

8. Diskussion

Eisen hat eine zentrale Bedeutung für verschiedene vitale Stoffwechselforgänge, für den Transport von Sauerstoff und für die Funktionalität des Immunsystems. Eine verminderte Eisen-Verfügbarkeit führt zu einer Wachstumshemmung auf Zellebene und ein Überangebot resultiert in einer Zellschädigung. Alle höheren Organismen besitzen deshalb komplexe Regelmechanismen, die eine Eisen-Homöostase gewährleisten und insbesondere auf Zellebene das Angebot von freiem Eisen regulieren.^{72,75,107,108} In diese Regelmechanismen greift die Blutspende ein: Bei einer Vollblutspende verliert ein Mann etwa 5% bis 7% und eine Frau etwa 9% bis 12% des Gesamtkörper Eisens. Da der Eisenverlust aus der Nahrung häufig nicht kompensiert werden kann, können wiederholte Blutspenden zu einer negativen Eisenbilanz führen. Bereits nach wenigen Spenden kann sich zunächst ein Speichereisenmangel entwickeln, der bei anhaltend negativer Eisenbilanz zu einer Eisenmangelanämie führt. Insbesondere menstruierende Frauen sind gefährdet, da bei ihnen der basale Bedarf größer und die Speichereisenreserven geringer sind. In nahezu allen Untersuchungen zum Eisen-Status von Blutspendern konnte gezeigt werden, dass mit steigender Blutspendefrequenz der Anteil an Spendern beiderlei Geschlechts mit einem Speichereisenmangel ansteigt.^{3,10,11,15,34,35,46,48,64,65,66,67,68,77,90} Auch in der hier vorgestellten Querschnittsuntersuchung an über 1100 unselektierten Spendewilligen fand sich bei Männern mit mehr als vier Spenden und Frauen mit mehr als zwei Spenden im vorangegangenen Jahr eine Verdopplung der Häufigkeit eines Eisenmangels. Konsequenzen aus dieser Beobachtung werden bisher kaum gezogen. Die nationalen Richtlinien in den meisten Ländern beschränken lediglich die Spendefrequenz und die minimalen Spendeintervalle und geben einen Mindestwert für die Hämoglobin-Konzentration als Spendetauglichkeitskriterium vor, um Spender mit milder Eisenmangelanämie vor weiterem Eisenverlust zu schützen. Die Mehrzahl der eingesetzten Screening-Methoden zur Hämoglobin-Bestimmung weisen eine unzureichende Validität und eine schlechte Sensitivität für einen Eisenmangel auf.^{1,2,17,23,25,26,27,28,32,70,74} Empfehlungen oder Standards zur Diagnostik und Prävention des Eisenmangels bei Blutspendern existieren weltweit nicht und Studien zur Prävention sind begrenzt.^{3,10,19,22,37,38,53,54,91} Die bisher publizierten Daten zeigen, dass durch eine Eisen-Substitution nach Blutspende der Eisen-Verlust bei menstruierenden Frauen bis zur nächsten Spende kompensiert werden kann.^{10,22,38,91} Die Frage nach der notwendigen Eisen-Dosis ist noch offen. Ungeklärt ist auch, ob männliche Blutspender von einer Eisen-Substitution profitieren. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse von mehreren eigenen Studien

vorgestellt, die sich mit der Frage befassen, ob ein Speichereisenmangel vor Durchführung einer Blutspende mit den verfügbaren Methoden zuverlässig erkannt und durch prophylaktische Eisen-Substitution bei Dauerblutspendern vermieden werden kann.

Die Referenzmethode zur Messung der Hämoglobin-Konzentration ist die Cyanmethämoglobin-Methode in einem Blutbild-Automaten.²⁴ Diese Methode ist für die Tauglichkeitsuntersuchung von Blutspendern nur beschränkt geeignet, da sie meist eine zusätzliche venöse Punktion und die Verfügbarkeit eines hämatologischen Labors erfordert. Insbesondere bei hohen Spenderzahlen und mobilen Entnahmeeinheiten werden deshalb Screening-Methoden eingesetzt, die eine Messung der Hämoglobin-Konzentration in kurzer Zeit aus Kapillarblut ermöglichen. Die am meisten verbreitete Methode ist die Hämoglobin-Bestimmung in einem portablen Photometer mit speziellen Küvetten, die sich durch Kapillarkräfte einfach füllen lassen und bereits alle notwendigen Reagenzien in trockener Form enthalten. Die Geräte wurden von der Firma HemoCue weltweit auf den Markt gebracht, inzwischen ist zumindest in Deutschland ein Konkurrenz-Gerät der Firma Biotest Medizintechnik verfügbar. Das HemoCue-Photometer weist für venöses Blut eine gute Übereinstimmung mit der Cyanmethämoglobin-Methode²⁶ und eine sehr gute Präzision mit einem Variationskoeffizienten zwischen 1,4% und 2,2% auf.^{14,26} Hingegen findet bei sich bei Messung aus dem Kapillarblut der Fingerbeere eine systematische Abweichung von den Werten aus venösem Blut um etwa 0,3 bis 0,4 g/dl,^{26,32,74} daneben weist die Messung aus Kapillarblut eine erheblich schlechtere Präzision auf mit einem Variationskoeffizienten von 7% bis 8%.^{14,26} In einer Untersuchung an gesunden Probanden differierten die unmittelbar nacheinander gemessenen Werte aus beiden Mittelfingern bei 25% der Probanden um mehr als 1 g/dl.²⁸ Messungen aus dem Kapillarblut des Ohrläppchens weichen im Mittel mit etwa 1 g/dl höheren Werten noch erheblich stärker von Messungen aus venösem Blut ab.^{6,27,52}

In der hier vorstellten Studie wurde im Routineeinsatz die Hämoglobin-Konzentration in Blutproben aus der Fingerbeere und dem Ohrläppchen Spendewilliger an portablen Photometern von HemoCue und Biotest Medizintechnik gemessen. Als Referenz wurde die Konzentration aus venösen Blutproben in einem Blutbild-Automaten bestimmt. Mit dem HemoCue-Gerät wurden aus dem Kapillarblut der Fingerbeere im Mittel geringfügig höhere Werte gemessen als aus venösem Blut, die Abweichung lag unter 0,3 g/dl und war vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Autoren.^{26,32,74} Auch die kaum akzeptable Streuung der Methode bei Verwendung von Kapillarblutproben^{14,26} ließ sich im Routineeinsatz bestätigen. Das Biotest-Gerät war dem HemoCue-Gerät noch deutlich unterlegen: Es zeigte eine signifikant höhere

Abweichung von den venösen Werten und eine stärkere Streuung. Die Hämoglobin-Bestimmung aus dem Kapillarblut der Fingerbeere ist somit weit von einer idealen Screening-Methode entfernt. Die Bestimmung der Hämoglobin-Konzentration aus dem Ohrläppchen erwies sich als völlig ungeeignet zur Untersuchung der Spendetauglichkeit und sollte grundsätzlich vermieden werden: Die Messungen überschätzten im Mittel die Hämoglobin-Konzentration um mehr als 1 g/dl, über 90% der Messungen wichen mehr als 1 g/dl von den Werten aus venösem Blut ab.

Die Entwicklung alternativer Methoden zur schnellen, kostengünstigen und präzisen Hämoglobin-Messung ist dringend notwendig. Ein weiterer Nachteil der Hämoglobin-Bestimmung aus Kapillarblut ist die dazu notwendige Punktion der Fingerbeere, die von vielen Spendewilligen als sehr unangenehm empfunden wird. Neue, nicht invasive Geräte zur transkutanen Messung der Hämoglobin-Konzentration sind derzeit in der Entwicklung und existieren bereits als Prototypen. Noch nicht publizierte Ergebnisse zur Validität und Präzision sind vielversprechend. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Geräte im Routineeinsatz bewähren werden.

Ein grundsätzliches Problem der Hämoglobin-Bestimmung ist die geringe Sensitivität für einen Eisenmangel,^{1,2,3,64,65,66,67} da auch im Idealfall lediglich eine manifeste Eisenmangelanämie erfasst werden kann, nicht jedoch ein latenter oder prälatenter Eisenmangel. Ziel eines effektiven Spenderschutzes muss es sein, einen Eisenmangel möglichst frühzeitig vor Entwicklung einer Anämie zu erkennen, um prophylaktische Maßnahmen ergreifen zu können und die Rückstellung von Spendern zu vermeiden. Geeignete Parameter für die frühzeitige Erfassung eines latenten oder prälatenten Eisenmangels sind die Ferritin-Konzentration und die Konzentration des löslichen Transferrin-Rezeptors im Serum. Die Bestimmung beider Parameter ist jedoch kosten- und zeitaufwendig und deshalb im Zusammenhang mit der Untersuchung von Blutspendern nur bedingt tauglich. Eine seit kurzem verfügbare Alternative ist die Blutbild-Analyse in Hämatologie-Automaten der neusten Generation, die neben den Standardblutbild-Parametern das Volumen und den Hämoglobingehalt der einzelnen Erythrozyten und Retikulozyten durch Laser-Streulicht-Analyse bestimmen können. Diese neuen Zell-Indizes – insbesondere der prozentuale Anteil hypochromer reifer Erythrozyten (HYPOM) und die Hämoglobinmenge in den Retikulozyten (CHR) – scheinen sensitive Parameter für einen funktionellen Eisenmangel darzustellen.^{20,21,51,102} In der hier vorgestellten Untersuchung an unselektierten Spendewilligen zeigte sich für die beiden Parameter HYPOM und CHR eine Sensitivität für einen Eisenmangel, die zwar deutlich geringer als war die

Sensitivität von Ferritin, aber nur geringfügig unter der Sensitivität des löslichen Transferrin-Rezeptors lag. Durch Kombination von HYPOM und CHR konnte die Sensitivität weiter gesteigert werden, so dass zwei Drittel aller Spender mit einem Eisenmangel erfasst wurden, in der Mehrzahl der Fälle vor Entwicklung einer Eisenmangelanämie. Allerdings führte die Spezifität der Kombination aus HYPOM und CHR von nur 86% im Zusammenhang mit der Inzidenz des Eisenmangels bei Blutspendern von knapp 10% dazu, dass sich bei Verwendung der Parameter als Tauglichkeitskriterium die Ablehnungsrate von Spendern mehr als verdoppelte, wobei nur ein Drittel der abgelehnten Spender wirklich einen Eisenmangel aufwies. Das Einsatzgebiet der Erythrozyten- und Retikulozytenindizes liegt deshalb weniger beim Screening von Blutspendern im Rahmen der Spendetauglichkeitsuntersuchung, als vielmehr bei der ergänzenden Untersuchung von Spendern, die auf Grund des Geschlechts und/oder der Spendefrequenz als vermehrt gefährdet für einen Eisenmangel anzusehen sind. Der Einsatz als Screening-Methode zur Spendetauglichkeit wird auch dadurch eingeschränkt, dass eine Nutzung in mobilen Spende-Einrichtungen kaum möglich und zumindest derzeit die Entnahme einer venösen Blutprobe notwendig ist. Im Vergleich zur Bestimmung der Ferritin- und Transferrin-Rezeptor-Konzentration sind die Kosten deutlich geringer: Die Materialkosten pro Analyse betragen für die Blutbildanalyse einschließlich Differentialblutbild, Retikulozytenzahl und der Indizes HYPOM und CHR etwa 0,70 €, für die Ferritin-Bestimmung etwa 1,80 € und die Bestimmung des Transferrin-Rezeptor etwa 14,00 €. Darüberhinaus steht das Ergebnis ohne weitere Probenaufbereitung nach kurzer Messdauer zur Verfügung. Die Bestimmung der Erythrozyten- und Retikulozytenindizes erlaubt somit die kostengünstige Diagnose eines Speichereisenmangels in kurzer Zeit mit akzeptabler Sensitivität.

Die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zur Erfassung eines Eisenmangels werfen die Frage auf, welche Konsequenzen aus der Diagnose eines Eisenmangels zu ziehen sind. Es ist unbestritten, dass die Entwicklung einer Eisenmangelanämie mit einer erheblichen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit einhergeht.^{40,93} Für Ausdauersportler wurde nachgewiesen, dass bereits ein latenter Eisenmangel ohne Anämie ausreicht, um die Leistungsfähigkeit messbar einzuschränken.⁹³ Angesichts des hohen Anteils an Dauerblutspendern mit einem Eisenmangel, der in Abhängigkeit von der Spendefrequenz bei bis zu einem Fünftel der männlichen und bis zu mehr als der Hälfte der weiblichen Dauerspender vorliegt,^{3,34,48,64,65,66,67,77,90} stellt sich deshalb die Frage nach der Möglichkeit einer prophylaktischen Eisensubstitution. Dabei ist jedoch zu beachten, dass nicht nur der

Eisenmangel, sondern auch eine Eisenüberladung negative Auswirkungen hat. So geht etwa die Eisenüberladung im Rahmen einer Hämochromatose mit schweren Organschäden einher. Daneben werden bereits seit vielen Jahren Hypothesen über die Vorteile eines niedrigen Körpereisenbestandes postuliert: Ein geringer Körpereisenbestand scheint möglicherweise das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen^{62,87,100} und für Malignome^{50,86,97,98} zu senken. Insbesondere Dauerblutspender scheinen deshalb ein niedrigere Inzidenz dieser Erkrankungen aufzuweisen.^{5,60,61,63} Prophylaktische Maßnahmen zur Prävention eines Eisenmangels nach Blutspende sollten deshalb nach dem derzeitigen Stand des Wissen nicht zur Überkompensation des Eisenverlustes führen.

Die Zahl kontrollierter Untersuchungen zur prophylaktischen Eisensubstitution bei Blutspendern ist gering: Die Arbeitsgruppe von Cable et al.²² führte bei spendewilligen Frauen, die wegen einer zu niedrigen Hämoglobin-Konzentration von einer Blutspende zurückgestellt wurden, eine Dauersubstitution mit 75 mg elementarem Eisen als Eisen(II)-Gluconat täglich durch. Die Ferritin-Konzentration stieg in der Eisen-Gruppe signifikant an, die Häufigkeit von Spenderückstellungen unterschied sich jedoch nicht zwischen Eisen- und Placebo-Gruppe. Gordeuk et al.³⁷ konnten zeigen, dass eine Kurzzeitsubstitution mit 180 elementarem Eisen als Eisen(II)-Sulfat über 7 Tage bei menstruierenden Frauen nicht ausreichte, um den Eisenverlust durch die Vollblutspende vollständig zu kompensieren. Hingegen reichten 100 mg Carbonyl-Eisen bzw. 39 mg elementares Eisen als Eisen(II)-Sulfat mit oder ohne 75 mg Ascorbinsäure über acht Wochen aus, um bei weiblichen Spendern den Eisenverlust durch die Vollblutspende sogar zu überkompensieren.^{38,91} Es ist bisher nicht geklärt, welche Minimaldosis zur Kompensation des Eisenverlustes nach Blutspende notwendig ist.

In der hier vorgestellten Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie wurde bei männlichen und weiblichen Dauerspendern eine Dauersubstitution mit 40 mg, 20 mg oder 0 mg elementarem Eisen täglich in Kombination mit 400 mg Ascorbinsäure durchgeführt. Vollblutspenden wurden im minimal zulässigen Spendeabstand von zwei Monaten bei den männlichen und drei Monaten bei den weiblichen Dauerspendern entnommen. Bei Männern und Frauen fand sich ohne Eisensubstitution eine negative Eisenbilanz mit kontinuierlich abnehmendem Speichereisen. Bei den männlichen Dauerspendern reichten 20 mg Eisen täglich über zwei Monate aus, um den Eisenverlust durch die Vollblutspende zu kompensieren. Bei den weiblichen Dauerspendern führten bereits 20 mg Eisen täglich über drei Monate zu einer Überkompensation des Eisenverlustes und kontinuierlich ansteigendem Speichereisen. Die Verträglichkeit der Medikation war gut und unterschied sich nicht zwischen den beiden Eisen-Gruppe und der Placebogruppe. Die Gesamthäufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen lag

bei 12%. In einer weiteren hier vorgestellten, offenen einarmigen Studie wurde die Dosis der Eisensubstitution weiter reduziert. Es erfolgte bei männlichen und weiblichen Dauerblutspender eine zeitlich begrenzte Substitution mit 20 mg elementarem Eisen täglich in Kombination mit 400 mg Ascorbinsäure über 30 Tage. Wie in der vorangehenden Studie stellten sich die männlichen Spender nach zwei Monaten, die weiblichen Spender nach drei Monaten erneut vor. Bei Männern und Frauen zeigte sich nach Ablauf des minimal zulässigen Spendeintervalls eine vollständigen Kompensation des Eisenverlustes. Die geschätzte Resorptionsrate lag mit etwa 15% bis 18% in einem Bereich, wie sie unter experimentellen Bedingungen bei Tagesdosen von 100 mg Eisen(II)-Sulfat beschrieben wurde.⁵⁶ Die gute Resorptionsrate ist teilweise auch auf den Zusatz von Ascorbinsäure zurückzuführen: Ascorbinsäure verbessert dosisabhängig die Eisenresorption, die Verbesserung der Resorption durch Zusatz von 400 mg Ascorbinsäure liegt bei etwa 50%.¹⁸

Eine ausreichende Wirksamkeit einer weiteren Reduktion der Eisen-Dosis ist zweifelhaft, da eine Steigerung der Resorptionsrate auf deutlich über 20% unwahrscheinlich erscheint. Die beiden Studien zeigen, dass regelmäßige Vollblutspenden im zulässigen Mindestabstand ohne Eisensubstitution bei Männern und Frauen zu einer negativen Eisenbilanz und zu einer kontinuierlichen Abnahme des Speichereisens führen. Bereits 20 mg Eisen täglich über 30 Tage in Kombination mit Ascorbinsäure reichen aus, um die Eisen-Bilanz gerade auszugleichen. Eine Überkompensation wird durch die geringe Gesamtdosis von 600 mg weitgehend vermieden. Da die verwendete Studienmedikation den Kriterien eines diätetischen Lebensmittels (Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke) gemäß der Zwölften Verordnung zur Änderung der Diätverordnung vom 31.03.2003 entspricht, ist sie nicht apothekenpflichtig und darf von transfusionsmedizinischen Einrichtungen an Spender abgegeben werden.

Angesichts der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft und der gleichzeitig sinkenden Spendebereitschaft der Bevölkerung stellt sich auch die Frage, ob eine Steigerung der Spendefrequenz unter Substitution des Eisenverlustes möglich ist. Die letzte hier vorgestellte Untersuchung zeigt, dass unter einer Dauersubstitution mit Eisen eine Verdopplung der Spendefrequenz realisierbar ist. Ohne Eisen-Substitution kam es wie erwartet zu rapiden Eisenverarmung der Spender, während unter Eisensubstitution mit 100 mg Eisen täglich das Speichereisen konstant blieb. Die Doppel-Erythrozytenkonzentrat-Apheresen wurden subjektiv gut vertragen: Die entnahmebedingten Nebenwirkungen lagen mit 3% in derselben Größenordnung wie bei anderen Apherese-Verfahren.⁵⁸ Studienabbrüche wegen Schwächegefühls als Folge der stärkeren Reduktion der Hämoglobin-Konzentrationen traten nur in 2% der

Fälle auf. Erstaunlich war die geringe Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen mit nur 9%, die sicher auf die besondere Galenik der verwendeten Studienmedikation mit Freisetzung des Eisens erst im Duodenum zurückzuführen ist.⁴³ Selbstverständlich muss die 2-EK-Apherese auf ausgesuchte Spender beschränkt werden: Eine Einschränkung der Spende-tauglichkeitskriterien, wie in den Richtlinien¹⁰⁹ vorgeschrieben und in der Studie durchgeführt, ist unumgänglich. Zu fordern ist darüberhinaus wegen des weitaus höheren Risikos einer Eisenverarmung eine über die Vorgaben bei Vollblutspenden hinausgehende Überwachung des Speichereisens durch regelmäßige, zumindest jährliche Bestimmung geeigneter Parameter, wie etwa der Ferritin-Konzentration oder der hämatologischen Parameter HYPOM und CHR.

Anlässlich eines Workshops 2002 wurde die Einführung einer generellen prophylaktischen Eisen-Substitution für alle weiblichen Blutspender im gebärfähigen Alter in den Blutspende-Einrichtungen der USA vorgeschlagen, da bei dieser am stärksten durch einen Eisenmangel gefährdete Spendergruppe ein maximaler Nutzen bei überschaubaren Risiken zu erwarten ist.^{9,92} Das Ergebnis des Workshops war jedoch nur die Empfehlung, ein solches Substitutionsprogramm auf Forschungsbasis zu initiieren, da die vorhandene Datenlage der Mehrzahl der teilnehmenden Institutionen nicht ausreichend erschien. Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass eine deutlich geringere, zeitlich begrenzte Substitution als die beim Workshop vorgeschlagenen Dauersubstitution mit 100 mg Carbonyl-Eisen zur Kompensation des Eisenverlustes ausreicht, wodurch auch die potentiellen Risiken einer Eisenüberladung und einer Verschleierung gastrointestinaler Blutungen gesenkt werden. Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse ist eine generelle Substitution bei weiblichen menstruierenden Spendern mit einer Spendefrequenz von zwei und mehr Spenden pro Jahr, bei männlichen Spendern mit einer Spendefrequenz von vier und mehr Spenden pro Jahr und bei allen Spendern mit unzureichender Hämoglobin-Konzentration zu rechtfertigen.

Viele Fragen über die Zusammenhänge im Eisen-Stoffwechsel sind noch ungeklärt. Während lange Zeit das Interesse auf die Sauerstofftransportfunktion des Eisens und auf die Auswirkungen einer Anämie beschränkt war, richtet sich in den letzten Jahren das Augenmerk vermehrt auf die komplexe Verstrickung von Eisen und Immunsystem. Völlig ungeklärt sind die Fragen, ob die akute Veränderung der Eisen-Homöostase durch die Blutspende und die chronische Absenkung des Speichereisens auf ein niedrigeres Niveau bei Dauerspendern einen nachweisbar positiven Einfluss auf das Immunsystem aufweisen. Offen ist auch, ob eine

orale Eisensubstitution mit humoralen oder zellulären Immunmechanismen interferiert, da die publizierten Daten zum Einfluss der Eisen-Substitution auf das Risiko für Infektion sehr widersprüchlich sind.^{72,106} Wir hoffen, mit der Beantwortung dieser Fragen in der Zukunft weiteres Licht auf die komplexen Langzeitwirkungen der regelmäßigen Blutspende werfen und die Hypothesen zur Senkung der Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen und Malignomen durch Blutspenden bestätigen oder widerlegen zu können.