

**Diplomarbeit**

**Eisenmangel bei pädiatrischer chronisch entzündlicher  
Darmerkrankung: Aktuelle Literatur und Planung einer  
Klinischen Studie zur Evaluierung neuer Medikamente**

eingereicht von

**Felix Sabernik**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

**klinische Abteilung für Allgemeinpädiatrie**

unter der Anleitung von

**Priv.Doz. Dr.med. univ. Jörg Jahnel**

Graz, 2.12.2017

*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 2.12.2017*

*Felix Sabernik eh*

## Danksagungen

Als erstes möchte ich meinem Betreuer Priv.Do. Dr.med. univ. Jörg Jahnel für seine Idee zur Erstellung meiner Diplomarbeit danken. Er hat es mir ermöglicht, ein interessantes Thema zu finden und die Diplomarbeit auszuarbeiten. Erwähnenswert ist sein Engagement stets einen Neuheitswert zu finden sowie die Zeit und Geduld, mit der er sich meiner und parallel laufender Arbeiten widmete. Er war stets hilfsbereit, motivierte mich und seine Tipps ermöglichten eine unkomplizierte und koordinierte Zusammenarbeit.

Ich möchte mich bei meinen Eltern bedanken, die mich hinsichtlich meines Studiums und dem neuen Lebensabschnitt in Graz emotional und auch finanziell unterstützten und mir meine Ausbildung ermöglichten. Ohne sie wäre mein Werdegang nicht möglich gewesen. Ich bin ihnen unendlich dankbar.

Ein großes Dankeschön gebührt meiner älteren Schwester Stefanie, die auch Medizin in Graz studiert hat. Sie inspirierte mich zur Wahl des Studiums und hatte immer ein Ohr für offene Fragen. Sie war schon immer ein großes Vorbild für mich und ich bin froh in ihre Fußstapfen treten zu können. Ich bin dankbar eine solch gutmütige und liebe Schwester zu haben.

Des Weiteren möchte ich meinen Großeltern danken, die mir vor jeder Prüfung die Kraft gaben nie aufzugeben und positiv in die Zukunft zu blicken. Sie waren mir im gesamten Verlauf des Studiums eine große Hilfe und unterstützten mich von Tag zu Tag.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sind Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die einen Eisenmangel zur Folge haben können. Bisher war die orale Eisensubstitution auf Grund von unterschiedlichen Nebenwirkungen, suboptimaler Wirksamkeit und genauer Einnahmevervorschriften der Eisenpräparate erschwert. Vorteile neuer Präparate sind bessere Verträglichkeit und vereinfachte Applikation. Erfahrungen über diese Präparate bei pädiatrischer CED sind gering. Die Ziele dieser Arbeit sind, aktuelle Möglichkeiten der oralen Eisensubstitution darzustellen und ein Studienprotokoll für eine klinische Studie zum Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit etablierter mit neuen Eisensubstitutions-Präparaten in der Pädiatrie zu entwerfen.

**Methoden:** Im ersten Teil erfolgt eine Literaturrecherche über den Zusammenhang zwischen CED und Eisenmangel sowie einem Vergleich der Vor- und Nachteile der bisherigen oralen Eisensubstitutions-Präparate bei CED im Kindes- und Jugendalter. Im zweiten Teil wird ein realitätsbezogenes und zielgerichtetes Studiendesign entworfen, in dem ein etabliertes mit einem neuen oralen Eisenpräparat verglichen wird.

**Ergebnisse:** Im ersten Teil der Literaturrecherche zeigt sich die Evidenz für die Eisensubstitution bei CED. Im zweiten Teil kristallisiert sich ein Studiendesign im Sinne einer offenen randomisierten kontrollierten Kohortenstudie heraus, um die Akzeptanz zweier unterschiedlicher oraler Eisenpräparate zu vergleichen.

**Konklusion:** Bisher ist die Therapie des Eisenmangels mittels oraler Eisenpräparate unzufriedenstellend und bedarf einer Modernisierung. Neue Präparate versprechen eine bessere Akzeptanz und gewährleisten eine sichere Therapie. Um dies herauszufinden, müssen klinische Studien zu diesen Präparaten bei der Indikation pädiatrische CED erfolgen, wofür wir ein Studienbeispiel zeigen.

## **Abstract**

**Background:** Inflammatory bowel disease (IBD) represents a group of intestinal disorders that is often associated with iron deficiency and should be treated with oral iron therapy. Oral iron supplements have a tendency to cause constipation, diarrhea or abdominal discomfort and therefore the treatment with oral iron can be difficult. New oral iron supplements should be better tolerated and enhance the oral iron therapy. The purpose of this paper is to present current opportunities for iron replacement therapy and to design a study protocol for a clinical study to compare the efficacy and tolerability of established with new oral iron supplements in pediatrics.

**Methods:** In addition to a comprehensive literature review of the relationship between IBD and iron deficiency and a comparison of the advantages and disadvantages of the previous oral iron supplements, a realistic and targeted study design was elaborated in which a conventional with a new oral iron supplement was compared.

**Results:** In the first part of the literature review the evidence for iron replacement in IBD was shown. In the second part, a study design in terms of an open randomized controlled cohort study was created to compare the acceptance of two different oral iron supplements.

**Conclusion:** To date, none of the standardly offered oral iron supplements are sufficiently accepted by pediatric patients. The iron replacement therapy requires a modernization. New oral iron preparations promise better acceptance and ensure a safe therapy. In order to find this out, clinical trials must be conducted on these products. We show an example of such a possible study design.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Abbildungsverzeichnis .....	vii
Tabellenverzeichnis .....	viii
Abkürzungen und Glossar .....	ix
1 Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 CED.....	2
1.3 Formen von Anämien .....	6
1.3.1 Eisenmangelanämie .....	6
1.3.2 Anämie bei chronischer Entzündung; Infektanämie .....	7
1.4 Eisenmangel bei CED .....	8
1.4.1 Definition Eisenmangel .....	10
1.4.2 Physiologischer Eisenstoffwechsel .....	10
1.4.3 Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels bei CED .....	15
1.4.4 Ursachen des Eisenmangels .....	17
1.4.5 Diagnostik des Eisenmangels .....	18
1.4.6 Symptome .....	22
1.4.7 Therapie des Eisenmangels.....	23
2 Methoden .....	36
2.1 Literaturrecherche .....	36
2.2 Ideen zu einer klinischen Studie .....	36
3 Ergebnisse: Theoretischer Plan der klinischen Studie .....	38
3.1 Rekrutierung und Zeitplan .....	38
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	39
3.3 Studiendesign .....	39
3.4 Zielparameter .....	40
3.5 Hypothese .....	40

3.6	Medizinisches Screening .....	40
3.6.1	Klinische Anamnese und Untersuchung .....	40
3.6.2	Laborparameter .....	41
3.7	Prüfmedikation.....	41
3.7.1	Gruppe 1 – Aktiferrin® .....	41
3.7.2	Gruppe 2 – OLEOvital® EISEN FORTE .....	41
3.8	Studienablauf.....	42
3.9	Unerwünschte Ereignisse .....	44
3.10	Weitere Überlegungen .....	45
3.11	Ende der Studie (Vorzeitiger Abbruch).....	46
4	Diskussion.....	47
5	Literaturverzeichnis .....	52
	Anhang – Projektplan .....	61

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorherrschende Ursachen der Anämie bei CED (36) .....	8
Abbildung 2: Graphische Verteilung der Häufigkeit des Eisenmangels bei CED-PatientInnen bezogen auf das Alter (41) .....	9
Abbildung 3: Eisenverteilung im Körper (48) .....	11
Abbildung 4: Mechanismus der Eisenabsorption (51).....	13
Abbildung 5: Eisen-Recycling in Makrophagen (48) .....	13
Abbildung 6: Hepcidin-Regulation der FPN-Proteinexpression während Änderungen der systemischen Eisenspiegel (59).....	15
Abbildung 7: Masterprotein der Eisenhomöostase: Hepcidin (47) .....	16
Abbildung 8: Algorithmus für die Behandlung von Eisenmangelanämie bei PatientInnen mit CED und anderen GI-Erkrankungen (10).....	24
Abbildung 9: Studienablauf.....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnostische Unterschiede zwischen UC und CD (1; 20).....	3
Tabelle 2: Pediatric Crohn's Disease Activity Index (21) .....	5
Tabelle 3: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (22).....	6
Tabelle 4: Ursachen des Eisenmangels (10; 67) .....	18
Tabelle 5: Differentialdiagnose der Eisenmangelanämie und Infektanämie (10).....	20
Tabelle 6: Laborbefunde von Anämien bei PatientInnen mit CED (76).....	21
Tabelle 7: Zugelassene orale Eisenpräparate nach Austria Codex 2017, *Nahrungsergänzungsmittel (nicht Austria Codex) .....	27
Tabelle 8: Zugelassene intravenöse Eisenpräparate nach Austria Codex 2017.....	30
Tabelle 9: Schema für den geschätzten Bedarf an Gesamteisen (67) .....	31
Tabelle 10: Orales vs intravenöses Eisen (67) .....	32
Tabelle 11: Häufigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Eisensubstitution (102) .....	33
Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien.....	39
Tabelle 13: Ablauf der einzelnen Visiten.....	44

## Abkürzungen und Glossar

ACD	Anemia of chronic disease
AE	Adverse Event
ALAS	Aminolävulinatsynthase
AR	Adverse Reaction
bzw.	Beziehungsweise
CD	Crohn's disease
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung(en)
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
DMT1	Divalent metal transporter 1
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agent
EPO	Erythropoetin
Fe	Eisen
fl	Femtoliter
FPN	Ferroportin
g	Gramm
GI	Gastrointestinal
HO-1	Hämoxygenase-1
HB	Hämoglobin
HFE	Hereditäre-Hämochromatose-Protein
IBD	Inflammatory bowel disease
IC	Indeterminate colitis
IDA	Iron deficiency anemia
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IL	Interleukin
inkl.	Inklusive
IRE	Iron-regulatory element
IRP	Iron-regulatory protein
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
l	Liter
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin

MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mRNA	Messenger-RNA
NaCl	Natriumchlorid
nmol	Nanomol
ng	Nanogramm
NSARs	Nichtsteroidale Antirheumatika
pg	Pikogramm
p.o.	Per os
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
Ret-Hb	Retikulozytenhämoglobin
RHS	Retikulohistiozytäres System
TfR	Transferrin-Rezeptor
TfR-F	Transferrin-Rezeptor-Ferritin-Index
TfS	Transferrinsättigung
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
SAE	Serious Adverse Event
SAR	Serious Adverse Reaction
sTfR	Soluble transferrin receptor
sTfR-F	Soluble transferrin receptor-ferritin index
UAR	Unexpected Adverse Reactions
UC	Ulcerative colitis
WHO	World Health Organisation
z.B.	Zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sind mit einer geschätzten Inzidenz von 6-12/100000 pro Jahr selten auftretende Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (1; 2). Die Ursache und auslösenden Faktoren sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Die Symptomatik kann sich sehr unterschiedlich äußern, denn neben den abdominellen Hauptbeschwerden wie Durchfall, Bauchschmerzen und Blähungen (3; 4) sowie einer chronischen Mangelernährung (5; 6) tritt auch variabel bei 6-74% aller PatientInnen mit diagnostizierter CED ein anämisches Blutbild auf (7-9). Dieses Krankheitsbild wird oft nicht bemerkt, da es sich schleichend entwickeln kann und die Symptome unspezifisch auftreten können. Die Diagnose eines Eisenmangels ist oft schwierig, da ein Defizit an Eisen oft lange Zeit unbemerkt bleibt und erst bei Auftreten der Symptome diagnostiziert wird (10). Darüber hinaus ist, insbesondere bei CED-PatientInnen, neben einer Eisenmangelanämie häufig eine chronische Entzündungsanämie (Syn. Infektanämie; anemia of chronic disease) koexistent. Letztere kann die Parameter des Eisenstoffwechsels beeinflussen und das Auffinden eines Eisenmangels erschweren (11). Besteht ein Eisenmangel schon über einen längeren Zeitraum, kann dies zu vermehrten Komplikationen zusätzlich zu der eigentlich Symptomatik der CED führen. Die Behandlung der Anämie ist unerlässlich, da diese unbehandelt zum Tode führen kann (12; 13).

Die Idee dieser Arbeit ist es, die Möglichkeit der Verbesserung der Eisensubstitutionstherapie bei Kindern mit CED zu evaluieren. Neben der Literaturrecherche und dem Zusammenhang zwischen Eisenmangel und CED handelt diese Arbeit von der Planung zur Durchführung einer klinischen Studie und vergleicht neue mit bisher eingesetzten oralen Eisenpräparaten. Als direkte Folge könnte damit die orale Eisensubstitutionstherapie bei pädiatrischen CED-PatientInnen vereinfacht und insgesamt die Compliance verbessert werden.

## 1.2 CED

Die CED, einschließlich Morbus Crohn (CD) und Colitis ulcerosa (UC), repräsentiert ein Spektrum chronischer Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts unbekannter Ätiologie. Die entzündlichen Prozesse können nicht nur einzelne Darmabschnitte, sondern auch den gesamten Verdauungstrakt betreffen (14; 15). Die Inzidenz sowohl von Morbus Crohn als auch von Colitis ulcerosa beträgt jeweils etwa 6/100000/Jahr und nimmt für beide Erkrankungen weltweit zu (2; 16). Die Prävalenz von pädiatrischer CED liegt laut einer schwedischen Studie bei 75/100000 (CD: 29/100000; UC: 30/100000; unbestimmte Kolitis (IC): 16/100000). CED treten vermehrt bei älteren Kindern auf als bei jüngeren (17). Die Ursache der CED ist bisher ungeklärt. Es gibt mehrere Risikofaktoren, die neben der genetischen Disposition für die Entstehung einer CED verantwortlich sein können.

Die Diagnostik und Unterscheidung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ist oft nicht eindeutig und kann eine genaue Diagnosestellung erschweren. Beide Erkrankungen zeigen charakteristische, aber auch unspezifische pathologische Merkmale, die sich teilweise überlappen und zu einer Diagnose von „unbestimmter Kolitis“ (IC) führen können. Zur Grundlage der Diagnosesicherung einer CED zählen die Histologie von Schleimhautbiopsien, radiologische Bildgebungen und das Vorhandensein charakteristischer klinischer Symptome. Darüber hinaus können einige Fälle von Colitis ulcerosa ungewöhnliche Morbus Crohn-ähnliche Merkmale zeigen. Dazu zählen diskontinuierliche oder fleckige Erkrankungen, Ileumentzündungen, extrakolonische Entzündungen, granulomatöse Entzündungen in Reaktion auf gebrochene Krypten, aphtöse Geschwüre oder transmurale Entzündungen. Auch andere Formen der Kolitis, beispielsweise die mikroskopische Kolitis und Divertikulitis, können gelegentlich CED-ähnliche Veränderungen zeigen (18; 19).

Die relevanten klinischen und morphologischen pathologischen Merkmale zur Unterscheidung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind in der nachstehenden Übersicht ausführlich aufgelistet:

	<b>UC</b> (Colitis ulcerosa)	<b>CD</b> (Morbus Crohn)
Lokalisation	Kolon	Gesamter Verdauungstrakt
Rektumbeteiligung	immer	20%
Ileumbeteiligung	selten	bis zu 80%
Ausbreitung	von distal (Rektum) nach proximal	von proximal (terminales Ileum) nach distal, Entzündete Abschnitte wechseln mit gesunden Darmabschnitten ab
Tiefe der Entzündung	Auf die Schleimhaut beschränkt	Transmural
Symptome	Blutig-schleimige Durchfälle	Bauchschmerzen, Durchfälle meist ohne Blut, häufig tastbare Resistenz im Unterbauch
Extraintestinale Symptome	ca 35%: Veränderungen an der Haut, Entzündungen der Augen oder Gelenke, Lebererkrankungen	ca 35-50%:
Typische Komplikationen	Toxisches Megakolon, massive Blutungen	Fisteln, Fissuren, Abszesse, Stenosen, Konglomerattumor
Röntgen	Zähnelung, Pseudopolyposis, Haustrenschwund	Fissuren, Pflastersteinrelief, segmentale kurze Darmstenosen
Endoskopie	Diffuse Rötung, Kontaktblutung, kontinuierlicher Befall mit nach distal zunehmender Aktivität, unscharf begrenzte Ulzerationen, Pseudopolypen	Aphtoide Läsionen, segmentaler Befall, Fissuren, Stenosen, landkartenartige tiefe Ulzerationen, Pflastersteinrelief
Histologie	Mukosa, Submukosa: Kryptenabszesse, Becherzellverlust, im Spätstadium: Schleimhautatrophie und Epitheldysplasien	Gesamte Darmwand + mesenteriale Lymphknoten: Epitheloidzellgranulome (40%), im Spätstadium: Fibrose

**Tabelle 1: Differentialdiagnostische Unterschiede zwischen UC und CD (1; 20)**

Mittels Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) kann die Aktivität bei pädiatrischen PatientInnen mit Morbus Crohn beurteilt werden.

KATEGORIE		PUNKTE
<b>Bauchschmerzen</b>	keine	0
	leicht - kurz andauernd, keine Einschränkungen im Alltag	5
	mäßig bis stark - täglich andauernd, auch nachts, deutliche Alltagseinschränkungen	10
<b>Stuhlgang</b>	0-1 wässrige Stühle, kein Blut	0
	2 geformte Stühle mit wenig Blut oder 2-5 wässrige Stühle	5
	deutliche Blutbeimengung oder ≥ 6 wässrige Stühle oder nächtlicher Durchfall	10
<b>Befinden</b>	Wohlbefinden, keine Einschränkungen im Alltag	0
	gelegentliche Alltagseinschränkungen	5
	Missbefinden, deutliche Alltagseinschränkungen	10
<b>Hämatokrit (%)</b>	<10J: >33 11-14♂: >35 15-19♂: >37 11-19♀: >34	0
	28-32 30-34 32-36 29-33	2;5
	<28 <30 <32 <29	5
<b>BSG (mm/1. Std)</b>	<20	0
	20-50	2;5
	>50	5
<b>Albumin (g/l)</b>	>3.5	0
	3.1-3.4	5
	<3.0	10
<b>Gewicht</b>	Gewichtszunahme oder freiwillige -stabilität, -abnahme	0
	Unfreiwillige Gewichtsstagnation, Gewichtsverlust 1-9%	5
	Gewichtsverlust ≥10%	10
<b>Größe</b> bei Erstdiagnose  oder  im Follow-Up	<1 Hauptperzentile gekreuzt	0
	>1 aber <2 Hauptperzentilen gekreuzt	5
	≥2 Hauptperzentilen gekreuzt	10
	Wachstumsgeschwindigkeit ≥ -1 SDS	0
	Wachstumsgeschwindigkeit < -1 SDS aber > -2 SDS	5
	Wachstumsgeschwindigkeit ≤ -2 SDS	10
<b>Abdomen</b>	keine Schmerzen, keine Resistenz	0
	Schmerzen oder Resistenz ohne Schmerzen	5

	Schmerzen, Abwehrspannung, pathologische Resistenz	10	
<b>Perirektale Manifestation</b>	keine, asymptomatisch	0	
	1-2 indolente Fisteln, spärlicher Ausfluss, kein Schmerz	5	
	aktive Fistel, Ausfluss, Schmerzen oder Abszess	10	
<b>Extraintestinale Manifestation</b>	Fieber $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ für 3 Tage innerhalb der letzten Woche, Arthritis, Uveitis, E. nodosum, P. gangraenosum	nein eine zwei oder mehr	0 5 10
	<b>SUMME des PCDAI</b>		

keine Aktivität: 0-10; milde Aktivität: 11-30; mäßige bis schwere Aktivität:  $\geq 31$

**Tabelle 2: Pediatric Crohn's Disease Activity Index (21)**

Der Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) dient der Beurteilung der Krankheitsaktivität bei pädiatrischer Colitis ulcerosa.

KATEGORIE	PUNKTE
<b>1. Bauchschmerzen</b>	
Kein Schmerz	0
Schmerz kann ignoriert werden	5
Schmerz kann nicht ignoriert werden	10
<b>2. Rektale Blutung</b>	
Keine	0
Geringe Menge, in weniger als 50% der Stühle	10
Geringe Menge, in fast allen Stuhlgängen	20
Große Mengen Blut (>50% des Stuhlgehalts)	30
<b>3. Stuhlkonsistenz der meisten Stuhlgänge</b>	
geformt	0
wechselnd, teilweise geformt	5
komplett ungeformt	10
<b>4. Stuhlgänge in den letzten 24 Stunden</b>	
0-2	0
3-5	5

6-8	10
>8	15
<b>5. Nächtlicher Stuhlgang (oder jedes Ereignis, das zum Erwachen führt)</b>	
Nein	0
Ja	10
<b>6. Aktivitätslevel</b>	
Keine Einschränkungen der Alltagsaktivität	0
Gelegentliche Einschränkungen, Schulbesuch noch möglich	5
Deutliche Einschränkungen, kein Schulbesuch	10
SUMME des PUCAI (0-85)	

Remission: 0-10; milde Aktivität: 11-30; mäßige Aktivität: 31-65; schwere Aktivität: >65

**Tabelle 3: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (22)**

Neben den Hauptsymptomen des GI treten häufig auch extraintestinale Komplikationen auf u.a. eine Anämie (23). Viele PatientInnen leiden zusätzlich auch an Depressionen, Angstzuständen und Schlafstörungen - insbesondere bei Jugendlichen sind psychische Probleme keine Seltenheit (24-27). Die Lebensqualität bei PatientInnen mit CED ist insgesamt reduziert (4).

## 1.3 Formen von Anämien

### 1.3.1 Eisenmangelanämie

Die Eisenmangelanämie („iron deficiency anemia“; IDA) ist eine Störung des blutbildenden Systems. Sie entsteht dann, wenn das Gleichgewicht zwischen der Eisenaufnahme, dem Eisenspeicher im Körper und der Verlust von Eisen gestört sind. Die manifeste verminderte Eisenmenge führt zu einer zu geringen Konzentration an Hämoglobin, was eine unvollständige Produktion an Erythrozyten zur Folge hat (28).

Die Prävalenz der Eisenmangelanämie bei PatientInnen mit CED variiert je nach Bevölkerung zwischen 35-76% (29). Die Entstehung ist multifaktoriell und komplex, im Vordergrund stehen ein chronischer Blutverlust und eine verminderte Eisenresorption im Darm aufgrund der entzündeten Darmschleimhaut. Auch der reduzierte Appetit mit verminderter Eisenaufnahme aus der Nahrung spielt eine wichtige Rolle (30).

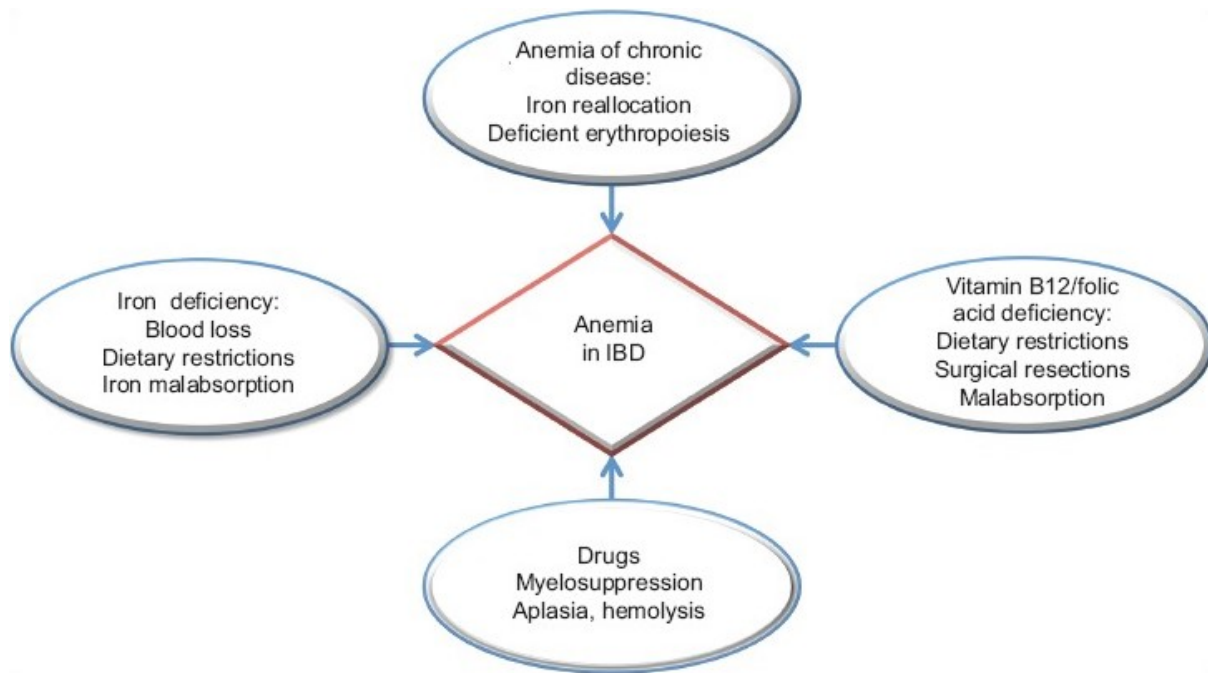
### **1.3.2 Anämie bei chronischer Entzündung; Infektanämie**

Die Anämie der chronischen Entzündung („anemia of chronic disease“, ACD) tritt häufig bei PatientInnen mit chronischen Krankheiten, wie es bei CED der Fall ist, auf. Sie leistet einen signifikanten Beitrag zu Morbidität und Mortalität, da sie die Schwere der Symptome des zugrunde liegenden entzündlichen Status verschlimmern kann.

Die Pathophysiologie der Anämie bei chronischer Entzündung umfasst drei inflammatorisch gesteuerte Mechanismen: verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten, beeinträchtigte Proliferation erythroider Vorläuferzellen und Anomalien des Eisenmetabolismus (31). Alle Anomalien des Eisenmetabolismus, die bei der chronischen Entzündungsanämie beobachtet werden, können durch die gesteigerte Wirkung von Heparin erklärt werden (32). Die Synthese von Heparin durch erhöhte entzündliche Zytokine wird hochreguliert, welche zwei wichtige Vorgänge hervorruft: die Sequestrierung von Eisen in Makrophagen und die eisenbeschränkte Erythropoese, die Bildung von reifen Erythrozyten aus hämatopoetischen Stammzellen des blutbildenden Knochenmarks.

Zytokingesteuerte Entzündungsschübe haben eine direkte Wirkung auf den Eisenmetabolismus, indem sie Eisen im retikulohistiozytären System (RHS), der Gesamtheit aller Zellen des retikulären Bindegewebes, einschließlich derer, die zu Phagozytose und Speicherung von Stoffen oder Partikeln befähigt sind, zurückhalten und die Eisenabsorption im Dünndarm blockieren. Daraus resultiert wiederum eine eisenbeschränkte Erythropoese (33; 34).

Letztenendes kann eine Anämie nicht nur durch einen Eisenmangel und/oder durch chronische Entzündungen entstehen, sondern auch durch einen Mangel an Vitaminen wie Cobalamin und Folsäure. Durch einen solchen Mangelzustand wird die Proliferation von hämatopoetischen Vorläuferzellen beeinträchtigt (35). Ebenso können bestimmte immunsuppressive Medikamente, wie z.B. Azathioprin, Sulfasalazin und Methotrexat Ursache einer Anämie sein, da die meisten von ihnen die Erythropoese direkt hemmen können (33).

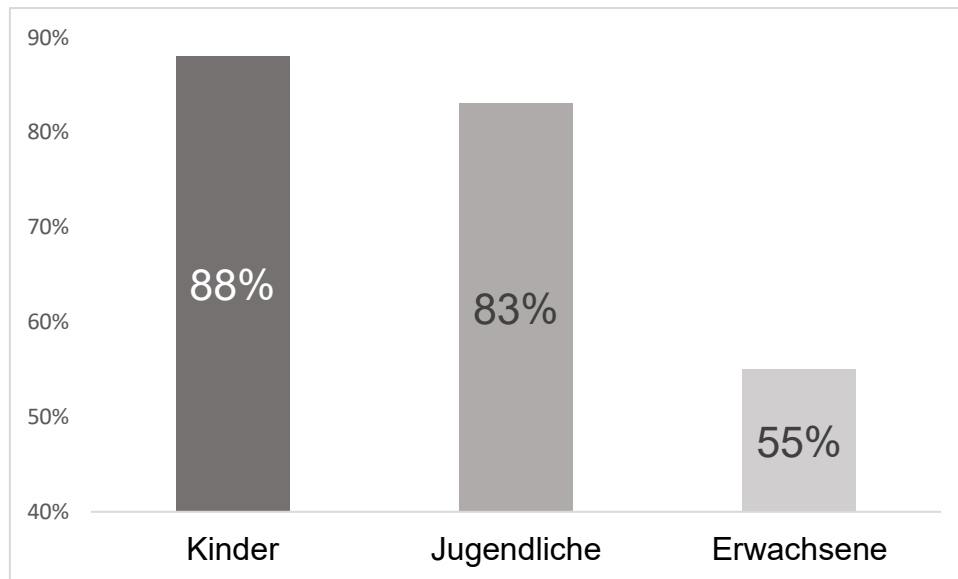


**Abbildung 1: Vorherrschende Ursachen der Anämie bei CED (36)**

## 1.4 Eisenmangel bei CED

Eisenmangel ist der häufigste Mangelzustand bei CED und wurde schon mehrmals in Studien untersucht und bewiesen (11). Der prozentuelle Anteil der CED-PatientInnen, die eine zu geringe Eisenkonzentration im Blut aufweisen, variiert je nach durchgeführter Studie (37-42). Der Zusammenhang zwischen einem Eisenmangel und CED ist unabhängig von Alter und Geschlecht, denn sowohl im Kindes- und Jugendalter als auch bei den Erwachsenen kann ein Mangel an Eisen existieren (13; 26; 37).

Eine britische Studie aus dem Jahre 2012 konnte zeigen, dass bei jüngeren PatientInnen mit CED die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Eisenmangels deutlich höher ist als bei älteren PatientInnen (41).



**Abbildung 2: Graphische Verteilung der Häufigkeit des Eisenmangels bei CED-PatientInnen bezogen auf das Alter (41)**

Mehrere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen CED und Eisenmangel:

- 1) Eine schwedische Studie hat die Prävalenz von Eisenmangel bei Kindern mit CED während der Remissionsphase untersucht. Es handelte sich um eine retrospektive Populationsstudie mit 90 Kindern (das Durchschnittsalter war 13 Jahre). Das Ergebnis dieser Studie war eindeutig, denn es konnte ein Eisenmangel bei 70/77 (91%) der untersuchten Kinder, bei denen ein Eisenstatus beurteilt werden konnte, nachgewiesen werden. In der klinischen und biochemischen Remission wurde ein Eisenmangel in 57/67 (85%) der Kinder gefunden. Zusätzlich konnte man bei 23 dieser Kinder (34%) eine Eisenmangelanämie diagnostizieren und einen somit bedeutenden Zusammenhang zwischen Eisenmangelanämie und CED bestätigen (37).
- 2) Eine niederländische Studie untersuchte den Eisenstatus von 59 Kindern, die an einer CED leiden. In dieser Studie wurde analysiert, ob ein absoluter (erschöpfter Eisenspeicher) oder ein funktioneller Eisenmangel (verursacht durch chronische Entzündungen) besteht, um unterschiedliche Therapieansätze einzuleiten. Ein absoluter Eisenmangel wurde bei 19/59 (32%), ein funktioneller Eisenmangel bei 32/40 (80%) der Kinder gefunden (40).

- 3) Eine weitere britische Studie aus dem Jahr 2012 analysierte retrospektiv den Eisenstatus bei 80 Kindern zum Zeitpunkt der diagnostizierten CED. In der Studie zeigte sich sogar bei >90% der untersuchten Kinder ein mangelnder Eisenstatus (42).
  
- 4) Eine spanische Studie untersuchte 104 PatientInnen mit CED stationär in klinischer Remission. 45 (43%) wiesen einen Eisenmangel auf, bei 59 war der Eisenstatus unauffällig (39).

### **1.4.1 Definition Eisenmangel**

Ein Eisenmangel ist eine Störung des Eisenstoffwechsels und ist definiert als Verminderung des Gesamtkörpereisens. Eine Eisenmangelanämie liegt vor, wenn die Hämoglobinkonzentration eisenmangelbedingt unter den alters-, bzw. geschlechtsspezifischen Normwert liegt. Laut WHO-Definition besteht eine Anämie bei einer Hämoglobinkonzentration von < 12 g/dl bei nicht schwangere Frauen, < 11 g/dl bei schwangeren Frauen und < 13 g/dl bei Männern (43).

Man unterscheidet einen funktionellen von einem absoluten Eisenmangel. Der funktionelle Eisenmangel ist ein Zustand, bei dem die Eisenreserven des Körpers nicht erschöpft sind, das Eisen jedoch nicht für die Erythropoese zur Verfügung steht. Bei PatientInnen mit absolutem Eisenmangel wird Eisen im Knochenmark gelagert. Andere Bereiche des Monozyten-Makrophagen-Systems in Leber und Milz werden erschöpft, sodass Eisen für die Erythropoese nicht verfügbar ist. Dies entsteht bei zu geringer Eisenaufnahme aus der Nahrung, bei reduzierter Eisenabsorption im Darm und/oder bei erhöhtem Blutverlust (44).

### **1.4.2 Physiologischer Eisenstoffwechsel**

Das Element Eisen ist ein wichtiges Spurenelement im menschlichen Körper. Lebensnotwendige Funktionen wie die Sauerstoffaufnahme, der Sauerstofftransport, mitochondriale Zellfunktionen sowie der gesamte Energiestoffwechsel sind von einem ausreichenden Eisenangebot abhängig. Täglich werden von den 15-20 mg in der Nahrung enthaltenen Eisen etwa 1-2 mg aufgenommen und decken somit den

Eisenbedarf. In etwa gleicher Menge geht Eisen über abgeschilferte Epithelien oder kleinere Blutverluste etc. verloren. Kinder in der Wachstumsphase und schwangere Frauen sind auf einen höheren Eisenbedarf angewiesen (45).

Die Eisenverteilung im menschlichen Körper ist sehr vielseitig. Etwa 80% des gesamten Eisens liegt in Form von Hämoglobin der roten Blutkörperchen vor und dient dem Sauerstofftransport. Größere Mengen an Eisen befinden sich auch in den Makrophagen (bis zu 600 mg) und im Myoglobin der Muskeln (~ 300 mg). Überschüssiges Eisen, auch Depoteisen genannt, wird an Ferritin gebunden in der Leber gespeichert (~ 1 g). Eisen spielt auch als Kofaktor für eine Reihe von Enzymen eine essentielle Rolle (46; 47).

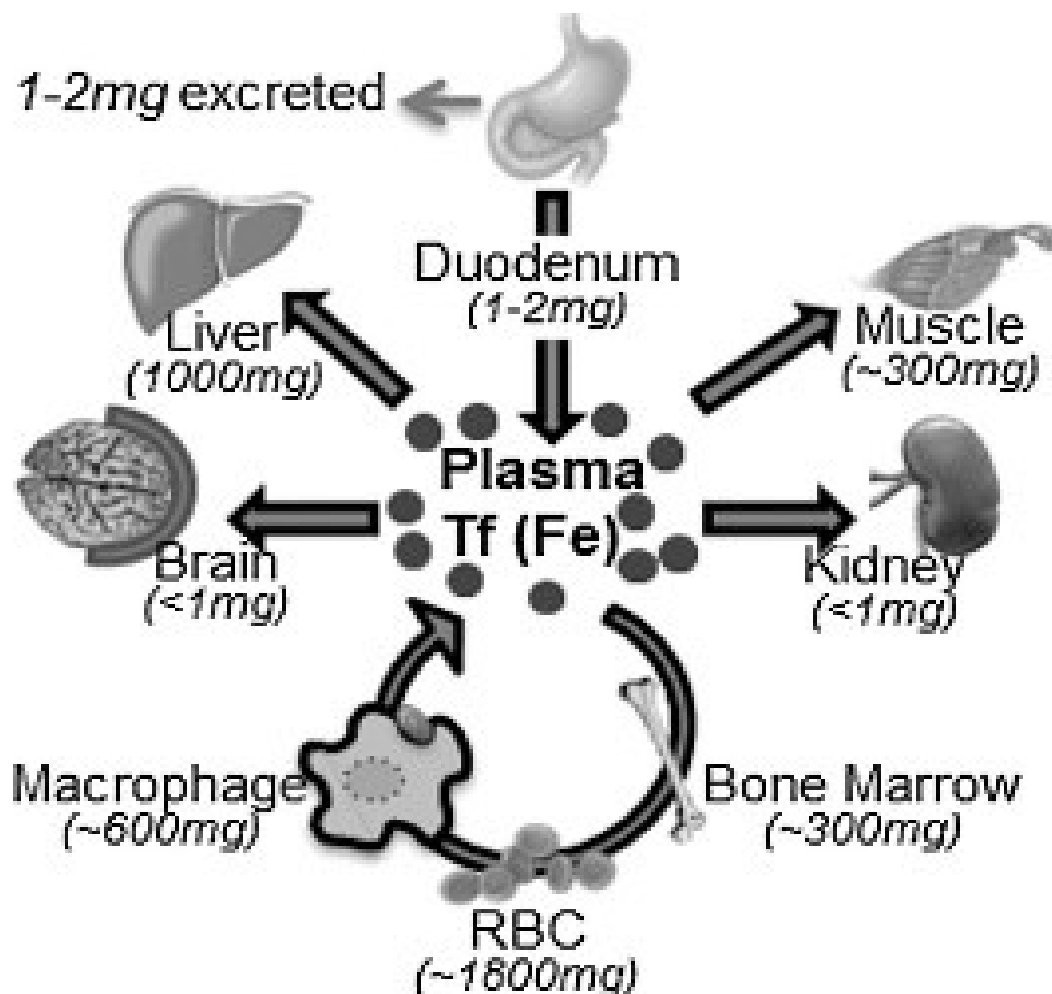


Abbildung 3: Eisenverteilung im Körper (48)

Der Eisengehalt des Körpers wird ausschließlich über die Aufnahme geregelt. Die Resorption von Eisen erfolgt als zweiwertiges Eisen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) hauptsächlich im Duodenum und im oberen Jejunum. Nur kleine Mengen werden in Magen, Ileum und Colon resorbiert. Dabei werden dreiwertige Eisenionen ( $\text{Fe}^{3+}$ ) zunächst über das in der apikalen Zellmembran lokalisierte duodenale Cytochrom B in zweiwertige Ionen reduziert und anschließend via eines Transporters (divalent metal transporter 1; DMT1) aufgenommen. An der basalen Membran der Darmepithelzelle übernimmt das Membranprotein Ferroportin die Eisenionen und überträgt diese nach Oxidation von  $\text{Fe}^{2+}$  in  $\text{Fe}^{3+}$  durch Hephaestin, ein Membranprotein der Duodenalschleimhaut, auf das Plasmaprotein Transferrin. Das eisenbeladene Transferrin wird über den Transferrinrezeptor-1 (TfR1) in Verbraucherzellen wie den erythroiden Vorläufern im Knochenmark aufgenommen. Dort erfolgt unter den sauren Bedingungen in den Endosomen zunächst eine Abspaltung des Eisens vom TfR1 und anschließend die Freisetzung in das Zytoplasma bzw. der Transport in die Mitochondrien zur Modifikation und Bildung von Kofaktoren für Enzyme. Überschüssige Eisenionen werden an Ferritin gebunden und limitieren so die Bildung von toxischen freien Radikalen und dadurch entstehender zellulärer oxidativer Stress (49; 50).

Eine essentielle Rolle im Eisenstoffwechsel spielen auch die Makrophagen, die täglich etwa 20-30 mg Eisen recyceln und für die Erythropoese wieder zur Verfügung stellen. Sie phagozytieren („aufnehmen“) alte rote Blutkörperchen und setzen mittels dem Enzym Hämoxygenase-1 (HO-1) Eisen aus dem Häm, dem eisenhaltigen Teil des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin, frei (48).

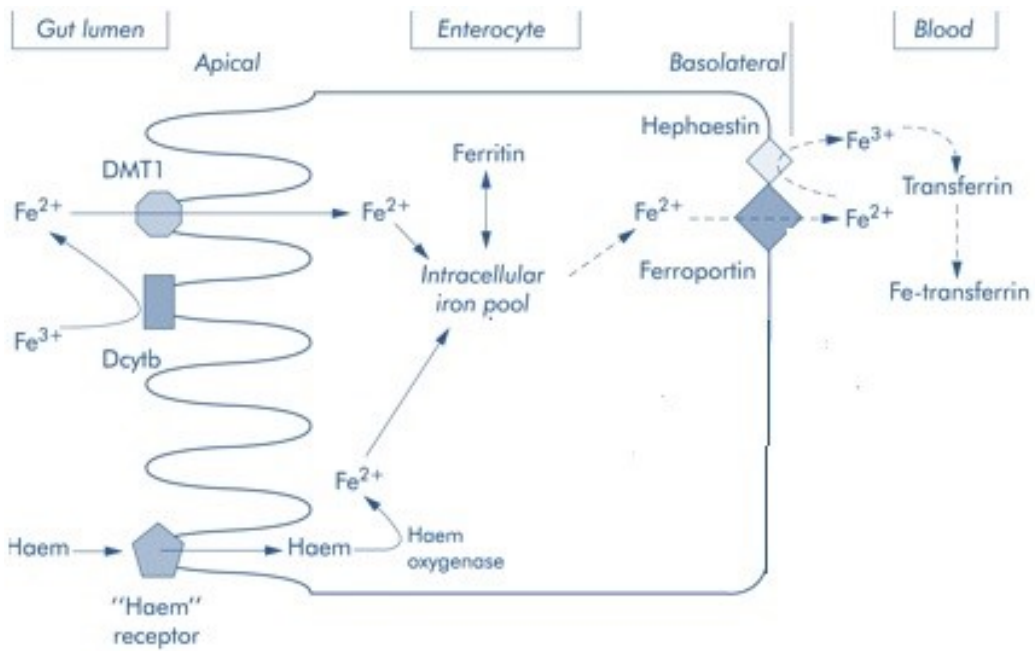


Abbildung 4: Mechanismus der Eisenabsorption (51)

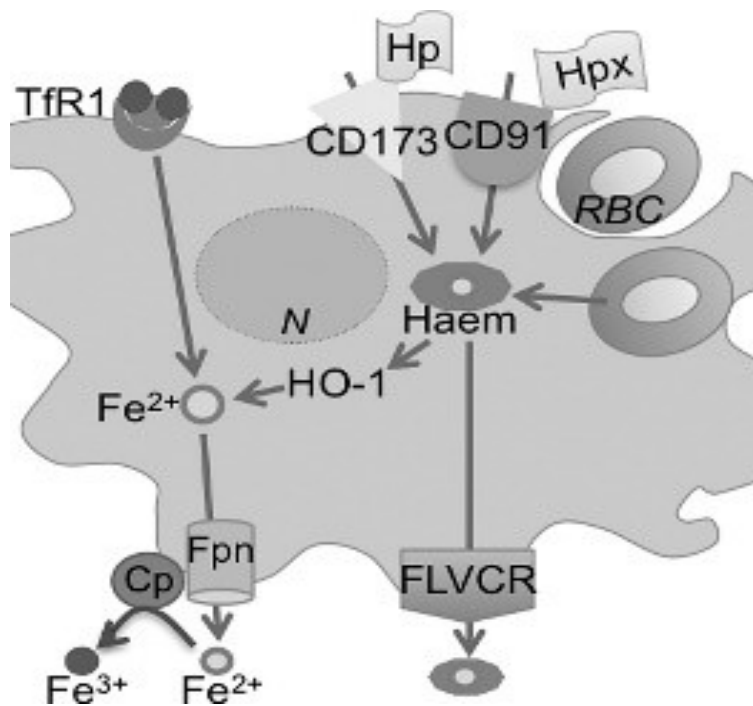


Abbildung 5: Eisen-Recycling in Makrophagen (48)

Die zelluläre Eisenhomöostase besteht aus der Aufnahme durch TfR1, der Speicherung durch Ferritin und Utilisation durch das Schlüsselenzym der Hämbiosynthese  $\delta$ -Aminolävulinatsynthase ( $\delta$ -ALAS) (52). Sie wird abhängig vom Eisenstatus der Zelle auf der Ebene der mRNA durch das iron-regulatory-protein (IRP) und das iron-regulatory element (IRE) stabilisiert und reguliert (53; 54).

Die systemische Eisenhomöostase erfolgt auf der Ebene der intestinalen Resorption. Dabei spielt Hepcidin, ein vorwiegend in der Leber gebildetes Peptidhormon aus 25 Aminosäuren, die Schlüsselrolle und ist durch die Wechselwirkung und das Zusammenspiel mit Ferroportin für die Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase verantwortlich (55; 56). Unter physiologischen Bedingungen liegt die biologische Funktion von Hepcidin darin, an den einzigen bekannten zellulären Eisenexporter Ferroportin zu binden und diesen zu hemmen (33; 57). Ferroportin ist ein Transmembranprotein, das  $\text{Fe}^{2+}$  aus dem Zellinneren in den Extrazellularraum transportiert. Es befindet sich auf Zellen, die für die Resorption und Speicherung von Eisen verantwortlich sind, beispielsweise auf Enterozyten, Hepatozyten und Makrophagen des RNS (55).

Die Aktivierung und Bildung von Hepcidin bewirkt einen Abbau von Ferroportin und somit eine Hemmung des Eisentransports an der basalen Membran der intestinalen Zellen und an der Membran von Speicherzellen des RNS. Konsekutiv wird die Beladung des Transferrins im Plasma und somit die Verfügbarkeit von Eisen für die Verbraucherzellen limitiert. Die Expression von Hepcidin selbst wird eisenabhängig unter der Mitwirkung von hereditärem-Hämochromatose-Protein (HFE), Transferrinrezeptor-2 (TfR2), Hemojuvelin und TMPRSS6 gesteuert (58).

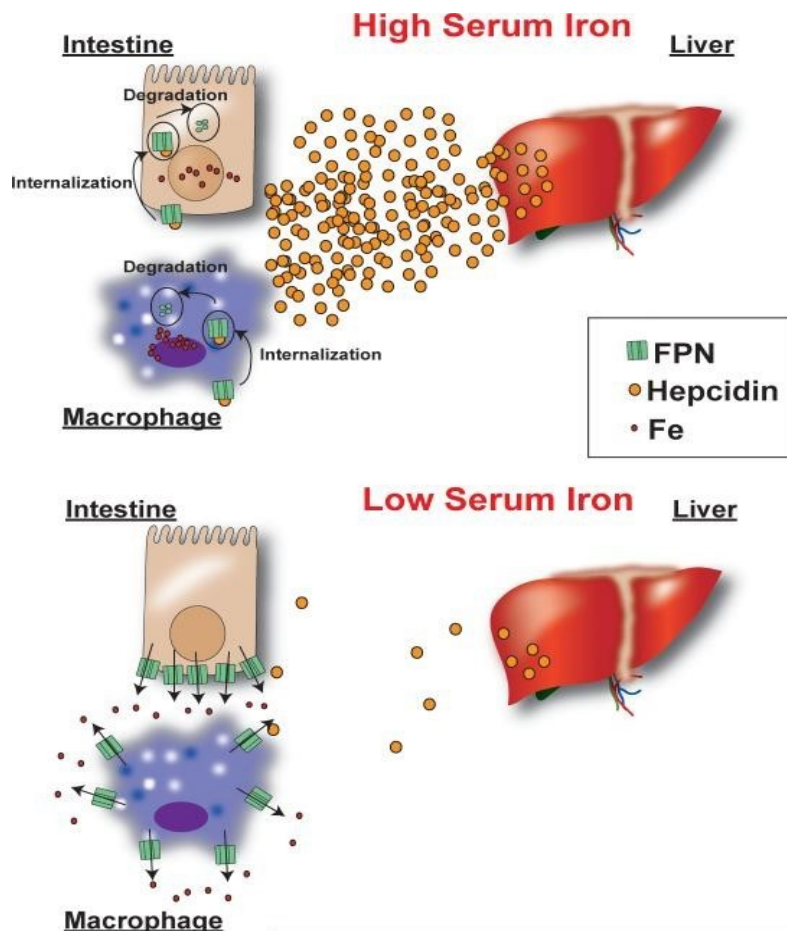


Abbildung 6: Hepcidin-Regulation der FPN-Proteinexpression während Änderungen der systemischen Eisenspiegel (59)

### 1.4.3 Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels bei CED

Die Eisenhomöostase wird durch Eisenabsorption aus den duodenalen Enterozyten aufrechterhalten. Veränderungen der Eisenverteilungen im Körper werden durch Zytokine und Akutphaseproteine verursacht. Die Schlüsselrolle dabei spielt Hepcidin, das hauptsächlich in der Leber gebildet wird - es wird als Reaktion auf eine Eisenüberladung produziert, um mittels Rückkopplungsmechanismus einen stabilen Eisengehalt im Körper aufrecht zu erhalten (s.o.) (45; 60). Eine ebenso erhöhte Produktion erfolgt durch entzündungshemmende Stimuli, wie etwa durch Lipopolysaccharid, sowie Interleukin-1 und Interleukin-6 (IL-1, IL-6). Eine Reduktion der Hepcidinkonzentration entsteht durch vermehrte Erythrozytenaktivität, um die Eisenversorgung für die Erythropoese zu gewährleisten (33; 61).

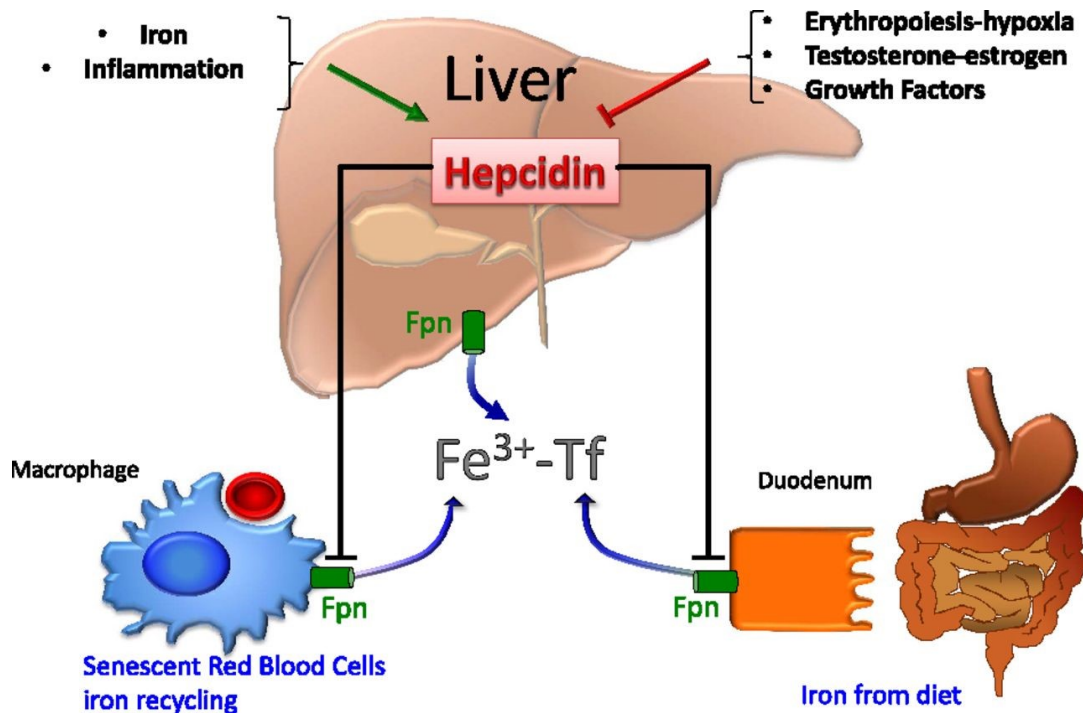


Abbildung 7: Masterprotein der Eisenhomöostase: Hepcidin (47)

Die unausgeglichene Produktion von Hepcidin trägt zur Pathogenese eines Spektrums von Störungen des Eisenstoffwechsels bei. Bei CED wird vermehrt IL-1 und IL-6 sezerniert, was zu einer gesteigerten Freisetzung von Hepcidin in der Leber führt (32). Eine gesteigerte Hepcidinsynthese bewirkt eine Hemmung des Transporteisens Ferroportin und Verminderung der intestinalen Eisenaufnahme bzw. der Eisenabgabe aus den Eisenspeichergeweben. Dieser Vorgang ist für die Pathogenese der Anämie bei chronischer Entzündung wesentlich (33).

Im klinischen Alltag eignet sich Hepcidin als nützliches „Werkzeug“ für das Management von Eisenstörungen. PatientInnen mit entzündlichen Erkrankungen und begleitendem Eisenmangel haben typischerweise niedrigere Hepcidin-Spiegel als jene mit einer chronischen Entzündungsanämie alleine. Hepcidin ist demnach ein wichtiger Parameter, um auf eine Eisenverteilungsstörung im Körper Rückschlüsse ziehen zu können (62).

Hepcidin hat sich bei der Unterscheidung von Eisenmangelanämie und chronischer Entzündungsanämie bei CED als wirksam erwiesen (63). Eine Studie hat gezeigt, dass

das Serum-Hepcidin bei Kindern mit CED mit aktiver Erkrankung erhöht ist und dass es für eine Eisenmalabsorption verantwortlich ist (64).

#### 1.4.4 Ursachen des Eisenmangels

Die Ursachen von Eisenmangel sind vielseitig. Insbesondere bei intestinalen Erkrankungen spielen unterschiedliche Faktoren eine Rolle. Erhöhter Eisenverlust aufgrund von Blutungen und verminderte Eisenabsorption im Darm sind Folgen der gastrointestinalen Entzündung (65; 66). Auch der reduzierte Appetit spielt eine wichtige Rolle, da die verminderte Nahrungszufuhr mit einer verminderten Eisenzufuhr einhergeht.

<b>Häufigsten Ursachen des Eisenmangels</b>	
Malabsorption	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zöliakie</li> <li>• Operationen (Dünndarmresektionen, Magen-Bypass)</li> <li>• <b>CED</b> (chronische Entzündungsanämie)</li> <li>• Helicobacter pylori Gastritis / Autoimmungastritis</li> </ul>
Erhöhter Eisenverlust	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignome</li> <li>• Blutverlust des oberen GI-Trakts               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulzera</li> <li>- Varizenblutung</li> <li>- Ösophagitis, Gastritis</li> <li>- Mallory-Weiss-Syndrom</li> <li>- Angiodysplasie, vaskuläre Gefäßektasie</li> </ul> </li> <li>• Blutverlust des unteren GI-Trakts               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CED</b></li> <li>- Divertikulose, Divertikulitis</li> <li>- Hämorrhoiden, Analfissuren, Ulzera</li> <li>- Angiodysplasie</li> </ul> </li> <li>• Gynäkologische Ursachen               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meno-/Metrorrhagie (Myom, Endometriose)</li> <li>- Gebärmutterkrebs</li> </ul> </li> <li>• Medikamente (z.B. NSARs)</li> </ul>
Erhöhter Eisenbedarf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft, Laktation</li> <li>• Kinder, Jugendliche</li> <li>• Erythropoetin-Therapie (bei chronischer Niereninsuffizienz, Chemotherapie)</li> </ul>

Verminderte Eisenaufnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diät</li> <li>• Malnutrition (Vegetarier, Veganer, ...)</li> <li>• Alkoholabusus</li> </ul>
Andere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperativer Blutverlust</li> <li>• Trauma</li> <li>• Parasitäre Infektionen (z.B. Bandwurm)</li> <li>• Blutspender</li> </ul>

**Tabelle 4: Ursachen des Eisenmangels (10; 67)**

### 1.4.5 Diagnostik des Eisenmangels

Um einen Eisenmangel bei PatientInnen mit CED diagnostizieren zu können, benötigt es eine Kombination der Messwerte mehrerer Biomarker. Die Bestimmung des Serum-Eisens alleine ist nicht ausreichend, da der Eisengehalt über den Tag verteilt physiologische Schwankungen aufweisen und durch systemische Ursachen leicht beeinflusst werden kann (68; 69).

Die Grundlage einer Anämiediagnostik bei CED bildet das Differentialblutbild, welches die Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC) enthält. Zusätzlich sollte die Retikulozytenzahl bestimmt werden, um zwischen regenerativer oder hyporegenerativer Anämie zu unterscheiden.

Serum-Ferritin ist ein Messwert für das gespeicherte Eisen im RHS. Es wirkt zusätzlich als Akut-Phase-Protein, weswegen normale bis erhöhte Serum-Ferritin-Werte während entzündlicher Zustände auftreten können (70). Daher wird bei PatientInnen mit ruhender CED, also ohne biochemische oder klinische Hinweise auf Entzündungen, ein Eisenmangel bei einem Serum-Ferritin < 30 ng/ml oder einer Transferrinsättigung (TfS) <16% definiert (71). Serum-Transferrin transportiert Fe<sup>3+</sup> im Plasma und liefert Eisen von den Orten der Eisenabsorption (duodenale Enterozyten und Makrophagen) an alle Gewebe. Die Werte sind bei CED erhöht. Da es sich jedoch um ein Anti-Akutphase-Protein handelt, kann es während der Entzündung trotz normaler oder geringer Eisenspeicherkonzentrationen verringert sein (44).

Die Transferrinsättigung (TfS) wird aus dem Serum-Eisen und dem Serum-Transferrin nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Transferrinsättigung (\%)} = \text{Serum-Eisen } (\mu\text{g/dl}) / \text{Serum-Transferrin (mg/dl)} \times 70,9$$

Die Transferrinsättigung ist sowohl bei der Eisenmangelanämie als auch bei der chronischen Entzündungsanämie verringert. Schwangerschaft und orale Kontrazeptiva erhöhen Plasma-Transferrin-Spiegel, daher können TfS bei solchen PatientInnen trotz normaler Eisenspeicher gering sein (72).

Ein weiterer möglicher Parameter ist der Transferrin-Rezeptor (TfR), der in seiner löslichen Form (sTfR) im Serum als Alternative zu Hepcidin gemessen werden kann. Er ist der Schlüsselrezeptor für die Eisenaufnahme von erythroiden Zellen und beschreibt ein Maß für die erythropoetische Aktivität. Er ist direkt proportional zur erythropoetischen Aktivität und umgekehrt proportional zur Gewebeverfügbarkeit. Der sTfR wird verwendet, um Eisenmangel (erhöhtes sTfR und niedriges Serum-Ferritin) von Entzündungen (normales sTfR und Serum-Ferritin) zu unterscheiden und eine Kombination von Eisenmangel und Entzündung zu diagnostizieren (erhöhtes sTfR und normales Serum-Ferritin). Die Verwendung ist jedoch aufgrund der Kosten und Nichtverfügbarkeit in vielen Laboratorien begrenzt (71; 73).

Ein noch exakteres Bild des Eisenstatus liefert der Transferrin-Rezeptor-Ferritin-Index, auch als sTfR-F bekannt. Er berechnet sich aus sTfR-Konzentration / log Ferritinkonzentration und dient als Indikator für einen echten Eisenmangel bei PatientInnen mit Entzündungen (74). Der TfR-F hat eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose eines Eisenmangels bei chronischen Erkrankungen. Seine diagnostische Wirksamkeit ist bei PatientInnen mit CED jedoch erst wenig bekannt. Dennoch waren die Ergebnisse der bislang durchgeführten Studien sehr effizient. PatientInnen mit einer Eisenmangelanämie hatten signifikant höhere sTfR- und TfR-F-Indexwerte im Vergleich zu denen ohne. Beide Werte korrelierten nicht mit dem CRP-Spiegel oder der Krankheitsaktivität (73; 75).

Um eine Eisenmangelanämie von einer chronischen Entzündungsanämie zu unterscheiden sind u. a. Entzündungsparameter wie CRP und der Eisenstatus unerlässlich (76).

Die nachstehende Tabelle zeigt differentialdiagnostische Unterschiede beider Formen der Anämie.

<b>Parameter</b>	<b>IDA</b> (Eisenmangelanämie)	<b>ACD</b> (chronische Entzündungsanämie)
Serum-Ferritin	↓	normal / ↑
Serum-Eisen	↓	↓
Serum-Transferrin	↑	↓ / normal
Transferrinsättigung	↓	↓
MCV	↓	↓ / normal
Hb	↓	↓
Eisenbindungskapazität	↑	↓
sTfR	↑	normal
sTfR-Index	hoch (> 2)	niedrig (< 1)
CRP	normal	↑
EPO (Erythropoetin)	↑	normal / ↑
Cytokine	normal	↑

**Tabelle 5: Differentialdiagnose der Eisenmangelanämie und Infektanämie (10)**

In den meisten Fällen reicht die Bestimmung des gesamten Eisengehalts mit Serum-Ferritin (oder Ferritin) und dem im Knochenmark vorhandenen Eisen mit Transferrinsättigung aus, um zwischen Eisenmangelanämie und chronischer Entzündungsanämie zu unterscheiden (71). Jedoch können viele der Labormaßstäbe des Eisenstatus bei CED-PatientInnen unzuverlässig sein, da die Entzündung alle Parameter des Eisenmetabolismus beeinflussen und einen funktionellen Eisenmangel erzeugen kann. In solchen Fällen ist es unerlässlich spezifischere Biomarker zur Bestimmung des Eisenstatus zu verwenden, um eine Differenzierung zwischen

Eisenmangelanämie, reiner chronischer Entzündungsanämie und chronischer Entzündungsanämie in Kombination mit Eisenmangel zu ermöglichen und eine dementsprechend angemessene und effektive Behandlung einzuleiten (77).

<b>Biomarker</b>	<b>IDA</b>	<b>ACD</b>	<b>gemischte Anämie</b>
MCV (fl)	< 80	normal / ↓	normal / ↓
MCH (pg)	< 27	normal	normal
Ret-Hb (pg)	< 28	normal	normal
CRP (mg/dl)	normal	> 5	> 5
Ferritin (ng/ml)	< 30	> 100	30 - 100
TfS (%)	< 20	< 20	< 20
Ferritin Index	> 3,2	< 11	> 2
sTfR (mg/l)	↑	normal	normal / ↑
Hepcidin (nmol/l)	↓	↑ (> 4)	↑ (> 4)

**Tabelle 6: Laborbefunde von Anämien bei PatientInnen mit CED (76)**

Weitere Tests zur Abklärung einer Anämie können Untersuchungen der Spiegel von Vitamin B12, Folsäure, Haptoglobin, Lactatdehydrogenase, indirektem Bilirubin (mit Coombs-Test, falls eine hämolytische Anämie bestätigt wird) und Serumkreatinin sein, um potentielle Hämolyse oder Niereninsuffizienz auszuschließen, welche an sich eine makrozytäre oder normozytäre Anämie hervorrufen können (71).

Durch die korrekte Diagnose eines echten Eisenmangels bei aktiver CED wird eine Übersubstitution durch intravenöse Eisenpräparate bei normalem Eisenspeicher verhindert (75). PatientInnen mit diagnostizierter CED sollten in klinischer Remission mindestens alle 6 bis 12 Monate laborchemisch auf eine Anämie gescreent werden. Liegt eine aktive Erkrankung vor, sollte ein Test alle 3 Monate oder in noch kürzeren Abständen erfolgen, abhängig vom Eisenstatus (78).

Anmerkung: Ist der Ursprung der Anämie nicht offensichtlich bekannt, sollten CED-PatientInnen auf Myelodysplastisches Syndrom (MDS) getestet werden, insbesondere wenn eine normozytäre und auch eine hyporegenerative Anämie vorhanden sind (76).

### **1.4.6 Symptome**

Die häufigste Komplikation des Eisenmangels ist die systemische Anämie (65; 79), welche sich auf den gesamten Organismus auswirkt. Sie entsteht multifaktoriell, jedoch wird dem Eisenmangel die bedeutendste Rolle zugeordnet (29; 38; 80; 81).

Im Rahmen einer CED ist das Auftreten einer Anämie keine Seltenheit (s.o.) (65; 82). Diese kann neben den nachfolgend angeführten Symptomen und Beschwerden auch die gesamte Lebensqualität herabsetzen sowie alltägliche Aspekte im Leben negativ beeinflussen. Darüber hinaus kann eine Anämie in den schwersten Fällen sogar tödlich verlaufen (13).

Ein Eisenmangel kann mit zahlreichen Symptomen einhergehen, die sich in mehreren Organsystemen manifestieren und hier aufgelistet sind (83):

- Allgemeinzustand
  - Generelle Müdigkeit und Abgeschlagenheit
  - Schwächeanfälle
  - Leistungsabfall
  - Kurzatmigkeit (insbesondere bei Belastung)
  - Störung der Wärmeregulation (Kältegefühl)
- Haut und Schleimhaut
  - Blässe
  - Brüchige Nägel
  - Schleimhautdefekte (z.B. Mundwinkelrhagaden)
  - Zungenbrennen
  - Haarausfall
- Nervensystem
  - Kopfschmerzen

- Konzentrationsstörungen
- Nervosität, innere Unruhe
- Restless-Legs-Syndrom
- Verdauungstrakt
  - Schluckbeschwerden
  - Magen-Darm-Beschwerden
  - Sodbrennen
- Immunsystem
  - Erhöhte Infektanfälligkeit

### **1.4.7 Therapie des Eisenmangels**

Da ein Eisenmangel bei CED häufig auftritt und er sich in einer Vielzahl an Symptomen äußern kann, sollte bei bestätigtem Eisenmangel eine Eisensubstitution eingeleitet werden. Diese kann je nach Schweregrad des Eisendefizits und/oder Ausprägung der Anämie individuell angepasst werden. Es besteht die Möglichkeit der oralen und intravenösen Gabe von Eisen (78).

Bei CED-PatientInnen wurde erst in den letzten Jahren die Behandlung der Anämie als spezifisches therapeutisches Ziel hervorgehoben. Es sollte nicht davon ausgegangen werden, dass ein gewisses Maß an Anämie bei CED ein normaler Befund ist und daher nicht behandelt werden muss. Im Gegenteil, die Eisenergänzungstherapie sollte gestartet werden, sobald eine Eisenmangelanämie (bei Frauen Hb < 12 g/dl, bei Männern Hb < 13 g/dl) erkannt wird. Nebenbei sollten alle PatientInnen, auch jene ohne Anämie, mit einem Eisenmangel behandelt werden, da auch ohne Anämie ein Eisenmangel klinisch relevant ist (84).

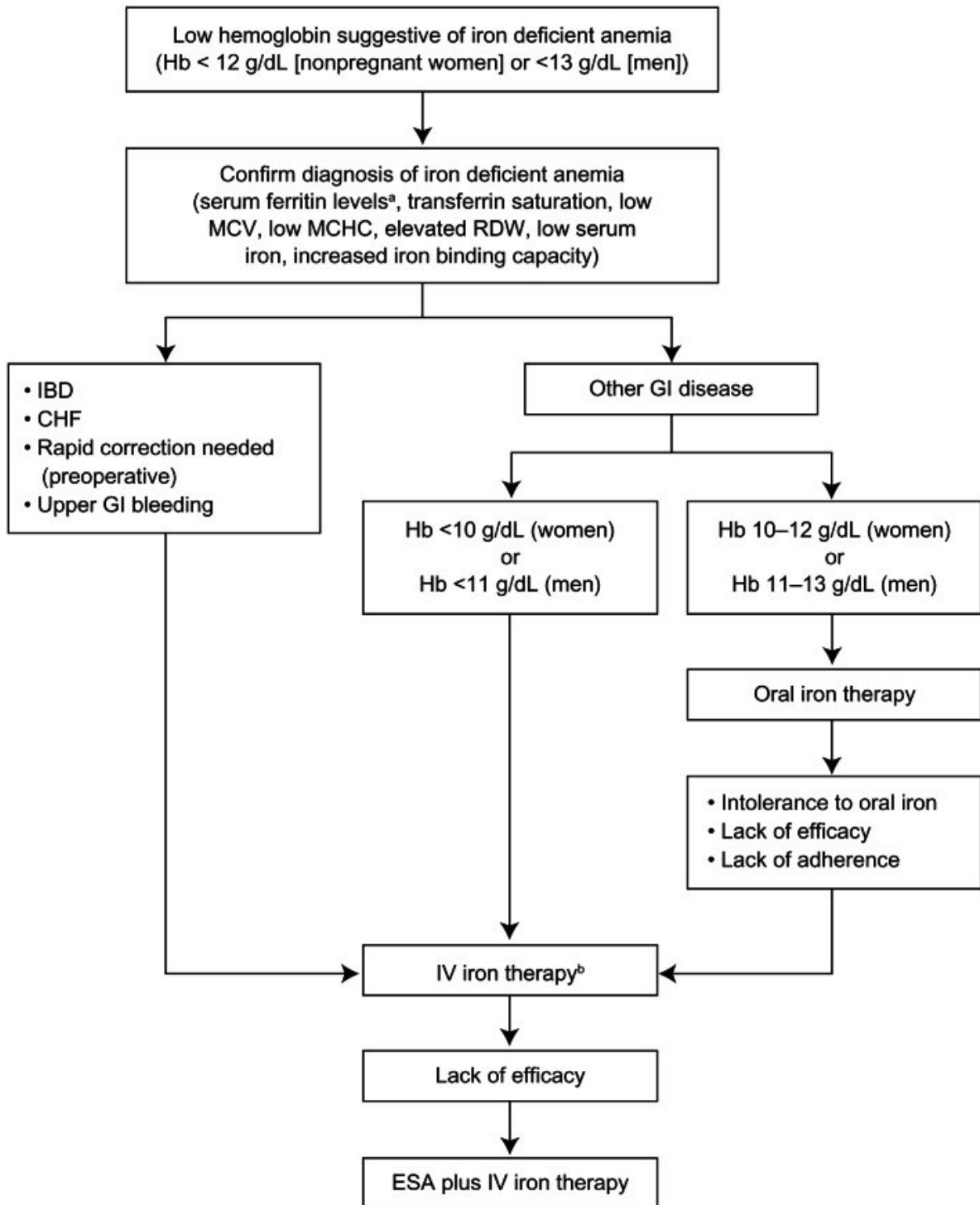


Abbildung 8: Algorithmus für die Behandlung von Eisenmangelanämie bei PatientInnen mit CED und anderen GI-Erkrankungen (10)

### 1.4.7.1 Orale Eisensubstitution

Die orale Eisenergänzung (per oral; p.o.) wird als Standardtherapie zur Behandlung von Eisenmangelanämien verwendet und erfolgt meist durch die Einnahme von Kapseln oder Tabletten (seltener in Form von löslichem Pulver). Sie weist ein entwickeltes Sicherheitsprofil auf, die Verabreichung ist leicht anwendbar und die Kosten der Therapie sind relativ niedrig. Eine orale Eisenzufuhr ermöglicht dem Körper, den normalen Absorptionsmechanismus von Eisen anzuwenden und das Risiko und die Komplikationen einer Eisenüberladung zu vermeiden (30).

Dennoch gibt es mehrere Punkte der oralen Eisentherapie, die berücksichtigt werden müssen. Neben der im Allgemeinen niedrigen Bioverfügbarkeit oraler Eisenpräparate wird die Darmabsorption bei aktiver CED aufgrund einer entzündungsbedingten Blockade, die durch erhöhte Hepcidinspiegel verursacht wird, weiter beeinträchtigt. Eine übermäßige Dosis kann die Toleranz verringern und ein vermehrtes Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen verursachen, die schlussendlich zu einem Abbruch der Eisenbehandlung führen können. Im Großen und Ganzen spricht die Mehrheit der PatientInnen mit milder CED und milder Anämie gut auf eine orale Eisentherapie an (85).

Angesichts der Tatsache, dass ein hoher Anteil an nicht absorbiertem Eisen im Darm bleibt, ist die orale Eisensubstitution häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert. Bei bis zu 20% der PatientInnen sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Verstopfung sowie eine Dunkelfärbung des Stuhls möglich (30). Die Einnahme oraler Eisenpräparate sollte nur einmal täglich eine halbe Stunde vor oder zwei Stunden nach den Mahlzeiten mit einem Glas Vitamin C-haltigem Saft erfolgen. Vitamin C fördert die enterale Eisenaufnahme. Nahrungsmittel wie Milch, Kaffee oder Tee, Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Vitamin E-Präparate) und Arzneimittel wie Antazida oder Tetrazykline setzen die Bioverfügbarkeit herab (78).

Es gibt verschiedene orale Eisenpräparate. Sie sind entweder in zweiwertiger ( $\text{Fe}^{2+}$ ) Form als Salz oder in dreiwertiger ( $\text{Fe}^{3+}$ ) Form gebunden an Zuckerkomplexe verfügbar.  $\text{Fe}^{3+}$ -haltige Präparate müssen, bevor sie von den Enterozyten aufgenommen werden, in die zweiwertige/ $\text{Fe}^{2+}$  Form reduziert werden. Am häufigsten

werden Eisen(II)-Sulfate und Eisenpräparate mit einem Eisen(III)-Hydroxid-Polymaltose-Komplex verwendet. Die meisten dieser Präparate variieren in deren Bioverfügbarkeit, Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Kosten. In der klinischen Praxis sind zweiwertige Eisensalze wie Eisensulfat, Eisenglukonat und Eisenfumarat weit verbreitet und werden im Vergleich zu den Eisen(III)-Präparaten bevorzugt. Sie weisen in der Regel eine gute Bioverfügbarkeit (zwischen 10 und 15%) auf, während die der Eisen(III)-Präparate drei bis viermal geringer ist. Die Löslichkeit von Eisen(III) ist ebenso herabgesetzt (86).

Eisensulfat bleibt die Standardbehandlung von Eisenmangel aufgrund der akzeptablen Verträglichkeit, hohen Wirksamkeit und niedrigen Kosten. Präparate mit Eisen(III)-Hydroxid-Polymaltose zeigen im Allgemeinen eine schlechtere Bioverfügbarkeit. Die behauptete Überlegenheit der Eisen(III)-Präparate über Eisen(II)-Sulfate ist deshalb fragwürdig (86).

Die in Österreich und auch weltweit häufigsten verwendeten Eisenpräparate sind Eisensulfat, Eisenfumarat und Eisenglukonat. Sie unterscheiden sich in der Menge an elementarem Eisen, die für die Absorption zur Verfügung steht.

	<b>Präparat</b>	<b>Fe(II)/Fe(III)</b>	<b>Darreichungsform</b>
Eisen(II)sulfat	Ferrograd Fol®	105 mg	Filmtablette
	Ferro-Gradumet®	105 mg	Filmtablette
	Tardyferon Fol®	80 mg	Retardtablette
	Tardyferon®	80 mg	Retardtablette
	Ferrumacino®	100 mg	magensaftresistente Hartkapseln
	Aktiferrin®	34,5 mg	Kapseln, comp, Saft, Tropfen
Eisen(II)fumarat	Ferretab®	100 mg	Kapseln

	Ferretab comp®	50 mg	Kapseln
Eisen(II)glukonat	Lösferron forte®	80,5 mg	Brausetablette
Eisen(III)maltol	Feraccru®	30 mg	Hartkapsel
Eisen(III)pyrophosphat*	OLEOvital® EISEN FORTE	30 mg	Kapseln

**Tabelle 7: Zugelassene orale Eisenpräparate nach Austria Codex 2017,  
\*Nahrungsergänzungsmittel (nicht Austria Codex)**

In den letzten Jahren wurde in Österreich, Deutschland, Ungarn und Großbritannien die Wirkung von oralem Eisen(III)-Maltol bei CED-PatientInnen untersucht und in den Jahren 2015 und 2016 publiziert (87; 88). Erwachsene mit diagnostizierter CED, bei denen eine bisherige orale Eisentherapie nicht erfolgreich dokumentiert wurde oder abgebrochen werden musste, erhielten in der untersuchenden Studie Eisen(III)-Maltol (30 mg zweimal täglich). 86% der StudienteilnehmerInnen beendeten die Studie erfolgreich. Signifikante Erhöhungen der Hb-Werte im Vergleich zu der Placebo-Gruppe konnten jeweils nach 4, 8 und 12 Wochen gezeigt werden. Alles in allem zeigt Eisen(III)-Maltol als neue orale Therapieoption für die langfristige Behandlung von Eisenmangelanämie bei PatientInnen mit CED ein wirkungsvolles Versprechen.

Eisen(III)-Maltol definiert eine neuartige orale Eisentherapie auf Basis eines stabilen Komplexes aus Eisen ( $Fe^{3+}$ ) mit Maltol (3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron), einem natürlich vorkommenden Zuckerderivat, das seit vielen Jahren in der Nahrung als Zusatzstoff verwendet wird. Nach oraler Einnahme von Eisen(III)-Maltol erreicht das  $Fe^{3+}$  die Darmschleimhaut in komplexer Form. Es wird angenommen, dass dadurch eine effizientere Aufnahme von elementarem Eisen im Vergleich zu den Eisensalzen in Enterozyten erfolgt. Darüber hinaus kann die Eisenaufnahme bei einer relativ geringen täglichen oralen Eisendosis erreicht werden. Eisen(III)-Maltol sei somit eine wirkungsvolle Therapiemöglichkeit mit wesentlich geringerem Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen im Vergleich zu den herkömmlichen Eisensalzen.

Eine optimale Dosis für die Behandlung von Eisenmangel bei CED wurde noch nicht festgestellt (71). Die empfohlene Dosis von oralem Eisen beträgt 50-200 mg/Tag, jedoch werden nur maximal 10-20 mg/Tag absorbiert.

Die Behandlung mit oralen Eisenpräparaten erfordert eine sorgfältige Überwachung. Der Hb-Spiegel sollte innerhalb von 4 bis 8 Wochen um 2 g/dl ansteigen, obwohl einige PatientInnen nach wenigen Tagen ein verbessertes Wohlbefinden melden können. Wenn sich das Hb innerhalb dieses Zeitrahmens nicht angemessen erhöht, sollte die Behandlung modifiziert werden (Umstellung auf intravenöses Eisen) und die Ursache des fehlenden Eisenspeichers ausgewertet werden. Abhängig von der Schwere des Mangels und der zugrunde liegenden Ursache kann die Normalisierung des Hb-Niveaus bis zu 3 Monate oder sogar länger dauern. Die Eisenspeicher (Ferritin > 100 ng/ml) füllen sich nämlich nur langsam (67).

Nachdem sich die Eisenspeicher wieder aufgefüllt haben, wird eine Fortsetzung der oralen Eisensubstitution für mindestens 3 weitere Monate empfohlen (89).

#### **1.4.7.2 Intravenöse Eisensubstitution**

Die parenterale Verabreichung (intravenös; i.v.) von Eisen hat eine hohe Wirksamkeit in der Behandlung von schweren Eisenmangelanämien. Sie sollte angedacht werden, wenn eine bereits erfolgte Therapie mit oralem Eisen ineffektiv ist. Anders als bei der oralen Therapie gelangt das Eisen bei intravenöser Gabe direkt in die Blutbahn und umgeht somit die Magen-Darm-Passage. Intravenöses Eisen wird in Form von Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen verabreicht. Es besteht aus einem mineralisierten Kern, der von einer Kohlenhydratschale umgeben ist. Die Funktion der Kohlenhydratschale besteht darin, den Komplex zu stabilisieren und das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen zu reduzieren. Bei der Verabreichung werden diese Komplexe durch retikuloendotheliale Makrophagen aufgenommen. Die verschiedenen Formulierungen intravenöser Eisenpräparate unterscheiden sich in der Stabilität des Komplexes (90).

Die intravenöse Verabreichung ist im Vergleich zur oralen Therapie schneller wirksam, effektiv in der Behandlung der Anämie und allgemein gut verträglich. Zusätzlich wird durch die intravenöse Eisentherapie die Lebensqualität verbessert. Unter den in Österreich zugelassenen intravenösen Eisenpräparaten liegen zu Eisen-Saccharose (Venofer®) und Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®) die meisten Daten über die klinische Effektivität und Sicherheit bei CED vor. Eisengluconat hingegen ist in Österreich nicht zugelassen und daher in nachstehender Tabelle nicht angeführt (78).

	<b>Präparat</b>	<b>Fe(III) / ml (Ampulle)</b>	<b>Max. NaCl Verdünnung</b>	<b>Infusionsdauer (mind.)</b>
Eisen(III)-hydroxidSaccharose-Komplex	Venofer® 20mg/ml	50 mg / 2,5 ml	50 ml	8 min
		100 mg / 5 ml	100 ml	15 min
		200 mg / 10 ml	200 ml	30 min
	FerMed® 100mg/5ml	20 mg / 1 ml	20 ml	-
		100 mg / 5 ml	100 ml	15 min
		200 mg / 100 ml	200 ml	30 min
Eisen(III)-Carboxymaltose	Ferinject® 50mg/ml	100 mg / 2 ml	50 ml	-
		500 mg / 10 ml	100 ml	6 min
		1000 mg / 20 ml	250 ml	15 min
Eisen(III)-Isomaltosid	MonoFer® 100mg/ml	100 mg / 1 ml		
		200 mg / 2 ml		
		500 mg / 5 ml		
		1000 mg / 10 ml		

	Diafer® 50mg/ml	50 mg / 1ml  100 mg / 2ml		
--	--------------------	---------------------------------	--	--

**Tabelle 8: Zugelassene intravenöse Eisenpräparate nach Austria Codex 2017**

Bei Kindern ist laut Austria Codex 2017 eine Therapie mit intravenösen Eisenpräparaten nicht empfohlen oder nicht zugelassen, da kaum Daten zu einer solchen Behandlung existieren. 2016 wurde in den USA eine Studie über die intravenöse Verabreichung von Eisen-Saccharose bei pädiatrischer CED publiziert. Ergebnisse zeigen, dass es sich um eine sichere und potenziell wirksame Behandlung einer Eisenmangelanämie bei pädiatrischer CED handelt (91). Eine weitere Studie Ende 2016 bestätigte, dass Eisen-Saccharose eine sichere und effektive Therapie ist (92).

Die primären Ziele der Eisenergänzungstherapie bei einer Eisenmangelanämie sind eine Erhöhung des Hämoglobinspiegels von > 2 g/dl sowie die Normalisierung des Eisenspeichers (Transferrinsättigung > 30%) innerhalb von 4 Wochen, um die Symptome einer Anämie zu lindern und dadurch die Lebensqualität zu verbessern (72).

Die erforderliche Dosis des parenteralen Eisens wurde bislang mit der Ganzoni-Formel berechnet (93):

$$\text{Eisendefizit (mg)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Ziel-Hämoglobinkonzentration (g/dl)} - \text{Ist-Hämoglobinkonzentration (g/dl)} \times 2,4 + \text{Reservespeichereisen (500 mg)}$$

Diese Formel erwies sich im klinischen Alltag jedoch als wenig praktikabel und unterschätzte den Eisenbedarf bei CED, der praktisch nie unter 1000 mg liegt. Als Alternative wird eine vereinfachte Tabelle verwendet.

Grad des Eisenmangels	Hb (g/dl)	Dosis bei Körpergewicht < 70 kg (mg)	Dosis bei Körpergewicht ≥ 70 kg (mg)
Keine Anämie	normal	500	1000
Moderat	10–12 (♀) 10–13 (♂)	1000	1500
Schwer	7–10	1500	2000
Kritisch	< 7	2000	2500

**Tabelle 9: Schema für den geschätzten Bedarf an Gesamteisen (67)**

PatientInnen mit CED, deren Eisenmangelanämie erfolgreich erstbehandelt wurde, haben dennoch ein erhöhtes Risiko für Anämierezidive. Jüngste Daten bestätigen die erfolgreiche Möglichkeit der prophylaktischen intravenösen Eisensubstitution bei nicht-anämischen PatientInnen, die ein Wiederauftreten von Eisenmangelanämien über einen längeren Zeitraum verhindern kann. Am besten eignen sich dafür erste Infusionen mit Eisen(III)-Carboxymaltose (Ferinject®), die die Rezidive verhindern können. Sinkende Werte des Serum-Ferritin unter 100 ng/ml stellen eine Indikation für eine solche Prophylaxe dar (94).

#### **1.4.7.3 Orale oder intravenöse Eisentherapie?**

Grundsätzlich soll eine orale Eisensubstitution bei milder Anämie (Hb > 10 g/dl) und Ferritin > 30 ng/ml versucht werden. Die Verträglichkeit und das Ansprechen auf das orale Eisenpräparat sollten daraufhin kurzfristig evaluiert werden und die Behandlung bei Bedarf auf intravenöses Eisen umgestellt werden. Intravenöse Eisengabe sollte bei Nichtansprechen und Unverträglichkeit von oralem Eisen erfolgen. Weitere Indikation für eine parenterale Gabe sind schwere Anämieformen (Hb < 10 g/dl), aktive CED und Kombinationstherapie mit ESA (Erythropoiesis-Stimulating Agent) wie u.a. EPO (78).

	<b>p.o.</b>	<b>i.v.</b>
<b>Vorteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhältlich über dem Ladentisch</li> <li>• Praktische und einfache Anwendung</li> <li>• Günstig</li> <li>• Wirksam, wenn die Darmabsorption nicht beeinträchtigt wird</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schnelle Erneuerung von Eisenspeichern</li> <li>• Sicher, wenn Substanzen mit Dextran vermieden werden</li> <li>• Wirksam, auch wenn die intestinale Absorption beeinträchtigt ist</li> </ul>
<b>Nachteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Begrenzte tägliche Darmabsorption führt zu einer langsamen Eisen-Wiederherstellung</li> <li>• Dosisabhängige gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung) können die Compliance einschränken</li> <li>• Die Aufnahme wird durch bestimmte Erkrankungen beeinträchtigt (Zöliakie, Anämie chronischer Erkrankungen, Autoimmun-Gastritis)</li> <li>• Mögliche Schleimhautverletzungen und/oder Verschlimmerung der Krankheitsaktivität bei entzündlichen Darmerkrankungen</li> <li>• Veränderung der Darmflora und Möglichkeit der Tumorentstehung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benötigt medizinisches Fachpersonal mit erhöhten Kosten</li> <li>• Potenzial für Eisenüberladung und vorübergehende Zunahme des oxidativen Stresses</li> <li>• Potenzial für anaphylaktische Reaktionen mit Dextran-haltigen Substanzen</li> </ul>

**Tabelle 10: Orales vs intravenöses Eisen (67)**

Eine Studie aus dem Jahr 2014 hat die gezeigt, dass eine Gabe von zwei Infusionen zu je 750 mg Eisencarboxymaltose im Vergleich zu oralem Eisen eine sichere Methode und der bisherigen Therapie mit einem oralen Präparat überlegen ist. Der Anstieg der Hb-Werte nach beiden Infusionen war größer als jener der oralen Präparate (95).

Auch bei PatientInnen mit CED konnte gezeigt werden, dass sich eine intravenöse Therapie als wirkungsvoller erwies und besser toleriert wurde. Die Eisenspeicher wurden schneller aufgefüllt und die Hb-Werte waren höher als jene unter oraler Eisentherapie. Bei 74% der StudienteilnehmerInnen wurde die Anämie mit intravenöser Therapie erfolgreich behandelt und die Serum-Ferritin-Werte hatten sich normalisiert, verglichen zu 48% jener mit oraler Therapie (96).

Unter all den intravenösen und oralen Eisenpräparaten eignet sich nach aktuellen Publikationen (2016/2017) Eisencarboxymaltose am besten zur Therapie des Eisenmangels (97; 98). Derzeit wird es auch bei Kindern mit CED und Eisenmangel in Follow-Up-Studien untersucht. Ziel dieser Studien sind die Beurteilung der Vor- und Nachteile sowie Risiken der Therapie (99; 100).

#### 1.4.7.4 Unerwünschte Wirkungen

Die Verabreichung von oralem Eisen kann erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen. Es ist mit einer unzureichenden Absorption, einem langsamen Therapiefortschritt und einer herabgesetzten Compliance mit oraler Eisentherapie zu rechnen. In solchen Fällen eignet sich eine parenterale Gabe als Option (101).

Die Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Eisentherapie wurde im Jahre 2015 ausführlich analysiert. Intravenöse Präparate hatten deutlich geringere Nebenwirkungen als Eisenpräparate bei oraler Applikation:

<b>Unerwünschte Nebenwirkung</b>	<b>i.v. Eisen</b>	<b>orales Eisen</b>
Übelkeit	1,6%	4,9%
Erbrechen	1,0%	6,8%
Bauchschmerzen	1,3%	7,9%
Diarrhoe	0,9%	8,3%

**Tabelle 11: Häufigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Eisensubstitution (102)**

Neben den angeführten unerwünschten Nebenwirkungen kann eine orale Eisentherapie bei CED zusätzliche Schleimhautschädigungen im GI-Trakt verursachen und die Darmentzündung verschlimmern. Das Risiko für die Entstehung eines Kolonkarzinoms kann erhöht sein, da oral aufgenommenes Eisen nur begrenzt absorbiert wird (36; 76). Deswegen können nichtabsorbierte Eisensalze an der Darmschleimhaut toxisch wirken und die Erkrankung durch die vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$ ) verschlimmern, wie in Tierversuchen gezeigt werden konnte (103; 104).

Moderne intravenöse Präparate können zusätzlich zu den zuvor genannten gastrointestinalen auch andere Nebenwirkungen hervorrufen. Schwere allergische Reaktionen (insbesondere bei dextranhaltigen Formulierungen), Hypophosphatämie (vor allem bei hoch dosierter Gabe von Eisen-Carboxymaltose) und das Capillary-Leak-Syndrom stehen dabei im Vordergrund (78; 105).

Bei CED-PatientInnen mit existenter Eisenmangelanämie, besonders schwerer Anämie (Hb < 10 g/dl) und unzureichendem Ansprechen oder Intoleranz oraler Eisenpräparate wird derzeit die intravenöse Eisenergänzung bevorzugt. Es wird von den meisten gut vertragen. Darüber hinaus verschlechtert das intravenös verabreichte Eisen die Krankheitsaktivität einer CED nicht (36; 106).

#### **1.4.7.5 Sucrosomales<sup>®</sup> Eisen(III)-Pyrophosphat**

Ein neues Eisen(III)-Pyrophosphat (OLEOvital<sup>®</sup> Eisen) verspricht aufgrund einer besonderen Hülle (sog. sucrosomale<sup>®</sup> Formulierung) das unveränderte Passieren des Magens und somit die direkte Absorption im Duodenum bzw. Jejunum. Sucrosomal ist aus dem Englischen übernommen („sucrose“) und ist auf Deutsch ein gewöhnlicher Kristallzucker (Saccharose, Haushaltszucker). Der Mantel um den Eisen(III)-Pyrophosphat-Kern besteht aus einem Liposom, aufgebaut aus Phospholipiden und einer äußeren Zuckerhülle. Dieser strukturelle Aufbau ermöglicht eine Aufnahme durch die M-Zellen im Darm (Immunzellen) ohne spezifischen Transporter. Anschließend wird das Eisen über die Lymphe transportiert und erst dort freigesetzt, wo es benötigt wird – in der Leber. Dadurch werden jegliche von Eisen bedingten Irritationen im Magen vermieden. Im Vergleich zu anderen herkömmlichen oralen Eisenpräparaten

scheint das Präparat in ersten Studien sehr gut verträglich zu sein, hat eine hohe Bioverfügbarkeit, verursacht keinen metallischen Nachgeschmack, keine Irritation des Magen-Darm-Traktes und keine Schwarzfärbung des Stuhls (107). Es gilt als eine neue Behandlungsoption bei CED und anämischen PatientInnen, die keine traditionellen oralen Eisenpräparate tolerieren.

## 2 Methoden

### 2.1 Literaturrecherche

Im ersten Teil der Arbeit erfolgt eine ausführliche Literaturrecherche über die medizinische Datenbank Pubmed und uptodate.com. Leitlinien zur Behandlung von CED und Zulassungen von Eisenpräparaten, die derzeit in Verwendung sind, wurden im Internet recherchiert. Im Fokus der Literaturrecherche standen die Existenz und Beschreibung von Eisenmangel bei CED-PatientInnen sowie die verschiedenen Therapieoptionen. Die Ergebnisse dieser Literaturrecherche finden sich aus strukturellen Gründen im Punkt 1 dieser Arbeit („Einleitung“).

### 2.2 Ideen zu einer klinischen Studie

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Planung und Erstellung eines Studienkonzepts mit dem Ziel des Vergleichs von einem etablierten und einem neuen Eisenpräparat. Es sollte untersucht werden, inwiefern sich die beiden Präparate in ihrer Wirkung und Akzeptanz bei Kindern und Jugendlichen unterscheiden und ob die Compliance bzw. der Therapieerfolg mit neueren Präparaten verbessert werden könnte. Die Ergebnisse dieser Studien-Planung finden sich im Punkt 3 dieser Arbeit („Ergebnisse“).

Die vom Betreuer vorgegebenen Grundbedingungen für die Studien-Planung waren, dass das Studienprotokoll realitätsbezogen und zielgerichtet sein sollte. Die Studie sollte randomisiert und offen sein. Die Einteilung der Kinder bei der Studie sollte in zwei Gruppen erfolgen: Gruppe 1 wird mit dem etablierten Produkt (Aktiferrin®) behandelt, Gruppe 2 wird mit einem neueren Produkt (OLEOvital® EISEN FORTE) behandelt.

Die Angaben des Betreuers waren, dass der Ablauf der Studie soll nach gewissen Kriterien erfolgen soll: Nach der Rekrutierung der StudienteilnehmerInnen sollen die Kinder vor dem eigentlichen Studienbeginn 4 Wochen lang kein orales Eisenpräparat zu sich nehmen. Die Phase der Datenerhebung erfolgt während der Präparateinnahme und dauert 6 Wochen, da laut Richtlinien in dieser Zeit ein Hb-Anstieg um 2 g/dl erfolgen soll. Sie setzt sich zusammen aus einem ärztlichen Fragebogen, der die

relevanten Laborwerte einschließt und einem Fragenbogen an die Kinder und Eltern, um die Akzeptanz und unerwünschten Ereignisse der oralen Eisenpräparate zu beschreiben und auszuwerten. Um die Ergebnisse der Studie interpretieren zu können, sollten 20 Kinder pro Gruppe teilnehmen. Nach der 6-wöchigen Gabe der oralen Eisenpräparate werden diese für weitere 4 Wochen abgesetzt. In dieser Zeit dürfen die Kinder keine Eisenpräparate zu sich nehmen. Anschließend erfolgt die Phase der Datenauswertung.

Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie sind die Diagnose „Eisenmangel“ bei klinisch inaktiver CED, Alter zwischen 6 und 18 Jahren, anämisches Blutbild mit einem Hb > 8 g/dl, Serum-Ferritin < 30 ng/ml und Kinder, die bis dato noch keine orale Eisensubstitution erhalten haben.

Ausschlusskriterien der Studie sind eine abweichende Diagnose, klinisch aktive CED, Intoleranz früherer oraler Eisenpräparate, Alter unter 6 bzw. über 18 Jahre, schwere Anämie mit Hb < 8 g/dl und PatientInnen, die Erythropoiesis-Stimulating Agents benötigen.

Ein Eisenmangel bei CED tritt bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf. Es werden keine Einschränkungen bezüglich der Geschlechterverteilung erwartet.

### **3 Ergebnisse: Theoretischer Plan der klinischen Studie**

Im Kapitel 3 wird ein Plan für eine klinische Studie präsentiert, der die Basis für die tatsächliche Umsetzung einer klinischen Studie sein könnte. Daher wird in den folgenden Abschnitten auf die einzelnen Phasen einer fiktiven klinischen Studie genauer eingegangen:

#### **3.1 Rekrutierung und Zeitplan**

Die Rekrutierung erfolgt über die Spezialambulanz für pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Die Phase der Rekrutierung beträgt 6 Monate. Nach ausführlicher Aufklärung durch die Studienärzte können die Eltern die Teilnahme ihres Kindes an der klinischen Prüfung zustimmen und bestätigen ihr Einverständnis mittels Unterschrift in der PatientInneninformation und der Einwilligungserklärung. Haben die Kinder das 8. Lebensjahr vollendet, müssen auch sie aufgeklärt werden, einwilligen und ihre Studienteilnahme bestätigen. Erfüllt der Patient/die Patientin alle der Ein- und keine der Ausschlusskriterien, kann er/sie in die Studie aufgenommen werden.

Vor Beginn der klinischen Prüfung und der Verabreichung der zu untersuchenden oralen Eisenpräparate werden jegliche Eisenpräparate der StudienteilnehmerInnen für 4 Wochen abgesetzt. Die klinische Prüfung beginnt mit der ersten Visite inkl. Verabreichung der Präparate und wird insgesamt 6 Wochen dauern. Innerhalb dieser 6 Wochen wird der Therapiefortschritt in 3 weiteren ambulanten Kontrollen pro PatientIn durchgeführt. Die Kontrollen sind nach der 1., 3., und 6. Woche geplant. Sind die 6 Wochen absolviert, ist die klinische Prüfung zu Ende und die Eisenpräparate werden abgesetzt. Es folgt nun eine 4-wöchige Entzugsphase, in der keine Eisenpräparate eingenommen werden. Anschließend ist eine weitere Kontrolle vorgesehen.

### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Diagnostizierter Eisenmangel bei CED	Hb < 8 g/dl
Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern des teilnehmenden Kindes sowie Einwilligung des Kindes nach erfolgter Aufklärung	Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der eingesetzten Wirk- bzw. Inhaltsstoffe
Alter 6-18 Jahre	Intoleranz gegenüber eines früheren oralen Eisenpräparats
Notwendigkeit der Gabe eines oralen Eisenpräparats	Klinisch aktive CED
Hb > 10 g/dl	Notwendigkeit von Erythropoiesis-Stimulating Agents
Serum-Ferritin < 30 ng/ml	Notwendigkeit zur parenteralen Eisengabe
	Alter unter 6 Jahre
	Alter über 18 Jahre

**Tabelle 12: Ein- und Ausschlusskriterien**

### 3.3 Studiendesign

Bei dieser klinischen Prüfung handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Kohortenstudie, um die Akzeptanz zweier unterschiedlicher oraler Eisenpräparate bei Kindern mit CED im Alter von 6 bis 18 Jahre mit einem diagnostizierten Eisenmangel zu untersuchen. Die Einteilung der StudienteilnehmerInnen erfolgt in zwei Gruppen: Die Kinder in der 1. Gruppe werden nur mit Aktiferrin® behandelt, die Kinder der 2. Gruppe erhalten nur OLEOvital® EISEN FORTE. Die Randomisierung erfolgt mittels [www.randomizer.at](http://www.randomizer.at) und die Kinder werden im Verhältnis von 1:1 der Gruppe 1 oder

Gruppe 2 zugeordnet. Alter und Geschlecht der StudienteilnehmerInnen werden nicht berücksichtigt, da die Fallzahl der untersuchenden Studie zu gering ist.

### **3.4 Zielparameter**

Im Rahmen mehrerer ambulanter Kontrollen soll festgestellt werden, inwiefern sich durch die kontinuierliche Gabe der jeweiligen oralen Eisenpräparate die Laborparameter erhöhen und normalisieren. Der Therapiefortschritt wird nach jeder Kontrolle dokumentiert. Ein weiterer Zielparameter der Studie ist die Akzeptanz der jeweiligen Eisenpräparate sowie deren quantitative und qualitative Nebenwirkungen, die einen Aufschluss über die Compliance geben.

### **3.5 Hypothese**

Die Studie und die zu erwartenden Ergebnisse können folgende Hypothesen beinhalten: Die H0-Hypothese zeigt, dass es keinen Unterschied hinsichtlich Laborparameter und Akzeptanz zweier unterschiedlicher oraler Eisenpräparate gibt. Die H1-Hypothese besagt, dass sich zwei unterschiedliche orale Eisenpräparate hinsichtlich Laborparameter und Akzeptanz unterscheiden.

### **3.6 Medizinisches Screening**

#### **3.6.1 Klinische Anamnese und Untersuchung**

Nach ausführlicher Aufklärung des Studienarztes über den Ablauf der klinischen Studie sowie deren Vor- und Nachteile werden die PatientInnen in die Studie aufgenommen. Es folgen mehrere Screening-Untersuchungen sowie eine ausführliche Anamnese, bestehend aus Eigen-, Fremd-, Sozial- und Langzeitanamnese. Ein wichtiger Punkt ist die Dokumentation der Medikation und der Verlauf der Krankengeschichte. Es erfolgt eine gründliche physikalisch-klinische Untersuchung inkl. biometrischer Daten wie Körpergröße und Körpergewicht, sowie Erhebung der relevanten Laborparameter. Die erhobenen Daten werden auf der Fieberkurve/im Ambulanzblatt dokumentiert und zur Auswertung in die klinische Studie mit einbezogen.

Alle Untersuchungen und die folgenden Kontrollen werden initial in der Spezialambulanz für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz durchgeführt. Am Ende der Kontrollen muss von dem Kind/von den Eltern ein Fragebogen bezüglich der Nebenwirkungen ausgefüllt werden, um die Akzeptanz der Eisenpräparate zu erheben.

### **3.6.2 Laborparameter**

Es erfolgt vor Beginn der Studie sowie bei jeder ambulanten Kontrolle eine Blutabnahme zur Bestimmung des Blutbildes und des Eisenstatus. Zusätzliche invasive Untersuchungen sind nicht geplant.

## **3.7 Prüfmedikation**

### **3.7.1 Gruppe 1 – Aktiferrin®**

Eine Kapsel (Weichgelatinekapselform) enthält 34,5 mg zweiwertiges Eisen. Weitere Bestandteile des Kapselinhalts sind Rüböl, Sojalecithin, Gelbes Wachs, Sojabohnenöl hydriert und Sojabohnenöl partiell hydriert. Bestandteile der Kapselhülle sind Trockensubstanz aus Sorbitollösung 70% nicht kristallisierend, Glycerol 85%, Gelatine, Eisenoxid schwarz E 172 und Eisenoxid rot E 172.

Die Dosierung bei Kindern ab 6 Jahren ist einmal täglich 1 Kapsel. Jugendliche ab 12 Jahre erhalten zweimal täglich 1 Kapsel. Die Kapseln sollten eine halbe Stunde vor oder zwischen den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichender Flüssigkeit eingenommen werden. Vitamin C-haltige Fruchtsäfte eignen sich gut zur Einnahme, da sie die enterale Resorption verbessern. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten ist generell die gastrointestinale Verträglichkeit besser (108).

### **3.7.2 Gruppe 2 – OLEOvital® EISEN FORTE**

OLEOvital® EISEN FORTE enthält 30 mg Eisen(III)-Pyrophosphat und 70 mg Vitamin C pro Kapsel. Sucrosomales® Eisen enthält Eisenpyrophosphat, Reisstärke; Emulgator: Zuckerester von Speisefettsäuren, Lecithine; Glukosesirup, Milcheiweiß, Trikalziumphosphat. Gelatine, L-Ascorbinsäure, modifizierte Stärke. Trennmittel:

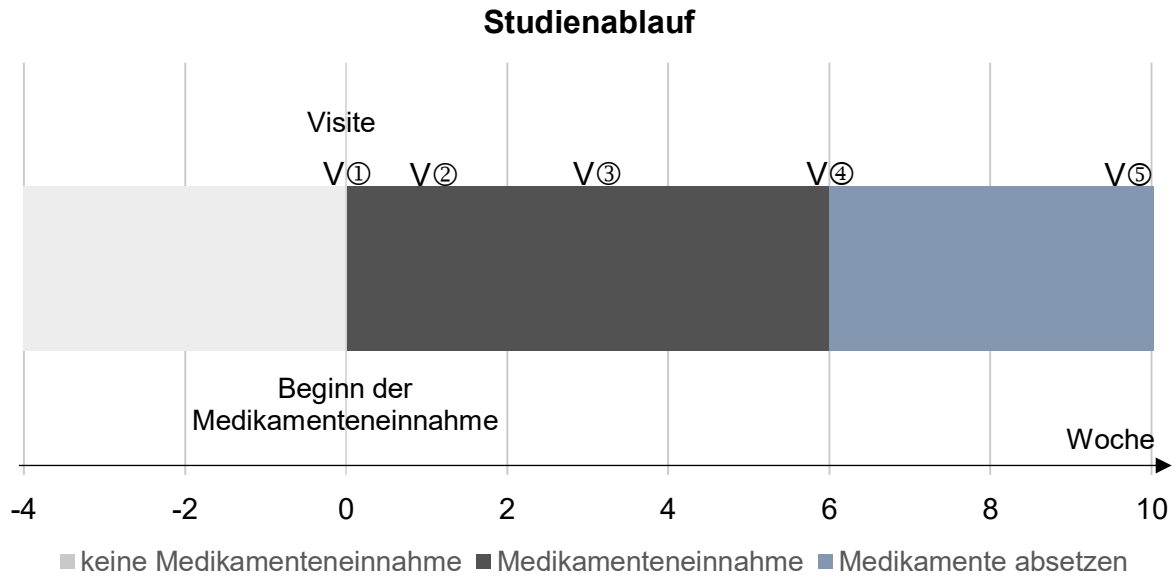
Magnesiumsalze der Speisefettsäuren, Siliciumdioxid. Farbstoff: Titandioxid. Gluten- und laktosefrei. OLEOvital® EISEN FORTE ist für Diabetiker geeignet. Glukose ist lediglich in Spuren enthalten und daher klinisch nicht relevant.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt einmal täglich 1 Kapsel, unabhängig von der Tageszeit und sollte nicht überschritten werden. Die Kapseln sollten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Nebenwirkungen (Irritationen) des Magen-Darm-Trakts, Schwarzfärbung des Stuhls sowie ein metallischer Nachgeschmack würden laut Beipackzettel nicht vorkommen (109).

### **3.8 Studienablauf**

Vor der ersten Verabreichung der beiden Studienpräparate im Laufe der ersten Visite dieser Studie dürfen die StudienteilnehmerInnen 4 Wochen lang keine Eisenpräparate zu sich nehmen, damit es von Studienbeginn an zu keinen Verfälschungen kommt. Die klinische Prüfung dauert 6 Wochen und beinhaltet insgesamt 4 Visiten, bei denen jeweils eine ausführliche Untersuchung erfolgt (siehe nachstehende Tabelle). Am Ende der 6. Woche (Visite 4) werden die Studienpräparate wieder abgesetzt und die klinische Studie endet. Es folgt eine 4-wöchige Phase ohne Einnahme der Eisenpräparate, um den Wirkverlust in dieser Zeit analysieren und interpretieren zu können. Die letzte ambulante Nachkontrolle (Visite 5) nach diesen 4 Wochen schließt den Studienplan ab.



**Abbildung 9: Studienablauf**

Die ambulanten Kontrollen (Visiten) umfassen mehrere Untersuchungen, abhängig vom Studienfortschritt. Hauptaugenmerk wird auf das Blutbild, den Eisenstoffwechsel, die unerwünschten Nebenwirkungen und die Compliance gelegt.

<b>VISITEN</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
WOCHEN	0	1	3	6	10
Informierte Einwilligung (Informed consent)	x				
Incl/Excl	x				
Begleitmedikation	x	x	x	x	x
<b>AE/SAE</b>		x	x	x	x
Klinische Reevaluierung		x	x	x	x
Anamnese	x				
Größe	x				
Gewicht	x	x	x	x	x
Blutdruck	x	x	x	x	x

Ausgabe Studienmedikation	x	x	x		
<b>Compliance Studienmedikation</b>	x	x	x	x	x
<b>kl. Blutbild</b>	x	x	x	x	x
<b>diff. Blutbild</b>	x	x	x	x	x
<b>Retikulozyten</b>	x	x	x	x	x
Glucose	x	x	x	x	x
CRP	x	x	x	x	x
<b>Eisenstoffwechsel (Eisen, Tansferrin, Transferrin-Sättigung, Ferritin)</b>	x	x	x	x	x
PCDAI/PUCAI Score	x	x	x	x	x
Calprotectin im Stuhl	x				
Hämoccult	x				
Harnstreifentest	x				

**Tabelle 13: Ablauf der einzelnen Visiten**

### 3.9 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events; AE) und Nebenwirkungen (Adverse Reactions; AR) sind Zielparameter der Studie und geben Auskunft über die Akzeptanz und Compliance der Studienpräparate. Bei einem AE handelt es sich um einen unerwünschten und schädlichen Vorfall, der der Versuchsperson widerfährt und nicht in kausalem Zusammenhang mit der klinischen Studie steht. Ein AR hingegen ist eine zusätzlich zur gewünschten Hauptwirkung auftretende unerwünschte und schädliche Wirkung eines Medikaments. Sie steht im Regelfall in kausalem Zusammenhang mit dem Medikament. Unerwartete Nebenwirkungen (Unexpected Adverse Reactions; UAR) sind Nebenwirkungen, die laut Produktinformation nicht zu erwarten sind. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event; SAE) bzw. eine schwerwiegende Nebenwirkung (Serious Adverse Reaction; SAR) sind unerwünschte und unabhängig von der Dosis tödliche oder lebensbedrohende Wirkungen, die eine

stationäre Behandlung erfordern bzw. diese verlängern. Sie führen zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder haben einen Geburtsfehler zur Folge.

### **3.10 Weitere Überlegungen**

Diese Diplomarbeit dient der Erstellung eines passenden Studiendesigns über die Therapie mit einem neuen oralen, in Österreich bei Kindern noch nicht zugelassenen Eisenpräparat. Es handelt sich um eine prospektive Studie zur klinischen Prüfung eines registrierten Arzneimittels. Bisher liegen keine Ergebnisse vor, deshalb könnte man ein Risiko für die PatientInnen im Therapieverlauf mit dem neuen Präparat erwarten. Die Kontrollen beinhalten invasive Blutabnahmen, die ein Risiko darstellen und Schmerzen verursachen können. Auftretende Nebenwirkungen der Prüfungspräparate können für die StudienteilnehmerInnen belastend sein und zu einem Studienabbruch führen. Ein weiteres mögliches Risiko ist das Bekanntwerden der sensiblen Daten der PatientInnen. Es wird durch eine Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert.

Die klinische Studie ist nur im Bereich der Pädiatrie vorgesehen. Die Notwendigkeit der Durchführung dieser Studie bei Kindern und Jugendlichen mit CED besteht darin, dass vor allem in diesem Altersabschnitt häufig ein Eisenmangel mit einer Anämie einhergeht und die Eisensubstitutionstherapie essentiell ist.

Alle PatientInnen werden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten werden nur mit diesen Codes versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Allgemeinpädiatrie gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten. Die Daten sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung personenbezogen, bei der Auswertung sind sie jedoch anonymisiert vorliegend.

Um unerwünschte Ereignisse während der Studie ausfindig zu machen, wird nach jedem ambulanten Kontrollbesuch den Eltern bzw. Kindern ein Fragebogen zum Ausfüllen vorgelegt. Treten in der Zwischenzeit im häuslichen Bereich Nebenwirkungen, Schmerzen oder andere Komplikationen auf, steht das Krankenhaus rund um die Uhr telefonisch zur Verfügung. Ebenso wird jeglichen

Fragen über den Studienverlauf und den medizinischen Bereich nachgegangen. StudienteilnehmerInnen können jederzeit die Studie abbrechen, sofern sie dies wünschen. Ist dies der Fall, muss eine ausführliche Befragung und Dokumentation erfolgen.

Nachdem die Personen ihre Teilnahme an der Studie beendet haben, werden diese im Rahmen der Routinekontrollen weiter behandelt/versorgt.

### **3.11 Ende der Studie (Vorzeitiger Abbruch)**

Eine schwerwiegende Anämie (Hb < 8 g/dl) mit Indikation zur parenteralen Eisengabe, die Rücknahme der Einwilligung der Studienteilnehmerin/des Studienteilnehmers, das Auftreten von nicht tolerierbaren unerwünschten Wirkungen, jegliche Verletzung des Studienprotokolls, das Auftreten mind. eines Ausschlusskriteriums, das Eintreten bzw. Auftreten anderer (Begleit-)Erkrankung oder jene Umstände, die die Gesundheit der Studienteilnehmerin/des Studienteilnehmers gefährden würden, wenn sie/er weiterhin an der Studie teilnimmt, können die Studie verfälschen sowie die StudienteilnehmerInnen zu einem vorzeitigen Abbruch zwingen.

## 4 Diskussion

Das Ziel meiner Arbeit ist initial, mit Hilfe von Literaturrecherche eine Zusammenfassung über den aktuellen Wissenstand von Eisenmangelanämie bei CED auszuarbeiten. In einem zweiten Teil verfasse ich ein passendes Studiendesign für eine fiktive klinische Vergleichsstudie von zwei oralen Eisenpräparaten. In ambulanten Kontrollen sollten die Auswirkungen beider Eisenpräparate und die Compliance der PatientInnen hinsichtlich zweier unterschiedlicher oraler Eisensubstitutionsprodukte sowie das Outcome der jeweiligen Therapie verglichen werden.

Es gibt eine Vielzahl an Literaturquellen über Eisenmangelanämie bei CED sowie Studien, die sich mit dem Thema der Wirkung und möglicher Nebenwirkungen oraler Eisenpräparate beschäftigen und aktuell von großer Bedeutung sind. Die Standardtherapie der Eisenmangelanämie erfolgt mit verschiedenen oralen Eisenpräparaten - Eisensulfat gilt weltweit als das am häufigsten verwendete Präparat. Dennoch treten bei der Therapie mit Eisensulfaten häufig Nebenwirkungen auf und erschweren den Therapieerfolg. Aufgrund der Häufigkeit eines Eisenmangels, der insbesondere bei CED-PatientInnen eine wichtige Rolle spielt, bedarf eine solche Therapie einer Verbesserung im Bereich der oralen Medikation, da derzeit die Abbruchrate der Therapie aufgrund der Nebenwirkungen oraler Eisenpräparate sehr hoch ist (30).

Neben den oralen Eisenpräparaten besteht auch die Möglichkeit der Eisensubstitution mittels unterschiedlicher intravenöser Eisenpräparate. Diese ermöglichen eine rasche Korrektur des Eisenmangels bei ausgeprägter Anämie und reduzieren die unerwünschten Begleiterscheinungen, die bei der Verabreichung oraler Eisenpräparate auftreten können. Insbesondere bei aktiver CED sind gastrointestinale Nebenwirkungen ein Problem. Ergebnisse von Studien mit intravenösen Präparaten zeigen eine wirkungsvolle Therapie. Die parenterale Eisensubstitution bei Kindern und Jugendlichen ist mit einem organisatorischen Aufwand und Risiken im Sinne von anaphylaktischen Reaktionen verbunden, weswegen Verbesserungen in oralen Medikamenten wünschenswert sind. In Österreich ist eine parenterale Eisensubstitution bei Kindern derzeit aufgrund fehlender Zulassungsstudien nicht erlaubt bzw. nicht empfohlen. Lediglich ab einem Alter von 14 Jahren können

bestimmte Präparate unter gewisser Indikationsstellung verabreicht werden. Zulassungsstudien im Bereich der Pädiatrie sind aufwendig und insbesondere im Bereich der pädiatrischen CED müsste es sich um eine teure Multicenter-Studie handeln, da die Inzidenzen gering sind. Auch ist infrage zu stellen, ob das Ziel für die Zukunft vorzugsweise in einer intravenösen oder in einer oralen Eisensubstitution liegen soll. Intravenös bedeutet in der Pädiatrie etwas anderes als in der Erwachsenenmedizin, da jede i.v.-Leitung oder tagesklinische Aufnahme eine Belastungssituation für die Kinder darstellen kann. Andererseits sind auch orale Medikamenteneinnahmen in dem Alter schwierig, insbesondere wenn der Geschmack des Medikaments schlecht ist und die Kinder deshalb eine Einnahme verweigern. Dies sind Gründe für einen frühzeitigen Therapieabbruch.

Wünschenswert für die Zukunft wäre ein breites Reservoir an gut tolerierbarer oraler und intravenöser Eisenpräparate, die individuell angepasst und verabreicht werden können. Insbesondere die intestinalen Nebenwirkungen von etablierten oralen Eisenpräparaten stellen ein Problem bei PatientInnen mit CED dar. Auch eine nahrungsunabhängige orale Einnahme von Eisenpräparaten wäre wünschenswert, um den Alltag zu erleichtern. In dieser Arbeit wird ein neues orales Eisenpräparat vorgestellt, welches die Lösung für die gerade erwähnten Probleme der Nebenwirkungen sein könnte. Bei dem Präparat OLEOvital® EISEN FORTE soll eine spezielle Hülle aus einer Zucker-Fett-Verbindung die Darmschleimhaut vor dem dreiwertigen Eisen schützen und das Eisen wird erst in der Leber freigesetzt. Die ersten Studien zu diesem Präparat wurden bei erwachsenen PatientInnen mit CED und einem diagnostizierten Eisenmangel durchgeführt und zeigten trotz einer geringen Zahl an StudienteilnehmerInnen bessere Therapieerfolge im Vergleich zu den etablierten oralen Eisensulfaten. Bei Kindern mit CED wurde dieses Präparat noch nicht getestet. Interessanterweise ist das Präparat nicht als Medikament, sondern als Nahrungsergänzungsmittel zugelassen. Nach Rücksprache mit der Produktionsfirma hat dies keine qualitativen Gründe, sondern Kostengründe. Es ist zu beachten, dass Zulassungsstudien heutzutage sehr kostenintensiv sind, weswegen einige Pharmaunternehmen versuchen diese zu umgehen. Der Nachteil für die Kunden ist die fehlende Kostenübernahme von den Krankenkassen, die Kunden können diese Präparate nicht auf Rezept erhalten.

Zusätzlich sind Studien in der Pädiatrie mit noch höheren Kosten und Risiken verbunden und unterscheiden sich daher von Studien im Erwachsenenbereich wesentlich. Wenn es möglich wäre, Studienergebnisse bei Erwachsenen einfach in die Pädiatrie zu übernehmen, würde man bequem an neue Informationen im Therapiebereich bei Kindern kommen. Dies ist jedoch schwer möglich, da es, insbesondere bei neuen Medikamenten, oft deutliche Unterschiede in Bezug auf Anwendung, Dosierung und Verträglichkeit gibt. Man kann nicht automatisch davon ausgehen, dass Präparate, die von Erwachsenen gut toleriert werden, auch bei Kindern eine zielgerichtete Wirkung zeigen. Ebenso bedarf es bei Kindern, die an klinischen Studien teilnehmen, einer besonderen Beachtung in Bezug auf das Sicherheitsprofil. Der Schutz ihres altersabhängigen Entwicklungsfortschrittes, die Rücksicht auf Gefühle und Ängste, der biologische Unterschied im Vergleich zu Erwachsenen sowie die individuellen Interessen des Kindes müssen beachtet werden und gewährleistet sein. Studien in der Pädiatrie über Arzneimittel dürfen nicht zu Forschungszwecken der Erwachsenen dienen und sollten erst nach durchgeführten Studien im Erwachsenenbereich erfolgen. Es ist zu bedenken, dass sich Kinder und Jugendliche im Wachstumsprozess befinden und Langzeitnebenwirkungen wie Wachstumsverzögerungen erst Jahre nach der Studie evident werden können. Pädiatrische Studien sollten nur zielgerichtet erfolgen, um zusätzliche Schäden an Kindern zu vermeiden.

Eine potentielle Schwäche in dem von mir entworfenen Studienplan kann die geringe Fallzahl von 40 Kindern sein, da die Inzidenz von CED insgesamt gering ist. Dadurch kann die Aussagekraft der statistischen Ergebnisse über die Wirkung und Akzeptanz der neuen oralen Eisensubstitution bei pädiatrischer CED in Frage gestellt werden. Eine Lösung wäre die Durchführung einer Multicenter-Studie. Ein weiteres Risiko dieser Studie können die Nebenwirkungen darstellen. Es ist nicht sicher gestellt, mit welcher Art von Nebenwirkungen und mit welchem Ausmaß das neue Präparat bei Kindern einhergehen kann.

Da es sich um eine Studie über ein Medikament handelt und einer vorschriftlichen Einnahme bedarf, kann eine mangelnde Compliance der Kinder bzw. Eltern sowie ungenaue und/oder nicht wahrheitsgetreue Angaben über Akzeptanz und Nebenwirkungen die Ergebnisse verfälschen. Es muss eine ausführliche Aufklärung

der Studienärzte über den Studienablauf, mögliche Risiken und Indikationen zum Therapieabbruch erfolgen.

Die Idee für die Erstellung unseres Studienplans ist die Untersuchung des neuen Präparats, über das es bis dato noch keine Vorkenntnisse im pädiatrischen Bereich gibt. Mit Hilfe eines neuen oralen Eisenpräparates, das in seiner Wirkung und Akzeptanz bessere Ergebnisse liefert als die etablierten oralen Eisensubstitutionspräparate, könnten Eisenmangelanämien bei Kindern mit CED schneller korrigiert werden und das Auftreten spezifischer Anämiesymptome zusätzlich zur eigentlichen Erkrankung reduzieren.

Eine adäquate und effektive Eisensubstitutionstherapie mit neuen oralen Eisenpräparaten könnte die Zahl an zusätzlichen und auch vermeidbaren Krankenhausbesuchen und -aufenthalten reduzieren – und zusätzlich die Fehlstunden in Kindergärten und Schulen reduzieren. Da für Kinder und auch für Eltern ein Krankenhausaufenthalt häufig mit psychischer Belastung und Stress verbunden ist, wäre eine Reduktion der Krankenhausbesuche auch aus sozioökonomischer Sicht von Bedeutung und würde sowohl den Kindern als auch den Eltern zu Gute kommen. Kinder fühlen sich zu Hause und in familiärer Umgebung natürlich wohler als im Krankenhaus. Dies spielt für den Krankheitsverlauf eine wesentliche Rolle, da sich das Wohlbefinden auf jede Krankheit positiv auswirken kann.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass ein Eisenmangel bei pädiatrischen CED-PatientInnen keine Rarität ist und die optimale Behandlung erst gefunden werden muss. Die etablierten oralen Eisenpräparate sind in ihrer Wirkung und Akzeptanz nicht zufriedenstellend und müssen für eine effizientere Eisensubstitutionstherapie durch neue Medikamente ersetzt werden. Die alternative Substitution mittels intravenöser Eisenpräparate ist meistens gut verträglich und könnte vielversprechend bei Intoleranz oraler Eisenpräparate eingesetzt werden. Unser Ziel für die Zukunft sollten jedoch orale Medikamente mit einer minimalisierten Anzahl von Nebenwirkungen sein. Dadurch könnte bei allen PatientInnen mit CED die Begleiterkrankung Eisenmangel und –anämie keine Rolle mehr spielen und sich die Lebensqualität dieser Menschen deutlich verbessern.

Der von uns erstellte Studienplan dient als Basis für die zukünftige Durchführung einer klinischen Studie, um ein solches orales Eisenpräparat auch bei Kindern in Verwendung zu bringen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. [Buchverf.] Herold. Innere Medizin. 2016, S. 483-490.
2. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):942-51.
3. Varni JW, Shulman RJ, Self MM, Nurko S, Saps M, Saeed SA et al. Symptom Profiles in Patients With Irritable Bowel Syndrome or Functional Abdominal Pain Compared With Healthy Controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Sep;61(3):323-9.
4. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis.* 2007 Sep;1(1):10-20.
5. Hebuterne X, Filippi J, Schneider SM. Nutrition in adult patients with inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets.* 2014;15(11):1030-8.
6. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007 Jul-Aug;31(4):311-9.
7. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:44S-49S.
8. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Dec;24(11-12):1507-23.
9. Vanis N, Mehmedović A, Mesihović R, Saray A. Anaemia and inflammatory bowel disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2013;34(2):35-42.
10. Goldberg ND. Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2013; 6: 61–70.
11. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss C. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004 Aug; 53(8): 1190–1197.
12. Tobian AA, Ness PM, Noveck H, Carson JL. Time course and etiology of death in patients with severe anemia. *Transfusion.* 2009 Jul;49(7):1395-9.
13. Allocca M, Fiorino G, Danese S. Iron deficiency: the hidden miscreant in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets.* 2014;15(11):1011-9.

14. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012 Nov 3;380(9853):1590-605.
15. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012 Nov 3;380(9853):1606-19.
16. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.
17. Ludvigsson JF, Büsch K, Olén O, Askling J, Smedby KE, Ekblom A et al. Prevalence of paediatric inflammatory bowel disease in Sweden: a nationwide population-based register study. *BMC Gastroenterol*. 2017 Jan 31;17(1):23.
18. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*. 2006 Jan;48(2):116-32.
19. Feakins RM. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology*. 2014 Feb;64(3):317-35.
20. Berufsverband Deutscher Internisten: Internisten im Netz. Unterschiede zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.
21. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991 May;12(4):439-47.
22. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):423-32. Epub 2007 May 21.
23. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;10(10):585-95.
24. Nahon S, Lahmek P, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, Colombel JF et al. Risk factors of anxiety and depression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Nov;18(11):2086-91.
25. Graff LA, Vincent N, Walker JR, Clara I, Carr R, Ediger J et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Sep;17(9):1882-9.
26. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015 Nov; 169(11): 1053–1060.

27. Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial Issues in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Apr; 56(4): 449–458.
28. Miller JL. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Jul; 3(7).
29. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Nov;7(11):599-610.
30. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, Weiss G. Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jun; 94(23).
31. Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med.* 2014 Jan;25(1):12-7.
32. Rogler G, Vavricka S. Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem? *Front Med (Lausanne).* 2015 Jan 19;1:58.
33. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica.* 2010 Feb; 95(2): 175–178.
34. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood.* 2003 May 15;101(10):4148-54.
35. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care.* 2001 Mar;16(1):36-41.
36. Mücke V, Mücke MM, Raine T, Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30(1): 15–22.
37. Wikholm E, Malmborg P, Forssberg M, Hederos CA, Wikström S. Iron Deficiency Is Common During Remission in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Glob Pediatr Health.* 2016 Mar 4;3.
38. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E et al. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2016 Mar;48(3):267-70.
39. Herrera-deGuise C, Casellas F, Robles V, Navarro E, Borrueal N. Iron Deficiency in the Absence of Anemia Impairs the Perception of Health-Related Quality of Life of

- Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jun;22(6):1450-5.
40. Akkermans MD, Vreugdenhil M, Hendriks DM, van den Berg A, Schweizer JJ, van Goudoever JB et al. Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: The use of Zincprotoporphyrin and Red Blood Cell Distribution Width. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Sep 12.
41. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar;18(3):513-9.
42. Wiskin AE, Fleming BJ, Wootton SA, Beattie RM. Anaemia and iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2012 Jul;6(6):687-91.
43. World Health Organization. *Assessing the Iron Status of Populations*. 2nd ed. Geneva, Switzerland; 2007.
44. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015 Aug 15; 6(3): 62–72.
45. Dudkowiak R, Neubauer K, Poniewierka E. Hepcidin and its role in inflammatory bowel disease. *Adv Clin Exp Med*. 2013 Jul-Aug;22(4):585-91.
46. Gassmann M, Muckenthaler MU. Adaptation of iron requirement to hypoxic conditions at high altitude. *J Appl Physiol (1985)*. 2015 Dec 15;119(12):1432-40.
47. Meynard D, Babitt JL, Lin HY. The liver: conductor of systemic iron balance. *Blood*. 2014 Jan 9; 123(2): 168–176.
48. Singh N, Haldar S, Tripathi AK, Horback K, Wong J, Sharma D et al. Brain Iron Homeostasis: From Molecular Mechanisms To Clinical Significance and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Mar 10; 20(8): 1324–1363.
49. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011 Mar 15; 434(Pt 3): 365–381.
50. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Aug 15; 307(4): G397–G409.
51. Namrata C. Semester Paper - Mechanism of iron absorption. 2012 April 5.
52. Li Y, Liu S, Sun H, Yang Y, Qi H, Ding N et al. MiR-218 Inhibits Erythroid Differentiation and Alters Iron Metabolism by Targeting ALAS2 in K562 Cells. *Int J Mol Sci*. 2015 Nov 26;16(12):28156-68.

53. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010 Jul 9;142(1):24-38.
54. Tapryal N, Vivek G V, Mukhopadhyay CK. Catecholamine Stress Hormones Regulate Cellular Iron Homeostasis by a Posttranscriptional Mechanism Mediated by Iron Regulatory Protein. *J Biol Chem*. 2015 Mar 20;290(12):7634-46.
55. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep; 1823(9): 1434–1443.
56. Kaplan J, Ward DM, De Domenico I. The molecular basis of iron overload disorders and iron-linked anemias. *Int J Hematol*. 2011 Jan;93(1):14-20.
57. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004 Dec 17;306(5704):2090-3. Epub 2004 Oct 28.
58. Ganz T, Nemeth E. The Heparin-Ferroportin System as a Therapeutic Target in Anemias and Iron Overload Disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:538-42.
59. Anderson ER, Shah YM. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol*. 2013 Jan; 3(1): 315–330.
60. Krawiec P, Pac-Kozuchowska E. The role of heparin in iron metabolism in inflammatory bowel diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014;68:936-43.
61. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Heparin: regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep*. 2015 Jun; 35(3).
62. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Heparin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016 Jun 9; 127(23): 2809–2813.
63. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Costanzo F, Guerci M, Masotti M et al. Serum heparin in inflammatory bowel diseases: biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Sep;19(10):2166-72.
64. Martinelli M, Strisciuglio C, Alessandrella A, Rossi F, Auricchio R, Campostrini N et al. Serum Heparin and Iron Absorption in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 May;10(5):566-74.
65. Nemeş RM, Pop CS, Calagiu D, Dobrin D, Chetroiu D, Jantea P et al. ANEMIA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE MORE THAN AN EXTRAINTESTINAL COMPLICATION. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016 Jan-Mar;120(1):34-9.

66. Limketkai BN, Parian AM, Shah ND, Colombel JF. Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 May;22(5):1209-18.
67. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015 Apr;11(4):241-50.
68. Favier A, Ruffieux D. Physiological variations of serum levels of copper, zinc, iron and manganese. *Biomed Pharmacother*. 1983;37(9-10):462-6.
69. Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 14;16(22):2720-5.
70. Gomollón F, Gisbert JP. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: a practical guide. *Drugs*. 2013 Nov;73(16):1761-70.
71. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Dec;13(12):1545-53.
72. Stein J, Dignass AU. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease - a practical approach. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(2):104-113.
73. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Niniraki M, Kouroumalis EA. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Ann Gastroenterol*. 2011; 24(2): 108–114 .
74. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol*. 2011 Nov;86(11):923-7.
75. Abitbol V, Borderie D, Polin V, Maksimovic F, Sarfati G, Esch A. Diagnosis of Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease by Transferrin Receptor-Ferritin Index. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul; 94(26).
76. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 7; 20(13): 3542–3551.
77. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5277-86.
78. Gasche C, Evstatiev R, Haas T, Kaser A, Knoflach P, Petritsch W et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases.

- Consensus of the Austrian IBD Working Party. *Z Gastroenterol.* 2011 May;49(5):627-32.
79. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 May;20(5):936-45.
80. Powell DJ, Achebe MO. Anemia for the Primary Care Physician. *Prim Care.* 2016 Dec;43(4):527-542.
81. World Health Organization. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia.* Geneva, Switzerland; 2008.
82. Lupu A, Diculescu M, Diaconescu R, Tantau M, Tantau A, Visovan I et al. Prevalence of anemia and iron deficiency in Romanian patients with inflammatory bowel disease: a prospective multicenter study. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015 Mar;24(1):15-20.
83. National Heart, Lung and Blood Institute. *Iron-Deficiency Anemia.* 2014 March 26.
84. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009 Oct 7;15(37):4659-65.
85. de Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Dec;22(11-12):1097-105.
86. Santiago P. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview. *ScientificWorldJournal.* 2012 May 2.
87. Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Büning C et al. Ferric Maltol Is Effective in Correcting Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Phase-3 Clinical Trial Program. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Mar; 21(3): 579–588.
88. Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Howaldt S et al. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Aug;44(3):259-70.
89. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB und Gastroenterology, British Society of. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011 Oct;60(10):1309-16.

90. Koduru P, Abraham BP. The role of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Jan;9(1):76-85.
91. Plantz K, Maxwell E, Mamula P, Baldassano R, Stein R. Intravenous Iron Sucrose for Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Mar;22 Suppl 1:S8.
92. Danko I, Weidkamp M. Correction of Iron Deficiency Anemia With Intravenous Iron Sucrose in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Nov;63(5):e107-e111.
93. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970 Feb 14;100(7):301-3.
94. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudehus M et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):269-77.
95. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014 Feb;54(2):306-15.
96. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):838-45.
97. Aksan A, Işık H, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 May;45(10):1303-1318.
98. Damineni SC, Thunga S. IV Ferric Carboxymaltose Vs Oral Iron in the Treatment of Post-partum Iron Deficiency Anaemia. *J Clin Diagn Res*. 2016 Nov;10(11):QC08-QC10.
99. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. *J Pediatr*. 2017 Jan;180:212-216.

100. Valério de Azevedo S, Maltez C, Lopes AI. Pediatric Crohn's disease, iron deficiency anemia and intravenous iron treatment: a follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Jan;52(1):29-33.
101. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 21;22(35):7908-25.
102. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Tsantes A, Peyrin-Biroulet L et al. Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan; 95(2).
103. Oldenburg B, van Berge Henegouwen GP, Rennick D, Van Asbeck BS, Koningsberger JC. Iron supplementation affects the production of pro-inflammatory cytokines in IL-10 deficient mice. *Eur J Clin Invest*. 2000 Jun;30(6):505-10.
104. Carrier J, Aghdassi E, Cullen J, Allard JP. Iron supplementation increases disease activity and vitamin E ameliorates the effect in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Nutr*. 2002 Oct;132(10):3146-50.
105. Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Nov 17.
106. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2012 Apr;6(3):267-75.
107. Tarantino G, Brilli E, Zambito Y, Giordano G, Equitani F. Sucrosomial Iron®: A New Highly Bioavailable Oral Iron. *Blood Journal*, Volume 126(23):4561-4561. 2015 Dec 3.
108. Austria Codex 2017: Aktiferrin®.
109. Fresenius Kabi Austria GmbH: OLEOvital® Eisen; August 2016.

## Anhang – Projektplan

- November 2016 Kontaktaufnahme mit Priv.Doz. Dr. Jahnel  
Erstgespräch und Themenwahl
- Dezember 2016 Erstellung des Konzeptes  
Planung des strukturierten Aufbaus der Diplomarbeit
- Jänner 2017 Erstellung des Konzeptformulars  
Literaturrecherche und Studienanalyse  
Beginn mit „Einleitung“ der Diplomarbeit  
Regelmäßige Besprechung mit Priv.Doz. Dr. Jahnel  
(Jänner/März/April/Mai/Oktober/November 2017)
- Februar 2017 Entwurf des Studienplans
- März 2017 Verhandlungen mit KKS, um Studie tatsächlich durchzuführen
- April 2017 Beginn mit den Kapiteln „Material und Methoden“ und „Ergebnisse“
- Mai 2017 Fertigstellung des Kapitels „Einleitung“
- Oktober 2017 Erstellung des Kapitels „Diskussion“  
Fertigstellung des Kapitels „Material und Methoden“  
Fertigstellung des Kapitels „Ergebnisse“
- November 2017 Verbesserung der gesamten Diplomarbeit  
Öffentliche Vorstellung der Arbeit im Rahmen der Laborbesprechung am 29.11.2017
- Dezember 2017 Abgabe der Diplomarbeit