

Aus dem Institut für Transfusionsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Optimierung der Blutentnahmefrequenz bei Blutspendern durch
Eisensubstitution**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Beate Mayer
aus Crailsheim

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. H. Radtke
 2. Prof. Dr. med. P. Hellstern
 3. Prof. Dr. med. H. Klüter

Datum der Promotion: 03.09.2010

In Erinnerung an meine Schulfreundin

Karin Dietz

† 1991

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	4
1.1 Herstellung von Erythrozytenkonzentraten	5
1.2 Physiologie des Eisenhaushalts	7
1.2.1 Eisenfunktion und Eisenhomöostase	7
1.2.2 Eisenresorption	10
1.3 Eisenmangel und Eisenmangelanämie	14
1.4 Bestimmung des Körpereisenbestandes	15
1.5 Eisenhaushalt bei Blutspendern	18
1.6 Eisensubstitution	21
1.6.1 Pharmakologie und Toxikologie der Eisensubstitution	21
1.6.2 Studien zur Eisensubstitution bei Blutspendern	24
2. FRAGESTELLUNG	30
3. MATERIAL UND METHODEN	
3.1 Studiendesign	32
3.2 Probandencharakteristik	32
3.3 Ausschlusskriterien	33
3.4 Studienablauf	33
3.5 Doppel-EK-Apherese	34
3.6 Prüfmedikation	35
3.6.1 Präparat, Verblindung und Anwendung	35
3.6.2 Randomisierung	35
3.6.3 Einnahmезuverlässigkeit (Compliance)	36
3.6.4 Verträglichkeit der Studienmedikation	36
3.7 Unerwünschte Begleiterscheinungen	36
3.8 Zielparameter	37
3.8.1 Bestimmung der Hämoglobinkonzentration aus Kapillarblut	37
3.8.2 Gewinnung venöser Blutproben	37
3.8.3 Bestimmung der Serum-Ferritinkonzentration	37
3.8.4 Blutbildanalyse	38
3.8.5 Blutdruckmessung	38

3.8.6	Bestimmung der Herzfrequenz	38
3.8.7	Erfassung unerwünschter Begleiterscheinungen der Apherese	38
3.9	Datenerfassung und statistische Auswertung	38
4.	ERGEBNISSE	
4.1	Probandencharakteristik	41
4.2	Drop-out Analyse	43
4.3	Rückstellungen von der Spende (Spendepausen)	44
4.4	Ferritin-Konzentration	46
4.5	Hämatologische Parameter	48
4.6	Kreislaufparameter	51
4.7	Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Doppel-EK-Apherese	52
4.8	Unerwünschte Begleiterscheinungen	53
4.9	Subjektive Verträglichkeit der Prüfmedikation	54
4.10	Compliance	55
5.	DISKUSSION	56
5.1	Studiendesign – Verträglichkeit der Apherese, Dropout-Rate und Compliance	56
5.2	Unerwünschte Begleiterscheinungen	59
5.3	Spenderückstellungen, Hämoglobinkonzentration und Verlauf der Ferritinkonzentration unter Intensivierung der Blutspende bei Eisensubstitution	61
6.	ZUSAMMENFASSUNG	66
7.	LITERATURVERZEICHNIS	68
8.	DANKSAGUNG	85

1. EINLEITUNG

Auch in heutiger Zeit sind Erythrozytenkonzentrate, trotz medizinischen Fortschritts auf dem Gebiet der blutsparenden Maßnahmen, die im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzten Blutprodukte. Aktuell werden in Deutschland pro Jahr circa 4,5 Millionen (circa 12.300 pro Tag) Erythrozytenkonzentrate verbraucht. Beobachtet wird hierbei ein steigender Bedarf. So hat in Deutschland der Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten in 2008 gegenüber dem Jahr 2000 um 13% zugenommen (78). Als ursächlich hierfür werden vor allem immer aufwendigere chirurgische Techniken und aggressivere Therapien bei der Bekämpfung von Tumorerkrankungen angesehen.

Die Versorgung mit Erythrozytenkonzentraten wird dabei zu circa 75% durch die Blutspendeeinrichtungen des Roten Kreuzes gedeckt. Kommunale und gemeinnützige Blutspendeeinrichtungen sowie die Bundeswehr bestreiten demgegenüber 20%, private Spendeeinrichtungen 5% der Versorgung (77). Obwohl das Versorgungsniveau in Deutschland mit 55 hergestellten Erythrozytenkonzentraten auf 1000 Einwohnern deutlich über dem europäischen Schnitt von 37 liegt und derzeit als gesichert anzusehen ist (77), kommt es saisonal immer wiederkehrend zu Engpässen in der Bereitstellung von bestimmten Blutgruppen, insbesondere von Erythrozytenkonzentraten der Blutgruppe Null. Experten prognostizieren jedoch langfristig relevante Probleme in der Versorgung. Risiken werden sowohl in der sinkenden Spendebereitschaft und der demographischen Entwicklung der Bevölkerung, als auch in den immer restriktiver werdenden Spenderauswahlkriterien gesehen (45, 65, 96, 124, 164). Entsprechend den Angaben des statistischen Bundesamtes ist zwischen 2010 und 2030 mit einem Anstieg des Anteils der über 65-jährigen an der Gesamtbevölkerung um 33% zu rechnen. Der Anteil der über 80-jährigen steigt sogar um 54% (144). Durch die überdurchschnittliche Morbidität dieser Altersgruppen wird die Spendetauglichkeit der Gesamtbevölkerung deutlich sinken. Gleichzeitig verringert sich die Spendefähigkeit auch durch vermehrte Reisen in außereuropäische Länder, in denen endemische Infektionserkrankungen vorkommen, die zu passageren Spendeausschlüssen in Deutschland führen. Daneben bedingen kulturelle Veränderungen wie beispielsweise die Zunahme von Piercing und Tätowierungen mittlerweile ebenfalls einen großen Anteil der längerfristigen Spendeausschlüsse (37).

Einflussgrößen einer mittelfristigen Versorgungsplanung mit Erythrozytenkonzentraten sind angebotsseitig sowohl die allgemeine Blutspendebereitschaft, die derzeit bei 4% der spendefähigen Bevölkerung liegt, als auch die individuelle Spendefrequenz, die mit 1,9 Vollblutspenden pro Jahr deutlich unter den in Deutschland theoretisch zulässigen vier bis sechs

Spenden pro Jahr liegt (125). Darüber hinaus kann auch das individuelle Spendevolumen je Spendetermin gesteigert werden. Mit der Hilfe moderner Apherese-Technologie ist es möglich, von einem Blutspender gleichzeitig zwei Erythrozytenkonzentrate in einem Spendervorgang zu gewinnen. Insbesondere angesichts der Vielzahl an Blutspendern, die lediglich ein- bis zweimal im Jahr spenden, kann hierdurch das Spendeaufkommen gesteigert werden (82).

Der wichtigste individuell limitierende Faktor wiederholter Blutspenden ist die Gefahr einer Eisendepletion und gegebenenfalls die Ausbildung einer Eisenmangelanämie. Daher erfolgt zum Spenderschutz vor jeder Blutspende die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration. Entsprechend den in Deutschland verbindlichen Richtlinien, darf bei Unterschreitung eines Hämoglobingrenzwertes von 13,5 g/dl bei Männern und 12,5 g/dl bei Frauen keine Vollblutspende erfolgen. Werden gleichzeitig zwei Erythrozytenkonzentrate entnommen, beträgt der Grenzwert einheitlich 14 g/dl (123). Inwiefern die gezielte präventive Eisensubstitution eine angemessene Maßnahme gegen die Eisendepletion oder gar zur Steigerung der Spendefähigkeit sein kann ist umstritten (13).

1.1 Herstellung von Erythrozytenkonzentraten

Erythrozytenkonzentrate können aus einer Vollblutspende oder mittels Apheresetechnik gewonnen werden. Für die Herstellung eines Erythrozytenkonzentrats aus Vollblut werden 450 bis 500 ml Blut unter sterilen Bedingungen mittels Schwerkraft in einem geschlossenen Mehrfach-Blutbeutelssystem entnommen. Das Blut wird in einem Primärbeutel innerhalb von 10 bis 15 min gesammelt. Die Gerinnung wird durch die Zugabe von Citrat-Phosphat-Dextrose (CPD) oder Citrat-Phosphat-Dextrose-Adenin (CPD-A1) in den Primärbeutel verhindert. Anschließend erfolgt die Blutkomponenten-Separation durch Zentrifugation und Abpressen des Plasmas. Im sekundären Beutel befindet sich Konservierungsmittel wie z.B. SAG-Mannitol, PAGGS-Mannitol oder Adsol, die die Zellsuspension verdünnen und gleichzeitig eine Lagerungszeit bis zu 49 Tagen ermöglichen.

Bei der Herstellung mittels Apheresetechnik, die in den 90iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts etabliert wurde, kommen spezielle für diesen Zweck entwickelte Maschinen (Zellseparatoren) zum Einsatz. Im Rahmen des als Erythrozytapherese bezeichneten Herstellungsprozesses wird das Blut des Spenders über einen extrakorporalen Kreislauf in einem Zellseparator in einzelne Bestandteile aufgetrennt. Gesammelt werden ausschließlich die roten Blutzellen, alle anderen Blutkomponenten werden an den Spender während des Verfahrens

wieder zurückgeführt. Hierdurch entsteht die Möglichkeit im Rahmen einer Spende ein sogenanntes Doppel-Erythrozytenkonzentrat (Doppel-EK) zu gewinnen, das aus zwei Erythrozytenkonzentraten besteht. In Bezug auf die Sicherheit und Verträglichkeit der Spende ist die Doppel-EK-Apherese der Vollblutspende gegenüber zumindest gleichwertig. In einer großen retrospektiven amerikanischen Studie, in der etwa eine Millionen Vollblutspenden und circa 250.000 Doppel-EK-Spenden hinsichtlich spendeassoziierter Nebenwirkungen untersucht wurden, traten bei der Doppel-EK-Spende sogar seltener vegetative Nebenwirkungen auf. Dies wurde von den Autoren unter anderem auf den mit 400 ml im Vergleich zu 500 ml bei der Vollblutspende etwas geringeren Volumenverlust der Doppel-EK-Spende zurückgeführt (156).

Die Vorteile der Herstellung von Doppel-EKs gegenüber der von einzelnen Erythrozytenkonzentraten sind sowohl medizinischer wie auch ökonomischer Natur. So bietet ein Doppel-EK die Möglichkeit, einem Empfänger in zeitlich kurzem Abstand zwei Erythrozytenkonzentrate desselben Spenders zu verabreichen, wodurch transfusionsassoziierte Risiken wie Infektionsübertragung und Alloimmunisierung beim Empfänger gesenkt werden können. Daneben bietet die gezielte Rekrutierung von Spendern mit besonderen Blutgruppen für die Doppel-EK-Spende den Blutbanken die Möglichkeit, die Herstellung von Blutkomponenten optimaler an den Bedarf anzupassen. Nicht zuletzt liegt ein weiterer Vorteil in der Einsparung von Material und Kosten. Zwar sind die Kosten des Entnahmesets höher und die Spendedauer länger als bei der konventionellen Vollblut-Spende, dafür entfällt durch die Apheresetechnik eine weitere Präparation der Blutkomponenten. Auch die Kosten für die Bestimmung von Infektionsmarkern und Blutgruppen betragen je gewonnenem Konzentrat nur die Hälfte.

Der Anteil der aus Doppel-EK-Apheresen gewonnenen Erythrozytenkonzentrate am Spendeaufkommen liegt zwischen einem und vier Prozent (77, 118). Die Ursachen dieser eher geringen Quote liegen im Wesentlichen in den die Doppel-EK-Spende limitierenden Faktoren. So dürfen aus Gründen des Spenderschutzes Vollblutspenden ab einem Körpergewicht von 50 kg, Doppel-EK Spenden jedoch erst ab einem Gewicht von 70 kg erfolgen. Hierdurch wird sichergestellt, dass das entnommene Erythrozytenvolumen nicht mehr als 22,5% des Gesamterythrozytenvolumen des Spenders beträgt. Hinzu kommt der bereits erwähnte, gegenüber der Vollblutspende deutlich höhere Hämoglobingrenzwert. Beides führt dazu, dass nur zwischen 10% und 20% aller Blutspender für eine Doppel-EK-Spende geeignet sind (102, 114). Limitierend für eine wiederholte Doppel-EK-Spende ist zudem der hohe Eisenverlust (134). So liegt die Ferritinkonzentration als Maß des Speichereisens auch 120 Tage nach einer

Doppel-EK-Spende noch signifikant unter dem Ausgangswert (79). Daher ist gerade bei diesen Spendern auf eine ausgeglichene Eisenbilanz zu achten, um den Spenderschutz zu sichern und eine nachhaltige Spendefähigkeit zu gewährleisten.

1.2 Physiologie des Eisenhaushalts

1.2.1 Eisenfunktion und Eisenhomöostase

Eisen ist ein essentielles Element, das bei nahezu allen Spezies für den oxidativen Energie-Metabolismus benötigt wird (56). Seine Fähigkeit, Elektronen leicht aufzunehmen und abzugeben, liefert die Voraussetzung dafür, dass Eisen eine zentrale Bedeutung in einer Reihe von wichtigen biochemischen Prozessen, wie dem Sauerstoff- und Elektronentransport, spielt. Es dient ferner als Substrat für diverse Redoxreaktionen (148). Von den verschiedenen möglichen Oxidationsstufen, in denen Eisen vorliegen kann, sind v. a. zweiwertige (Ferro, Fe^{2+}) und dreiwertige (Ferri, Fe^{3+}) Eisenverbindungen in biologischen Systemen von Bedeutung (11). Beim Menschen ist Eisen eine essentielle Komponente der Sauerstoffträger Hämoglobin und Myoglobin (56) und kommt als Kofaktor in einer Reihe von lebensnotwendigen Enzymen vor, einschließlich den Cytochromen der mitochondrialen Atmungskette und der Ribonukleotid-Reduktase der DNA-Synthese sowie der Aconitase des Zitratzyklus (55, 154). Da diese eisenhaltigen Enzyme eine vitale Rolle im zellulären Energie-Metabolismus, der Zellproliferation und den DNA-Reperaturprozessen haben, kann ein schwerer (intra-) zellulärer Eisenmangel zu einer Hemmung des Zellwachstums und letztendlich zum Zelltod führen (55).

Eisen liegt im menschlichen Organismus stets in gebundener Form vor. In ungebundenem Zustand fördert Eisen die Bildung von Sauerstoffradikalen, indem es die Fenton-Reaktion katalysiert. Dabei bildet sich in Gegenwart von freien Eisenionen (Fe^{2+}) aus H_2O_2 das stark toxische Hydroxyl-Radikal $\text{OH}\cdot$, bzw. aus O_2 das Superoxidanion $\text{O}_2\cdot^-$, welche beide organische Strukturen wie Zellmembranen, Proteine und Nukleinsäuren schädigen können (55, 148). Eine intrazelluläre Anreicherung von Hydroxyl-Radikalen führt beispielsweise bei der hereditären Hämochromatose zur Zerstörung parenchymatöser Organe und der Ausbildung einer Fibrose, die sich v. a. in Leber, Herz und Pankreas manifestiert (53, 154). Unter normalen Bedingungen wird daher die Menge des freien Eisens durch Bindung an Transport- und Speicher-Proteine

möglichst gering gehalten: Im Plasma zirkuliert Eisen an Transferrin gebunden und im Gewebe wird es in Form von Ferritin oder Hämosiderin gespeichert (6, 31).

Als zentraler Regulator des Eisenstoffwechsels wurde erst vor wenigen Jahren das vorwiegend in der Leber synthetisierte Peptidhormon Heparin identifiziert (49, 43, 5). Es hemmt die enterale Eisenresorption im Duodenum und die Mobilisation von Speichereisen aus den Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES: Makrophagen und Hepatozyten), indem es das Eisen-transportprotein Ferroportin inaktiviert. Die Synthese von Heparin wird durch hohe Eisenkonzentrationen im Plasma und in den Eisenspeichern gefördert und umgekehrt durch eisenarme Ernährung (158), Hypoxie (43), Anämie und eine erhöhte Erythropoeseaktivität gehemmt (58). Im Rahmen von Entzündungsprozessen wird durch Interleukin 6 die Expression von Heparin in den Hepatozyten gesteigert, was eine Hemmung der Eisenabsorption und der Eisensfreisetzung aus dem RES zur Folge hat. Dadurch ist Heparin wahrscheinlich maßgeblich an der Pathogenese der Anämie bei chronischen Infektionen und Entzündungen beteiligt. Heparin-Mangel oder -Resistenz spielt eine entscheidende Rolle bei den meisten hereditären Erkrankungen, die mit Eisenüberladung einhergehen, wie beispielsweise der juvenilen Hämochromatose (43, 44, 58).

Der Eisengehalt des Menschen beträgt in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht 30 mg bis 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht (6, 131). Dies entspricht bei einem erwachsenen Mann mit einem Körpergewicht von 70 kg und einer ausgeglichenen Eisenbilanz einer Gesamtkörper-eisenmenge von circa 4 g (19, 85, 139, 148). Frauen im reproduktionsfähigen Alter besitzen bedingt durch Menstruation und Schwangerschaft nur einen durchschnittlichen Gesamtbestand an Eisen von weniger als 2,5 g (19, 139).

Der größte Teil des Körpereisens (60% bis 75%, bzw. 2 g bis 3 g) liegt in Form von Hämoglobin in den zirkulierenden Erythrozyten und in den Erythroblasten im Knochenmark vor (139, 148, 158). Weitere 10% bis 15% sind als sog. Funktionseisen im Myoglobin und eisenhaltigen Enzymen gebunden (158). Ein geringer Anteil von nur circa 4 mg (0,1%) entfällt auf das Transporteisen, das im Plasma an Transferrin gebunden vorliegt (31, 158). Darüber hinaus verfügt der Organismus über einen variablen Anteil an Reserve- bzw. so genanntem Depoteisen. Dieses wird in Form von Ferritin und Hämosiderin in den Parenchymzellen der Leber und des retikuloendothelialen Systems gespeichert (11, 109) (Abb. 1).

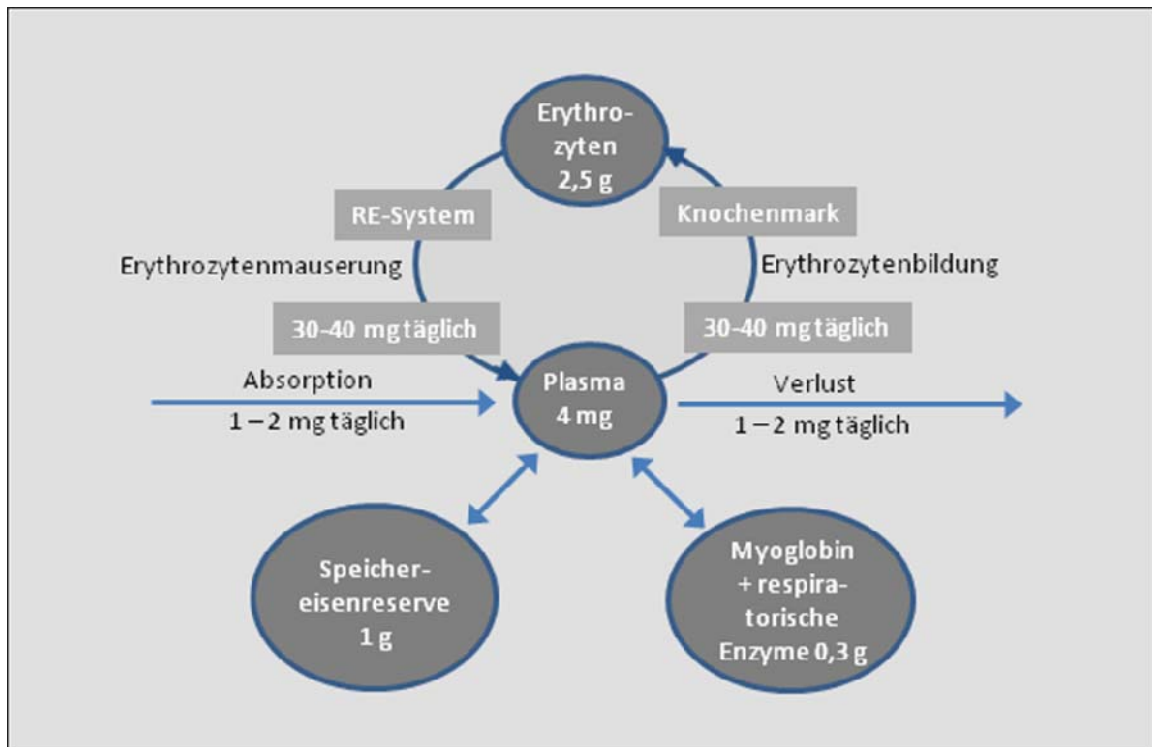


Abb. 1: Verteilung und Regulation des Gesamtkörpereisens; RE-System: Retikuloendotheliales System (Abbildung nach 149)

Die Eisenreserven sind abhängig von Alter, Geschlecht und Nahrungs-eisenangebot und können bis zu 25% des Gesamteisenbestandes betragen (19, 31, 139). Kinder, Jugendliche und Frauen im reproduktionsfähigen Alter haben häufig kaum oder gar kein Reserveeisen. Bei Männern nimmt das Depoteisen nach der Pubertät stetig zu und erreicht im Alter zwischen 20 und 30 Jahren Werte um die 10 mg/kg KG, die danach nahezu konstant bleiben (32, 36, 47, 109). Bei Frauen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren sind sie mit durchschnittlich 4 mg/kg Körpergewicht relativ stabil und steigen erst nach der Menopause auf Werte an, die denen von Männern vergleichbar sind (36, 47, 139).

Zur Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase werden tägliche circa 20 mg bis 25 mg Eisen hauptsächlich für die Bildung von Hämoglobin und zu einem geringeren Teil für die Neusynthese von Myoglobin und eisenhaltigen Enzymen benötigt (4, 31). Nur ein geringer Teil dieses Bedarfes wird durch die Nahrung aufgenommen, da die Menge des intestinal resorbierten Eisens in der Regel nur den physiologischen Verlust kompensiert. Der überwiegende Teil des für die Syntheseprozesse benötigten Eisens stammt aus der Reutilisation von aus alternden Erythrozyten freigesetztem Eisen. Nach einer mittleren Lebensdauer von 120 Tagen werden

jeden Tag etwa 1% aller Erythrozyten durch die Makrophagen des RES aus der Zirkulation eliminiert. Auf diese Weise werden täglich circa 20 mg Eisen recycelt (31, 57, 148). Sowohl recyceltes als auch absorbiertes Eisen wird im Plasma an Transferrin gebunden und überwiegend zu den erythropoetischen Zellen des Knochenmarkes transportiert (58).

Kleinere Mengen Eisen gehen täglich mit der Abschilferung von Darm- und Hautepithelien, im Urin, in der Galle, im Schweiß und durch Mikroblutungen verloren. Diese sog. physiologischen Eisenverluste betragen bei einem gesunden erwachsenen Mann weniger als 1 mg pro Tag und werden normalerweise durch die Eisenresorption aus der Nahrung voll ausgeglichen. Blutverluste können den täglichen Bedarf jedoch erheblich steigern. Da jedes Gramm Hämoglobin 3,46 mg Eisen enthält, gehen mit jedem ml Blut circa 0,5 mg Körpereisen verloren (31). Daher benötigt eine menstruierende Frau durchschnittlich 1,5 mg Eisen pro Tag, in Ausnahmefällen sogar mehr als 2 mg Eisen pro Tag (31, 85, 95, 139).

Während Schwangerschaften und den Wachstumsphasen liegt ein physiologisch erhöhter Eisenbedarf vor. Der zusätzliche Mehrbedarf an Eisen durch eine unkomplizierte Gravidität beträgt zwischen 700 mg und 900 mg (85). Kleinkinder zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 2. Lebensjahr benötigen pro Kilogramm Körpergewicht und Tag circa 100 µg; der Bedarf ist in Relation zum Körpergewicht viermal so hoch wie bei einer erwachsenen Frau im gebärfähigen Alter. Jugendliche beiderlei Geschlechts haben während der Adoleszenz einen absoluten Eisenbedarf, der den von erwachsenen menstruierenden Frauen um 20% bis 30% übersteigt (68).

1.2.2 Eisenresorption

Da Eisen im Gegensatz zu anderen Metallen nicht aktiv ausgeschieden werden kann, wird der Eisenbestand ausschließlich über die Resorption reguliert. Die Rate des intestinal resorbierten Nahrungseisens weist dabei eine inverse Korrelation zum vorhandenen Reserveeisen auf (101, 139). Der Eisengehalt der Nahrung korreliert weitgehend mit dem Kaloriengehalt und beträgt etwa 6 mg pro 1000 kcal. Von den 10 mg bis 20 mg Eisen, die in der Nahrung in westlichen Ländern üblicherweise enthalten sind, werden aufgrund der relativ schlechten Bioverfügbarkeit des Nahrungseisens bei ausgeglichenem Eisenhaushalt nicht mehr als 10% (1 mg bis 2 mg) resorbiert (58, 75, 131, 139). Diese Menge reicht aus, um die physiologischen Verluste zu kompensieren. In Abhängigkeit vom Bedarf kann die Eisenresorption erheblich schwanken. So kann sie bei einem Überschuss an Körpereisen um bis zu 50% reduziert werden (34).

Gleichzeitig kann die Resorptionsquote im Eisenmangel um ein Mehrfaches ansteigen. So konnte etwa Cook in einer Studie an gesunden Erwachsenen zeigen, dass im Eisenmangel die Resorption von Hämeseisen von 26% auf max. 47%, die von Nicht-Hämeseisen von 2,5% auf 22% gesteigert werden kann. Umgerechnet auf eine normale Mischkost bedeutet dies, dass Männer maximal 4,25 mg und Frauen maximal 2,92 mg pro Tag an Nahrungseisen aufnehmen können (34). Bei gezielter Substitution von Eisen und gleichzeitiger Stimulation der Erythropoese, z. B. durch regelmäßige Blutspenden, lässt sich die orale Aufnahme darüber hinaus weiter steigern. So konnten Magnusson et al. an einer Gruppe von zehn Dauerblutspendern mit depletierten Eisenspeichern eine tägliche Resorption von 14 mg Eisen nachweisen (100).

Eine prinzipielle Limitation der Eisenaufnahme liegt in den spezifischen Mechanismen der intestinalen Resorption, wobei die Verfügbarkeit des Nahrungseisens und die Höhe der Resorption von einer Reihe von Faktoren abhängig sind. Für die Verfügbarkeit des Eisens ist es wesentlich, ob dieses als gut resorbierbares Hämeseisen aus Fleisch oder als Nicht-Hämeseisen vorliegt. Darüber hinaus ist die Anwesenheit inhibierender oder chelatbildender Faktoren wie Phylat, Oxalat oder Tannin von Bedeutung. Reduzierende Substanzen wie z. B. Ascorbinsäure und Cystein fördern dem gegenüber die Eisenresorption.

Von Seiten des Organismus haben die gastrointestinalen Sekrete und die „resorptive Kapazität“ der intestinalen Mukosazellen großen Einfluss auf die Eisenresorption. Letztere wird im Wesentlichen durch die Menge des vorhandenen Speichereisens und die Rate der Erythropoese reguliert. Ein weiterer physiologischer Faktor, der die Eisenresorption beeinflusst, ist der sogenannte „Mukosablock“. Er bezeichnet die Verminderung der Eisenresorption infolge eines hohen Eisengehaltes in der vorausgegangenen Nahrung. Neben den bisher genannten physiologischen Einflussfaktoren der Eisenresorption existieren eine ganze Reihe pathologischer Gründe für eine verminderte Eisenaufnahme, die im Wesentlichen auf die Pathomechanismen der Gewebshypoxie und der systemischen Entzündungsreaktion zurückzuführen sind. (6, 49, 58, 111, 129, 133, 151).

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Proteinen und Enzymen beschrieben, die an der Eisenaufnahme beteiligt sind. Viele Details sind aber nach wie vor ungeklärt. Die Resorption von Eisen erfolgt hauptsächlich im Duodenum und oberen Jejunum. An der intestinalen Eisenaufnahme sind verschiedene Transportsysteme beteiligt, die das Eisen unidirektional aus dem Darmlumen durch die apikale und basolaterale Membran der Enterozyten ins Blut transportieren und die im Folgenden näher ausgeführt werden.

Da tierisches Hämeisen, das beim Abbau von Hämoglobin und Myoglobin freigesetzt wird, im alkalischen Milieu des Darmes gut löslich ist, wird es mit einer hohen Resorptionsquote direkt in die Enterozyten aufgenommen. Dies bedingt die gute Bioverfügbarkeit des Hämeisens und in der Folge den Umstand, dass Hämeisen die Hauptquelle des Körpereisens in westlichen Industrieländern darstellt, obwohl es nur ungefähr ein Drittel des Nahrungseisens ausmacht (31, 49, 111). Im Einzelnen wird zur Resorption des Hämeisens zunächst das Globulin vom aufgenommenen Myo- bzw. Hämoglobin abgespalten. Das verbleibende Hämin geht im alkalischen Milieu des Duodenums in Lösung. Das erst vor wenigen Jahren identifizierte Transportprotein HCP1 des Bürstensaums der Enterozyten bindet das gelöste Hämin und bewirkt dessen Aufnahme als intaktes Eisen-Porphyrin in den enterozytären Intrazellularraum (133). Intrazellulär wird durch das Enzym Häm-Oxygenase aus dem Eisen-Porphyrin zweiwertiges Eisen abgespalten (31, 40, 49, 158).

Im Gegensatz dazu wird pflanzliches Eisen schlechter resorbiert, da es überwiegend in Form schwerlöslicher dreiwertiger Salze oder organischer Komplexe in der Ferri-Form (Fe^{3+}) vorliegt, jedoch fast ausschließlich nur als zweiwertiges Eisen in der Ferro-Form (Fe^{2+}) resorbiert werden kann. Ferner unterliegt es den resorptionshemmenden Einflüssen der bereits erwähnten, ebenfalls mit der Nahrung aufgenommenen pflanzlichen Chelatbildner und inhibitorisch wirkender Substanzen. Im sauren Milieu des Magens wird das Eisen aus den Bindungen an Phosphate, Phytate oder Ferrihydroxidkomplexe herausgelöst (54). Im Duodenum wird das dreiwertige Eisen dann zu zweiwertigem Eisen reduziert (158). Dies geschieht zum geringen Teil durch Ascorbinsäure und andere mit der Nahrung aufgenommene Reduktionsmittel. Hauptsächlich erfolgt die Reduktion jedoch durch an der Oberfläche der Bürstensaummembran der Enterozyten lokalisierte Ferrireduktasen, wie dem Dcytb, einem dem Cytochrom-b ähnlichen Enzym (49, 151). Neuere Studien stellen jedoch die Bedeutung des Dcytb in Frage und liefern Hinweise auf weitere, bisher noch nicht identifizierte Reduktasen (43, 44, 58). Das zweiwertige Eisen wird nun über den Divalenten Metall Transporter 1 (DMT 1) in die Enterozyten aufgenommen. DMT 1 ist ein membranständiges Transportprotein, welches im Darm primär im proximalen Duodenum vorkommt und neben Eisen auch noch andere zweiwertige Metalle transportiert. Dies erfolgt über einen aktiven, Protonen-gekoppelten Kotransport, welcher durch das saure Milieu des Magens unterstützt wird (6, 43, 98, 111).

Neben den beiden bisher beschriebenen Resorptionsprozessen für Hämeisen und zweiwertiges Eisen existiert möglicherweise noch ein dritter, bisher noch nicht endgültig geklärt und in seiner Bedeutung untergeordneter Transportweg für dreiwertiges Eisen. Hierbei wird dieses im

Doudenum vermittelt über den β -Integrin-Mobilferrin-Komplex (IMP) in die Enterozyten aufgenommen (31, 53, 98, 111).

Nach Aufnahme in den Intrazellularraum der Enterozyten wird Eisen in Abhängigkeit vom Eisenstatus des Organismus entweder als Ferritin gespeichert, oder über den an der basolateralen Membran lokalisierten Eisentransporter Ferroportin (Synonym: iron regulated transporter 1, IREG 1) aus den Enterozyten heraus ins Blut abgegeben. Ferroportin wird nur in Zellen exprimiert, die in der Lage sind Eisen in den Blutkreislauf abzugeben, wie Enterozyten, Makrophagen, Hepatozyten und Plazentazellen (148, 155). Wie im Tierversuch gezeigt werden konnte, spielt Ferroportin eine essentielle Rolle für den Transport von Eisen aus den Enterozyten in den Organismus (43, 58). Ferroportin wird durch das in der Leber gebildete Polypeptid Hepcidin durch Inhibition reguliert, was einen wesentlichen Mechanismus zur Regulierung der Eisenresorption darstellt (155). Extrazellulär wird das zweiwertige Eisen durch die ebenfalls in der basolateralen Membran lokalisierte kupferhaltige Ferroxidase Häphestin oxidiert und bindet in der dreiwertigen Form mit hoher Affinität an Plasmatransferrin, mit dem es den Stellen des Bedarfs zugeführt wird. In den Enterozyten verbleibendes, in Form von Ferritin gebundenes Eisen wird nach zwei bis drei Tagen zusammen mit den alternden Darmzellen abgeschilfert und ausgeschieden. Es steht somit für die Resorption nicht mehr zur Verfügung. Dadurch wird beim Gesunden eine Eisenüberladung verhindert (6, 49, 51, 58, 98, 111, 151, 158) (Abb. 2).

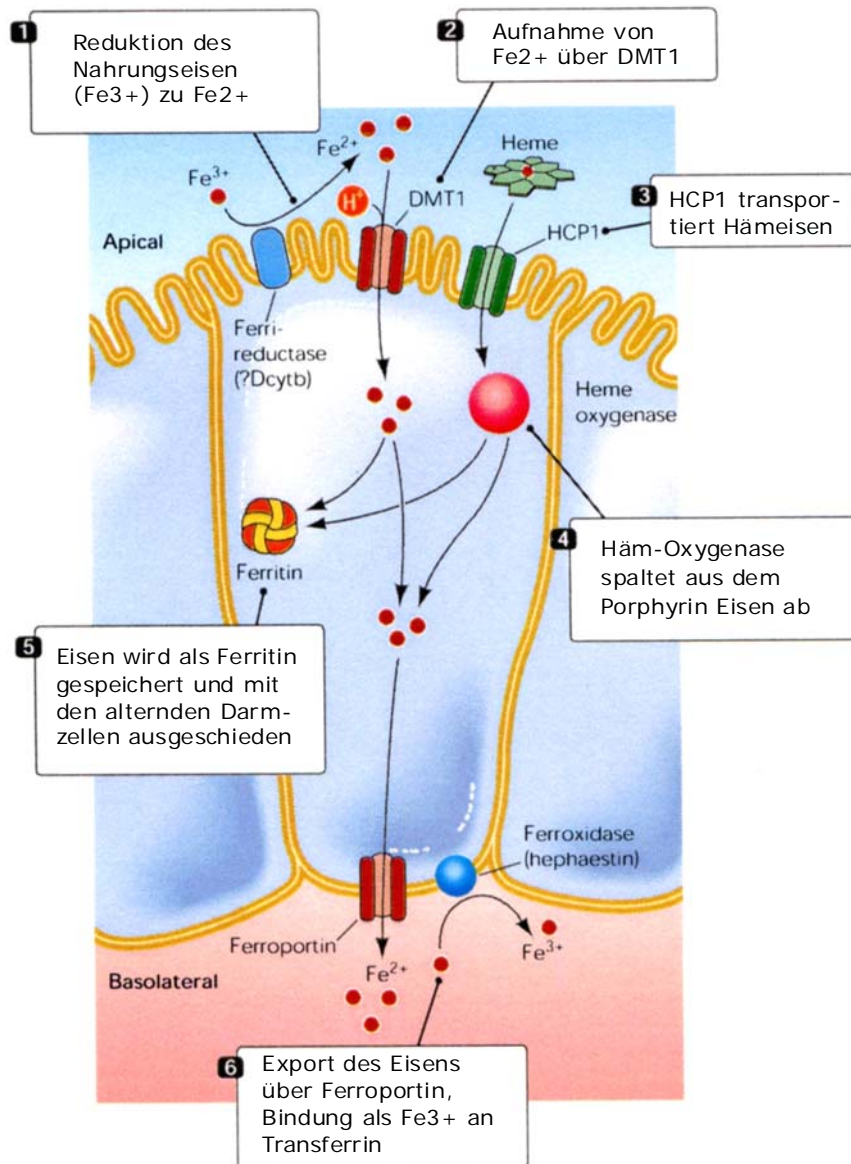


Abb. 2: Intestinale Eisenresorption: Transport des Eisens durch den Enterozyten (nach 43)

1.3 Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Eisenmangel stellt die häufigste Einzelursache einer Anämie dar und ist weltweit die am meisten verbreitete Mangelkrankung überhaupt (28, 39, 88, 98). Sie ist darüber hinaus die einzige alimentäre Mangelerscheinung, die nicht nur in Entwicklungsländern sondern auch in Industrienationen v. a. bei Kindern und Frauen bedeutende Ausmaße erreicht (160, 163).

Ein Eisenmangel tritt dann auf, wenn das Angebot bzw. die Bioverfügbarkeit des Eisens in der Nahrung nicht ausreicht, um einen erhöhten Bedarf z. B. durch Wachstum oder Blutverluste, zu

decken (158). Die Entwicklung eines manifesten Eisenmangels vollzieht sich charakteristischerweise über einen längeren Zeitraum. Hämatologisch und laborchemisch kann man drei aufeinander folgenden Stadien unterscheiden (139, 148): Bei andauerndem Missverhältnis zwischen Eisenbedarf und Eisenaufnahme kommt es zuerst zu einer Mobilisation der Eisenreserven und nach deren Verbrauch zur Ausbildung eines Speichereisenmangels. In dieser Phase des prä-latenten Eisenmangels sind das Transport-Eisen sowie die Hämoglobinsynthese noch nicht beeinträchtigt. Unterschreitet die Eisenversorgung im weiteren Verlauf den täglichen Bedarf, so kommt es zu einem Mangel an Transporteisen und in Folge des verminderten Eisenangebots zur eisendefizitären Erythropoese (latenter Eisenmangel). Die Hämoglobinkonzentration liegt in diesem zweiten Stadium noch im unteren Normbereich. Bei weiter anhaltendem Eisenmangel fällt die Hämoglobinkonzentration schließlich unter die Normgrenze ab, es kommt zum manifesten Eisenmangel der sich klinisch als mikrozytäre hypochrome Anämie darstellt.

Die klinischen Symptome und Manifestationen eines Eisenmangels sind vielfältig (85, 139, 148). Einerseits führt die eingeschränkte Hämoglobinsynthese zur Ausbildung einer Anämie und konsekutiv zu einer limitierten Sauerstoffversorgung der Gewebe. Diese macht sich v. a. in einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit und anderen, eher unspezifischen physischen Symptomen wie Müdigkeit, Schwäche und Kälteempfindlichkeit bemerkbar (66, 85, 139). Daneben kann es, bedingt durch einen Mangel an Gewebeeisen und die damit einhergehende verminderte Aktivität eisenhaltiger Enzyme, zu einer Reihe von nicht Erythropoese-assoziierten Symptomen, wie erhöhte Infektanfälligkeit, Muskelschwäche und atrophischen Schleimhautveränderungen kommen (11, 33, 66, 85, 163). Ein Eisenmangel mit und ohne Anämie ist bei Kindern mit einer Verzögerung der körperlichen Entwicklung, Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten sowie Veränderungen des Verhaltens assoziiert (64). Schwangere mit einer Eisenmangelanämie haben ein erhöhtes Risiko für Früh- und Fehlgeburten (33, 139, 163).

1.4 Bestimmung des Körpereisenbestandes

Referenzmethode zur quantitativen Bestimmung des Speichereisens ist die quantitative Phlebotomie. Hierbei erfolgen in regelmäßigen Abständen Aderlässe mit Bestimmung des Hämoglobin-gebundenen Eisens. Durch die Aderlässe wird das Speichereisen so lange mobilisiert, bis schließlich die Eisenreserven erschöpft sind und es zur Ausbildung einer Eisenmangelanämie kommt. Aus der Summe des entnommen Eisens kann retrospektiv auf das

Speichereisen vor Beginn der Phlebotomie geschlossen werden (84, 139). Ursprüngliche war die histochemische Knochenmarkeisenbestimmung mittels Berliner-Blau-Färbung die Standardmethode zur Bestimmung des individuellen Reserveeisenstatus. Die Methode ist lediglich semiquantitativ und wurde ebenso wie die quantitative Phlebotomie-Technik durch modernere, weniger invasive Laborverfahren zur Bestimmung des Körpereisens abgelöst (10, 85).

Die Bestimmung der Eisenkonzentration im Serum war eine der ersten Labormethoden zur Abschätzung des Körpereisenstatus. Da dieser Parameter jedoch in hohem Maße präanalytischen Einflussgrößen unterliegt und daher keine validen Rückschlüsse zulässt, ist die Eisenbestimmung zur Diagnostik eines Eisenmangels mittlerweile obsolet. Neben einer ausgeprägten circadianen Rhythmik und hohen interindividuellen Schwankungen ist die Eisenkonzentration stark von der Nahrungsaufnahme abhängig. Ferner führt Hämolyse zu falsch hohen Werten. Niedrige Eisenkonzentrationen finden sich bei einem Speichereisenmangel, können aber auch Folge von akuten und chronischen Entzündungen oder Malignomen bei normalen oder sogar erhöhten Eisendepots sein (148).

Eisen wird im Plasma an Transferrin gebunden transportiert. Transferrin ist für den Eisenturnover verantwortlich, also für den Transport von Eisen von den Enterozyten des Dünndarms und den Speicherkompartments zu den Stellen des Eisenbedarfs, in erster Linie den Erythroblasten des Knochenmarks. Das an Transferrin gebundene Eisen steht so als Funktionseisen für die Bildung von Hämoglobin und Eisen-haltigen Enzymen zur Verfügung. Als Transferrin-Sättigung wird der Quotient aus Eisen- und Transferrin-Konzentration im Plasma bezeichnet. Transferrin-Konzentration und -Sättigung spiegeln die Eisenversorgung der Erythropoese wieder, d. h. im Speichereisenmangel nimmt die Transferrin-Konzentration im Serum zu und umgekehrt die Transferrin-Sättigung ab. Bei ausgeglichenem Eisenhaushalt sind 20% bis 30% des Serum-Transferrins mit Eisen gesättigt, Werte unter 16% deuten auf eine Eisendefizitäre Erythropoese infolge eines Mangels an Funktionseisen (149).

Zwar unterliegt das Transferrin aufgrund seiner deutlich längeren Halbwertszeit als Eisen nicht den gleichen tageszeitlichen und ernährungsabhängigen Schwankungen, jedoch ist auch die Aussagekraft dieses Parameters eingeschränkt. Als negatives Akute-Phase-Protein ist die Synthese des Transferrins bei inflammatorischen Prozessen vermindert, so dass das Ausmaß eines Eisenmangels unterschätzt werden kann. Falsch hohe Werte finden sich während der Schwangerschaft, da die Transferrinsynthese gesteigert ist, sowie bei Leberparenchymschäden, da vermehrt Transferrin aus den Hepatozyten freigesetzt wird. Da ferner in die Berechnung der

Transferrin-Sättigung die Serum-Eisenkonzentration mit einfließt, gelten für beide Parameter die gleichen Einschränkungen.

Die Aufnahme von Eisen aus dem Serum in die Zellen erfolgt über den Transferrin-Rezeptor, der Transferrin an der Zelloberfläche bindet. Die Mehrzahl der Transferrin-Rezeptoren findet sich im Knochenmark auf den Vorläuferzellen der Erythropoese. Im Eisenmangel und bei gesteigerter Erythropoese werden mehr Transferrin-Rezeptor-Moleküle auf der Zellmembran exprimiert. Teile der Transferrin-Rezeptor-Moleküle werden kontinuierlich ins Blut abgegeben und können dort als sog. löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR) quantitativ bestimmt werden. Die Konzentration des sTfR im Plasma ist proportional zur Gesamtmenge des Transferrin-Rezeptors der Gewebe. Er ist daher ein guter Marker für die Eisenversorgung der Erythropoese und ein sensitiver Indikator für einen sog. funktionellen Eisenmangel, bei dem ein Ungleichgewicht zwischen Eisenbedarf und Eisenversorgung der Erythropoese besteht. Erhöhte Konzentrationen des sTfR finden sich außer beim klassischen Eisenmangel jedoch auch bei Erkrankungen mit erhöhter erythropoetischer Aktivität wie hämolytischen Anämien, Thalassämien und Polyzythämien. Andererseits führen Erkrankungen, die mit einer hypoproliferativen Erythropoese einhergehen, wie beispielsweise die renale Anämie, zu einer Abnahme der sTfR-Konzentration. Die Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors im Serum ist daher zur Abschätzung des Gesamtkörper Eisens nicht geeignet. Ein Problem stellt ferner die mangelnde Standardisierung verschiedener Assays zur Bestimmung des sTfR dar, die eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nur schwer erlaubt (148, 153).

Die Bestimmung des Serumferritins gilt seit den 70iger Jahren als Standardmethode zur Diagnostik eines Eisenmangels (139, 147). Intrazellulär wird Eisen an Apoferritin gebunden und als wasserlöslicher Komplex in Form von Ferritin oder der nicht-wasserlöslichen Form Hämosiderin gespeichert. Ein Molekül Apoferritin kann bis zu 4500 Eisenatome aufnehmen. Überschüssig gebildetes Apoferritin wird extrazellulär in den Kreislauf abgegeben und im Serum gemessen als Serumferritin angegeben (149). Das im Blut zirkulierende Ferritin steht in direkter und quantitativer Korrelation zum Speichereisen des retikuloendothelialen Systems. Die Bestimmung erfolgt immunologisch z. B. mittels Radio-Immunoassay (RIA) oder Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Bei gesunden Erwachsenen entspricht 1 µg/l Ferritin einer Speichereisenmenge von circa 8-10 mg (48, 84, 139). Der Referenzbereich gesunder Erwachsener liegt zwischen 30 und 300 µg/l. Konzentrationen von < 12 µg/l zeigen eine völlige Entleerung der Eisenspeicher an (47, 139). Erhöhte Ferritin-Werte können als Indiz für eine Eisenüberladung gewertet werden, kommen aber auch ohne quantitative Korrelation zum

Reserveeisen bei Leberparenchymschäden, Infektionen, Entzündungen und Malignomen vor. Erniedrigte Serum-Ferritinwerte sind hingegen immer spezifisch für einen Mangel an Speicher- bzw. Gesamtkörpereisen (84, 149). Daher ist die Bestimmung des Serumferritins zusammen mit der Blutbildbestimmung zur Diagnostik eines unkomplizierten Speichereisenmangels, wie er bei gesunden Blutspendern zu erwarten ist, ausreichend (149).

Der Ferritinindex ist der Quotient aus der Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors und dem Logarithmus der Ferritin-Konzentration ($sTfR/\log$ Ferritin). Er ist hilfreich zur Unterscheidung der Eisenmangelanämie und der Anämie bei chronischen Erkrankungen (119, 147). Wie mittels quantitativer Phlebotomie-Technik gezeigt werden konnte, weist der Wert des Ferritinindex eine gute Korrelation zum vorhandenen Speichereisen auf (140). Bei Gesunden ist er jedoch in seiner Aussagekraft der alleinigen Bestimmung des Serumferritins nicht überlegen (162).

1.5 Eisenhaushalt bei Blutspendern

Der durch eine Vollblutspende bedingte Volumenverlust wird in der Regel innerhalb von 72 h durch Einstrom interstitieller Flüssigkeit ins Gefäßsystem ersetzt (86). Der Verlust an Erythrozyten wird deutlich langsamer durch die Neubildung aus dem Knochenmark kompensiert, wobei die „Qualität“ im Sinne des Hämoglobingehalts der neu gebildeten Erythrozyten von den Eisenreserven des Organismus abhängig ist. Bei reduzierten Eisenreserven kann der Hämoglobingehalt der Erythrozyten temporär erniedrigt sein. Die Hämoglobinkonzentration fällt bereits während der Spende ab und liegt direkt nach der Spende um bis zu 0,5 g/dl bzw. 5% unterhalb des Ausgangswertes (20, 108). Das Maximum des Hämoglobinabfalls ist nach ein bis zwei Wochen erreicht und beträgt in der Regel nicht mehr als 1 g/dl bis 2 g/dl. Danach steigt der Hämoglobingehalt wieder kontinuierlich an und erreicht nach vier bis acht Wochen die Ausgangswerte vor Spende (20, 74,86, 91).

Im Gegensatz zu den eher geringen Blutbildveränderungen, sind die Auswirkungen einer Vollblutspende auf den Eisenhaushalt bedeutender. Jedes Gramm Hämoglobin enthält 3,46 mg Eisen. Geht man von einer Hämoglobin-Konzentration von 15 g/dl aus, so gehen mit jedem ml Vollblut 0,5 mg Körpereisen verloren (31, 139). Eine Standard Vollblutspende von 500 ml bedingt einen mittleren Eisenverlust von 250 mg (30, 107, 113, 135). Dies entspricht einer Abnahme des Gesamtkörpereisens von 4% bis 7% bei Männern und 5% bis 10% bei Frauen (19, 47).

Die Fähigkeit des Spenders, den Eisenverlust auszugleichen, hängt von dem vorhandenen Speichereisen und der Menge des über die Nahrung angebotenen und resorbierten Eisens ab. Der spendebedingte Hämoglobineisenverlust wird primär unter Verwendung von Depoteisen ersetzt (19, 59). Der Blutverlust induziert eine vorübergehend Stimulation des Knochenmarks mit vermehrter Produktion von Erythrozyten. Als Folge kann die intestinale Eisenresorption in gewissen Grenzen hochreguliert werden (30, 34, 113), wobei diese umgekehrt proportional zur Entleerung der Eisenspeicher zunimmt (59, 110).

Vier Vollblutspenden pro Jahr bedeuten für den Spender einen Verlust von circa 1 g Eisen. Um diese Menge zu ersetzen, müssen täglich etwa 2,7 mg Eisen zusätzlich durch die Nahrung aufgenommen werden. Rechnet man den physiologischen Basisbedarf von circa 1 mg bei Männern und zwischen 1,5 mg und 2 mg bei prämenopausalen Frauen (139, 20) hinzu, so ist bei der üblichen westlichen Mischkost die Grenze der intestinalen Resorptionskapazität insbesondere bei weiblichen Spendern erreicht. Auch wenn man berücksichtigt, dass die intestinale Eisenabsorption von Blutspendern effizienter ist als die von Nichtspendern (1, 18, 60, 101), so übersteigt die max. absorbierbare Tagesmenge an Eisen aus der Nahrung ohne Eisensupplementation 4,25 mg bei Männern nicht (34). Frauen nehmen aufgrund der in der Regel niedrigeren Kalorienzufuhr noch weniger Eisen täglich aus der Nahrung auf (20, 30, 34, 59).

Die Kompensation des durch eine Vollblutspende bedingten Eisenverlustes erfolgt bei Männern in der Regel im Verlauf von drei bis vier Monaten durch Steigerung der Resorption von Nahrungseisen. Bei Frauen sind unter Umständen bis zu 1,5 Jahre erforderlich um den Eisenverlust auszugleichen (86, 19). Daher nimmt die durch die Spende bedingte Eisendepletion insbesondere bei Frauen in der Regel mit zunehmender Spendefrequenz ebenfalls zu. So haben eine Reihe von Studien gezeigt, dass der Körpereisenbestand von regelmäßigen Blutspendern signifikant unter dem von Erst- bzw. Nichtspendern liegt (9, 15, 47, 58, 72, 83, 90, 145).

Während in früheren Studien die Bestimmung des Körpereisenbestandes v. a. mittels quantitativer Phlebotomie oder histologischer Untersuchung von Knochenmarkaspiraten erfolgte (71, 91, 100, 115), erlaubte die Einführung der Serum-Ferritinbestimmung in den 70iger Jahren die Untersuchung von größeren Studienpopulationen. Dabei fanden sich bei männlichen Dauerblutspendern erniedrigte Serumferritinwerte, die mit durchschnittlich 47 µg/l im Normbereich gesunder Erstspenderinnen lagen, während weibliche Dauerblutspenderinnen Ferritinwerte aufwiesen, die einen Speichereisenmangel anzeigten (47, 135, 139, 145).

Bereits eine Spende pro Jahr führt bei Männern zu einem Abfall der Serum-Ferritinwerte um die Hälfte (47). Jede weitere Steigerung der Spendefrequenz geht mit einer signifikanten weiteren

Reduktion des Speichereisens einher (1, 20, 47, 59, 72, 85, 107, 135). Dabei ist weniger die kumulativ erbrachte Anzahl an Spenden, als vielmehr die Spendenfrequenz pro Jahr entscheidend für das Ausmaß der Eisendepletion (139). Bei Frauen ist die maximale Ferritin-Abnahme bereits nach durchschnittlich zwei Spenden pro Jahr erreicht. Danach nehmen die Werte auch bei weiter steigender Spendefrequenz nicht weiter ab. Derselbe Effekt ist auch bei männlichen Dauerblutspendern zu beobachten. Er wird hier jedoch erst nach ungefähr 15 bzw. 20 Spenden manifest (1, 92). Diese Beobachtungen stützen die Annahme, dass sich bei Dauerblutspendern ein neues Gleichgewicht auf einem niedrigen Speichereisen-Niveau einstellt, bei dem der Eisenverlust durch Blutspende durch eine gesteigerte intestinale Eisenabsorption gerade kompensiert wird, ohne dass in bedeutendem Ausmaß neues Speichereisen gebildet wird (1, 59, 139).

Mit der Zunahme der Spendefrequenz auf drei bis vier Vollblutspenden pro Jahr steigt auch der Anteil an Spendern mit erschöpften Eisenspeichern an. Männliche Erstspender und Spender, die bis zu zwei mal pro Jahr spenden, haben in der Regel keinen Speichereisenmangel. Bei drei Vollblutspenden pro Jahr beträgt die Prävalenz eines Speichereisenmangels 2% bis 6%, bei vier bis fünf Spenden pro Jahr liegt sie zwischen 8% bis 13% und steigt bei sechs Spenden auf 19% an (47, 107, 135). In einer Gruppe von sog. „Superspendern“, die durchschnittlich 17 Spenden in vier Jahren absolviert hatten, lag die Prävalenz eines Speichereisenmangels sogar bei einem Anteil von 28% (110).

Im Vergleich zu Männern haben Frauen im reproduktionsfähigen Alter ein deutlich geringeres Spendenpotential. Bedingt durch Schwangerschaft und Menstruation haben sie von Natur aus niedrigere Eisenspeicher und häufig bereits kein messbares Speichereisen mehr. Die Angaben zur Prävalenz eines Speichereisenmangels bei weiblichen Erstspendern schwanken und liegen zwischen 6% und 25%. Der Speichereisenmangel steigt bei zwei bis vier Spenden pro Jahr auf bis zu 63% an (1, 47, 85, 108, 120, 135, 145). Erwartungsgemäß verringert sich der Anteil an Frauen mit einem Speichereisenmangel nach der Menopause wieder. In einer Studie von Simon et al. betrug die Prävalenz eines Speichereisenmangels 16% bei den Spenderinnen nach Menopause versus 25% bei den Spenderinnen im gebärfähigen Alter (135).

Im Wissen um den potentiell induzierten Eisenmangel durch regelmäßige Blutspende wurden in dem meisten Ländern mit einem institutionalisierten Blutspendewesen zum Zwecke des Spenderschutzes maximale Obergrenzen der Spendefrequenz festgelegt. In Deutschland liegen diese Grenzen bei vier Vollblutspenden pro Jahr für Frauen und sechs Vollblutspenden für Männer. Bei der Durchführung von Doppel-EK-Spenden sind lediglich drei Spenden für Männer und zwei für Frauen zulässig. Grundsätzlich wäre dieser Aspekt des Spenderschutzes durch eine

zusätzliche Messung des Ferritins vor jeder Spende flankierbar. Da eine Ferritinbestimmung jedoch zeitnah kaum zu gewährleisten ist und mit erheblichem Aufwand einhergehen würde, kommt sie in der Praxis nicht zur Anwendung.

1.6 Eisensubstitution

1.6.1 Pharmakologie und Toxikologie der Eisensubstitution

Zur oralen Eisen-Substitution werden vorwiegend zweiwertige Eisenverbindungen eingesetzt, da diese gegenüber dreiwertigem Eisen eine höhere Resorptionsquote aufweisen. Die handelsüblichen zweiwertigen Eisenverbindungen wie z. B. Eisen(II)-Sulfat, -Succinat, -Fumarat, -Gluconat oder Glycin-Sulfat unterscheiden sich dabei untereinander in ihrer Bioverfügbarkeit nur geringfügig (21, 70, 76, 81).

Als Referenzverbindung für Vergleichsuntersuchungen zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit verschiedener Eisensalze wird üblicherweise Eisen(II)-Sulfat herangezogen. Die Resorptionsrate von Eisen(II)-Sulfat entspricht in etwa dem in der Nahrung vorkommenden Nicht-Hämeisen (80). Von einer definierten Testdosis von 3 mg Eisen(II)-Sulfat in Kombination mit 30 mg Ascorbinsäure pro Tag werden bei normalen Eisenspeichern (entsprechend einem Serum-Ferritin von 60 µg/l) circa 20%, bei erschöpften Eisenspeichern ohne Anämie (Serum-Ferritin 30 µg/l) 40% und bei manifester Eisenmangelanämie (Serum-Ferritin 12 µg/l) zwischen 70% und 80% resorbiert (101).

Eine Alternative zu den Eisensalzen stellt elementares Eisenpulver in Form von Carbonyl-Eisen dar. Es besteht aus submikroskopischen Kristallen mit einem Durchmesser von unter 5 µm und muss vor der Resorption durch die Magensäure in zweiwertiges Eisen umgewandelt werden. Carbonyl-Eisen weist im Vergleich zu Eisen-Sulfat zwar nur eine etwa 70ig-prozentige Bioverfügbarkeit auf (41), wird jedoch aufgrund seiner geringen Toxizität in den USA bevorzugt angewendet (20). In anderen Ländern ist es bisher nicht zugelassen. Bezüglich der gastrointestinalen Nebenwirkungen unterscheidet es sich nicht von den anorganischen Eisensalzen (13, 23, 61).

Die Bioverfügbarkeit von Eisensalzen wird entscheiden durch die Einnahmebedingungen und die Zusammensetzung der Nahrung beeinflusst. Sie ist am größten, wenn die Einnahme auf nüchternen Magen erfolgt. Die Magensäure verhindert, dass zweiwertiges Eisen zu schlechter resorbierbarem dreiwertigem Eisen oxidiert wird. Eine Einnahme der Eisenpräparate zu oder

kurz nach den Mahlzeiten steigert zwar die Verträglichkeit (2, 80, 158), verringert aber gleichzeitig die Bioverfügbarkeit um das zwei- bis achtfache (22, 76).

Die Resorption von Nicht-Hämeisen kann durch eine Reihe verschiedener Nahrungsbestandteile wie Phytate, Oxalsäuren und Phosphate in pflanzlicher Nahrung, sowie durch Schwarzen Tee, Kaffee, Milch-, Sojaproteine, Eier und Calcium gehemmt werden. Medikamente wie Antacida zur Neutralisation der Magensäure und bestimmte Antibiotika wie Tetracycline und Gyrasehemmer, die mit Eisen schwerlösliche Komplexe bilden, behindern ebenfalls die Resorption (54, 69, 81, 158). Fleisch (Hämeisen), Zitronen- und Ascorbinsäure fördern dagegen die Resorption von Eisen. Bereits die in einem Glas Orangensaft enthaltene Menge an etwa 70 mg Vitamin C führt zu einer Steigerung der Resorption von Nicht-Hämeisen um das Zweieinhalbfache (67).

An erster Stelle potentieller Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der oralen Eisengabe auftreten, stehen gastrointestinale Komplikationen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen epigastrischen Schmerzen, Durchfällen, Koliken und Obstipation. Ursache ist eine lokale Irritation der Magen- und Dünndarmmukosa durch ionisiertes Eisen (35). Da die Reizung konzentrationsabhängig ist, führt eine Reduktion der Einzeldosis in der Regel zu einer Minderung der Beschwerden (76). Alternativ kann auch auf Präparate mit magensaftresistenten Pellets ausgewichen werden, die Eisen erst im Dünndarm freisetzen und daher besser verträglich sind. Präparate mit schneller Eisenfreisetzung weisen dabei gegenüber der bei Eisen-II-Salzen üblichen Galenik eine vergleichbare prozentuale Bioverfügbarkeit auf. Im Gegensatz dazu haben Präparate mit verzögerter Eisenfreisetzung, sog. "modified release", eine um 50% reduzierte relative Bioverfügbarkeit (76).

Die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen weist beträchtliche Schwankungen auf. In mehreren, z. T. Placebo-kontrollierten Studien wurde bei einer Tagesdosis von 100 mg elementarem Eisen entweder in Form von Eisen-II-Salzen oder als Carbonyl-Eisen bei 4% bis 25% der Studienteilnehmer gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet (2, 57, 62, 76, 94). Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Rate gastrointestinaler Beschwerden wurden mit 25% auch in einer Studie mit einer Dosis von 180 mg Eisen(II)-Sulfat pro Tag (128) und in einer weiteren Studie bei einer Tagesdosis von 60 mg Fe(II)-Fumarat festgestellt (52). Deutlich höhere Nebenwirkungsraten beobachteten Devasthali et al. unter einer täglichen Dosis von 100 mg Eisen: unter der Therapie mit Carbonyl-Eisen traten bei 71% und unter Therapie mit Eisen(II)-Sulfat bei 80% der Blutspenderinnen gastrointestinale Nebenwirkungen auf (41). Einzeldosierungen bis 40 mg pro Tag werden in der Regel gut toleriert (121, 135). Entsprechend einer Risikobewertung des US-amerikanischen „Food and Nutrition Board“ (FNB) wurde für orale

Eisenpräparate ein LOAEL (lowest observed adverse effect level) von 60 mg pro Tag angegeben (42).

Die überwiegende Mehrzahl der beschriebenen gastrointestinalen Beschwerden ist eher milde. Schwere Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führen, sind selten und liegen im Bereich zwischen 1% und 5% (2, 52, 76). Lediglich in einer Studie traten unter einer Tagesdosis von 50 mg bei circa 50% der 272 Studienteilnehmer mittelgradige bis schwere Nebenwirkungen auf (24). Neben den genannten gastrointestinalen Symptomen werden gelegentlich auch allergische Reaktionen v. a. in Form von Hautausschlägen beobachtet (116, 112). Weitere typische Nebenwirkungen sind harmlose Schwarzfärbungen des Stuhls sowie Verfärbungen der Zahnhäule bei Einnahme von flüssigen Eisenzubereitungen (42).

Eisen wirkt in größeren Mengen eingenommen toxisch. Die letale Dosis liegt bei 180 mg bis 300 mg pro Kilogramm Körpergewicht (41, 128). Akute Eisenvergiftungen sind selten und treten v. a. akzidentiell bei Kleinkindern auf, die mehr als 2 g Eisen oral aufgenommen haben (41, 128, 158). Sie gehen klinisch mit einer hämorrhagischen Gastritis, Kollaps infolge Vasodilatation, Zyanose, Acidose, Hyperventilation, toxische Hepatitis und Lähmungserscheinungen einher (3, 129, 158).

Trotz des positiven Effekts einer Eisensubstitution auf die Aufrechterhaltung der Eisenspeicher ist die routinemäßige Eisensubstitution bei Blutspendern beiderlei Geschlechts umstritten. Ein Grund ist die Rate an potentiellen gastrointestinalen Nebenwirkungen und die darauf zurückgeführte eingeschränkte Compliance einer Eisentherapie. Viele Blutspendeeinrichtungen lehnen es ferner ab, Medikamente an gesunde Blutspender abzugeben. Der Anspruch, dass Blutspende nicht gesundheitsschädigend ist, steht im Widerspruch zur Verabreichung von Medikamenten. Darüber hinaus besteht zwischen Spendearzt und Spender kein normales „Arzt-Patientenverhältnis“. Ein weiterer Grund besteht in dem potentiellen Risiko, dass andere Erkrankungen, die mit einer Anämie einhergehen, insbesondere gastrointestinale Blutungen, durch die Eisentherapie maskiert werden. Bei Spendern mit undiagnostizierter genetischer Disposition zur Hämochromatose könnte eine unkontrollierte und längerfristige Eisen-Supplementation möglicherweise zur Verstärkung der Eisenüberladung führen. Nicht zuletzt besteht die Gefahr, dass gleichzeitig im Haushalt lebende Kleinkinder sich durch die versehentliche Einnahme der Eisenpräparate vergiften könnten (20, 25, 86, 137, 139).

Ein weiteres Argument gegen eine routinemäßige Eisensubstitution liefert die bereits 1981 von Sullivan aufgestellte und seither kontrovers diskutierte so genannte „Eisen-Hypothese“ (146). Sie postuliert, dass hohe Eisenspeicher bzw. eine hohe Eisenzufuhr ein potentielles Risiko für die

Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, maligner Tumoren, Diabetes mellitus und neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere Morbus Parkinson, darstellen (87, 126, 46, 138, 159, 73). Diese These wird indirekt auch durch die Ergebnisse mehrerer epidemiologischer Untersuchungen an Blutspendern gestützt. Sie zeigten bei Blutspendern eine geringere Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen sowie von Malignomen, was unter anderem mit den Auswirkungen von Blutspende auf den Eisenhaushalt in Zusammenhang gebracht wurde (104, 152, 126, 106). Andere Publikationen inklusive der Ergebnisse zweier großer Metaanalysen konnten diese möglichen Assoziationen zwischen Eisenstatus und bestimmten Erkrankungen jedoch nicht belegen (38, 7, 132, 97). Dennoch kann anhand der bis dato vorliegenden Erkenntnisse nicht völlig ausgeschlossen werden, dass unter einer unkontrollierten und längerfristigen Supplementierung mit Eisen das kardiovaskuläre Risiko und das Risiko, an Karzinomen zu erkranken, erhöht sein kann.

1.6.2 Studien zur Eisensubstitution bei Blutspendern

Im Laufe der letzten 50 Jahre wurden verschiedene Studien zu den Effekten einer Eisensubstitution bei Blutspendern publiziert. Neben vereinzelten Fallberichten (12, 29, 75) und einigen retrospektiven Untersuchungen (15, 83, 91, 99, 108, 110) wurden eine Reihe von prospektiven Studien publiziert (1, 14, 16, 18, 23, 25, 27, 41, 61, 62, 89, 92, 93, 121, 136, 150), darunter aber nur wenige Placebo-kontrollierte Studien, die an größeren Studienkollektiven und über einen längeren Beobachtungszeitraum von mehreren Spenden durchgeführt wurden (Tabelle 1). Am häufigsten wurden Frauen im gebärfähigen Alter untersucht, da sie die am stärksten von Eisenmangel betroffene Gruppe darstellen. Darüber hinaus unterscheiden sich die Studien auch hinsichtlich der Zielparameter: Die meisten Studien untersuchten unter dem Gesichtspunkt des Spenderschutzes die Auswirkungen der Eisensubstitution auf die Parameter des Eisenhaushalts oder die Hämoglobinkonzentration bzw. den Hämatokrit. Einige wenige betrachteten neben den laborchemischen Parametern als zusätzlichen Zielparameter die Spendefähigkeit. Nur eine kontrollierte Studie befasste sich mit der Frage der Eisensubstitution unter der Doppel-EK-Spende (105).

Lieden et al. führten in den 1970-iger Jahren verschiedene Studien zur prophylaktischen Eisensupplementation bei männlichen Blutspendern durch. In einer ersten retrospektiv durchgeführten Untersuchung an 60 Dauerblutspendern reichte eine kurzfristige Substitution mit

600 mg Eisen nach jeder Spende nicht aus, um den Eisenverlust durch wiederholte Spenden zu kompensieren (91). In einer weiteren prospektiven Studie wurden 58 junge Erstspender vier verschiedenen Gruppen zugeteilt. In Gruppe 1 bis 3 wurde im Abstand von zwei Monaten eine Vollblutspende durchgeführt, in deren Anschluss die Spender über einen Zeitraum von zwei Wochen jeweils eine Gesamtdosis von 2000 mg Eisen (Gruppe 1) bzw. 1000 mg Eisen (Gruppe 2) oder Placebo (Gruppe 3) erhielten. Gruppe 4 diente als nicht spendende Kontrollgruppe. Nach vier bis sechs Spenden war in den Gruppen 1 bis 3 eine Reduktion des Speichereisens nachweisbar, diese war jedoch unter Substitution mit 2000 mg Eisen signifikant geringer als in der Gruppe, die 1000 mg Eisen bzw. Placebo erhielt. Die Hämoglobinkonzentration blieb in allen Gruppen im Verlauf der Studie unverändert. In einer zweiten, kleineren, nicht kontrollierten Studie verdoppelte Lieden et al. das Spendeintervall auf vier Monate unter kurzfristiger Substitution mit einer Gesamtdosis von 2000 mg Eisen über zwei Wochen im Anschluss an jede Spende. Unter diesen Studienbedingungen konnte der durch die Vollblutspende bedingte Eisenverlust bei den 13 männlichen Studienteilnehmern über vier Vollblutspenden hinweg kompensiert werden (92). Ziel einer weiteren Studie derselben Arbeitsgruppe an 17 Blutspendern war es, die Effektivität einer kontinuierlichen Eisensubstitution zu überprüfen. Dabei reichte weder eine kleinere Dosis mit 20 mg Eisen täglich, entsprechend einer Gesamtdosis von 1120 mg Eisen im Spendeintervall, noch eine größere Dosis mit 100 mg täglich, entsprechend einer kumulativen Dosis von 5600 mg aus, um den Eisenverlust bei einer achtwöchigen Spendefrequenz komplett zu ersetzen. Jedoch konnte eine vollständige Entleerung der Eisenspeicher durch die Substitution verhindert werden, wobei 100 mg Eisen täglich nur unwesentlich effektiver waren als die deutlich geringere Dosis von täglich 20 mg Eisen (93).

In einer offenen Studie von Alvarez-Ossorio et al. erhielten 120 Dauerblutspender mit erschöpften Eisenspeichern (Ferritin < 15 µg/l) unabhängig von der Hämoglobinkonzentration, im Anschluss an eine Vollblutspende 100 mg Eisen über 20 Tage. Untersucht wurde der Effekt der Eisensubstitution auf die Erholung der Hämoglobinkonzentration. Bei den 74 Spendern mit einer Eisenmangelanämie führte die Eisensubstitution zu einer raschen Erholung der Hämoglobinwerte. Im Verlauf von 5 weiteren Spenden, gab es unabhängig des Ausgangshämoglobinwertes, weder bei weiblichen noch bei männlichen Spendern eine Rückstellung aufgrund zu niedriger Hämoglobinwerte (1).

In einer retrospektiven Untersuchung an 68 männlichen Dauerblutspendern von Birgegard et al. reichte eine Eisen-Substitution von weniger als 1000 mg bei einem Teil der Probanden nicht aus, um den Eisenverlust durch Spende zu kompensieren (15). In einer weiteren prospektiv durchgeführten Studie untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe 12 männliche Dauerblutspender mit

erniedrigten Ferritinwerten über einen Zeitraum von circa 21 Monaten. Im Anschluss an eine Vollblutspende, die in regelmäßigen Abständen von acht Wochen durchgeführt wurde, erhielten alle Spender über 28 Tage eine Eisensubstitution mit 100 mg Eisen pro Tag, entsprechend einer Gesamtdosis von 2800 mg im Spendeintervall. Zwischen der ersten und zweiten Spende war ein signifikanter Anstieg des Serum-Ferritins nachweisbar, der jedoch nicht für eine dauerhafte Kompensation des Eisenverlustes unter regelmäßiger Blutspende ausreichte. Bei einer Subgruppe von neun Probanden wurde daraufhin nach 32 Wochen bzw. vier Spenden die Eisensubstitution nach jeder Spende auf 56 Tage, entsprechend einer Gesamtdosis von 5600 mg, verlängert. Darunter kam es erneut zu einem signifikanten Anstieg des Ferritinspiegels, der auch im Rahmen der weiteren Spendebelastung konstant blieb. Die Hämoglobinkonzentration lag bei allen Probanden während des gesamten Studienzeitraums im Normbereich, stieg aber unter der höheren Substitutionsdosis von 5600 mg ebenfalls signifikant an (16).

In einer Studie an 121 Blutspenderinnen mit niedrigen Hämatokritwerten und reduzierten Eisenspeichern (Ferritin < 30 ng/ml) konnten Cable et al. einen positiven Effekt einer täglichen Gabe von 75 mg Eisen in Form von Eisengluconat über 56 Tage - entsprechend einer Gesamtmenge von 4200 mg - auf den Verlauf des Serum-Ferritinspiegels und die Hämoglobinkonzentration, nicht jedoch auf die Spendefähigkeit gegenüber einer Kontrollgruppe nachweisen. So konnten in beiden Gruppen lediglich 42% (Verumgruppe) bzw. 40% (Placebogruppe) der geplanten Spenden im Intervall von acht Wochen über einen Gesamtzeitraum von einem Jahr durchgeführt werden (27).

Brittenham et al. untersuchten in einer kontrollierten, prospektiven, dreiarmligen Studie an 292 Dauerblutspenderinnen die Auswirkungen einer Eisensubstitution einerseits und der Vergabe von regelmäßigen Spendeterminen andererseits auf den Eisenstoffwechsel. Über einen Zeitraum von 24 Monaten wurden als Zielgrößen die Hämoglobinkonzentration, der Ferritinspiegel und die Spendefähigkeit erfasst. Die Eisensubstitution erfolgte in Form von 100 mg Carbonyl-Eisen pro Tag über 56 Tage (Gesamtdosis 5600 mg Eisen im Spendeintervall). In den drei untersuchten Gruppen - 1. Spenderinnen mit Eisensubstitution und Einbestellung nach Termin, 2. Spenderinnen ohne Eisensubstitution aber mit Terminvergabe und 3. Spenderinnen ohne Eisensubstitution und ohne Terminvergabe – wurde in der Gruppe 1 mit Eisensubstitution ein Anstieg der Ferritinkonzentration festgestellt. In den beiden Gruppen ohne Substitution kam es hingegen zu einer kontinuierlichen Abnahme der Eisenspeicher. In der Gruppe mit Eisensubstitution mussten aufgrund eines zu niedrigen Hämoglobinwertes lediglich 30% gegenüber 70% in den beiden Gruppen ohne Eisensubstitution von der Spende zurückgestellt werden. Unter

der Eisensubstitution und regelmäßiger Terminvergabe wurde signifikant häufiger gespendet (23).

Simon et al. untersuchten in einer weiteren prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie den Einfluss einer prophylaktischen Substitution mit 75 mg Eisen pro Tag (entsprechend einer Gesamtdosis von circa 2200 mg im Spendeintervall) bei prämenopausalen Dauerblutspenderinnen auf den Eisenhaushalt und die Spendefähigkeit. Die Studiendauer betrug 1 Jahr, bei Spenden in 8-wöchigen Abständen. Unter Substitution mit Eisen kam es zu einem signifikanten Hämoglobin- und Ferritin-Anstieg. Ferner mussten mit zwei von 44 Spendern in der Eisengruppe gegenüber sechs von 19 Spendern in der Placebo-Gruppe unter Verum deutlich weniger Spender wegen eines zu geringen Hämoglobinwertes von der Spende zurückgestellt werden. Dies deutet darauf hin, dass Frauen unter adäquater Eisensubstitution ihre Blutspendefrequenz steigern können, ohne dass die Eisenspeicher entleert werden und dabei in begrenztem Umfang sogar noch neues Speichereisen bilden können (136).

In einer weiteren prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten, dreiarmligen Studie erhielten 526 männliche und weibliche Dauerblutspender entweder eine prophylaktische Eisensubstitution mit einer täglichen Dosis von 40 mg oder 20 mg Eisen oder Placebo über einen Zeitraum von sechs Monaten (Gesamtkonzentration im Spendeintervall bei Männern 2240 mg bzw. 1120 mg und bei Frauen 3360 mg bzw. 1680 mg). Sowohl 40 mg Eisen als auch 20 mg Eisen pro Tag waren ausreichend, um den Verlust von regelmäßigen Blutspenden im Abstand von acht Wochen (Männer) bzw. 12 Wochen (Frauen) zu kompensieren. Spenderrückstellungen wegen einer unreichenden Hämoglobin-Konzentration waren unter Placebo signifikant häufiger als unter Eisensubstitution (121).

In einem offenen Parallelgruppen-Vergleich wurden bei 40 Dauerblutspender über einen Zeitraum von einem Jahr entweder sechs Vollblutspenden im Abstand von acht Wochen oder drei Doppelerythrozytapheresen im Abstand von vier Monaten durchgeführt. Jede Gruppe bestand aus 20 Frauen und 20 Männern, jeweils die Hälfte in jeder Gruppe erhielt eine Eisensubstitution mit 75 mg täglich. Bei den Probanden unter Eisensubstitution kam es unabhängig der Spendetechnik zu einem signifikanten Anstieg der Ferritinkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert, während bei den Probanden ohne Eisensubstitution die Ferritinkonzentration im Verlauf der Studie unverändert blieb. Mit Ausnahme von drei Probanden in der Gruppe der Vollblutspender, die kein Eisen erhalten hatten, war die Hämoglobinkonzentration bei allen Spendern zu allen Zeitpunkten ausreichend, um eine Spende durchzuführen (105).

Wenngleich die Ergebnisse oben genannter Studien z. T. erheblich variieren, lässt sich aus den wenigen in Tabelle 1 zusammengefassten, über einen längeren Zeitraum durchgeführten prospektiven Studien ableiten, dass der Eisenverluste durch regelmäßige Vollblutspenden durch eine Eisensubstitution ausgeglichen, möglicherweise sogar überkompensiert werden kann. Bei einem minimalen Spendeabstand von acht Wochen scheint die zur Kompensation erforderliche Eisenmenge bei circa 2000 mg je Spendeintervall zu liegen.

Einzelne Fallbeschreibungen weisen darauf hin, dass bei adäquater Eisenzufuhr auch Spenden in noch kürzeren Abständen möglich sind, ohne dass sich ein Speichereisenmangel bzw. eine Eisenmangelanämie entwickelt. So war es bei einem männlichen Spender unter einer Einnahme von täglich 150 mg Eisen (entsprechend einer Gesamtdosis von 40 g pro Jahr) möglich, in monatlichen Intervallen 410 ml Vollblut zu entnehmen, ohne die Eisenreserven zu erschöpfen (75). In einem weiteren Fall ermöglichte eine tägliche Eisenprophylaxe mit 1 g Ferrosulfat Blutspendeintervalle im Abstand von zwei Wochen über einen Zeitraum von insgesamt acht Monaten, ohne dass der Hämatokrit abfiel (29). Becker und Seidel berichteten über einen Blutspender, der unter Substitution mit täglich 400 mg eines Eisen(III)-Präparates innerhalb von sechs Monaten in 33 Einzelspenden insgesamt 13 l Vollblut spendete. Trotz eines minimalen Spendeabstands von drei bis vier Tagen, entwickelte sich keine Eisenmangelanämie (12). Größere kontrollierte Studien, die diese Beobachtungen an Dauerblutspendern bestätigen, stehen jedoch bisher aus.

Autor / Jahr	Studiendesign	Anzahl Probanden (n)* Männer / Frauen	Beobachtungs- zeitraum (Monate)	Anzahl VB- Spenden (n)	Spendenabstand (Monate) / Spenden pro Monat	Gesamtdosis an Eisen im Spende- intervall	Zielparameter / Ergebnis	Rück- stellungen von der Spende (%)
Alvarez- Ossorio 00 (1)	prospektiv, offen	20 / 54	n. d.	6	n.d. / n. d.	2000 mg	Hb / Anstieg	0
Birgegard 80 (16)	prospektiv, offen	9 / 0	14	7	2 / 0,5	5600 mg	Ferritin / Anstieg	0
Brittenham 96 (23)	prospektiv, randomisiert, kontrolliert	0 / 99	36	10,8	3,3 / 0,3	5600 mg	Ferritin / Anstieg	n. d.
Cable 88 (27)	prospektiv, randomisiert, Placebo-kontrolliert	0 / 57	n. d.	5	2 - 4 / n. d.	4200 mg	Ferritin / Anstieg	58
Lieden I 75 (92)	prospektiv, offen	13 / 0	15	4	4 / 0,25	2000 mg	KM / konstant	0
Lieden II 75 (93)	prospektiv, randomisiert, kontrolliert	10 / 0	12	6	2 / 0,5	5600 mg	KM / Abfall	0
Radtke 04 (121)	prospektiv, randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind	97 / 0	6	4	2 / 0,5	2240 mg	Ferritin / konstant	2
		96 / 0	6	4	2 / 0,5	1120 mg	Ferritin / Abfall	1
		0 / 79	6	3	3 / 0,33	3360 mg	Ferritin / Anstieg	1
		0 / 79	6	3	3 / 0,33	1680 mg	Ferritin / Anstieg	2
Simon 84 (136)	prospektiv, randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind	0 / 44	9	5	2 / 0,5	2200 mg	Ferritin / Anstieg	≤ 20

Tabelle 1: Übersicht der prospektiven Studien zur Eisen-Substitution bei Vollblutspendern über mindestens zwei Spendezyklen.
*Anzahl Probanden unter Eisensubstitution; Hb = Hämoglobin, KM = Knochenmarksbiopsie, n.d. = no data (Keine Daten)

2. FRAGESTELLUNG

Erythrozytenkonzentrate sind die im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzten Blutprodukte. Trotz des medizinischen Fortschritts auf dem Gebiet der blutsparenden Maßnahmen wird mit einem ansteigenden Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten vor allem aufgrund zunehmend aufwendigerer chirurgischer Techniken und aggressiverer Therapien bei der Bekämpfung von Tumorerkrankungen gerechnet. Gleichzeitig sinkt durch die zunehmende Überalterung der Bevölkerung und eine insgesamt sinkende Bereitschaft zur Blutspende die Zahl der potentiellen Blutspender stetig. Als Folge entstehen Engpässe in der Versorgung der Patienten mit Erythrozytenkonzentraten, insbesondere in der Bereitstellung von bestimmten Blutgruppen. Eine weitere Limitation des Spendeaufkommens sind die zum Zwecke des Spenderschutzes festgelegten Obergrenzen der Spendefrequenz. Durch sie soll unter anderem die Inzidenz des prä-latenten Eisenmangels bei Dauerblutspendern begrenzt werden, da auch ein Eisenmangel ohne Anämie bereits mit relevanten klinischen Symptomen einhergehen kann.

Studien zum Eisenverlust durch regelmäßige Vollblutspenden zeigen, dass dieser durch eine Eisensubstitution ausgeglichen, möglicherweise sogar überkompensiert werden kann. Bei einem minimalen Spendeabstand von acht Wochen scheint die zur Kompensation erforderliche Eisenmenge bei circa 2000 mg je Spendeintervall zu liegen. Einzelne Fallbeschreibungen weisen darauf hin, dass bei adäquater Eisenzufuhr möglicherweise auch Spenden in noch kürzeren Abständen möglich sind, ohne dass sich ein Speichereisenmangel bzw. eine Eisenmangelanämie entwickelt.

Eine Steigerung des Spendeaufkommens je Spender, wie sie den Fallbeschreibungen nach unter Eisensubstitution möglich zu sein scheint, würde gerade bei Spendern mit seltenen bzw. besonders nachgefragten Blutgruppen zu Vorteilen bei der Blutversorgung führen. Gleichzeitig ist jedoch zu garantieren, dass die Eisensubstitution für die Spender nicht mit unvermeidbaren Risiken einhergeht, wie sie in der Literatur immer wieder diskutiert werden.

Größere kontrollierte Studien, die eine systematische Verkürzung der Spendeabstände oder eine Erhöhung des Abnahmevolumens je Spende bei Einhaltung der üblichen Spendeabstände und damit eine gesteigerte Spendeausbeute je Spender untersuchen, stehen jedoch bisher aus.

Hieraus ergeben sich die folgenden Fragen der vorliegenden, bereits publizierten, prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie (122):

1. Ist es unter Substitution mit 100 mg Eisen möglich, die Spendefrequenz zu verdoppeln?
2. Bleibt das Speichereisen, gemessen als Ferritin, unter Eisensubstitution und Durchführung von Doppel-EK-Spenden in zwei-monatigen Abständen konstant?
3. Bleibt die Spendefähigkeit gemessen als Hämoglobin-Wert unter Eisensubstitution und Steigerung der Blutspendefrequenz im Sinne eines konstanten Hämoglobin-Wertes erhalten, oder kommt es zu vermehrten Rückstellungen von der terminierten Spende aufgrund eines zu niedrigen Hämoglobin-Wertes?
4. Ist die Doppel-EK-Spende sicher und verträglich?

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung als Placebo-kontrollierte prospektive Doppelblindstudie mit Cross-over am Institut für Transfusionsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin geprüft und ohne Auflagen genehmigt. Entsprechend dem Ergebnis einer Fallzahlschätzung wurden insgesamt 260 Blutspender in die Studie eingeschlossen. Ziel war es, unter regelmäßiger Eisensubstitution in zweimonatigen Abständen ein Doppel-EK zu spenden, was einer Verdopplung der Spendefrequenz gleich kommt. Alle Probanden wurden ausführlich über Zweck und Umfang der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Sie wurden darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass ein Ausscheiden aus der Studie jederzeit und ohne Angaben von Gründen möglich ist. Für alle Studienteilnehmer wurde gemäß § 40 Abs. 1 Nr. 8 und Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes eine Probandenversicherung abgeschlossen.

3.2 Probandencharakteristik

Alle Probanden wurden aus männlichen und weiblichen Wiederholungsblutspendern des Institutes für Transfusionsmedizin der Charité rekrutiert. Die Eignung zur Blutspende wurde vor jeder Spende anhand der Anamnese und einer körperlichen Untersuchung durch einen Arzt beurteilt. Für die Feststellung der Spendetauglichkeit wurden die Kriterien der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten - Hämotherapie zugrunde gelegt (125). Da eine Doppel-EK-Spende im Vergleich zur Vollblutspende mit einem deutlich höheren Verlust an roten Blutzellen einhergeht, mussten die Probanden darüber hinaus ein minimales Körpergewicht von 68 kg und eine minimale Hämoglobinkonzentration von 14,5 g/dl vor der ersten Spende und 14,0 g/dl vor jeder nachfolgenden Spende aufweisen. Um eine möglichst hohe Homogenität der Studienteilnehmer zu gewährleisten, wurden ferner nur solche Blutspender eingeschlossen, die innerhalb der letzten zwölf Monate vor Studienaufnahme mindestens drei mal Vollblut

gespendet hatten, und dabei jeweils eine minimale Hämoglobinkonzentration von 14,5 g/dl vor Spende aufwiesen.

3.3 Ausschlusskriterien

Um die Sicherheit der Probanden zu gewährleisten und Verfälschungen der Zielparameter zu vermeiden, wurden über die Vorgaben der Richtlinien der Bundesärztekammer hinaus zusätzlich folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Mangelnde Venenverhältnisse für eine Apheresespende
- anamnestische Unverträglichkeiten gegenüber oralen Eisenpräparaten
- aktuelle akute oder chronische gastrointestinale Beschwerden
- Gleichzeitige Einnahme von Medikamenten mit bekannten Wechselwirkungen gegenüber Eisen-Präparaten z. B. Antacida, Colestyramin, Tetrazykline, Penicillamin, orale Goldverbindungen
- bekannte Eisenkumulation (Hämochromatose)
- Teilnahme an anderen klinischen Studien während der Dauer der Studie und/oder innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn

3.4 Studienablauf

Die Gesamtstudiendauer pro Proband betrug zwischen 12 und 14 Monaten und umfasste sieben Untersuchungszeitpunkte. Unmittelbar nach dem Einschluss in die Studie und der Randomisierung zu einer der zwei Gruppen erfolgte am Termin 0 die erste Doppel-EK-Apherese. In regelmäßigen Abständen von acht bis maximal zehn Wochen stellten sich die Probanden erneut vor (Abb. 3). Probanden, die sich innerhalb des zehn Wochen-Intervalls nicht wieder vorgestellt hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. An jedem nachfolgenden Untersuchungs- bzw. Spendetermin wurde eine Doppel-EK-Apherese durchgeführt, sofern die Hämoglobinkonzentration aus kapillarem Blut mindestens 14,0 g/dl betrug. Ferner wurden Blutproben zur Bestimmung der Zielparameter und zum Spenderschutz entnommen. Lag die Hämoglobin-Konzentration unter 14,0 g/dl, so wurde keine Spende durchgeführt. Es erfolgte lediglich die Entnahme der Blutproben zur Bestimmung der Zielparameter. Der von der Spende zurückgestellte Proband wurde nicht aus der Studie

ausgeschlossen, nahm weiterhin seine Prüfmedikation entsprechend der Randomisierung ein und war gehalten sich im gewohnten Abstand zum nächsten Untersuchungstermin vorzustellen. Alle Studienteilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung von 30 € pro Untersuchungstermin, unabhängig davon ob eine Spende stattfand oder nicht. Der Betrag lag damit um 50% höher als die am Institut für Transfusionsmedizin für eine Vollblutspende übliche Aufwandsentschädigung.

3.5 Doppel-EK-Apherese

Die Doppel-EK-Apheresen wurden mit einem Zellseparator Haemonetics MCS+ und dem Apherese-Protokoll SDR gemäß den Vorgaben des Herstellers (Haemonetics Corp., Braintree, MA, USA) durchgeführt. Die Spende erfolgte in zwei identisch ablaufenden Zyklen, die jeweils aus Entnahme, Separation und Rückgabe bestanden. Es handelte sich dabei um ein diskontinuierliches Aphereseverfahren, d. h. die einzelnen Produktionsschritte wurden nacheinander durchgeführt.

Vor Beginn des Verfahrens wurde der Zellseparator mit dem Apherese-Einmalset (Art. Nr. 942F) bestückt und die Stabilisator-Lösung CPD-50 und die Additivlösung PAGGS-M unter aseptischen Bedingungen konnektiert. Anschließend wurde das System vorgefüllt und die Zielvorgaben sowie Spenderdaten eingegeben. Die Entnahme erfolgte im geschlossenen Blutbeutelssystem. Nach Punktion der Cubitalvene des Spenders mit der im Einmalset integrierten Punktionsnadel wurden zunächst etwa 20 ml Blut in den so genannten „Predonation Sampling“ Beutel geleitet. Dieser wurde abgeklemmt, später abgeschweißt und abgetrennt um daraus die Proben für die Spendertestung zu gewinnen. Danach wurde das Aphereseverfahren gestartet. Während der Entnahme wurde das Blut des Spenders kontinuierlich mit Stabilisator-Lösung im Verhältnis 1:16 (CPD-50 zu Vollblut) gemischt. Zuerst wurde die Zentrifugenglocke mit antikoaguliertem Vollblut des Spenders gefüllt. Dieses wurde kontinuierlich zentrifugiert, Plasma und Buffy-Coat abgetrennt und in einem separaten Plasmabeutel gesammelt. Anschließend wurden die verdichteten Erythrozyten bei einem Hämatokrit von circa 84% aus der Zentrifugenglocke in den Erythrozytenprimärbeutel geleitet. Plasma und Buffy-Coat, sowie in der Zentrifuge verbliebenen Restzellen, wurden dem Spender wieder zurückgeführt.

Nach Erreichen des Zielvolumens wurde am Ende der Spende dem Erythrozytenkonzentrat die Additivlösung PAGGS-M beigemischt. Nach einer Zwischenlagerung von 16 Stunden bis

24 Stunden bei 2°C bis 6°C wurde das Erythrozytenkonzentrat mit Hilfe des im Entnahmesystem integrierten Filters durch Schwerkraft leukozytendepletiert und anschließend gleichmäßig auf zwei Lagerungsbeutel verteilt.

3.6 Prüfmedikation

3.6.1 Prüfpräparat, Verblindung und Anwendung

Die Studienteilnehmer nahmen über den gesamten Zeitraum der Studie täglich einmal eine Kapsel der Prüfmedikation ein. Diese enthielt entweder 100 mg elementares Eisen als Eisen(II)-Glycin-Sulfat-Komplex (ferro sanol® duodenal) oder Placebo. Eisenpräparat und Placebo wurden vom Hersteller (Sanol/Schwarz Pharma, Monheim, Deutschland) in identischen Blisterstreifen und neutraler Verpackung geliefert und waren optisch nicht unterscheidbar. Anhand einer Randomisierungsliste wurden die Prüfmuster mit Probandennummer und Spendeintervall gekennzeichnet. Die Vergabe der Probandennummern erfolgte entsprechend der Reihenfolge der Aufnahme in die Studie. Die Prüfpräparate wurden erst nach schriftlicher Erteilung des Einverständnisses zur Studie an den Probanden ausgehändigt. Es wurde jeweils nur die entsprechende Anzahl an Prüfpräparaten für das nächste Spendeintervall ausgegeben, wobei die Menge ausreichte, um gegebenenfalls einen maximal zulässigen Spendeabstand von zehn Wochen abzudecken. Die Probanden wurden aufgefordert, alle nicht verbrauchten Kapseln am nächsten Spendettermin zurückzubringen.

Um eine möglichst optimale Resorption des Eisens zu erzielen, wurden die Probanden angewiesen, die Kapseln entweder morgens nüchtern oder in ausreichendem Abstand von etwa zwei Stunden vor oder nach den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Wasser einzunehmen.

3.6.2 Randomisierung

Die Probanden wurden randomisiert zwei Gruppen zugeteilt. Gruppe A erhielt im Anschluss an den Studientermin 0 bis 2 jeweils die Verum-Medikation und vom Studienbesuch 3 bis 6 Placebo. Gruppe B erhielt genau umgekehrt in der 1. Studienphase Placebo und nach dem Cross-over (3. Termin) in der 2. Studienphase das Eisenpräparat (Abb. 3).

3.6.3 Einnahmезuverlässigkeit (Compliance)

Vom 1. bis zum 6. Studientermin wurde die regelmäßige Einnahme der Studienmedikation durch Befragung der Probanden und Zählen der nicht verbrauchten Kapseln ermittelt. Die Compliance wurde als gut eingestuft, wenn mehr als 90% der Kapseln eingenommen wurden.

3.6.4 Verträglichkeit der Studienmedikation

Bei jedem Nachfolgetermin wurden die Probanden gefragt, wie sie selbst die Verträglichkeit der Prüfmedikation beurteilen. Dabei erfolgte die Einschätzung anhand der Kategorien „gut“, „zufrieden stellend“ und „schlecht“.

3.7 Unerwünschte Begleiterscheinungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind im Sinne der Arzneimittelsicherheit definiert als alle während einer klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome einschließlich pathologischer Laborwertveränderungen, interkurrente Erkrankungen und Unfälle des Probanden, und zwar unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Studie. Unerwünschte Ereignisse sind auch solche Ereignisse, die im Rahmen der klinischen Prüfung in medikationsfreien Vor- und Nachperioden, unter Placebo oder bei einer Vergleichsgruppe unter medikamentöser oder nicht medikamentöser Therapie auftreten und bisher nicht in der Prüfinformation aufgeführt sind.

Alle im Verlauf der Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse wurden auf einem speziellen Meldebogen detailliert dokumentiert. Jedes unerwünschte Ereignis wurden durch den Prüfarzt hinsichtlich des möglichen Zusammenhangs mit der Prüfmedikation bewertet und ferner als „nicht schwerwiegend“ oder „schwerwiegend“ klassifiziert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind solche Wirkungen, bei denen die Gewissheit oder der begründete Verdacht besteht, dass durch sie das Leben bedroht wird, die Gesundheit schwer oder dauernd geschädigt wird, der Tod herbeigeführt wird, Malignome hervorgerufen werden, angeborene Missbildungen entstehen, bleibende Schäden verursacht werden, einer ärztliche Behandlung vorwiegend stationärer Art nötig wird oder ein stationärer Aufenthalt verlängert wird.

Probanden die vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden sofern möglich, nach den Gründen befragt und abschließend untersucht.

3.8 Zielparameter

Als primäre Zielgröße wurde die Größe des Eisendepots definiert. Hierzu wurde bei jedem Untersuchungstermin die Ferritin-Konzentration im Serum des venösen Blutes gemessen, da dieser Parameter gut mit dem Speichereisen korreliert. Ferner wurden als sekundärer Studienparameter die Hämoglobinkonzentration im venösen Blut bestimmt. Als Sicherheitsgrößen wurde zusätzlich vor und nach jeder Spende eine Blutbildanalyse (Hämatokrit, Leukozyten- und Thrombozytenzahl) durchgeführt und die Kreislaufparameter Blutdruck und Puls gemessen.

3.8.1 Bestimmung der Hämoglobinkonzentration aus Kapillarblut

Als Kriterium für die Spendetauglichkeit muss entsprechend den nationalen Richtlinien vor jeder Spende die Hämoglobin-Konzentration bestimmt werden. Im Rahmen der Studie erfolgte die Hämoglobin-Messung wie bei allen Blutspendern des Institutes routinemäßig als Schnelltest aus Kapillarblut. Dabei wurden die Proben durch Punktion der seitlichen Fingerbeere mittels Einmallingzette gewonnen, wobei der erste Blutstropfen verworfen wurde. Mit dem zweiten Tropfen wurde eine Mikroküvette gefüllt und unmittelbar danach die Hämoglobin-Konzentration mittels modifizierter Azidmethämoglobinreaktion im HemoCue[®] B-Hämoglobin Photometer (HemoCue, Großostheim, Deutschland) gemessen.

3.8.2 Gewinnung venöser Blutproben

Zu Beginn jeder Blutspende wurde aus dem sog. „Probenbeutel“ des Apheresesets eine venöse Blutprobe zur Bestimmung der Ferritin- und Eisenkonzentration sowie des Blutbildes entnommen. Im Anschluss an die Spende wurde eine weitere Blutprobe für das Blutbild „nach Spende“ aus der noch liegenden Punktionsnadel gewonnen. Bei Probanden, die von der Spende zurückgestellt wurden, erfolgte eine zusätzliche Venenpunktion zum Zwecke der Probengewinnung.

3.8.3 Bestimmung der Serum-Ferritinkonzentration

Serumferritin wurde mit dem Laboranalyser Roche-Hitachi 717 (Hitachi Medical Systems GmbH, Wiesbaden, Deutschland) im Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité bestimmt. Die Konzentration von Ferritin wurde turbidometrisch ermittelt. Der Test beruht auf dem Prinzip eines Partikel-verstärkten immunologischen Agglutinationstest (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland).

3.8.4 Blutbildanalyse

Die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl aus venösem Blut wurden mit Hilfe des Blutbildautomaten Abbott Cell-Dyn 3500 (Abbott, Ludwigshafen, Deutschland) am Institut für Transfusionsmedizin durchgeführt.

3.8.5 Blutdruckmessung

Der Blutdruck wurde vor und nach der Spende in sitzender Position am Oberarm nach der Methode nach Riva Rocci ermittelt. Hierbei wurden die Empfehlungen zur indirekten Messung des Blutdrucks der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung und der WHO beachtet (160)

3.8.6 Bestimmung der Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde vor und nach der Spende durch Pulswellenregistrierung mit den Fingern am Unterarm der Arteria radialis und einer Stoppuhr gemessen

3.8.7 Erfassung unerwünschter Begleiterscheinungen der Apherese

Alle während und unmittelbar nach der Doppel-EK-Apherese beobachteten unerwünschten Ereignisse wurden auf einem hierfür vorgehaltenen, speziellen Aphereseprotokoll detailliert erhoben.

3.9 Datenerfassung und statistische Auswertung

Zur Datenerfassung wurde für jeden Probanden ein eigens entwickelter, standardisierter Erhebungsbogen (Case Report Form) für jeden Untersuchungstermin ausgefüllt. Er beinhaltet neben den Basisdaten wie Probandennummer, Initialen und Datum der Untersuchung alle relevanten anamnestischen und laborchemischen Studienparameter. Für die weitere Verarbeitung wurden die Daten auf einem PC in das Tabellen- und Kalkulationsprogramm Excel (Microsoft) übertragen. Die Fallzahlberechnung, die Randomisierung und die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software Stata for Windows (Stata Corp., College Station, Texas, USA). Der Randomisationsplan wurde mit Hilfe einer Blockrandomisierung mit variabler Blocklänge erstellt.

Da die Gruppen nur vom Randomisierungsbesuch 0 bis zum Termin 3 vergleichbar waren, jedoch nicht nach dem Wechsel der Medikation an den Terminen 4 bis 6, wurde ein statistischer Vergleich der beiden Gruppen nach Termin 3 mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt. Zielgröße war die Ferritin-Konzentration als Maß für das Speichereisen. Unter Annahme einer Teststärke von 0,8, einem Signifikanz-Niveau von 0,05, einer kleinsten bedeutsamen Ferritin-Differenz zwischen den Gruppen von 20 µg/l, drei Nachfolgeuntersuchungen, einem intraindividuellen Korrelationskoeffizienten von 0,6, einer Standardabweichung der Ferritin-Konzentration von 50 µg/l und einer Dropout-Rate von 25% ergab sich eine Fallzahl von 130 Probanden pro Gruppe.

Eine longitudinale multivariate Analyse wurde getrennt für beide Gruppen mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells (cross-sectional time-series regression model with generalized estimating equation analysis) durchgeführt. Abhängiger Parameter war die Veränderung der Ferritin-Konzentration (Differenz zum Vorwert). Unabhängige Variablen (Prädiktoren) in dem statistischen Modell waren die Terminnummer, die Art der Studienmedikation (dummy-kodiert), die Interaktion zwischen Terminnummer und Medikation, die Rückstellung von der Spende am vorangegangenen Termin (dummy-kodiert), die Ferritin-Konzentration am vorangegangenen Termin und das Alter.

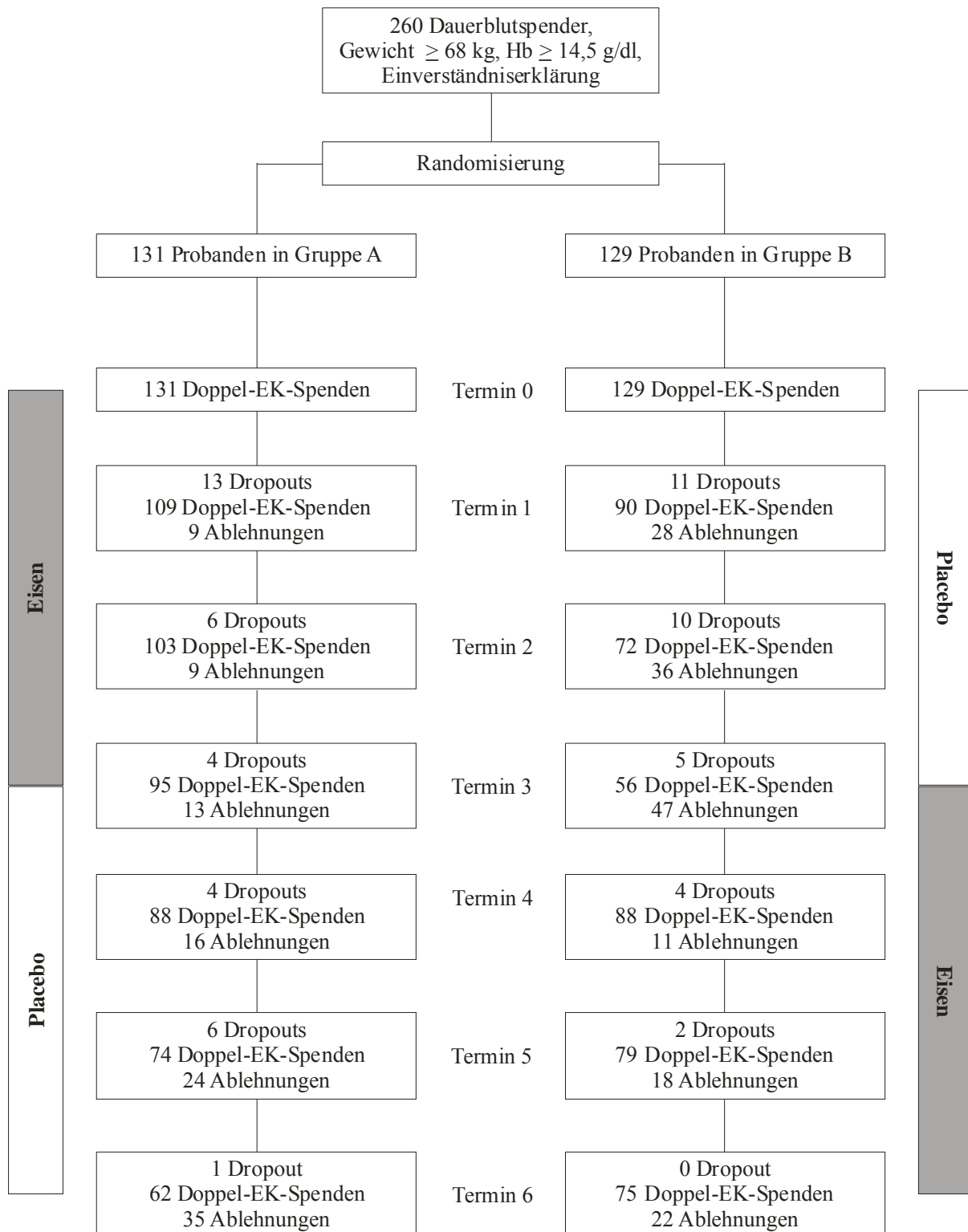


Abb. 3: Verlaufsdigramm der Studie

4. ERGEBNISSE

4.1 Probandencharakteristik

Von den 260 eingeschlossenen Blutspendern waren 257 männlichen Geschlechts. Unter Beachtung der Einschlusskriterien, eines Körpergewichts von mindestens 68 kg und einer Hämoglobinkonzentration von 14,5 g/dl, konnten nur drei Frauen in die Studie eingeschlossen werden (Tab. 2). Entsprechend der Randomisierung wurden 131 Spender der Gruppe A (Eisen in der 1. Studienphase und Placebo in der 2. Studienphase: Start mit Eisen) und 129 Spender der Gruppe B (Placebo in der 1. Studienphase und Eisen in der 2. Studienphase: Start mit Placebo) zugeteilt (Abb. 3). Das minimale Alter der Probanden lag entsprechend den Vorgaben der Hämotherapie-Richtlinien bei 18 Jahren, das maximale Alter bei Studieneinschluss bei 62 Jahren. Der Altersmedian lag bei 28 Jahren, wobei eine rechtsschiefe Verteilung des Alters vorlag (Tabelle 3 und Abb. 4).

	Gruppe A	Gruppe B	gesamt
Männer	129	128	257
Frauen	2	1	3

Tab. 2: Geschlechtsverteilung der Probanden [Anzahl] in den beiden Gruppen

	Gruppe A	Gruppe B	gesamt
Median	30	27	28
Min - Max	18 – 62	18 – 62	18 – 62

Tab. 3: Altersverteilung der Probanden [Jahre] innerhalb der beiden Gruppen A und B

Das Körpergewicht der Probanden betrug im Median 80 kg, wobei hier aufgrund der Einschlusskriterien, die ein minimales Gewicht von 68 kg vorsahen, ebenfalls eine rechtsschiefe Verteilung vorlag (Tabelle 4 und Abb. 5).

	Gruppe A	Gruppe B	gesamt
Median	80	80	80
Min - Max	68 – 110	68 - 130	68 - 130

Tab. 4: Verteilung des Körpergewichtes [kg] innerhalb der beiden Gruppen A und B

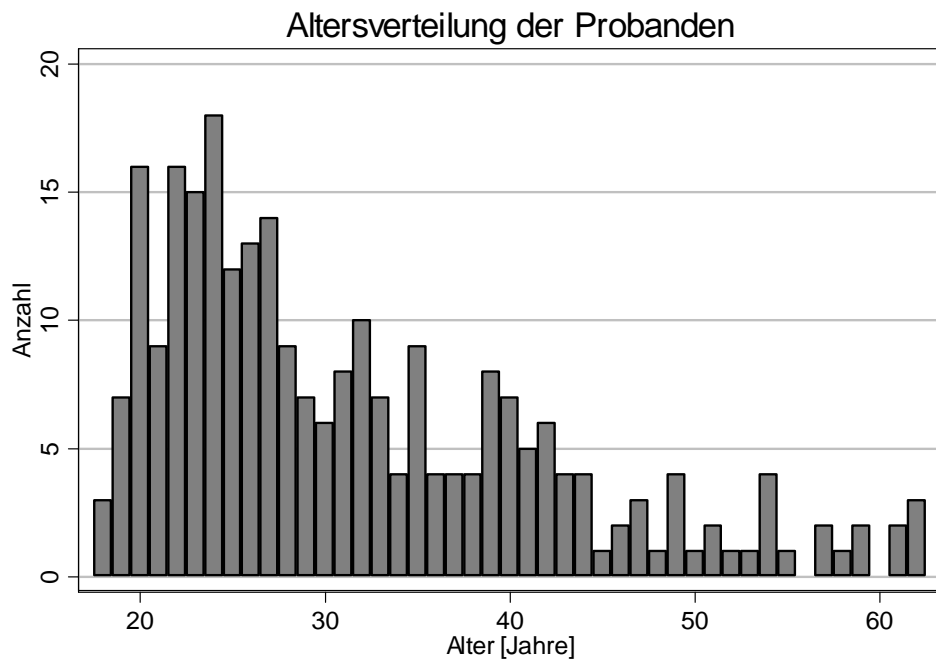


Abb. 4: Altersverteilung aller Probanden (Gruppe A und B)

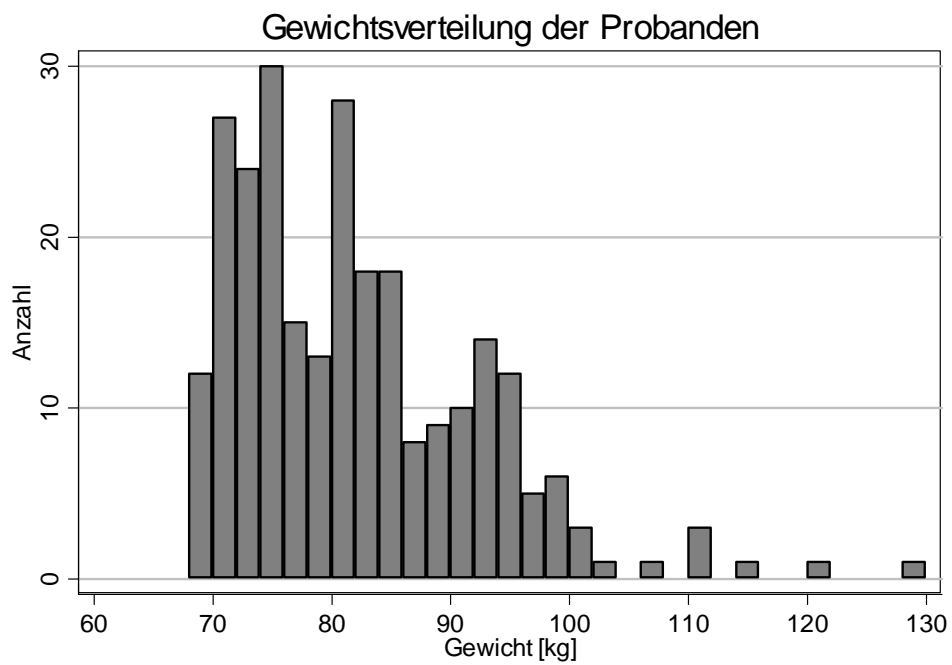


Abb. 5: Gewichtsverteilung aller Probanden (Gruppe A und B)

4.2. Drop-out Analyse

Insgesamt schieden 66 Probanden (25%) vorzeitig aus der Studie aus (Tab. 5). Vierundzwanzig Probanden beendeten die Studie bereits zwischen dem Einschluss- und dem ersten Nachfolgetermin. Die Mehrzahl von kumulativ 61% aller Studienabbrüche erfolgte vor dem zweiten Nachfolgetermin.

Gründe	Gruppe A	Gruppe B
Unbekannt	11	14
Umzug	8	4
nicht-gastrointestinale Beschwerden	6	3
gastrointestinale Beschwerden	3	4
Müdigkeit / Leistungsschwäche	3	2
Andere	3	5

Tab. 5: Gründe für Studienabbrüche ohne Mehrfachnennung innerhalb der beiden Gruppen A und B

Fünfundzwanzig Probanden erschienen ohne Angabe von Gründen nicht mehr zum vereinbarten Folgetermin. Bei 16 Probanden lagen organisatorische Gründe für den Studienabbruch vor: 12 Probanden konnten wegen eines Wechsels des Wohnortes nicht mehr weiter teilnehmen. Vier Probanden mussten wegen Überschreitung eines maximal zulässigen Spendeintervalls von zehn Wochen die Studie abbrechen. Sieben Studienteilnehmer gaben gastrointestinale Beschwerden (drei unter Verum und vier unter Placebo) als Grund für den Studienabbruch an. Neun Probanden konnten aufgrund von anderen aufgetretenen Erkrankungen die Studie nicht beenden. Im Einzelnen handelte es sich jeweils einmal um tiefe Beinvenenthrombose, virale Myokarditis, Malariaerkrankung nach Rückkehr aus einem Endemiegebiet, eitrige Angina tonsillaris, Hautausschlag, Tinnitus, Kopfschmerzen und zwei Probanden erlitten einen Unfall. Fünf Probanden (zwei während der Eisen-, drei während der Placebo-Phase) schieden aufgrund von Leistungsschwäche und Müdigkeit im Anschluss an die Blutspende vorzeitig aus. Die drop-out Rate lag in den Placebo-Phasen etwas höher als in den Eisenphasen (14% vs. 11%). Hinsichtlich der Abbruchgründe zeigten sich keine systematischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Abb. 6).

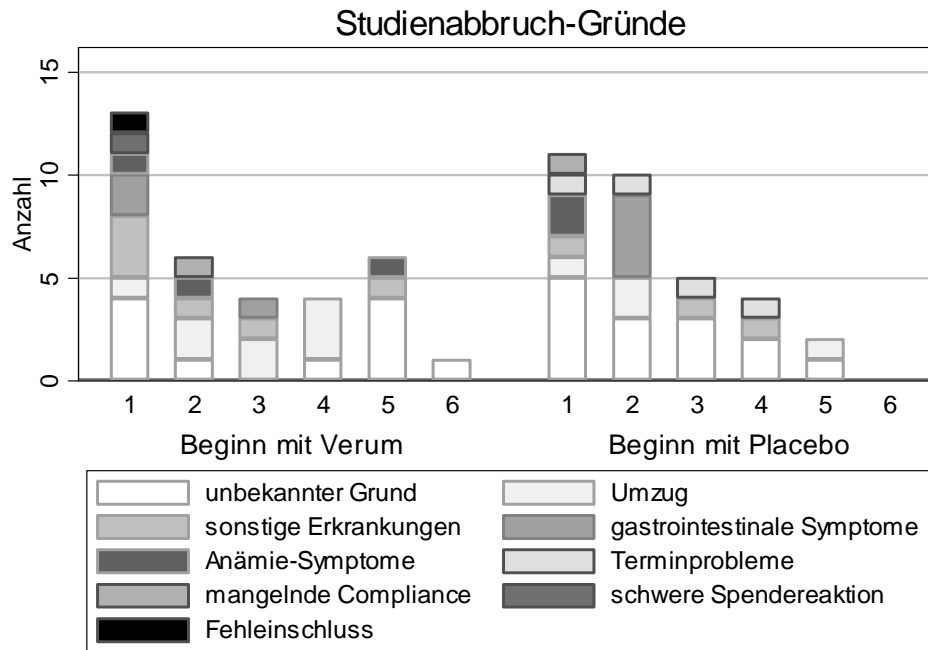


Abb. 6: Studienabbruch-Gründe differenziert nach Untersuchungsterminen in den beiden Gruppen A und B

4.3 Rückstellungen von der Spende (Spendepausen)

Die Mehrheit der Probanden konnte aufgrund einer zu niedrigen Hämoglobin-Konzentration (< 14,0 g/dl) bei einem oder mehreren der Folgetermine nicht spenden. Lediglich bei 51 Probanden, davon 32 der Gruppe A und 19 der Gruppe B, konnten alle sieben Doppel-EK-Apheresen durchgeführt werden. Insgesamt erfolgte bei 268 (18%) der 1519 Termine eine Rückstellung von der Blutspende. Rückstellungen waren unter Placebo signifikant häufiger als unter Eisen (186 vs. 82; $p < 0,001$; Fishers exakter Test).

In Gruppe A verdreifachte sich nach dem Wechsel auf Placebo vom 4. bis zum 6. Spende-termin die Anzahl der Spenderückstellungen je Termin von 11% auf 36%. In Gruppe B konnten unter Placebo am 3. Folgetermin mit 46% gegenüber 11% in der Gruppe A mehr als viermal so viele Spender nicht spenden. Nach dem Wechsel auf Verum fiel in Gruppe B am 4. Spendetermin der Anteil an Spenderückstellungen um circa 75% ab, um dann im Verlauf der weiteren zwei Folgetermine wieder langsam anzusteigen. Abbildung 7 und Tabelle 6 zeigen die Häufigkeit der Spenderückstellungen bzw. die Anzahl der durchgeführten Spenden an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

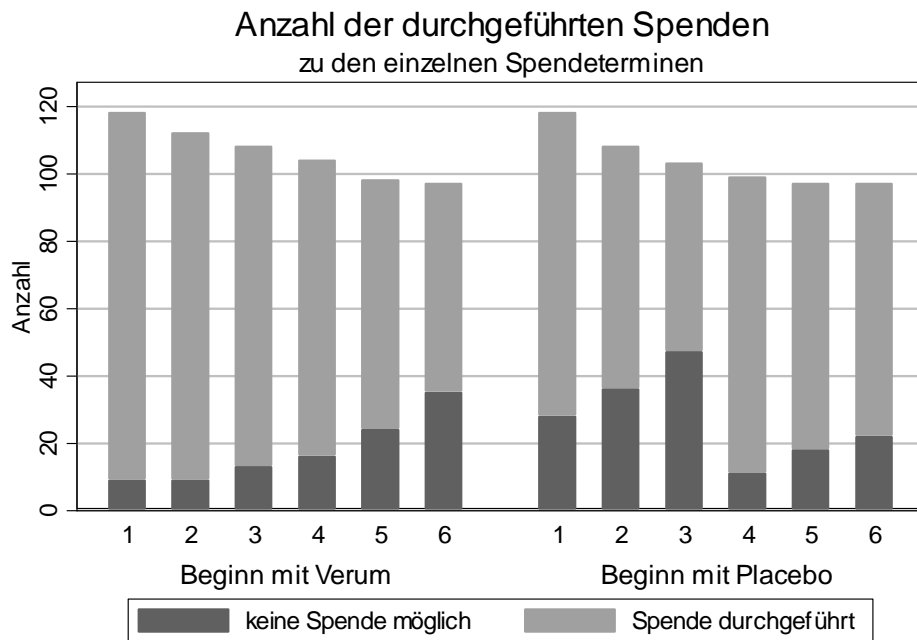


Abb.7: Anzahl an Probanden bei denen an den Untersuchungsterminen eins bis sechs eine Spende durchgeführt wurde bzw. keine Spende möglich war differenziert nach den Gruppen A und B

Gruppe	Termin	Medikation	Ferritin [µg/l]	erschöpfte Eisenspeicher	Spende-Rückstellungen
Gruppe A	0		56,4 ± 59,1	3,2% (4/124)	0% 0/131
	1	Eisen	55,5 ± 40,7	3,4% (4/117)	7,6% 9/118
	2	Eisen	57,4 ± 44,0	1,8% (2/112)	8,0% 9/112
	3	Eisen	56,2 ± 44,0	3,7% (4/108)	11,1% 13/108
	4	Placebo	35,7 ± 34,2	11,5% (12/104)	15,4% 16/104
	5	Placebo	27,8 ± 32,6	25,5% (25/98)	24,5% 24/98
	6	Placebo	25,5 ± 33,7	32,3% (31/96)	36,1% 35/97
Gruppe B	0		48,7 ± 41,1	8,6% (11/128)	0% 0/129
	1	Placebo	29,3 ± 25,9	15,4% (18/117)	23,7% 28/118
	2	Placebo	23,8 ± 17,6	23,2% (25/108)	33,3% 36/108
	3	Placebo	21,7 ± 18,0	34,0% (35/103)	45,6% 47/103
	4	Eisen	38,5 ± 26,4	10,1% (10/99)	11,1% 11/99
	5	Eisen	44,3 ± 27,5	10,3% (10/97)	18,6% 18/97
	6	Eisen	42,3 ± 32,2	16,8% (17/97)	22,7% 22/97

Tab. 6: Ferritin-Konzentration (Mittelwert ± Standardabweichung), Anzahl von Spendern mit erschöpftem Eisenspeicher (Ferritin < 12 µg/l) und Anzahl der wegen unzureichender Hämoglobinkonzentration (< 14,0 g/dl) nicht zur Spende zugelassen Spender, sowie die Art der Studienmedikation im vorausgegangenen Studienintervall differenziert nach den Gruppen A und B

4.4 Ferritin-Konzentration

Der Ausgangswert der mittleren Ferritin-Konzentration war in beiden Gruppen gleich ($p = 0,1243$). Während der 1. Studienphase war unter Eisensubstitution in Gruppe A zwischen den einzelnen Terminen keine Veränderung der mittleren Ferritin-Konzentration nachweisbar. In Gruppe B kam es hingegen während der initialen Placebo-Phase zu einem steilen Abfall der mittleren Ferritin-Konzentration, diese war am Folgetermin 3 signifikant niedriger als die mittlere Ferritin-Konzentration der Gruppe A zu diesem Zeitpunkt ($p < 0.001$; Mann-Whitney-Test) (Tab. 6, Abb. 8). In der 2. Studienphase fiel nach dem Wechsel zu Placebo die mittlere Ferritin-Konzentration in der Gruppe A schnell ab. In der Gruppe B kam es nach dem Cross-over unter Eisen-Medikation wieder zu einem deutlichen Anstieg der mittleren Ferritin-Konzentration (Tab. 6, Abb. 8). Der Anteil an Probanden mit erschöpften Eisenspeichern (Ferritin $< 12 \mu\text{g/l}$) stieg in beiden Gruppen während der Placebo-Phase an. In der Gruppe A (2. Studienphase) erhöhte er sich um das Achtfache von 4% auf 32% und in der Gruppe B (1. Studienphase) um das fast Vierfache von 9% auf 34% (Tab. 6, Abb. 8).

Die Regressionsanalyse zeigte, dass es in Gruppe A während der Eisensubstitution (1. Studienphase) zu keiner signifikanten Änderung der mittleren Ferritin-Konzentration kam. In Gruppe B, bei der die Eisensubstitution erst im Anschluss an die Placebo-Phase nach dem Cross-over in der 2. Studienhälfte erfolgte, stieg die Ferritin-Konzentration zwischen den einzelnen Spendeterminen signifikant an. Dabei verlief die Ferritin-Zunahme nicht linear, sondern wurde mit zunehmender Studiendauer von Spende zu Spende geringer ($p = 0,050$). Während der Placebo-Phase kam es sowohl in Gruppe A (2. Studienphase) als auch in Gruppe B (1. Studienphase) zu einem signifikanten Abfall der Ferritin-Konzentration. Diese fiel zwischen den einzelnen Spendeterminen in Gruppe A im Mittel um $18,7 \text{ ng/ml}$, in Gruppe B hingegen im Mittel nur um $10,1 \text{ ng/ml}$ ab (Tab. 7).

Spendepausen, Ferritin-Ausgangswert und Alter hatten einen signifikanten Einfluss auf die Ferritin-Konzentration. Eine Rückstellung wegen einer unzureichenden Hämoglobin-Konzentration führte bis zum nächsten Termin in Gruppe A zu einem Ferritin-Anstieg um $13,7 \mu\text{g/l}$ und in Gruppe B zu einem Ferritin-Anstieg um $6,8 \mu\text{g/l}$. In beiden Gruppen fiel die Ferritin-Konzentration umso stärker ab, je höher der Ferritin-Ausgangswert war und je niedriger das Alter der Probanden war (Tab. 7).

Gruppe	Prädiktor	Koeffizient	95%-Konfidenz- Intervall	P
Gruppe A	Placebo	- 26,56	[- 34,29; - 18,83]	< 0,001
	Spendetermin unter Placebo	+ 2,73	[- 0,10; + 5,56]	0,059
	Spendetermin unter Verum	- 1,16	[- 4,01; + 1,69]	0,424
	Ferritin am vorangegangenen Termin	- 0,38	[- 0,52; - 0,25]	< 0,001
	Spendepause am vorangegangenen Termin	+ 13,71	[+ 5,84; + 21,58]	0,001
	Alter	+ 0,46	[+ 0,17; + 0,74]	0,002
	Konstante	+ 7,84	[- 8,34; + 24,01]	0,342
Gruppe B	Placebo	- 25,97	[- 35,28; - 16,67]	< 0,001
	Spendetermin unter Placebo	+ 1,66	[- 0,40; - 3,72]	0,114
	Spendetermin unter Verum	- 3,49	[- 6,97; - 0,00]	0,050
	Ferritin am vorangegangenen Termin	- 0,45	[- 0,55; - 0,35]	< 0,001
	Spendepause am vorangegangenen Termin	+ 6,80	[+ 3,16; + 10,44]	< 0,001
	Alter	+ 0,39	[+ 0,22; + 0,56]	< 0,001
	Konstante	+ 15,91	[+ 7,43; + 24,39]	< 0,001

Tab. 7: Regressionsmodelle für die Änderung der Ferritin-Konzentration in den Gruppen A und B

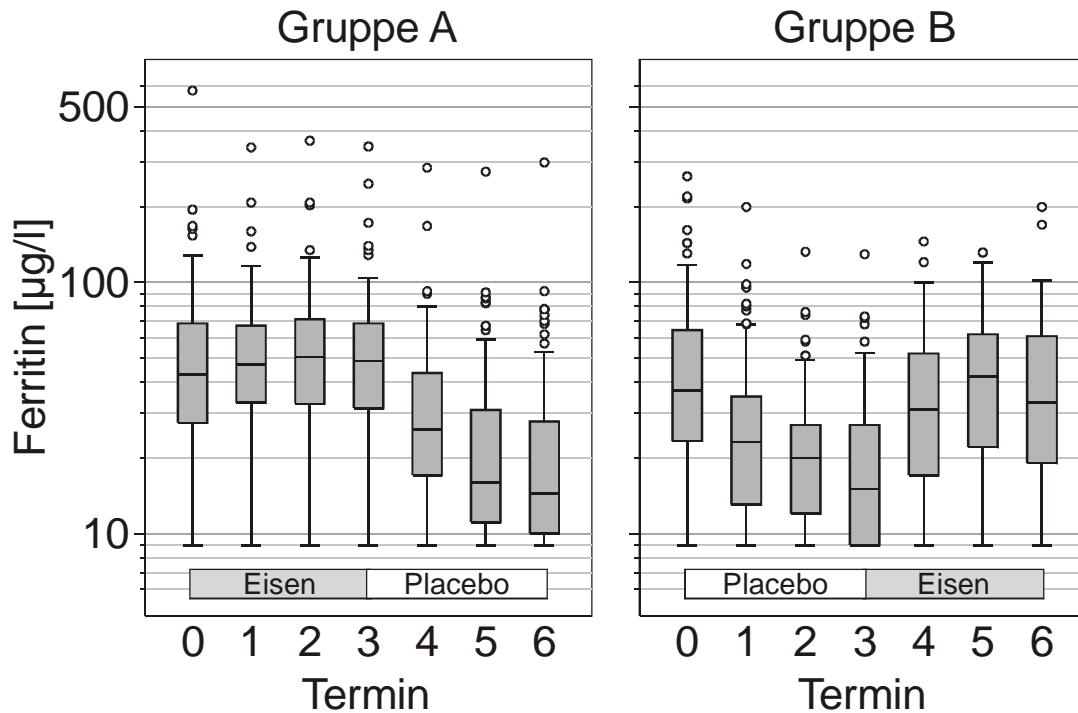


Abb. 8: Konzentration von Ferritin in Abhängigkeit vom Untersuchungstermin in den Gruppen A und B

4.5 Hämatologische Parameter

Die Hämoglobin-Konzentration blieb in den Verum-Phasen beider Gruppen nahezu konstant und nahm in den Placebo-Phasen kontinuierlich ab. Auffallend ist wie bei der Ferritin-Konzentration der rasche Anstieg des Hämoglobins beim Wechsel von Placebo auf Verum in der Gruppe B. Die Hämoglobin-Konzentration korrelierte insgesamt jedoch nur schwach mit der Ferritin-Konzentration (Korrelationskoeffizient nach Pearson $r = 0,31$). Die direkt im Anschluss an die Doppel-EK-Spende bestimmte Hämoglobinkonzentration lag im Mittel um $2,71 \pm 0,46$ g/dl niedriger als der Ausgangswert vor Spende (Abb. 9).

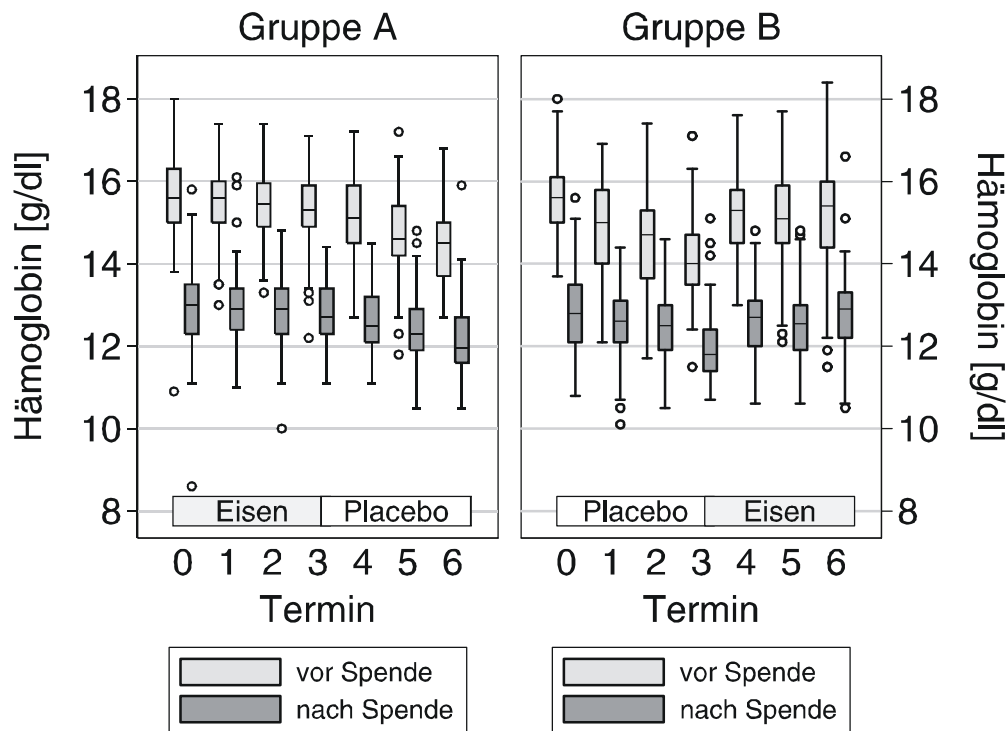


Abb. 9: Hämoglobin-Konzentration vor und nach der Spende in Abhängigkeit vom Untersuchungstermin in den beiden Gruppen A und B

Analog zur Hämoglobin-Konzentration veränderte sich der mittlere Hämatokrit in den Eisen-Phasen kaum, nahm aber in den Placebo-Phasen in beiden Gruppen kontinuierlich ab. Die Doppel-EK-Spende führte zu einem durchschnittlichen Abfall des Hämatokrits um 8,2%. Die Leukozyten- und die Thrombozyten-Konzentration blieb zwischen den einzelnen Untersuchungsterminen nahezu konstant. Nach der Spende fiel die Leukozyten-Konzentration im Mittel um $1,1 \times 10^9/l$ und die Thrombozyten-Konzentration im Mittel um $13,2 \times 10^9/l$ ab. Abbildungen 10 bis 12 zeigen den Verlauf der hämatologischen Parameter vor und nach der Spende an den sieben Untersuchungsterminen.

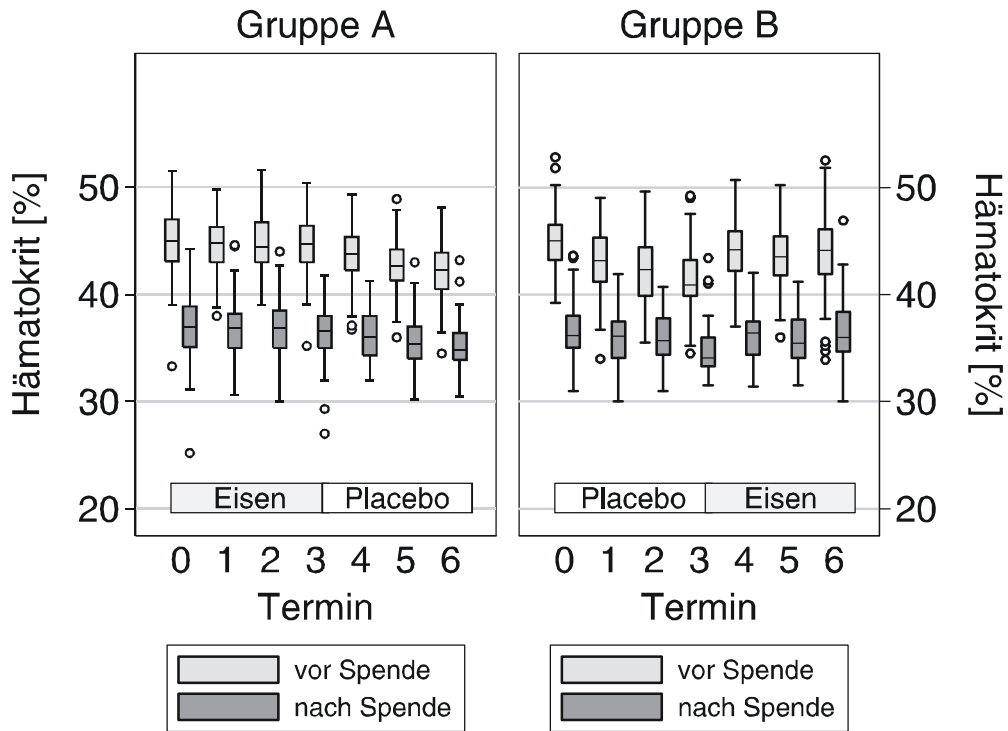


Abb. 10: Hämatokrit vor und nach der Spende in Abhängigkeit vom Untersuchungstermin in den Gruppen A und B

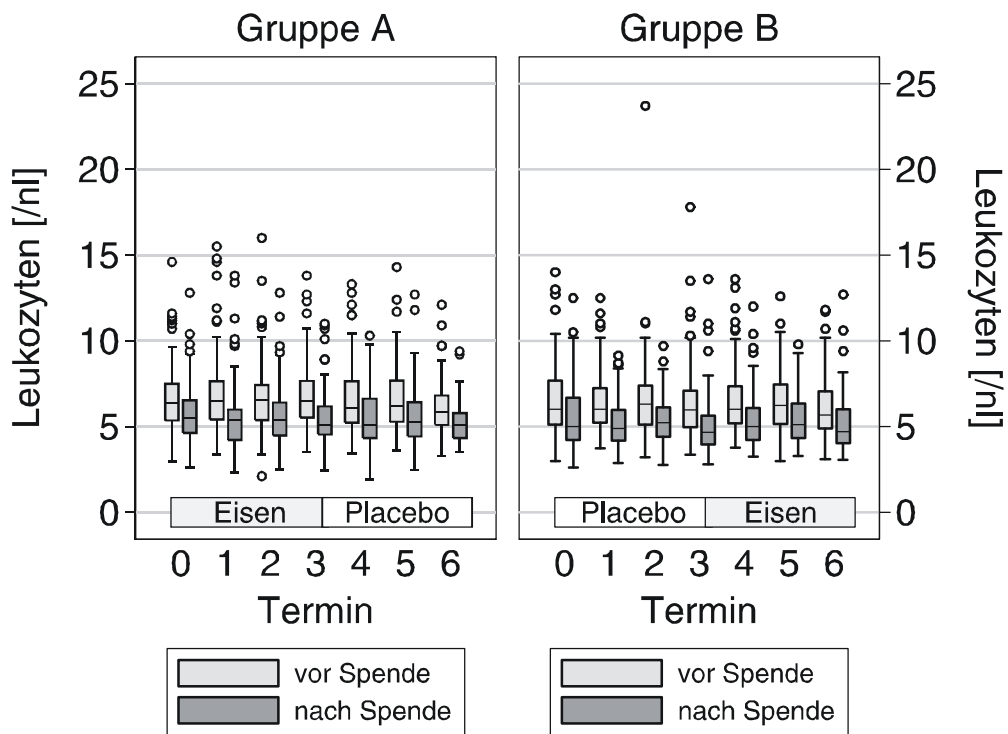


Abb. 11: Leukozyten-Konzentration vor und nach der Spende in Abhängigkeit vom Untersuchungstermin in den Gruppen A und B

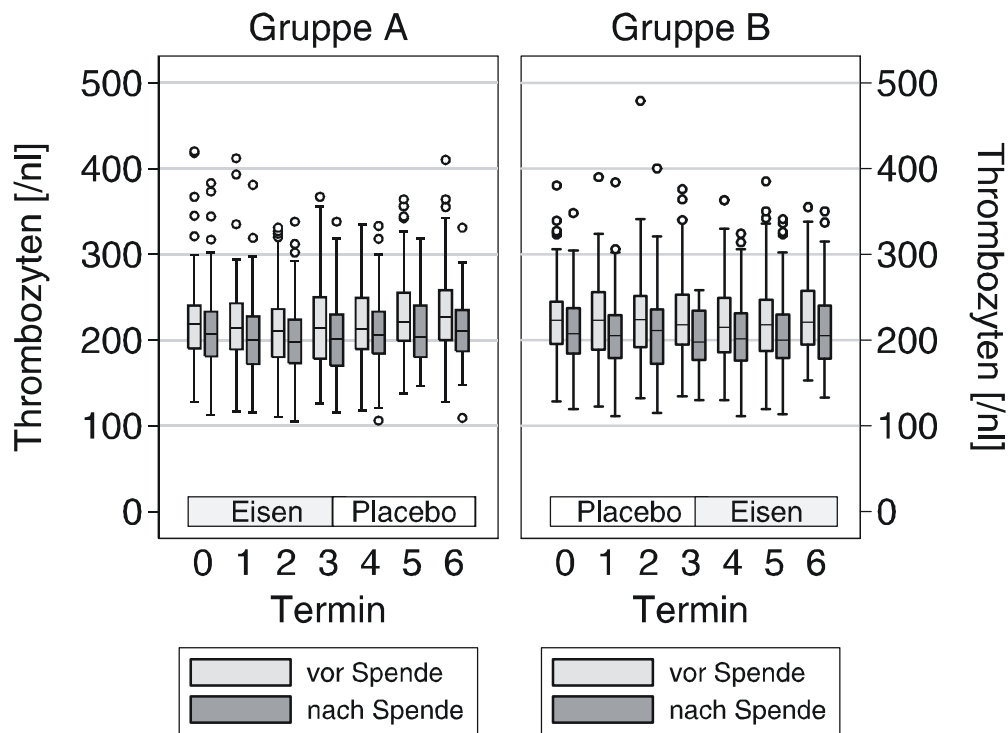


Abb. 12: Thrombozyten-Konzentration vor und nach der Spende in Abhängigkeit vom Untersuchungstermin in den Gruppen A und B

4.6 Kreislaufparameter

Der systolische Blutdruck lag nach der Spende im Mittel um 6,6 mmHg und der diastolische Blutdruck um 2,6 mmHg niedriger als vor der Spende. Eine systematische Veränderung im Verlauf der Studie lag nicht vor. Die Herzfrequenz änderte sich weder im Vergleich vor und nach der Spende noch im Verlauf der Studie (Tabelle 8).

Gruppe	Termin	Medi- kation	Systolischer Blutdruck [mmHg]		Diastolischer Blutdruck [mmHg]		Herzfrequenz [1/min]	
			vor	Nach	vor	nach	vor	nach
Gruppe A	0		130 ± 14	124 ± 14	82 ± 9	79 ± 8	75 ± 8	74 ± 8
	1	Eisen	130 ± 13	122 ± 14	82 ± 9	77 ± 8	75 ± 10	72 ± 7
	2	Eisen	131 ± 17	125 ± 13	81 ± 9	78 ± 9	73 ± 8	72 ± 6
	3	Eisen	129 ± 13	123 ± 13	80 ± 8	79 ± 8	73 ± 8	71 ± 7
	4	Placebo	130 ± 16	123 ± 12	81 ± 10	77 ± 8	73 ± 9	73 ± 7
	5	Placebo	132 ± 15	124 ± 11	80 ± 8	79 ± 7	70 ± 7	70 ± 7
	6	Placebo	131 ± 14	126 ± 13	82 ± 8	79 ± 7	72 ± 8	73 ± 7
Gruppe B	0		128 ± 14	121 ± 12	81 ± 8	77 ± 9	73 ± 9	73 ± 7
	1	Placebo	129 ± 12	124 ± 11	81 ± 8	79 ± 8	73 ± 9	72 ± 7
	2	Placebo	127 ± 12	122 ± 12	80 ± 8	78 ± 7	73 ± 10	73 ± 7
	3	Placebo	129 ± 14	124 ± 12	81 ± 9	77 ± 9	73 ± 9	72 ± 8
	4	Eisen	128 ± 13	122 ± 10	80 ± 7	78 ± 8	71 ± 8	72 ± 7
	5	Eisen	129 ± 12	123 ± 11	80 ± 8	79 ± 8	71 ± 7	71 ± 6
	6	Eisen	132 ± 12	124 ± 10	83 ± 8	78 ± 7	73 ± 8	73 ± 6

Tab. 8: Systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach Spende (angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung) in den beiden Studiengruppen)

4.7 Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Doppel-EK-Apherese

Die Doppel-EK-Spenden wurden überwiegend gut toleriert. In direktem zeitlichem Zusammenhang mit der Durchführung der Apheresen traten nur bei 37 der insgesamt 1251 Spenden unerwünschte Ereignisse auf. Dies entspricht einer Rate von 2,9%. Es handelte sich am häufigsten um Blutflussprobleme, welche typischerweise während des Rückgabezyklus des Verfahrens auftreten (1,5%), gefolgt von Zitratreaktionen (0,7%) und vasovagalen Reaktionen (0,6%) sowie einer hypertensiven Reaktion (0,1%) (Abb. 13). In keinem Fall kam es infolge unerwünschter Ereignisse zu einer Spenderückstellung oder einem Drop-out.

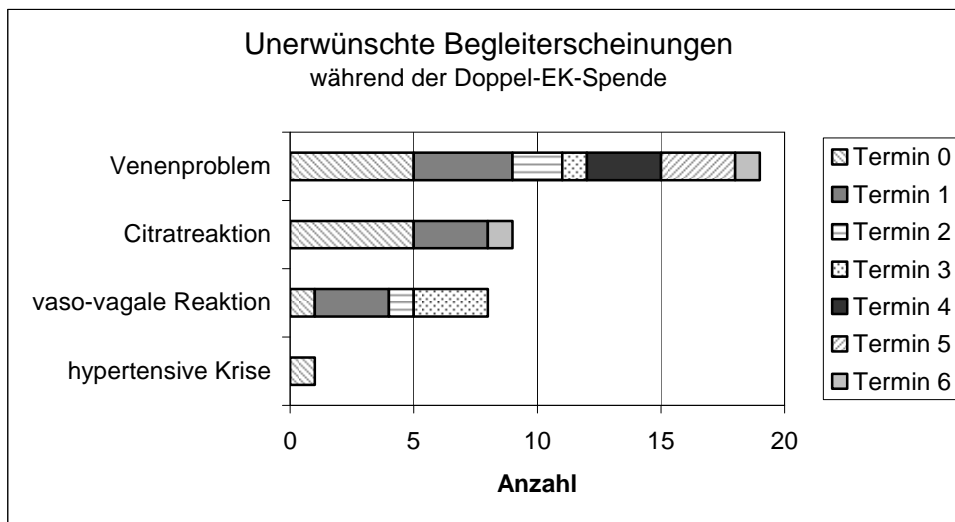


Abb. 13: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse während der Doppel-EK-Spende differenziert nach den Spendeterminen

4.8 Unerwünschte Begleiterscheinungen

Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 88 unerwünschte Begleiterscheinungen erfasst, die im Intervall zwischen den Untersuchungsterminen auftraten und nicht als unmittelbare Spende-Reaktion einzustufen waren. Die Mehrzahl der unerwünschten Begleiterscheinungen trat in beiden Gruppen zwischen dem ersten und zweiten Folgetermin auf (Abb. 14).

Die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Studienmedikation war in beiden Gruppen in der Eisen-Phase und der Placebo-Phase nicht signifikant unterschiedlich (8,7% vs. 5,2%, $p = 0,146$ Fishers exakter Test). Auch hinsichtlich des Auftretens nicht-gastrointestinaler unerwünschter Begleiterscheinungen gab es mit 11,7% in der Eisen- und mit 12,4% in der Placebo-Phase keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,560$; Fishers exakter Test) (Tabelle 9). Neben Müdigkeit und Leistungsschwäche in Folge des Hämoglobin-Abfalls nach Doppel-EK-Apherese, traten im einzelnen folgende unerwünschte Begleiterscheinungen auf (alphabetische Reihenfolge, Mehrfachnennungen sind möglich): Depression, Epistaxis, Exanthem, Infekt, Kopfschmerzen, Lumbago, Malaria, Myokarditis, Parästhesien, Pruritus, Schwindel, Thrombose, Tinnitus, Verletzung bzw. Unfall.

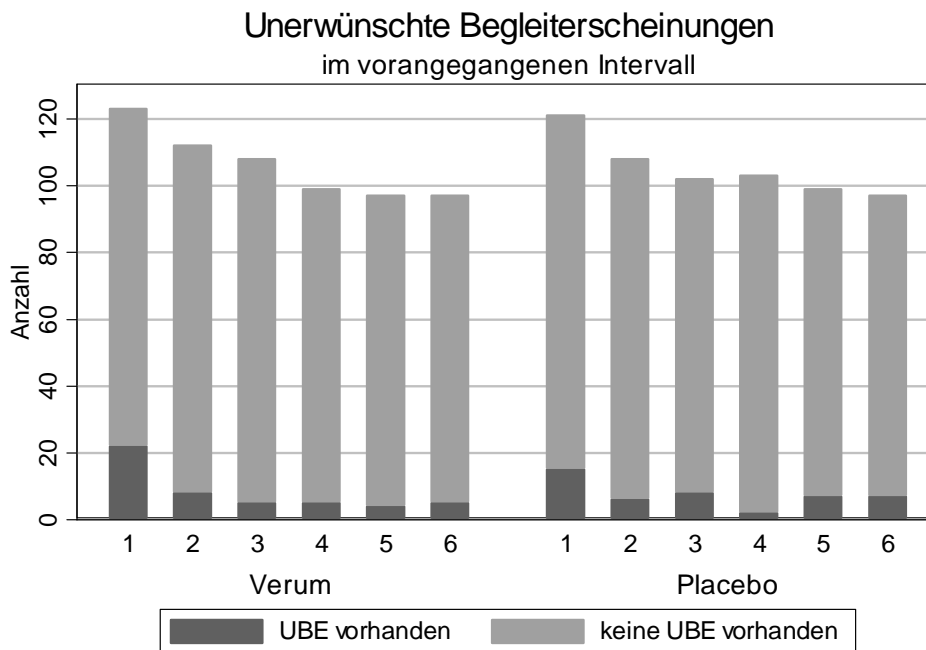


Abb.14: Anzahl an Probanden mit einer oder mehreren unerwünschten Begleiterscheinungen im Intervall zwischen den Untersuchungsterminen in Abhängigkeit von der Studienmedikation

UBE	Eisen-Phase % (n)	Placebo-Phase % (n)
Gastrointestinale Beschwerden	8,7 (20/230)	5,2 (12/233)
Müdigkeit / Leistungsschwäche	4,8 (11/230)	4,3 (10/233)
andere UBE	7,0 (16/230)	8,2 (19/233)

Tab. 9: Häufigkeit unerwünschter Begleiterscheinungen (UBE) in beiden Gruppen differenziert nach der Eisen- und der Placebo-Phase

4.9 Subjektive Verträglichkeit der Prüfmedikation

In Abb. 15 ist die subjektive Verträglichkeit der Studienmedikation dargestellt. Die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer beurteilte die Verträglichkeit der Studien-

medikation zu allen Untersuchungszeitpunkten als „gut“. Der Vergleich der Angaben der Placebo-Phasen mit denen der Verum-Phasen zeigte bei letzteren eine signifikant schlechtere Beurteilung der Verträglichkeit (98% unter Placebo vs. 94% unter Eisen; $p = 0,002$, Fishers exakter Test). Im Einzelnen wurde die Verträglichkeit der Medikation als zufrieden stellend von 4,6% der Probanden unter Verum-Einnahme und 1,3% unter Placebo-Einnahme bewertet. Die Einstufung der Verträglichkeit als „schlecht“ war unter Placebo mit 0,8% und unter Verum mit 0,9% der Probanden gleich häufig gegeben.

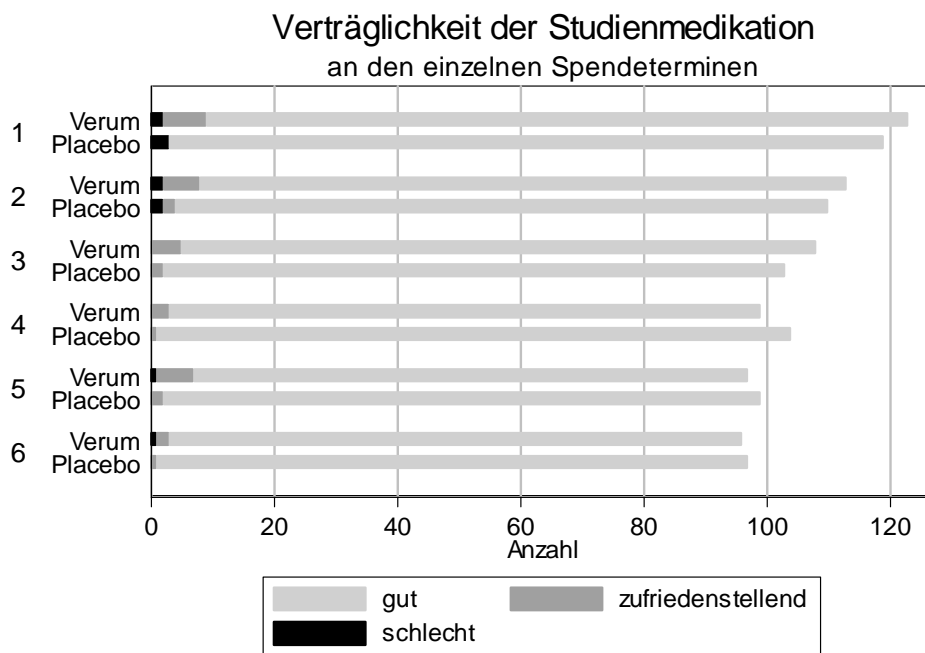


Abb. 15: subjektive Einschätzung der Verträglichkeit von Eisenmedikation und Placebo in Abhängigkeit vom Untersuchungstermin eins bis sechs

4.10 Compliance

Die Überprüfung der regelmäßigen Einnahme der Studienmedikation ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Einnahme. Bei 70% der Probanden während der Eisen-Phase und bei 67% der Probanden während der Placebo-Phase wurde die Compliance als gut eingestuft, da mehr als 90% der Kapseln verbraucht worden waren.

5. DISKUSSION

In Anbetracht eines steigenden Bedarfs an Blutprodukten bei gleichzeitig sinkender Spendebereitschaft in der Bevölkerung stellt sich die Frage, ob es möglich ist, die bestehenden Spender-Ressourcen optimaler auszunutzen. Mittels moderner Apherese-technologie ist es möglich, im Rahmen eines Spendeverfahrens gleichzeitig zwei Erythrozytenkonzentrate zu entnehmen. Das Verfahren ist sicher und seit vielen Jahren im Einsatz. Der wichtigste limitierende Faktor für die Doppel-EK-Apherese ist der im Vergleich zur einfachen Vollblutspende fast doppelt so hohe Eisenverlust. Dieser kann durch Nahrungseisen nicht innerhalb des bei einfacher Vollblutspende zulässigen Spendeintervalls von zwei Monaten ausgeglichen werden. Daher ist die maximal zulässige Anzahl an Doppel-EK-Spenden auf drei pro Jahr bei Männern bzw. zwei pro Jahr bei Frauen beschränkt (125). Eisensubstitution bei Blutspendern ist vor allem wegen eventueller Nebenwirkungen umstritten. Ihr potentieller Nutzen im Hinblick auf eine vielleicht mögliche Spendeintensivierung wurde bis dato nicht untersucht.

Ziel der hier vorliegenden prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie war es zu überprüfen, ob es unter Substitution des Eisenverlustes möglich ist, die Spendefrequenz zu verdoppeln und sechs Doppel-EK-Spenden pro Jahr durchzuführen. Hierzu wurde als primäre Zielgröße die Veränderung des Serumferritins als Maß für das Speichereisen erfasst. Unter Substitution mit täglich 100 mg Eisen blieb die mittlere Ferritin-Konzentration konstant bzw. stieg sogar an. Ohne Eisensubstitution kam es hingegen zu einem rapiden Abfall des Speichereisens.

5.1 Studiendesign – Verträglichkeit der Apherese, Dropout-Rate und Compliance

In der vorliegenden Studie erfolgte die Blutspende durch Apherese, da die Gewinnung von zwei Erythrozytenkonzentraten an einem Spendetermin bei Vollblutspenden mit einem inakzeptabel hohen Volumenverlust verbunden gewesen wäre. Die Rate an akuten Nebenwirkungen, die unter der Apherese auftraten war mit 2,9% (36 Apheresen) gering und belegt die gute Verträglichkeit der Doppel-EK-Apherese, die auch schon in anderen Studien beschrieben wurde (8, 63, 127, 130, 141, 142). Die meisten Nebenwirkungen waren milde und traten v. a. im Zusammenhang mit der Venenpunktion (1,5%) sowie in Form von Citratreaktionen (0,7%) auf. Beides sind typische Komplikationen von Apherese-Verfahren (117,

157). Mit 0,6% war der Anteil vaso-vagaler Reaktionen verhältnismäßig niedrig, was jedoch durch die Spenderauswahl zu erklären ist, da typische Risikofaktoren, wie Erstspende und niedriges Körpergewicht, ausgeschlossen waren. Insgesamt lag die Häufigkeit der akut mit der Spende assoziierten Nebenwirkungen in unserer Studie in einer vergleichbaren Größenordnung mit anderen Apherese-Verfahren (17, 50, 82, 103). Die hämodynamischen Parameter veränderten sich unter der Spende nur unwesentlich. Der systolische Blutdruck sank im Rahmen der Spende um 6,6 mmHg, der diastolische Blutdruck um 2,6 mmHg und die Herzfrequenz blieb konstant. Zusammenfassend kann daher von einer insgesamt guten Verträglichkeit der Doppel-EK-Spende in der vorliegenden Studie ausgegangen werden. Auch die Akzeptanz der Erythrozytapherese als Entnahmetechnik war gut. Obwohl die Erythrozytapherese im Vergleich zur Vollblutspende mit einer Verdreifachung der Entnahmezeit einhergeht und hierdurch bedingt zu einer Beeinträchtigung der Spenderzufriedenheit führen kann (143), war sie in der vorliegenden Studie in keinem Fall Begründung für ein Dropout.

Die Dropout-Rate unserer Studie war mit 25% (66 von 260 Probanden) verhältnismäßig gering. In vergleichbaren Studien, die ebenfalls als Placebo-kontrollierte Eisensubstitutionsstudien über einen Zeitraum von mehreren Spendeintervallen durchgeführt wurden, schieden zwischen 40% und 45% der Studienteilnehmer vorzeitig aus (14, 27, 121). In einer kontrollierten Studie von Simon et al. kam es im Verlauf von fünf geplanten Spendeterminen sogar zu einer Dropout-Rate von über 60% (136). Die hohe Completer-Rate in der hier vorliegenden Untersuchung könnte darauf zurückzuführen sein, dass nur Mehrfachspender eingeschlossen wurden, die in den der Studie vorausgegangenen 12 Monaten mindestens drei Vollblutspenden absolviert hatten. Dies lässt auf eine hohe vorbestehende Motivation zur regelmäßigen Spende im Untersuchungskollektiv der vorliegenden Studie schließen. Einen zusätzlichen Einfluss könnte die Vergabe von festen Spendeterminen gehabt haben. So konnte auch Brittenham et al. in einer Studie an 292 Dauerblutspenderinnen alleine durch die Einführung von regelmäßigen Terminvergaben eine Steigerung der jährlichen Anzahl an Vollblutspenden pro Probandin um 20% gegenüber einem Studienarm ohne Terminvergabe erreichen. Die Autoren erklärten dies mit den intensiveren zwischenmenschlichen Interaktionen durch die Terminvergabe, wodurch die Motivation der Spender gesteigert worden sei (23). Ferner könnte auch die in der vorliegenden Studie gezahlte Aufwandsentschädigung einen zusätzlichen Motivationsreiz dargestellt haben, da diese mit 30 € circa 50% über der am Institut üblichen Aufwandsentschädigung für eine Vollblutspende lag.

Die Mehrzahl der Studienabbrüche (61%) der hier vorliegenden Studie fand analog zu den Studien von Cable et al. und Radtke et al. bereits vor dem ersten bzw. zweiten Nachfolgetermin statt (27, 121). Dies deutet darauf hin, dass sie eher nicht in Zusammenhang mit der im Verlauf der Studie ansteigenden Spendeintensität zu sehen sind. Die Gründe für den Studienabbruch waren vielfältig. Zu den häufigsten Gründen für den Studienabbruch zählten Wegzug oder organisatorische Probleme bzw. mangelnde Compliance mit dem Studienprotokoll (18 von 260 Probanden, 7%). Bemerkenswert ist, dass gastrointestinale Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Studienmedikation nur in sieben Fällen (2,7%) zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie führten. Auch Müdigkeit und Schwächegefühl als mögliches Zeichen des stärkeren Abfalls der Hämoglobin-Konzentration durch die Doppel-EK-Spende waren nur bei 2% Grund für die vorzeitige Beendigung der Studie. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine frühere Studie an weiblichen Dauerspenderinnen, bei der 26 von 161 (16%) ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Probandinnen die Studie vorzeitig wegen Wegzug und mangelnder Compliance beendeten. Nur drei (2%), respektive fünf (3%) Probandinnen gaben Müdigkeit und Anämiesymptome bzw. Nebenwirkungen der Eisenmedikation als Ursache für den Abbruch der Studie an (136). Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die vergleichsweise niedrige Dropout-Rate der unserer Studie die Validität der vorliegenden Untersuchungsergebnisse unterstreicht.

Neben der Dropout-Rate ist auch die Compliance mit der Studienmedikation ein wichtiges Merkmal für die Bewertung der Studienergebnisse. Die Messung der Compliance einer Medikamenteneinnahme ist jedoch schwierig, da sie überwiegend auf indirekten Methoden wie Befragung und Zählen nicht verbrauchter Tabletten beruht und daher nicht sicher beurteilt werden kann, ob die Probanden die Prüfmedikation tatsächlich eingenommen haben. Die Akzeptanz und damit auch die Compliance einer prophylaktischen Eisensubstitution von gesunden Blutspendern wird in Ermangelung eines motivierenden Krankheitsdruckes häufig als gering eingeschätzt (139). Dies steht jedoch im Widerspruch zu den Ergebnissen neuerer Untersuchungen, die zeigen, dass bis zu 25% der Dauerblutspender aus Eigeninitiative und auf eigene Kosten irgendeine Form der Eisensupplementation einnehmen (13, 20). Zur Überprüfung der Einnahmезuverlässigkeit in der vorliegenden Studie wurden bei jedem Besuch die Probanden befragt und die eingenommenen Kapseln durch Zählen der zurückgebrachten Kapseln ermittelt. Bei 70 Prozent der Probanden wurde die Compliance als gut eingestuft, da mehr als 90% der Kapseln nicht zurückgebracht worden waren, und damit von einer Einnahme ausgegangen wurde. Es fand sich kein Unterschied in der Einnahmезuverlässigkeit

zwischen der Verum- und der Placebo-Einnahme. Unsere Ergebnisse stehen damit im Widerspruch zu einer Studie von Strandberg Pedersen in der von weiblichen Dauerblutspendern lediglich 26% die empfohlene Eisensubstitution regelmäßig, 44% unregelmäßig und 31% nie eingenommen hatten. Bei den männlichen Probanden dieser Studie hatten nur 10% das Eisen immer eingenommen, 40% nahmen es hin und wieder und 50% hatten es nie eingenommen (145).

Die gute Compliance der vorliegenden Studie bestätigt dem entgegen eher die Ergebnisse der Studien von Cable et al. und Gordeuk et al., bei denen die Compliance ebenfalls durch „pill-counting“ ermittelt wurde. In der Studie von Cable et al. nahmen die Teilnehmerinnen durchschnittlich 78% der Sollmedikation ein (27). Bei Gordeuk nahmen circa 40% der Probandinnen alle Kapseln ein, von den übrigen wurde durchschnittlich 80% der Studienmedikation eingenommen (62). In einer älteren Studie von Lieden et al., gaben 70% der Probanden an, die Eisenmedikation regelmäßig eingenommen zu haben (91).

Eine mögliche Ursache der hohen Compliance bei den von uns untersuchten Probanden könnte in der guten Verträglichkeit der Prüfmedikation liegen. So beurteilten 95% der Probanden unter Eisensubstitution die Verträglichkeit als „gut“. Trotz der guten Verträglichkeit war eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Probanden messbar, da unter Placebo die Verträglichkeit mit 98% signifikant häufiger als gut angegeben wurde. Dass die Verträglichkeit unter Verum-Behandlung insgesamt schlechter eingestuft wurde, ist im Wesentlichen auf die deutlich häufigere Angabe „zufriedenstellend“ (in 4,6% der Verum- im Vergleich zu 1,3% der Placebo-Phasen) zurückzuführen. Die Häufigkeiten einer schlechten Verträglichkeit (in 0,9% der Verum- im Vergleich zu 0,8% der Placebo-Behandlungsperioden) unterschieden sich hingegen nicht.

5.2 Unerwünschte Begleiterscheinungen

Da freies Eisen konzentrationsabhängig zu einer lokalen Irritation der Magenschleimhaut führen kann, stehen gastrointestinale Beschwerden an erster Stelle der potentiellen Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der oralen Eisengabe auftreten können. In mehreren prospektiv randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien wurde die Inzidenz milder gastrointestinaler Nebenwirkungen bei einer Tagesdosis von 100 mg mit circa 20% bis 25% ermittelt (57, 62, 94). Die Angaben zur Häufigkeit schwanken mit 0% bis 80% in der Literatur jedoch beträchtlich (1, 14, 41, 85).

In der vorliegenden Studie war die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen in den Eisenphasen mit nur 8,7% vergleichsweise gering und unterschied sich nicht signifikant zu den 5,2% in den Placebo-Phasen. Die Nebenwirkungen waren zudem überwiegend milde, was sich neben der oben bereits angeführten guten Einschätzung der Verträglichkeit auch in der Tatsache widerspiegelt, dass insgesamt nur sieben Probanden die Studie aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden vorzeitig beendeten, drei Probanden unter Eisen (1,3%) und vier Probanden unter Placebo (1,7%). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Heinrich, der in einer therapeutischen Studie bei einer Tagesdosis von 100 mg eines Eisen(II)-Präparates bei 4% bis 7% der Probanden leichte gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtete, genauso häufig wie unter Placebo. Nur bei 1% der Patienten, die das Präparat über einen längeren Zeitraum einnahmen, waren die Beschwerden so schwer, dass sie zum Aussetzen der Medikation führten (76). In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie verglichen Bush und Gohrbandt an 140 Blutspendern die Verträglichkeit zweier Eisen(II)-Sulfat-Präparate unterschiedlicher Galenik. Unter einer Dosierung von jeweils 100 mg Eisen pro Tag lag die Rate an gastrointestinalen Beschwerden bei 5% bzw. 12%, während unter Placebo nur 1% Nebenwirkungen auftraten (26). In zwei weiteren randomisierten Placebo-kontrollierten Studien traten unter einer täglichen Eisendosis von 75 mg (27) bzw. 39 mg (136) bei 8% bzw. 5% der Probandinnen Nebenwirkungen auf. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen beobachtete Devasthali in einer randomisierten Doppelblind-Studie mit 100 mg elementarem Eisen täglich entweder in Form von Eisen(II)-Sulfat oder als Carbonyl-Eisen in beiden Gruppen mit 80% bzw. 71% eine relativ hohe Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen (41). Brock et al. berichteten unter Eisendosen von nur 50 mg pro Tag als Eisen(II)-Sulfat bei 50% der 272 Probanden über mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen (24).

Eine Ursache der stark schwankenden Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen kann methodisch begründet sein. Das Führen eines Studientagebuchs durch die Probanden, systematische Befragung bei jedem Spendebesuch oder die Beschränkung der Dokumentation von Nebenwirkungen auf die Fälle, in denen sie den Studienabbruch begründen, führen per se zu unterschiedlichen Ergebnissen durch die differente Intensität der Erhebung. In der vorliegenden Studie wurden die Nebenwirkungen regelmäßig systematisch erfragt. Ein methodischer Hintergrund der eher niedrigen Nebenwirkungsrate scheint daher unwahrscheinlich.

Eine mögliche Erklärung einer geringen Nebenwirkungsrate könnte in der Galenik der verwendeten Präparate liegen. Das in der vorliegenden Studie verwendete Eisenpräparat enthält in einer magensaftlöslichen Gelatine kapsel Eisenglycinsulfat in Form von magensaft-

resistenten Pellets. Die Eisenfreisetzung erfolgt verzögert erst im Duodenum, wodurch eine lokale Reizung der Magenschleimhaut umgangen wird. Da die Freisetzung des ionisierten Eisens im Duodenum sehr rasch erfolgt, weist das Präparat dennoch eine ähnlich gute Bioverfügbarkeit auf wie Präparate mit schneller Eisenfreisetzung im Magen (76). Die gute Verträglichkeit des Präparates wurde auch in einer prospektiv randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von Bier-Ulrich et al. bestätigt. In einer Dosierung von 100 mg pro Tag über einen Zeitraum von 24 Wochen traten bei weiblichen Plasmaspenderinnen keinerlei Nebenwirkungen der Eisenmedikation auf (14).

Obwohl die Eisensubstitution über einen Zeitraum von sechs Monaten in der vorliegenden Studie nur mit einer geringen Rate an Nebenwirkungen, einer als gut bewerteten Verträglichkeit und einer guten Compliance einherging, ist anzunehmen, dass die regelmäßige Einnahme einer Eisensubstitution über einen noch längeren Zeitraum bei gesunden Personen nur sehr schwer zu bewirken sein wird. Andererseits ist die regelmäßige, selbstverordnete Einnahme von Vitaminen, Calcium und weiteren Spurenelementen heutzutage keine Seltenheit, so dass möglicherweise eine gut verträgliche Eiseneinnahme auch problemlos akzeptiert werden könnte. Unterstützend wirken könnte hierbei eine umfassende Aufklärung der Blutspender über die potentielle Gefahr der Eisendepletion bei regelmäßigen Spenden in kurzen Intervallen und die damit einhergehenden unerwünschten Begleiterscheinungen.

5.3 Spenderrückstellungen, Hämoglobinkonzentration und Verlauf der Ferritinkonzentration unter Intensivierung der Blutspende bei Eisensubstitution

Ziel der vorliegenden Studie war es zu prüfen, ob unter Eisensubstitution eine Intensivierung der Blutspende ohne Depletion der Eisenspeicher möglich ist. Hierzu wurde die Rate der Spenderrückstellungen als Zielparameter für die Praktikabilität der intensivierten Blutspende und der Ferritinverlauf als Zielparameter für die Beurteilung der Eisenspeicher herangezogen.

Spenderrückstellungen aufgrund eines zu niedrigen Hämoglobinwertes infolge der intensivierten Spendebelastung waren in der vorliegenden Studie unter Eisensubstitution signifikant seltener als unter Placebo. So konnten in dem überwiegend männlichen Studienkollektiv während der Placeboeinnahme je nach Untersuchungszeitpunkt zwischen 11,1% und 45,6% der Probanden nicht spenden, während unter Eisensubstitution lediglich zwischen 7,6% und 22,7% von der Spende zurückgestellt werden mussten. Spenderrückstellungen infolge der

Unterschreitung eines Hämoglobinwertes von 12,5 g/dl bzw. 13,0 g/dl werden bei Dauerblutspendern unter regelmäßiger Spendebelastung von drei bis vier Vollblutspenden pro Jahr mit einer Häufigkeit von 0,5% bis 5% angegeben (1, 37). Erwartungsgemäß war in der vorliegenden Studie die Spendetauglichkeit bei verdoppelter Spendeintensität ohne Eisensubstitution und unter Anwendung eines höheren Hämoglobingrenzwertes von 14 g/dl erheblich eingeschränkt. Unter Eisensubstitution war eine nur ungefähr halb so hohe Quote an Spenderrückstellungen zu beobachten wie ohne Substitution. Obwohl die Rate der Spenderrückstellungen unter Eisensubstitution höher ausfiel als in Studienkollektiven ohne Substitution mit Vollblutspenden im üblichen Intervall, ist es ein wesentlicher Befund, dass die überwiegende Mehrheit der Probanden spendetauglich blieb. Dies spiegelt sich auch im Hämoglobinverlauf wieder. Der Hämoglobinwert nahm wie erwartet unter Placebo kontinuierlich ab, blieb jedoch unter Eisensubstitution konstant. Auffällig ist jedoch, dass es in Gruppe B auch unter Eisensubstitution tendenziell zu einer Zunahme der Spenderrückstellungen kam. Daher bleibt die Frage offen, ob die hohe Quote der Spendetauglichkeit bei Eisensubstitution und intensivierter Doppel-EK-Spende dauerhaft aufrechterhalten werden kann.

Hauptzielgröße war das Speichereisen bzw. der mit dem Speichereisen korrelierende Ferritinspiegel. Vor der ersten Blutspende war die mittlere Ferritin-Konzentration mit 56,4 µg/l (Gruppe A) bzw. 48,7 µg/l (Gruppe B) in beiden Gruppen vergleichbar. Die Ausgangswerte entsprachen damit Angaben früherer Studien, die für männliche Dauerblutspender mittlere Ferritin-Werte von 47 µg/l ermittelten (47, 135, 139, 145).

In beiden Gruppen kam es erwartungsgemäß unter Placebo zu einem raschen Abfall der Ferritin-Konzentration. Gleichzeitig stieg der Anteil an Spendern mit einem Speichereisenmangel (Ferritin < 12 µg/l) deutlich an: Nach drei Doppel-EK-Spenden ohne Eisensubstitution erhöhte sich der Anteil an Spendern mit erschöpften Eisenspeichern in Gruppe A um das Achtfache von 4% auf 32% und in Gruppe B um das Vierfache von 9% auf 34%. Mehrere Studien haben gezeigt, dass regelmäßige Blutspenden in Abhängigkeit der Spendefrequenz zu einer Erschöpfung der Eisenspeicher bei 8% bis 54% der Spender führen können (1, 47, 107, 110, 121), da der Eisenverlust häufig nicht mehr aus der Nahrung kompensiert werden kann. Mit dem Spendeprotokoll der vorliegenden Studie war eine Verdoppelung des Eisenverlustes verbunden. Es ist daher bemerkenswert, dass das Risiko eines Eisenmangels in unserer Studie unter Placebo nicht wesentlich höher lag, als in den meisten der bisher publizierten Studien, obwohl diese mit maximal sechs Vollblutspenden pro Jahr nur ungefähr die Hälfte des

Eisenverlustes im Vergleich zu unserer Studie bedingten. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der unterschiedlichen Quote an Spenderrückstellungen, die mit maximal 45,6% in der vorliegenden Studie ohne Eisensubstitution um bis zu zehn mal höher lag als beispielsweise in der Studie von Radtke et al., in der ohne Eisensubstitution lediglich circa 4% Spenderrückstellungen beobachtet wurden (121). Möglicherweise ist somit der bei Doppel-EK-Spenden im Vergleich zu Vollblutspenden höhere Hämoglobingrenzwert von 14 g/dl ein hinreichender Schutz vor exzessiver Eisendepletion, so dass die Spendeabstände verkürzt und die Spendeintensität mit vertretbarem Risiko gesteigert werden könnten. Eine weitere Erklärung könnte in einer sich durch zunehmende Eisenverarmung verändernden Resorption von Nahrungseisen unter Placebo liegen. So ermittelte Cook in einer Studie unter experimentellen Bedingungen eine Steigerung der Eisenresorption auf bis zu 4,25 mg pro Tag und konnte damit zeigen, dass im latenten Eisenmangel eine Hochregulation der intestinalen Eisenresorption in gewissen Grenzen möglich ist (34).

Unter Eisensubstitution blieb die Ferritin-Konzentration in Gruppe A konstant, d. h. der durch die erhöhte Spendefrequenz bedingte Eisenverlust wurde komplett ersetzt. In Gruppe B, bei der erst in der zweiten Studienphase nach dem cross-over Eisen gegeben wurde, stieg die mittlere Ferritin-Konzentration an. Dies deutet darauf hin, dass hier der Eisenverlust durch eine besonders hohe Resorptionsrate sogar überkompensiert wurde. Die höhere Resorptionsrate in Gruppe B ist durch die stärkere Eisendepletion in der initialen Placebophase erklärbar, da die Eisenresorption bekanntermaßen eine inverse Korrelation zum vorhandenen Speichereisen aufweist (110, 139). So wurden in einer Studie von Magnusson et al. von einer definierten Testdosis von 3 mg Eisen(II)-Sulfat bei normalen Eisenspeichern 20% und im Stadium des Eisenmangels bis zu 80% resorbiert (101). Dies könnte auch eine Erklärung dafür sein, dass in der Gruppe B unter Eisensubstitution die Ferritin-Zunahme von Spendeterrin zu Spendeterrin signifikant geringer wurde.

In der vorliegenden Studie wurde die Eisen-Substitutionsdosis so gewählt, dass sie den Verlust durch die Doppel-EK-Spenden sicher ersetzen können sollte. Da es unter Eisensubstitution und Erhöhung der Spendeintensität nicht zu einem Abfall des Ferritins kam, kann zu mindestens für die spendetauglichen Spender von einer ausreichend hohen Dosis ausgegangen werden. Um den durch eine Doppel-EK-Spende induzierten Eisenverlust von 410 mg innerhalb von 60 Tagen zu kompensieren, ist unter Berücksichtigung des physiologischen Eisenverlustes, eine Eisenresorptionsrate von etwa 8 mg pro Tag erforderlich. Dieser Wert liegt deutlich unter den bereits zitierten, von Magnusson et al. beschriebenen Resorptionsraten von Dauerblutspendern unter Eisensubstitution (101). Es kann daher vermutet werden, dass

möglicherweise auch eine geringere Dosis ausgereicht hätte, um den Eisenverlust zu decken. In einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie von Radtke et al. reichte eine Tagesdosis von 20 mg aus, um den Eisenverlust durch regelmäßige Vollblutspenden in Abständen von zwei Monaten zu kompensieren (121). Rechnet man diese Dosis auf den höheren Verlust bei Doppel-EK-Spenden hoch, so wäre evtl. eine Tagesdosis von 40 mg bis 50 mg entsprechend einer Gesamtdosis von circa 2400 mg bis 3000 mg im Spendeintervall ausreichend.

Angesichts der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft und der gleichzeitig sinkenden Spendebereitschaft der Bevölkerung wäre eine individuelle Intensivierung der Blutspende über das in den aktuellen Richtlinien der Bundesärztekammer zulässige Maß erwägenswert. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefern Hinweise, die für eine diesbezügliche Diskussion und mögliche Modifikation der Richtlinien herangezogen werden könnten. Bei einer ausgesuchten Spenderpopulation lässt sich die Spendeintensität erheblich steigern, wenn eine Eisensubstitution von 100 mg pro Tag erfolgt. Obwohl die Rate der Spenderrückstellungen bei einem solchen Vorgehen gegenüber der Vollblutspende im üblichen Intervall erhöht zu sein scheint, konnten die Probanden unter Substitution von Eisen in der Regel spenden. An den Probanden unserer Studie konnte dabei gezeigt werden, dass ein solches Spenderegime nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Speicher-eisenmangels einhergeht. Studienabbrüche wegen Schwächegefühls als Folge der stärkeren Reduktion der Hämoglobin-Konzentrationen traten nur in 2% der Fälle auf. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtheit der Blutspenderpopulation ist jedoch fraglich, da aufgrund der hohen gesetzlichen Mindestanforderungen an Körpergewicht und Hämoglobinwert vor Spende nur circa 10% bis 20% der Blutspender für die Doppel-EK-Spende geeignet sind (102, 114).

Erstaunlich gering war die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen mit nur 8,7%, was sicher auf die besondere Galenik des verwendeten Eisenpräparates mit Freisetzung des Wirkstoffes erst im Duodenum zurückzuführen ist. Mit einer weiteren Reduktion der täglichen Eisendosis auf beispielsweise 50 mg pro Tag könnten dosisabhängige gastro-intestinale Nebenwirkungen möglicherweise noch weiter gesenkt werden. Gleichzeitig gibt die vorliegende Studie durch den Anstieg des Ferritins unter einer täglichen Substitution mit 100 mg Eisen Hinweise dafür, dass auch eine niedrigere Eisendosis im Spendeintervall ausreichend sein könnte, um den Eisenverlust der intensivierten Spende zu kompensieren. Es wäre daher zu empfehlen, sowohl im Hinblick auf die Praktikabilität des angewandten Spenderegimes als auch mit dem Ziel einer Dosisfindung, weitere Studien über einen

längeren Zeitraum und mit größeren Studienkollektiven durchzuführen. Zu fordern wäre dabei, dass wegen des nicht abschließend bewertbaren Risikos einer Eisenverarmung, eine über die Vorgaben der aktuellen Richtlinien hinausgehende Überwachung des Speichereisens durch regelmäßige Bestimmungen geeigneter Parameter, wie etwa der Ferritin-Konzentration, erfolgt.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Derzeit sind Erythrozytenkonzentrate (EKs) die im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzten Blutprodukte, wobei mit einem steigenden Bedarf gerechnet wird. Aufgrund der gleichzeitig sinkenden Spendebereitschaft und der demographischen Entwicklung prognostizieren Experten langfristig relevante Probleme in der Versorgung. Mit der Hilfe moderner Apherese-Technologie ist es möglich, von einem Blutspender gleichzeitig zwei EKs (Doppel-EK) in einem Spendevorgang zu gewinnen. Insbesondere angesichts der Vielzahl an Blutspendern, die lediglich ein bis zwei Mal im Jahr spenden, kann hierdurch das Spendeaufkommen gesteigert werden. Der wichtigste individuell limitierende Faktor wiederholter Doppel-EK-Spenden ist jedoch die Gefahr einer Eisendepletion und gegebenenfalls die Ausbildung einer Eisenmangelanämie. Inwiefern die gezielte präventive Eisensubstitution eine angemessene Maßnahme gegen die Eisendepletion bzw. zur Steigerung der Spendefähigkeit sein kann, ist unter anderem aufgrund potentieller Nebenwirkungen umstritten. Ziel der vorliegenden prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten, Doppelblind-Studie war es zu prüfen, ob unter Substitution mit Eisen die Spendefrequenz unter Wahrung der Spendersicherheit gesteigert werden kann.

Hierzu wurden 260 Blutspender über ein Jahr unter täglicher Substitution mit 100 mg Eisen bzw. Placebo in zweimonatigen Abständen einbestellt, um ein Doppel-EK zu spenden. Dies kommt einer Verdopplung der Spendefrequenz gleich. Als primäre Zielgröße wurde das Serumferritin als etabliertes Maß für das Speichereisen zu den Spendeterminen erfasst. Weitere Zielgröße war die Quote der Spenderückstellung infolge Unterschreitens des festgelegten Hämoglobingrenzwertes von 14 g/dl.

Unter Substitution mit täglich 100 mg Eisen blieb die mittlere Ferritin-Konzentration der Probanden konstant bzw. stieg sogar an. Ohne Eisensubstitution kam es hingegen zu einem rapiden Abfall des Speichereisens. Die Rate der Spenderückstellungen stieg unter Placebo auf bis zu 45,6% an. Unter Eisensubstitution war die Rate mit Werten zwischen 7,6% und 22,7% signifikant geringer. Die Doppel-EK-Apheresen wurden subjektiv gut vertragen. Die entnahmebedingten Nebenwirkungen lagen lediglich bei 3%. Die Rate der Studienabbrüche lag mit 25% unter der vergleichbarer Studien. Gastrointestinale Nebenwirkungen, die häufig als Einwand gegen eine prophylaktische Eisensubstitution angeführt werden, waren mit nur 8,7% vergleichsweise selten und unterschieden sich in ihrer Häufigkeit nicht signifikant zu den 5,2% in den Placebo-Phasen. Eine mögliche Erklärung der geringen Nebenwirkungsrate könnte in der speziellen Galenik des verwendeten Präparates liegen, die zu einer verzögerten

Freisetzung im Duodenum führt, wodurch eine lokale Reizung der Magenschleimhaut umgangen wird.

An einem ausgewählten Spenderkollektiv konnte somit gezeigt werden, dass unter Substitution mit 100 mg Eisen im Spendeintervall ein intensiviertes Spenderegime praktikabel und sicher ist, da es weder mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Speichereisenmangels noch mit einer unverträglich hohen Rate an Nebenwirkungen einhergeht. Weitere Studien über einen längeren Zeitraum und an größeren Studienkollektiven wären erforderlich, bevor ein derart intensiviertes Spenderegime allgemein empfohlen werden kann.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alvarez-Ossorio L, Kirchner H, Klüter H, Schlenke P. Low ferritin levels indicate the need for iron supplementation: strategy to minimize iron-depletion in regular blood donors. *Transfusion Med* 2000;10:107-112
2. Alvarez-Ossorio L, Schlenke P. Correspondence to „Low ferritin levels indicate the need for iron supplementation: Strategy to minimize iron-depletion in regular blood donors“. *Transfusion Med* 2001;11:59-60
3. Anderson AC. Iron poisoning in children. *Curr Opin Pediatr* 1994;6:289-294
4. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals* 2007;20:665-674
5. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:129-135
6. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341(26):1986-1995
7. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Stampfer MJ. Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2001;103:52-57
8. Axelrod FB, Catton P, Beeler SA. A comparison of post donation reaction in 2 unit automated red cell apheresis collection using the Haemonetics MCS+ with 1 unit manual whole blood collection in autologous donors. *Transfusion* 1995;35 Suppl:65S
9. Badami KG, Taylor K. Iron status and risk-profiling for deficiency in New Zealand blood donors. *N Z Med J* 2008;121:50-60
10. Baynes RD. Assessment of iron status. *Clin Biochem* 1996;29:209-215

11. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131:568S-580S
12. Becker HJ, Seidl S: Ein Blutspender mit aussergewöhnlicher Spendeleistung. *Bibl Haematol* 1971;37:450-455
13. Bianco C, Brittenham G, Gilcher RO, Gordeuk VR, Kushner JP, Sayers M, Chambers L, Counts RB, Aylesworth C, Nemo G, Alving B. Maintaining iron balance in women blood donors of childbearing age: summary of a workshop. *Transfusion* 2002;42:798-805
14. Bier-Ulrich AM, Haubelt H, Anders C, Nagel D, Schneider S, Siegler KE, Seiler D, Hellstern P. The impact of intensive serial plasmapheresis and iron supplementation on iron metabolism and Hb concentration in menstruating women: A prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Transfusion* 2003;43:405-410
15. Birgegard G, Högman C, Killander A, Wide L. Serum ferritin levels in male blood donors. *Vox Sang* 1978;34:65-70
16. Birgegard G, Högman C, Johansson A, Killander A, Simonsson B, Wide L. Serum ferritin in the regulation of iron therapy in blood donors. *Vox Sang* 1980;38:29-35
17. Bonomo P, Garozzo G, Bennardello F. The selection of donors in multicomponent collection management. *Transfus Apher Sci* 2004;30:55-59
18. Borch-Johnsen B, Halvorsen R, Stenberg V, Flesland O, Mowinckel P. The effect of daily low-dose iron supplements in female blood donors with depleted iron stores: comparison with female non-donors. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:789-791
19. Boulton F. Managing donors and iron deficiency. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl 2:22-24
20. Boulton. Evidence-based criteria for the care and selection of blood donors, with some comments on the relationship to blood supply, and emphasis on the management of donation-induced iron depletion. *Transfus Med*. 2008;18:13-27

21. Brise H, Hallberg L. Iron absorption studies II. Absorbability of different iron compounds. *Acta Med Scand* 1962;171 Suppl 376:23-37
22. Brise H. Iron absorption studies II. Influence of meals on iron absorption in oral iron therapy. *Acta Med Scand* 1962;171 Suppl 376:39-45
23. Brittenham GM, Gordeuk VR, Bravo JR, Hirschler NV, Piliavin JA, Goormastic M, Keating LJ. Carbonyl iron supplementation for female blood donors. *Blood* 1996; 80 (Suppl 1 Pt 2):89b
24. Brock C, Curry H, Hama C, Kniper M, Taylor L. Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulphate tablets. *Clin Ther* 1985; 7:568-573
25. Bucher U, Baumann E, Keller T: Eisensubstitution bei Blutspendern. II. Praktische Erfahrungen mit der Eisensubstitution. *Schweiz Med Wochenschr* 1973;103:1634-1640
26. Busch H, Gohrbandt G. Zur Prophylaxe von Eisenmangelzuständen bei Blutspendern. Verträglichkeitsstudie mit dem neuen Eisenpräparat Eryfer. *Munch Med Wochenschr* 1972;114:1543-1546
27. Cable RG, Morse EE, Kelton J, Kakaiya R, Kiraly T. Iron supplementation in female blood donors deferred by copper sulfate screening. *Transfusion* 1988;28:422-426
28. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:122-128
29. Coleman DH, Stevens Jr AR, Dodge HT, Finch CA. Rate of blood regeneration after blood loss. *Arch Intern Med* 1953;92:341-349
30. Conrad ME, Crosby WH, Jacobs A, Kaltwasser JP, Nusbacher J. The Hippocratic principle of 'primum nil nocere' demands that the metabolic state of a donor should be

- normalized prior to a subsequent donation of blood or plasma. How much blood, relative to his body weight, can a donor give over a certain period, without a continuous deviation of iron metabolism in the direction of iron deficiency? *Vox Sang* 1981;41:336-343
31. Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption and transport—an update. *Am J Hematol* 2000;64:287-298
 32. Cook, JD, Finch CA, Smith NJ. Evaluation of the iron status of a population. *Blood* 1976;48:449-455
 33. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Int Med* 1989;226:349-355
 34. Cook JD. Adaptation in iron metabolism. *Am J Clin Nutr* 1990;51:301-308
 35. Cook JD, Carriaga M, Kahn SG, Schalch W, Skikne BS. Gastric delivery system for iron supplementation. *Lancet* 1990;335:1136-1139
 36. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359-3364
 37. Custer B, Johnson ES, Sullivan SD et al. Quantifying losses to the donated blood supply due to donor deferral and miscollection. *Transfusion* 2004;44:1417-1426
 38. Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status. Meta-Analyses of prospective studies. *Circulation* 1999;99:852-854
 39. De Benoist B. Iron-deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. *J Nutr* 2001;131:564S
 40. Debnam ES, Srai SKS. Intestinal iron absorption: cellular mechanism and regulation. *News Physiol Sci* 1997;12:184-189

41. Devasthali SD, Gordeuk VR, Brittenham GM, Bravo JR, Hughes MA, Keating LJ. Bioavailability of carbonyl iron: A randomized, double-blind study. *Eur J Haematol* 1991;46:272-278
42. Domke A, Großklaus R, Niemann B et al. (Hrsg.). Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte (Teil II). Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin. *BfR-Wissenschaft* 2004:153-199
43. Donovan A, Roy CN, Andrews NC. The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 2006;21:115-123
44. Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol* 2007;17:93-100
45. Eder AF, Hilyer CD, Dy BA, Notari EP, Benjamin RJ. Adverse reactions to allogeneic whole blood donation by 16- and 17-year-olds. *JAMA* 2008;299:2279-2286
46. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002;51:2348-2354
47. Finch CA, Cook JD, Labbe RF, Culala M. Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serum ferritin. *Blood* 1977;50:441-447
48. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982;306:1520-1528
49. Fleming RE. Advances in understanding the molecular basis for the regulation of dietary iron absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:201-206
50. Franchini M, Gandini G, Gandini AR et al. Frequency of adverse events during blood and apheresis donations: a single-center study. *Infus Ther Transfus Med* 2002;29:200-205

51. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G631-G635
52. Frykman E, Bystrom M, Jansson U, Edberg A, Hansen T. Side effects of iron supplements in blood donors: superior tolerance of heme iron *J Lab Clin Med* 1994;123:561-564
53. Gallati S, Reichen J. Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels und Genetik der Hämochromatose. *Schweiz Med Forum* 2002;41:966-970
54. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 22nd ed. The McGraw-Hill Companies, United States of America 2005;477-479
55. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006;1763:690-699
56. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:394-400
57. Ganzoni AM, Töndury G, Rhyner K. Orale Eisenmedikation. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99: 1175-1178
58. Garry PJ, Vanderjagt DJ, Wayne SJ, Koehler KH, Rhyne RL, Simon TL. A prospective study of blood donations in healthy elderly persons. *Transfusion* 1991;31:686-692
59. Garry PJ, Koehler KM, Simon TL. Iron stores and iron absorption: effects of repeated blood donations. *Am J Clin Nutr* 1995;62:611-620
60. Gavin MW, McCarthy DM, Garry PJ. Evidence that iron stores regulate iron absorption – a setpoint theory. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1376-1380
61. Gordeuk VR, Brittenham GM, Hughes MA, Keating LJ. Carbonyl iron for short-term supplementation in female blood donors. *Transfusion* 1987;27:80-85

62. Gordeuk VR, Brittenham GM, Bravo J, Hughes MA, Keating LJ. Prevention of iron deficiency with carbonyl iron in female blood donors. *Transfusion* 1990;30:239-245
63. Gorlin J, Stefan M, Buckley M et al. Evaluation of adverse events of donating two unit-red blood cells on a new automated component collection system. *Transfusion* 2003;43 Suppl:75A-76A
64. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131:649S-668S
65. Greinacher A, Fendrich K, Alpen U, Hoffmann W. Impact of demographic changes on the blood supply: Mecklenburg-West Pomerania as a model region for Europe. *Transfusion* 2007;47:395-401
66. Haas JD, Brownlie T IV. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;131:676S-690S
67. Hallberg L, Hulthén L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1147-1160
68. Hallberg L. Perspective on nutritional iron deficiency. *Annu Rev Nutr* 2001;21:1-21
69. Hallberg L, Hulthén L. Perspectives on Iron Absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29 (3):562-573
70. Harju E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:69-89
71. Haskins D, Stevens AR, Finch S, Finch C. Iron metabolism. Iron stores in man as measured by phlebotomy. *J Clin Invest* 1952;31:543-547
72. Hayedah JS, Mahdi A, Taher YM. A study of the prevalence of iron deficiency and its related factors in blood donors of Yazd, Iran 2003. *Transfusion Today* 2005;63: 23-25

73. Heath A-LM, Fairweather-Tait SJ. Health Implications of Iron Overload: The Role of Diet and Genotype. *Nutr Rev* 2003;61:45-62
74. Heaton A, Holme S. Blood donations and red cell volume (RCV) regeneration in donors of different weights. *Vox Sang* 1994;67 (Suppl 2):3
75. Heinrich HC, Oppitz KH, Busch H: Eisenmangel und Eisenprophylaxe bei Blutspendern. *Klin Wochenschr* 1973;51:101-107
76. Heinrich HC. Bioverfügbarkeit und therapeutischer Wert oraler Eisen(II)- und Eisen(III)-Präparate. *Dtsch Apoth Ztg* 1986;126:681-690
77. Henseler O, Heiden M, Haschberger B, Hesse J, Seitz R. Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für das Jahr 2007. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2009;52:715-731
78. Henseler O. Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG). Gewinnung, Herstellung, Import und Export, sowie Verbrauch des Jahres 2008. (Accessed October 26, 2009 at http://www.pei.de/nn_156172/DE/infos/21tfg/08-berichte/berichte-21-node.html?_nn=true#doc156176bodyText1)
79. Högler W, Mayer W, Messmer C, Eibl G, Innerhofer P, Schönitzer D, Nussbaumer W. Prolonged iron depletion after allogeneic 2-unit RBC apheresis. *Transfusion* 2001;41:602-605
80. Hurrell RF. Bioavailability of iron. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 (Suppl 1): S4-S8
81. Hurrell R, Bothwell T, Cook JD et al. The usefulness of elemental iron for cereal flour fortification: a sustain task force report. *Nutr Rev* 2002;60:391-406
82. Illert W, Sängler W, Jahn-Jochem H, Weinauer F. Single-donor red cell double-apheresis (SDR/MCS+). Production – Quality – Stability. *Transfus Med Hemother* 2003;30 (Suppl 1):9

83. Jaime JC, Cazarez R, Mares MA, Marfil LJ, Harrison CR. Iron stores in remunerated blood donors as evaluated by plasma ferritin levels. *Transfusion* 1988;28:62-65
84. Kaltwasser JP, Werner E. Diagnosis and clinical evaluation of iron overload. *Baillière's Clin Haematol* 1989;2:363-389
85. Kaltwasser JP, Eisenstoffwechsel In: Mueller-Eckhardt Ch, Kiefel V, Hrsg. *Transfusionsmedizin*. 3. Auflage. Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag, 2004:119-131
86. Klein HG, Anstee DJ: Blood donors and the withdrawal of blood. In: Mollison's *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 11th ed. Oxford UK: Blackwell Publishing, 2005:1-18
87. Knekt P, Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A, Heliövaara M, Hakulinen T. Body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer* 1994;56:379-382
88. Kosch M, Schaefer RM, Bahner U. Substitution mit Mineralstoffen und Spurenelementen. Eisen, Zink und Selen. *Internist (Berl)* 2002;43:1299-1307
89. Landucci G, Frontespezi S: Treatment of iron deficiency conditions in blood donors: controlled study of iron sulphate versus iron protein succinylate. *J Int Med Res* 1987;15:379-382
90. Ledue TB, Craig WY, Ritchie RF, Haddow JE: Influence of blood donation and iron supplementation on indicators of iron status. *Clin Chem* 1994;40:1345-1346
91. Lieden G. Iron state in regular blood donors. *Scand J Haemat* 1973;11:342-349
92. Lieden G. Iron supplement to blood donors. I. Trials with intermittent iron supply. *Acta Med Scand* 1975;197:31-36

93. Lieden G, Höglund, S, Ehn L. Iron supplement to blood donors. II. Effect of continuous iron supply. *Acta Med Scand* 1975;197:37-41
94. Liguori L. Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1000 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31:103-123
95. Linkesch W. Physiologie und Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels. *Wien Med Wochenschr* 1984;3/4:59-63
96. Lizardo B, Christensen B, Geusendam G. Review of donor data 1981-2006 in view of the changing population age structure. What are the implications for the future? *Transfus Med Hemother* 2008;35(suppl 1):45
97. Logroscino G, Chen H, Wing A, Ascherio A. Blood Donations, Iron Stores, and Risk of Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2006;21:835-838
98. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G981-G986
99. Mackintosh W, Jacobs P. Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. *Am J Hematol* 1988;27:17-19
100. Magnusson B, Sölvell L, Arvidsson B, Siösteen C. Iron absorption during iron supplementation in blood donors. *Scand J Haematol* 1975;14:337-346
101. Magnusson B, Björn-Rasmussen E, Hallberg L, Rossander L. Iron Absorption in relation to iron status. *Scand J Haematol* 1981;27:201-208
102. Matthes GA. Options and cost effectiveness of multicomponent blood collection. *Transfus Apher Sci* 2002;27:115-121

103. McLeod BC, Price TH, Owen H, Ciavarella D, Sniecinski I, Randels MJ, Smith JW. Frequency of immediate adverse effects associated with apheresis donation. *Transfusion* 1998;38:938-943
104. Merk K, Mattsson B, Mattsson A, Holm G, Gullbring B, Bjorkholm M. The incidence of cancer among blood donors. *Int J Epidemiol* 1990;19:505-509
105. Meyer D, Bolgiano DC, Sayers M, Price T, Benson D, Slichter SJ. Red cell collection by apheresis technology. *Transfusion* 1993;33:819-824
106. Meyers DG, Jensen KC, Menitove JE. A historical cohort study of the effect of lowering body iron through blood donation on incident cardiac events. *Transfusion* 2002;42:1135-1139
107. Milman N, Sondergaard M. Iron stores in male blood donors evaluated by serum ferritin. *Transfusion* 1984;24:464-468
108. Milman N, Sondergaard M, Sorensen CM. Iron stores in female blood donors evaluated by serum ferritin. *Blut* 1985;51:337-345
109. Milman N. Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. *Int J Hematol* 1996;63:103-135
110. Monsen ER, Critchlow CW, Finch CA, Donohue DM. Iron balance in superdonors. *Transfusion* 1983;23:221-225
111. Morgan EH, Oates PS. Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:384-399
112. Newman B. Iron depletion by whole-blood donation harms menstruating females: the current whole-blood-collection paradigm needs to be changed. *Transfusion* 2006;46:1667-1681

113. Nielsen P, Dietzfelbinger H, Kaltwasser JP. Eisenstatus und Eisenbedarf bei Blutspendern. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995;22 (suppl 1):145-149
114. Norris A, Robertson J. Apheresis Red Cells: Double or quits? Apheresis & Blood Collection SIG, Birmingham, 2007 (Accessed November 24, 2009 at <http://www.bbts.org.uk/PDFs/events/Abstract%2013%20Alan%20Norris%20-%20red%20cells%20SIG07.pdf>)
115. Olsson KS. Iron stores in normal men and male blood donors as measured by desferrioxamine and quantitative phlebotomy. *Acta Med Scand* 1972;192:401-407
116. Ortega N, Castillo R, Blanco C, Alvarez M, Carrillo T. Oral iron cutaneous adverse reaction and successful desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:43-45
117. Popovsky MA. Complications of blood donation: manual and automated collection procedures. *Transfus Med Hemother* 2004;31:49-53
118. Popovsky MA. Multicomponent apheresis blood collection in the United States: Current status and future directions. *Transfus Apher Sci* 2005;32:299-304
119. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89: 1052-1057
120. Punnonen K, Rajamäki A. Evaluation of iron status of Finnish blood donors using serum transferrin receptor. *Transfus Med* 1999;9:131-134
121. Radtke H, Tegmeier J, Röcker L, Salama A, Kiesewetter H. Daily doses of 20 mg of elemental iron compensate for iron loss in regular blood donors: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Transfusion* 2004;44:1427-1432
122. Radtke H, Mayer B, Röcker L, Salama A, Kiesewetter H. Iron supplementation and two-unit red cell apheresis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Transfusion* 2004;44:1463-1467

123. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Gesamtnovelle 2005. Deutscher Ärzteverlag, Köln
124. Riley W, Schwei M, McCullough J. The United States' potential blood donor pool: the prevalence of donor-exclusion factors on the pool of potential donors. *Transfusion* 2007;47:1180-1188
125. Ritter S, Willand L, Reinhard B, Offergeld R, Hamouda O. Blutspenderpopulationen in Deutschland: Demographie und Spendeaktivität. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2008;51:915-925
126. Salonen JT, Tuomainen TP, Salonen R, Lakka TA, Nyyssönen K. Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1998;148:445-451
127. Schmidt AL, Randels J, Wieland M, Strauss RG. Collection of two unit autologous or allogeneic red blood cells by apheresis using Haemonetics MCS+. *J Clin Apheresis* 1997;12:41
128. Schümann K. Safety Aspects of Iron in Food. *Ann Nutr Metab* 2001;45:91-101
129. Schümann K, Ertle T, Szegner B, Elsnhans B, Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J Trace Elem Med Biol* 2007;21:147-168
130. Scott E, Gilcher RO, Bemiller LS, Beeler SA, McFarland J, Axelrod FB. Apheresis collection of 2 units of allogeneic red cells: Intra- and post-donation events. *Transfusion* 1997;37 Suppl:67S
131. Seewann HL. Eisenstoffwechsel. *Wien Med Wochenschr.* 1984;134:58

132. Sempos CT. Do body iron stores increase the risk of developing coronary heart disease? *Am J Clin Nutr* 2002;76:501-503
133. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS et al. Identification of an Intestinal Heme Transporter. *Cell* 2005;122:789-801
134. Sherman LA, Lippmann MB, Ahmed P, Buchholz DH. Effect on cardiovascular function and iron metabolism of the acute removal of 2 units of red cells. *Transfusion* 1994;34:573-577
135. Simon TL, Garry PJ, Hooper EM. Iron stores in blood donors. *JAMA* 1981;245:2038-2043
136. Simon TL, Hunt WC, Garry PJ. Iron supplementation for menstruating female blood donors. *Transfusion* 1984;24:469-472
137. Simon TL. Iron, iron everywhere but not enough to donate. *Transfusion* 2002;42:664-665
138. Sipe JC, Lee P, Beutler E. Brain iron metabolism and neurodegenerative disorders. *Dev Neurosci* 2002;24:188-196
139. Skikne B, Lynch S, Borek D, Cook J. Iron and blood donation. *Clin Haematol* 1984;13:271-287
140. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870-1876
141. Smith KJ, McDonough W, Belisle, D. RBC storage characteristics and donor tolerance of automated double unit RBC collection. *Transfusion* 1993;33 Suppl,71S
142. Smith KJ, James DS, Hunt WC, McDonough W, Quintana R. A randomized, double-blind comparison of donor tolerance of 400 mL, 200 mL, and sham red cell donation. *Transfusion* 1996;36:674-680

143. Snyder E, Elfath MD, Taylor H et al. Collection of two units of leukoreduced RBCs from a single donation with a portable multiple-component collection system. *Transfusion* 2003;43:1695-1705

144. Statistisches Bundesamt Deutschland: 11. Koordinierte Bevölkerungsvoraberechnung – Annahmen und Ergebnisse. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2006. (Accessed July 26, 2009 at <http://www.destatis.de>)

145. Strandberg Pedersen N, Morling N. Iron stores in blood donors evaluated by serum ferritin. *Scand J Haematol* 1978;20:70-76

146. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981;1 (8233):1293-1294

147. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998;92:2934-2939

148. Thomas C, Thomas L. Eisenstoffwechsel. In: Thomas L, Hrsg. *Labor und Diagnose*. 6. Auflage. Frankfurt/Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft, 2005:379-411

149. Thomas L, Thomas C, Heimpel H. Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. *Dtsch Arztebl* 2005;9:488-493

150. Tobias KI, Camp FR Jr, Linville A, Dedich SN, Parrish J, White WD: A laboratory report on iron supplementation in blood donors. I. *Am J Forensic Med Pathol* 1981;2:225-230

151. Trinder D, Fox C, Vautier G, Olynyk JK. Molecular pathogenesis of iron overload. *Gut* 2002;51:290-295

152. Tuomainen TP, Salonen R, Nyssönen K, Salonen JT. Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland. *BMJ* 1997;214:793-794
153. Van den Bosch G, Van den Bossche J, Wagner C, De Schouwer P, Van De Vyvere M, Neels H. Determination of iron metabolism-related reference values in a healthy adult population. *Clin Chem* 2001;47:1465-1467
154. Weiss G. Eisen, Infektion und Anämie – eine klassische Triade. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:357-367
155. Wessling-Resnick. Iron Imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G1-G6
156. Wiltbank TB, Giordano GF. The safety profile of automated collections: an analysis of more than 1 million collections. *Transfusion* 2007;47:1002-1005
157. Winters JL. Complications of donor apheresis. *J Clin Apheresis* 2006;21:132-141
158. Wollenberg P. Eisen - Pharmakotherapie des Eisenmangels. In: Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Hrsg. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Auflage. München, Deutschland: Urban & Fischer Verlag, 2005:737-747
159. Wolozin B, Golts N. Iron and Parkinson's disease. *Neuroscientist* 2002;8:22-32
160. World Health Organization: Arterial Hypertension. Report of a WHO Expert Committee. No. 628, World Health Organization Technical Report Series, Geneva, Switzerland, 1978
161. World Health Organization: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, A guide for programme managers, Geneva, World Health Organization, 2001 (Accessed March 10, 2009 at

http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/en/ida_assessment_prevention_control.pdf)

162. Yang Z, Dewey KG, Lönnerdal B et al. Comparison of plasma ferritin concentration with the ratio of plasma transferrin receptor to ferritin in estimating body iron stores: results of 4 intervention trials. *Clin Nutr* 2008;87:1892-1898
163. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511-520
164. Zou S, Musavi F, Notari EP IV, Fang CT. Changing age distribution of the blood donor population in the United States. *Transfusion* 2008;48:251-257

8. DANKSAGUNG

Dank allen, die mich dabei unterstützt haben, diese Arbeit zu einem guten Ende zu bringen.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. H. Kiesewetter, der mir durch die Überlassung des Themas ermöglicht hat, diese Dissertation anzufertigen.

Für die ausgezeichnete und stete Betreuung über viele Jahre hinweg gilt mein ganz besonderer Dank Herrn PD Dr. H. Radtke.

Mein Dank gilt ferner allen Mitarbeitern des Institutes für Transfusionsmedizin, insbesondere aber Frau I. Wunderlich und P. Streblow, ohne deren tatkräftige Unterstützung bei der praktischen Durchführung diese klinische Studie nicht möglich gewesen wäre.

Der größte Dank gilt meiner Familie, die mich häufig missen musste und mich trotzdem immer darin unterstützt hat, diese Arbeit zu beenden.

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

ERKLÄRUNG

„Ich, Beate Mayer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Optimierung der Blutentnahmefrequenz bei Blutspendern durch Eisensubstitution“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum: 28.12.2009

Unterschrift: