

# 1 Einleitung

Die Hämotherapie spielt in der modernen Medizin eine relevante Rolle. Der Einsatz von Blutkomponenten ist heutzutage in verschiedenen Bereichen wegen unzureichender Alternativen sehr verbreitet. Dieser hohe Bedarf benötigt daher einen verantwortungsbewussten Umgang mit Blutprodukten und eine strenge Indikationsstellung zur Transfusion. Andererseits ist es die Aufgabe der Blutspendeneinrichtungen, eine optimale Versorgung der Krankenhäuser zu garantieren. Dies ist durch Beibehalten der aktuellen und durch Anwerben neuer gesunder freiwilliger Blutspender möglich. Ein typisches Problem für Blutspender, insbesondere junge weibliche Spendewillige, ist die Entwicklung eines Eisenmangels und einer Eisenmangelanämie. Durch eine Zurückweisung von anämischen Spendewilligen kommt es nicht nur zum einmaligem Verlust einer Blutkonserve, sondern oft auch zum Verlust des enttäuschten Spendewilligen überhaupt. Eine Untersuchung zeigte, dass 75 % der Spender, die in einem Jahr zurückgestellt wurden, im nachfolgendem Jahr nicht mehr erschienen, sogar wenn sie bisher regelmäßig Blut gespendet hatten (Bianco 02). Die bekannte hohe Eisenmangel-Prävalenz in der Gruppe der Blutspender hat auch einen ethischen Aspekt: Es ist grundsätzlich eine ärztliche Pflicht, die Gesundheit anderer Menschen zu schützen und vor Nachteilen, wie im Fall regelmäßiger Blutspenden, zu bewahren.

Obwohl die Problematik längst bekannt ist und seit Jahrzehnten diskutiert wird, gibt es bisher weltweit keine Leitlinien, Empfehlungen oder Standards zur Diagnostik und Prävention des Eisenmangels bei Blutspendern. Der aktuelle Spenderschutz beschränkt sich meistens auf die Festlegung eines minimalen Spendeabstandes und einer maximale Spendefrequenz, was sich aber alleine als unzureichend erweist.

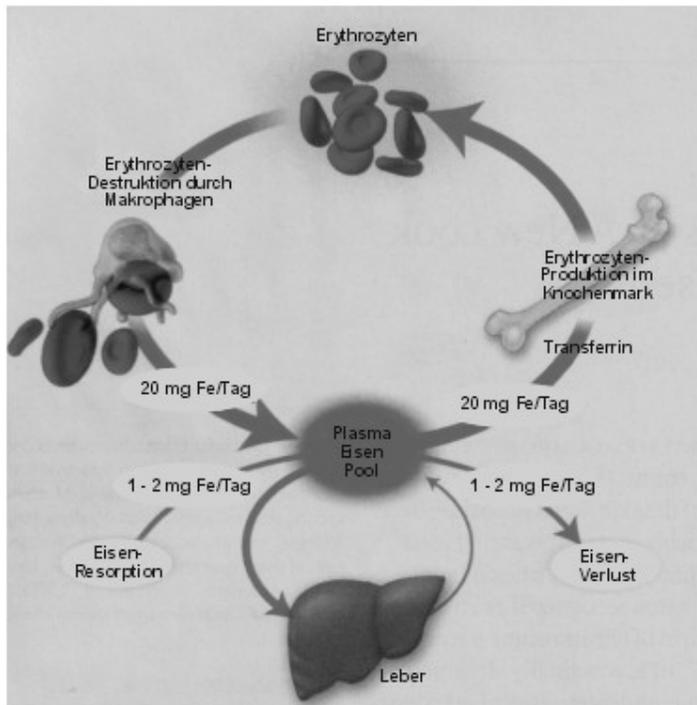
## 1.1 Eisenhaushalt und Regulationsmechanismen

Eisen ist essentiell für das Wachstum und die Homöostase aller Zellen. Das Häm-Eisen ist involviert in die reversible Sauerstoff-Bindung durch das Hämoglobin der Erythrozyten, das Myoglobin der Muskeln und die Cytochrome der Mitochondrien. Das Nichthäm-Eisen ist wichtig für das Funktionieren von vielen Enzymen aller Zellarten (Bianco 02). In wässriger Lösung existiert Eisen in zwei Oxidationsstufen als zweiwertiges ( $\text{Fe}^{2+}$ ) oder dreiwertiges Ion ( $\text{Fe}^{3+}$ ) und spielt auf Grund des dadurch bedingten hohen katalytischen Potentials in Redox-Reaktionen eine zentrale Rolle für eine Vielzahl vitaler metabolischer Prozesse (Weiss 02). Die

Bildung von freien Radikalen nach Aktivierung von Makrophagen und Neutrophilen zur Bekämpfung von Pathogenen verläuft ebenfalls eisenabhängig (Bianco 02).

Das Ganzkörper-Eisen beträgt bei einem Mann mit adäquater Eisenaufnahme 4-5 g. Etwa 65 % des Eisens, d.h. etwa 2,5 g, befindet sich im Hämoglobin der zirkulierenden Erythrozyten und der Erythrozytenvorstufen im Knochenmark: 1 g Hämoglobin enthält etwa 3,4 mg Eisen bzw. 1 ml Vollblut etwa 0,5 mg Eisen. Weitere 0,5 g des Eisens befinden sich als Funktionseisen in anderen Proteinen und Enzymen (Skikne 84, Wick 00). Der Gesamtfunktionseisenanteil beträgt, bezogen auf das Körpergewicht, 35-40 mg/kg (Kaltwasser 04). Daneben verfügt jeder Organismus über eine variable Reserve funktionell inaktiven Eisens, das in Form von Ferritin und Hämosiderin in den Parenchymzellen der Leber und den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) gespeichert ist. Das Speichereisen variiert bei gesunden Männern von 0,4 bis 2,0 g in Abhängigkeit vom Alter und der Ernährung. Ein spezifisches Trägerprotein (Transferrin) transportiert das im Darm absorbierte und das vom Erythrozytenabbau im RES reutilisierbare Eisen zu den Zellen der Erythropoese und anderen proliferierenden Geweben (Kaltwasser 04). Der Anteil des Transferrin-gebundenen Transporteisens ist mit ca. 4 mg gering (Wick 00). Die Eisenabgabe an die Zellen erfolgt über einen spezifischen Membranrezeptor (Transferrinrezeptor). Das täglich resorbierte Eisen beträgt etwa 1 mg. Bereits der tägliche Eisenbedarf für die Hämoglobinsynthese von ca. 25 mg überschreitet die tägliche Eisenresorption von etwa 1 mg um ein vielfaches. Der Körpereisenbestand wird durch eine subtil geregelte Bilanz konstant gehalten. Der Gesamtkörpereisenbestand ist geschlechts- und alterabhängig. Er steigt bei Männern nach der Adoleszenz steil an und erreicht im Alter von etwa 30 Jahren einen maximalen Wert von durchschnittlich 4 g, der danach relativ konstant bleibt.

Abbildung 1 : Innerer Eisenaustausch (modifizierte Abbildung aus Pietrangelo 04)



Gesamtkörper-eisen:	2,4 – 4,0 g
Blut/Knochenmark:	60 – 65%
Myoglobin /Enzyme:	15 – 20%
Speichereisen:	15 – 25%
Plasma-Eisen-Pool:	<1%

Menstruierende Frauen haben grundsätzlich eine geringere Menge an Gesamtkörper-Eisen von etwa 2,3 g. Zusätzlich zu dem physiologischen Grundverlust von 1 mg täglich, vorwiegend durch Verlust von Epithelzellen, verlieren Frauen infolge der Menstruation etwa 13,5 mg Eisen zusätzlich und ca. 10 % der Frauen sogar über 36 mg monatlich. D.h. der tägliche Eisenbedarf bei Frauen beträgt im Durchschnitt 1,5 mg und bei einigen Frauen über 2 mg, um eine ausgeglichene Eisenbilanz aufrechtzuerhalten. 40 % der menstruierenden Frauen verfügen über keine mobilisierbare Eisenreserve (prälatenter Eisenmangel). Bei den anderen 60 % sind die Reserven kleiner als bei Männern. Postmenopausal erreicht das Speichereisen allmählich das Niveau der Männer. Nicht nur der menstruationsbedingte Eisenverlust, sondern auch die direkt an die Kalorienaufnahme gebundene Eisenaufnahme, die bei Frauen niedriger ist, führt zum unterschiedlichen Eisenstatus bei Männern und Frauen (Skikne 84).

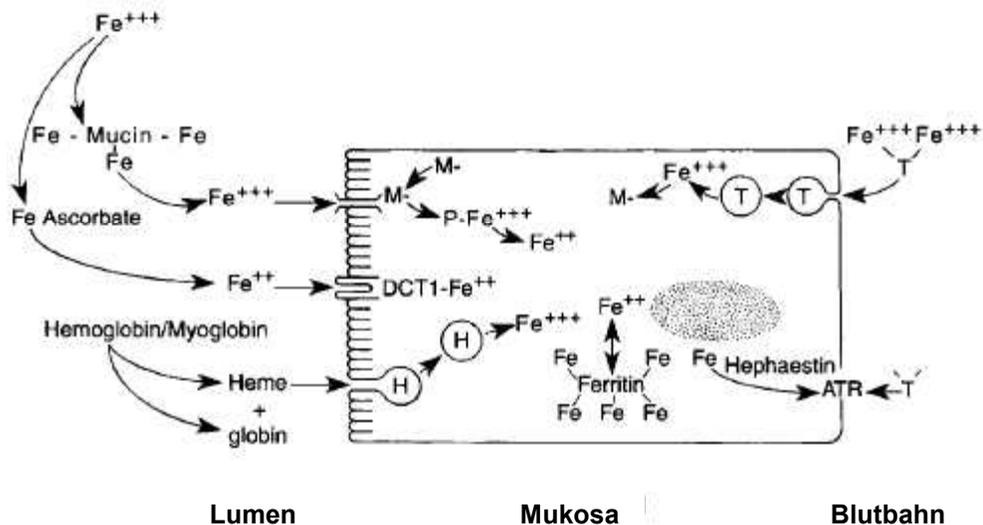
Der Körper-Eisen-Gehalt wird hauptsächlich durch Resorption und nicht Exkretion kontrolliert (Roughead 00). Das Eisengleichgewicht bei einem gesunden Mann ist durch den Austausch von etwas weniger als 1 mg Eisen/Tag limitiert (Finch 94). Die Regulation ist nur eingeschränkt suffizient. Die Eisenausscheidung über Urin, Exkrememente und Schweiß (der physiologische Verlust) gilt als fest und nicht beeinflussbar. Es gibt allerdings Berichte über kleine Schwankungen des täglichen Eisenverlustes. Der normale Verlust von etwa 0,9 mg bei einem Mann wird bei Überladung auf 2 mg/d hochreguliert und bei einer Eisenmangelanämie auf 0,5

mg/d reduziert (Finch 94). Physiologische Eisenverluste werden durch Nahrungseisenabsorption kompensiert. Blutverluste (z.B. durch regelmäßiges Blutspenden) oder Zustände wie Schwangerschaft oder pubertäres Wachstum können die kompensationsbedürftigen Verluste erheblich steigern (Kaltwasser 04). Ein zeitweilig erhöhter Eisenbedarf kann nur durch eine Steigerung der intestinalen Nahrungseisenresorption kompensiert werden (Kaltwasser 04). Bei schwerem Eisenmangel ist die gesteigerte Eisenresorption nicht ausreichend. Ebenfalls ist eine aktive Regulation der Eisenausscheidung nicht möglich, die eine schwere Eisenüberladung kompensieren könnte (Kaltwasser 04).

Eisen wird im Duodenum und oberen Jejunum als ( $Fe^{2+}$ ) resorbiert (Wick 00). Das dreiwertige Nicht-häm-Eisen wird vorwiegend nach Reduktion zu zweiwertigem Eisen (z.B. durch Ascorbinsäure) aufgenommen, was jedoch bei üblicher Ernährung nur zu einem geringen Anteil gelingt (Wick 00)

Es werden drei unterschiedliche Aufnahme-Wege für Eisen postuliert (Conrad 02): der Integrin-Mobilferrin-Weg (IMP) für das dreiwertige Eisen, der divalent Metal Transporter-1-Weg (DMT-1 = Nramp2 = DCT1) für das zweiwertige Eisen und der dritte Weg für das Häm (Aufnahme in die Mukosazelle in einer unveränderten Form als Metalloporphyrin) (Abbildung 2) .

Abbildung 2: Postulierte Mechanismen der Eisenresorption (Original-Abbildung aus Conrad 02)



Intrazellulär wird das Eisen durch eine Ferroxidase, das Hephaestin, zu dreiwertigem Eisen oxidiert. In dieser Form kann das Eisen an das Plasmatransferrin gebunden zu den Zellen der Erythropoese und anderen verbrauchenden Zellen sowie zu den Speicherzellen transportiert

werden. Das in die Mukosazelle aufgenommene Eisen kann auch bei einem Eisen-Überschuss vorübergehend im Ferritin in der Darmzelle zwischengelagert werden.

Es gibt viele Faktoren und Erkrankungen, die die Eisenresorption beeinflussen können. Diese werden von Conrad et. al (Conrad 02) in intraluminale (z.B. Menge und chemische Form des Nahrungseisens oder pH), mukosale (z.B. anatomische Faktoren, intestinale Motilität oder Konzentration und chemische Form des Eisens an der Mukosa) sowie allgemeine Faktoren (z.B. vorhandene Eisenreserven, Eisen-Umsatz, Hypoxia, Atransferrinämie, Ferrochelatase- oder Ceruloplasmin-Mangel) unterteilt.

Bekannterweise besteht eine umgekehrte Korrelation zwischen der intestinalen Eisenabsorption und den vorhandenen Eisenreserven, s.g. negative retikuloendotheliale Rückkopplung (Hausmann 71, Monsen 83, Skikne 84) sowie ein Zusammenhang zwischen Eisenresorption und Eisenbedarf (Monsen 83). Der Eisenbedarf ist die wichtigste Determinante der Eisenabsorption (Roughead 00).

Die Quantität und die Qualität (Bioverfügbarkeit) des Nahrungseisens spielen für die Eisenbilanz eine wichtige Rolle (Kaltwasser 04). Der schlecht bioverfügbare dreiwertige Nicht-Häm-Eisen-Anteil überwiegt in der normalen Diät (ca. 90 %). Hingegen stammt das meiste resorbierte Eisen aus dem Häm-Eisen. Das überwiegende anorganische Eisen wird im Darm-Lumen durch Chelatoren gebunden. Infolge von Polymerisation und Präzipitation entsteht eine für die Absorption nicht verfügbare Eisen-Form (Conrad 02). Daher wird tatsächlich nur etwa 10 % des Nahrungseisens d.h. ca. 1 mg tgl. aufgenommen. Die Eisenabsorption wird durch in Gemüse- und Obst-enthaltenen Reduktionsstoffen wie Zitronensäure oder Milchsäure und Alkohol gesteigert. Vitamin C ist einer der potentesten Faktoren, der die Resorption von Nicht-Häm-Eisen verbessert (Skikne 84). Umgekehrt wirken Phytate und Phosphate (in Getreideprodukten, Reis und Sojamehl), Polyphenole (in Tee und Kaffee), Oxalate (in Rhabarber, Spinat und Sauerampfer) und (leicht hemmend) Milch, die die Absorption um bis zu 50 % reduzieren. Resorptions-hemmend wirken also eine einseitige, insbesondere vegetarische Ernährung, Vitamin C-Mangel sowie Bildung nicht absorbierbarer eisenhaltiger Komplexe bei großem Kaffee-, Tee- oder Limonadenkonsum (Wick 00).

Der Eisengehalt in einer westlichen Mischkost beträgt ca. 6 mg pro 1000 kcal (Skikne 84). Bei normalen Eisenreserven wird etwa 10 % des Nahrungseisens aus der Mischkost resorbiert. Bei verbrauchten Eisenreserven kommt es zu einer kompensatorischen Erhöhung der Nahrungseisenaufnahme. Eine Untersuchung auf sogenannten Superspendern ergab einen signifikanten Einfluss der Ernährung auf den Eisenstatus der Dauerspender. Unter einer

speziellen hochkalorischen, eisen- und ascorbinsäurereichen Diät („superior diet“) wurde eine 25%-ige Nahrungseisenabsorption ausgerechnet (Monsen 83).

## 1.2 Eisenmangel

Eisenmangel ist die verbreitetste Mangelerkrankung der Welt und betrifft Millionen von Menschen (Hallberg 01). Dieser Zustand entsteht durch ein Missverhältnis zwischen Eisenzufuhr und -bedarf, d.h. wenn die Eisenabsorption den Verlust oder Bedarf nicht mehr decken kann. Es können 3 aufeinander folgende Stadien des Eisenmangels abgegrenzt werden. Die isolierte Eisenverarmung der Speicherorgane wird prälatenter Eisenmangel (Speichereisenmangel) genannt. Die Mobilisation des Transporteisens und die Eisenversorgung der Erythropoese sind in diesem Stadium noch normal. Im nächsten Stadium, dem latenten Eisenmangel, tritt zusätzlich ein Transporteisenmangel auf. Die Eisenversorgung der Erythropoese ist in diesem Stadium gerade noch ausreichend, die Hämoglobin-Konzentration ist noch normal. Allerdings kommt es zur Eisenverarmung verschiedener Gewebe sowie eisenhaltiger Proteine und Enzyme. Deshalb wird das Stadium auch Funktionseisenmangel genannt. In der Endphase eines Eisenmangels kommt es zu einer Hämoglobinsynthesestörung infolge einer eisenunterversorgten Erythropoese. Es entwickelt sich eine Eisenmangelanämie. Dieses Stadium wird dann als manifester Eisenmangel bezeichnet und stellt bereits ein Spätsymptom dar (Wick 00).

Symptome eines Eisenmangels wurden, insbesondere in der älteren Literatur, ausschließlich als Folgen einer Anämie angesehen. In neueren Publikationen werden zahlreiche negative Effekte eines Eisenmangels nicht nur auf eine Reduktion der Hämoglobinkonzentration, sondern auf einen Funktionseisenmangel mit Eisen-Unterversorgung verschiedener Gewebe zurückgeführt (Skikne 84). Hallberg et al. (Hallberg 01) erklären dies durch das Vorhandensein von vielen effektiven Mechanismen, die eine insuffiziente Sauerstoff-Versorgung der Gewebe bei niedrigem Hämoglobin-Gehalt kompensieren, wie z.B. Erhöhung des kardialen Umsatzes (output) und Lieferung größerer Menge von Sauerstoff für Geweben pro Zeiteinheit, Steigerung der 2,3-Diphosphoglyzerat-(2,3-DPG-)Konzentration in Erythrozyten und Verschiebung der Form der O<sub>2</sub>-Dissoziationskurve des Hämoglobins und letztendlich Erhöhung der Erythropoetin-Produktion mit darauf folgender Erhöhung der Hämoglobin-Konzentration. Die Schwere der Symptome korreliert mit der Schwere und Dauer des Mangels. Der Funktionseisenmangel führt zur Verschlechterung der psychomotorischen Entwicklung und zu einer Leistungsminderung. Auch einige Schwangerschaftskomplikationen sind mit dem Mangel an Funktionseisen assoziiert

(Baynes 96). Untersuchungen bei Ratten zeigten einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Leistungsfähigkeit und einem Eisenmangel ohne Anämie. Ebenfalls konnte eine signifikante Besserung der Produktivität der weiblichen Arbeiter in Sri Lanka unter Eisen-Substitution noch vor der Besserung der Hämoglobin-Konzentration demonstriert werden. Weiterhin spricht eine Verhaltensbesserung von Säuglingen unter Eisentherapie bei eisendefizienter Erythropoese ohne Anämie für eine klinische Relevanz eines Funktionseisenmangels. Als Folge eines Funktionseisenmangels werden ebenfalls eine Beeinträchtigung der epithelialen Regeneration, Lymphozyten- und Neutrophilenfunktionsstörungen, Immunschwäche, Konzentrationsschwäche oder muskuläre Leistungsminderung beobachtet (Skikne 84).

### 1.3 Laboruntersuchungen des Eisenstoffwechsels

**Die Bestimmung der Eisenkonzentration im Serum** ist, zur Diagnostik des Eisenmangels, aus vielen Gründen ungeeignet. Der Serum Eisen-Spiegel unterliegt großen Schwankungen im Tagesablauf mit Maximum am frühen Nachmittag und Schwankungen von Tag zu Tag. Die Eisenkonzentration ist stark von der Nahrungsaufnahme abhängig und kann sich innerhalb von wenigen Minuten ändern. Bei chronischen Erkrankungen und akuten Entzündungen kommt es zu einer Reduktion der Eisenkonzentration, die vom Körpereisenstatus unabhängig ist. Auch Hämolyse einer Blutprobe kann zur relevanten Erhöhung der Werte führen.

Eisen wird im Plasma an das Protein **Transferrin** gebunden transportiert. 1 g Transferrin kann maximal 25,1 µmol oder 1,4 mg Eisen binden. Normalerweise ist Transferrin nur zu einem Drittel mit Eisen gesättigt, dieser Anteil entspricht dem Serumeisenwert. Die darüber hinausgehende, durch Zusatz eines Eisenüberschusses erreichbare Sättigung wird als freie oder latente Eisenbindungskapazität (LEBK) bezeichnet; beide zusammen machen die totale Eisenbindungskapazität (TEBK) aus. **Die Transferrinsättigung** (%) wird rechnerisch nach der

folgenden Formel ermittelt:  $TfS(\%) \equiv \left( \frac{\text{Serumeisen}}{\text{TEBK}} \right) \times 100$ . Die Transferrinsynthese und

Konzentration im Plasma sowie die Transferrinsättigung unterliegen einer Regulation in Abhängigkeit vom Eisengehalt der Gewebe, insbesondere der Leberzelle. Bei einem Funktionseisenmangel, d.h. ungenügender Eisenverfügbarkeit für die Erythropoese, kommt es zu einer kompensatorischen Hochregulierung der Transferrinsynthese, was zur TfS-Reduktion führt. Wegen der längeren Halbwertszeit des Transferrins unterliegt die Bestimmung der Transferrin-Konzentration bzw. Transferrin-Sättigung deutlich geringen tageszeitlichen und

ernährungsabhängigen Schwankungen als die Eisenbestimmung. Allerdings weist diese Methode eine unzureichende Sensitivität und Spezifität auf. Bei folgenden Zuständen ist die Aussagekräftigkeit der Methode deutlich eingeschränkt: Die Transferrin-Synthese unterliegt hormonellen Einflüssen (z.B. durch Schwangerschaft oder Kontrazeptiva): In der Schwangerschaft ist die Transferrin-Synthese gesteigert, so dass ein Eisenmangel überschätzt wird. Weiterhin ist die Transferrin-Synthese in der Akute-Phase-Reaktion supprimiert. Bei Leberparenchymschäden wird Transferrin vermehrt vom Hepatozyten ins Plasma freigesetzt. Ein Anstieg der TfS tritt auch erst in einem relativ späten Stadium eines Eisenmangels, bei einem Hämoglobinabfall von mindestens 2 g/dl (Wick 00).

**Die Bestimmung des Serum-Ferritins** ist heutzutage die Standardmethode zur Erkennung eines Speichereisenmangels. Freies Eisen ist toxisch, daher ist Eisen in verschiedenen Körpergewebekompartimenten nur in einer gebundenen Form vorhanden. Intrazellulär liegt Eisen proteingebunden als Ferritin oder Hämosiderin vor. Apoferritin (= eisenfreies Ferritin) bindet freies ( $\text{Fe}^{2+}$ ) und speichert es als ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Kleine Mengen an eisenarmen Ferritin zirkulieren im Blut. Die Menge des im Blut zirkulierenden Ferritins kann immunologisch quantitativ bestimmt werden. Der erste Test, der Bestimmung von kleinen Ferritin-Konzentrationen erlaubte, wurde 1972 von Addison beschrieben. Seitdem wurde von mehreren Autoren eine enge Assoziation zwischen Serumferritin-Konzentration und der Größe der Körpereisenreserven bei Gesunden und bei Patienten mit Eisenmangel bzw. Eisenüberladung (Skikne 84) demonstriert. Eine Ferritin-Konzentration von 1  $\mu\text{g/l}$  entspricht etwa einem Eisenspeicherbestand von 8 mg Eisen (Skikne 84). Der Serum-Ferritin-Grenzwert, bei dem die Eisenreserven komplett ausgeschöpft sind, variiert bei verschiedenen Autoren zwischen 22  $\mu\text{g/l}$  (Suominen 98), 20  $\mu\text{g/l}$  (Mackintosh 88), 15  $\mu\text{g/l}$  (Wick 00, Alvarez-Ossorio 00, Milman 84, Milman 85, Milman 91 und Milman 91), 13  $\mu\text{g/l}$  (Boulton 04) und 12  $\mu\text{g/l}$  (Gordeuk 87, Gordeuk 90, Simon 81, Simon 84, Skikne 84, Jaime 88, Finch 77). Die Ferritin-Konzentration unterliegt keinen zirkadianen Schwankungen und ist weitgehend stabil. Eingeschränkt wird der Aussagewert des Serumferritins als Indikator für Körpereisenreserven bei Infektionen, chronischer Entzündung, ineffektiver Erythropoese, Malignomen und Leberparenchymschäden. Die Serumferritin-Konzentration ist bei vielen soliden Tumoren (Hepatome, Pankreaskarzinome, Bronchialkarzinome), bei Lymphomen und Leukosen pathologisch erhöht und korreliert mit der Tumoraktivität und -ausbreitung. Eine signifikante Serum-Ferritin-Erhöhung wurde auch nach akutem Herzinfarkt beobachtet (Harju 89). Gesteigerte Ferritin-Werte werden weiterhin bei schweren Lebererkrankungen, bei hereditärem Transferrin-Mangel und idiopathisch beobachtet.

Im Gegensatz zur Vieldeutigkeit erhöhter Ferritin-Werte sind erniedrigte Ferritin-Konzentrationen immer ein Hinweis auf einen Speichereisenmangel.

Der Transferrin-Rezeptor ist ein transmembranes Protein aller Körperzellen der Säugetieren außer Erythrozyten. Er bindet Eisen-beladenes Transferrin an der Zelloberfläche und transportiert es auf dem Wege einer Rezeptor-vermittelten Endozytose in das Zellinnere. **Der lösliche (soluble) Transferrin-Rezeptor** im Blut ist ein Bruchstück dieses Proteins und korreliert eng mit der Gesamtmenge des Transferrin-Rezeptors. Die Hauptquelle des sTfR sind erythropoetische Zellen des Knochenmarks und die zirkulierenden Retikulozyten, die den sTfR im Laufe der Reifung verlieren. Andere Gewebe wie die Leber oder die Plazenta tragen nur gering zu dem sTfR-Pool bei (Suominen 97). Es besteht eine direkte Assoziation zwischen der sTfR-Konzentration und der erythropoetischen Aktivität und eine umgekehrte Korrelation zwischen der sTfR Konzentration und dem für die Erythropoese zugänglichen Eisen, was eine quantitative Messung des Funktionseisens ermöglicht. Die sTfR-Konzentration steigt kontinuierlich mit der Zunahme der Speichereisen-Depletion, bleibt aber innerhalb des Normbereiches. Erst nach vollständiger Entleerung wird eine progressive Erhöhung des sTfR beobachtet (Skikne 90). Im Gegensatz zur Transferrin-Sättigung ist der sTfR ein Frühindikator eines Funktionseisenmangels. Sie unterliegen auch sehr geringen biologischen und analytischen Einflüssen (Cooper 96). Im Gegensatz zu Ferritin wird der sTfR nicht von Entzündungen (keine Assoziation mit einer Akut-Phasen-Reaktion und einer Anämie chronischer Erkrankungen)(Baynes 96, Labbe 04) oder akuter Leberinsuffizienz beeinflusst (Baynes 96). Bei megaloblastärer Anämie infolge ineffektiver Erythropoese, bei hyperproliferativen Erkrankungen (z.B. Thalassämie major, Polyzythämie, hereditärer Sphärozytose und Sichelzellanämie) und bei Zuständen mit einer verminderten Eisenverfügbarkeit (z.B. bei Malignomen und Autoimmunerkrankungen) werden pathologisch erhöhte sTfR-Werte beobachtet. Die Serumkonzentration ist somit zur Abschätzung des Gesamtkörpereisens nicht geeignet, erlaubt aber eine zuverlässige Erkennung eines latenten Eisenmangels mit eisendefizitären Erythropoese. Als Nachteile dieser Methode ist eine fehlende Fähigkeit zur Erkennung eines milden prälatenten Eisenmangels sowie eine unzureichende Standardisierung dieses Parameters zu nennen. Bei bisherigen Studien ergaben sich große Differenzen zwischen den mittels unterschiedlichen Assays gemessenen sTfR-Werten. Allerdings war der beschriebene relative Anstieg bzw. Abfall des sTfR bei verschiedenen Studien bemerkenswert ähnlich. Bei allen verwendeten sTfR-Tests war eine Eisenmangelanämie mit einer 3-5 fachen Erhöhung des sTfR assoziiert (Baynes 96). Zusammenfassend steht der lösliche Transferrin-Rezeptor im

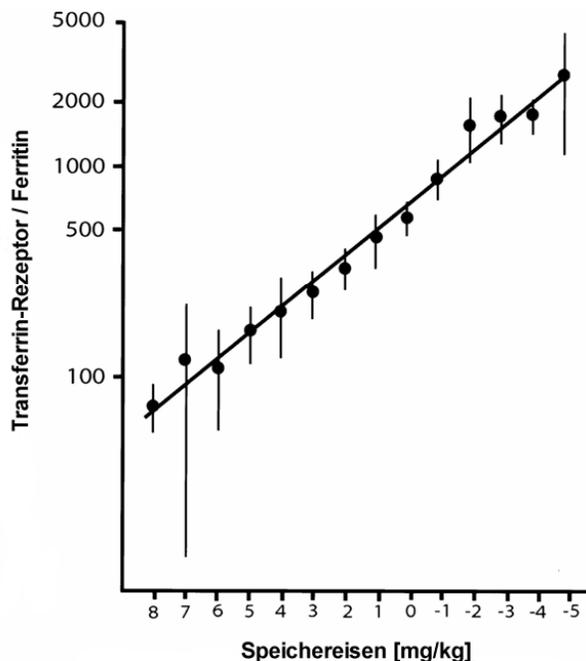
menschlichen Serum in Korrelation zum Grad des Gewebeseisendefizits und liefert eine sensitive, frühe und hochqualitative Evaluation des Funktionseisens.

Bei weiteren Versuchen, die Effektivität der Eisenmangeldiagnostik zu erhöhen, wurde der Quotient der Konzentration des Transferrin-Rezeptors und der Ferritin-Konzentration eingeführt (Skikne 90). Ein relevanter diagnostischer Vorteil der Methode im Vergleich zu Einzelbestimmungen zeigte sich erst nach einer logarithmischen Transformation.

**Der Quotient aus der Konzentration des löslichen Transferrin-Rezeptors und dem Logarithmus der Ferritin-Konzentration (TfR-F-Index)** liefert im Vergleich zur Einzelbestimmung der Serumferritin-Konzentration oder der sTfR-Konzentration die höchste Sensivität und Spezifität in der Diagnostik eines Eisenmangels und in der Differentialdiagnostik zwischen verschiedenen Anämie-Typen ( Eisenmangelanämie und Anämie bei chronischen Erkrankungen) (Punnonen 97, Suominen 98). Dabei ist eine Bestimmung aus kleiner Blutmenge, auch Kapillarblut, möglich.

Mittels der quantitativen Phlebotomie-Technik konnte eine umgekehrte lineare Korrelation zwischen **dem Logarithmus des Quotienten (Ratio) der Konzentration des Transferrin-Rezeptor und der Ferritin-Konzentration** und dem Speichereisen nachgewiesen werden (Skikne 90). Der Quotient steigt von  $< 100$  bei repletierten Eisenspeicher auf über 2000 bei signifikanter Depletion des Funktionseisens.

Abbildung 3: Korrelation zwischen Speichereisen und dem Quotienten der Konzentration des Transferrin-Rezeptor und der Ferritin-Konzentration (Original-Abbildung aus Skikne 90)



Cook et al.(Cook 03) ermittelten folgende Formel zur Berechnung des Speichereisens bezogen auf die Körpermasse:

$$\text{Speichereisen [mg/kg]} = - \frac{\log_{10} \left( \frac{\text{Serum- Transferrin- Rezeptor- Konzentration } [\mu\text{g/l}]}{\text{Serum- Ferritin- Konzentration } [\mu\text{g/l}]} \right) - 2,8229}{0,1207}$$

Diese Formel ist allerdings wegen der unzureichenden Standardisierung des Serum-Transferrin-Rezeptors vom verwendeten Assay abhängig und nicht universell einsetzbar.

Mit der Ferritin-Konzentration und dem  $\log(\text{TfR}/\text{F})$  stehen somit zwei Parameter zu Verfügung, um das Speichereisen bei Blutspendern in Querschnittsuntersuchungen mit ausreichender Validität abzuschätzen.

#### 1.4 Eisenbestand bei Blutspendern

Wie zahlreiche Studien beweisen, gehören männliche und weibliche Dauerspender zur Risikogruppe im Bezug auf Entwicklung eines Eisenmangels. Bei der üblichen Vollblutspende von 500 ml verliert ein Spender etwa 215 mg bis 270 mg Eisen, das entspricht 5 % bis 7 % des Gesamtkörperbestandes eines erwachsenen Mannes bzw. 9 % bis 12 % einer erwachsenen Frau, so dass Dauerspender einen signifikant niedrigeren Gesamtkörperereisenbestand aufweisen als Erst- oder Nichtspender und oft ein vollständiges Fehlen von Eisenreserven nachweisbar ist

(Lieden 73, Alvares-Ossorio 00, Milman 84, Milman 85, Milman 91, Milman 91, Birgegard 78, Punnonen 99, Simon 81, Monsen 83, Finch 77).

Mittels der quantitativen Phlebotomie wurden bei Blutspendern deutlich reduzierte Eisenspeicher gefunden (93-110 mg) (Kaltwasser 04, Skikne 84). Ähnliche Ergebnisse ergaben Untersuchungen von Knochenmark-Aspiraten (Skikne 84). Die Untersuchung des Eisenstatus mittels Serum-Ferritin ermöglichten weitere Erkenntnisse. Der Einfluss der Blutspende auf den Eisenhaushalt wird meistens entweder als eine Veränderung der Serumferritin-Konzentration oder eine Veränderung des Anteils der eisendepletierten Probanden im Vergleich von Dauer- zu Erstspendern dargestellt. Ein Studien-Vergleich von 1984 (Skikne 84) zeigte bei männlichen Dauerspendern einen durchschnittlichen Ferritin-Wert von 47 µg/l vergleichbar mit dem von weiblichen Erstspendern (46 µg/l). Weibliche Dauerspenderinnen hatten Ferritin-Werte, die bei manifestem Eisenmangel gesehen werden.

Postmenopausal kommt es zu einer Reduktion der Häufigkeit eines Eisenmangels bei weiblichen Spenderinnen: 16 % vs. 25 % (Skikne 84) und die Ferritin-Werte liegen in einem höheren Bereich: 24 µg/l vs. 19 µg/l (Milman 85), 16 µg/l vs. 10 µg/l (Monsen 83).

Ebenfalls wird infolge der Blutspende eine steigende Zahl von eisendepletierten Spendern beobachtet. Skikne et al. (Skikne 84) stellten die Ergebnisse zweier Studien (Finch 77 und Simon 81) zusammen. Die kombinierten Daten der beiden Untersuchungen ergaben bei 0 % der männlichen und 6 % der weiblichen Erstspendern depletierte Eisenspeicher. Der Anteil der Spender mit erschöpften Eisenreserven lag mit 9 % bei den männlichen und 24 % bei den weiblichen Dauerspendern wesentlich höher. Die durchschnittliche Blutspendefrequenz betrug bei Dauerspendern 3 Blutspenden pro Jahr.

Der Eisenstatus wird grundsätzlich durch die Spendefrequenz und nur schwach durch die kumulative Spendezahl beeinflusst (Lieden 73: Alvarez-Ossorio 00, Simon 81, Milman 84, Milman 85). Bereits bei einer Blutspende jährlich findet sowohl bei Frauen als auch bei Männern eine signifikante Reduktion des mittleren Ferritin-Wertes im Vergleich zu Erstspendern statt (Alvarez-Ossorio 00). Mit zunehmender Steigerung der Spendefrequenz kommt es bei Männern zu einer kontinuierlichen Abnahme des Körpereisenbestandes, bei Frauen wird schon bei einer Frequenz von zwei Vollblutspenden pro Jahr ein sehr niedriger Körpereisenbestand erreicht, der auch bei höheren Spendefrequenzen nicht weiter abnimmt (Alvarez-Ossorio 00, Boulton 00, Finch 77, Simon 81), was auf die Einstellung eines neuen Gleichgewichts zwischen Eisenaufnahme und Eisenverlust auf einem niedrigeren Niveau von Eisenreserven hinweist (Skikne 84, Birgegard 78). Der Anteil an Spendern mit erschöpften Eisenspeichern steigt ab

einer Spendefrequenz von drei bis vier Vollblutspenden pro Jahr bei Männern bzw. ein bis zwei Spenden pro Jahr bei Frauen signifikant an (Skikne 84, Finch 77, Garry 91, Simon 81).

Der Grund für den gehäuften Eisenmangel bei Blutspendern liegt im hohen Eisenbedarf, der mit einer steigenden jährlichen Spendefrequenz immer seltener alleine durch eine erhöhte intestinale Nahrungseisenabsorption gedeckt werden kann. Vier Blutspenden pro Jahr ergeben einen zusätzlichen Eisenbedarf von etwa 2,5 mg pro Tag. Mit einer täglichen Eisenaufnahme von 3,5 mg kann der durch die obigen Blutverluste entstandene tgl. Eisenbedarf bei einem Mann gedeckt werden. Das entspricht bei einer normalen westlichen Diät der Obergrenze der resorbierbaren Tagesmenge. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird die maximal resorbierbare Tagesmenge an Eisen wegen zusätzlicher Menstruationsverluste und dadurch erhöhten Eisenbedarfs bereits bei zwei Spenden pro Jahr erreicht.

Zum Schutz der Blutspender schreiben die nationalen Richtlinien der verschiedenen Länder die minimalen zulässigen Hämoglobin- bzw. Hämatokrit-Werte vor. Bei Unterschreitung dieser Werte wird ausschließlich eine Rückstellung der Spendewilligen vorgesehen. Wie eine longitudinale Studie zeigt, ist diese Strategie nicht für alle Subgruppen der potentiellen Blutspender effizient. Über 18 Monaten wurden Frauen mit mittels Hämocue-Gerät gemessenen Hämoglobin-Werten zwischen 12,0 und 12,4 g/dl untersucht. Die Rate der wegen Hb zurückgestellten Frauen lag bei der Wiedervorstellung bei etwa 30 % unabhängig von dem zeitlichen Intervall zur letzten Spende (3 bis über 11 Monate). Ebenfalls bei der nächsten Vorstellung war die prozentuelle Anzahl der Spendewilligen mit Hb-Werten  $< 12$  g/dl unabhängig von dem Zeitintervall und der Tatsache, ob bei der vorherigen Termin eine Blutspende durchgeführt werden konnte (Gillon 00).

Als offensichtliche Alternative zur Rückstellung stellt sich die Substitution der Spender mit Eisen dar.

## **1.5 Eisen-Substitution bei Blutspendern**

Eisen wird in Duodenum und oberem Jejunum als  $(\text{Fe}^{2+})$  resorbiert. In den Mukosazellen erfolgt eine Oxidation des  $(\text{Fe}^{2+})$  zu  $(\text{Fe}^{3+})$  durch das Ceruloplasmin. Das dreiwertige Eisen wird gebunden an das Transferrin zu den Zielzellen transportiert. Untersuchungen zeigten, dass die Resorptionsrate von dreiwertigen Eisen-Salzen zwischen 4- und 10-fach schlechter als die von zweiwertigen Eisen-Salzen ist (Heinrich 86), weswegen dreiwertige Eisensalze kaum noch im Gebrauch sind. Zwei Faktoren kontrollieren die Eisenresorption: die Größe der Eisenreserven und der erythropoetischen Aktivität d.h. der Eisenbedarf (Hallberg 01, Brittenham 01). Zwischen

den retikuloendothelialen Eisenreserven und der intestinalen Eisenresorption wurde ein umgekehrter Zusammenhang, die s.g. negative retikuloendotheliale Rückkoppelung, nachgewiesen (Hausmann 71). Die für einen Eisenmangel typische Hochregulierung der intestinalen ( $\text{Fe}^{2+}$ )-Resorption bezieht sich aber nur auf den proximalen und nicht den distalen Dünndarm. Eine optimale Verfügbarkeit eines oralen Eisen(II)-Präparats findet sich bei einer guten Wasserlöslichkeit oder einer schnellen Eisen-Freisetzung im Magen oder im Duodenum. Die Bioverfügbarkeit von Präparaten mit langsamer vollständiger oder unvollständiger Eisen(II)-Freisetzung erst im mittleren bis unteren Jejunum oder Ileum ist um etwa 50 % reduziert.

Das Eisen-(II)-Sulfat galt über einige Dekaden als Standard-Mittel zur Behandlung eines Eisenmangels. Seine gute Bioverfügbarkeit wurde in vielen Studien belegt (Alvarez-Ossorio 01). Die Resorptionsrate von Eisen(II)-Sulfat beträgt etwa 20 % bei repletierten Eisenreserven, 40 % bei grenzwertigem Eisenmangel ohne Anämie und kann bis auf 70-80 % bei symptomatischem Eisenmangel mit eisendefizitärer Erythropoese steigen (Magnusson 81). Die Bioverfügbarkeit verschiedener anderer Eisen-Salze wie z.B. Eisen(II)-Succinat, -Gluconat, -Fumarat oder -Glycin-Sulfat, ist vergleichbar zu Eisen(II)-Sulfat (Harju 89, Brise 62). Häufig angewendet wird vor allem in den U.S.A. auch Carbonyl-Eisen-Puder, dessen Resorptionsrate etwa 70 % deren von Eisen (II)-Sulfat beträgt (Devasthali 91).

Um eine optimale Resorption zu erreichen, sollte eine Eisen-Einnahme nüchtern oder zwischen den Mahlzeiten erfolgen. Eine niedrige Resorption bei einer Einnahme kurz prä- oder postprandial kann sowohl durch chemische Interaktionen zwischen dem Eisen und Mahlzeitkomponenten und Bilden von nichtlöslichen und nichtdissoziierten Eisen-Verbindungen, als auch durch die Eisen-Konzentrationsreduktion durch die Mahlzeitsmenge und gastrointestinale Säfte erklärt werden (Brise 62). Die starke Hemmung der Absorbierbarkeit oraler Eisenpräparate bei Einnahme mit Mahlzeiten ist unabhängig von der Galenik der jeweiligen Präparate (Heinrich 86)

Wegen potentieller Nebenwirkungen und Risiken herrscht derzeit keine Übereinstimmung bezüglich einer allgemeinen Eisensubstitution bei Dauerspendern. Die häufigsten unerwünschten Begleiterkrankungen einer Eisen-Therapie sind gastrointestinale Beschwerden. Durch die Freisetzung größerer Mengen von ionisiertem Eisen im Magen oder Dünndarm können Irritationen der Magen- bzw. Dünndarmmukosa verursacht werden, die zu Störungen im Magen (Sodbrennen, epigastrisches Drückgefühl, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie im Dünndarm (Diarrhöen, Koliken, Verstopfung) führen können. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist abhängig von der örtlichen Konzentration an freien Eisenionen an der Magen- bzw. Dünndarmmukosa und deshalb dosisabhängig. Eisenpräparate, die ihr Eisen erst

sehr spät oder nur unvollständig im Dün- oder Dickdarm freisetzen und deshalb eine halbierte oder noch geringere Bioverfügbarkeit besitzen, sind in der Regel etwas besser magenverträglich, da geringere Konzentration an ionisiertem Eisen an der Magenmukosa entstehen. Die Häufigkeit von milden Magen-Darm-Beschwerden wird bei einer Tagesdosis von 100 mg elementarem Eisen als Eisen(II)-Salz mit 4 – 25 % angegeben. Eine deutlich bessere Verträglichkeit wurde bei einer Einnahme 2 h postprandial im Vergleich zur Nüchtern-Einnahme berichtet (Alvarez-Ossorio 01).

Schwere Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Einnahme der Eisen-Präparate führen, sind deutlich seltener und liegen bei 1 - 3% (Alvarez-Ossorio 01, Heinrich 86). Nach einer Einnahme von Eisendepottabletten mit verzögerter Eisenfreisetzung wurden Pylorusstenose, Ulzerationen im Hypopharynx und Ösophagus sowie Peritonitis nach einer durch die Eisendepottablette verursachten Perforation eines Divertikels im Jejunum (fokale Nekrose infolge Eisentoxizität aus eingeklemmter Eisendepottablette) beobachtet.

Eine potentielle Gefahr der Eisen-Supplementation wird in einer symptomatischen Behandlung ohne Abklärungsdiagnostik einer Anämie/eines Eisenmangels gesehen. Dies kann nach Meinung einiger Autoren zu einer verzögerten Erkennung von gastrointestinalen Blutungen z.B. bei Magengeschwüren oder okkulten Malignomen führen.

Ein weiteres Argument ist das Risiko einer Eisenüberladung. Eine Herunterregulation der Eisenaufnahme im Darm scheint bei hoher Eisenzufuhr nicht ausreichend zu sein, um einer Akkumulation von Eisen vorzubeugen. Es wird zwar prozentuell weniger Eisen absorbiert, aber die absolute absorbierte Eisenmenge ist trotzdem hoch (Schümann 01). Dabei ist die Regulation des Häm-Eisens weniger effektiv als des Nicht-Häm-Eisens. Überschüssiges Eisen kann nicht ausgeschieden werden. Die Anpassung der intestinalen Eisenabsorption funktioniert in einem noch geringeren Maße bei Hämochromatose-Gen-Trägern, die ca. 10 % der nordeuropäischen Bevölkerung ausmachen und die oft erst spät diagnostiziert werden. Chronische Eisen-Überladung z.B. bei primärer bzw. sekundärer Hämochromatose, kann zu Leberfibrose, Diabetes oder Herzinsuffizienz führen (Schümann 01).

Es ist bekannt, dass Eisen die Generation von toxischen freien Hydroxyl-Radikalen von Superoxidanionen katalysiert und den oxidativen Stress erhöht, der wiederum die Konzentration des freien Eisens erhöht. Durch Bildung von freien Radikalen kann es bei zu hoher Eisenzufuhr zu Schäden kommen. 1981 wurde durch Sullivan eine Hypothese gestellt, dass das kardiovaskuläre Risiko bei erhöhten Eisenreserven gesteigert ist. Diese Hypothese basierte auf drei Beobachtungen: Einem höheren Risiko für akuten Myokardinfarkt (AMI) bei Männern als bei prämenopausalen Frauen, einem höheren AMI-Risiko bei Frauen nach einfacher

Hysterektomie ohne Ovariectomie und einem niedrigeren AMI-Risiko in Entwicklungsländern. In mehreren prospektiven Untersuchungen wurde eine geringere Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Blutspendern gefunden (Meyers 97, Meyers 02, Salonen 98). Lediglich eine Untersuchung negiert einen solchen Zusammenhang (Ascherio 01). Eine neuere, 2002 publizierte Metaanalyse setzte sich mit dem postulierten Zusammenhang zwischen einer koronaren Herzerkrankung (KHK) und der Größe des Körpereisens auseinander. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren widersprüchlich. Bei der Mehrzahl der Untersuchungen konnte keine Assoziation zwischen einer KHK und dem Körperereisens gefunden werden (Sempos 02).

Eine weitere Hypothese postuliert einen Zusammenhang zwischen Körperereisenbestand und der Inzidenz von Malignomen. In einer retrospektiven Untersuchung fand sich eine signifikant niedrigere Häufigkeit von Malignomen bei Blutspendern (relatives Risiko 0,79) (Merk 90).

Eine Versorgung der Blutspender mit Eisenpräparaten ist auch aus rechtlichen Gründen problematisch. Es bleibt weiterhin ungeklärt, ob die Ausgabe der Medikamente direkt im Blutspendezentrum erfolgen darf. In der BRD sind höherdosierte Eisenpräparate gemäß § 43 Arzneimittelgesetz fast ausschließlich verschreibungs- und apothekenpflichtig, was eine Ausgabe durch eine Spendezentrale unmöglich macht. Eine alternative Lösung bieten eisenhaltige Nahrungsergänzungsmittel gemäß der Zwölften Verordnung zur Änderung der Diätverordnung vom 31.03.2003. Diese Präparate sind freiverkäuflich. Eine Apothekenpflicht besteht in diesem Fall nicht.

### 1.5.1 Studien zur Eisensubstitution bei Blutspendern

Das Thema Eisenmangel, Notwendigkeit und Größe einer Eisensubstitution beschäftigen seit über 30 Jahren die Wissenschaftler. Bereits in den siebziger Jahren wurden Untersuchungen zu dieser Problematik durchgeführt. Es wurden unterschiedliche Eisenverbindungen, in den ersten Studien auch Präparate mit dreiwertigem Eisen, später zweiwertige Eisensalze (am häufigsten Eisen-(II)-Sulfat) und Carbonyl-Eisen untersucht. In den Studien gab es Unterschiede sowohl hinsichtlich der zulässigen Hämoglobin-Mindest-Konzentrationen, als auch der zulässigen maximalen Spendefrequenz und minimalen Spendenintervalle. Frauen spendeten im Abstand zwischen 8 Wochen (Simon 84, Gordeuk 87, Gordeuk 90, Jaime 88) und 3 Monaten (Milman 85). Die minimalen Abstände zwischen zwei Vollblutspenden betragen bei Männern meistens 8 Wochen, allerdings wurden auch 45 Tage berichtet (Jaime 88). Auch unterschieden sich die verwendeten Methoden zur Bestimmung der Eisenspeicher. In den älteren Studien kamen Hämosiderin, Serum-Eisen, Transferrin-Saturation oder Desferral-Test zum Einsatz, wogegen in

den neueren Untersuchungen die Bestimmung der Serumferritin-Konzentration als Standard verwendet wurde. Da der Eisenmangel am häufigsten bei Blutspenderinnen im gebärfähigen Alter vorkommt, beziehen sich viele Studien auf eine Substitutionstherapie bei menstruierenden Frauen. In einer prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde bei menstruierenden Frauen eine prophylaktische Substitution mit 39 mg Eisen als Eisen(II)-Sulfat täglich über das ganze Intervall zwischen zwei Spenden – entsprechend einer Gesamtdosis von etwa 2200 mg – durchgeführt. Die Studiendauer betrug ein Jahr, Blutspenden erfolgten alle acht Wochen. Es konnte dabei nicht nur der durch die Spende induzierte Eisenverlust kompensiert werden, sondern auch eine positive Eisenbilanz erreicht werden (Simon 84). Im Gegensatz zu diesem niedrigdosierten Substitutionsschema wurde drei Jahre später eine Arbeit mit einer Kurzzeit-Hochdosistherapie publiziert. In einer ebenfalls prospektiven, randomisierten dreiarmigen Studie wurden prämenopausale Frauen eine Woche lang nach einer Blutspende dreimal täglich mit 600 mg Carbonyl-Eisen, 300 mg Eisen(II)-Sulfat (60 mg Fe<sup>2+</sup>) oder Placebo behandelt. Der Verlust wurde bei der ersten Gruppe komplett und bei der zweiten Gruppe teilweise kompensiert. Eine Erhöhung der Eisenreserven wurde nicht beobachtet (Gordeuk 87). Dieselbe Arbeitsgruppe (Gordeuk 90) untersuchte einige Jahre später an einer vergleichbaren Spenderpopulation den Effekt einer niedriger dosierten Therapie über einen längeren Zeitraum. Die Einnahme von 100 mg elementares Eisen in Form von Carbonyl-Eisen tgl. über 56 Tage führte zu einer Überkompensation. Die resorbierte Eisenmenge war doppelt so hoch wie der Eisenverlust. Eine Studie mit 75 mg Fe<sup>2+</sup> tgl. als Eisen(II)-Gluconat über 56 Tage bei menstruierenden Frauen mit niedrigen Ausgangs-Hämoglobin-Werten (Cable 88) ergab ebenfalls einen signifikanten Anstieg des Speichereisens, gemessen mittels Serum-Ferritins. Am meisten profitierten Frauen, deren Eisenreserven zum Beginn der Studie komplett depletiert waren. Der Anteil der spendetauglichen Probandinnen wurde aber im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht gesteigert. 2002 fand in Bethesda in den USA, ein Workshop der Blutspende-Einrichtungen statt, wo die Teilnehmer über die Einführung einer prophylaktischen Eisen-Substitution für alle weiblichen Blutspender im gebärfähigen Alter diskutierten. Eine Substitutionstherapie durch eine Blutspendeeinrichtung wurde grundsätzlich als eine Präventionsmaßnahme bei zugelassenen Spendewilligen und nicht als Therapie des bereits entstandenen Eisenmangels vorgeschlagen. Umstritten war, ob eine zusätzliche Diagnostik, z.B. Untersuchung des Ferritin-Wertes, oder nur entsprechende Selektion vor Beginn einer Eisensubstitution notwendig ist. Ein Konsensus wurde nicht erreicht. Die Teilnehmer betonten, dass Blutspendeeinrichtungen ihre Verantwortlichkeit für die Gesundheit der Spender wahrnehmen müssen. Eine ausführliche Information der Blutspender über einem Eisenmangel in einer standardisierten Form wurde

gefordert. Ein Substitutionsprogramm sollte zunächst auf Forschungsbasis initiiert werden, um zunächst Daten zur Wirtschaftlichkeit zu sammeln (Bianco 02, Simon 02).

Vor allem in den 1970-er Jahren wurden einige Untersuchungen an männlichen Blutspendern durchgeführt, allerdings nicht mit modernen Methoden zur Quantifizierung des Eisenstoffwechsels. 1973 publizierte eine schwedische Arbeitsgruppe eine Studie (Lieden 73), in der Dauerspender 120 mg elementares Eisen tgl. über 5 Tage in Form von Eisen (II)-Fumarat nach jeder Blutspende erhielten. Der Eisenstatus unter der Substitution einer Gesamtmenge von 600 mg Eisen war geringfügig besser im Vergleich zum Eisenstatus ohne Substitution. In einer weiteren, 4-armigen Studie derselben Arbeitsgruppe (Lieden 75 I) wurde eine Supplementation mit Eisen (II)-Succinat untersucht. Gruppe 1 erhielt nach jeder Spende eine Gesamtmenge von 2000 mg Eisen, Gruppe 2 1000 mg Eisen über je 2 Wochen, Gruppe 3 erhielt Placebo. Die 4. Gruppe diente als Kontrolle. Bei einer 8-wöchigen Spendefrequenz fanden sich in der Placebo- und der 1000 mg- Gruppe bereits nach der 4. Spende eine signifikante Reduktion des Speichereisens (TIBC, Knochenmarkuntersuchung) im Vergleich zu der 2000 mg-Gruppe. Bei einer gesteigerten Spendefrequenz von sechs Spenden pro Jahr reichte auch eine Supplementation mit 2000 mg Eisen nicht aus, um die Eisenreserven aufrechtzuerhalten. Das Ziel einer weiteren Studie (Lieden 75 II) war zu überprüfen, ob eine kontinuierliche Substitution mit kleineren Eisendosen von 20 mg bzw. 100 mg Eisen täglich als Carbonyl-Eisen zu einem besseren Erfolg führt. 20 mg über das ganze Intervall zwischen zwei Blutspenden d.h. über 8 Wochen, war ausreichend, um den Verlust auszugleichen, die Eisenreserven blieben aber auf einem niedrigen Niveau. Unter 100 mg tgl. konnte eine Steigerung des Speichereisens erreicht werden. Im gleichen Jahr erschien eine weitere Substitutionsstudie (Magnusson 75) an männlichen schwedischen Dauerspendern mit einer kleinen Fallzahl. 10 Dauerspender und 10 Erstspender wurden mit 100 mg Eisen tgl. als Eisen (II)-Sulfat über 20 Tage nach einer Blutspende substituiert. Nach 35 Tage wurde die gesamte Eisenresorption des Eisenpräparates gemessen. Bei Dauerspendern wurde bei einer Resorption von 14 % ein kompletter Eisenverlust kompensiert, dagegen betrug die Absorption bei Erstspendern nur 4,7 %, was zur Kompensierung von 50 % des Verlustes führte. In einer retrospektiven Studie von 1978 (Birgegard 78) fanden sich subnormale Serumferritin-Werte bei Dauerspendern, wenn weniger als 1000 mg Eisen im Intervall zwischen zwei Vollblutspenden substituiert worden waren. In einer prospektiven Studie derselben Arbeitsgruppe (Birgegard 80) reichte auch eine Gesamtdosis von 2800 mg Eisen als Eisen (II)-Sulfat im Intervall zwischen zwei Vollblutspenden nicht bei allen Spendern aus, um den Eisen-Verlust der Vollblutspende vollständig auszugleichen. Erst durch eine Dosiserhöhung auf 5600 mg durch verlängerte Einnahme-Dauer auf 56 Tage konnte

eine stabile persistierende Serumferritin-Erhöhung auf normale Werte erreicht werden. 2002 wurde eine retrospektive Substitutionsstudie an männlichen und weiblichen Dauerspendern publiziert. Die Probanden mit einer Eisenspeicherdepletion erhielten im Anschluss an eine Blutspende unabhängig von der Hämoglobinkonzentration 100 mg tgl. Eisen als Eisen(II)-Sulfat für 20 Tage, entsprechend einer Gesamtdosis von 2000 mg. Bei den nächsten 5 Spendeterminen erfolgte keine Rückstellung aufgrund einer unzureichenden Hämoglobinkonzentration. Sowohl männliche als auch weibliche Spender mit niedrigen Hämoglobin-Ausgangswerten zeigten einen prompten Anstieg der Hämoglobinkonzentration nach der Substitution, trotz weiteren regelmäßigen Blutspenden. Bei Personen mit normalen Hämoglobin-Werten zum Beginn der Studie blieben die Hämoglobin-Werte stabil und unverändert bei den nächsten fünf Blutspenden (Alvarez-Ossorio 00, Alvarez-Ossorio 01).

Zahlreiche Studien am Eisenstatus bestätigten, dass Eisenmangel ein Allgemeinproblem und die wichtigste medizinische Ursache einer Zurückstellung von wiederholten Blutspenden ist. Andererseits gibt es Hinweise, dass erhöhte bzw. bereits hochnormale Eisenspeicher ebenfalls negative Auswirkungen haben können. Daher sollte bei einer Substitutionstherapie bei Dauerspendern eine Kompensierung des Eisenverlustes und gleichzeitig Schutz vor einer Überkompensierung angestrebt werden. Aus den obigen Studien kann man folgern, dass die zum Ausgleich des Eisen-Verlustes einer Vollblutspende notwendige Minimaldosis wahrscheinlich zwischen 1000 und 2200 mg liegt, was aber durch kontrollierte Studien bisher nicht bestätigt wurde.