

**Diplomarbeit**

**Eisenmangel in der Pädiatrie -  
Therapie gestern, heute, morgen**

eingereicht von

**Mirjam Reiter**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

**Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. med. univ. Jörg Jahnel, MBA**

Graz, 26.04.2018

*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 26.04.2018*

*Mirjam Reiter eh*

## Danksagungen

Zum Gelingen meiner Arbeit haben mehrere Personen beigetragen, welchen ich nun danken möchte. Im Speziellen möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. univ. Jörg Jähnel, MBA bedanken, der mir nicht nur bei der Themenfindung, sondern auch während des Schreibprozesses mit Rat und Tat zur Seite stand und mir zahlreiche Tipps gab.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch meinen Eltern aussprechen, die mir das Studium ermöglicht haben, mir jederzeit Rückhalt gaben und in intensiven Lernphasen immer wieder Mut zusprachen.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Partner Oli bedanken, der mich stets motivierte, immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir auch bei fachlichen Fragen weiterhalf.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Eisen ist ein essentielles Spurenelement, welches an zahlreichen Stoffwechselzyklen des menschlichen Körpers beteiligt ist. Der individuelle Eisenbedarf ist von mehreren Variablen abhängig. Vor allem Kinder haben einen erhöhten Eisenbedarf und weisen aufgrund dessen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Eisenmangels auf. Die Kernaufgabe dieser Arbeit war, aktuelles Wissen über den Eisenmangel in der Pädiatrie zusammenzufassen. Hierbei wurde vor allem der Schwerpunkt auf die neuen Therapieoptionen gelegt.

**Material und Methoden:** Es erfolgte eine ausführliche, unsystematische Literaturrecherche. Hierfür wurden in erster Linie medizinwissenschaftliche Datenbanken wie PubMed, UpToDate und OvidSP genutzt. Darüber hinaus wurde als Ergänzung auf Lehrbücher aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz zurückgegriffen.

**Ergebnisse:** Im Zuge der Literaturrecherche konnte wenig Informationszugewinn bezüglich der Grundkenntnisse des Eisenmangels erzielt werden. Es geht jedoch klar hervor, dass eine frühzeitige Diagnosestellung und eine anschließende adäquate Therapie von großer Bedeutung sind, um schwerwiegende Folgen verhindern zu können. Die Recherche kommt zum Ergebnis, dass sich die Grundtherapie des Eisenmangels in den letzten zehn Jahren kaum geändert hat, wobei jedoch eine Weiterentwicklung bezüglich der Applikationsform der Eisenpräparate vermerkt werden konnte. Heute werden zum einen großzügiger intravenöse Eisenpräparate verwendet, zum anderen sind neue orale Eisenpräparate am Markt.

**Diskussion:** Der Eisenmangel ist eine unverändert häufige Diagnose. Die inadäquate Diagnostik, die inkonsequente Therapie, die bekannten Nebenwirkungen der Eisenpräparate und die mangelnde Compliance der Patientinnen und Patienten beziehungsweise der Eltern stellen für die Ärztinnen und Ärzte eine therapeutische Herausforderung dar. Für die Zukunft wünschenswert ist die Verfügbarkeit und Zulassung von neuen patientinnen- und patientenfreundlichen Eisenpräparaten in der Pädiatrie.

## Abstract

**Background:** Iron is an essential dietary mineral participating in numerous metabolic processes in the human body. The individual iron requirement depends on several variables. Children especially have an increased iron requirement and therefore an increased risk of developing iron deficiency. Aim of that work was to summarize current knowledge regarding iron deficiency in paediatrics. The main focus was on latest treatment options.

**Methods:** A comprehensive, unsystematic literature research was done. Medical scientific databases like PubMed, UpToDate and OvidSP were primarily used. In addition, textbooks from the library of the Medical University of Graz were added as well.

**Results:** This literature research gained few additional information regarding the basic knowledge of iron deficiency. Nevertheless, it is clear that an early diagnosis followed by the immediate start of an adequate treatment as early as possible is very important in order to prevent serious consequences. This research concludes that the basic treatment of iron deficiency has hardly been changed within the last decade, whereas a further development regarding the route of application of these iron supplements could be noted. Today, on the one hand intravenous iron supplements are used more generously and on the other hand new oral iron supplements are on the market.

**Discussion:** Iron deficiency is still a frequent diagnosis. The inadequate diagnostics, the inconsistent treatment as well as the well-known side effects of iron supplements and the lack of compliance of the patients or the parents are causing a therapeutic challenge for medical doctors. The availability and approval of new patient-friendly iron supplements in paediatrics is desirable for the future.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Abbildungsverzeichnis .....	vii
Tabellenverzeichnis.....	viii
Glossar und Abkürzungen .....	ix
1. Einleitung .....	1
1.1. Hintergrund .....	1
1.2. Physiologischer Eisenstoffwechsel.....	2
1.2.1. Eisenverteilung .....	2
1.2.2. Aufgaben des Eisens.....	4
1.2.3. Eisenabsorption .....	4
1.2.4. Eisenhomöostase.....	5
1.3. Anämie .....	7
1.3.1. Hypochrome mikrozytäre Anämie .....	8
2. Material und Methoden .....	9
3. Ergebnisse .....	10
3.1. Eisenmangel/-anämie in der Pädiatrie.....	10
3.1.1. Epidemiologie .....	10
3.1.2. Ätiopathogenese.....	10
3.1.3. Risikofaktoren im Säuglingsalter .....	13
3.1.4. Risikofaktoren im Kindes- und Jugendalter.....	15
3.1.5. Symptome.....	16
3.1.6. Diagnostik.....	17
3.1.7. Folgen .....	19
3.2. Therapie des Eisenmangels .....	20
3.2.1. Orale Eisensubstitution .....	20

3.2.2. Parenterale Eisensubstitution .....	24
3.2.3. Vor-/ Nachteile der verschiedenen Eisentherapien.....	28
3.3. Spezielle Eisentherapie .....	29
3.3.1. Schwangerschaft.....	29
3.3.2. Frühgeburt.....	29
3.3.3. CED.....	30
4. Diskussion .....	31
Literaturverzeichnis .....	36
Anhang - Projektplan .....	44

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hb-Molekül .....	3
Abbildung 2: Häm-Eisenion mit O <sub>2</sub> -Bindung.....	3
Abbildung 3: Eisenaufnahme .....	5
Abbildung 4: Eisenabgabe und -transport.....	5
Abbildung 5: Einfluss von Heparin.....	6
Abbildung 6: Eisenmangelanämie im Säuglings-/Kleinkindesalter.....	10
Abbildung 7: Ätiologie des Eisenmangels/ der Eisenmangelanämie.....	11
Abbildung 8: Heparin und Entzündung .....	13
Abbildung 9: Eisenbedarf in der Schwangerschaft.....	14
Abbildung 10: Spezifische Symptome des Eisenmangels/ der Eisenmangelanämie .....	17
Abbildung 11: Folgen des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie.....	19
Abbildung 12: Aufbau eines dreiwertigen Eisenpräparates .....	23
Abbildung 13: Indikationen der parenteralen Eisensubstitution in der Pädiatrie ...	25
Abbildung 14: Complianceüberprüfung .....	33

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eisenbestand des Körpers.....	2
Tabelle 2: Aufgaben des Eisens.....	4
Tabelle 3: Differentialdiagnostik der Anämien.....	7
Tabelle 4: Laborparameter bei hypochromer Anämie.....	8
Tabelle 5: Laborparameter des Eisenmangels.....	18
Tabelle 6: MCV- und MCH-Referenzwerte in der Pädiatrie.....	18
Tabelle 7: Referenzwerte in der Pädiatrie (Eisen, Ferritin, Transferrin).....	18
Tabelle 8: Orale Eisen(II)-Präparate - laut Austria Codex.....	21
Tabelle 9: Orale Eisen(III)-Präparate.....	24
Tabelle 10: Intravenöse Eisenpräparate - laut Austria Codex.....	25
Tabelle 11: Nebenwirkungen der parenteralen Eisensubstitution.....	27
Tabelle 12: Orale Eisentherapie.....	28
Tabelle 13: Intravenöse Eisentherapie.....	28
Tabelle 14: Eisenmangel-Therapieschema in der Schwangerschaft.....	29

## Glossar und Abkürzungen

$\alpha$	Alpha
$\beta$	Beta
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
$\delta$	Delta
DMT-1	Divalenter Metalltransporter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECCO	Europäische Crohn und Colitis Organisation
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanzen
Fe	Eisen
$\text{Fe}^{2+}$	Zweiwertiges Eisenion
$\text{Fe}^{3+}$	Dreiwertiges Eisenion
fl	Femtoliter
$\gamma$	Gamma
g	Gramm
g/dl	Gramm pro Deziliter
g/l	Gramm pro Liter
H <sub>2</sub>	Histamin-2-Rezeptor
Hb	Hämoglobin
HCP-1	Häm-Carrierprotein 1
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IRE	Iron Response Element
IRE-BP	Iron Response Element-Binding Protein
kg	Kilogramm
MCH	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
$\mu\text{g/l}$	Mikrogramm pro Liter
$\mu\text{mol/l}$	Mikromol pro Liter
mg	Milligramm
mg/d	Milligramm pro Tag
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm

mg/l	Milligramm pro Liter
ml	Milliliter
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
pg	Pikogramm
%	Prozent
s.u.	Siehe unten
u.a.	Unter anderem
WHO	World Health Organisation

# 1. Einleitung

## 1.1. Hintergrund

Der Eisenmangel ist global gesehen die häufigste Mangelerscheinung des menschlichen Körpers und stellt somit ein großes Gesundheitsproblem dar - insbesondere in Entwicklungsländern (1). Auch wenn keine genauen Daten bekannt sind, wird geschätzt, dass weltweit 750 Millionen Kinder an diesem Mangel leiden (1, 2). Die Entstehung eines Eisenmangels ist auf eine negative Eisenbilanz zurückzuführen - stehen Eisenaufnahme und Eisenbedarf nicht im Gleichgewicht, kommt es zu einem Eisenmangel und in weiterer Folge zu einer Eisenmangelanämie (3, 4). Aufgrund des massiven Wachstums und dem damit verbundenen erhöhten Eisenbedarf, stellen zum einen Kinder, insbesondere Säuglinge und Kleinkinder, und zum anderen Adolescentinnen und Adoleszente hierfür eine große Risikogruppe dar (5, 6). Die Diagnosestellung eines Eisenmangels beziehungsweise einer Eisenmangelanämie gestaltet sich oft schwierig, da die Symptome, wie Blässe oder Abgeschlagenheit, nicht spezifisch sind. Zudem können äußere Anzeichen und Symptome fehlen (7, 8). Trotzdem sind eine frühzeitige Diagnose und eine angemessene, effektive Therapie von großer Bedeutung, da sich ein Eisenmangel/ eine Eisenmangelanämie schwerwiegend sowohl auf die kognitive als auch auf die physische Entwicklung des Kindes auswirken kann (9, 10).

Ziel dieser Diplomarbeit ist zum einen, aktuelles Wissen über Eisenmangel in der Pädiatrie zusammenzufassen. Zum anderen wird ein Schwerpunkt auf die unterschiedlichen Therapieansätze bei Kindern und Jugendlichen gelegt. Die Therapie gestaltet sich aufgrund der vor allem gastrointestinalen auftretenden Nebenwirkungen von Eisenpräparaten oft schwierig. Durch neue orale Medikamente sollen neue Wege in der Therapie des Eisenmangels im Kindesalter eröffnet werden.

## 1.2. Physiologischer Eisenstoffwechsel

Eisen (Fe) ist ein essentielles Spurenelement, welches im gesamten Stoffwechsel eine zentrale Bedeutung hat (3). Dem Körper steht es hierfür in Form von Hämeisen, Depoteisen, Funktionseisen und Transporteisen zur Verfügung (11). Täglich werden mit der Nahrung in etwa 10-15 mg Eisen zugeführt, um den Eisenbedarf (1-2 mg) zu decken, wovon allerdings nur ungefähr 10-20 Prozent (%) absorbiert werden. Einen erhöhten Bedarf haben unter anderem (12):

- Kleinkinder (10-30 mg/d)
- Jugendliche (1,5-3 mg/d)
- Schwangere (2-4 mg/d)

### 1.2.1. Eisenverteilung

Eisen ist im Körper auf verschiedene Kompartimente aufgeteilt (11).

Tabelle 1: Eisenbestand des Körpers (11)

Eisenbestand des Körpers			
<b>Hämeisen</b>	<b>Depoteisen</b>	<b>Funktionseisen</b>	<b>Transporteisen</b>
70%	18%	12%	0,1%
	Ferritin	Myoglobin	Transferrin
	Hämosiderin	Eisenhaltige Enzyme	

**Hämeisen:** Das Hämoglobin (Hb), ein kugelförmiges Molekül, ist aus vier Untereinheiten, welche eine Funktionseinheit bilden, aufgebaut (13, 14). Jede dieser Untereinheiten besteht jeweils aus einer Hämgruppe und einer Globinkette (14):

- Hämgruppe: Die Grundstruktur bildet ein Porphyrinring (13). In diesem ist zentral ein zweiwertiges Eisenatom ( $\text{Fe}^{2+}$ ) gebunden (13, 14). Hier lagert sich wiederum der Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) an (14).

- Globinteil: Dieser besteht aus einer Polypeptidkette, die in vier verschiedenen Arten vorkommt (13):
  - $\alpha$ -Kette
  - $\beta$ -Kette
  - $\gamma$ -Kette
  - $\delta$ -Kette

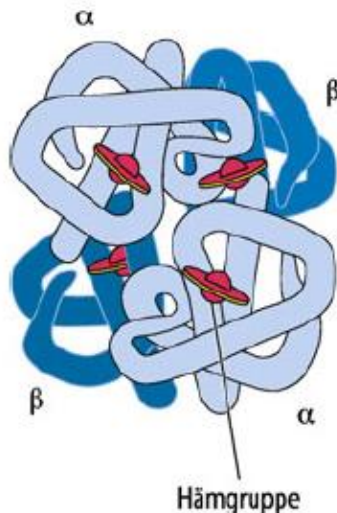


Abbildung 1: Hb-Molekül (14)

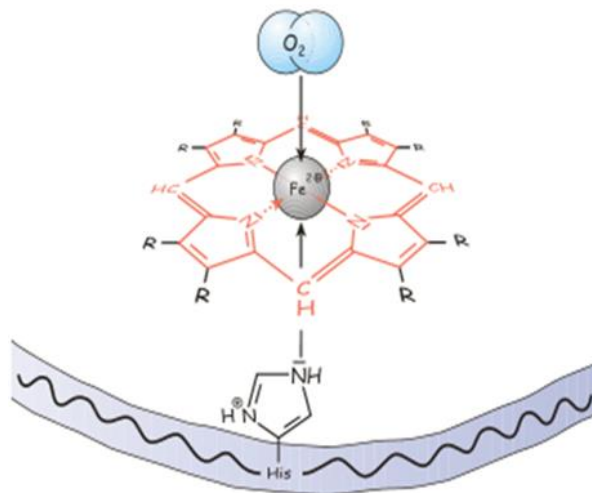


Abbildung 2: Häm-Eisenion mit O<sub>2</sub>-Bindung (13)

**Depoteisen:** Die beiden Speicherformen des Eisens, Ferritin und Hämosiderin, kommen hauptsächlich in der Leber und im Knochenmark vor, befinden sich zu kleineren Teilen aber auch in der Milz und anderen Geweben (11). Das Protein Ferritin speichert das Eisen in Form von Eisenoxiden im Inneren. Kommt es zu einem Überangebot von Eisen im Körper, wird Ferritin autophagozytiert (15). Durch diesen Prozess entsteht das Hämosiderin, welches vermehrt in Makrophagen und Parenchymzellen vorkommt (11, 15). Auf diese Weise kann der toxischen Wirkung von freiem Eisen entgegengewirkt werden (15).

**Transporteisen:** Das Plasmaprotein Transferrin dient dem Eisentransport im Körper und versorgt hiermit die Erythroblasten, die Enterozyten im Darm und die Speicherkompartimente mit Eisen (11).

### 1.2.2. Aufgaben des Eisens

Eisen ist an zahlreichen Stoffwechselzyklen des menschlichen Körpers beteiligt. Hauptsächlich wird es jedoch für den Sauerstofftransport benötigt (3).

Tabelle 2: Aufgaben des Eisens (3)

Eisenproteine	Funktion
Hämoglobin	O <sub>2</sub> -Transport
Myoglobin	O <sub>2</sub> -Transport
Eisenenzyme	<u>Stoffwechsel</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Erythropoese</li><li>• Atmungskette in Mitochondrien</li><li>• DNA<sup>*</sup>-Synthese</li></ul>
Transferrin	Fe-Transport
Ferritin	Fe-Speicherung
Hämosiderin	Fe-Speicherung

\* DNA = Desoxyribonukleinsäure

### 1.2.3. Eisenabsorption

Das Zentrum der Eisenabsorption ist zum einen das Duodenum und zum anderen das obere Jejunum (3). Hierfür entscheidend ist die Unterscheidung zwischen dem tierischen Hämeisen und dem pflanzlichen Nicht-Hämeisen, da die Absorption über unterschiedliche Mechanismen erfolgt. Darüber hinaus ist die Aufnahme von tierischem Hämeisen wesentlich effektiver (3, 16). Das Nicht-Hämeisen liegt ausschließlich als dreiwertige Eisenionen (Fe<sup>3+</sup>) vor (3). Da die Aufnahme von Eisen in die Enterozyten allerdings nur in Form von zweiwertigem Eisen möglich ist, muss das Nicht-Hämeisen zuvor mittels Ferrireduktase, welche im Bürstensaum der Enterozyten lokalisiert ist, zu Fe<sup>2+</sup> reduziert werden (15, 17). Anschließend kann das Eisen per divalentem Metalltransporter (DMT-1) absorbiert werden. Die Aufnahme des tierischen Eisens hingegen verläuft relativ unkompliziert (15). Es wird an Häm gebunden und mittels dem apikalen Transporter Häm-Carrierprotein 1 (HCP-1) in die Enterozyten absorbiert (15, 16). Intrazellulär wird das Eisen, abhängig vom Eisenbestand des Körpers, nun entweder im Ferritin gespeichert oder wieder an das Blut abgegeben (15):

- Eisenspeicherung: Das Protein Ferritin oxidiert an seiner Oberfläche Fe<sup>2+</sup> zu Fe<sup>3+</sup> und speichert diese als Eisenoxide im Inneren (15).

- Abgabe ins Blut: Wird Eisen benötigt, gelangt dieses in seiner zweiwertigen Form mithilfe des basalen Eisentransporters Ferroportin in die Blutbahn. Hierbei wird durch die Ferroxidase Hephastein das Eisen erneut zu  $\text{Fe}^{3+}$  umgewandelt und kann schließlich an Transferrin gebunden zu den Zielzellen in die Peripherie transportiert werden (15).

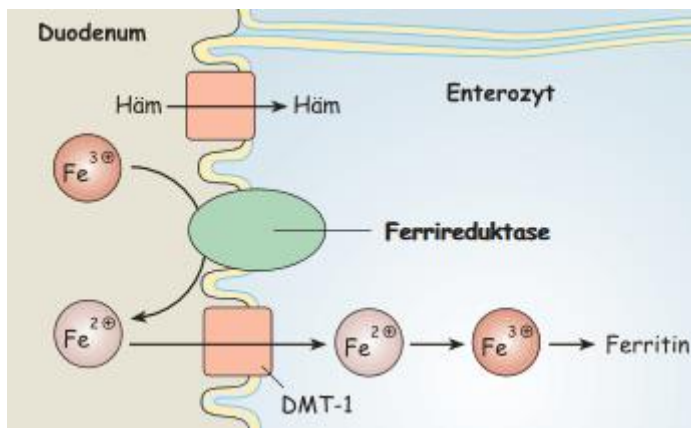


Abbildung 3: Eisenaufnahme (15)

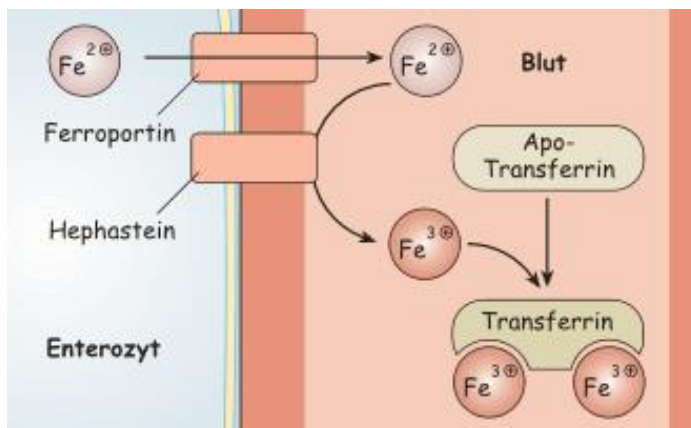


Abbildung 4: Eisenabgabe und -transport (15)

#### 1.2.4. Eisenhomöostase

Die Regulation des Eisenstoffwechsels erfolgt einerseits auf zellulärer und andererseits auf systemischer Ebene (16).

**Zellulär:** Das Eisen bindet intrazellulär an das Iron Response Element-Binding Protein (IRE-BP), wodurch dieses blockiert wird. Bei einem Eisenmangel ist das IRE-BP nicht blockiert und bindet an das Iron Response Element (IRE) (16, 18). Dadurch wird zum einen die Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) von DMT-1

stabilisiert (18). Als Folge wird vermehrt DMT-1 synthetisiert und exprimiert und damit die Eisenaufnahme gesteigert (16, 19). Zum anderen wird die mRNA-Translation von Ferritin gehemmt (16, 18). Bei einem Eisenmangel wird infolgedessen weniger Ferritin gebildet (16). Hingegen bei einem Eisenüberschuss wird vermehrt Ferritin synthetisiert und die Transferrinrezeptoren reduziert (3).

**Hepcidin:** Dieses Peptidhormon, welches in der Leber gebildet wird, sorgt für die systemische Regulation des Eisenstoffwechsels (12, 16). Die Hepcidinsekretion erfolgt in Abhängigkeit vom Eisenbestand des Körpers (20). Bei einem Eisenüberschuss wird vermehrt Hepcidin aus der Leber sezerniert, um zum einen die intestinale Eisenaufnahme und zum anderen die Eisenabgabe aus Hepatozyten und Makrophagen zu hemmen. Hierfür bindet Hepcidin an Ferroportin, wodurch dieses lysosomal abgebaut wird (16, 18). Außerdem steigt auch bei Entzündungen und Infektionen die Hepcidinexpression (16, 20). Hepcidin beeinflusst unter anderem auch die Erythropoese. Bei gesteigerter erythropoetischer Aktivität wird die Hepcidinproduktion gehemmt, damit mehr Eisen für die Hämoglobinsynthese zur Verfügung steht (20). Eine verminderte Hepcidinexpression tritt darüber hinaus bei oxidativem Stress, Hypoxie und Eisenmangelanämie auf (9).

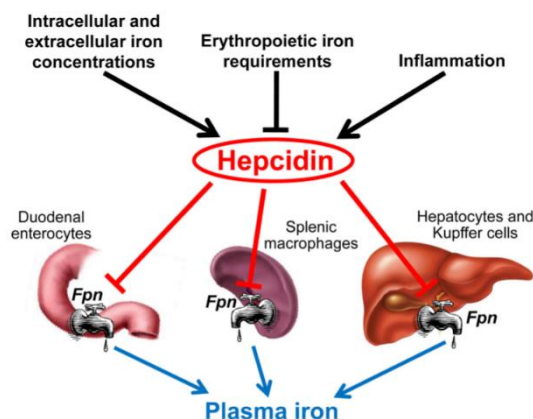


Abbildung 5: Einfluss von Hepcidin (20)

### 1.3. Anämie

Unter einer Anämie versteht man eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration und der absoluten Erythrozytenzahl unter die Norm (Männer <13,0 g/dl, Frauen <12,0 g/dl) (11, 21). Spezifische Referenzwerte gelten für Schwangere (<11 g/dl) und Kinder (6 Monate – 6. Lebensjahr <11 g/dl, 7.-14. Lebensjahr <12 g/dl) (22). Die Einteilung der Anämien erfolgt aufgrund folgender Parameter (11):

- Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)
- Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH)

Differentialdiagnostisch sind auch das Ferritin und die Retikulozytenzahl von Bedeutung (23).

Tabelle 3: Differentialdiagnostik der Anämien (4, 11, 23)

Hypochrome mikrozytäre Anämie		Normochrome normozytäre Anämie		Hyperchrome makrozytäre Anämie	
MCH + MCV erniedrigt		MCH + MCV normal		MCH + MCV erhöht	
Ferritin ↓	Eisenmangelanämie	Retikulozyten ↓	Aplastische Anämie Renale Anämie	Retikulozyten ↓ oder normal	Megaloblastäre Anämie Sekundäre Anämie
Ferritin normal oder ↑	Thalassämie	Retikulozyten ↓ oder normal	Infektanämie Entzündungsanämie Tumoranämie	Retikulozyten ↑	Hämolytische Anämie Blutungsanämie
Ferritin ↑	Infektanämie Entzündungsanämie Tumoranämie	Retikulozyten ↑	Hämolytische Anämie Blutungsanämie		

### 1.3.1. Hypochrome mikrozytäre Anämie

Durch Störungen der Hämoglobinsynthese können unterschiedliche hypochrome mikrozytäre Anämien entstehen. Differentialdiagnostisch sind vor allem die Eisenmangelanämie, die Thalassämie und die sekundäre Anämie bei chronisch entzündlichen Erkrankungen von großer Bedeutung (21, 23). Durch unterschiedliche Laborparameter können diese Formen unterschieden werden (23).

Tabelle 4: Laborparameter bei hypochromer Anämie (23)

	Eisenmangel	Thalassämie	Entzündung, Tumor
Serum-Eisen	Normal - ↓	Normal - ↑	Normal - ↓
Serum-Ferritin	↓	Normal - ↑	↑
Serum-Transferrin	↑	Normal - ↓	Normal - ↓
Löslicher Transferrinrezeptor	↑	↑	Normal

Aufgrund der Themenstellung dieser Diplomarbeit wird im Kapitel 3 speziell auf die Eisenmangelanämie eingegangen.

## 2. Material und Methoden

Zu Beginn erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche, um sich zum einen mit der Thematik vertraut zu machen und zum anderen um das nötige Wissen, welches zum Erstellen der Diplomarbeit nötig ist, zu erlangen.

Als Informationsquelle dienten in erster Linie medizinwissenschaftliche Datenbanken wie PubMed, UpToDate und OvidSP. Durch gezielte Suchkriterien wie Review, Clinical Trial und Free full text konnten unzählige und irrelevante Suchergebnisse vermieden werden. Während der Literaturrecherche wurde insbesondere darauf geachtet, primär Publikationen der letzten zehn Jahre zu verwenden, um einen möglichst aktuellen Einblick in die Thematik gewährleisten zu können. Ergänzend wurde auf Lehrbücher aus den Bereichen Biochemie, Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie zurückgegriffen. Darüber hinaus wurde der Austria Codex verwendet, um die derzeit am Markt erhältlichen Eisenpräparate darstellen zu können. Der Zugang zur Fachliteratur erfolgte über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz.

Die Diplomarbeit ist in mehrere Abschnitte gegliedert. In der Einleitung erfolgt eine Erläuterung des physiologischen Eisenstoffwechsels, als Hintergrundwissen für die Themenstellung dieser Arbeit. In den Ergebnissen wird zum einen aktuelles Wissen über Eisenmangel in der Pädiatrie vermittelt. Hierfür werden die Epidemiologie, Risikofaktoren, Ätiopathogenese, Symptome, Diagnostik und Folgen näher beleuchtet. Zum anderen wird ein Schwerpunkt auf die unterschiedlichen Therapieansätze des Eisenmangels bei Kindern und Jugendlichen gelegt und die verschiedenen Eisensubstitutionsformen erläutert.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Eisenmangel/-anämie in der Pädiatrie

#### 3.1.1. Epidemiologie

Die Eisenmangelanämie stellt die häufigste Form der Anämie in Mitteleuropa dar. (21). Sie macht in etwa 80% aller Anämien aus (11). Die Anämie im Kindesalter wird am häufigsten durch einen Eisenmangel verursacht (24). Vor allem zwischen dem ersten und dem dritten Lebensjahr tritt diese Mangelerscheinung vermehrt auf. In Europa liegt die Prävalenz der Eisenmangelanämie in den ersten sechs Lebensmonaten unter 2%. Zwischen dem sechsten und neunten Lebensmonat beträgt sie 2-3% und zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr 3-9% (5). Einen Gipfel im Säuglingsalter weist die Eisenmangelanämie zwischen dem 9.-12. Lebensmonat auf (7). Darüber hinaus wird geschätzt, dass weltweit 25% der Vorschulkinder an einer Eisenmangelanämie leiden (5). Eine weitere Risikogruppe des Eisenmangels stellen weibliche Jugendliche beziehungsweise junge Frauen im gebärfähigen Alter dar (25, 26). Die Prävalenz in dieser Gruppe beträgt 15,6% (26).

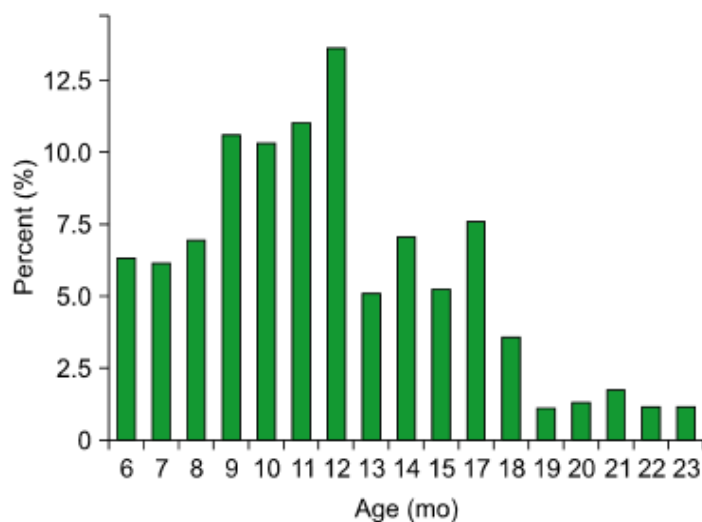


Abbildung 6: Eisenmangelanämie im Säuglings-/Kleinkindesalter (7)

#### 3.1.2. Ätiopathogenese

Ein Eisenmangel entsteht als Folge einer negativen Eisenbilanz (4). Wenn die Eisenmenge, welche mit der Nahrung aufgenommen wird, nicht ausreicht, um den Eisenverlust auszugleichen beziehungsweise einen Mehrbedarf zu decken, so wird auf das Depoteisen zurückgegriffen. Durch die Entleerung der Eisenspeicher wird

die Hämoglobinsynthese herabgesetzt. Als Folge sinken die Hämoglobinkonzentration und das Erythrozytenvolumen unter die Norm - man spricht in diesem Fall von einer Eisenmangelanämie (27).

Im Kindesalter lässt sich ein Eisenmangel zum einen vorwiegend durch eine unzureichende Eisenaufnahme bei raschem Wachstum begründen. Vor allem Säuglinge, Kleinkinder, Adolescentinnen und Adoleszente sind hiervon betroffen (28). Zum anderen kann ein Eisenmangel bei akutem oder chronischem Blutverlust, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED, s.u.), bei Malabsorption (u.a. Zöliakie, Kurzdarmsyndrom) oder bei verstärkter Menstruation auftreten (28, 29). Darüber hinaus können auch Infektionen oder Malignome ursächlich für einen Eisenmangel sein (29).

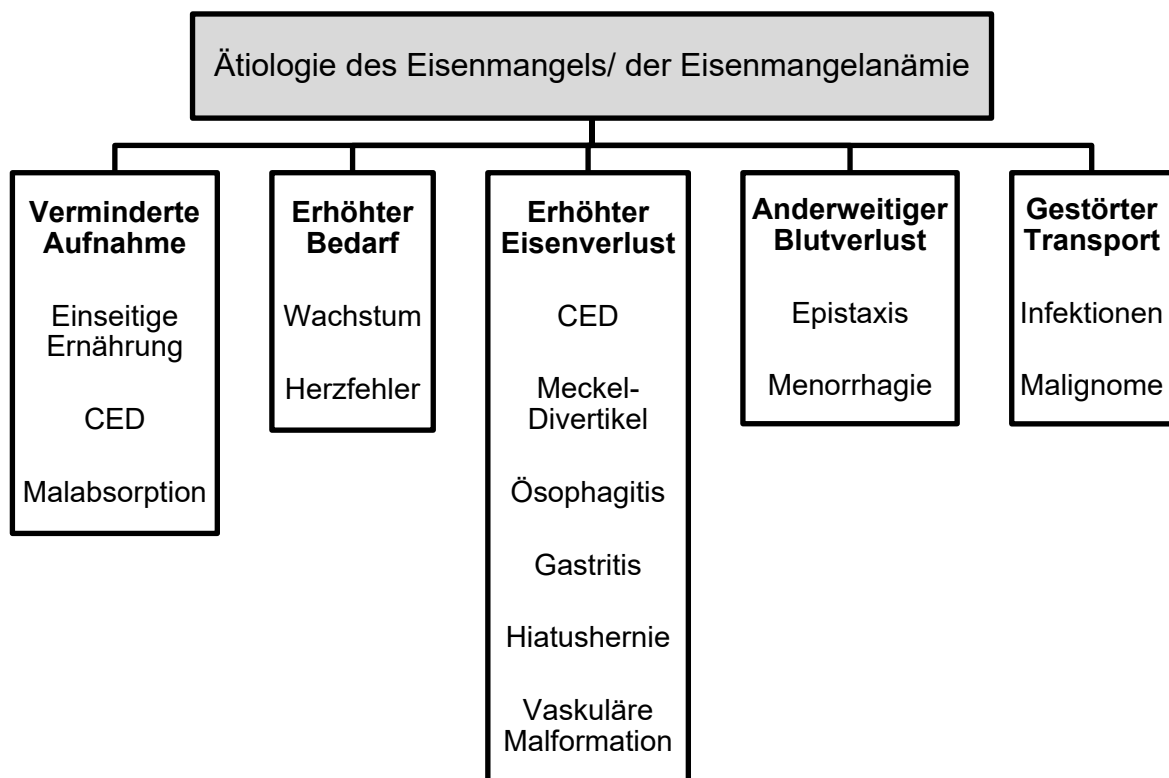


Abbildung 7: Ätiologie des Eisenmangels/ der Eisenmangelanämie (28, 29)

**Alimentär:** In >90% der Fälle ist ein Eisenmangel im Kindesalter alimentär bedingt (29). Der entscheidende Faktor hierfür ist eine zu geringe Eisenzufuhr über die Nahrung (24). Diese Form tritt zum einen im Säuglings- und Kleinkindesalter und zum anderen bei ausschließlich vegetarischer Ernährung auf (29). In den ersten sechs Lebensmonaten stellt die Muttermilch laut World Health Organisation (WHO) die optimale Ernährung für den Säugling dar (30). Der Eisengehalt der Muttermilch ist mit 0,4 mg/l zwar gering, allerdings kann aufgrund der hohen Bioverfügbarkeit eine Absorption von bis zu 50% erreicht werden (1, 7). Nichtsdestotrotz sind in etwa mit dem sechsten Lebensmonat die fetal angelegten Eisenspeicher verbraucht (5). Daher sollte eine eisenreiche Beikost (Vollkornbrot, Fisch, Fleisch und Gemüse) im 4.-6. Lebensmonat eingeführt werden (1, 5, 29, 30). Dies ist von großer Bedeutung, denn zwischen dem 6.-24. Lebensmonat erfolgt ein Wachstumsschub, verbunden mit einer Vermehrung des Blutvolumens, wodurch der Eisenbedarf in dieser Lebensphase massiv ansteigt (10).

Darüber hinaus kommt ein alimentärer Eisenmangel vor allem bei einseitigen Ernährungsformen, wie zum Beispiel vegetarischer Ernährung, vor (24). Hierbei wird auf das gut bioverfügbare tierische Hämeisen, speziell in rotem Fleisch und zu geringeren Anteilen auch in hellem Fleisch und Fisch vorkommend, verzichtet. Zudem kann bei einer rein pflanzlichen Ernährung die Eisenaufnahme durch sogenannte Eisenabsorptionsinhibitoren gehemmt werden (3, 31). Hierzu zählen Polyphenole, in Tee und Hülsenfrüchten vorkommend, Phytate, in Hülsenfrüchten, Getreide und Nüssen enthalten, und Oxalate, in Spinat und roten Rüben vorkommend (3, 31, 32). Außerdem kann die Eisenaufnahme auch durch Calcium oder Casein-Phosphopeptide, in Milch und Milchprodukten enthalten, gehemmt werden (1, 32). Dies ist einer der Gründe, warum Säuglinge im ersten Lebensjahr keine Kuhmilch zu sich nehmen sollten (5).

**CED:** Eine häufige Komplikation der CED im Kindesalter ist die Eisenmangelanämie, welche sich negativ auf die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit auswirken kann (33, 34). Bis zu 70% der Patientinnen und Patienten sind davon betroffen (33). Gewöhnlich handelt es sich hierbei um eine Kombination aus einem Eisenmangel und einer Entzündungsanämie (34). Der Eisenverlust, bedingt durch chronische Blutungen im Intestinaltrakt, kann durch die Eisenabsorption im

Duodenum nicht ausgeglichen werden. Eine negative Eisenbilanz ist die Folge. Generell ist die Eisenresorption bei CED nicht beeinträchtigt. Allerdings weisen Morbus Crohn Patientinnen und Patienten zum Teil eine verminderte Eisenabsorption im Duodenum und oberen Jejunum auf (35). Eine Entzündungsanämie, welche infolge einer enormen Veränderung des Eisenstoffwechsels entsteht, ist hierfür unter anderem verantwortlich (34). Eine durch Interleukin-6 (IL-6) induzierte systemische Entzündung führt zu einer Ausschüttung des Akut-Phase-Proteins Hepcidin (9, 34). Durch dieses Protein wird das zirkulierende Eisen reduziert, die Eisenabsorption aus dem Darm herabgesetzt und Eisenrecycling in den Makrophagen blockiert. Als Folge steht wiederum dem Knochenmark weniger Eisen für die Erythropoese zur Verfügung (34).

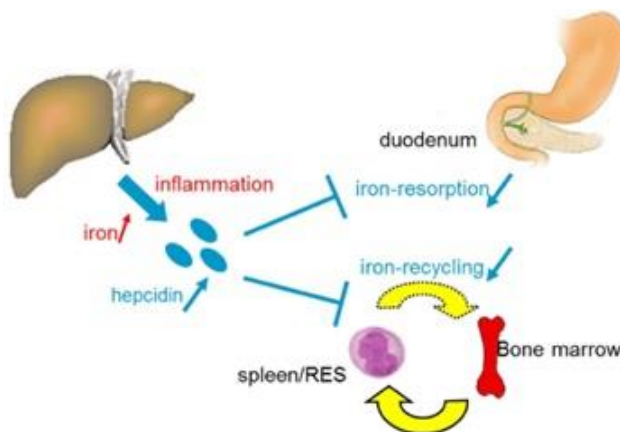


Abbildung 8: Hepcidin und Entzündung (36)

### 3.1.3. Risikofaktoren im Säuglingsalter

**Anämie in der Schwangerschaft:** Während der Schwangerschaft steigt der Eisenbedarf der werdenden Mutter von 0,8 mg/d (1.-3. Schwangerschaftsmonat) auf 7,5 mg/d (6.-9. Schwangerschaftsmonat). Der vermehrte Eisenverbrauch lässt sich durch den Anstieg des Blutvolumens der Mutter, die Entwicklung der fetalen Eisenspeicher und den mütterlichen Blutverlust während der Geburt begründen (32, 37). Kann der erhöhte Bedarf durch die Eisenabsorption nicht ausgeglichen werden, tritt eine Eisenmangelanämie auf (38). Dies kann schwerwiegende Folgen haben, sowohl für die werdende Mutter als auch für den Fötus. Zu den fetalen Komplikationen zählen eine chronische Plazentainsuffizienz verbunden mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion, ein vermindertes Geburtsgewicht sowie ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt (37). Darüber hinaus weisen die Neugeborenen verminderte

Eisenspeicher auf. (38) Die neonatalen Eisenspeicher werden zum Teil auch unmittelbar nach der Geburt, durch den Blutfluss von der Plazenta über die Nabelschnur, aufgefüllt. Daher sollte die Abnabelung, wenn möglich, erst nach der Auspulsation erfolgen (39).

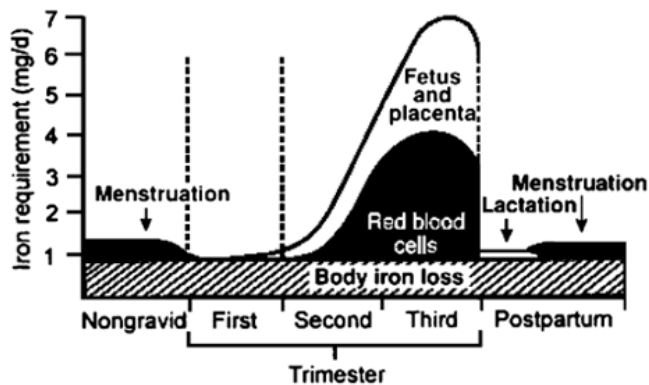


Abbildung 9: Eisenbedarf in der Schwangerschaft (32)

Auch im Säuglingsalter wird die Hämoglobinkonzentration durch den mütterlichen Hämoglobingehalt während der Schwangerschaft beeinflusst. Eine chinesische Studie hat gezeigt, dass sich die mütterliche Hämoglobinkonzentration zwischen der 24.-28. Schwangerschaftswoche sowohl positiv als auch negativ auf den Säugling auswirken kann. Mütterliche Hämoglobinwerte  $>12$  g/dl können vor einer Anämie schützen, hingegen kann eine verminderte mütterliche Hämoglobinkonzentration ( $\leq 10,9$  g/dl) zu einer gestörten Entwicklung der fetalen Eisenspeicher führen - infolge tritt ein erhöhtes Anämierisiko im Säuglingsalter auf. Um das Risiko zu reduzieren, empfiehlt die WHO eine frühzeitige Eisensubstitution für Schwangere, die einen Eisenmangel aufweisen (10). Im Kapitel 3.3.1 wird näher auf die Therapie des Eisenmangels bei Schwangeren eingegangen.

**Frühgeburt und geringes Geburtsgewicht:** Der Eisenbestand eines neugeborenen Kindes ist unter anderem vom Geburtsgewicht abhängig. Bei einem normalen Geburtsgewicht ( $\sim 3500$  g) beträgt der Gesamteisenbestand in etwa 270 mg, bei einem verminderten Geburtsgewicht ( $< 2500$  g) hingegen circa 200 mg (32). Der Großteil der Neugeborenen mit vermindertem Geburtsgewicht sind Frühgeborene. Diese kommen, in Folge des verkürzten dritten Trimesters der Schwangerschaft, in welchem die fetalen Eisenspeicher vor allem aufgefüllt werden, mit einem

geringeren Eisenbestand auf die Welt (7). Ein erhöhter Eisenbedarf bereits in den ersten sechs Lebensmonaten ist die Konsequenz - zum einen aufgrund der verminderten Eisenspeicher und zum anderen aufgrund des Aufholbedarfs für das Wachstum (5). Wenn der erhöhte Bedarf nicht gedeckt werden kann, tritt infolge ein Eisenmangel auf (7). 25-85% der Frühgeborenen entwickeln innerhalb der ersten sechs Lebensmonate diese Mangelerscheinung (40). Um dies zu verhindern, wird eine orale Eisensubstitution empfohlen (7, 40). Im Kapitel 3.3.2 wird näher auf diese Therapie eingegangen.

**Geschlecht:** Im Säuglingsalter tritt die Eisenmangelanämie häufiger beim männlichen Geschlecht auf. Laut einer Studie haben männliche Säuglinge im Vergleich zu weiblichen ein zehnfach höheres Eisenmangelanämierisiko. Außerdem zeigt diese Studie, dass die Hämoglobinwerte des männlichen Geschlechts im Alter von neun Monaten signifikant niedriger sind (7). Begründen lässt sich dies einerseits durch einen erhöhten Eisenbedarf des männlichen Geschlechts, aufgrund des höheren prä- und postnatalen Wachstums, und andererseits durch die erhöhte fetale Erythropoese, wodurch weniger Eisen gespeichert wird (7, 41). Darüber hinaus weisen männliche Säuglinge eine geringere intestinale Eisenabsorption, einen erhöhten intestinalen Eisenverlust und häufiger Infektionen auf. Sobald Säuglinge eine eisenreiche Beikost erhalten, können diese Geschlechterunterschiede allerdings nicht mehr vermerkt werden (7).

#### **3.1.4. Risikofaktoren im Kindes- und Jugendalter**

**Übergewicht:** Übergewicht und Adipositas sind sowohl im Kindes- als auch im Jugendalter leider keine Seltenheit. Laut dem österreichischen Kinder- und Jugendgesundheitsbericht 2015 sind je nach Altersgruppe bereits 13-28% der Kinder und Jugendlichen übergewichtig. Dies stellt zunehmend ein erhebliches Gesundheitsproblem dar (42). Übergewicht kann sich auch auf die Eisenhomöostase negativ auswirken(43). Es bewirkt eine vermehrte Bildung von Zytokinen wie Interleukin-1 (IL-1) und IL-6, welche eine Hepcidinausschüttung induzieren (34, 43). Zudem produziert auch das Fettgewebe das Hormon Hepcidin (44). Dieses hemmt zum einen die Eisenabsorption aus dem Duodenum und zum anderen die Eisenausschüttung aus den Makrophagen - ein Eisenmangel ist die Folge (34, 43, 44).

**Pubertät:** Adolescentinnen und Adoleszente sind insbesondere in der Pubertät von einem Eisenmangel/ einer Eisenmangelanämie betroffen (28). In dieser Zeit erfolgt sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht ein Wachstumsschub, welcher mit einem erhöhten Bedarf an Eisen verbunden ist (6, 28). Beim männlichen Geschlecht lässt sich der erhöhte Eisenbedarf einerseits durch das zunehmende Blutvolumen und andererseits durch die Zunahme an Muskelmasse und Myoglobin begründen. Hingegen bei den Mädchen ist vor allem die Menstruationsblutung für den erhöhten Eisenbedarf verantwortlich. Durch die Menstruation verliert ein Mädchen monatlich im Durchschnitt 20 mg Eisen. Bei manchen kann sogar ein Verlust von bis zu 58 mg Eisen pro Monat vermerkt werden (6).

### **3.1.5. Symptome**

Es gibt zahlreiche Symptome einer Anämie. Tritt diese akut auf, zum Beispiel durch Blutverlust, steht die Schocksymptomatik mit arterieller Hypotonie, Tachykardie, Blässe und Bewusstseinsstörung im Vordergrund. Chronische Anämien verlaufen meist langsam progredient (22). Aufgrund der verminderten Sauerstoffversorgung der Gewebe treten Haut- und Schleimhautblässe auf, vor allem an der Konjunktivalschleimhaut und an den Handflächen (4, 27). Weitere Symptome sind Müdigkeit, Schwäche, herabgesetzte Leistungsfähigkeit und Schwindel. Zudem klagen Patientinnen und Patienten mit Anämie über Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Ohrensausen, Herzklopfen und Kopfschmerzen (22, 27). Neben allgemeinen Anämiesymptomen treten bei einem Eisenmangel beziehungsweise bei der Eisenmangelanämie spezifische Symptome auf. Dazu zählen Hautatrophie, Mundwinkelrhagaden, Glossitis, Hohl-, Rillennägel und Brüchigkeit der Haare und Nägel (4, 23). Zudem können das Restless-Leg-Syndrom und das Pica-Syndrom, gekennzeichnet durch den Verzehr von ungenießbarem Essen wie Erde, auftreten (23).

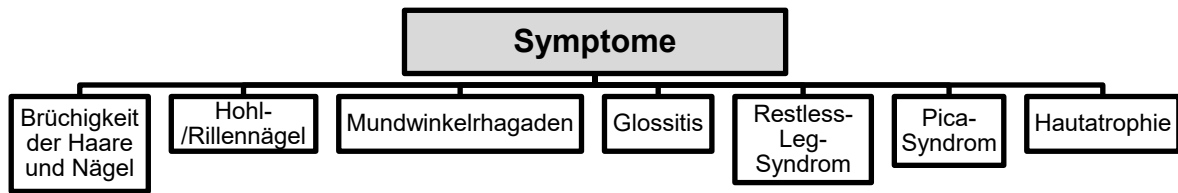


Abbildung 10: Spezifische Symptome des Eisenmangels/ der Eisenmangelanämie (23)

### 3.1.6. Diagnostik

Mit Hilfe eines Blutbildes kann eine Eisenmangelanämie diagnostiziert werden. Einerseits liegt eine mikrozytäre hypochrome Anämie vor, da die Parameter MCV und MCH vermindert sind. Andererseits wird bei Verdacht auf einen Eisenmangel ein Augenmerk auf die Eisenparameter gelegt, denn diese erbringen den Beweis für die Diagnosestellung. Hierbei sind Serum-Eisen und Serum-Ferritin, welches von größerer Bedeutung ist, erniedrigt, während Serum-Transferrin erhöht ist (27). Bei ausgeprägter oder über einen längeren Zeitraum bestehende Eisenmangelanämie tritt durch Zytostimulation eine reaktive Thrombozytose auf (11). Um eine Eisenmangelanämie von einer Entzündung oder einem Leberschaden abgrenzen zu können, kann zum einen Zinkprotoporphyrin bestimmt werden. Denn ist zu wenig Eisen für die Hämoglobinsynthese verfügbar, wird anstelle von Eisen Zink in Protoporphyrin eingebaut. Zum anderen sollte die lösliche Transferrinrezeptorkonzentration im Plasma bestimmt werden. Diese ist bei einem bestehenden Eisenmangel erhöht, wird jedoch weder von einer Entzündung noch von einem Leberschaden beeinflusst (27). Im Blutaussstrich liegen bei einer Eisenmangelanämie eine Poikilozytose (unregelmäßige Erythrozytenform) und eine Anisozytose (Erythrozyten unterschiedlicher Größe) vor. Außerdem sind mikrozytäre, hypochrome und blasse Erythrozyten vorhanden (11). In Ausnahmefällen kann ein Eisenmangel durch die Blutwerte nicht bewiesen werden. In diesem Fall wird eine Untersuchung des Knochenmarks durchgeführt, wobei mittels Berliner-Blau-Färbung eine Verminderung von Sideroblasten (Erythroblasten mit Eisengranula) aufgezeigt werden kann (22, 27). Diese Untersuchung ist allerdings invasiv und kann unter anderem schmerzhaft sein (26).

Tabelle 5: Laborparameter des Eisenmangels (27)

Laborparameter	
MCV	↓
MCH	↓
Serum-Eisen	↓
Serum-Ferritin	↓
Serum-Transferrin	↑
Löslicher Transferrinrezeptor	↑
Zinkprotoporphyrin	↑

Wichtig bei der Diagnosestellung im Kindesalter ist die Berücksichtigung der altersabhängigen Laborparameter (29).

Tabelle 6: MCV- und MCH-Referenzwerte in der Pädiatrie (29)

	MCV (fl)	MCH (pg)
<b>1-2 Monate</b>	94-106	31,5-35,5
<b>3-4 Monate</b>	82-94	28-32
<b>6-9 Monate</b>	70-84	23,5-28,5
<b>1 Jahr</b>	65-80	19,8-27,2
<b>2-6 Jahre</b>	68-84	23-29
<b>7-12 Jahre</b>	71-87	24-30
<b>13-17 (männlich)</b>	70-86	25-31
<b>13-17 (weiblich)</b>	71-87	26-32

Tabelle 7: Referenzwerte in der Pädiatrie (Eisen, Ferritin, Transferrin) (29)

	Serum-Eisen ( $\mu\text{mol/l}$ )	Serum-Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	Serum- Transferrin (g/l)
<b>1 Monat</b>	25-82	100-600	1,4-2,29
<b>2-12 Monate</b>	7-33	50-200	2-3,6
<b>ab 2. Lebensjahr</b>	9-27	<b>2-13 Jahre:</b> 10-140	2-3,6
		<b>14-18 Jahre:</b> - männlich: 15-150 - weiblich: 9-79	

### 3.1.7. Folgen

Da Eisen für jede Körperzelle lebensnotwendig ist, kann ein Eisenmangel/ eine Eisenmangelanämie schwerwiegende Folgen für die Gesundheit haben (15, 27, 45). Insbesondere die kognitive und physische Entwicklung des Kindes, die Lebensqualität, die Leistungsfähigkeit und das Immunsystem können negativ beeinflusst werden (39, 45, 46).

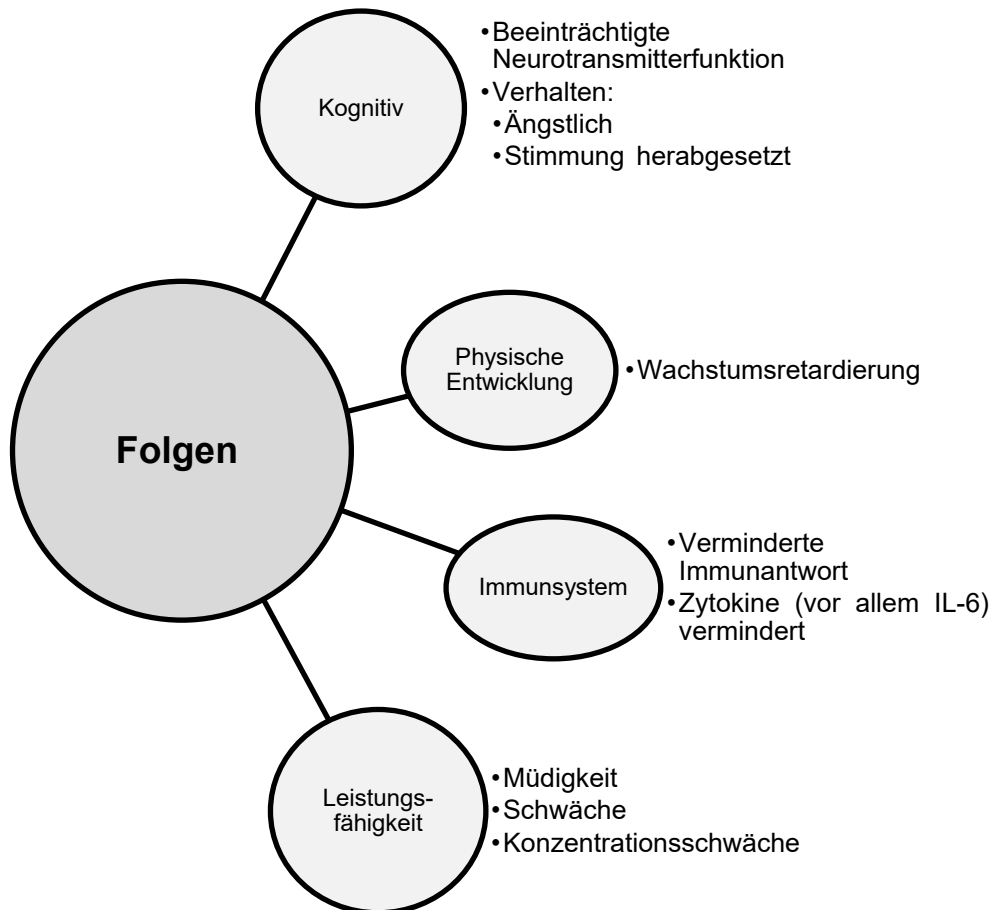


Abbildung 11: Folgen des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie (5, 27, 39, 45)

## **3.2. Therapie des Eisenmangels**

Ein Eisenmangel entsteht infolge einer zugrundeliegenden Erkrankung (27). Daher ist das primäre Ziel in der Therapie, die Grunderkrankung, wie zum Beispiel Morbus Crohn, Zöliakie oder Gastritis, zu erkennen und zu behandeln (26, 27). Gleichzeitig versucht man als ersten Schritt in der Behandlung dem Eisenmangel mittels eisenreicher Ernährung entgegenzusteuern (47).

Folgende Nahrungsmittel werden hierfür empfohlen (47, 48):

- Rotes Fleisch
- Fisch
- Hirse
- Ei
- Bohnen
- Gekochter Spinat
- Trockenfrüchte (Pflaumen, Aprikosen, Datteln)

Wenn eine eisenreiche Ernährung nicht ausreicht, um einen Eisenmangel zu beheben, muss eine orale oder intravenöse Eisensubstitution erfolgen (47).

### **3.2.1. Orale Eisensubstitution**

Die orale Eisensubstitution stellt die Standardtherapie der medikamentösen Behandlung eines Eisenmangels/ einer Eisenmangelanämie dar (8, 47). Sie ist eine zuverlässige, kostengünstige und vor allem eine anwenderinnen- und anwenderfreundliche Behandlungsmethode (47). Standardgemäß wird in Österreich zweiwertiges Eisen in Form von Eisensulfat, -glukonat oder -fumarat verwendet (28, 49).

Tabelle 8: Orale Eisen(II)-Präparate - laut Austria Codex (34, 49, 50)

	Handelsname	Eisengehalt	Darreichungsform	Für Kinder geeignet
Fe-Sulfat	Aktiferrin®	34,5 mg	Kapseln, Saft, Tropfen	Ja (Kapseln ab 6 Jahren)
	Tardyferon Fol®	80 mg	Retardtabletten	Ab 6 Jahren
	Tardyferon®	80 mg	Retardtabletten	Ab 6 Jahren
	Ferrumacino®	100 mg	Hartkapseln	Ab 12 Jahren
	Ferrograd Fol®	105 mg	Filmtabletten	Nein
	Ferrogradumet®	105 mg	Filmtabletten	Nein
Fe-Glukonat	Lösferron forte®	80,5 mg	Brausetabletten	Ab 12 Jahren
Fe-Fumarat	Ferretab®	100 mg	Kapseln	Nein
	Ferretab comp.®	50 mg	Kapseln	Nein

**Anwendung:** Täglich werden insgesamt 2-6 mg/kg Eisen, aufgeteilt auf zwei bis drei Einzeldosen, per oral substituiert (28). Die Therapie wird mit einer geringen Eisendosis gestartet, welche bei guter Verträglichkeit kontinuierlich gesteigert wird (9). Bei der Aufteilung der Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen gehen die Meinungen allerdings auseinander. Laut Studien ist eine einmalige Gabe pro Tag ebenso effektiv wie mehrere geringere Einzeldosen, insbesondere bei Kindern, welche an gastrointestinalen Nebenwirkungen der oralen Eisenpräparate leiden (1). Eingenommen werden die Eisenpräparate in Form von Tabletten, Kapseln oder Tropfen (49). Die Einnahme sollte in Kombination mit einem Vitamin C-haltigen Fruchtsaft, wie zum Beispiel Orangen- oder Zitronensaft, erfolgen, da Vitamin C die intestinale Eisenabsorption fördert (26, 28). Hingegen Getränke wie Tee, Kaffee oder Milch hemmen die Resorption und sind somit für die Einnahme nicht geeignet (28). Darüber hinaus wird empfohlen, das Eisenpräparat zum einen mindestens 1-2 Stunden vor oder nach der Mahlzeit und zum anderen aufgrund möglicher Interaktionen getrennt von anderen Arzneimitteln, wie Cholestyramin, Penicillamin, Protonenpumpenhemmer, H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Tetracykline, einzunehmen (8, 33, 34).

**Therapieziel (28, 34):**

- Behebung des Eisenmangels
- Wiederauffüllung der geleerten Eisenspeicher
- Normalisierung der Hämoglobinkonzentration

Um dieses Ziel zu erreichen, muss das Eisenpräparat für mindestens drei Monate eingenommen werden (28). Insgesamt beträgt die empfohlene Behandlungsdauer vier bis sechs Monate, um einen rezidivierenden Eisenmangel zu verhindern (26, 51).

**Therapiekontrolle:** Der Erfolg der oralen Eisensubstitution muss regelmäßig mittels Blutbild kontrolliert werden (52, 53). Bei einem Ansprechen auf die Therapie, kann innerhalb von zehn Tagen ein Anstieg des Hämoglobins von 1 g/dl oder mehr vermerkt werden (1). Darüber hinaus verdoppelt sich die Retikulozytenzahl zwischen dem 7.-19. Behandlungstag (1, 51). Zudem wird empfohlen, nach 3-4 Monaten eine Kontrolle des Serum-Ferritinspiegels durchzuführen (26). Bei einem Therapieversagen oder einer Unverträglichkeit muss entweder die Eisendosis überdacht oder die Therapie auf eine intravenöse Eisensubstitution umgestellt werden (29, 34).

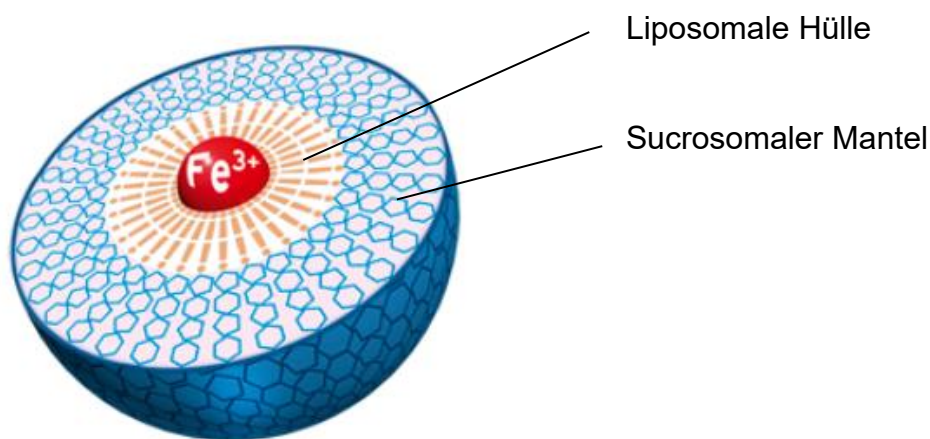
**Unerwünschte Nebenwirkungen:** Diese sind bei den zweiwertigen Eisenpräparaten leider keine Seltenheit. In etwa bei 20% der Patientinnen und Patienten können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten (47, 54). Vor allem die gastrointestinalen Nebenwirkungen machen den Patientinnen und Patienten zu schaffen. Dies hat wiederum eine verminderte Compliance zur Folge. Ein weiteres Problem stellt die Eisenabsorption dar (47). Pro Tag können maximal 10-20 mg Eisen über den Darm aufgenommen werden (54). Somit wird >90% der eingenommenen Eisendosis aus dem Duodenum nicht resorbiert (47). Infolgedessen verbleibt das nicht absorbierte Eisen im Darm und kann zu Erosionen oder einer Siderose führen (47, 54).

Häufige unerwünschte Nebenwirkungen von zweiwertigen Eisenpräparaten sind hier aufgelistet (9, 35, 47, 51, 55):

- Übelkeit
- Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Bauchschmerzen

- Diarrhö
- Obstipation
- Blähungen
- Schwarzfärbung des Stuhls
- Metallischer Nachgeschmack

**Neue Eisenpräparate:** Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der niedrigen Absorptionsrate beziehungsweise Bioverfügbarkeit von zweiwertigen Eisenpräparaten wurden in den letzten Jahrzehnten neuartige orale Eisenpräparate entwickelt (38, 47). Diese sind zusammengesetzt aus dreiwertigem Eisen, umgeben von einer liposomalen Hülle (Phospholipide) und einem sucrosomalen Mantel (Zuckerhülle) (55, 56).



**Abbildung 12: Aufbau eines dreiwertigen Eisenpräparates (55, 56)**

Diese spezielle Technologie ermöglicht eine hohe Bioverfügbarkeit und eine dreifache Absorptionsrate im Vergleich zu zweiwertigen Eisenpräparaten (38, 55). Eine italienische Studie hat gezeigt, dass diese neuen Präparate im Vergleich zu herkömmlichen Eisenpräparaten mit halbierten Eisendosen gleichwertige Ergebnisse erzielen können (38). Darüber hinaus verhindern die liposomale Hülle beziehungsweise der sucrosomale Mantel den direkten Eisenkontakt mit der Magenschleimhaut, wodurch gastrointestinale Irritationen vermieden werden können und eine sehr gute Verträglichkeit erzielt werden kann (38, 55, 56). Das Eisenpräparat wird unverändert direkt im Darm aufgenommen und anschließend in der Leber wiederum freigesetzt (55, 56).

Laut Austria Codex 2017 ist in Österreich derzeit ein dreiwertiges Eisenpräparat zugelassen, allerdings nicht für Kinder und Jugendliche, da für diese Altersgruppen bisher keine Daten bekannt sind (49).

**Tabelle 9: Orale Eisen(III)-Präparate (49, 57)**

	<b>Handelsname</b>	<b>Eisengehalt</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Für Kinder geeignet</b>
Fe-Maltol	Feraccru®	30 mg	Hartkapseln	Nein
Fe-Carboxymaltose	Ferrum Hausmann®*	50 mg	Tropfen	Ja
*Dieses Präparat ist in Deutschland erhältlich.				

Weitere dreiwertige Eisenpräparate sind in Österreich in Form von Nahrungsergänzungsmitteln am Markt und sind aufgrund dessen nicht im Austria Codex aufgelistet. Ein Beispiel hierfür ist das Oleovital® Eisen der Firma Fresenius Kabi Austria GmbH (56). Dieses Produkt ist in Form von Kapseln oder Sachets (Pulver zur Direkteinnahme) erhältlich und wirbt unter anderem mit besonderen Geschmacksrichtungen wie Cola oder Multifrukt (55, 56). Darüber hinaus kann Oleovital® Eisen unabhängig von Mahlzeiten zu jeder Tageszeit eingenommen werden (56).

### **3.2.2. Parenterale Eisensubstitution**

Die parenterale Eisensubstitution stellt die Therapie der Wahl bei einem Versagen der oralen Eisenbehandlung dar (47). Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen und der geringen Datenlage parenteraler Eisenpräparate in Bezug auf Kinder und Jugendliche sollte diese Therapieform in der Pädiatrie allerdings nur in Ausnahmefällen beziehungsweise bei strengster Indikationsstellung gewählt werden (1, 28, 51).

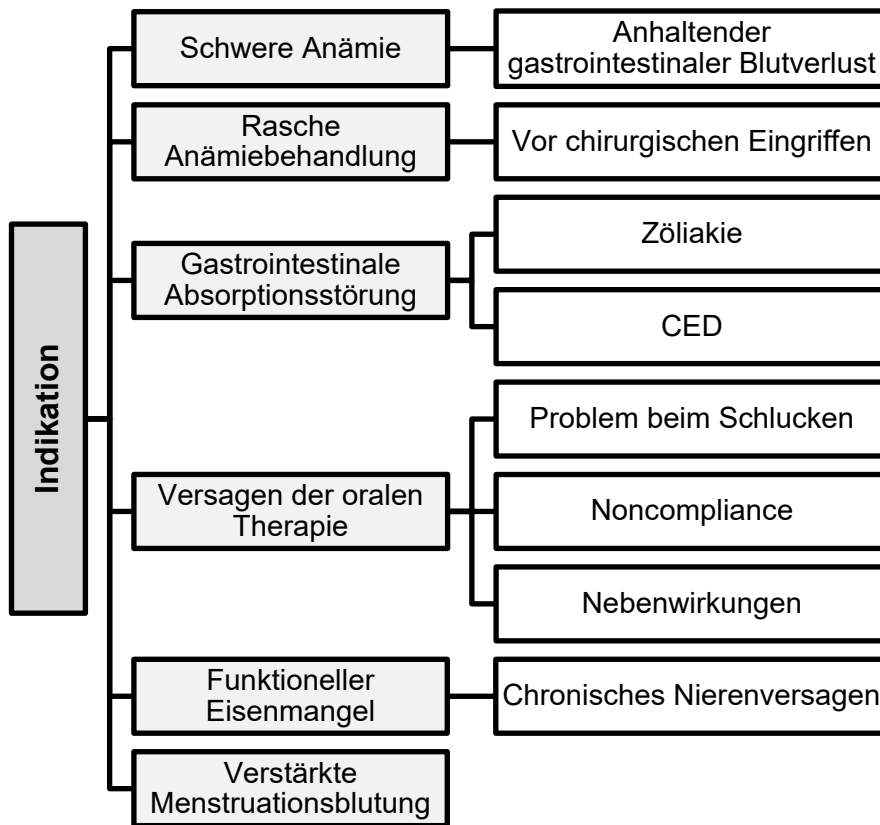


Abbildung 13: Indikationen der parenteralen Eisensubstitution in der Pädiatrie (1, 33, 47)

In Österreich wird für die parenterale Eisensubstitution standardgemäß dreiwertiges Eisen in Form von Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen (Eisensaccharose, Eisen-carboxymaltose und Eisenisomaltosid) verwendet (33, 49). Die Kohlenhydrathülle erfüllt hierbei wichtige Funktionen (58):

- Stabilisierung des Eisenkomplexes
- Reduktion des Risikos einer Überempfindlichkeitsreaktion

Tabelle 10: Intravenöse Eisenpräparate - laut Austria Codex (34, 49, 59-63)

	Handelsname	Eisengehalt/ ml Injektionslösung	Für Kinder geeignet
Fe-Saccharose	Venofer®	20 mg	Nicht empfohlen
	FerMed®	100 mg / 5 ml	Ab 12 Jahren
Fe-Carboxymaltose	Ferinject®	50 mg	Ab 14 Jahren
Fe-Isomaltosid	MonoFer®	100 mg	Nicht empfohlen
	Diafer®	50 mg	Nicht empfohlen

**Anwendung:** Die parenterale Eisensubstitution erfolgt ausschließlich intravenös als Bolus oder in Form von Kurzinfusionen, da eine intramuskuläre oder subkutane Gabe Nekrosen verursacht (21, 29, 35). Auf diese Weise gelangen die parenteralen Eisenpräparate direkt in die Blutbahn, wo die zirkulierenden Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe anschließend von Makrophagen aufgenommen und phagozytiert werden (33, 58, 64). Bei der Verabreichung ist zu beachten, den Bolus langsam zu injizieren, da dadurch eine bessere Verträglichkeit erzielt werden kann (27). Darüber hinaus können generell hohe Eiseneinzeldosen zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall führen. Daher wird empfohlen, die parenterale Substitution an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen in geringeren Eiseneinzeldosen durchzuführen (1).

Die erforderliche Gesamteisendosis für die parenterale Eisentherapie muss individuell berechnet werden (21, 62). Dies erfolgt mithilfe der Ganzoni-Formel (62):

$$\text{Körpergewicht (kg)} \times [\text{Soll Hb (g/dl)} - \text{Ist Hb (g/dl)}] \times 2,4 + \text{Eisen für Eisenspeicher}^{(A)} \text{ (mg)}$$

(A) Für Kinder <35 kg Körpergewicht beträgt der Eisenspeicher 15 mg/kg und für ≥35 kg Körpergewicht 500 mg (33, 62).

Mit Eisencarboxymaltose (Ferinject®) besteht allerdings die Möglichkeit, auch hohe Eiseneinzeldosen zu verabreichen (34, 49, 58). Mit diesem Präparat können 1500 mg Eisen aufgeteilt auf zwei Einzelgaben zu je 750 mg verabreicht werden. Diese erfolgen entweder als 15-minütige Kurzinfusion oder als Bolus innerhalb von 7,5 Minuten. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Eisengaben sollte eine Woche betragen (58). Darüber hinaus wird für Eisencarboxymaltose keine Testdosis, welche bei dem vom Markt genommenen Präparat Eisendextran aufgrund des Risikos einer allergischen Reaktion verabreicht wurde, benötigt (46, 58). Laut einer amerikanischen Studie ist Eisencarboxymaltose auch im Kleinkindes-, Kindes- und Jugendalter ein sicheres und hocheffektives Präparat (65). Allerdings gibt es für dieses Präparat bisher noch keine Langzeiterfahrung hinsichtlich möglicher Gewebeschädigung aufgrund einer Eisenüberladung. Darüber hinaus ist noch unklar, wie die Eisenspeicherung von diesem Präparat im Körper erfolgt (34).

**Therapieüberwachung:** Aufgrund des Risikos einer Überempfindlichkeitsreaktion beziehungsweise einer anaphylaktischen Reaktion auf die intravenöse Therapie, muss diese sorgfältig und kontinuierlich überwacht werden (59). Zusätzlich sollten bei einer intravenösen Eisensubstitution geschultes Personal, Notfallsmedikamente und Reanimationsequipment vor Ort sein (33). Patientinnen und Patienten mit Medikamentenallergien oder einer Asthmaerkrankung in der Vorgeschichte werden vor Therapiebeginn prophylaktisch mit Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Kortikosteroide behandelt (1, 33). Außerdem müssen während der Behandlung regelmäßig Blutbildkontrollen durchgeführt werden (23). Bei einem Ansprechen auf die Therapie kann ein Hämoglobinanstieg von  $\geq 2$  g/dl innerhalb von 4-8 Wochen beobachtet werden (46). Nach der letzten Eiseneinjektion beziehungsweise -infusion sollte nach 8-12 Wochen das Serum-Ferritin kontrolliert werden, um bei einer vorliegenden Eisenüberladung (Transferrinsättigung  $>50\%$ ) die Therapie anzupassen (26, 46).

**Unerwünschte Nebenwirkungen:** Die derzeit am Markt erhältlichen parenteralen Eisenpräparate sind sehr zuverlässig und weisen ein geringes Risiko in Bezug auf negative Nebenerscheinung auf. Wenn allerdings unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, sind diese meist sehr ernst und können schwere Folgen haben (1).

Die Nebenwirkungen der parenteralen Eisensubstitution sind hier aufgelistet:

**Tabelle 11: Nebenwirkungen der parenteralen Eisensubstitution (1, 21, 47, 51)**

Nebenwirkungen	
Häufig	Möglich
Übelkeit Erbrechen Hypotonie	Kopfschmerzen Bauchschmerzen Fieber Eisenüberladung Thrombophlebitis Urtikaria Flush Adenopathie Myalgie Arthralgie Anaphylaktische Reaktion

### 3.2.3. Vor-/ Nachteile der verschiedenen Eisentherapien

Sowohl die orale als auch die intravenöse Eisentherapie hat Vor- und Nachteile. Bei der Wahl der Therapie sollten diese berücksichtigt werden.

Tabelle 12: Orale Eisentherapie (9, 47, 52, 54, 66)

Orale Eisensubstitution	
Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effektiv (bei normaler intestinaler Absorption)</li> <li>• Einfache Anwendung</li> <li>• Kostensparend</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langsames Ansprechen auf die Therapie aufgrund der begrenzten täglichen Absorption</li> <li>• Noncompliance aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen</li> <li>• &gt;90% der eingenommenen Eisendosis kann nicht absorbiert werden (→ Erosionen und Siderose)</li> <li>• Veränderung der Darmflora</li> <li>• Verminderte Aufnahme bei entzündlichen Erkrankungen wie CED oder Zöliakie</li> </ul>

Tabelle 13: Intravenöse Eisentherapie (9, 47, 52, 54, 66)

Intravenöse Eisensubstitution	
Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effektiv (auch bei beeinträchtigter intestinaler Absorption)</li> <li>• Sicher</li> <li>• Schnelles und anhaltendes Ansprechen auf die Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalinvasiv</li> <li>• Geschultes Personal wird benötigt</li> <li>• Kostenintensiv</li> <li>• Eisenüberladung möglich</li> <li>• Anaphylaktische Reaktion möglich</li> </ul>

### 3.3. Spezielle Eisentherapie

#### 3.3.1. Schwangerschaft

Der erhöhte Eisenbedarf in der Schwangerschaft kann durch die Ernährung oft nicht gedeckt werden (67). Daher empfiehlt die WHO, frühzeitig mit einer Eisen- und Folsäuresubstitution in der Schwangerschaft zu beginnen, um das Risiko eines Eisenmangels beziehungsweise einer Anämie zu reduzieren (10, 68). In der Regel werden hierfür orale Eisenpräparate nach einem gewissen Schema verwendet (38, 68). Alle in Österreich zugelassenen Eisen(II)-Präparate dürfen in der Schwangerschaft eingenommen werden (49, 50).

Tabelle 14: Eisenmangel-Therapieschema in der Schwangerschaft (68)

Zusammensetzung	Anwendung	Therapiebeginn	Therapiedauer
Eisen: 30-60 mg Folsäure: 0,4 mg	1x täglich	So früh wie möglich	Während der gesamten Schwangerschaft

Die Anwendung der neuen oralen Eisen(III)-Präparate in der Schwangerschaft sollte laut Austria Codex vermieden werden (49). Allerdings hat eine italienische Studie gezeigt, dass liposomale Eisenpräparate auch in der Schwangerschaft effektiv sind (38). Als Second-Line-Therapie wird Eisen intravenös verabreicht (37). Grundsätzlich dürfen alle in Österreich zugelassenen intravenösen Eisenpräparate auch in der Schwangerschaft verwendet werden, allerdings erst ab dem zweiten Trimenon. Darüber hinaus muss vor Therapiebeginn eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (49, 61, 63).

#### 3.3.2. Frühgeburt

Für Frühgeborene mit geringem Geburtsgewicht wird trotz geringer Compliance als Prophylaxe eine tägliche orale Eisensubstitution empfohlen (7, 29, 40). Bezüglich Therapiebeginn, Eisendosis und Therapiedauer gibt es allerdings unterschiedliche Meinungen. Aktuell wird empfohlen, mit der Therapie in der 4.-8. Lebenswoche zu starten und täglich 2-5 mg/kg Körpergewicht Eisen zu substituieren, wobei die Eisendosis auf drei Gaben aufgeteilt wird (40, 69). Von einem früheren Therapiebeginn wird abgeraten, da die intestinale Regulation der Eisenresorption zuvor noch nicht ausgereift ist (70). Die Therapie sollte bis zum 12.-15. Lebensmonat

fortgesetzt werden (40). Gewöhnlich werden hierfür entweder Eisensulfate oder Eisencarboxymaltose verwendet - in Österreich für diese Altersgruppe als Aktiferrin®-Tropfen oder Ferrum Hausmann®-Tropfen erhältlich (40, 49, 57).

### **3.3.3. CED**

Grundsätzlich werden CED-Patientinnen und Patienten mit einem Eisenmangel/ einer Eisenmangelanämie mit oralen Eisenpräparaten therapiert (34, 71). Laut der europäischen Crohn und Colitis Organisation (ECCO) wird eine Dosis von maximal 100 mg Eisen pro Tag bei CED empfohlen (9, 71). Die orale Eisentherapie gestaltet sich allerdings oft sehr schwierig, da bei aktiver CED die intestinale Eisenabsorption durch Hepcidin und proinflammatorische Zytokine gehemmt wird (34, 71). So verbleibt das nicht absorbierte Eisen im Intestinaltrakt und führt möglicherweise zu einer Verschlechterung der CED-Symptome und zu einer zusätzlichen Reizung des Darmes. Zudem ist der Eisenmangel bei CED aufgrund des chronischen Blutverlustes aus dem Gastrointestinaltrakt oft zu massiv, um diesen mittels oraler Eisenpräparate ausreichend und schnell genug behandeln zu können (64). Daher sollte laut der ECCO bei aktiver CED die intravenöse Eisensubstitution als First-Line-Therapie angedacht werden (71). Laut Austria Codex gibt es derzeit allerdings nur zwei intravenöse Eisenpräparate, die in Österreich in der Pädiatrie zugelassen sind (49, 60, 61):

- FerMed® (ab 12 Jahren)
- Ferinject® (ab 14 Jahren)

Die parenterale Eisensubstitution ist eine sehr effektive und gut verträgliche Therapieform bei CED-assoziiertes Anämie. Allerdings tritt nach erfolgreicher intravenöser Therapie sehr häufig innerhalb kürzester Zeit ein Anämieerzidiv auf (72). Daher empfiehlt die ECCO, nach erfolgter intravenöser Eisentherapie im ersten Jahr nach der Behandlung, die Hämoglobinwerte, die Serum-Ferritinwerte, die Transferrinsättigung und das C-reaktive Protein (CRP) alle drei Monate zu kontrollieren. Anschließend sollten diese Kontrollen alle 6-12 Monate erfolgen (71). Bei einem Ferritinwert <100 µg/l beziehungsweise einem Hämoglobinwert unter der Norm (6 Monate - 6. Lebensjahr <11g/dl, 7.-14. Lebensjahr <12 g/dl), wird eine erneute intravenöse Eisensubstitution empfohlen (22, 71).

## 4. Diskussion

Wie bereits erwähnt, ist der Eisenmangel weltweit die häufigste Mangelerscheinung des menschlichen Körpers (1). Nichtsdestotrotz schenken eine Vielzahl der Ärztinnen und Ärzte diesem zu wenig Beachtung beziehungsweise sehen den Eisenmangel nicht als tatsächliches Gesundheitsproblem an (7). Dies ist allerdings fatal, denn ein Eisenmangel/ eine Eisenmangelanämie kann sich schwerwiegend und zum Teil sogar irreversibel auf die kognitive und physische Entwicklung des Kindes auswirken (10). Eine frühzeitige Diagnosestellung ist somit essentiell (9). Diese gestaltet sich allerdings aus unterschiedlichen Gründen oft sehr schwierig.

Vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter wird ein Eisenmangel/ eine Eisenmangelanämie häufig unterdiagnostiziert. Das Problem hierbei ist unter anderem die Blutabnahme (7). Diese erfolgt im Säuglings- und Kleinkindesalter vorzugsweise aus einer Kapillare (73). Auf diese Art und Weise kann zwar der Hämoglobingehalt, MCV und MCH bestimmt und somit eine Anämie diagnostiziert werden. Ob jedoch ein Eisenmangel zugrunde liegt, bleibt allerdings ungeklärt, denn hierfür entscheidende Blutwerte wie Serum-Eisen, Serum-Ferritin und Serum-Transferrin werden bei einer Kapillarblutentnahme nicht bestimmt (27, 74). Daher sollten Pädiaterinnen und Pädiater vor allem bei Säuglingen mit erhöhtem Eisenmangelrisiko eine venöse Blutabnahme in Betracht ziehen. Darüber hinaus ist bei Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen eine ausführliche Ernährungsanamnese bezüglich Stillen, Abstillen, Einführung und Art der Beikost sehr hilfreich, um frühzeitig einen Eisenmangel diagnostizieren und behandeln zu können (7).

Im Jugendalter hingegen liegt die Schwierigkeit oft nicht in der Diagnosestellung, sondern in der Ursachenfindung. Die häufigste Ursache für einen Eisenmangel in diesem Alter ist ein Blutverlust (7). Bei weiblichen Jugendlichen mit einer diagnostizierten Eisenmangelanämie wird hierbei in erster Linie an eine verstärkte Menstruationsblutung gedacht (33). Allerdings könnten auch Koagulopathien, wie zum Beispiel Hämophilie oder Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, eine CED, ein Meckel-Divertikel oder ein Magengeschwür für den Blutverlust und in weiterer Folge für die Eisenmangelanämie verantwortlich sein (1, 23, 75). Daher ist einerseits die Anamneseerhebung bei der Ursachenfindung des Blutverlustes von großer

Bedeutung. Bei jungen Mädchen sollte hierbei vor allem auf die Menstruation näher eingegangen werden (1). Andererseits wird bei einer diagnostizierten Eisenmangelanämie empfohlen, immer den Gastrointestinaltrakt zu untersuchen, um eine mögliche Blutungsquelle in diesem Bereich auf keinen Fall zu übersehen (47).

Ein weiteres Problem bei der Diagnosestellung stellen die Symptome dar. Anzeichen wie Blässe, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Reizbarkeit sind leider äußerst unspezifisch (7). Zudem können Patientinnen und Patienten mit einer milden Eisenmangelanämie auch völlig asymptomatisch sein (47). Darüber hinaus entwickeln sich die Symptome, wie zum Beispiel Blässe, meist sehr schleichend, wodurch diese häufig erst sehr spät von den Eltern bemerkt werden und eine Ärztin oder ein Arzt erst bei einer schweren Anämie aufgesucht wird (1, 47). Daher wäre es wichtig, dass Pädiaterinnen und Pädiater Eltern bewusst über die Symptome des Eisenmangels aufklären. Mit dieser Information im Hinterkopf könnten Eltern die Symptome eventuell früher an den Kindern wahrnehmen und rascher ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Einen Eisenmangel bei vorbekannter CED zu diagnostizieren, ist leider auch etwas erschwert (76). Im Rahmen einer aktiven Entzündung wird das Akut-Phase-Protein Hepcidin vermehrt ausgeschüttet, welches wiederum eine erhöhte Bildung von Ferritin induziert (34, 76). Das Labor zeigt in diesem Fall einen hohen Serum-Ferritinspiegel, obwohl die Eisenspeicher eigentlich leer sind (76). Daher sollte zusätzlich die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das CRP bestimmt werden, um den Schweregrad der Entzündung einschätzen zu können (34, 76). Hingegen bei einer CED in Remission, ohne Anzeichen einer Entzündung, kann das Serum-Ferritin  $<30 \mu\text{g/l}$  beziehungsweise die Transferrinsättigung  $<20\%$  ein Hinweis für einen Eisenmangel sein (76).

Das Therapieschema des Eisenmangels ist grundsätzlich einfach und hat sich in den letzten Jahren nicht grundlegend geändert. Die Eisensubstitution wird primär mit oralen Eisenpräparaten begonnen und bei einem Nichtansprechen beziehungsweise Therapieversagen auf eine intravenöse Eisensubstitution umgestellt (47).

Eine Umstellung sollte allerdings erst dann erfolgen, wenn zuvor gewisse Gegebenheiten bezüglich Nichtansprechens der oralen Therapie überprüft wurden (1):

1. **Compliance:** Aufgrund des metallischen Nachgeschmacks der derzeit für Kinder und Jugendliche am Markt erhältlichen oralen Eisenpräparate und den gastrointestinalen Nebenwirkungen, welche bei den Patientinnen und Patienten nicht nur für Unmut sorgen, sondern auch den Leidensdruck erhöhen, ist die Compliance oftmals vermindert (33, 47, 49). Daher sollte diese von Seiten der Ärztinnen und Ärzte wie folgt überprüft werden:

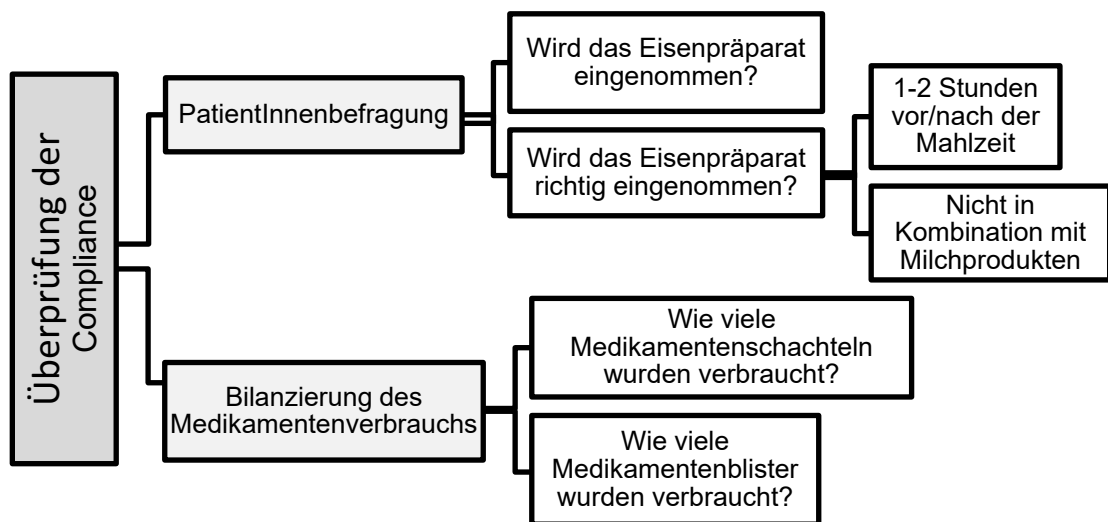


Abbildung 14: Complianceüberprüfung (32, 33, 77)

2. **Medikamenteninteraktion:** Antazida, Protonenpumpeninhibitoren und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten können die intestinale Eisenabsorption hemmen (8).
3. **Diagnose:** Bei einem insuffizienten Hämoglobinanstieg innerhalb eines Monats unter oraler Therapie sollte die Diagnose in Frage gestellt werden (1).

Darüber hinaus sollten verschiedene orale Eisenpräparate ausprobiert werden, bevor eine intravenöse Eisensubstitution angedacht wird, da nicht alle oralen Präparate gleich gut beziehungsweise schlecht von den Patientinnen und Patienten vertragen werden (26).

Einen Sonderfall in der Eisentherapie stellen die CED-Patientinnen und -Patienten dar. Wie bereits erwähnt, leiden diese an einer Kombination aus einer Eisenmangel- und Entzündungsanämie - eine verminderte beziehungsweise inadäquate Erythropoese verbunden mit einem funktionellen Eisenmangel sind die Folge (34, 47, 66). Daher sollte in diesem Fall auch eine Therapie mit Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESA), wie zum Beispiel rekombinantes humanes Erythropoetin, in Erwägung gezogen werden (9, 22). Studien haben gezeigt, dass ESA die Hämoglobinkonzentration signifikant steigern und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verbessern (35, 71). Zudem ist bewiesen, dass diese Therapieform auch im Kindesalter sicher und effektiv ist (35). Leider sind ESA allerdings sehr kostenintensiv und sollten daher bei CED nur bei dringender Indikation eingesetzt werden. Dazu zählen (9, 22):

- Therapieversagen der intravenösen Eisentherapie
- Immunsuppressive Therapie kann Entzündung nicht unterdrücken
- Bluttransfusionsvermeidung

Darüber hinaus sollten ESA immer mit einer intravenösen Eisentherapie kombiniert werden, da diese Substanzen sich auch negativ auf den Eisenhaushalt auswirken und einen funktionellen Eisenmangel induzieren können. ESA reduzieren einerseits den Serum-Eisengehalt und andererseits die Transferrinsättigung (9, 78).

In der Vergangenheit wurden des Öfteren auch Erythrozytenkonzentrate zur Anämiebehandlung bei CED eingesetzt. Diese Therapieform wurde allerdings von der Kombination ESA und intravenöse Eisensubstitution weitgehend abgelöst (71). Heutzutage sollten Transfusionen von Erythrozyten nur noch als Ultima Ratio in der Behandlung der Eisenmangelanämie in Betracht gezogen werden. Folgende Situationen zählen dazu (71):

- Schwere, akute Anämie
- Hämodynamische Instabilität
- Versagen aller anderen Behandlungsmöglichkeiten

Erythrozytenkonzentrate können eine schwere und lebensbedrohliche Anämie zügig beheben. Dies stellt allerdings eine reine Symptombehandlung dar und zeigt keine nachhaltige Wirkung, da die zugrunde liegende Pathologie auf diese Weise nicht beseitigt werden kann (71). Darüber hinaus ist auch diese Therapieform äußerst kostenintensiv (9).

Zusammenfassend und abschließend ist zu sagen, dass ein Eisenmangel / eine Eisenmangelanämie eine ernstzunehmende Erkrankung ist, welche rasch und adäquat behandelt werden sollte, um schwerwiegende Folgeerscheinungen vermeiden zu können. Für die Zukunft ist zu hoffen, dass die neuartigen oralen Eisenpräparate baldigst auch für Kinder und Jugendliche zugelassen werden. Durch die deutlich bessere Verträglichkeit dieser Präparate, könnte nicht nur eine erhöhte Patientinnen- und Patientencompliance erzielt, sondern auch intravenöse Eisensubstitutionen vermutlich vermieden werden.

## Literaturverzeichnis

1. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars.* 2015 Mar;50(1):11-9.
2. Christofides A, Schauer C, Zlotkin SH. Iron deficiency anemia among children: Addressing a global public health problem within a Canadian context. *Paediatr Child Health.* 2005 Dec;10(10):597-601.
3. Nielsen P. Eisen. In: Singbartl G, Singbartl K, editors. *Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie.* 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH; 2016. p. 1-34.
4. Heimpel H, Schrezenmeier H. Krankheiten der Erythrozyten. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H, editors. *Die Innere Medizin. Referenzwerk für den Facharzt.* 11th ed. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2007. p. 54-70.
5. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jan;58(1):119-29.
6. Alton I. Iron deficiency anemia. In: Stang J, Story M, editors. *Guidelines for adolescent nutrition services.* Minneapolis, MN: Center for Leadership, Education and Training in Maternal and Child Nutrition, Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota; 2005. p. 101-8.
7. Joo EY, Kim KY, Kim DH, Lee J-E, Kim SK. Iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Blood Res.* 2016 Dec;51(4):268-73.
8. Goldberg ND. Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2013 Jun;6:61-70.
9. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015 Aug;6(3):62-72.
10. Zhang Y, Jin L, Liu J-m, Ye R, Ren A. Maternal hemoglobin concentration during gestation and risk of anemia in infancy: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2016 Aug;175:106-10.
11. Herold G, editor. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold; 2015.
12. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Duale Reihe. Physiologie.* 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017.

13. Berghold S. Das Hämoglobin. In: Horn F, editor. Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 498-509.
14. Jelkmann W. Atemgastransport. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, editors. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 31st ed. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH; 2010. p. 740-50.
15. Horn F. Der Eisenstoffwechsel. In: Horn F, editor. Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 509-15.
16. Gekle M. Funktion des Magen-Darm-Trakts, Energiehaushalt und Ernährung. In: Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. Physiologie. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 416-97.
17. Vaupel P. Funktionen des Magen-Darm-Trakts. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, editors. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 31st ed. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH; 2010. p. 792-833.
18. Pries AR, Wenger RH, Zakrzewicz A. Blut. In: Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R, editors. Physiologie. 6th ed. München: Urban & Fischer Verlag Elsevier GmbH; 2013. p. 297-333.
19. Demarmels Biasiutti F. Die Regulation des Eisenstoffwechsels. Neue Erkenntnisse. Swiss Med Forum. 2009 Sep;9(36):630-32.
20. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. Biochim Biophys Acta. 2012 Sep;1823(9):1434-43.
21. Tichelli A, Herrmann R. Erythropoiesis. In: Greten H, Rinninger F, Greten T, editors. Innere Medizin. 13th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. p. 898-919.
22. Medizinische Fachredaktion Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 266th ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2014.
23. Hahn J-M. Checkliste. Innere Medizin. 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
24. Eber SW. Erkrankungen der Erythrozyten. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer KP, editors. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 9th ed. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH; 2014. p. 425-48.

25. Cogswell ME, Looker AC, Pfeiffer CM, Cook JD, Lacher DA, Beard JL, et al. Assessment of iron deficiency in US preschool children and nonpregnant females of childbearing age: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *Am J Clin Nutr.* 2009 May;89(5):1334-42.
26. Cachat F, Diezi M, Beck Popovic M. Eisenmangel ohne Anämie im Kindes- und Jugendlichenalter: Ist eine intravenöse Behandlung indiziert? Gerechtfertigt?. *Paediatrica.* 2012 Sep;23(2):32-41.
27. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al. Duale Reihe. *Innere Medizin.* 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
28. Niemeyer CM, Lauten M, Nowak-Göttl U, Krümpel A, Knöfler R. Hämatologie. In: Speer CP, Gahr M, editors. *Pädiatrie.* 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH; 2013. p. 599-635.
29. Kerbl R, Kurz R, Reiter K, Roos R, Wessel L. Checkliste. *Pädiatrie.* 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016.
30. Libuda L, Hilbig A, Berber-Al-Tawil S, Kahlhoff H, Kersting M. Association between full breastfeeding, timing of complementary food introduction, and iron status in infancy in Germany: results of a secondary analysis of a randomized trial. *Eur J Nutr.* 2016 Oct.
31. Pawlak R, Bell K. Iron status of vegetarian children: A review of literature. *Ann Nutr Metab.* 2017 Mar;70(2):88-99.
32. Milman N. Iron and pregnancy-a delicate balance. *Ann Hematol.* 2006 Sep;85(9):559-65.
33. Mantadakis E. Advances in pediatric intravenous iron therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Jan;63(1):11-6.
34. Gasche C, Evstatiev R, Haas T, Kaser A, Knoflach P, Petritsch W, et al. Diagnose und Behandlung von Eisenmangel und Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Konsensus der österreichischen Arbeitsgruppe für CED. *Z Gastroenterol.* 2011 Mar;49(5):627-32.
35. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004 Aug;53(8):1190-7.
36. Rogler G, Vavricka S. Anemia in inflammatory bowel disease: an underestimated problem?. *Front Med (Lausanne).* 2015 Jan;1(58):1-8.

37. Aporta Rodriguez R, García Montero M, Lorente Aporta JP, Gallego Luque C, Chacón Mayor A, Aragón Ruiz J, et al. Retrospective case reports of anemic pregnant women receiving intravenous ferric carboxymaltose: Experience from a tertiary hospital in Spain. *Obstet Gynecol Int.* 2016 Aug;5060252:1-5.
38. Parisi F, Berti C, Mandò C, Martinelli A, Mazzali C, Cetin I. Effects of different regimens of iron prophylaxis on maternal iron status and pregnancy outcome: a randomized control trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Aug;30(15):1787-92.
39. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson J-L, Goulet O, Hernell O, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Apr;34(4):337-45.
40. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol.* 2009 Mar;36(1):27-42.
41. Wieringa FT, Berger J, Dijkhuizen MA, Hidayat A, Ninh NX, Utomo B, et al. Sex differences in prevalence of anaemia and iron deficiency in infancy in a large multi-country trial in South-East Asia. *Br J Nutr.* 2007 Nov;98(5):1070-6.
42. Griebler R, Winkler P, Bengough T. Österreichischer Kinder- und Jugendgesundheitsbericht. Ergebnisbericht. Wien: Bundesministerium für Gesundheit (BMG); 2016.
43. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients.* 2014 Sep;6(9):3587-600.
44. Amato A, Santoro N, Calabrò P, Grandone A, Swinkels DW, Perrone L, et al. Effect of body mass index reduction on serum hepcidin levels and iron status in obese children. *Int J Obes (Lond).* 2010 Dec;34(12):1772-74.
45. Hassan TH, Badr MA, Karam NA, Zkaria M, El Saadany HF, Abdel Rahman DM, et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(47):1-5.
46. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DEH, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep;22(35):7908-25.

47. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci*. 2010 Mar;55(3):548-59.
48. Strobel G. Ernährung und (Leistungs)sport. In: Jochum F, editor. *Ernährungsmedizin. Pädiatrie*. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH; 2013. p. 287-93.
49. Pittner H, Giese F, Lang G. *Austria-Codex. Schnellhilfe*. 71st ed. Wien: Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H.; 2016.
50. DACON GmbH. Arzneimittelinformationen für Fachkreise. FerrumAcino. 2016. Available at: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/89/1-36089.pdf>. Accessed November 20, 2017
51. Graf N, Sutor A. Erkrankungen des erythrozytären Systems. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, editors. *Duale Reihe. Pädiatrie*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 429-50.
52. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015 Apr;11(4):241-50.
53. Burk M, Schneider W. Anämien. In: Alexander K, Daniel WG, Diener H-C, Freund M, Köhler H, Matern S, et al., editors. *Thiemes Innere Medizin. TIM*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 1999. p. 827-50.
54. 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):1-14.
55. Fresenius Kabi Austria GmbH. Oleovital Eisen. Patentierte Formulierung. 2017. Available at: <http://www.oleovital.at/eisen/oleovital-eisen-patentierte-formulierung>. Accessed August 19, 2017
56. Fresenius Kabi Austria GmbH. Oleovital Eisen. Download und Links. Folder OLEOVITAL® EISEN (für Anwender). 2017. Available at: [http://www.oleovital.at/eisen/images/oleovital\\_broschuere\\_web.pdf](http://www.oleovital.at/eisen/images/oleovital_broschuere_web.pdf). Accessed August 20, 2017
57. Shop-Apotheke B.V. Ferrum Hausmann® Lösung. 2001-2017. Available at: <https://www.shop-apotheke.at/arzneimittel/D2190861/ferrum-hausmann-loesung.htm>. Accessed November 10, 2017

58. 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.
59. DACON GmbH. Arzneimittelinformationen für Fachkreise. Venofer. 2016. Available at: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/54/1-23754.pdf>. Accessed August 22, 2017
60. DACON GmbH. Arzneimittelinformationen für Fachkreise. FerMed. 2016. Available at: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/03/1-28603.pdf>. Accessed August 22, 2017
61. DACON GmbH. Arzneimittelinformationen für Fachkreise. Ferinject. 2017. Available at: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/99/1-27299.pdf>. Accessed November 20, 2017
62. DACON GmbH. Arzneimittelinformationen für Fachkreise. MonoFer. 2017. Available at: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/03/1-29203.pdf>. Accessed August 22, 2017
63. DACON GmbH. Arzneimittelinformationen für Fachkreise. Diafer. 2014. Available at: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/93/1-35493.pdf>. Accessed November 20, 2017
64. Vogelsang H, Gasche C, Tilg H, Travis S, Iqbal T, Love M, et al. Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Für Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn. Wien: Vifor Pharma; 2011. Available at: [https://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjZt7r73IjWAhXDLIAKHTcHBegQFggsMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.fachgruppe-ced.at%2Fger%2Fcontent%2Fdownload%2F640%2F4073%2Ffile%2FPatientInnenbrosch%25C3%25BCre\\_An%25C3%25A4mie%2520bei%2520CED.pdf&usq=AFQjCNEGJudLRw\\_hafIjJpdmKNIsVgRD7Q](https://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjZt7r73IjWAhXDLIAKHTcHBegQFggsMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.fachgruppe-ced.at%2Fger%2Fcontent%2Fdownload%2F640%2F4073%2Ffile%2FPatientInnenbrosch%25C3%25BCre_An%25C3%25A4mie%2520bei%2520CED.pdf&usq=AFQjCNEGJudLRw_hafIjJpdmKNIsVgRD7Q). Accessed September 03, 2017
65. 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;180:212-16.
66. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009 Oct;15(37):4659-65.

67. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Washington: ILSI Press; 2015. Available at: <http://www.eptctasiapacific.org/download/guidelines-for-iron-supplementation-pdf-2/?wpdmdl=5542>. Accessed August 29, 2017
68. World Health Organization. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Genf: World Health Organization; 2012. Available at: [https://www.nhp.gov.in/sites/default/files/pdf/9789241501996\\_eng.pdf](https://www.nhp.gov.in/sites/default/files/pdf/9789241501996_eng.pdf). Accessed August 29, 2017
69. Jochum F, Nomayo A. Frühgeborene. In: Jochum F, editor. Ernährungsmedizin. Pädiatrie. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH; 2013. p. 193-213.
70. Behnisch W, Muckenthaler M, Kulozik A. Eisenmangelanämie. Berlin: AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin.; 2016. Available at: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-021l\\_S1Eisenmangelanaemie\\_2016-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-021l_S1Eisenmangelanaemie_2016-01.pdf). Accessed August 29, 2017
71. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015 Mar;9(3):211-22.
72. 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.
73. Niwinski N. LabNotes. Capillary blood collection: Best practices. New Jersey: BD Diagnostics, Preanalytical Systems; 2009. Available at: [http://www.bd.com/Documents/technical-bulletins/specimen-collection/BC-Labnotes-Volume20Number1\\_TB\\_EN.pdf](http://www.bd.com/Documents/technical-bulletins/specimen-collection/BC-Labnotes-Volume20Number1_TB_EN.pdf). Accessed January 21, 2018
74. Jentsch-Ullrich K. Informationen zu den Laborparametern. Magdeburg: Medizinische Fakultät/Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R.; 2007 Jul. Available at: [http://www.med.uni-magdeburg.de/unimagdeburg\\_mm/Downloads/Kliniken/KHAE/haemalabor/InfoLabParm.pdf](http://www.med.uni-magdeburg.de/unimagdeburg_mm/Downloads/Kliniken/KHAE/haemalabor/InfoLabParm.pdf). Accessed January 21, 2018

75. Ploier R. Differenzialdiagnosen in der Kinder- und Jugendmedizin. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
76. Dabsch S, Gasche C. Eisenmangelanämie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Universum Innere Medizin*. 2013;08:24-6.
77. Schäfer C. Patientencompliance. Adhärenz als Schlüssel für den Therapieerfolg im Versorgungsalltag. 2nd ed. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH; 2017.
78. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. *Clin Chem*. 2003 Oct;49(10):1573-8.

## Anhang - Projektplan

- Dezember 2016
  - Kontaktaufnahme mit dem Betreuer
    - Erstgespräch
    - Themenauswahl
  
- Jänner 2017
  - Besprechung mit dem Betreuer
    - Erstellung des Konzeptformulares
  - Beginn der Literaturrecherche für die Einleitung
  
- Februar 2017
  - Literaturrecherche
  - Beginn der Verfassung des Kapitels Einleitung
  - Besprechung mit dem Betreuer bezüglich Einleitung
  
- April 2017
  - Überarbeitung der Einleitung
  - Tabellen erstellen
  - Grafiken ergänzen
  - Literaturrecherche für die Ergebnisse
  
- Mai 2017
  - Besprechung mit dem Betreuer
    - Einleitung
    - Weiteres Vorgehen
  - Verfassung des Kapitels Eisenmangel in der Pädiatrie
  
- Juni 2017
  - Verfassung des Kapitels Material und Methoden
  - Titelblatt
  - Glossar
  
- Juli 2017
  - Literaturrecherche für die Therapie
  - Besprechung mit dem Betreuer
  
- August 2017
  - Verfassung des Kapitels Therapie des Eisenmangels

- September 2017 - Besprechung mit dem Betreuer
  - Ergebnisse
 - Überarbeitung von Tabellen und einzelnen Kapiteln
  
- Oktober 2017 - Verfassung der Diskussion
  
- November 2017 - Überarbeitung der Diskussion
  - Besprechung mit dem Betreuer
  - Diplomarbeitpräsentation am 07.11.2017 im Rahmen der Laborbesprechung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
  
- Dezember 2017 - Zusammenfassung
  - Abstract
  
- Jänner 2018 - Überarbeitung der Diplomarbeit
  - Inhaltsverzeichnis
  - Tabellenverzeichnis
  - Abbildungsverzeichnis
  
- Februar 2018 - Überarbeitung des Literaturverzeichnisses
  
- März 2018 - Überarbeitung der Diplomarbeit
  - Formatierung
  
- April 2018 - Fertigstellung der Diplomarbeit