

7. Kompensation des Eisenverlustes nach Doppel-Erythrozytenkonzentrat-Spende: Randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie

7.1. Spezielle Fragestellung

Die Multikomponentenspende erlaubt durch den Einsatz moderner Zellseparatoren die gezielte Herstellung von Blutkomponenten in nahezu jeder erdenklichen Kombination. Eine spezielle Form der Multikomponentenspende ist die Doppel-Erythrozytenkonzentrat-Apherese (2-EK-Apherese), bei der zwei Erythrozytenkonzentrate von einem Spender entnommen werden. Die 2-EK-Apherese gilt als sicher für den Spender und hat einige potentielle Vorteile gegenüber der Vollblutspende:^{7,84,85,88,89,96} Die Spendedauer ist zwar deutlich länger als bei der Vollblutspende, eine weitere Präparation entfällt jedoch, so dass die Gesamtdauer der Herstellung der Blutkomponenten geringer ist. Die Laborkosten werden halbiert und das Infektionsrisiko bei Transfusion beider Erythrozytenkonzentrate an denselben Empfänger gesenkt. Des Weiteren werden von einigen Autoren bessere Lagerungseigenschaften der Erythrozytenkonzentrate beschrieben.^{8,95} Aus wirtschaftlicher Sicht ist das wichtigste Argument für die 2-EK-Apherese die bessere Ausnutzung der Spender-Ressourcen: Insbesondere von Gelegenheitsspendern, die nur ein- oder zweimal im Jahr spenden, kann eine größere Zahl an Blutkomponenten gewonnen werden. Der wichtigste limitierende Faktor für die 2-EK-Apherese ist die im Vergleich zur Vollblutspende deutlich höhere Eisendepletion. Die Ferritin-Konzentration als Maß für das Speichereisen liegt auch 120 Tage nach einer 2-EK-Apherese noch deutlich unter den Ausgangswert (Abb.15).⁴⁴

In der vorliegenden, bereits publizierten randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie⁷⁸ soll geprüft werden, ob unter täglicher Substitution von 100 mg elementarem Eisen eine Verdopplung der Spendefrequenz mit Durchführung von 2-EK-Apheresen in zwei-monatigen Abständen möglich ist.

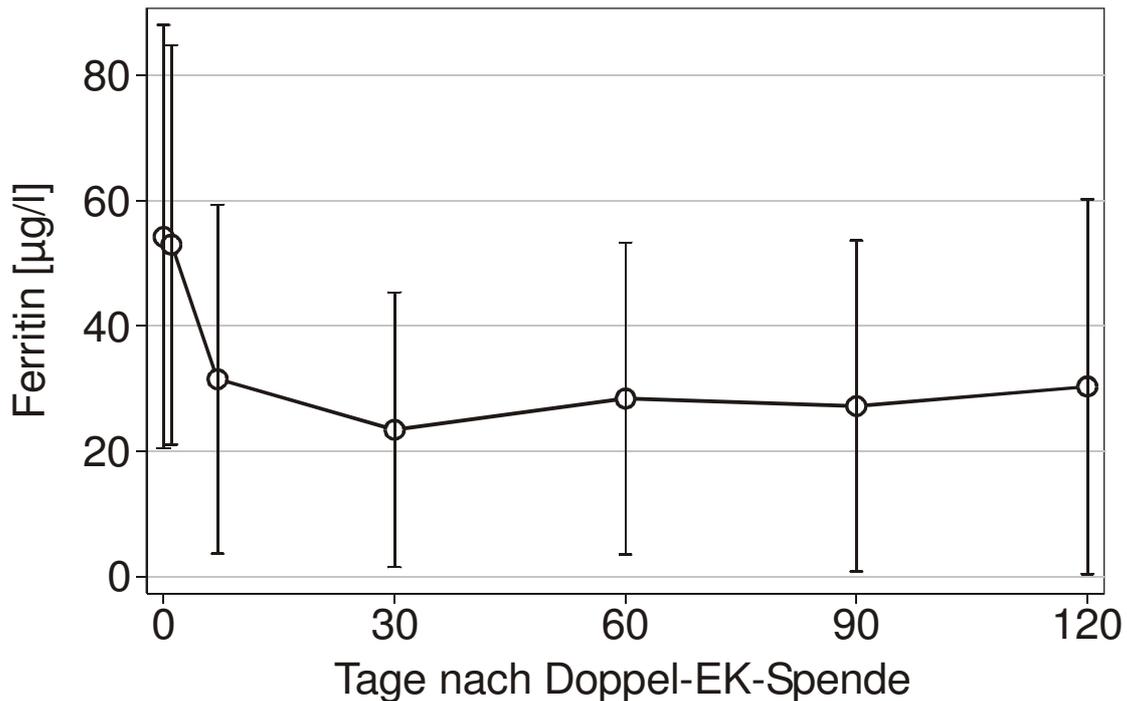


Abb. 15: Verlauf der Ferritin-Konzentration nach eine 2-EK-Apherese (Original-Abbildung aus ⁴⁴)

7.2. Materialien and Methoden

Insgesamt wurden 260 Dauerblutspender (257 Männer und 3 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 Darüberhinaus mussten die Studienteilnehmer ein minimales Körpergewicht von 68 kg aufweisen. Da nach der Doppel-Erythrozytenkonzentrat-Apherese (2-EK-Spende) ein Abfall der Hämoglobin-Konzentration im Mittel um 2,7 g/dl zu erwarten ist,⁸⁴ wurde eine minimale Hämoglobin-Konzentration von 14,5 g/dl vor der ersten Spende und 14,0 g/dl vor jeder nachfolgenden Spende gefordert, um einen Hämoglobinabfall nach der Spende unter 11,0 g/dl zu vermeiden. Von jedem Teilnehmer wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Die Probanden stellten sich insgesamt siebenmal vor: Am Randomisierungstermin in Woche 0, sowie an sechs Nachfolgeterminen in acht- bis zehnwöchigen Intervallen (Abb. 16). An jedem Termin wurde eine 2-EK-Apherese mit einem Zellseparator Haemonetics MCS+ und dem Apherese-Protokoll SDR gemäß den Vorgaben des Herstellers (Haemonetics Corp.,

Braintree, MA, USA) durchgeführt. Probanden mit einem Hämoglobinwert unter 14,0 g/dl wurden von der Studie zurückgestellt, aber nicht aus der Studie ausgeschlossen. Vor jeder Studie wurde eine venöse Blutprobe zur Bestimmung der Hämoglobin-, Ferritin- und Eisenkonzentration entnommen.

Jeder Studienteilnehmer erhielt identische Kapseln, die entweder 100 mg elementares Eisen als Eisen(II)-Glycin-Sulfat-Komplex (ferro sanol duodenal, Sanol/Schwarz Pharma, Monheim, Deutschland) oder Placebo enthielten, und einmal täglich eingenommen werden sollten. Die Probanden wurden randomisiert einer von zwei Gruppen zugeordnet: Gruppe A erhielt in der ersten Studienphase nach Besuch 0 bis 2 die Verum-Medikation und in der zweiten Studienphase nach Besuch 3 bis 5 Placebo, Gruppe B erhielt in der ersten Studienphase Placebo und in der zweiten Phase Eisen (Abb. 16). Die Untersuchung wurde als Doppelblind-Studie durchgeführt.

Die Compliance wurde durch Befragung und durch Zählen der zurückgebrachten Kapseln geprüft. Sie wurde als gut eingestuft, wenn mehr als 90% der Kapseln eingenommen wurden.

Die Hämoglobin-Konzentration wurde aus Kapillarblut der Fingerbeere mit der Azid-Methämoglobin-Methode in einem HemoCue Hämoglobin B-Photometer (HemoCue, Großostheim, Deutschland) bestimmt. Zusätzlich wurde eine vollständige Blutbildanalyse mit einem Blutbildautomaten Abbott Cell-Dyn 3500 (Abbott, Ludwigshafen, Deutschland) durchgeführt. Serum-Eisen- und Ferritin-Konzentration wurden mit einem automatischen Analysegerät Roche/Hitachi 717 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) bestimmt.

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 Behandlungsgruppen 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 Behandlungsgruppen 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 Behandlungsgruppe.

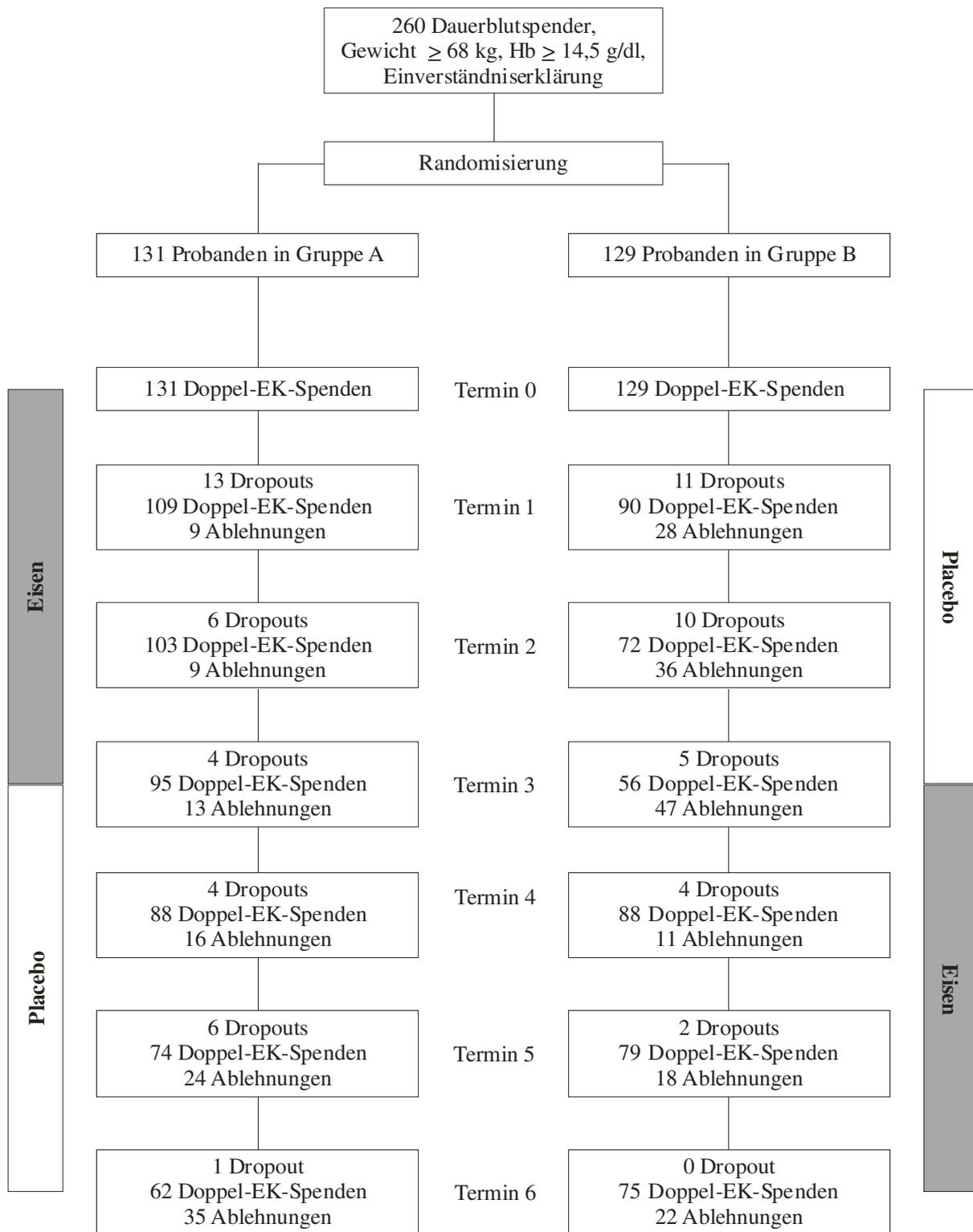


Abb. 16: Verlaufsdiagramm der Studie

Eine longitudinale multivariate Analyse wurde als „intent-to-treat“-Analyse getrennt für beide Behandlungsgruppen mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells (cross-sectional time-series regression model with generalized estimating equation analysis¹⁰⁴) 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.

7.3. Ergebnisse

Von den 260 in die Studie eingeschlossenen Dauerspendern (Alter 18 bis 62 Jahre) beendeten 66 (25%) die Studie nicht, die Dropout-Rate lag bei 14% in der Eisen-Phase und 11% in der Placebo-Phase (Tab. 11). 36% der Studienabbrüche fanden bereits vor dem ersten Nachfolgetermin statt (Abb. 16). Spenderrückstellungen wegen einer unzureichenden Hämoglobinkonzentration (< 14,0 g/dl) traten bei 268 der 1519 Termine (18%) auf und waren in der Placebo-Phase der Studie signifikant häufiger als in der Eisen-Phase (186 vs. 82; $p < 0,001$; Fishers exakter Test) (Tab. 12).

Table 11: Gründe für Studienabbrüche (Gruppe A = Eisen in der 1. Studienphase, Gruppe B = Eisen in der 2. Studienphase)

Gründe	Gruppe A	Gruppe B
unbekannt	11	14
Umzug	8	4
nicht-gastrointestinale Beschwerden	6	3
gastrointestinale Beschwerden	3	4
Schwächegefühl	3	2
andere	3	5

Die mittlere Ferritin-Konzentration unterschied sich zu Beginn der Studie nicht ($p = 0,1243$), war aber an Termin 3 signifikant niedriger in Gruppe B mit der Placebo-Medikation als in der Gruppe A mit der Eisen-Substitution ($p < 0,001$; Mann-Whitney-Test) (Tab. 12, Abb. 17).

Die Longitudinal-Analyse von Gruppe A zeigte, dass die mittlere Ferritin-Konzentration während der Eisen-Phase nahezu konstant war, aber nach dem Wechsel zu Placebo steil abfiel (Tab. 12, Abb.17). Während der Placebo-Phase stieg der Anteil an Probanden mit erschöpftem Speichereisen (Ferritin < 12 µg/l) um das Achtfache von 4% auf 32% an (Tab. 12). Die Regressions-Analyse (Tab. 13) ergab keine signifikante Änderung des Ferritins während der Eisen-Substitution, aber einen nicht linearen Abfall in der Placebo-Phase um 16,0 µg/l zwischen Termin 3 und 4, um 13,3 µg/l zwischen Termin 4 und 5 und um 10,5 µg/l zwischen Termin 5 und 6. Eine Spende-pause wegen einer unzureichenden Hämoglobin-Konzentration resultierte in einem Ferritin-Anstieg um 13,7 µg/l bis zum nächsten Termin. Des Weiteren fiel die Ferritin-Konzentration umso stärker ab, je höher der Ferritin-Ausgangswert und je niedriger das Alter waren.

Tab. 12: Ferritin-Konzentration (Mittelwert ± Standardabweichung), Anzahl von Spendern mit erschöpftem Eisenspeicher (Ferritin < 12 µg/l) und Anzahl der wegen unzureichendem Hämoglobin (< 14,0 g/dl) nicht zur Spende zugelassen Spender

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. 13: Regressionsmodelle für die Änderung der Ferritin-Konzentration

Gruppe	Prädiktor	Koeffizient	95%-Konfidenz-Interval	p
Gruppe A	Placebo	- 34,74	[- 48,06; - 21,42]	< 0,001
	Terminnummer	- 1,16	[- 4,01; + 1,69]	0,424
	Interaktion: Placebo x Terminnummer	+ 3,89	[+0,57; + 7,21]	0,022
	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	- 36,44	[- 55,48; - 17,39]	< 0,001
	Terminnummer	- 3,49	[- 6,97; - 0,00]	0,050
	Interaktion: Placebo x Terminnummer	+ 5,15	[+ 0,55; + 9,75]	0,028
	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	+ 26,37	[+ 8,30; + 44,44]	0,004

Die Longitudinal-Analyse von Gruppe B zeigte, dass die mittlere Ferritin-Konzentration während der initialen Placebo-Phase stark abfiel, aber nach dem Wechsel zu Eisen wieder deutlich anstieg (Tab. 12, Abb. 17). Während der initialen Placebo-Phase stieg der Anteil an Probanden mit erschöpftem Speichereisen (Ferritin < 12 µg/l) um nahezu das Vierfache von 9% auf 34% an (Tab. 12). Die Regressions-Analyse (Tab. 13) ergab einen nicht linearen Ferritin- Abfall in der Placebo-Phase um 8,4 µg/l zwischen Termin 0 und 1, um 6,8 µg/l zwischen Termin 1 und 2 und um 5,1 µg/l zwischen Termin 2 und 3. In der Eisen-Phase stieg die Ferritin-Konzentration um 12,4 µg/l zwischen Termin 3 und 4, um 8,9 µg/l zwischen Termin 4 und 5 und um 5,4 µg/l zwischen Termin 5 und 6. Eine Spendepause wegen einer unzureichenden Hämoglobin-Konzentration resultierte in einem Ferritin-Anstieg um 6,8 µg/l

bis zum nächsten Termin. Des Weiteren fiel die Ferritin-Konzentration umso stärker ab, je höher der Ferritin-Ausgangswert und je niedriger das Alter waren.

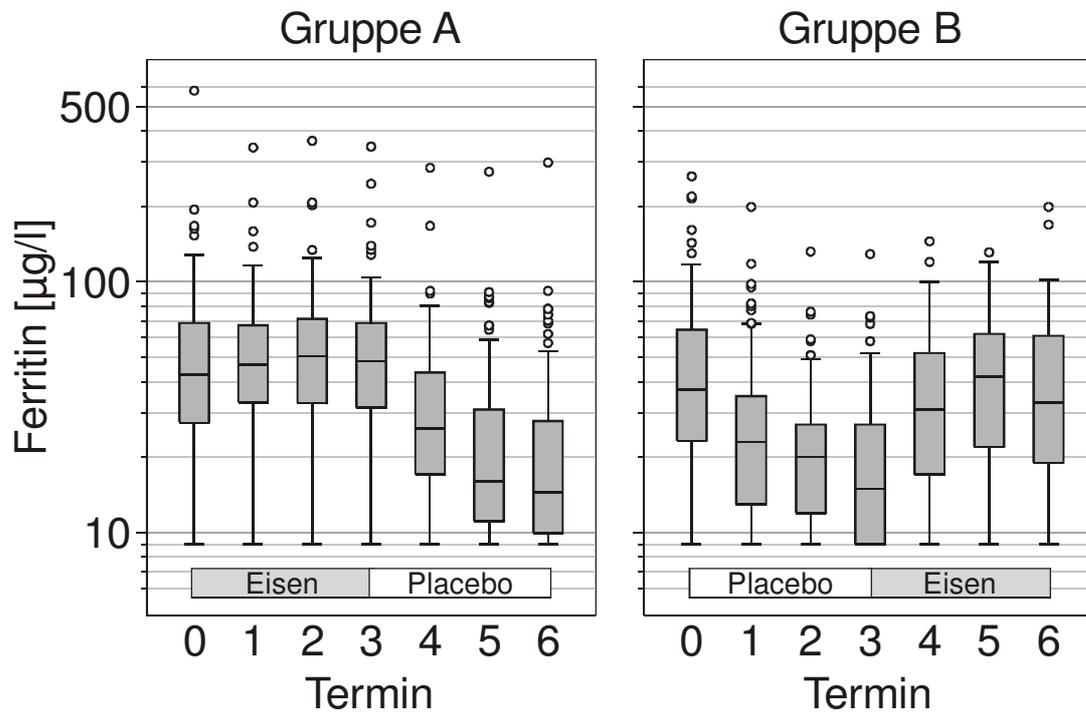


Abb. 17: Konzentration von Ferritin in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt und von der Medikation

Die Hämoglobin und die Eisen-Konzentration blieben nahezu konstant in den Eisen-Phasen beider Gruppen und nahmen in den Placebo-Phasen kontinuierlich ab (Abb. 18). Beide Parameter korrelierten nur schwach mit der Ferritin-Konzentration (Korrelationskoeffizient nach Pearson $r = 0,31$ bzw. $r = 0,29$).

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Apherese traten nur bei 2,9% (36/1251) der Spenden auf und waren verbunden mit der Venenpunktion (1,5%), milder Zitrat-Toxizität (0,7%), vasovagalen Reaktionen (0,6%) und Hypertension (0,1%). Der Hämoglobin-Abfall in Folge der 2-EK-Apherese betrug im Mittel $2,71 \pm 0,46$ g/dl.

Die Inzidenzen von gastrointestinalen (8,7% vs. 5,2%) und nicht-gastrointestinalen Nebenwirkungen (11,7% vs. 12,4%) im Zusammenhang mit der Studienmedikation unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Eisen-Phase und der Placebo-Phase in beiden Gruppen ($p = 0,146$ bzw. $p = 0,560$; Fishers exakter Test).

Die Compliance wurde in 70% der Probanden während der Eisen-Phase und 67% der Probanden während der Placebo-Phase als gut eingestuft.

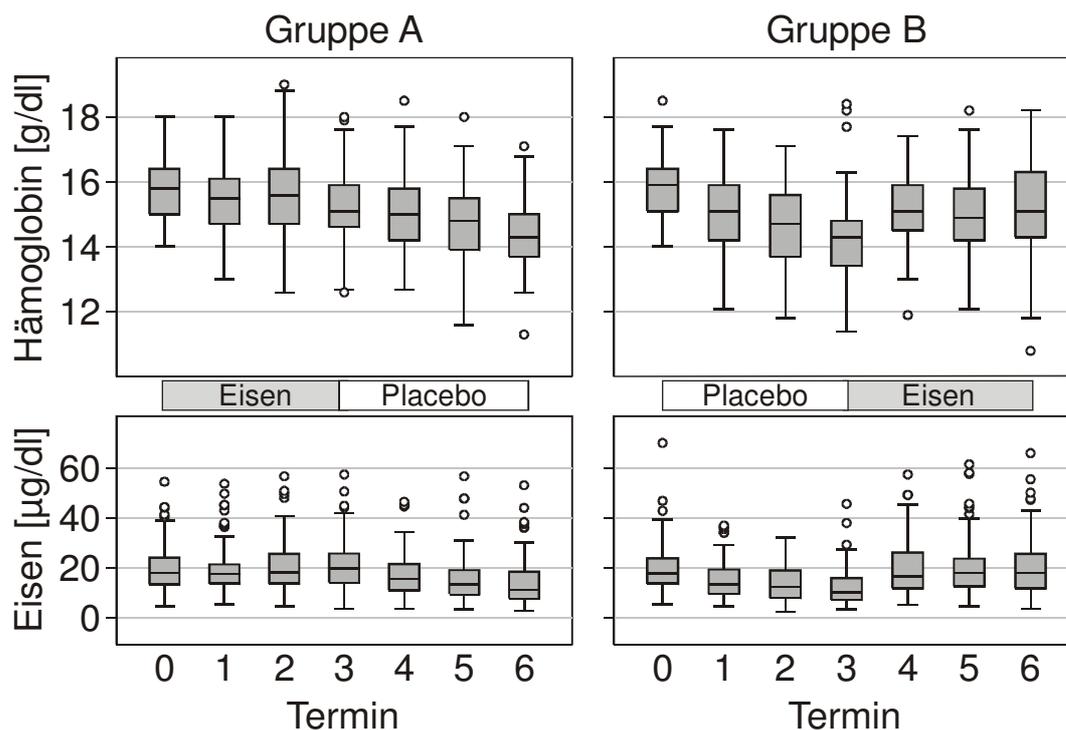


Abb. 18: Hämoglobin und Eisen-Konzentration in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt und von der Medikation

7.4. Diskussion der Ergebnisse

Die longitudinale Analyse der vorliegenden Studie zeigt, dass es unter einer Dauersubstitution mit 100 mg elementarem Eisen möglich ist, die Spendefrequenz zu verdoppeln: Die mittlere Ferritin-Konzentration blieb in der Gruppe A während der initialen Eisen-Phase konstant und stieg in der Gruppe B nach der erheblichen Eisendepletion während der initialen Placebo-Phase während der nachfolgenden Eisen-Substitution sogar an.

Eine 2-EK-Apherese führt zu einem zusätzlichen Bedarf von etwa 410 mg Eisen. Bei einer Spendefrequenz von sechs 2-EK-Apheresen pro Jahr ergibt sich somit ein jährlicher Mehrbedarf von etwa 2,5 g Eisen. Zum Ausgleich ist eine tägliche Eisen-Aufnahme von 7 mg notwendig. Diese Resorptionsrate liegt noch deutlich unter den Werten, die Magnusson et al.⁵⁶ unter Eisensubstitution bei Dauerspender nach Vollblutspende fand.

Die 2-EK-Apherese wurde sehr gut vertragen, die Inzidenz von akuten mit der Spende assoziierten Nebenwirkungen (2,9%) war vergleichbar mit den Inzidenzen bei anderen Apherese-Verfahren.^{58,96} Die Mehrzahl der Nebenwirkungen hingen mit der Venenpunktion zusammen, daneben wurden ausschließlich milde Zitratreaktionen sowie vasovagale Reaktion beobachtet.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Studienmedikation unterschied sich nur marginal zwischen Eisen und Placebo-Phase. Überraschend war die im Vergleich zu anderen Studien^{3,4,33,37,38,43} deutlich niedrigere Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen von unter 10%. Die gute Verträglichkeit hing möglicherweise mit der Pharmakokinetik des gewählten Eisen-Präparates zusammen: Die magensaftresistenten Kapseln setzen das Eisen erst im Duodenum frei, wodurch eine Reizung der Magenschleimhaut vermieden wird. Da die Freisetzung im Duodenum sehr schnell erfolgt, ist die Resorptionsrate vergleichbar mit der Rate von Eisen-Salzen, die im bereits im Magen freigesetzt werden.⁴³ Somit ist die Verdopplung der Spendefrequenz unter einer Dauersubstitution mit Eisen möglich und subjektiv gut verträglich.