ich fühle mich entspannt	0	1	2	3	4
10.	Ich fühle mich vollgestopft	0	1	2	3	4
11.	Ich bin durcheinander	0	1	2	3	4
12.	Ich bin erschöpft	0	1	2	3	4
13.	Ich fühle mich traurig	0	1	2	3	4
14.	Ich fühle mich müde	0	1	2	3	4
15.	Ich habe Probleme mit der Aufmerksamkeit	0	1	2	3	4

16.	Meine Arme fühlen sich schwach an	0	1	2	3	4
17.	Ich fühle mich schlapp	0	1	2	3	4
18.	Ich fühle mich lustlos	0	1	2	3	4
19.	Mir tut alles weh	0	1	2	3	4
20.	Ich kann mich nicht konzentrieren	0	1	2	3	4
21.	Ich fühle mich deprimiert	0	1	2	3	4
22.	Ich fühle mich frisch	0	1	2	3	4
23.	Ich fühle mich angespannt	0	1	2	3	4
24.	Ich fühle mich schwungvoll	0	1	2	3	4
25.	Ich mache mehr Fehler als üblich	0	1	2	3	4
26.	Mein Körper fühlt sich schwer an	0	1	2	3	4
27.	Ich neige zum Vergessen	0	1	2	3	4
28.	Ich bin müde	0	1	2	3	4
29.	Ich bin ruhig	0	1	2	3	4
30.	Ich fühle mich gestresst	0	1	2	3	4

---

<sup>i</sup> RLS-Kriterien (Allen RP, Sleep Medicine 2003)

<sup>ii</sup> WHOQOL\_BREF für Lebensqualität (World Health Organisation)

<sup>iii</sup> Jenkins Fragebogen zum Schlaf (JSQ) (Jenkins CD, JClinEpidemiol 1988)

<sup>iv</sup> The Multidimensional Fatigue Symptom Inventory - Short Form (MFSI-SF)

<sup>v</sup> RLS-Kriterien (Allen RP, Sleep Medicine 2003)

<sup>vi</sup> WHOQOL\_BREF für Lebensqualität (World Health Organisation)

<sup>vii</sup> Jenkins Fragebogen zum Schlaf (JSQ) (Jenkins CD, JClinEpidemiol 1988)

<sup>viii</sup> The Multidimensional Fatigue Symptom Inventory - Short Form (MFSI-SF)