

6. Kompensation des Eisenverlustes nach Vollblutspende: Offene Studie zur zeitlich begrenzten Eisen-Substitution

6.1. Spezielle Fragestellung

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie (siehe Kap. 5) konnten wir nachweisen, dass eine tägliche Dosis von 20 mg elementarem Eisen in Kombination mit 400 mg Ascorbinsäure über acht Wochen bei männlichen Dauerspendern ausreicht, um den Eisen-Verlust durch eine Vollblutspende zu kompensieren. Bei einer Substitution von 20 mg Eisen über zwölf Wochen bei weiblichen Dauerspendern fand sich sogar ein Zunahme des Speichereisens. Die Frage nach der minimal notwendigen Dosis zur Kompensation des Eisenverlustes nach Vollblutspende ist noch immer offen.

In der vorliegenden offenen Studie wurden männliche und weibliche Dauerspender nur über 30 Tage mit 20 mg elementarem Eisen in Kombination mit 400 mg Ascorbinsäure substituiert.

6.2. Materialien and Methoden

Insgesamt wurden 165 Dauerblutspender (83 Männer und 82 Frauen) in die Studie eingeschlossen. Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin lag vor. Alle Spender befanden sich nach ärztlicher Beurteilung in einem gesundheitlichen Zustand, der eine Blutspende ohne Bedenken zuließ, und erfüllten die Spendetauglichkeitskriterien gemäß der Richtlinien.¹⁰⁹ Von jedem Teilnehmer wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Beim initialen Besuch wurde eine Vollblutspende entnommen. Jeder Studienteilnehmer erhielt 30 Kapseln der Studienmedikation, von denen eine täglich eingenommen werden sollte. Jede Kapsel enthielt 20 mg elementares Eisen als Eisen(II)-Gluconat, 1,5 mg Pyridoxal-Phosphat, 2,25 µg Cyanocobalamin, 400 mg Ascorbinsäure, 200 µg Folsäure und 75 µg Biotin (Phyt-Immun GmbH, Homburg, Deutschland). Dieses Präparat entspricht den Kriterien eines diätetischen Lebensmittels (Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke) gemäß der Zwölften Verordnung zur Änderung der Diätverordnung vom 31.03.2003 und ist somit nicht apothekenpflichtig.

Die Konzentration von Ferritin und löslichem Transferrin-Rezeptor wurde vor der ersten Spende und bei einer Nachfolgeuntersuchung nach zwei Monaten (Männer) bzw. drei

Monaten (Frauen) nephelometrisch in einem BN Prospec Automatic Analyzer (Dade Behring, Marburg, Deutschland) gemessen. Die Intervalle entsprachen den in den Richtlinien¹⁰⁹ vorgegebenen Mindestintervallen, da Männer bis zu sechsmal, Frauen bis zu viermal jährlich Vollblut spenden dürfen. Als Maß für das Speichereisen wurde zu beiden Untersuchungszeitpunkten der $\log(\text{TfR}/\text{F})$ (Logarithmus des Quotienten aus löslichem Transferrin-Rezeptor und Ferritin) berechnet.^{31,94} Wegen der umgekehrten Korrelation zwischen $\log(\text{TfR}/\text{F})$ und Speichereisen bedeutet eine Zunahme des $\log(\text{TfR}/\text{F})$ eine Abnahme des Speichereisens.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software Stata for Windows (Stata Corp., College Station, Texas, USA). Alle Studienteilnehmer, die sich zum zweiten Termin vorstellten, wurden in die „per-protocol“-Analyse einbezogen. Ziel der Studie war es, das Fehlen eines Unterschiedes zwischen den beiden Untersuchungsterminen zu prüfen: Ein unverändertes Speichereisen wurde angenommen, wenn der $\log(\text{TfR}/\text{F})$ als Maß für das Speichereisen um weniger als 0,1 zunahm oder sogar abnahm. Der Wert von 0,1 wurde gewählt, da er der Präzision der Methode entspricht, die gemäß Angaben des Herstellers bei etwa 5% liegt. Die Nullhypothese lautet somit, dass das Speichereisen um mehr als die Präzision der Messmethode abnimmt, die Alternativhypothese besagt, dass das Speichereisen um weniger als die Präzision der Methode abnimmt oder sogar zunimmt:

$$H_0: \log(\text{TfR}/\text{F})_{\text{Termin 2}} - \log(\text{TfR}/\text{F})_{\text{Termin 1}} \geq 0.1$$

$$H_a: \log(\text{TfR}/\text{F})_{\text{Termin 2}} - \log(\text{TfR}/\text{F})_{\text{Termin 1}} < 0.1$$

6.3. Ergebnisse

Von den 165 Probanden (Alter 18 bis 65 Jahre), die in die Studie eingeschlossen wurden, konnten 53 Männer (64%) und 46 Frauen (56%) ausgewertet werden. Die Dropout-Rate lag bei 34% (56/165): 42 erschienen aus unbekanntem Gründen nicht zum zweiten Untersuchungstermin, sieben Probanden zogen die Einverständniserklärung zurück, fünf Probanden brachen die Einnahme der Prüfmedikation wegen Nebenwirkungen ab und zwei Probanden wurden wegen auffälliger infektionsserologischer Befunde ausgeschlossen. Weitere 10/165 Probanden (6%) konnten nicht ausgewertet werden, da ein oder mehrere Laboranalysen fehlten.

Das mittlere Intervall zwischen den zwei Terminen betrug bei den männlichen Dauerspendern 69 Tage. Die mittlere Ferritin-Konzentration stieg zwischen den beiden Untersuchungs-

terminen geringfügig um 2,6 µg/l an. Die Anzahl der männlichen Spender mit erschöpften Eisenspeichern (Ferritin < 12 µg/l) nahm von 23% auf 13% ab, die mittlere Konzentration des löslichen Transferrin-Rezeptors (TfR) fiel um 0,13 mg/l ab (Tab. 10, Abb. 14). Der log(TfR/F) nahm im Mittel um 0,10 ab. Die Nullhypothese, dass der log(TfR/F) zwischen den beiden Untersuchungsterminen um mehr als 0,1 ansteigt bzw. das Speichereisen um mehr als die Präzision der Messmethode abnimmt, konnte abgelehnt werden ($p < 0,001$; t-Test für verbundene Stichproben). Anders ausgedrückt änderte sich das mittlere Speichereisen bei den männlichen Dauerspendern zwischen den beiden Terminen nicht. Bei 74% (49/53) der männlichen Spender blieb das Speichereisen konstant oder stieg sogar an.

Tab. 10: Ferritin-Konzentration (Mittelwert \pm Standardabweichung), Anzahl von Spendern mit erschöpftem Eisenspeicher (Ferritin < 12 µg/l), löslicher Transferrin-Rezeptor TfR und Logarithmus des Quotienten aus Transferrin-Rezeptor und Ferritin log(TfR/F)

Geschlecht	Termin	Ferritin [µg/l]	erschöpfte Eisenspeicher	TfR [mg/l]	log(TfR/F)
Männer	1	31.6 \pm 46.0	22.6 % (12/53)	1.72 \pm 0.56	1.91 \pm 0.42
	2	34.2 \pm 47.8	13.2 % (7/53)	1.59 \pm 0.54	1.81 \pm 0.40
Frauen	1	21.0 \pm 17.2	28.3 % (13/46)	1.49 \pm 0.46	1.93 \pm 0.34
	2	23.6 \pm 20.6	13.0 % (6/46)	1.35 \pm 0.35	1.82 \pm 0.28

Das mittlere Intervall zwischen den zwei Terminen betrug bei den weiblichen Dauerspendern 101 Tage. Die mittlere Ferritin-Konzentration stieg zwischen den beiden Untersuchungsterminen geringfügig um 2,6 µg/l an. Die Anzahl der weiblichen Spender mit erschöpften Eisenspeichern (Ferritin < 12 µg/l) nahm von 28% auf 13% ab, die mittlere Konzentration des löslichen Transferrin-Rezeptors (TfR) fiel um 0,14 mg/l ab (Tab. 10, Abb. 14). Der log(TfR/F) nahm im Mittel um 0,11 ab. Die Nullhypothese, dass der log(TfR/F) zwischen den beiden Untersuchungsterminen um mehr als 0,1 ansteigt bzw. das Speichereisen um mehr als die Präzision der Messmethode abnimmt, konnte abgelehnt werden ($p < 0,001$; t-Test für verbundene Stichproben). Anders ausgedrückt änderte sich das mittlere Speichereisen bei den weiblichen Dauerspendern zwischen den beiden Terminen nicht. Bei 74% (34/46) der weiblichen Spender blieb das Speichereisen konstant oder stieg sogar an.

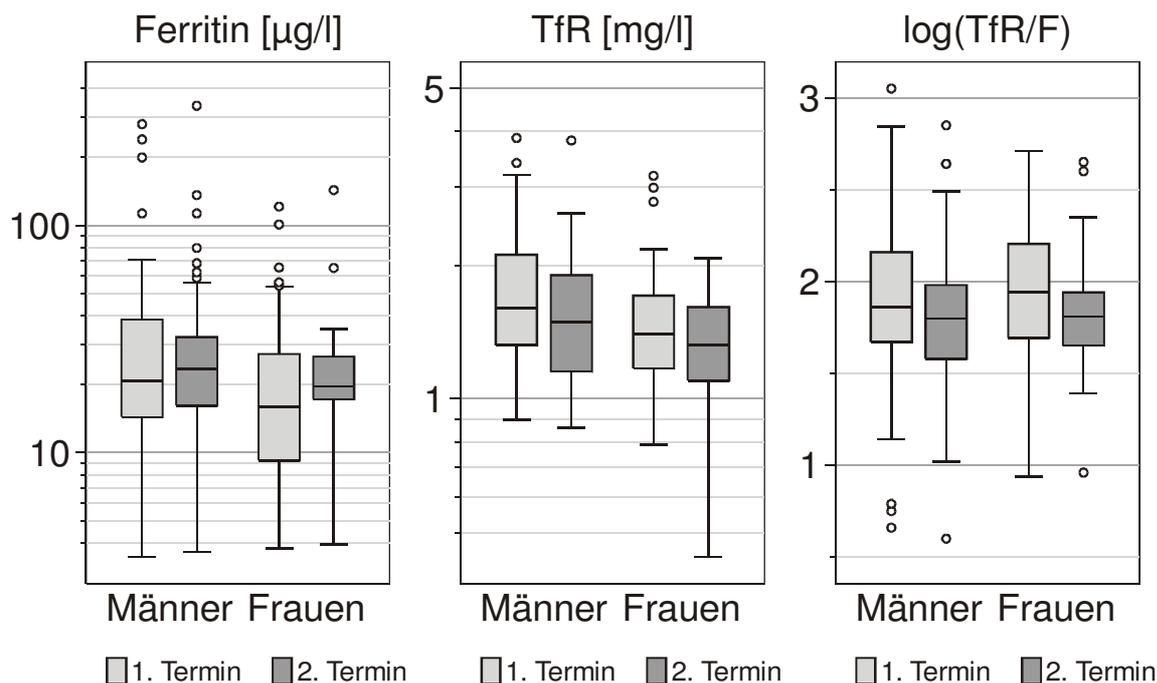


Abb. 14: Ferritin, löslicher Transferrin-Rezeptor (TfR) und $\log(\text{TfR}/\text{F})$ in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt

6.4. Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie erhielten die Spender nach Entnahme einer Vollblutkonserve eine tägliche Eisen-Substitution mit 20 mg elementarem Eisen über 30 Tage. Diese Dosis reichte aus, um den Eisenverlust durch die Spende in drei Viertel der Fälle vollständig zu kompensieren. Tendenziell zeigte sich bei Männern und Frauen sogar ein leichter Anstieg des Speichereisens. Unter der Annahme eines basalen täglichen Eisenverlustes von 1,0 mg bei Männern bzw. 1,5 mg bei Frauen, einer täglichen Eisenresorption von 3,0 mg aus der Nahrung⁹⁴ und einem zusätzlichen Eisenverlust von 230 mg durch die Blutspende besteht bei Männern nach Ablauf des minimalen Spenderintervalls von 60 Tagen noch ein Eisendefizit von etwa 110 mg, bei Frauen nach Ablauf des minimalen Spendeintervalls von 90 Tagen von etwa 90 mg. Um den Eisenverlust vollständig zu kompensieren, müssten von den 30 x 20 mg etwa 15% bis 18% resorbiert werden. Resorptionsraten in dieser Größenordnung wurden von anderen Autoren unter experimentellen Bedingungen bei Tagesdosen von 100 mg Eisen(II)-Sulfat beschrieben.⁵⁶

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war gering: 3% (5/165) der Probanden brachen die Einnahme der Medikation wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen ab, aber die wahre

Häufigkeit liegt möglicherweise höher, da 27% der Studienteilnehmer aus unbekanntem Gründen nicht zum zweiten Untersuchungstermin erschienen.

Als Ergebnis der vorliegenden Studie lässt sich festhalten, dass bei Männern und Frauen eine tägliche Substitution mit 20 mg Eisen über 30 Tage den Eisenverlustes durch die Blutspende kompensiert.