Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

Untersuchungen zur Wirksamkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes zur Behandlung der Eisenmangelanämie bei Kindern und Jugendlichen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Simone Serra
aus
Karlstadt
2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Holger Cario
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Jürgen Groß
Tag der Promotion: 11.07.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis
1. Einleitung 1
1.1 Epidemiologie 1
1.2 Eisenmetabolismus und Risikogruppen 2
1.3 Ätiologie des Eisenmangels 4
1.4 Symptome und Folgen des Eisenmangels 5
1.5 Therapiemöglichkeiten 6
1.6 Leitlinie 9
1.7 Zielsetzung 9
2. Material und Methoden 11
2.1 Auswahl des Patientenkollektivs und Studiendesign 11
2.2 Labormethodik 11
2.3 Statistische Auswertung 13
3. Ergebnisse 14
3.1 Patientencharakteristika 14
3.2 Symptome und Begleiterkrankungen 15
3.3 Ausgangssituation: Blutbild und Eisenstatus 16
3.3.1 Blutbild 17
3.3.2 Eisenstatus 19
3.4 Blutbildparameter nach einer Woche bis drei Wochen Therapie 23
3.5 Blutbild und Eisenstatus nach vier bis zwölf Wochen Therapie 24
3.5.1 Blutbild 25
3.5.2 Eisenstatus 26
3.6 Normalisierung der Hämoglobin-Konzentration nach Therapie 29
4. Diskussion 31
4.1 Patientencharakteristika 36
4.2 Symptome und Begleiterkrankungen 37
4.3 Ausgangssituation: Blutbild und Eisenstatus 38
4.3.1 Blutbild 38
4.3.2 Eisenstatus 40

4.4 Behandlung 43
4.5 Blutbild und Eisenstatus nach Therapie 45
4.5.1 Blutbild 45
4.5.2 Eisenstatus 50
4.6 Schlussfolgerung 54
5. Zusammenfassung 55
6. Literaturverzeichnis 57

Abkürzungsverzeichnis

ABCG2	ATP-binding cassette sub-family G member 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Bcrp	breast cancer resistance protein
CRP	C-reaktives Protein
DMT1	divalent metal transporter 1
EPK	Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex
FLVCR1	Feline leukemia virus subgroup C receptor-related protein 1
FPN	Ferroportin
Hb	Hämoglobin
HCP1	heme carrier protein 1
Hk	Hämatokrit
HP	Helicobacter pylori
IRIDA	iron refractory iron deficiency anemia / eisenrefraktäre Eisenmangelanämie
KG	Körpergewicht
LD_{50}	mittlere letale Dosis
LDL	low density lipoprotein
MCH	mean cellular hemoglobin / mittleres zelluläres Hämoglobin
MCHC	mean cellular hemoglobin concentration / mittlere zelluläre Hämoglobin-Konzentration
MCV	mean corpuscular volume / mittleres korpuskuläres Volumen
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
NTBI	non-transferrin bound iron / nicht-Transferrin-gebundenes Eisen
ROS	reactive oxygen species / reaktive Sauerstoffspezies
SSW	Schwangerschaftswoche
sTfR	soluble transferrin receptor / löslicher Transferrinrezeptor
TMPRSS6	Transmembrane protease, serine 6
VLDL	very low density lipoprotein
WHO	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von 24,8 % sind weltweit etwa 1,6 Milliarden Menschen von einer Anämie betroffen. Die Ursachen für die Blutarmut sind vielfältig, der größte Anteil entfällt auf den Eisenmangel [128]. Aufgrund der oft unvollständigen Diagnostik bereitet es Schwierigkeiten, die genaue Prävalenz der Eisenmangelanämie zu ermitteln. Daher beruhen Angaben der WHO zur Krankheitshäufigkeit auf einem Schätzwert: Etwa 60 % der Anämien in Gegenden ohne Malaria-Verbreitung bzw. 50 % in Malaria-endemischen Gebieten sollen durch einen Eisenmangel verursacht sein [129]. Dabei variiert die Ursachenverteilung von Land zu Land [19].

Nach Schätzungen der WHO im „Global burden of disease"-Bericht sind etwa 1,2 Milliarden Menschen von einer Eisenmangelanämie betroffen, dies entspricht einer Prävalenz von 18 %. Hierbei existieren starke länderspezifische Unterschiede in der Krankheitshäufigkeit, insbesondere zwischen sogenannten Entwicklungsländern und Industrienationen: Einkommensschwache Regionen tragen eine deutlich größere Krankheitslast als einkommensstarke. Die höchste Prävalenz findet sich in Südostasien mit 27,7 %, dagegen sind in Europa nur 8,8 % der Bevölkerung erkrankt [129]. In den einzelnen Ländern ist außerdem die Eisenmangelanämie häufiger in Gruppen mit niedrigem sozioökonomischen Status anzutreffen [57, 78, 118].

Da in bestimmten Lebensphasen ein physiologisch erhöhter Eisenbedarf besteht, sind einige Personengruppen besonders gefährdet, eine Eisenmangelanämie zu entwickeln. Hierzu zählen neben Frauen im reproduktionsfähigen Alter und Schwangeren insbesondere Kinder. Laut WHO-Report „Global Health Risks" aus dem Jahr 2009 sind weltweit etwa 27 % der Kinder bis fünf Jahre erkrankt [130]. Studien aus Europa oder den USA bestimmten Prävalenzen von lediglich 2,3 % [78] bzw. 3 % [73]. Damit ist die Eisenmangelanämie bei Kindern in Industrieländern wie Deutschland zwar deutlich seltener als im weltweiten Durchschnitt, allerdings stellt sie auch hier ein klinisch und gesundheitspolitisch relevantes Problem dar.

1.2 Eisenmetabolismus und Risikogruppen

Der tägliche Eisenbedarf ist abhängig von bestimmten Lebenssituationen. Im Durchschnitt nimmt ein erwachsener Mensch etwa 15 bis 20 mg Eisen pro Tag zu sich, von dem etwa 10 % (1 - 2 mg) über die duodenale Mukosa absorbiert werden [33, 84].

Wird Nicht-Häm-Eisen (Fe^{3+}) über die Nahrung aufgenommen, wird es im Dünndarm zunächst durch eine Ferrireduktase (Cytochrom b) zu Fe^{2+} reduziert, da es DMT1 (divalent metal transporter 1), ein H+/Metallionentransporter, nur in dieser Form in die Enterozyten transportieren kann. Bei Sättigung des DMT1, z.B. bei oraler Eisensubstitution mit Eisen(II)-Salzen, werden Fe^{2+}-Ionen auch interzellulär aufgenommen [39]. In der Darmzelle wird das Eisen entweder als Ferritin gespeichert oder weitertransportiert. Nach einer Transzytose passieren die Eisenionen die basolaterale Membran über das Transportprotein Ferroportin (FPN). Sie werden im Anschluss durch die assoziierte Ferroxidase Hephaestin zu Fe^{3+} oxidiert, um durch das Bluttransportprotein Transferrin gebunden werden zu können. In dieser Form kann Eisen im Blut zu allen Körperzellen transportiert und dort durch den Transferrinrezeptor über einen Endozytoseprozess aufgenommen werden [33, 49].

Der molekulare Transportmechanismus von Häm-Eisen (Fe^{2+}) ist dagegen bisher weniger gut verstanden. Möglicherweise spielt beim Häm-Transport über die apikale Enterozytenmembran das im Jahr 2005 identifizierte HCP1 (heme carrier protein 1) eine wichtige Rolle. Intrazellulär wird dann ein Teil des Häm-Eisens über eine Hämoxygenase dem Transportweg des Nicht-Häm-Eisens zugeführt, der andere Teil wird wahrscheinlich als intaktes Häm-Molekül über die basolateralen Transportproteine FLVCR1 oder Bcrp/ABCG2 exportiert [6, 84].

Da mehr Eisen für die Hämatopoese benötigt wird (ca. 20 mg) als durch die Nahrung aufgenommen werden kann, wird der restliche Eisenbedarf durch das sogenannte Makrophagen-Recycling gedeckt, das das Eisen von abgebauten Erythrozyten wieder zur Verfügung stellt [49].

In Situationen eines Eisenmangels kann die Absorptionsrate von Eisen im Darm, u.a. durch eine Suppression des vor allem in Hepatozyten gebildeten Peptidhormons Hepcidin [86], um das zwei- bis dreifache gesteigert werden [51]. Möglichkeiten zur aktiven Eisenexkretion existieren nicht, lediglich durch das Ablösen von Darmmukosa- und Hautzellen verliert der Körper täglich 1 - 2 mg Eisen [65, 84]. Wenn die Balance aus

Eisenbedarf und –verbrauch nicht mehr gehalten werden kann und dem Körper Eisen fehlt, kommt es zunächst zum latenten Eisenmangel, bei dem die Eisenreserven erschöpft sind (vermindertes Serumferritin), wobei Hämoglobin-Konzentration, Hämatokrit und Erythrozytenindices noch im Normbereich liegen. Ein anhaltender Eisenmangel führt zu einer ineffektiven Hämatopoese, die letztlich eine mikrozytäre, hypochrome Anämie zur Folge hat [13].

Das Kindesalter ist eine vulnerable Phase für die Entwicklung einer Eisenmangelanämie. Neben dem Pubertätsalter, in dem der Eisenbedarf aufgrund von Wachstum und der Menarche beim weiblichen Geschlecht erhöht ist, ist vor allem das Kleinkindalter eine kritische Lebensphase für den Eisenmetabolismus [3, 50]. Ein termingeborenes Kind verfügt über einen Eisenspeicher, der üblicherweise für die ersten sechs Lebensmonate ausreicht. Bei einem Geburtsgewicht von 3500 g beträgt das Gesamtkörpereisen etwa 268 mg [72]. Mit der Ernährung über Muttermilch, über die etwa 0,27 mg Eisen pro Tag zugeführt werden und die durch die Bindung an Laktoferrin ein hochbioverfügbares Eisen [99] enthält, entstehen dann für gewöhnlich keine Mangelzustände [72, 87].

Im Säuglingsalter ist die Fähigkeit zur Hochregulierung der Eisenabsorption aus der Nahrung noch nicht voll entwickelt. Diese Regulationsmechanismen werden wahrscheinlich erst nach etwa neun Monaten durch die Reifung von Eisentransportmechanismen in der Dünndarmmukosa vollständig erworben [72]. Daher kann ein niedriges Gesamtkörpereisen von Geburt an die Entwicklung einer Eisenmangelanämie begünstigen. Verschiedene Faktoren können den Eisenspeicher bei Geburt negativ beeinflussen. Dazu zählen ein schlechter mütterliche Eisenstatus, ein geringes Geburtsgewicht, ein frühes Gestationsalter sowie eine frühzeitige Nabelschnurdurchtrennung [23, 105].

Eine besonders gefährdete Gruppe für die Entwicklung einer Eisenmangelanämie stellen Kinder im Alter von sechs Monaten bis zwei Jahren dar. Nach dem ersten halben Lebensjahr sinken die angeborenen Eisenvorräte und durch das Wachstum steigt der Bedarf auf etwa 11 mg pro Tag, weswegen Muttermilch alleine zum Decken des Tagesbedarfs an Eisen nicht mehr ausreicht [72]. Um deshalb keinen Eisenmangel zu entwickeln, wird ab diesem Zeitpunkt das Zufüttern von eisenangereicherter Kost empfohlen, da auch die erste Nahrung meist nur wenig bioverfügbares Eisen enthält [91, 127].

1.3 Ätiologie des Eisenmangels

Die Ätiologie des Eisenmangels ist entweder an eine geringe Zufuhr oder an einen erhöhten Verlust von Eisen gebunden.

Zur verminderten Eisenaufnahme führen neben Malabsorptionssyndromen wie der Zöliakie [80, 82] chronisch entzündliche Darmerkrankungen [124] oder Helicobacter pylori-Infektionen [10, 52]. Häufigste Ursache für eine unzureichende Eisenzufuhr ist eine Fehl- oder Mangelernährung. Diese tritt unter anderem bei einer monotonen Kost auf pflanzlicher Basis auf [135]. Pflanzliche Nahrung enthält Nicht-Häm-Eisen (Fe^{3+}), das eine niedrigere Absorptionsrate aufweist als Häm-Eisen (Fe^{2+}) aus Fleisch [15]. Zudem hemmt ein hoher Gehalt an Phytaten die Absorption von Eisen [44], zugleich fehlt der absorptionsfördernde Effekt, den Fleischproteine auf Nicht-Häm-Eisen ausüben [55]. Wenn die Hauptkalorienzufuhr aus pflanzlicher Kost mit wenig bioverfügbarem Eisen besteht, wie es häufig in Entwicklungsländern, bei der ersten Beikost von Kleinkindern oder bei einer rein vegetarischen Ernährung der Fall ist, steigt das Risiko für die Entwicklung eines Eisenmangels. Ebenso verursacht ein hoher Gehalt an Polyphenolen z.B. in Tee einen inhibitorischen Effekt auf die Nicht-Häm-Eisen-Absorption [54]. Dagegen kann ein hoher Vitamin C-Gehalt der Nahrung die Absorption verstärken [11, 131].

Als weitere nutritive Ursache für einen Eisenmangel wird außerdem die frühe Einführung von Kuhmilch angesehen. Studien zeigen, dass das Eisenmangelrisiko steigt, wenn Kuhmilch bereits im ersten Lebensjahr konsumiert wird [78]. Dies wird einerseits auf den geringen Eisengehalt (0,2 - 0,5 mg/l) zurückgeführt, besonders dann, wenn infolge eines hohen Milchkonsums andere eisenhaltigere Nahrungsmittel zu selten konsumiert werden [87]. Andererseits entstehen absorptionsinhibitorische Effekte durch Kalzium [45] und durch einen hohen Kasein- und Molkeproteinanteil [53]. Außerdem kann der Konsum von Kuhmilch zu einem gastrointestinalen Blutverlust führen [132], weswegen man derzeit empfiehlt, Kuhmilch erst nach dem ersten Lebensjahr einzuführen [134].

Eisenverluste entstehen durch Blutverluste. Gastrointestinale Blutverluste treten unter anderem bei chronisch entzündlichen Darmkrankheiten [124], medikamentös induziert bei NSAR-Gebrauch, bei einem Meckel-Divertikel [30] und wie beschrieben beim Kuhmilchkonsum im ersten Lebensjahr auf [132]. Daneben spielen vor allem in Entwicklungsländern Parasitosen eine große Rolle: Bei Schulkindern auf Sansibar wird der

Hakenwurm als Ursache für 35% aller Eisenmangelanämien angegeben [115]. Auch Parasiten wie Schistosomen und Trichuris trichiura tragen zur Entwicklung einer Eisenmangelanämie bei [106]. Bei Mädchen kommt als weitere wichtige Quelle für einen Eisenverlust eine Polymenorrhö hinzu [30, 52].
Neben diesen Ursachen für die Eisenmangelanämie kommen sehr selten genetische Gründe infrage: Eine Mutation im TMPRSS6-Gen, einem Hepcidin-Suppressor-Gen, kann für eine therapierefraktäre Eisenmangelanämie (IRIDA) verantwortlich sein [86].
Um eine Eisenmangelanämie sinnvoll therapieren zu können, ist es zunächst nötig, die Ursache zu ermitteln und zu behandeln, um ein Ansprechen auf eine Substitutionstherapie zu gewährleisten. Daher ist es sinnvoll, nach einer Ernährungsanamnese gezielte Untersuchungen zur Identifizierung der möglichen Ursache eines Eisenmangels durchzuführen wie zum Beispiel eine Zöliakie-Serologie (mit anschließender Gastroduodenoskopie bei positivem Befund), eine Helicobacter pylori-Diagnostik und einen Test auf okkultes Blut im Stuhl.

1.4 Symptome und Folgen des Eisenmangels

Die Symptome der Eisenmangelanämie sind vielfältig: Blässe, Müdigkeit, Schwäche, Kopfschmerz, Haarausfall, Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Koilonychie, Glossitis und Plummer Vinson-Syndrom bilden das Spektrum dieser Beeinträchtigungen [14]. Daneben treten in manchen Fällen Pica oder ein Restless-legs-Syndrom auf [114]. Auch von einer Anfälligkeit für häufige Atemwegsinfekte wurde berichtet [83]. Die Ausprägung dieser Symptome reicht von blanden Beschwerden bis hin zu einer beträchtlichen Einschränkung der Lebensqualität. Dabei ist die Schwere der Anämie nicht zwingend mit der Schwere der Symptome assoziiert, mitunter können auch schwere Anämien erstaunlich gut toleriert werden [117].
Gravierend sind jedoch die Langzeitfolgen, die aus einem nicht behandelten Eisenmangel mit Eisenmangelanämie entstehen können. Tierversuche zeigen, dass durch einen Eisenmangel im frühen Lebensalter der neuronale Energiestoffwechsel, die Neurotransmission und die Myelinisierung beeinflusst werden [75]. In Untersuchungen von Kindern mit Eisenmangelanämie fand man häufig deutlich schlechtere kognitive und psychomotorische Leistungen als bei gesunden Kontrollgruppen [22, 56]. Auch affektive

Veränderungen wie Überängstlichkeit oder Traurigkeit wurden beschrieben [74]. Dabei ist die Kausalität bisher aufgrund vielfältiger Störgrößen noch unklar. Auch die Frage, ob nur eine Eisenmangelanämie oder auch ein Eisenmangel ohne Anämie diese Beeinträchtigungen verursachen kann, ist ungeklärt. Letztlich gibt es unterschiedliche Studienergebnisse bezüglich des Therapieeffekts durch eine Eisensubstitution, die Frage nach der Reversibilität der kognitiven Beeinträchtigungen besonders im frühen Kindesalter bleibt bisher unbeantwortet [41, 56, 74]. Daher ist es für die Kindesentwicklung wichtig, bereits präventiv durch adäquate Ernährung der Entwicklung einer Eisenmangelanämie entgegen zu wirken.

1.5 Therapiemöglichkeiten

Wenn ein Kind durch die Eisenmangelanämie nicht akut gefährdet und daher die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats unnötig ist, sollte eine orale oder parenterale Substitutionstherapie erfolgen. Erste Wahl für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Eisenmangel stellt derzeit die orale Eisensubstitutionstherapie dar, da sie effektiv, nicht invasiv, kostengünstig und komplikationsarm ist [13, 65]. Eine Indikation für eine parenterale Therapie besteht, wenn die orale Substitution keine Besserung bewirkt, nicht vertragen wird oder wenn eine schnelle Substitution nötig scheint [40, 116]. Für die parenterale Eisensubstitution haben sich beispielsweise Eisen(III)saccharat [116], Eisen(III)sucrose [90] oder Eisen(III)carboxymaltose [39] als wirksam erwiesen. Eisen(III)dextran wird wegen in seltenen Fällen letalen anaphylaktischen Reaktionen nicht mehr empfohlen [90]. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Hypotonie, Arthralgie, Myalgie, Kopfschmerz oder Bauchschmerzen treten bei parenteraler Eisensubstitution in bis zu 36 % der Fälle auf [109].

Die gängigsten Präparate für die orale Eisensubstitutionstherapie sind Eisen(II)-Salze wie beispielsweise Eisen(II)sulfat, Eisen(II)gluconat oder Eisen(II)fumarat [13, 65]. Eisen(III)-Salze in der Therapie sind heute ungebräuchlich, da sie im Magen-Darm-Trakt als Eisenhydroxid ausfällen, das nahezu unlöslich und damit kaum bioverfügbar ist [31, 42, 104].

Bei einer Eisenmangelanämie ist eine Therapiedauer von mindestens drei Monaten bei einer Dosis von 2 - 6 mg/kg KG/Tag indiziert. Aufgrund der Effizienz und der niedrigen

Kosten wird vor allem Eisen(II)sulfat empfohlen, das wegen möglicher Interaktionen mit Nahrungsmittelbestandteilen nüchtern eingenommen werden sollte [13, 37]. Eisen(II)-Salze sind gut löslich und daher gut bioverfügbar, da die enthaltenen Fe^{2+}-Ionen direkt an den apikalen DMT1-Transporter der Dünndarmmukosa abgegeben werden können. Wird dieser Transportmechanismus gesättigt, so werden die Ionen auch interzellulär ins Blut aufgenommen [39]. Dies führt zu einem schnellen Serum-Eisenanstieg, zu einem Anstieg der Blutbildparameter und auch die Eisenspeicher, gemessen anhand von Serumferritin, werden gut gefüllt [5, 9, 133]. Dass Eisen(II)-Salze in der Therapie einer Eisenmangelanämie wirksam sind, ist unumstritten. Dennoch bereitet die Therapie oft Probleme, einerseits aufgrund einer Compliance-Minderung wegen der langen Therapiedauer, andererseits kommt es während der Substitutionstherapie häufig zu Nebenwirkungen [100, 133], die die Therapieadhärenz beeinträchtigen und bis hin zum Therapieabbruch führen können [85]. Fe^{2+}-Ionen im Dünndarm können zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führen, die toxisch auf die lokale Dünndarmmukosa wirken und so Erbrechen, Dyspepsie oder Diarrhö verursachen können [39, 122]. Der schnelle Serum-Eisenanstieg bei ebenfalls interzellulärer Eisenaufnahme im Dünndarm führt zu einer raschen Sättigung des Eisentransportproteins Transferrin, nachfolgend zu einem Anstieg von nicht-transferringebundenem Eisen (NTBI) im Blut [27], das direkt und ungerichtet in Parenchymzellen aufgenommen wird und dort über ROS toxisch wirken kann. Es wurde gezeigt, dass es nach Eisen(II)sulfat-Gabe vermehrt zu einer Lipidperoxidation, zu einer Erhöhung von Leberenzymen und zu einer Verminderung von Antioxidantien kommt [102, 122, 123]. Nicht zuletzt erscheinen immer wieder Fallberichte über akzidentelle Intoxikationen mit Eisen(II)-Salzen, insbesondere bei Kindern, die auch letale Folgen haben können [21, 25, 28].

Um die Nebenwirkungen der Eisen(II)-Salze zu umgehen und die Therapieadhärenz zu erhöhen, wurde bereits vor etwa 40 Jahren ein Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex entwickelt, der als geeignete alternative orale Therapieoption bei der Eisenmangelanämie angesehen werden kann [38, 121]. Dieser Wirkstoff mit einem Molekulargewicht von 52300 Dalton besteht aus nicht-ionischem dreiwertigen Eisen in Form von polynukleärem Eisen(III)hydroxid, das mit Polysaccharidgruppen komplexiert ist [38, 39]. Der Komplex verfügt über eine vorteilhafte mittlere Stabilität, die dazu führt, dass er weder im Magen-Darmtrakt zu schnell dissoziiert und potentiell toxisches Eisen freigibt noch wegen einer zu hohen Stabilität schlecht bioverfügbar ist [104]. Es wurde gezeigt, dass der

Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex über einen weiten pH-Bereich (1-14) gut wasserlöslich ist, keine Präzipitate in alkalischer oder saurer Umgebung bildet und auch, dass die Gefahr von oxidativem Stress gering ist [35]. Ein großer Vorteil des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes ist die niedrige Rate an Nebenwirkungen, die er im Vergleich zu üblichen Eisen(II)-Salzen hervorruft [71, 85, 133]. Eisen wird aus dem Komplex langsam direkt an den intestinalen Absorptionsmechanismus abgegeben und in die Enterozyten aufgenommen, weswegen eine Ausschöpfung der Transportkapazität unwahrscheinlich ist und fast kein interzellulärer Eisentransport stattfindet [36, 39]. Infolgedessen bleibt das Serum-Eisen in den ersten sechs Stunden nach Applikation niedrig und erreicht erst nach 24 Stunden das Maximum [66]. Wegen des geringen NTBI-Spiegels im Blut und weniger freien Eisenionen im Darm gibt es kaum systemische und lokal-toxische gastrointestinale Nebenwirkungen. Auch eine letale Intoxikation mit Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex ist bisher nicht beschrieben worden. In Tierversuchen wurde eine LD_{50} von mehr als 2800 mg/kg ermittelt, dagegen hat Eisen(II)sulfat eine LD_{50} von 255 mg/kg [122]. Ein weiterer Vorteil dieser Substitutionsform besteht in der möglichen Einnahme zusammen mit Mahlzeiten ohne absorptionshemmenden Effekt beispielsweise durch Phytate im Gegensatz zu Eisen(II)-Salzen, die möglichst nüchtern eingenommen werden sollten [13, 37]. Es wurde sogar gezeigt, dass die Eisenresorption von komplexgebundenem Eisen bei Eisenmangel durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme noch verbessert werden kann [76]. Auch eine Interaktion mit Medikamenten scheint vernachlässigbar: Verschiedene Studien konnten zeigen, dass bei der Gabe von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex mit Medikamenten, die üblicherweise die Eisenresorption negativ beeinflussen (z.B. Tetrazykline), keine Wechselwirkungen auftreten [18, 32, 92, 93]. In vielen Studien wurden eine gute Absorption und Bioverfügbarkeit von Eisen aus dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex gezeigt, die vergleichbar mit der von Eisen(II)sulfat sind [59-63, 66]. Doch noch immer herrscht in der Literatur eine Debatte über die Effektivität des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes. Es existieren Studien über die Behandlung von Erwachsenen und auch Kindern, die zu unterschiedlichen Erkenntnissen gelangten. Während viele Autoren über eine gute Wirksamkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes berichten [85, 102, 133], bezweifeln andere dessen Effektivität [16, 47, 98]. Daher gibt es noch immer verschiedene Meinungen darüber, welches Eisenpräparat in der Substitutionstherapie einer Eisenmangelanämie vorzuziehen sei.

Aufgrund der teilweise widersprüchlichen Literaturdaten, vor allem aber wegen des geringen Bekanntheitsgrades des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes, wird in vielen aktuellen Therapieempfehlungen für die Eisenmangelanämie die Möglichkeit der oralen Substitution mit dreiwertigem komplexgebundenem Eisen weitestgehend außer Acht gelassen [40, 65, 81].

1.6 Leitlinie

Da die Eisenmangelanämie im Klinikalltag von relevanter Häufigkeit und zugleich gut behandelbar ist, hat die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie GPOH im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin eine Leitlinie zur Behandlung herausgegeben, die zuletzt im Dezember 2010 aktualisiert wurde. Nachdem darin kurz auf den Eisenmetabolismus eingegangen wird, beschreibt die Leitlinie die Ursachen, Symptome, Diagnostik mit Normwerttabellen, Differenzialdiagnosen und schließlich Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie der Eisenmangelanämie. Hier wird zur Substitutionstherapie empfohlen: „ Präparat der Wahl ist Eisen(II)-sulfat […] Wenn Eisen(II)-Präparate nicht vertragen werden, können alternativ auch Eisen(III)-Präparate verwendet werden. Da dreiwertige Eisenionen für eine effektive Resorption erst reduziert werden müssen, sind diese Präparate pharmakologisch weniger gut geeignet.“ [13]
Damit geht die AWMF-Leitlinie auf die richtige Lehrmeinung ein, dass die Resorption dreiwertiger Eisenionen aus Eisensalzen schlechter ist als die zweiwertiger Eisenionen. Jedoch werden damit auch Eisen(III)-Komplexe mittlerer Stabilität wie der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex mit durchaus vorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften und einer in verschiedenen Studien gezeigten guten Bioverfügbarkeit [62, 63] nur als Zweitlinienpräparate genannt.

1.7 Zielsetzung

Die Kinder, die in der Hämatologischen Spezialambulanz der Kinderklinik Ulm wegen einer Eisenmangelanämie betreut werden, sind häufig bereits erfolglos ambulant durch den Kinderarzt behandelt worden. Da die Substitutionsbehandlung einer Eisenmangelanämie

prinzipiell unkompliziert zu handhaben ist, kann vermutet werden, dass eine unzureichende Compliance bei diesen Patienten ein Therapiehindernis darstellte, so dass auch im Folgenden möglicherweise eine mangelhafte Therapieadhärenz zu erwarten war. Für den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex wurde in verschiedenen Studien eine bessere Verträglichkeit als für Eisen(II)-Salze belegt [63, 85, 100, 133]. Daher wird in der Hämatologischen Spezialambulanz der Kinderklinik Ulm zur Substitutionstherapie einer Eisenmangelanämie aufgrund guter Erfahrungen bezüglich der Effektivität und Verträglichkeit überwiegend der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex eingesetzt. Ziel dieser Arbeit ist es angesichts der widersprüchlichen Angaben in Leitlinien und Empfehlungen, die Wirksamkeit dieser Behandlungsform im klinischen Alltag zu dokumentieren. Es ist dabei nicht beabsichtigt, einen Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex zu der Wirksamkeit anderer Präparate vorzunehmen.

In einer retrospektiven Analyse werden die Daten von Patienten, die in der Kinderklinik, überwiegend in der Hämatologischen Spezialambulanz, in den Jahren 2001-2011 wegen einer Eisenmangelanämie behandelt wurden, ausgewertet. Dabei werden, soweit Angaben dazu vorhanden sind, Begleiterkrankungen und Verträglichkeitsprobleme erfasst. Die Wirksamkeit einer Substitutionstherapie mit Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex soll anhand von Blutbildwerten und Eisenstoffwechselparametern vor, unter und am Ende der Therapie bewertet werden.

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs und Studiendesign

Für die retrospektive Analyse wurden zunächst über Stichwortsuche in Arztbriefen Patienten der Universitätskinderklinik Ulm mit einer diagnostizierten Eisenmangelanämie ermittelt. Im nächsten Schritt wurden zusätzlich Patienten mit der Diagnose einer Eisenmangelanämie über eine Suche im Krankenhausinformationssystem identifiziert. Patienten, die mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex in den Jahren 2000 bis 2011 behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, wurden in die Studie eingeschlossen.
Nach Diagnosestellung einer Eisenmangelanämie ist bei diesen Patienten eine Behandlung mit Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex begonnen und in der Regel für mehrere Wochen bis Monate durchgeführt worden. Dabei wurde das Medikament oral entweder in Form von Tropfen (20 Tropfen enthalten 50 mg elementares Eisen) oder als Sirup (5 ml enthalten 50 mg elementares Eisen) in einer Dosis von 3 bis 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag appliziert. Die Wirksamkeit der Substitutionstherapie wird anhand der Veränderungen von Blutbild- und Eisenstoffwechselparametern überprüft.

2.2 Labormethodik

Die Diagnostik der Blutbild- und Eisenstoffwechselparameter wurde in der Zentralen Einrichtung für Klinische Chemie am Universitätsklinikum Ulm, Bereichslabor Michelsberg, durchgeführt.
Das Blutbild wurde teils aus kapillären, teils aus venösen Blutproben bestimmt, der Eisenstatus stets aus venösen.
Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten und Retikulozyten wurden durch das Gerät XE-2100 der Firma Sysmex gemessen. Kernhaltige Zellen wie Leukozyten und Retikulozyten wurden durch Flowzytometrie mit Halbleiterlaser-Technik durch unterschiedliche Fluoreszenz- und Seitwärtsstreulichter in verschiedenen Messkammern differenziert. Thrombozyten und Erythrozyten wurden durch Impedanzmessung quantifiziert. Die Hämoglobin-Konzentration wurde photometrisch mit dem SLS-Prinzip (cyanidfreies

Sodiumlaurylsulfat) bestimmt. Der Erythrozytenindex MCV (mean corpuscular volume) wurde aus dem Erythrozyten-Histogramm abgeleitet und beschreibt das Durchschnittsvolumen der Erythrozyten. Hieraus wurde der Hämatokrit durch folgende Formel bestimmt: Hk (%) = (Erythrozytenzahl x MCV)/10. MCH (mean cellular hemoglobin) und MCHC (mean cellular hemoglobin concentration) wurden berechnet wie folgt: MCH (pg) = (Hb/Erythrozytenzahl) x 10 beziehungsweise MCHC (g/dl) = (Hb/Hk) x 100.

Zur Serumferritinbestimmung wurde bis zum 5.10.2010 der heterogene Sandwich-Enzym-Immunoassay der Firma Dade-Behring am Dimension RxL verwendet, ab dem 5.10.2010 die immunturbidimetrische Messung am Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche. Serum-Eisen wurde bis zum 5.10.2010 durch photometrische Messung am Dimension RxL mit Reagenz der Firma Dade-Behring und ab dem 5.10.2010 durch photometrische Messung am Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche bestimmt. Transferrin wurde gemessen bis zum 5.10.2010 durch immunologische Nephelometrie am Dade-Behring Nephelometer II (BN II) und ab dem 5.10.2010 durch partikelverstärkte Immunturbidimetrie-Messung am Cobas 8000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche. Zur Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors wurde bis zum 5.10.2010 die Immun-Nephelometrie am Dade-Behring Nephelometer II (BN II) und ab dem 5.10.2010 die partikelverstärkte immunturbidimetrische Messung am Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche verwendet. Diese Methode wurde gegen eine interne Referenzpräparation standardisiert.

Für die Zöliakie-Serologie wurden Gliadin- und Transglutaminase-Antikörper (IgA und IgG) quantitativ auf dem ImmunoCAP 250 (Firma Phadia EliA) mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt.

Für die Zusatzuntersuchung bezüglich okkulten gastrointestinalen Blutverlustes wurde die guajakbasierte Test-Methode (Hämofec ®) angewandt.

Eine mögliche gastrointestinale Infektion mit Helicobacter pylori wurde entweder über einen Antigen-Nachweis im Stuhl (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Ulm) oder über einen Urease-Atemtest (^{13}C-Atemtest) untersucht.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics, Version 20 (IBM, New York, USA) für Windows. Zur Berechnung der deskriptiven Statistiken des Kollektivs und der Subkollektive wurden die entsprechenden Statistikfunktionen verwendet. Die Ergebnisse werden im Folgenden als Medianwerte (Minimum – Maximum) angegeben.

Zum Vergleich von verschiedenen Subkollektiven wurden konfirmatorische Tests des Statistikprogramms verwendet: Der Student's t-Test kam zur Anwendung, wenn die untersuchten Variablen normalverteilt waren. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben, der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei verbundenen Stichproben verwendet. Zur Auswertung von Variablen mit nominalem Skalenniveau wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

Die Studie erfolgte entsprechend den Prinzipien der Deklaration von Helsinki sowie der entsprechenden Folgekonferenzen. Vor Beginn der Studie wurde die Ethikkommission der Universität Ulm um eine Stellungnahme gebeten, die mit einem positiven Votum erfolgte.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In die Untersuchung wurden insgesamt 57 Patienten eingeschlossen. 33 davon waren männlich (58 %), 24 weiblich (42 %).

Das mediane Alter betrug 25,5 Monate, wobei der jüngste Patient 4,9 und der älteste 185,4 Monate alt war. Wie aus der Grafik in Abbildung 1 ersichtlich lag hierbei eine schiefe Verteilung vor, wobei jüngere Patienten überwogen. 23 Patienten (40 %) waren jünger als zwei Jahre.

Der Altersmedian der Jungen betrug 24,3 Monate (4,9 – 185,4 Monate) bzw. 2,0 Jahre (0,4 – 15,2 Jahre), der der Mädchen 33,0 Monate (10,4 – 140,4 Monate) bzw. 2,7 Jahre (0,9 – 11,5 Jahre) (Abbildung 1). Damit lag bezüglich des Alters zwischen Jungen und Mädchen kein statistisch signifikanter Unterschied vor (p = 0,452).

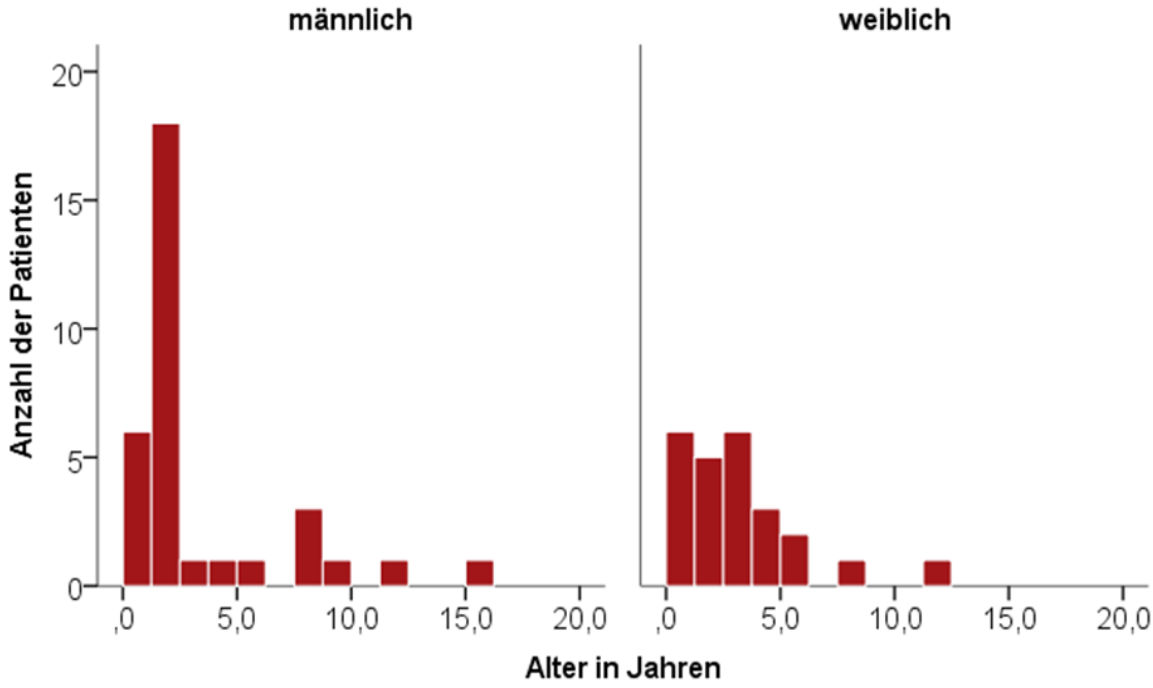

Abbildung 1: Geschlechtsspezifische Altersverteilung der pädiatrischen Patienten mit Eisenmangelanämie, die am Universitätsklinikum Ulm in den Jahren 2000 – 2011 mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte

3.2 Symptome und Begleiterkrankungen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestanden bei den Patienten folgende Symptome, wobei Mehrfachnennungen möglich sind: 33 Kinder (58 %) zeigten ein blasses Hautkolorit. Neun Patienten (16 %) gaben eine übermäßige Müdigkeit an, fünf (9 %) berichteten über eine allgemeine körperliche Schwäche. Zwei Kinder (4 %) litten unter Bauchschmerzen. Zudem fanden sich bei jeweils einem Patienten Tachykardie, Kopfschmerz, Atemnot, Mundwinkelrhagaden und Weinerlichkeit. Von den insgesamt 57 Patienten waren 19 (33 %) symptomfrei.

In der Ernährungsanamnese gaben 13 Patienten (23 %) an, wenig bis kein Fleisch zu sich zu nehmen. Sechs dieser Kinder wurden vor allem durch Kuhmilch ernährt.
Zur Abklärung der Eisenmangelanämie wurden bei einem Teil der Patienten Zusatzuntersuchungen durchgeführt. Diese hatten das Ziel, spezifische Gründe für die Eisenmangelanämie aufzudecken. Untersucht wurde auf das Vorliegen einer Zöliakie mittels Gliadin- und Transglutaminase-IgA und -IgG. Bei keinem der 43 diesbezüglich abgeklärten Patienten ergaben sich serologische Hinweise auf eine Zöliakie. Bei 29 Patienten wurde eine Diagnostik zum Nachweis einer Helicobacter pylori-Infektion des Gastrointestinaltrakts durchgeführt, die bei zwei Patienten positiv ausfiel. Außerdem wurde bei 34 Patienten der Stuhl auf okkultes Blut als Indikator für einen gastrointestinalen Blutverlust getestet. Dieser Test lieferte bei einem Patienten ein positives Ergebnis. Bei diesem Patienten und bei einem weiteren lag eine Colitis indeterminata vor. Vier Kinder waren ehemalige Frühgeborene. Acht Kinder hatten einen akuten Infekt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, bei einem Patienten lag eine Autoimmunthrombozytopenie vor.

3.3 Ausgangssituation: Blutbild und Eisenstatus

In die Analyse wurden anämische Patienten mit einer Hämoglobin-Konzentration, die die altersspezifischen Normwerte (Tabelle 1) unterschritt, eingeschlossen:

Tabelle 1: Altersspezifische Normwerte für Hb, MCV, MCH gemäß Leitlinie Eisenmangelanämie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie aus dem Jahr 2010 [13] *(Hb = Hämoglobin, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittleres zelluläres Hämoglobin, Mo = Monat, J = Jahr, LJ = Lebensjahr, ♂ = männlich, ♀= weiblich)*

	4. Mo	**6. Mo**	**9. Mo**	**1. J**	**2.-6. J**	**7.-12. J**	**13.-18. LJ**	
							♂	♀
Hb (g/dl)	10,3 – 12,2	11,1 – 12,6	11,4 – 12,7	11,3 – 12,7	11,5 – 12,5	11,5 – 13,5	13 – 14,5	12 – 14
MCV (fl)	76 – 86,7	68 – 76,3	70 – 77,7	71 – 77,7	75 – 81	77 – 86	78 – 88	78 – 90
MCH (pg)	25 – 28,6	24 – 26,8	25 – 27,3	24 – 26,8	24 – 27	25 – 29	25 – 30	25 – 30

Zudem lagen bei den identifizierten Kindern eisenmangeltypische Veränderungen des Blutbildes (Mikrozytose, Hypochromasie) beziehungsweise des Eisenstatus vor. Bei der Mehrzahl der Patienten war ein erniedrigtes Ferritin für die Diagnosestellung wegweisend. Für die übrigen Patienten mit einem normwertigen Ferritin konnte eine Eisenmangelanämie durch die Analyse von Transferrin, Serum-Eisen, Eisensättigung oder des löslichen Transferrinrezeptors (sTfR) diagnostiziert werden. Hierbei wurden die in der Zentralen Einrichtung für Klinische Chemie am Universitätsklinikum Ulm gültigen Referenzbereiche zugrunde gelegt.

Beim ersten Patientenkontakt wurden ein kleines Blutbild, zum Teil Retikulozytenzahl und der Eisenstatus (mindestens jedoch ein Ferritinwert) zur Diagnosestellung und als Ausgangsbefund vor Therapiebeginn bestimmt. Bei einem Patienten fehlte ein initialer Ferritinwert. Da bei diesem Patienten jedoch auch nach 51 Tagen Therapie der Ferritinwert unterhalb der Nachweisgrenze lag, konnte nachträglich die Diagnose einer Eisenmangelanämie als gesichert betrachtet werden, so dass der Patient in die Untersuchung eingeschlossen wurde.

3.3.1 Blutbild

Die mediane Hämoglobin-Konzentration der Studienpopulation betrug 9,2 g/dl (5,0 – 11,4) (Abbildung 2). Dabei hatten Jungen mit 9,0 g/dl (5,0 – 11,4) eine etwas niedrigere Hämoglobin-Konzentration als die Mädchen mit 9,6 g/dl (6,3 – 11,2), allerdings erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (p = 0,126).

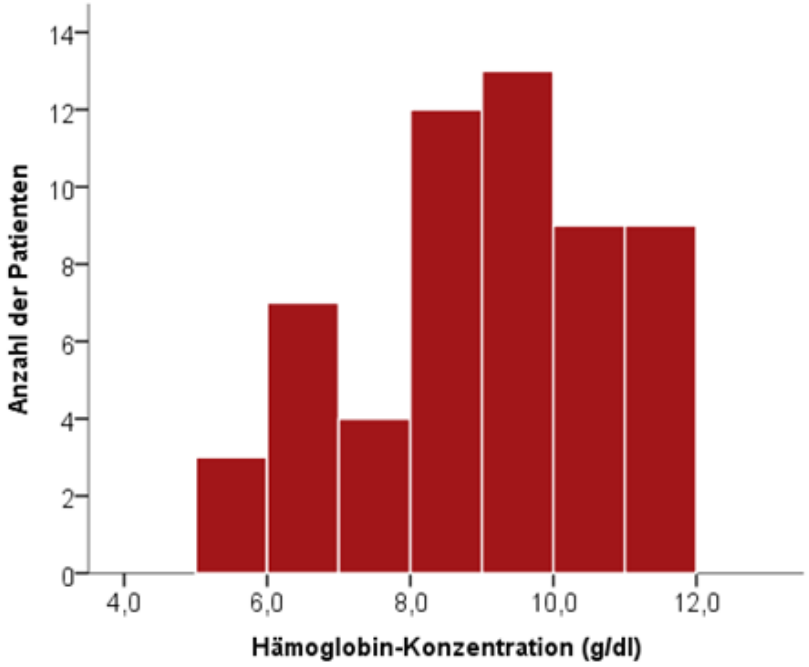

Abbildung 2: Hämoglobin-Konzentration der pädiatrischen Patienten mit Eisenmangelanämie, die am Universitätsklinikum Ulm in den Jahren 2000 – 2011 mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, vor Beginn der Therapie

Der Hämatokrit-Medianwert von 30 % (21 - 40) lag unterhalb des Referenzbereichs. Bei einem Vergleich des Hämatokrits zwischen Jungen und Mädchen war bei den Jungen ein statistisch signifikant niedrigerer Wert (30 %, 21 - 37) als bei den Mädchen (32 %, 23 - 40) zu beobachten (p = 0,047) (Abbildung 3).

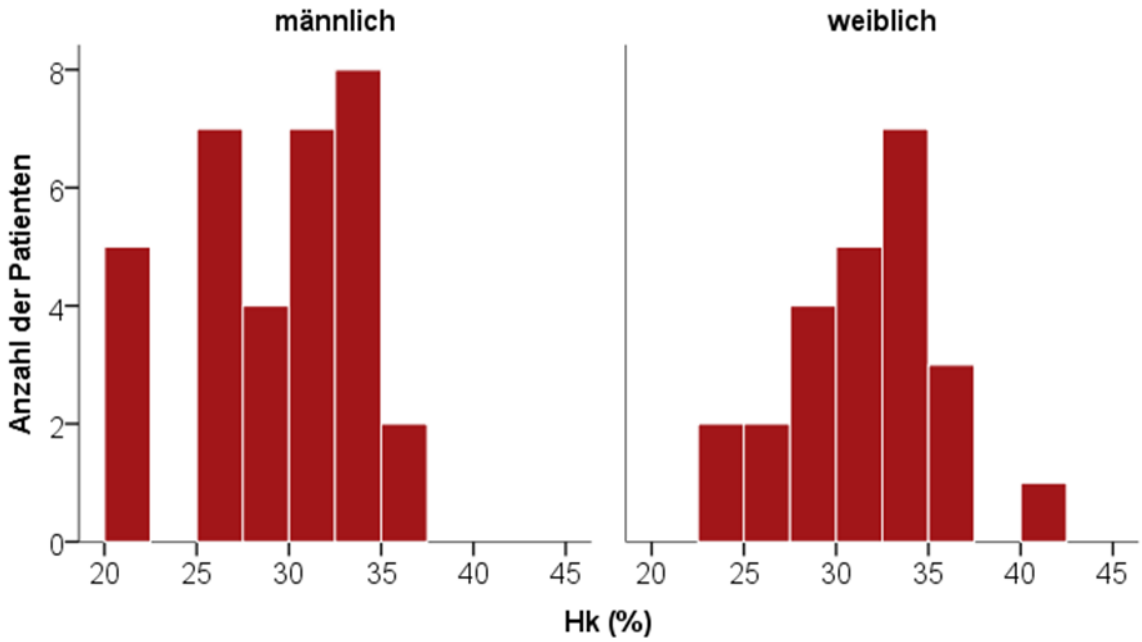

Abbildung 3: Geschlechtsspezifischer Hämatokrit-Wert der pädiatrischen Patienten mit Eisenmangelanämie, die am Universitätsklinikum Ulm in den Jahren 2000 – 2011 mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, vor Therapiebeginn *(Hk = Hämatokrit)*

Die mediane Erythrozytenzahl lag bei 4,8 T/l (3,3 – 6,2), die Erythrozytenindices MCV, MCH und MCHC betrugen 63,1 fl (48,8 – 79,1), 19,0 pg (11,7 – 26,7) beziehungsweise 30,1 g/dl (23,7 – 33,8) und erfüllten damit die Kriterien einer Mikrozytose und Hypochromasie (Tabelle 1).

Die mediane absolute Retikulozytenzahl als Ausdruck der erythropoietischen Aktivität betrug 52,3 G/l (24,5 – 216,0), der Relativwert 1,1 %. Außerdem wurde eine mediane Thrombozytenzahl von 348 G/l (23 - 799) bestimmt. Bei 18 Patienten betrug die Thrombozytenzahl mehr als 450 G/l, damit lag eine bei Eisenmangel häufige, charakteristische Thrombozytose vor (Abbildung 4).

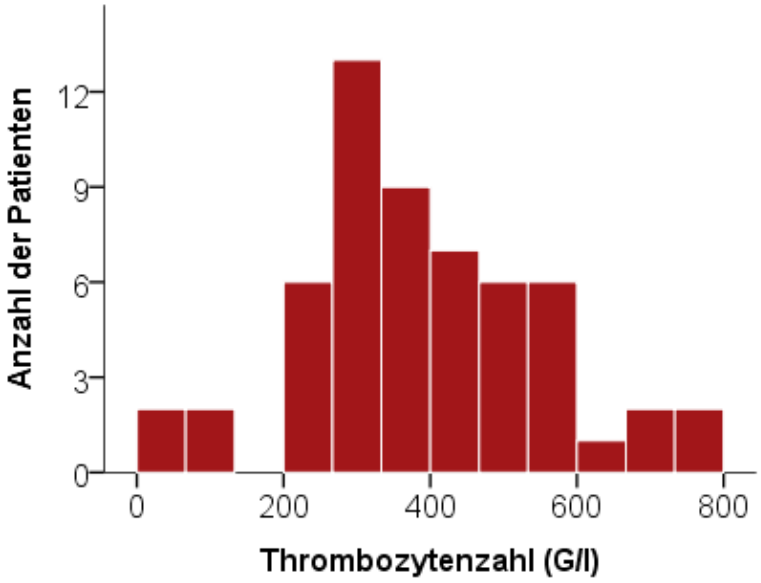

Abbildung 4: Thrombozytenzahl der pädiatrischen Patienten mit Eisenmangelanämie, die am Universitätsklinikum Ulm in den Jahren 2000 – 2011 mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, bei Diagnosestellung

3.3.2 Eisenstatus

Vor Therapiebeginn lag eine mediane Serumferritinkonzentration von 5 µg/l (2 - 59) vor. Serumferritinwerte, die mit < 5 µg/l oder < 3 µg/l unter der jeweils methodenabhängig vom Labor angegebenen Nachweisgrenze lagen, sind mit einem Wert von 2 µg/l in die Berechnung eingegangen (Abbildung 5).

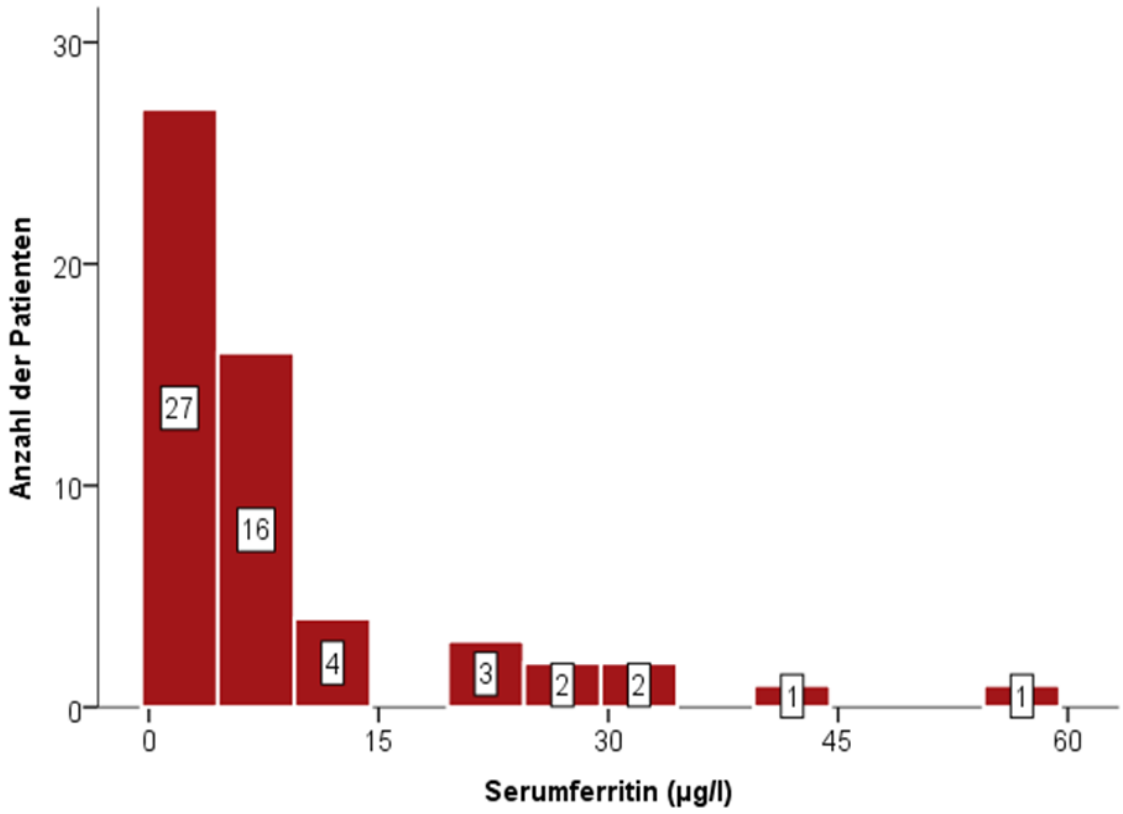

Abbildung 5: Serumferritinwerte aller pädiatrischen Patienten mit Eisenmangelanämie, die am Universitätsklinikum Ulm in den Jahren 2000 – 2011 mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, vor Therapiebeginn

Bei den neun Kindern, die einen Serumferritinwert > 15 µg/l aufwiesen, lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung folgende Begleitumstände, zum Teil mit erhöhten Entzündungsparametern (z.B. CRP), vor (Tabelle 2): Zwei Patienten litten unter einem akuten Atemwegsinfekt, bei einem Patienten bestand ein fieberhafter Harnwegsinfekt, in einem Fall wurde von einer Gastroenteritis berichtet, drei Kinder hatten einen nicht näher definierten viralen Infekt, bei einem Patienten lag eine zystische Fibrose mit Pneumonie und Fieber vor. Ein weiterer Patient mit normwertigem Ferritin hatte eine Autoimmunthrombozytopenie (Thrombozytenzahl 23 G/l). Bei diesen neun Kindern wurde die Diagnose einer Eisenmangelanämie anhand weiterer Eisenstoffwechselparameter wie Serum-Eisen, Eisensättigung, sTfR und Transferrin gestellt.

Tabelle 2: Begleitumstände und Laborparameter bei pädiatrischen Patienten mit Eisenmangelanämie mit nicht vermindertem Serumferritin, die am Universitätsklinikum Ulm in den Jahren 2000 – 2011 mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte *(Hb = Hämoglobin, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittleres zelluläres Hämoglobin, CRP = C-reaktives Protein, sTfR = löslicher Transferrinrezeptor)*

Patient	Begleitkrankheit	Hb (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)	CRP (mg/l)	Serum-ferritin (µg/l)	sTfR (mg/l)	Eisen-sättigung (%)
1	Atemwegsinfekt	9,5	65,0	21,2	17,5	41	2,48	12
2	Atemwegsinfekt	8,6	72,0	24,0	--	59	2,27	13
3	Autoimmun-thrombozytopenie	10,6	72,4	23,6	0,4	20	5,42	5
4	Viraler Infekt, Pharyngitis	10,5	78,5	25,1	28,7	29	2,76	4
5	Viraler Infekt, Kolitis	11,3	72,0	23,7	12,5	28	--	4
6	Fieberhafter Infekt	8,6	56,7	17,3	3,2	20	3,79	5
7	Gastroenteritis	10,5	78,5	25,1	33,2	24	--	--
8	Zystische Fibrose, Pneumonie, Fieber	10,2	70,7	23,9	0,8	33	--	6
9	Fieberhafter Harnwegsinfekt	8,9	58,0	19,0	110	31	--	5

Dass hier nicht, wie sonst für einen Eisenmangel charakteristisch, die Serumferritinkonzentration erniedrigt war, wurde als Ausdruck einer Akute-Phase-Reaktion gewertet. Die neun betroffenen Patienten hatten einen medianen Serumferritinwert von 29 µg/l (20 – 59), der signifikant höher war als die Serumferritinkonzentration der Restpopulation ($p < 0,0005$).

Schließt man Patienten mit Serumferritinwerten > 15 µg/l aus, ergibt sich für die übrigen Patienten ein medianer Wert von 4 µg/l (2 – 13).

Neben dem Serumferritin waren auch andere Parameter des Eisenstoffwechsels bei der Patientenpopulation im Sinne eines Eisenmangels verändert (Tabelle 3):

Sowohl der Serum-Eisenspiegel als auch die Eisensättigung waren unter den Normbereich vermindert.

Der lösliche Transferrinrezeptor wurde mit einem Medianwert von 3,58 mg/l (1,28 – 18,20) bestimmt und lag damit oberhalb des laborspezifischen Referenzbereichs (0,83 – 1,76 mg/l). Da während des Untersuchungszeitraums eine neue Labormethode zur Bestimmung des sTfR eingeführt wurde, die einen deutlich abweichenden Referenzbereich aufweist, wurden die sTfR-Werte von drei später vorgestellten Patienten nicht in die Analyse mit einbezogen.

Aus den laborchemisch bestimmten Werten von löslichem Transferrinrezeptor und Serumferritin wurde der sTfR-Ferritin-Index anhand folgender Formel bestimmt: $sTfR/\log_{10}Ferritin$. Der Medianwert betrug 5,46 (1,28 – 46,84). Der Referenzwert wird bei CRP < 5 mg/l mit einem Indexwert von ≤ 1,5 angegeben, bei einer begleitenden Entzündungsreaktion mit CRP > 5 mg/l spricht ein Indexwert von > 0,8 für einen Eisenmangelzustand [120].

Tabelle 3: Eisenstatus der pädiatrischen Patienten mit Eisenmangelanämie, die am Universitätsklinikum Ulm in den Jahren 2000 – 2011 mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, vor Therapiebeginn

* bei Ausschluss von Patienten mit initialer Akute-Phase-Reaktion

(n = Patientenzahl, sTfR = löslicher Transferrinrezeptor, log_{10} = dekadischer Logarithmus)

Eisenstatus	***n***	**Medianwert (Spannweite)**	***n****	**Medianwert* (Spannweite)**
Transferrin (g/l)	*43*	3,4 (1,5 – 4,3)	*35*	3,7 (1,5 – 4,3)
Serum-Eisen (µmol/l)	*41*	3,1 (0,5 – 8,8)	*33*	3,0 (0,5 – 8,8)
Eisensättigung (%)	*32*	5 (2 – 15)	*24*	5 (2 – 15)
sTfR (mg/l)	*29*	3,58 (1,28 – 18,20)	*25*	3,78 (1,28 – 18,20)
$sTfR/\log_{10}Ferritin$	*29*	5,46 (1,28 – 46,84)	*25*	7,97 (1,32 – 46,84)

3.4 Blutbildparameter nach einer Woche bis drei Wochen Therapie

Da bei zwölf Patienten keine späteren Kontrolluntersuchungen (nach vier bis zwölf Wochen) erfolgt waren, sondern nur Befunde einer früheren Kontrolle nach einer Woche bis drei Wochen vorlagen, wurden diese gesondert zur Untersuchung eines kurzfristigen Ansprechens auf die Eisensubstitutionstherapie betrachtet.

Nach elf Tagen Therapie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex in einer Dosis von 3 bis 5 mg/kg KG/Tag erfolgte bei diesen Patienten eine Blutbilduntersuchung (Tabelle 4).

Die mediane Hämoglobin-Konzentration der Studienpopulation stieg in dieser Teilpopulation um 0,7 g/dl (0,1 – 2,1) von 8,9 g/dl (5,0 – 11,4) auf 9,5 g/dl (6,1 – 12,6) signifikant an ($p < 0,0005$). Bei allen Patienten war ein Anstieg der Hämoglobin-Konzentration zu verzeichnen (Abbildung 6).

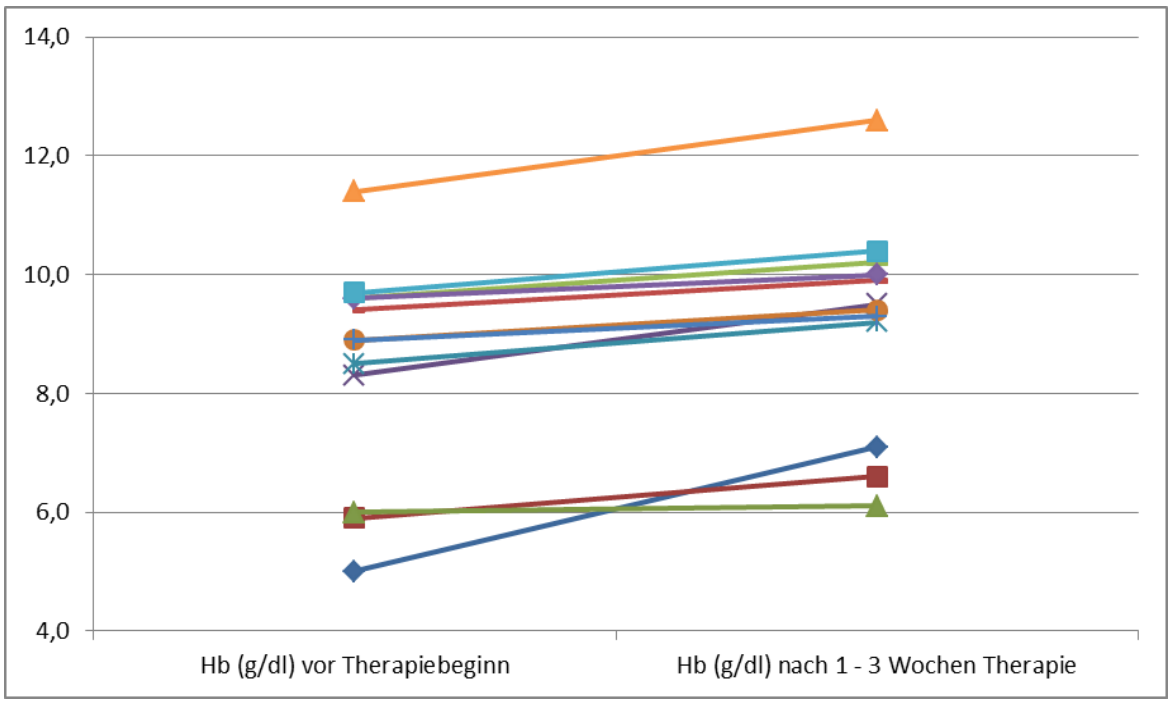

Abbildung 6: Veränderung der Hämoglobin-Konzentration von zwölf pädiatrischen Patienten, die in den Jahren 2000 – 2011 am Universitätsklinikum Ulm mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen nur Befunde einer früheren Kontrolle nach einer Woche bis drei Wochen vorlagen, nach einer Woche bis drei Wochen Therapie. Die einzelnen Patienten sind durch jeweils verschiedene Farben und Symbole gekennzeichnet. *(Hb = Hämoglobin)*

Auch der Hämatokrit stieg signifikant an. Die Erythrozytenzahl lag, ebenso wie die Erythrozytenindices MCV und MCH, signifikant höher als vor Therapiebeginn. Die MCHC war hingegen nicht signifikant verändert zum Ausgangswert. Die Retikulozytenzahl von sechs diesbezüglich untersuchten Patienten war tendenziell angestiegen, wobei dies keine statistische Signifikanz erreichte (Tabelle 4).
Die Thrombozytenzahl war mit 459 G/l (175 - 846) nicht relevant verändert zum Ausgangswert (p = 0,346).

Tabelle 4: Blutbildveränderungen von zwölf pädiatrischen Patienten, die in den Jahren 2000 – 2011 am Universitätsklinikum Ulm mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen nur Befunde einer früheren Kontrolle nach einer Woche bis drei Wochen vorlagen, nach einer Woche bis drei Wochen Therapie *(n = Patientenzahl, p = p-Wert, Hb = Hämoglobin, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittleres zelluläres Hämoglobin, MCHC = mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration)*

	n	**vor Therapie**	**nach Therapie**	**Differenz**	**p**
Hb (g/dl)	*12*	8,9 (5,0 – 11,4)	9,5 (6,1 – 12,6)	0,7 (0,1 – 2,1)	< 0,0005
Hämatokrit (%)	*12*	29 (21 – 35)	32 (24 - 37)	3 (0 – 9)	0,001
Erythrozyten (T/l)	*12*	4,6 (3,3 – 5,5)	5,1 (3,6 – 5,6)	0,2 (0,0 – 1,2)	0,003
MCV (fl)	*12*	61,2 (49,0 – 75,2)	64,3 (56,2 – 74,9)	2,5 (-1 – 9,7)	0,023
MCH (pg)	*12*	18,9 (11,7 – 22,4)	19,0 (13,3 – 22,7)	0,5 (-0,4 – 2,1)	0,008
MCHC (g/dl)	*12*	30,4 (23,7 – 33,4)	29,7 (23,4 – 34,1)	-0,4 (-3,0 – 1,6)	0,284
Retikulozyten (G/l)	*6*	54,7 (28,2 – 111,8)	96,4 (49,0 – 336,0)	20,6 (-15,2 – 300,3)	0,240

3.5 Blutbild und Eisenstatus nach vier bis zwölf Wochen Therapie

Nach 55 Tagen wurde bei 45 Patienten eine Kontrolllaboruntersuchung veranlasst, wobei die früheste nach 25 und die späteste nach 96 Tagen stattfand. Von allen Patienten liegt ein kleines Blutbild vor, bei einem Teilkollektiv davon zusätzlich Parameter bezüglich des

Eisenstatus. Befragt nach Nebenwirkungen, berichteten lediglich zwei Patienten (4 %) über eine milde Obstipation.

3.5.1 Blutbild

Die mediane Hämoglobin-Konzentration der Studienpopulation betrug zu diesem Zeitpunkt 11,2 g/dl (6,6 – 14,7). Damit war ein Anstieg von 1,5 g/dl (0,2 – 5,4) zu beobachten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0{,}0005$) (Abbildung 7).

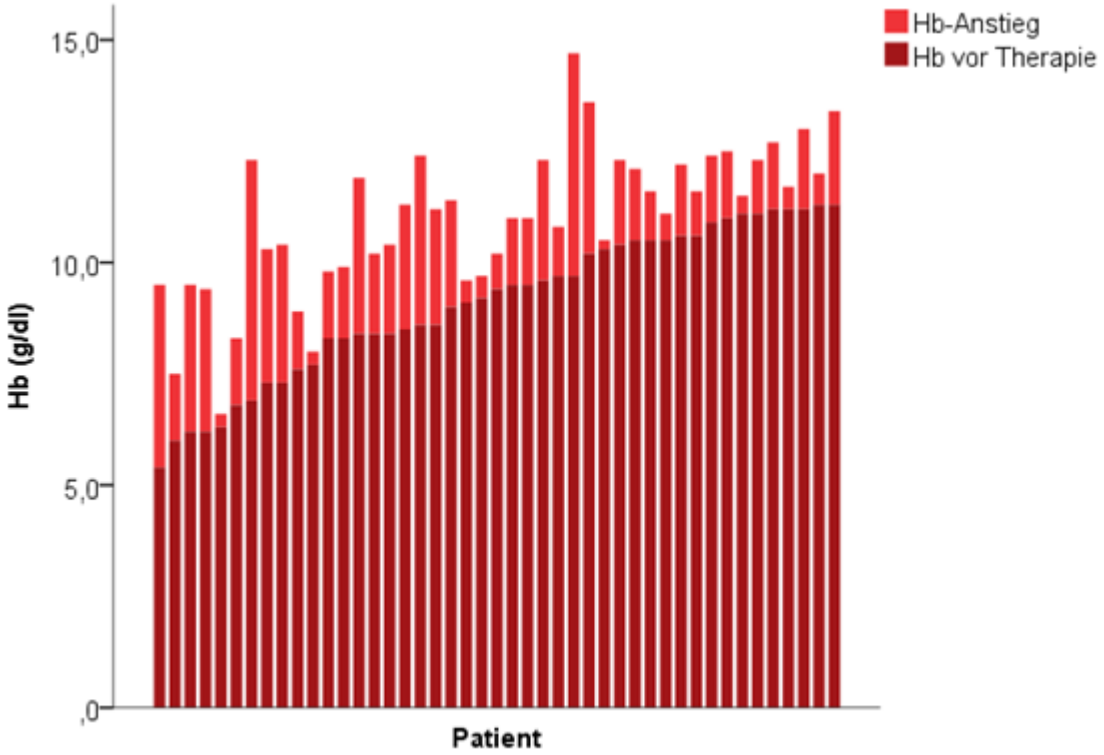

Abbildung 7: Hämoglobin-Konzentration der einzelnen pädiatrischen Patienten, die in den Jahren 2000 – 2011 am Universitätsklinikum Ulm mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, vor und nach vier bis zwölf Wochen Therapie. Die Patienten sind durch die einzelnen Balken dargestellt. Die dunkelroten Balken stellen die Hb-Konzentration vor Therapiebeginn, die hellroten den Hb-Anstieg nach vier bis zwölf Wochen Therapie dar. *(Hb = Hämoglobin)*

Der Hämatokrit stieg signifikant an. Daneben waren sowohl die Erythrozytenzahl als auch die Erythrozytenindices MCV, MCH und MCHC signifikant angestiegen (jeweils $p < 0{,}0005$). Die absolute Retikulozytenzahl war nicht statistisch signifikant gegenüber dem

Ausgangswert verändert (p = 0,193). Die Thrombozytenzahl war mit 338 G/l (32 - 630) im Vergleich zum Ausgangswert ebenfalls nicht relevant verändert (Tabelle 5).

Tabelle 5: Blutbildveränderung der pädiatrischen Patienten, die in den Jahren 2000 – 2011 am Universitätsklinikum Ulm mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, nach vier bis zwölf Wochen Therapie *(n = Patientenzahl, p = p-Wert, Hb = Hämoglobin, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittleres zelluläres Hämoglobin, MCHC = mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration)*

	n	vor Therapie	nach Therapie	Differenz	p
Leukozyten (G/l)	*44*	8,6 (1,4 – 21,1)	7,6 (2,5 – 22,1)	0,1 (-7,5 – 6,7)	0,720
Thrombozyten (G/l)	*44*	337 (23 – 713)	338 (32 – 630)	-1 (-381 – 353)	0,590
Hb (g/dl)	*45*	9,4 (5,4 – 11,3)	11,2 (6,6 – 14,7)	1,5 (0,2 – 5,4)	< 0,0005
Hämatokrit (%)	*45*	30 (21 – 40)	36 (25 – 44)	4 (-2,5 – 17)	< 0,0005
Erythrozytenzahl (T/l)	*45*	4,8 (3,6 – 6,2)	5,2 (4,0 – 6,9)	0,3 (-0,8 – 2,2)	< 0,0005
MCV (fl)	*45*	64,0 (48,8 – 79,1)	68,6 (53,0 – 83,2)	4,8 (-11,8 – 22,2)	< 0,0005
MCH (pg)	*45*	19,0 (11,9 – 26,7)	21,8 (13,4 – 36)	1,9 (-4,8 – 10,4)	< 0,0005
MCHC (g/dl)	*45*	30,1 (24,4 – 33,8)	31,0 (25,3 – 35,2)	0,9 (-2,2 – 6,9)	< 0,0005
Retikulozyten (G/l)	*22*	54,3 (24,5 – 216,0)	37,4 (11,0 – 690,0)	-3,8 (-174,0 – 474)	0,193

3.5.2 Eisenstatus

Bei den Parametern des Eisenstoffwechsels fanden sich bei den Kontrolluntersuchungen folgende Ergebnisse: Die Serumferritinkonzentration stieg bei 30 Patienten um einen medianen Wert von 3 µg/l (-41 – 15) von 6 µg/l (2 – 59) auf 11 µg/l (2 – 35) an (p = 0,094) (Abbildung 8). Eine Berechnung ohne Einbeziehung der Patienten mit initialer Akute-Phase-Reaktion ergab für die übrigen 25 Patienten einen Anstieg von 4 µg/l (-4 – 15) von 5

µg/l (2 – 13) auf 9 µg/l (2 – 24). Die Serumferritinkonzentration dieser Patienten lag zum Kontrollzeitpunkt statistisch signifikant höher als der Ausgangswert (p < 0,0005).

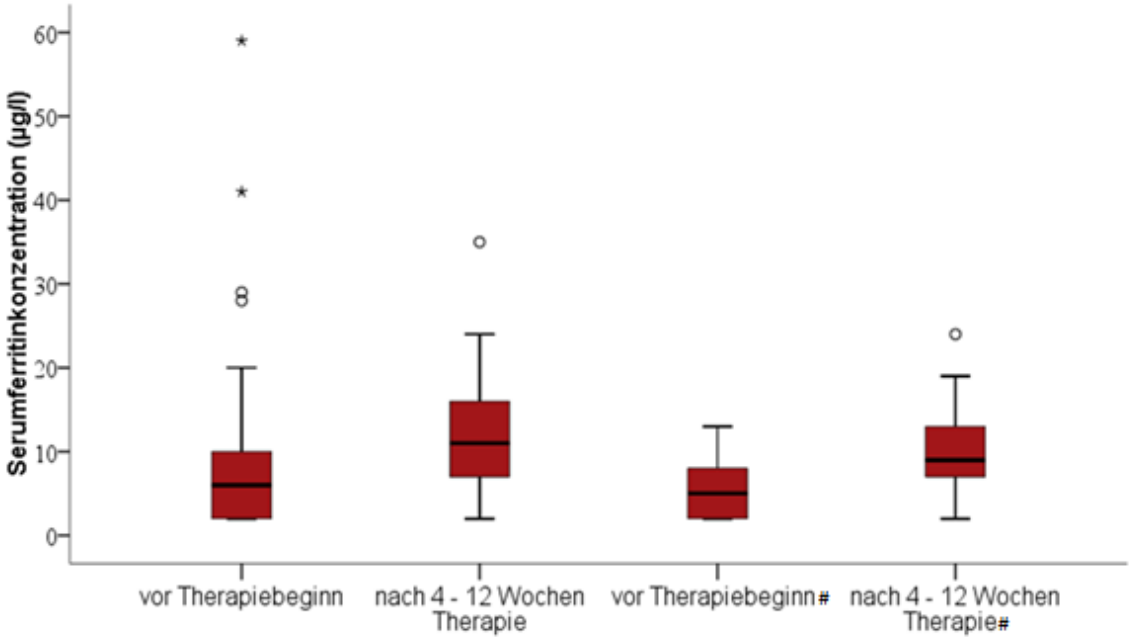

Abbildung 8: Serumferritinwerte der pädiatrischen Patienten, die in den Jahren 2000 – 2011 am Universitätsklinikum Ulm mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, vor und nach vier bis zwölf Wochen Therapie. # bei Ausschluss von Patienten mit initialer Akute-Phase-Reaktion *(° = Ausreißer = Wert, dessen Abstand von der 25. Perzentile nach unten oder von der 75. Perzentile nach oben zwischen dem 1,5fachen und dem 3fachen der Boxhöhe beträgt, * = extremer Wert = Wert, dessen Abstand von der 25. Perzentile nach unten oder von der 75. Perzentile nach oben mehr als das 3fache der Boxhöhe beträgt)*

Der Eisenspiegel im Serum stieg bei 26 Patienten um 3,6 µmol/l (-3,9 – 42,3) von 3,3 µmol/l (0,5 – 8,8) auf 7,6 µmol/l (1,6 – 44,6) (p < 0,0005), die Eisensättigung bei 14 Patienten um 5 Prozentpunkte (-5 – 26) von 9 % (2 – 15) auf 11 % (5 – 30) (p = 0,014) (Abbildung 9).

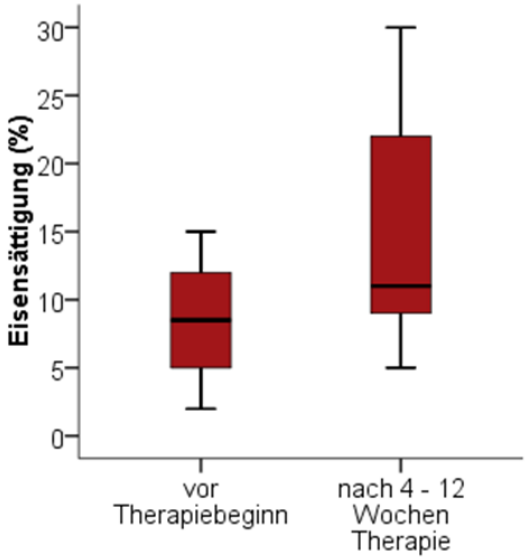

Abbildung 9: Eisensättigung der pädiatrischen Patienten, die in den Jahren 2000 – 2011 am Universitätsklinikum Ulm mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, vor und nach vier bis zwölf Wochen Therapie

Der lösliche Transferrinrezeptor wies bei 20 Patienten einen durchschnittlichen Rückgang um 0,67 mg/l (-6,96 – 4,97) von 3,49 mg/l (1,28 – 14,10) auf 2,46 mg/l (1,29 – 11,00) auf ($p = 0,048$). Bei 89 % der untersuchten Patienten war der sTfR-Wert nun geringer als vor Therapie (Abbildung 10).

Bei einem Patienten war ein starker Anstieg von 4,97 mg/l zu verzeichnen. Mit den vorliegenden Daten konnte nicht geklärt werden, wie dieser Anstieg entstanden war. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine hämolytische Anämie, die typischerweise mit einem erhöhten sTfR-Wert einhergeht. Eine Thalassämie war explizit ausgeschlossen worden. Allerdings zeigte das Blutbild bei diesem Patienten einen Anstieg sowohl der Hämoglobin-Konzentration als auch der Erythrozytenindices MCV und MCH, so dass trotz des sTfR-Anstiegs von einer Linderung der Eisenmangelanämie ausgegangen werden kann.

Lässt man diesen einen Patienten außer Acht, so ergibt sich beim Vergleich der sTfR-Werte vor und nach Therapie ein statistisch hochsignifikanter Rückgang von 0,68 mg/l ($p < 0,0005$).

Der bei 18 Patienten berechnete mediane sTfR-Ferritin-Index, der zuvor einen Medianwert von 5,17 (1,28 – 46,84) aufwies, betrug 2,51 (1,21 – 36,54) und war damit im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn um 2,18 (-15,25 – 6,92) signifikant niedriger ($p = 0,012$) (Abbildung 11).

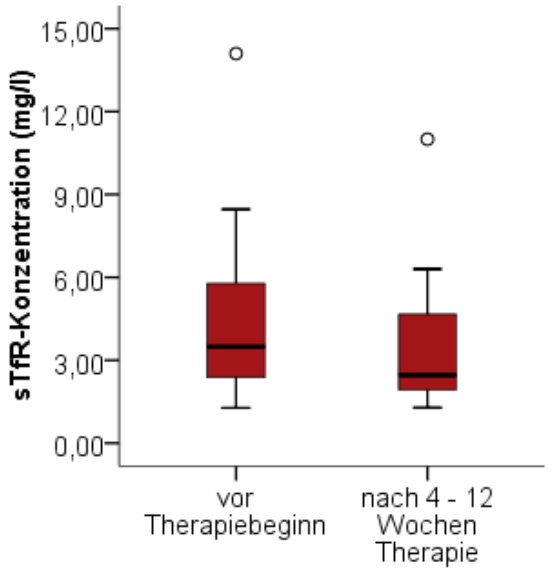

Abbildung 10: sTfR der pädiatrischen Patienten, die in den Jahren 2000 – 2011 am Universitätsklinikum Ulm mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, vor und nach vier bis zwölf Wochen Therapie *(sTfR = löslicher Transferrinrezeptor, ° = Ausreißer = Wert, dessen Abstand von der 25. Perzentile nach unten oder von der 75. Perzentile nach oben zwischen dem 1,5fachen und dem 3fachen der Boxhöhe beträgt)*

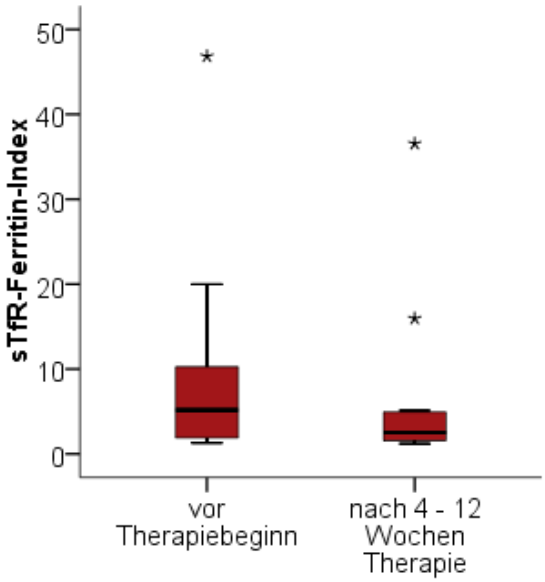

Abbildung 11: sTfR-Ferritin-Index der pädiatrischen Patienten, die in den Jahren 2000 – 2011 am Universitätsklinikum Ulm mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, vor und nach vier bis zwölf Wochen Therapie *(sTfR = löslicher Transferrinrezeptor, * = extremer Wert = Wert, dessen Abstand von der 25. Perzentile nach unten oder von der 75. Perzentile nach oben mehr als das 3fache der Boxhöhe beträgt)*

3.6 Normalisierung der Hämoglobin-Konzentration nach Therapie

Von den 45 Patienten, bei denen eine Kontrolllaboruntersuchung im Abstand von vier bis zwölf Wochen nach Therapiebeginn vorlag, wiesen 19 Patienten (42 %) zum Kontrollzeitpunkt eine Hb-Konzentration im altersspezifischen Normbereich (gemäß Leitlinie) auf. In diesem Teilkollektiv lag die mediane Hämoglobin-Konzentration bei 12,3 g/dl (11,6 – 14,7). 42 % dieser Patienten hatten normozytäre und 50 % normochrome Erythrozyten. 54 % hatten eine Serumferritinkonzentration über 15 µg/l.

In der Subgruppe der noch immer anämischen Patienten betrug die mediane Hämoglobin-Konzentration 10,3 g/dl (6,6 – 11,5).

Beide Teilkollektive unterschieden sich weder hinsichtlich Geschlecht ($p = 0{,}550$) noch Alter ($p = 0{,}383$). Die Follow-up-Untersuchung wurde in der Gruppe mit nicht normalisierter Hämoglobin-Konzentration nach 52 (27 – 88) Tagen, in der Gruppe mit normalisierter Hämoglobin-Konzentration nach 56 (25 – 96) Tagen durchgeführt, wobei eine breite Streuung der Intervalle vorlag. Damit war die Therapiedauer bei den noch anämischen Patienten tendenziell etwas kürzer als in der Vergleichsgruppe ($p = 0{,}312$).
In beiden Gruppen war die Hämoglobin-Konzentration signifikant angestiegen (jeweils $p < 0{,}0005$), wobei der Anstieg vergleichbar war (1,6 g/dl vs. 1,5 g/dl, $p = 0{,}230$).

Daneben waren in beiden Gruppen folgende Blutbildparameter signifikant angestiegen: Hämatokrit, Erythrozytenzahl sowie die Erythrozytenindices MCV, MCH und MCHC (Tabelle 6). Bezüglich des Eisenstatus wurde bei beiden Subkollektiven unter Ausschluss von Patienten mit initialer Akute-Phase-Reaktion ein signifikanter Serumferritin-Anstieg festgestellt. Bei Ausschluss des oben beschriebenen Ausreißers war der Abfall des sTfR ebenfalls in beiden Gruppen statistisch signifikant (Tabelle 6).

Den entscheidenden Unterschied zwischen den beiden Gruppen stellte die Ausgangs-Hämoglobin-Konzentration dar: Patienten mit persistierender Anämie nach vier bis zwölf Wochen Therapie hatten vor Beginn der Therapie eine signifikant niedrigere Hämoglobin-Konzentration als die nicht mehr anämische Subgruppe ($p < 0{,}0005$).

Tabelle 6: Laborparameter vor und nach Therapie von pädiatrischen Patienten, die in den Jahren 2000 – 2011 am Universitätsklinikum Ulm mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, mit bzw. ohne Normalisierung der Hämoglobin-Konzentration unter Therapie. [1)] bei Ausschluss von Patienten mit initialer Akute-Phase-Reaktion, [2)] Signifikanz von p = 0,006 bei Ausschluss des beschriebenen „Ausreißers", bei dem ein Anstieg des sTfR ungeklärt blieb *(n = Patientenzahl, p = p-Wert, Hb = Hämoglobin, Hk = Hämatokrit, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittleres zelluläres Hämoglobin, sTfR = löslicher Transferrinrezeptor, bzw. = beziehungsweise)*

	Hb normalisiert				**Hb nicht normalisiert**			
	n	**vor Therapie**	**nach Therapie**	**p**	***n***	**vor Therapie**	**nach Therapie**	**p**
Alter (Jahre)	*19*	2,8 (0,9 – 11,7)	--	--	*26*	2,1 (0,8 – 15,2)	--	--
Geschlecht	*19*		8 männlich 11 weiblich		*26*		14 männlich 12 weiblich	
Hb (g/dl)	*19*	10,6 (6,9 – 11,3)	12,3 (11,6 – 14,7)	< 0,0005	*26*	8,4 (5,4 – 11,1)	10,3 (6,6 – 11,5)	< 0,0005
Hk (%)	*19*	34 (23 – 40)	37 (35 – 44)	< 0,0005	*26*	29 (21 – 37)	34 (25 – 37)	< 0,0005
MCV (fl)	*19*	70,8 (48,8 – 79,1)	75,8 (63,4 – 83,2)	0,001	*26*	57,9 (48,8 – 75,7)	64,3 (53,0 – 79,3)	< 0,0005
MCH (pg)	*19*	22,9 (14,6 – 26,7)	24,2 (20,7 – 28,6)	< 0,0005	*26*	16,5 (11,9 – 25,6)	18,7 (13,4 – 36,0)	< 0,0005
Serum-ferritin (µg/l)	*13*	8 (2 – 59)	15 (3 – 24)	0,421	*17*	5 (2 – 41)	9 (2 – 35)	0,099
Serum-ferritin[1)] (µg/l)	*10*	6 (2 – 10)	14 (3 - 24)	0,005	*15*	5 (2 – 13)	9 (2 – 19)	0,039
Eisensät-tigung (%)	*7*	6 (4 – 13)	16 (9 – 30)	0,028	*7*	10 (2 - 15)	10 (5 – 22)	0,233
sTfR (mg/l)	*7*	3,29 (2,27 – 3,58)	2,35 (1,40 – 2,82)	0,018	*13*	4,52 (1,28 – 14,10)	2,65 (1,29 – 11,00)	0,148[2)]

4. Diskussion

Die Pathophysiologie der Eisenmangelanämie gilt mittlerweile als gut verstanden, so dass nach Ausschluss von begünstigenden Faktoren (Malabsorptionssyndrome, Helicobacter pylori-Infektionen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) eine Substitutionstherapie

mit Eisen(II)-Salzen prinzipiell gut durchführbar ist. Das größte Problem und häufigster Grund für ein Therapieversagen ist eine unzureichende Compliance der Patienten [90, 116]. Eine häufige Ursache für die mangelhafte Therapieadhärenz stellen gastrointestinale Nebenwirkungen dar, die in verschiedenen Untersuchungen bei bis zu 78 % der Fälle auftraten [63, 85, 100, 133]. Oft wird dann von den betroffenen Patienten die Dosis reduziert oder das Eisen(II)-Salz zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, was die Bioverfügbarkeit deutlich reduziert [37]. Bei einem Teil der Patienten führen die Nebenwirkungen zum Therapieabbruch: In einer Studie von Murahovschi et al. mussten 20,8 % der mit Eisen(II)sulfat behandelten Kinder aufgrund einer starken Diarrhö die Therapie beenden [85]. 20 % der mit Eisen(II)sulfat therapierten Erwachsenen brachen in einer Untersuchung von Jacobs et al. die Substitutionstherapie wegen Übelkeit und Erbrechen ab [63].

Aus diesem Grund wurde bereits vor etwa 40 Jahren ein Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex für die orale Eisensubstitutionstherapie entwickelt, der das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen verringern sollte.

Aufmerksam wurde man auf den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Effektivität und Toxizität von parenteral applizierten Eisen(III)-Dextran-Komplexen [48, 60]. Vor allem in den 1970er [60, 104] und 1980er Jahren [36, 61, 62, 77, 102] wurden verschiedene Studien bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes bei oraler Gabe durchgeführt.

In den letzten Jahren befassten sich nur wenige Arbeiten mit dieser Thematik. Die entsprechenden Veröffentlichungen erschienen zudem häufig in nicht englischsprachigen [5, 17, 85, 103] oder auch international wenig bekannten Fachzeitschriften (z.B. The Journal of the Pakistan Medical Association [2]), was den Zugang zu diesen Studien und deren Wahrnehmung im Fachpublikum erschwerte.

Darüber hinaus besteht eine weit verbreitete Skepsis gegenüber der Wirksamkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes, da er fälschlicherweise mit ionisierten Eisen(III)-Salzen in Verbindung gebracht wird. Eisen(III)-Salze werden bekanntlich schlecht resorbiert, da sie im Magen-Darm-Trakt als Eisenhydroxid ausfällen, das nahezu unlöslich und damit kaum bioverfügbar ist [42, 104]. Daher stehen in Deutschland derzeit keine Eisen(III)-Salze als medikamentöse orale Therapieoption zur Verfügung (z.B. Rote Liste [97]). Der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex, der im Gegensatz zu Eisen(III)-

Salzen kein ionisiertes, sondern komplexgebundenes dreiwertiges Eisen enthält, weist hingegen vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften auf. In verschiedenen Arbeiten wurde eine gute Bioverfügbarkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes nachgewiesen [60, 62, 66].
Derzeit wird der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex in vielen Therapieempfehlungen weitestgehend außer Acht gelassen [40, 65, 81]. Auch die aktuelle AWMF-Leitlinie beschreibt den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex nur als Zweitlinienpräparat [13]. Deshalb und aufgrund zum Teil widersprüchlicher Studienergebnisse wird die Möglichkeit, die Substitutionstherapie einer Eisenmangelanämie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex durchzuführen, heutzutage auch in Fachkreisen selten genutzt.

Besonders bei Kindern wurden bisher wenige Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit dieser Substitutionsform durchgeführt. International publizierte Untersuchungen an Kindern erfolgten in der Türkei, in Israel, Indien, Mexiko, Brasilien, Argentinien, Griechenland und Pakistan. Die Untersuchungen schlossen 22 bis 146 Kinder ein und verglichen in der Regel den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex mit anderen Eisensubstitutionsformen, meist Eisen(II)sulfat (Tabelle 7). Die Untersuchung mit der größten Zahl eingeschlossener pädiatrischer Patienten wurde in Pakistan durchgeführt. Dabei wurden die Daten von 146 Kindern ausgewertet, von denen 40 mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex therapiert wurden [2]. Größere Patientenzahlen finden sich auch in Untersuchungen aus Indien [16, 24], der Türkei [9, 133] und Griechenland [43] (Tabelle 7). In Westeuropa wurden hingegen bislang keine pädiatrischen Untersuchungen zum Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex als Eisensubstitutionsform durchgeführt.
In der vorliegenden Untersuchung sollte daher die Wirksamkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes bei einem durchschnittlichen Patientenkollektiv einer deutschen Kinderklinik mit Eisenmangelanämie dokumentiert werden. In die Untersuchung wurden 57 Kinder eingeschlossen. Damit liegt die Anzahl der untersuchten Patienten in der Größenordnung vergleichbarer international publizierter Studien [9, 16, 43, 133]. Da in vielen Fällen die Therapie von dem betreuenden niedergelassenen Kinderarzt fortgeführt wurde oder die Patienten nicht mehr zu Kontrollterminen erschienen sind, konnte keine größere Zahl an Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden.

Tabelle 7: Publizierte pädiatrische Untersuchungen, die die Wirksamkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes mit der von Eisen(II)sulfat verglichen (außer Haliotis und Papanastasiou, die Eisenproteinsuccinylat als Referenzsubstanz verwendeten, Devaki et al., die placebokontrolliert untersuchten, und Afzal et al., die mit Natrium-Eisen-EDTA p.o. und Eisensorbitol i.m. verglichen). [1)] Alter der Gesamtstudienpopulation [2)] Alter der Gruppe, die EPK erhielt
(EPK = Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex, EDTA = Ethylendiamintetraacetat, p.o. = peroral, i.m. = intramuskulär, al. = alii, KG = Körpergewicht, d = Tag)

Autoren	**Ort** ***(Jahr)***	**Patienten-anzahl (EPK)**	**Dosierung**	**Dauer**	**Alter**	**Ergebnisse**
Sözmen EY et al. [112]	Türkei *(2003)*	25 (14)	6 mg/kg KG/Tag bzw. 3mg/kg/d für jeweils 3 Monate	6 Monate	8 – 168 Monate[1)]	Anstieg der Hämoglobin-Konzentration durch Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex und durch Eisen(II)sulfat
Bopche AV et al. [16]	Indien *(2009)*	106 (53)	6 mg/kg KG/Tag	1 Monat	1 – 6 Jahre[1)]	Kein signifikanter Anstieg der Hämoglobin-Konzentration durch Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex nach einem Monat (signifikanter Anstieg durch Eisen(II)sulfat) Bessere Verträglichkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes im Vergleich zu Eisen(II)sulfat
Kavakli K et al. [68]	Türkei *(2004)*	72 (33)	6 mg/kg KG/Tag bzw. 2mg/kg/d für jeweils 3 Monate	6 Monate	44 Monate (6 – 154) [2)]	Anstieg der Hämoglobin-Konzentration durch Eisen(III)hydroxid-Polymaltosekomplex, aber bessere Wirksamkeit von Eisen(II)sulfat Vergleichbar gute Verträglichkeit der Eisenpräparate
Borbolla JR et al. [17]	Mexiko *(2000)*	30 (15)	3 mg/kg KG/Tag	60 Tage	12,9 Monate[2)]	Vergleichbare Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex und Eisen(II)sulfat
Yasa B et al. [133]	Türkei ***(2011)***	103 (52)	5 mg/kg KG/Tag	4 Monate	6,4 ± 5,1 Jahre[1)] (7 Monate – 17 Jahre)	Vergleichbare Wirksamkeit von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex und Eisen(II)sulfat Bessere Verträglichkeit und Akzeptanz von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex

Schmidt BJ et al. [103]	Brasilien *(1985)*	22 (12)	4 mg/kg KG/Tag doppelblind	60 Tage	31 Monate (22 – 61) [2)]	Vergleichbare Wirksamkeit von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex und Eisen(II)sulfat (Serumferritinanstieg höher durch Eisen(II)sulfat) Dunkle Zahnverfärbungen in 30% der Fälle der Eisen(II)sulfat-Gruppe
Haliotis FA und Papanastasiou DA [43]	Griechen-land *(1998)*	100 (50)	4 mg/kg KG/Tag	60 Tage	34,5 ± 24,7 Monate (12 – 113) [2)]	Vergleichbare Verträglichkeit von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex und Eisenproteinsuccinylat Bessere Wirksamkeit von Eisenproteinsuccinylat
Afzal M et al. [2]	Pakistan *(2009)*	146 (40)	3 mg/kg KG/Tag	12 Wochen	1,68 ± 0,8 Jahre[2)]	Signifikanter Anstieg der Hämoglobin-Konzentration nach vier Wochen durch Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex (schneller durch i.m.-Gabe von Eisensorbitol) Bessere Verträglichkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes im Vergleich zu Natrium-Eisen-EDTA
Murahovschi J [85]	Brasilien *(1987)*	49 (25)	4 mg/kg KG/Tag doppelblind	60 Tage	20,55 ± 10,65 Monate[2)]	Vergleichbare Wirksamkeit von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex und Eisen(II)sulfat Bessere Verträglichkeit von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex
Arvas A und Gür E [9]	Türkei *(2000)*	123 (59)	6 mg/kg KG/Tag	74 ± 9 Tage	235 ± 82 Tage[2)]	Signifikanter Anstieg der Hämoglobin-Konzentration durch Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex, aber bessere Wirksamkeit durch Eisen(II)sulfat
Devaki PB et al. [24]	Indien *(2008)*	120 (90)	100 mg/Tag an 6 Tagen/Woche	8 Monate	15 - 18 Jahre[1)]	Gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placeboeinnahme
Amaral D et al. [5]	Argentinien *(2012)*	60 (31)	6 mg/kg KG/Tag doppelblind	90 Tage	6 – 18 Monate[1)]	Vergleichbare Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex und Eisen(II)sulfat

4.1 Patientencharakteristika

Der Altersmedian der hier untersuchten Patienten betrug 25,5 Monate, wobei eine große Spannweite vorlag. Auch die Untersuchungen an Kindern zum Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex in der Literatur zeichnen sich meist durch eine starke Altersheterogenität aus (Tabelle 7). Nur wenige Autoren legten einen Schwerpunkt auf eine Altersgruppe wie beispielsweise Borbolla et al., die Kinder im Alter von circa einem Jahr einschlossen [17], Arvas und Gür, bei denen die Patienten ein auffallend geringes Durchschnittsalter von 235 ± 82 Tagen aufwiesen [9], oder auch Devaki et al., die lediglich ältere Kinder im Alter von 15 bis 18 Jahren untersuchten [24].

Bei der Altersverteilung dieser Untersuchung fiel ein deutliches Übergewicht jüngerer Patienten auf: 40 % der Patienten waren jünger als zwei Jahre. Aus theoretischen Überlegungen heraus ist das nicht überraschend, da etwa im Alter von sechs Monaten der angeborene Eisenspeicher aufgebraucht ist und sich daher das Risiko für die Entwicklung einer Eisenmangelanämie erhöht. Besonders Kleinkinder bis 24 Monate sind gefährdet, wie einige Untersuchungen zur Prävalenz der Eisenmangelanämie belegen [73, 94, 118]. Auch einige andere Studien mit breiter Altersspannweite beschrieben insgesamt ein niedriges Durchschnittsalter [2, 43, 103].

Ein zweiter Gipfel der Eisenmangelanämieprävalenz ist im Alter der Adoleszenz zu erwarten. In dieser Zeit ist der Bedarf durch das Wachstum hoch, Ernährungsgewohnheiten ändern sich häufig und beim weiblichen Geschlecht kommt als weiterer wichtiger Faktor die Menarche hinzu. In der Literatur sind im Alter von 14 bis 18 Jahren deutlich häufiger Mädchen als Jungen von einem Eisenmangel bzw. einer Eisenmangelanämie betroffen [4, 46, 57, 94]. In dieser Untersuchung waren nur zwei Jungen und ein Mädchen älter als zehn Jahre. Die Ursache für den geringen Anteil dieser Patienten am Gesamtkollektiv ist möglicherweise in der Tatsache zu sehen, dass in diesem Alter die ambulante Therapie häufiger durch den hausärztlich betreuenden Kinderarzt oder Allgemeinmediziner erfolgt. Auch wird in diesem Alter in der Regel die Eisensubstitution in Tablettenform geführt, in der der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex in Deutschland nicht erhältlich ist. Bei der Geschlechterverteilung in der untersuchten Kohorte fällt auf, dass Jungen (n = 33) stärker als Mädchen (n = 24) vertreten waren (Verhältnis männlich zu weiblich 1,4:1). Auch in der entsprechenden Literatur überwiegen die Untersuchungen an Kindern zum Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex, die mehr Jungen als Mädchen einschlossen [2,

17, 68, 112, 133], wenige Untersuchungen haben einen geringfügig höheren Mädchenanteil [43, 103].

Während ab dem Pubertätsalter deutlich mehr Mädchen als Jungen von einer Eisenmangelanämie betroffen sind, waren in verschiedenen Untersuchungen in Europa im Alter von neun bzw. zwölf Monaten Jungen häufiger erkrankt [26, 78]. Möglicherweise spiegelt sich also in der aktuellen Untersuchung eine größere Erkrankungswahrscheinlichkeit von Jungen im Säuglings- bzw. Kleinkindalter wider, wobei aufgrund der relativ niedrigen Patientenzahl ein Zufall nicht ausgeschlossen werden kann.

Das Durchschnittsalter und die Geschlechterverteilung der eingeschlossenen Patienten entsprechen damit annähernd den Angaben in anderen Untersuchungen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass ein durchschnittliches Kollektiv betrachtet wurde. Verfälschungen der Ergebnisse durch abweichende Verteilung von Alter oder Geschlecht sind damit nicht zu erwarten.

4.2 Symptome und Begleiterkrankungen

Bei der klinischen Untersuchung war mit 58 % die Blässe das am häufigsten festgestellte Symptom. Weitere typische Symptome wie Müdigkeit oder Schwäche wurden bei 16 % bzw. 9 % der Kinder erfasst. Diese für eine Eisenmangelanämie typischen Beschwerden wurden auch von anderen Autoren beschrieben [2, 85]. Unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen traten in zwei Fällen auf. Daneben wurde von Mundwinkelrhagaden, Kopfschmerzen, Tachykardie, Weinerlichkeit sowie Atemnot berichtet.

Bei der Abklärung der Ursache kam in mindestens 13 Fällen anhand der Ernährungsanamnese eine Fehlernährung als Ursache für die Eisenmangelanämie in Betracht. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass besonders im Kindesalter Nahrungsmittel fleischlichen Ursprungs eine gute Eisenquelle darstellen [96, 118]. Dagegen kann ein starker Konsum von Kuhmilch im Säuglings- und Kleinkindalter, der bei sechs Patienten gegeben war und der einen großen Teil des täglichen Kalorienbedarfs deckte, mit ausschlaggebend für einen schlechten Eisenstatus sein [78, 87].

Bei den Zusatzuntersuchungen zur Ursachenabklärung konnte in keinem Fall eine Zöliakie nachgewiesen werden. In publizierten Untersuchungen und Fallberichten wurde bei

einigen Patienten eine Eisenmangelanämie als einziges bzw. als Leitsymptom einer glutensensitiven Enteropathie dargestellt [80, 82]. Bei zwei Patienten wurde eine Helicobacter pylori-Infektion des Gastrointestinaltrakts diagnostiziert und anschließend eine Eradikationstherapie durchgeführt. In anderen Untersuchungen wird teilweise von höheren Prävalenzen berichtet [10]. Möglicherweise lag die niedrige Prävalenz dieser Untersuchung an dem geringen Durchschnittsalter, da HP-Infektionen vor allem ab dem Schulalter auftreten beziehungsweise positiv mit dem Alter korreliert sind [10, 52]. Bei zwei Patienten trat die Eisenmangelanämie im Rahmen einer Kolitis auf. Untersuchungen zufolge ist etwa jeder dritte Patient mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung anämisch [34]. Zum Eisenmangel können hier einerseits intestinale Blutverluste, andererseits eine Malabsorption bei entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut beitragen [124]. Die Polymenorrhö als weitere wichtige Ätiologie eines Eisenmangels bei Mädchen in der Pubertät [30, 52] muss hier aufgrund der Altersverteilung unberücksichtigt bleiben.

Begleitend lag bei neun Kindern eine akute-Phase-Reaktion vor (Tabelle 2). In der Mehrzahl der publizierten Arbeiten zum Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex wurden Kinder mit akutem Infekt ausgeschlossen [2, 5, 9, 68, 103], da dies die Interpretation der Ergebnisse verkomplizieren kann. Lediglich die Untersuchung von Murahovschi et al. schloss Kinder ein, die soeben von einem Atemwegsinfekt genesen waren [85].

Insgesamt spiegelt die vorliegende Untersuchung sehr gut die Versorgungsrealität in der Pädiatrie wider.

4.3 Ausgangssituation: Blutbild und Eisenstatus

4.3.1 Blutbild

Vor Therapiebeginn lag die mediane Hämoglobin-Konzentration der 57 Patienten bei 9,2 g/dl. Alle Kinder hatten eine Anämie mit einer Hämoglobin-Konzentration unterhalb des Normbereichs. In vergleichbaren Untersuchungen wurden zum Teil auch Patienten mit latentem Eisenmangel eingeschlossen, bei denen eine normwertige Hb-Konzentration vorlag [43, 85, 103]. Diese Arbeiten beschrieben mit bis zu 11,5 g/dl [103] höhere Hb-Werte vor Behandlungsbeginn.

Betrachtet man lediglich Arbeiten mit anämischen Patienten, so sind die dort beschriebenen Hb-Werte vergleichbar mit denen der vorliegenden Untersuchung [5, 9, 16, 17, 68, 112, 133]. Die niedrigste Hämoglobin-Konzentration beschrieben Afzal et al.: Sie schlossen lediglich Kinder mit einer Hämoglobin-Konzentration unter 8 g/dl ein, wodurch ein relativ niedriger mittlerer Ausgangswert von 7,6 g/dl entstand [2].
Ebenfalls unterhalb des Normbereichs lag der Hämatokrit. Andere Untersuchungen zum Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex gaben vergleichbare Werte an [17, 133].

Ein typisches Merkmal des Blutbildes bei Eisenmangelanämie sind mikrozytäre, hypochrome Erythrozyten [70]. Auch in dieser Untersuchung waren MCV und MCH deutlich vermindert. Beim Vergleich mit Erythrozytenindices anderer Studien zum Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex fallen zum Teil ähnlich niedrige Durchschnittswerte auf [133]. Bei der Untersuchung von Borbolla et al. war das mittlere MCH höher und betrug 29,3 pg [17]. Die niedrigsten Werte für MCV und MCH wurden in der Untersuchung von Afzal et al., die wie beschrieben nur stark anämische Kinder einschloss, mit durchschnittlich 58,2 fl bzw. 16,9 pg angegeben [2].

Daneben ist die Retikulozytenzahl bei einer Eisenmangelanämie als Ausdruck der hyporegeneratorischen erythropoietischen Aktivität entweder erniedrigt oder normwertig [70]. Wie auch in anderen Studien beschrieben [17, 85, 88], lag in dieser Untersuchung die Retikulozytenzahl im Normbereich.

Während bei einer Eisenmangelanämie selten Thrombozytopenien beobachtet werden, ist vor allem eine sekundäre Thrombozytose häufig [69, 101]. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv der Universitätskinderklinik Ulm lag die mediane Thrombozytenzahl im Normbereich, jedoch betrug der Wert von 18 Kindern mehr als 450 G/l. In einer Untersuchung von Sandoval wurde bei 15 von 40 diesbezüglich untersuchten Kindern eine Thrombozytose mit Thrombozytenzahlen über 450 G/l diagnostiziert [101]. Kuku et al. beschrieben ebenfalls hohe Thrombozytenzahlen bei 13,3 % der 615 von ihnen analysierten Erwachsenen mit Eisenmangelanämie [69]. Meist ist die beobachtete Thrombozytose mild bis moderat und wird in der Regel mit der Therapie der Eisenmangelanämie automatisch korrigiert [101].

4.3.2 Eisenstatus

Zur Diagnose eines Eisenmangels als Ursache der mikrozytären hypochromen Anämie wird in der Praxis vor allem die Serumferritinkonzentration herangezogen. Ferritin, das als Speicherform des Eisens in der Regel intrazellulär liegt, wird in kleinen Mengen auch ins Serum abgegeben. Da die Serumferritinkonzentration in der Regel stark mit dem Gesamtspeichereisen im Körper korreliert, wird ein verminderter Ferritinwert im Serum als Ausdruck eines niedrigen Eisenspeichers gewertet [1, 58, 107]. Auch in dieser Untersuchung wurde die Diagnose einer Eisenmangelanämie meist anhand eines verminderten Serumferritinwertes gestellt: 47 Kinder hatten einen Serumferritinwert < 15 µg/l. Der Median in der hier vorgestellten Studie war niedriger als in anderen Untersuchungen zum Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex [17, 24, 43, 103, 133]. Den höchsten durchschnittlichen Serumferritinwert (30,45 µg/l) gaben Murahovschi et al. an, die, wie oben beschrieben, Kinder mit soeben durchgemachtem respiratorischen Infekt einschlossen. Dabei waren einige Serumferritinwerte wahrscheinlich durch die Akute-Phase-Reaktion höher als den tatsächlichen Eisenreserven entsprechend [85].

Bei neun Patienten in der vorliegenden Untersuchung lag die Serumferritinkonzentration im Normbereich. Bei diesen Patienten wurde die Diagnose eines Eisenmangels auf der Grundlage anderer Eisenstoffwechselparameter gestellt (Tabelle 2). Während das Serumferritin eine gute Spezifität bei der Diagnose eines Eisenmangels besitzt, ist die Sensitivität vor allem bei begleitenden Infektionen eingeschränkt. Neben seiner Funktion als Eisenspeicherform spielt Ferritin auch als Akute-Phase-Protein eine Rolle und ist daher in Situationen mit systemischer Entzündungsreaktion, bei Tumorleiden oder chronischen Lebererkrankungen im Serum oft erhöht [7, 13, 95, 108]. Damit ist die Aussagekraft des Serumferritinwertes bei begleitenden Infektionen mit systemischen Entzündungsreaktionen, die bei den hier erwähnten Patienten vorlagen, deutlich eingeschränkt. Manche Autoren schlagen daher eine Anpassung des cut-offs in Gegenden mit vielen Infektionen vor [89].

Ein anderer Surrogatparameter des Eisenstoffwechsels, der in solchen Situationen für nützlich erachtet wird, ist der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR). Im Gegensatz zum Serumferritin bleibt die Aussagekraft des sTfR bei akuter systemischer Entzündungsreaktionen unbeeinflusst [7, 95, 111]. Auch die sTfR-Werte der Patienten mit

normwertiger Serumferritinkonzentration waren in der hier vorgestellten Studie als Ausdruck des Eisenmangels erhöht.

Der sTfR ist eine verkürzte extrazelluläre Domäne des transmembranen Transferrinrezeptors und wird durch Proteolyse ins Plasma abgegeben. In Situationen eines Eisenmangels wird die Rezeptorexpression hochreguliert, wodurch ebenfalls eine erhöhte sTfR-Konzentration im Serum auftritt. Da sich der Transferrinrezeptor vor allem auf erythroiden Vorläuferzellen befindet, korreliert der sTfR-Wert im Serum auch mit der erythropoietischen Aktivität [12, 110]. Ein Problem stellt jedoch die noch immer fehlende Standardisierung der sTfR-Nachweisverfahren dar, weshalb keine international gültigen Normwerte existieren und ein Vergleich mit anderen Studien schwierig ist [125]. In dieser Untersuchung war der sTfR-Wert bei 27 von 29 diesbezüglich untersuchten Patienten über den laborspezifischen Normbereich erhöht. Bei den zwei Patienten mit normwertigem sTfR war für die Diagnosestellung ein verminderter Serumferritinwert wegweisend. Auch andere Untersuchungen an Kindern [7, 125] und Erwachsenen [79, 95, 111] stellten signifikant höhere Werte der sTfR-Konzentration bei Eisenmangel(anämie) im Vergleich zu Kontrollen ohne Eisenmangel fest.

Darüber hinaus empfahlen Punnonen et al., den sTfR mit der Serumferritinkonzentration in Form eines sTfR-Ferritin-Index ($sTfR/\log_{10}Ferritin$) zu kombinieren, um den diagnostischen Nutzen noch weiter zu erhöhen, da in diesen berechneten Parameter sowohl das Gesamtspeichereisen (Serumferritin) als auch der funktionelle Eisenmangel (sTfR) einfließen. Vor allem in Situationen, in denen Entzündungsreaktionen einen Eisenmangel aufgrund erhöhter Serumferritinwerte verschleiern können, wird diese Berechnung empfohlen [95]. Mehrere Arbeiten erzielten gute Ergebnisse mit dem sTfR-Ferritin-Index, wobei bei einem Eisenmangel signifikant höhere Werte bestimmt wurden [7, 95, 111].

Der mediane Wert des hier errechneten sTfR-Ferritin-Index lag oberhalb des laborspezifischen Referenzbereichs [120], charakteristisch für einen Eisenmangel. Auch dieser Wert ist aufgrund der fehlenden Standardisierung der sTfR-Nachweisverfahren nicht mit Werten anderer Studien vergleichbar.

Bei vier Kindern, die eine normwertige Serumferritinkonzentration aufwiesen und bei denen keine Analyse des sTfR erfolgt war, ergab sich trotz ausführlicher Differenzialdiagnostik im Hinblick auf die Genese der Anämie keine konkurrierende oder bessere Erklärung als einen Eisenmangelzustand, so dass unter Zusammenschau aller

Befunde letztlich die Diagnose einer Eisenmangelanämie als gesichert angenommen wurde. Dabei unterstützten die für einen Eisenmangel typischen Blutbildveränderungen (Hb-Verminderung, Mikrozytose, Hypochromasie) sowie erniedrigte Werte für Serum-Eisen und Eisensättigung diese Annahme.

Serum-Eisen und Eisensättigung stellen weitere Laborparameter zur Bestimmung des Eisenstatus dar. Diese Werte werden in der Praxis noch immer häufig bestimmt und auch von vielen Literaturquellen zur Analyse herangezogen. Die Diagnose eines Eisenmangels alleine anhand des Serum-Eisens ist heute obsolet, da sein Aussagewert oft durch tageszeitliche Schwankungen oder begleitende Entzündungsreaktionen eingeschränkt ist [20, 95, 119]. Auch die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Eisenmangelanämie bei Kindern erwähnt nur noch Serumferritin und sTfR neben dem Retikulozytenhämoglobin als diagnostische Parameter des Eisenstoffwechsels [13]. Der Vollständigkeit halber wurden in dieser Studie auch diese Werte zur Verlaufsbeurteilung und zum Vergleich mit anderen Studien verwendet. Der Serum-Eisenspiegel war ebenso wie die Eisensättigung unter den Normbereich vermindert. Yasa et al. und Sözmen et al. ermittelten bei ihren Patienten hinsichtlich des Serum-Eisens Werte in der gleichen Größenordnung [112, 133]. In anderen Untersuchungen wurden in dem jeweils untersuchten Kollektiv höhere Werte beobachtet [5, 85, 103].
Die Eisensättigung war vergleichbar mit der von Yasa et al. beschriebenen [133], daneben berichteten andere Autoren auch von höheren Werten [5, 17, 85].

4.4 Behandlung

Nach der Diagnose einer Eisenmangelanämie wurde bei den 57 Patienten eine Substitutionstherapie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex in Form von Tropfen oder Sirup in einer Dosierung von 3 bis 5 mg/kg KG/Tag begonnen. Diese Dosis befindet sich innerhalb der Dosierungsempfehlung der AWMF-Leitlinie zur Behandlung der Eisenmangelanämie von 2 bis 6 mg/kg KG/Tag [13]. In vergleichbaren Untersuchungen an Kindern wurde der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex in einer Dosierung von 3 bis 6 mg/kg KG/Tag verordnet (Tabelle 7).
Bei pädiatrischen Patienten spielt es eine große Rolle, in welcher Form die Medikation eingenommen wird. Darüber hinaus ist der Geschmack der Eisenpräparationen von Bedeutung für die Therapieadhärenz bei Kindern. Walter et al. untersuchten die Akzeptanz des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes und von Eisen(II)sulfat. Hierbei wurde anhand einer Gesichterskala der Geschmack der beiden verschiedenen Eisenpräparate beurteilt. In einem Crossover-Design erhielten 73 Kinder im Alter von 13,3 Monaten zuerst für fünf Tage 5 mg/kg KG/Tag der einen, dann für weitere fünf Tage 5 mg/kg KG/Tag der anderen Eisenpräparation. Dabei wurde der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex signifikant besser akzeptiert als Eisen(II)sulfat, 86 % der Kinder bevorzugten den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex [126]. Auch Yasa et al. befassten sich anhand der Wong-Baker-Gesichter-Skala mit der Akzeptanz dieser zwei Eisensubstitutionsformen. Die Kinder akzeptierten sowohl nach einem Monat als auch nach vier Monaten den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex besser als Eisen(II)sulfat [133].

Wie beschrieben stellt die Therapieadhärenz den entscheidenden Faktor zur Wirksamkeit der Eisensubstitutionstherapie dar, da die Therapiedauer lange ist und häufig gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten. Vor allem vor dem Hintergrund der besseren Verträglichkeit sehen einige Autoren die Therapie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex als gute Alternative zur Therapie mit Eisen(II)-Salzen [64, 85, 100, 133]. In der vorliegenden Untersuchung beschrieben lediglich zwei Patienten (4 %) unspezifische Nebenwirkungen im Sinne einer Obstipation.
Verschiedene Autoren berichteten einstimmig von einer guten Verträglichkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes [2, 5, 16, 17, 85, 103, 133]. In einigen Untersuchungen wurde auf die niedrigere Rate an Nebenwirkungen im Vergleich zu

Eisen(II)-Salzen hingewiesen: Bopche et al. beschrieben gastrointestinale Nebenwirkungen bei 17,0 % der Patienten, die Eisen(II)sulfat erhielten, im Vergleich zu 7,6 % der Patienten, die mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex therapiert wurden [16]. Murahovschi et al. berichteten, dass der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex von 88,0 % gut vertragen wurde, während dies nur bei 66,6 % der mit Eisen(II)sulfat behandelten Kinder der Fall war [85]. Bei Yasa et al. traten gastrointestinale Nebenwirkungen bei 26,9 % der Patienten nach Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex-Gabe im Vergleich zu 50,9 % der Patienten nach Eisen(II)sulfat-Gabe auf [133]. In keiner der beschriebenen Untersuchungen war die Verträglichkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes schlechter als die von Eisen(II)-Salzen.

Auch in Untersuchungen an Erwachsenen ist die gute Verträglichkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes unstrittig. Mackintosh und Jacobs beschrieben keine Nebenwirkungen bei männlichen Blutspendern [77]. Saha et al. stellten bei Schwangeren eine signifikant niedrigere Rate an Nebenwirkungen nach der Gabe von Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex (31 %) als von Eisen(II)sulfat (78 %) fest [100]. Langstaff et al. berichteten von signifikant weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen (Verdauungsstörungen, Übelkeit, Durchfall) durch den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex als durch Eisen(II)sulfat, so dass sie diese Substitutionsform vor allem für Patientengruppen wie Kinder empfahlen, die anfälliger für Nebenwirkungen sind [71]. Auch Jacobs et al. konnten die signifikant bessere Verträglichkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes bestätigen [64].

Die geringe Rate an Nebenwirkungen des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes ist vor allem in der niedrigen lokal-toxischen Wirkung dieser Eisenpräparation begründet. Durch die Stabilität des Eisenkomplexes über einen weiten pH-Bereich und die fast ausschließlich direkte Abgabe von Fe^{3+} an die Transportmechanismen des Dünndarms entstehen wenig freie Eisenionen, wodurch kaum oxidativer Stress im Gastrointestinaltrakt auftritt [39, 122]. Toblli et al. untersuchten anhand von Tierversuchen an Sprague-Dawley-Ratten die frühe Toxizität des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes im Magen-Darm-Trakt im Vergleich zu Eisen(II)sulfat und Eisenaminochelat. Hierzu wurden Blutproben und makroskopische sowie mikroskopische Organpräparate von Ösophagus, Magen und Darm analysiert. Im Versuch verursachten die Eisen(II)sulfat- und Eisenaminochelat-Gabe im Gegensatz zur Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex-

Einnahme makroskopische und mikroskopische Läsionen des Darms. Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex hingegen führte zu einer höheren Ferritin-Ablagerung im Dünndarm und in der Leber verglichen mit den beiden anderen Gruppen, was nach Meinung der Autoren das verminderte Risiko der Eisentoxizität begründet. Außerdem beschrieben Toblli et al. auch späte toxische Effekte der Eisensubstitution nach vier Monaten. Dabei stellte man größeren oxidativen Stress (Lipidperoxidation, verminderte Antioxidantien) bei den Tieren der Eisen(II)sulfat- und Eisenaminochelat-Gruppe als bei denen der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex-Gruppe fest [122]. Der Problematik der Lipidoxidation auf zellulärer Ebene galt auch eine Untersuchung von Tuomainen et al. an erwachsenen Männern mit Eisenmangel. Hier wurde bei der Gabe von Eisen(II)sulfat mehr oxidativer Stress anhand der Oxidationsrate von VLDL und LDL nachgewiesen als nach der Gabe des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes [123]. Erichsen et al. beschrieben bei 41 Patienten mit einem Eisenmangel und einer chronisch entzündlichen Darmkrankheit nach Gabe von Eisen(II)sulfat einen signifikanten Anstieg von Malondialdehyd, einem Lipidperoxidationsmarker, nicht jedoch nach der Gabe vom Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex [29].

4.5 Blutbild und Eisenstatus nach Therapie

4.5.1 Blutbild

Frühe Effekte der Substitutionstherapie wurden in der vorliegenden Untersuchung bei zwölf Patienten beobachtet. Bei diesen stand lediglich eine Kontrolluntersuchung nach elf Tagen zur Verfügung. Auch Borbolla et al. gaben nach zehn Tagen für 15 Kinder erste Kontrollwerte an [17], Afzal et al. beschrieben Laborwerte von 40 Patienten nach zwei Wochen Therapie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex [2].

Bei 45 Patienten in der hier vorgestellten Studie wurde nach durchschnittlich 55 Tagen Therapie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex (3 bis 5 mg/kg KG/Tag) eine Kontrolluntersuchung veranlasst. In anderen Untersuchungen an Kindern zum Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex variiert die Behandlungsdauer zwischen einem Monat und vier Monaten. In zwei Untersuchungen an Kindern wurde das Medikament sechs Monate gegeben (die letzten drei Monate jedoch in niedrigerer Dosierung), um die

Auswirkungen auf Kupfer- und Zinkspiegel sowie die Toxizität verschiedener Substitutionsformen zu vergleichen [68, 112]. Die längste Therapiedauer beschrieben Devaki et al. mit acht Monaten [24].

Um die Effektivität der Substitutionstherapie zu beurteilen, wurde in erster Linie die Hämoglobin-Konzentration betrachtet, die unter Therapie sowohl nach elf als auch nach 55 Tagen signifikant angestiegen war. Andere Untersuchungen an Kindern ergaben eine vergleichbare Wirksamkeit auf die Hämoglobin-Konzentration wie in der hier vorgestellten Studie:

Erste Effekte beschrieben Borbolla et al., die nach zehn Tagen einen etwas höheren Anstieg (1,06 g/dl) als in der hier vorgestellten Studie ermittelten [17], und Afzal et al., bei denen der Anstieg (0,52 g/dl) nach zwei Wochen etwas geringer war [2]. In beiden Untersuchungen betrug die Dosierung 3 mg/kg KG/Tag (Tabelle 7). Durch eine höhere Dosierung wäre eventuell ein schnellerer Anstieg zu erzielen gewesen. Möglicherweise könnte das unterschiedlich starke Therapieansprechen mit der Einnahmeart des Medikaments in Zusammenhang stehen. Es wird empfohlen, den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen [67, 76], was beispielsweise im Studienplan Borbollas et al. explizit erwähnt wurde [17] und bei Afzal et al. hingegen unberücksichtigt blieb [2]. Insgesamt führte der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex in jedem Falle nach relativ kurzer Zeit zu einem Anstieg der Blutbildparameter, wobei die Aussagekraft sicherlich durch die geringe Patientenzahl limitiert ist.

Nach 30 Tagen kam es in den meisten entsprechenden Untersuchungen zu einem Anstieg der Hämoglobin-Konzentration [2, 17, 43, 68, 85, 112, 133]. Nach 60 Tagen war bei anderen Autoren ein Anstieg eingetreten [103]. Afzal et al., die die niedrigste Hb-Konzentration vor Therapiebeginn dokumentierten, beschrieben den nach 60 Tagen größten Anstieg um 2,10 g/dl [2]. Auch nach 74 ± 9 [9] bzw. 90 Tagen [5] wurde in anderen Arbeiten ein Hb-Anstieg festgestellt.
Eine Studie von Bopche et al. aus Indien gelangte zu einem gegensätzlichen Ergebnis: Die offene, randomisierte Studie verglich die Wirksamkeit von Eisen(II)sulfat mit der vom Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex. In die Untersuchung waren 106 Kinder im Alter

von einem Jahr bis sechs Jahren eingeschlossen, die an einer Eisenmangelanämie erkrankt waren. Nach einer Therapiedauer von einem Monat mit einer Dosierung von 6 mg/kg KG/Tag wurde die Hämoglobin-Konzentration kontrolliert. Bei den 53 Kindern, die Eisen(II)sulfat erhalten hatten, war diese signifikant angestiegen, bei den anderen 53 Kindern, die mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex therapiert wurden, dagegen nicht [16]. Damit stehen die Ergebnisse dieser Untersuchung im Widerspruch zu den übrigen Studien.

Außer der Hämoglobin-Konzentration wurden hier allerdings keine Angaben zu den Blutbildparametern oder zum Eisenstatus gemacht. Einen wichtigen Faktor stellt sicher die kurze Behandlungsdauer dar. In verschiedenen Untersuchungen wurde gezeigt, dass der Anstieg der Hämoglobin-Konzentration durch den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex anfangs etwas langsamer ist als der durch Eisen(II)-Salze hervorgerufene [71, 133]. Daneben wird jedoch in der Literatur beschrieben, dass nach etwa neun Wochen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Hb-Anstiegs zwischen Eisen(II)-Salzen und dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex mehr besteht [71]. Auch Bopche et al. haben in der Kontrolluntersuchung nach einem Monat bei 71,7% der Patienten eine Zunahme der Hämoglobin-Konzentration beschrieben, die jedoch keine Signifikanz erreichte ($p > 0,05$) [16]. Da aber die Kontrolle bereits nach einem Monat stattfand, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich im Verlauf noch ein signifikanter Anstieg der Hämoglobin-Konzentration eingestellt hätte.

Untersuchungen, die erwachsene Patienten einschlossen, kamen zu folgenden Ergebnissen:

Jacobs et al. stellten bereits nach zwei Wochen Therapie mit 100 bzw. 200 mg/d Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex einen Anstieg der Hämoglobin-Konzentration fest [63].

Langstaff et al. verglichen die Wirksamkeit von Eisen(II)sulfat mit der vom Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex in einer randomisierten Doppelblindstudie an 104 Patienten mit Eisenmangelanämie. Durch die Therapie mit 200 mg/d Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex kam es nach drei Wochen zu einem signifikanten Hb-Anstieg [71]. Auch bei schwangeren Frauen [100] und männlichen Blutspendern [77] war der Hb-Anstieg nach acht Wochen bzw. 56 Tagen signifikant. Sas et al. stellten nach zwölf Wochen Therapie ebenfalls einen signifikanten Hb-Anstieg fest [102]. Es existieren jedoch auch wenige Studien an Erwachsenen, die die Wirksamkeit des

Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes bezweifeln. Ruiz-Argüelles et al. berichteten von 75 Patienten, bei denen nach einem erfolglosen Therapieversuch mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex (178 – 356 mg/d) über vier bis 14 Monate schließlich durch Eisen(II)fumarat ein Hb-Anstieg erzielt werden konnte [98]. In dieser Studie wird nicht darauf eingegangen, welche Kriterien zur Diagnosestellung einer Eisenmangelanämie geführt haben. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, weil Patienten eingeschlossen wurden, bei denen der Diagnosezeitpunkt bis zu 23 Jahre zurücklag. Zudem war lediglich von 22 der 75 Patienten ein initialer Hb-Wert dokumentiert. Darüber hinaus wurden für die Patienten keine follow-up-Werte nach Therapie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex angegeben, so dass unklar bleibt, wie sich die Hämoglobin-Konzentration im Verlauf änderte und wie ein Therapieversagen definiert wurde. Letztendlich könnte allein durch den Einschluss in eine kontrollierte Studie mit definierten Arztkontakten die Therapieadhärenz gesteigert worden sein, so dass es erst im Rahmen der Untersuchung von Ruiz-Argüelles durch Eisen(II)fumarat zu einem adäquaten Hb-Anstieg kam.

Entsprechend des Hb-Anstiegs war bei den hier untersuchten Patienten auch der Hämatokrit zum Kontrollzeitpunkt signifikant höher als vor Therapiebeginn, wie ebenfalls in anderen Studien dokumentiert wurde [17, 43, 133].

Typisch für einen manifesten Eisenmangel sind neben der Anämie mikrozytäre hypochrome Erythrozyten. Bei Ansprechen auf eine Substitutionstherapie ist ein Anstieg der Erythrozytenindices MCV und MCH zu erwarten.
In der hier untersuchten Studienpopulation waren sowohl MCV als auch MCH signifikant angestiegen. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen der meisten entsprechenden, bisher publizierten Untersuchungen überein, die eine Wirksamkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes auf die Erythrozytenindices nachweisen konnten:
Borbolla et al. berichteten bereits nach zehn Tagen Therapie von einem Anstieg der Erythrozytenindices. Einen weiteren Anstieg beschrieben sie sowohl nach 30 als auch 60 Tagen [17]. In der Untersuchung von Afzal et al. waren die Erythrozytenindices nach 4 Wochen Therapie gestiegen [2]. Yasa et al. beobachteten nach 30 Tagen und nach vier Monaten einen signifikanten Anstieg von MCV und MCH [133].

Dagegen konnten Arvas und Gür keine signifikante Änderung des MCV beobachten. In der Studie von Arvas und Gür wurde die Wirksamkeit vom Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex im Vergleich zu Eisen(II)sulfat an Kindern mit Eisenmangelanämie untersucht. Dabei wurde eine tägliche Dosis von 6 mg/kg KG für 74 ± 9 Tage verabreicht. Auffällig ist dabei ein sehr niedriges Durchschnittsalter von 235 ± 82 Tagen [9]. Die Studienlage spricht dafür, dass vor dem neunten Lebensmonat die Eisenabsorptionsmechanismen noch nicht vollständig ausgereift sind [72]. Da aber der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex auf diese Transportmechanismen angewiesen ist, während Eisen(II)sulfat zusätzlich interzellulär aufgenommen wird, ist für diese Altersgruppe ein Vergleich dieser Eisenformulierungen zwangsläufig schwierig. Trotz des fehlenden MCV-Anstiegs stellten Arvas und Gür jedoch einen signifikanten Hb-Anstieg fest [9], womit eine grundlegende Wirksamkeit des Komplexes bestätigt wurde.
Dass der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex selbst bei noch relativ unreifen Transportsystemen absorbiert wird, wurde auch in einer kleineren Studie von Arnon et al. gezeigt, in der die Gabe vom Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex an zwei Wochen alte frühgeborene Säuglinge einen positiven Einfluss auf die Hämoglobin-Konzentration und den Eisenstatus hatte [8].
In der vorliegenden Untersuchung war lediglich ein Kind jünger als neun Monate, so dass diese Problematik hier keine Rolle spielte.

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach vier bis zwölf Wochen Therapie war die Hämoglobin-Konzentration signifikant angestiegen. Dennoch wiesen noch mehr als die Hälfte aller Kinder (58 %) einen Wert unterhalb des Normbereichs (Tabelle 1) auf. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Substitutionstherapie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex für 55 Tage durchgeführt. Wie in der AWMF-Leitlinie und anderen Therapieempfehlungen ersichtlich, wird zu einer Eisensubstitution über mindestens drei Monate geraten, um einerseits eine Normalisierung der Blutbildparameter, andererseits ein Auffüllen der Eisenreserven sicherzustellen [13, 40, 70]. Daher ist auch in dieser Patientenpopulation eine längere Therapie notwendig, insbesondere bei Patienten mit sehr niedriger Hämoglobin-Konzentration vor Beginn der Therapie. Die Patienten, bei denen zum Kontrollzeitpunkt noch immer eine erniedrigte Hämoglobin-Konzentration vorlag, wiesen einen signifikant niedrigeren Ausgangs-Hb-Wert auf als die Kinder, bei denen

bereits eine Normalisierung der Hämoglobin-Konzentration eingetreten war. Der Hb-Anstieg war nicht signifikant verschieden zwischen diesen beiden Teilpopulationen.

Insgesamt stiegen in der vorliegenden Untersuchung unter Substitutionstherapie die Hämoglobin-Konzentration, der Hämatokrit, die Erythrozytenzahl und -indices sowohl nach wenigen Tagen als auch nach einigen Wochen signifikant an, wie man es bei der Substitutionstherapie einer Eisenmangelanämie erwartet. Damit konnte die Wirksamkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes nachgewiesen werden.

4.5.2 Eisenstatus

Um die Wirkung des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes auf das Gesamtspeichereisen beurteilen zu können, wurde zur Kontrolle die Serumferritinkonzentration betrachtet. Nach oraler Einnahme von Eisenpräparaten wird das Eisen der Erythropoese zugeführt. Mit einer Verzögerung von einigen Wochen werden dann neue Eisenreserven, gemessen anhand der Serumferritinkonzentration, aufgebaut.
In der vorliegenden Untersuchung war der Serumferritinwert bei allen untersuchten Patienten angestiegen ($p = 0{,}094$). Jedoch beeinträchtigten zum Teil akute Entzündungsreaktionen das Ergebnis (Tabelle 2). Da das Serumferritin als Akute-Phase-Protein bei manchen Patienten vor Therapiebeginn als Ausdruck einer systemischen Entzündungsreaktion erhöht war, trat bei diesen Patienten in fast allen Fällen ein Abfall des Serumferritinwertes im Verlauf auf. Die gleiche Problematik schilderten Murahovschi et al. in ihrer Doppelblindstudie an 72 Kindern mit latentem oder manifestem Eisenmangel. Hier wurden Patienten rekrutiert, die sich wegen eines Atemwegsinfektes in einer Klinik in der Erholungsphase befanden. Nach einer Therapiedauer von 60 Tagen mit einer Therapiedosis von 4 mg/kg KG/d war die Serumferritin-Konzentration nach der Gabe sowohl vom Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex als auch von Eisen(II)sulfat gesunken. Die Autoren begründeten dies mit einer Erhöhung des Ferritin-Wertes zu Beginn der Untersuchung aufgrund einer Entzündungsreaktion im Rahmen des respiratorischen Infektes [85].
Um die beschriebene Problematik zu umgehen, wurde in der vorliegenden Untersuchung eine zusätzliche Analyse nach Ausschluss von Patienten mit initialer Akute-Phase-

Reaktion vorgenommen. Dabei ergab sich ein signifikanter Anstieg der Serumferritinkonzentration. Insgesamt existieren in der Literatur wenige Angaben zur Serumferritin-Veränderung durch den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex. Betrachtet man die Ergebnisse von entsprechenden Studien, die Kinder mit Entzündungsreaktionen ausschlossen, so findet man folgende Ergebnisse: Während Haliotis und Papanastasiou nach 30 Tagen [43], Schmidt et al. nach 60 Tagen [103], Amaral et al. nach 90 Tagen [5] und Yasa et al. sowie Devaki et al. nach vier Monaten [24, 133] einen Anstieg der Serumferritin-Konzentration beschrieben, stellten Sözmen weder nach einem Monat noch nach drei Monaten eine signifikante Veränderung fest [112]. Auch Borbolla et al. stellten nach Therapie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex keine signifikante Serumferritin-Änderung fest. Allerdings war hier auch nach Therapie mit Eisen(II)sulfat keine signifikante Änderung des Serumferritin-Wertes eingetreten [17].

Weitere Ergebnisse findet man in Untersuchungen an Erwachsenen. Saha et al. untersuchten die Wirksamkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes im Vergleich zu der von Eisen(II)sulfat an schwangeren Frauen mit Eisenmangelanämie. Nach acht Wochen Therapie mit einer Dosis von 100 mg pro Tag war der Serumferritinwert in beiden Gruppen signifikant angestiegen [100]. Auch Mackintosh und Jacobs beschrieben einen signifikanten Serumferritin-Anstieg bei männlichen Blutspendern mit latentem Eisenmangel, die für 56 Tage mit 200 mg Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden [77].

Als weiterer wichtiger Eisenstoffwechselparameter zur Verlaufsbeobachtung wurde der lösliche Transferrinrezeptor betrachtet. Der sTfR spiegelt wie beschrieben einen funktionellen Eisenmangel wider und sollte bei Regularisierung eines Eisenmangelzustandes aus pathophysiologischen Überlegungen abfallen. Vermutlich aufgrund der zusätzlichen Kosten, der eingeschränkten Verfügbarkeit sowie der fehlenden Standardisierung wurde dieser Laborparameter jedoch nur in wenigen Untersuchungen bestimmt. Bisher existieren keine international veröffentlichten Studien bezüglich des Einflusses einer Behandlung einer Eisenmangelanämie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex auf den sTfR. Lediglich in der Untersuchung von Arnon et al. findet man Angaben zu diesem Parameter. Der Autor befasste sich mit der Wirksamkeit und Toxizität des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes bei 68 frühgeborenen Kindern (Gestationsalter < 32 SSW), die bekanntlich gefährdet für die Entwicklung eines Eisenmangels sind. Eine Gruppe erhielt den Eisenkomplex (5 mg/kg KG/Tag) ab dem

Alter von zwei, die andere Gruppe ab dem Alter von vier Wochen. Im Alter von vier bzw. acht Wochen war der sTfR bei den Kindern, die bereits zum früheren Zeitpunkt substituiert wurden, signifikant niedriger als bei den Kindern, die den Eisenkomplex später bekamen [8]. Dieses Ergebnis zeigt einen positiven Effekt einer frühzeitigen Substitution mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex auf den Eisenstatus von Säuglingen.

In der vorliegenden Untersuchung war der sTfR signifikant gesunken. Nur in zwei Fällen war kein Rückgang zu beobachten. Bei einem Patienten kam es sogar zu einem starken Anstieg. Es konnte nicht geklärt werden, wie dieser Anstieg entstanden war. Denkbar ist, dass der initiale Wert falsch zu niedrig oder der Kontrollwert falsch zu hoch bestimmt wurde. Aus den verfügbaren Daten zum Patienten konnte keine spezielle Konstellation abgeleitet werden, die einen Einfluss auf den sTfR-Wert erkennen lässt. Wie erwähnt korreliert der sTfR mit der erythropoietischen Aktivität. Hohe sTfR-Werte werden neben dem Eisenmangel auch bei hämolytischen Anämien, α- und β-Thalassämien, Sichelzellanämie und Polycythämia vera gemessen. Auf der anderen Seite wird bei chronischem Nierenversagen, aplastischer Anämie oder nach Knochenmarktransplantationen ein erniedrigter sTfR-Wert beobachtet [113]. Bei dem hier untersuchten Patienten ergaben sich weder Hinweise auf eine hämolytische Anämie noch auf eine Thalassämie. Denkbar bleibt allenfalls ein Fehler in der präanalytischen Handhabung der Blutprobe. Allerdings waren bei dem Patienten Hämoglobin-Konzentration, MCV und MCH angestiegen, so dass trotz des sTfR-Anstiegs von einer Wirksamkeit der Eisensubstitutionstherapie ausgegangen werden kann.

Viele Autoren und auch die AWMF-Leitlinie schreiben dem sTfR aufgrund der Unbeeinflussbarkeit durch Entzündungen bei der Diagnose und Verlaufskontrolle der Eisenmangelanämie eine wichtige Rolle zu [7, 13, 95, 111]. Andere Autoren sehen einen Vorteil in der Kombination des sTfR mit dem Serumferritin als sTfR-Ferritin-Index [95]. Da für diesen berechneten Index, wie auch für den darin beinhalteten sTfR, bisher keine Standardisierung erfolgt ist, ist auch hier ein Vergleich mit der Literatur schwierig. Aus pathophysiologischen Überlegungen muss der Wert bei einer erfolgreichen Behandlung der Eisenmangelanämie sinken. Auch in dieser Untersuchung wurde eine signifikante Abnahme des sTfR-Ferritin-Index beobachtet. Dieses Ergebnis spricht für einen positiven Effekt der Eisensubstitutionstherapie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex auf den Eisenstatus.

Auch die Eisensättigung war in der vorliegenden Untersuchung zum Kontrollzeitpunkt signifikant höher als vor Therapiebeginn. In anderen Untersuchungen stieg dieser Wert ebenfalls an [5, 17, 133].
Insgesamt sprechen der signifikante Anstieg von Serumferritin und Eisensättigung sowie der signifikante Rückgang der sTfR-Konzentration sowie des sTfR-Ferritin-Index für die Effektivität des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes in Bezug auf den Eisenstatus.

Die Wirksamkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes beruht auf einer guten Bioverfügbarkeit und vorteilhaften Pharmakokinetik: Studien von Jacobs et al. zeigten, dass die Bioverfügbarkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes bei Eisenmangel äquivalent zu bewährten Darreichungsformen wie Eisen(II)-Salzen ist. In einem Cross-over-Design wurde dabei die Absorption von Eisen(II)sulfat im Vergleich zum Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex an Personen mit Eisenmangel untersucht. Zwei Wochen nach Gabe der jeweiligen, radioaktiv markierten Eisenpräparation wurden Blutproben entnommen und die Eisenabsorptionsrate bestimmt. Dabei waren die Eisenabsorption und Bioverfügbarkeit bei beiden Eisenpräparationen bei Eisenmangel vergleichbar. Daraus wurde geschlossen, dass der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex und Eisen(II)-Salze therapeutisch austauschbar anwendbar seien [60].
Tierversuche unterstützen diese Ergebnisse: Geisser und Müller befassten sich anhand von Studien an Ratten mit der Pharmakokinetik vom Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex und von Eisen(II)sulfat. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die beiden Eisenpräparationen sehr unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen, dass jedoch die Eisenutilisation vergleichbar ist [36]. Jacobs zeigte in Versuchen an Long-Evans-Ratten, dass Eisen(II)-Salze und der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex eine äquivalente Bioverfügbarkeit aufweisen. Dazu wurden Gruppen gebildet, die entweder einen normwertigen Eisenhaushalt, einen Eisenmangel oder eine Eisenüberladung aufwiesen. Dabei erzielten die verschiedenen Eisen-Darreichungsformen bei einem Eisenmangel bezüglich der Absorption und Bioverfügbarkeit äquivalente Werte [62].
Zu ähnlichen Erkenntnissen gelangten Johnson und Jacobs. Sie wiesen eine vergleichbare Absorption von Eisen(II)ascorbat und dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex durch Versuche an Ratten nach, deren Eisenbedarf normal, gesteigert oder supprimiert war [66].

4.6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex bei der Behandlung einer Eisenmangelanämie bei Kindern wirksam ist. Daneben konnte eine gute Verträglichkeit dokumentiert werden.

Wie oben erwähnt, haben andere Untersuchungen wiederholt gezeigt, dass der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex im Vergleich zu Eisen(II)sulfat für die Substitution einer Eisenmangelanämie bei Kindern (und auch bei Erwachsenen) von vergleichbarer Wirksamkeit aber besserer Verträglichkeit ist. Die bessere Verträglichkeit ist insbesondere deshalb von Bedeutung, weil Nebenwirkungen vor allem bei pädiatrischen Patienten einen entscheidenden Faktor für die Therapieadhärenz darstellen. Bei günstigem Nebenwirkungsprofil des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes sind gute Voraussetzungen für eine anhaltende Therapietreue geschaffen. Die höheren direkten Kosten des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes im Vergleich zu Eisen(II)-Salzen könnten möglicherweise einen Grund dafür darstellen, dass der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex seltener verschrieben wird. Betrachtet man jedoch die indirekten Kosten, die durch Nebenwirkungen und unzureichende Compliance bei Therapie mit Eisen(II)-Salzen entstehen, so werden die Zusatzkosten für den Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex vermutlich relativiert. Da die Eisenmangelanämie weltweit ein zum Teil erhebliches Gesundheitsproblem darstellt, wären weiterführende Untersuchungen überlegenswert, die bei der Untersuchung der bestmöglichen Substitutionsform auch diese ökonomischen Aspekte unter besonderer Berücksichtigung der Therapieadhärenz miteinbeziehen.

5. Zusammenfassung

In der Hämatologischen Spezialambulanz der Kinderklinik Ulm wird vor dem Hintergrund der Compliance-Sicherung zur Substitutionstherapie einer Eisenmangelanämie überwiegend der Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex mit guten Erfahrungen bezüglich der Effektivität und Verträglichkeit verwendet. Ziel dieser Arbeit war es angesichts der widersprüchlichen Angaben in Leitlinien und Empfehlungen, die Wirksamkeit dieser Behandlungsform im klinischen Alltag anhand von Blutbild und Eisenstatus zu überprüfen. Daneben sollten, soweit Angaben dazu vorhanden waren, Begleiterkrankungen sowie Verträglichkeitsprobleme erfasst werden. Es war nicht Ziel der Arbeit, einen Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex zu der Wirksamkeit anderer Präparate vorzunehmen.

In einem retrospektiven Design wurden Patienten der Universitätsklinik Ulm für Kinder- und Jugendmedizin identifiziert, bei denen in den Jahren 2000 bis 2011 eine Eisenmangelanämie diagnostiziert wurde. 57 Kinder (medianes Alter 25,5 Monate), die mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex behandelt wurden und von denen mindestens eine Laborkontrolle im Therapieverlauf existierte, wurden in die Studie eingeschlossen. Dabei wurde das Medikament oral entweder in Form von Tropfen oder als Sirup in einer Dosis von 3 bis 5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag appliziert.

Nach Therapie mit dem Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex war ein signifikanter Anstieg der Blutbildparameter (Hämoglobin-Konzentration, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittleres zelluläres Hämoglobin (MCH), Erythrozytenzahl) zu beobachten. Daneben wurde eine signifikante Änderung der Parameter des Eisenstoffwechsels (Serumferritin, Eisensättigung, löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)) festgestellt, wie sie bei einer Eisensubstitutionstherapie zu erwarten ist.
Lediglich zwei Patienten berichteten unter Therapie über Verträglichkeitsprobleme im Sinne einer milden Obstipation.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen auf eine gute Wirksamkeit des Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplexes zur Behandlung der Eisenmangelanämie bei

Kindern und Jugendlichen im klinischen Alltag schließen. Aufgrund eines günstigen Nebenwirkungsprofils bietet diese Form der Eisensubstitution vor allem bei pädiatrischen Patienten gute Voraussetzungen für eine anhaltende Therapieadhärenz über einen verhältnismäßig langen Therapiezeitraum.

6. Literaturverzeichnis

[1] Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellin P: An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. J Clin Pathol 25: 326-329 (1972)

[2] Afzal M, Qureshi SM, Lutafullah M, Iqbal M, Sultan M, Khan SA: Comparative study of efficacy, tolerability and compliance of oral iron preparations (iron edetae, iron polymatose complex) and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anaemia in children. J Pak Med Assoc 59: 764-768 (2009)

[3] Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HL, Michaelsen KF, Micheli JL, Rigo J, Szajewska H, Weaver LT: Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 34: 337-345 (2002)

[4] Agudelo GM, Cardona OL, Posada M, Montoya MN, Ocampo NE, Marin CM, Correa MC, Lopez C: Prevalencia de anemia ferropénica en escolares y adolescentes, Medellín, Colombia, 1999. Rev Panam Salud Publica 13: 376-386 (2003)

[5] Amaral D, Galimberti G, Cuesta S, Pinto J, Ferrario C, Graciela E: Evaluación comparativa de eficacia y tolerancia de hierro sulfato y hierro polimaltosato para el tratamiento de anemia ferropénica en lactantes. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba 69: 97-101 (2012)

[6] Andrews NC: Understanding heme transport. N Engl J Med 353: 2508-2509 (2005)

[7] Angeles Vázquez López M, Molinos FL, Carmona ML, Morales AC, Muñoz Vico FJ, Muñoz JL, Muñoz Hoyos A: Serum transferrin receptor in children: usefulness for determinating the nature of anemia in infection. J Pediatr Hematol Oncol 28: 809-815 (2006)

[8] Arnon S, Shiff Y, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Bental Y, Dolfin T: The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. Am J Perinatol 24: 95-100 (2007)

[9] Arvas A, Gür E: Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? Turk J Pediatr 42: 352-353 (2000)

[10] Baggett HC, Parkinson AJ, Muth PT, Gold BD, Gessner BD: Endemic iron deficiency associated with Helicobacter pylori infection among school-aged children in Alaska. Pediatrics 117: e396-404 (2006)

[11] Balay KS, Hawthorne KM, Hicks PD, Griffin IJ, Chen Z, Westerman M, Abrams SA: Orange but not apple juice enhances ferrous fumarate absorption in small children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 50: 545-550 (2010)

[12] Baynes RD, Skikne BS, Cook JD: Circulating transferrin receptors and assessment of iron status. J Nutr Biochem 5: 322-330 (1994)

[13] Behnisch W, Muckenthaler M, Kulozik A: Eisenmangelanämie - Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (2010). www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-021l_S1_Eisenmangelanaemie.pdf (04.11.2012)

[14] Bermejo F, García-López S: A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. World J Gastroenterol 15: 4638-4643 (2009)

[15] Björn-Rasmussen E, Hallberg L, Isaksson B, Arvidsson B: Food iron absorption in man. Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and nonheme iron absorption from the whole diet. J Clin Invest 53: 247-255 (1974)
[16] Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel GS: Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. Indian Pediatr 46: 883-885 (2009)
[17] Borbolla JR, Cicero RE, Dibildox MM, Sotres DR, Gutiérrez RG: Complejo polimaltosado férrico vs sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. Rev Mex Pediatr 67: 63-67 (2000)
[18] Burckhardt-Herold S, Klotz J, Funk F, Büchi R, Petrig-Schaffland J, Geisser P: Interactions between iron(III)-hydroxide polymaltose complex and commonly used drugs / simulations and in vitro studies. Arzneimittelforschung 57: 360-369 (2007)
[19] Cameron BM, Neufeld LM: Estimating the prevalence of iron deficiency in the first two years of life: technical and measurement issues. Nutr Rev 69: S49-56 (2011)
[20] Cao GY, Li Y, Jin PF, Hu X: Circadian rhythm in serum iron levels. Biol Trace Elem Res 147: 63-66 (2012)
[21] Carlsson M, Cortes D, Jepsen S, Kanstrup T: Severe iron intoxication treated with exchange transfusion. Arch Dis Child 93: 321-322 (2008)
[22] Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, Lozoff B, Jacobson SW: Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. Pediatrics 126: e427-434 (2010)
[23] Chaparro CM: Timing of umbilical cord clamping: effect on iron endowment of the newborn and later iron status. Nutr Rev 69: S30-36 (2011)
[24] Devaki PB, Chandra RK, Geisser P: Effects of oral supplementation with iron(III) hydroxide polymaltose complex on the hematological profile of adolescents with varying iron status. Arzneimittelforschung 58: 389-397 (2008)
[25] Díaz M, Cabrerizo S, Docampo PC: Sulfato ferroso: intoxicación grave con un medicamento de empleo frecuente. Arch Argent Pediatr 109: e1-3 (2011)
[26] Domellöf M, Lönnerdal B, Dewey KG, Cohen RJ, Rivera LL, Hernell O: Sex differences in iron status during infancy. Pediatrics 110: 545-552 (2002)
[27] Dresow B, Petersen D, Fischer R, Nielsen P: Non-transferrin-bound iron in plasma following administration of oral iron drugs. Biometals 21: 273-276 (2008)
[28] Duffy TL, Diehl AM: Ferrous sulfate poisoning; report of three cases. J Pediatr 40: 1-5 (1952)
[29] Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T: Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 22: 831-838 (2005)
[30] Ferrara M, Coppola L, Coppola A, Capozzi L: Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. Hematology 11: 183-186 (2006)
[31] Forth W, Rummel W: Iron absorption. Physiol Rev 53: 724-792 (1973)
[32] Funk F, Canclini C, Geisser P: Interactions between iron(III)-hydroxide polymaltose complex and commonly used medications / laboratory studies in rats. Arzneimittelforschung 57: 370-375 (2007)
[33] Garrick MD: Human iron transporters. Genes Nutr 6: 45-54 (2011)
[34] Gasché C, Reinisch W, Lochs H, Parsaei B, Bakos S, Wyatt J, Fueger GF, Gangl A: Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. Dig Dis Sci 39: 1930-1934 (1994)

[35] Geisser P, Müller A: Iron pharmacokinetics after administration of ferric-hydroxide-polymaltose complex in rats. Arzneimittelforschung 34: 1560-1569 (1984)
[36] Geisser P, Muller A: Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes. Arzneimittelforschung 37: 100-104 (1987)
[37] Geisser P: In vitro studies on interactions of iron salts and complexes with food-stuffs and medicaments. Arzneimittelforschung 40: 754-760 (1990)
[38] Geisser P: Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex / a review of over 25 years experience. Arzneimittelforschung 57: 439-452 (2007)
[39] Geisser P, Burckardt S: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. Pharmaceutics 3: 12-33 (2011)
[40] Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB: Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 60: 1309-1316 (2011)
[41] Gupta SK, Bansal D, Malhi P, Das R: Developmental profile in children with iron deficiency anemia and its changes after therapeutic iron supplementation. Indian J Pediatr 77: 375-379 (2010)
[42] Hahn PF, Jones E, Lowe RC, Meneely GR, Peacock W: The relative absorption and utilization of ferrous and ferric iron in anemia is determined with the radioactive isotope. Am J Physiol 143: 191-197 (1945)
[43] Haliotis FA, Papanastasiou DA: Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. Int J Clin Pharmacol Ther 36: 320-325 (1998)
[44] Hallberg L, Brune M, Rossander L: Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. Am J Clin Nutr 49: 140-144 (1989)
[45] Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rossander-Hultén L: Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. Am J Clin Nutr 53: 112-119 (1991)
[46] Hallberg L, Hultén L, Lindstedt G, Lundberg PA, Mark A, Purens J, Svanberg B, Swolin B: Prevalence of iron deficiency in Swedish adolescents. Pediatr Res 34: 680-687 (1993)
[47] Heinrich HC, Fischer R, Gabbe EE, Theobald N: Bioverfügbarkeit des in einem oralen Eisenpräparat enthaltenen Eisen(III)-Hydroxid-Dextrin-Komplexes. Klin Wochenschr 61: 103-110 (1983)
[48] Henderson PA, Hillman RS: Characteristics of iron dextran utilization in man. Blood 34: 357-375 (1969)
[49] Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 117: 285-297 (2004)
[50] Hercberg S, Preziosi P, Galan P: Iron deficiency in Europe. Public Health Nutr 4: 537-545 (2001)
[51] Hicks PD, Zavaleta N, Chen Z, Abrams SA, Lönnerdal B: Iron deficiency, but not anemia, upregulates iron absorption in breast-fed peruvian infants. J Nutr 136: 2435-2438 (2006)
[52] Huang SC, Yang YJ, Cheng CN, Chen JS, Lin CH: The etiology and treatment outcome of iron deficiency and iron deficiency anemia in children. J Pediatr Hematol Oncol 32: 282-285 (2010)
[53] Hurrell RF, Lynch SR, Trinidad TP, Dassenko SA, Cook JD: Iron absorption in humans as influenced by bovine milk proteins. Am J Clin Nutr 49: 546-552 (1989)

[54] Hurrell RF, Reddy M, Cook JD: Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. Br J Nutr 81: 289-295 (1999)
[55] Hurrell RF, Reddy MB, Juillerat M, Cook JD: Meat protein fractions enhance nonheme iron absorption in humans. J Nutr 136: 2808-2812 (2006)
[56] Idjradinata P, Pollitt E: Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. Lancet 341: 1-4 (1993)
[57] Işik Balci Y, Karabulut A, Gürses D, Ethem Çövüt I: Prevalence and risk factors of anemia among adolescents in Denizli, Turkey. Iran J Pediatr 22: 77-81 (2012)
[58] Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA: Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Br Med J 4: 206-208 (1972)
[59] Jacobs P, Wormald L: The bioavailability of an iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency. J Med 10: 279-285 (1979)
[60] Jacobs P, Wormald LA, Gregory MC: Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans. A comparative study. S Afr Med J 55: 1065-1072 (1979)
[61] Jacobs P, Johnson G, Wood L: Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. J Med 15: 367-377 (1984)
[62] Jacobs P: Equivalent bioavailability of iron from ferrous salts and a ferric polymaltose complex. Clinical and experimental studies. Arzneimittelforschung 37: 113-116 (1987)
[63] Jacobs P, Fransman D, Coghlan P: Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. J Clin Apher 8: 89-95 (1993)
[64] Jacobs P, Wood L, Bird AR: Erythrocytes: Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia. Hematology 5: 77-83 (2000)
[65] Johnson-Wimbley TD, Graham DY: Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. Therap Adv Gastroenterol 4: 177-184 (2011)
[66] Johnson G, Jacobs P: Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. Exp Hematol 18: 1064-1069 (1990)
[67] Kaltwasser JP, Werner E, Niechzial M: Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. Arzneimittelforschung 37: 122-129 (1987)
[68] Kavakli K, Yilmaz D, Çetinkaya B, Balkan C, Sözmen EY, Sağin FG: Safety profiles of Fe^{2+} and Fe^{3+} oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. Pediatr Hematol Oncol 21: 403-410 (2004)
[69] Kuku I, Kaya E, Yologlu S, Gokdeniz R, Baydin A: Platelet counts in adults with iron deficiency anemia. Platelets 20: 401-405 (2009)
[70] Kunz JB, Kulozik AE: Differenzialdiagnose der kindlichen Anämie. Monatsschr Kinderheilkd 160: 395-406 (2012)
[71] Langstaff RJ, Geisser P, Heil WG, Bowdler JM: Treatment of iron deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. Br J Clin Res 4: 191-198 (1993)
[72] Lönnerdal B, Kelleher SL: Iron metabolism in infants and children. Food Nutr Bull 28: S491-499 (2007)
[73] Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL: Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 277: 973-976 (1997)

[74] Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E: Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. J Pediatr 129: 382-389 (1996)
[75] Lozoff B, Georgieff MK: Iron deficiency and brain development. Semin Pediatr Neurol 13: 158-165 (2006)
[76] Lundqvist H, Sjöberg F: Food interaction of oral uptake of iron / a clinical trial using ^{59}Fe. Arzneimittelforschung 57: 401-416 (2007)
[77] Mackintosh W, Jacobs P: Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. Am J Hematol 27: 17-19 (1988)
[78] Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof MA, Haschke F: Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study). Acta Paediatr 90: 492-498 (2001)
[79] Marković M, Majkić-Singh N, Subota V: Usefulness of soluble transferrin receptor and ferritin in iron deficiency and chronic disease. Scand J Clin Lab Invest 65: 571-576 (2005)
[80] Meyer S, Reinhard H, Menges M, Püschel W, Graf N: Eisenmangelanämie als Leitsymptom einer glutensensitiven Enteropathie bei einem 16-jährigen Mädchen. Monatsschr Kinderheilkd 149: 908-913 (2001)
[81] Milman N: Anemia - still a major health problem in many parts of the world! Ann Hematol 90: 369-377 (2011)
[82] Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS: Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. J Pediatr Hematol Oncol 25: 169-172 (2003)
[83] Mourad S, Rajab M, Alameddine A, Fares M, Ziade F, Merhi BA: Hemoglobin level as a risk factor for lower respiratory tract infections in Lebanese children. N Am J Med Sci 2: 461-466 (2010)
[84] Muñoz M, Villar I, García-Erce J: An update on iron physiology. World J Gastroenterol 15: 4617-4626 (2009)
[85] Murahovschi J, Stein ML, Caraffa RC, de Andrade VL, de Campos Guerra CC, Falci M: Tratamento da ferropenia e da anemia ferropênica com o complexo de hidróxido de ferro polimaltosado por via oral, de crianças em fase de recuperação de infecções respiratórias. Ensaio duplo-cego, comparativo com sulfato ferroso. Rev Paul Pediatr 5: 97-104 (1987)
[86] Nemeth E, Ganz T: The role of hepcidin in iron metabolism. Acta Haematol 122: 78-86 (2009)
[87] Oliveiral MA, Osórioll MM: Consumo de leite de vaca e anemia ferropriva na infância. J Pediatr (Rio J) 81: 361-367 (2005)
[88] Parodi E, Giraudo MT, Davitto M, Ansaldi G, Mondino A, Garbarini L, Franzil A, Mazzone R, Russo G, Ramenghi U: Reticulocyte parameters: markers of early response to oral treatment in children with severe iron-deficiency anemia. J Pediatr Hematol Oncol 34: e249-252 (2012)
[89] Phiri KS, Calis JC, Siyasiya A, Bates I, Brabin B, van Hensbroek MB: New cut-off values for ferritin and soluble transferrin receptor for the assessment of iron deficiency in children in a high infection pressure area. J Clin Pathol 62: 1103-1106 (2009)
[90] Pinsk V, Levy J, Moser A, Yerushalmi B, Kapelushnik J: Efficacy and safety of intravenous iron sucrose therapy in a group of children with iron deficiency anemia. Isr Med Assoc J 10: 335-338 (2008)

[91] Portella MB, Morais TB, Morais MB: Excess sodium and insufficient iron content in complementary foods. J Pediatr (Rio J) 86: 303-310 (2010)
[92] Potgieter MA, Potgieter JH, Venter C, Venter JL, Geisser P: Effect of oral tetracycline on iron absorption from iron(III)-hydroxide polymaltose complex in patients with iron deficiency anemia / a single-centre randomized controlled isotope study. Arzneimittelforschung 57: 376-384 (2007)
[93] Potgieter MA, Pretorius SG, Jacobs YL, Venter C, Venter JL, Geisser P: Effect of an oral iron(III)-hydroxide polymaltose complex on tetracycline pharmacokinetics in patients with iron deficiency anemia. Arzneimittelforschung 57: 385-391 (2007)
[94] Preziosi P, Hercberg S, Galan P, Devanlay M, Cherouvrier F, Dupin H: Iron status of a healthy French population: factors determining biochemical markers. Ann Nutr Metab 38: 192-202 (1994)
[95] Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A: Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 89: 1052-1057 (1997)
[96] Requejo AM, Navia B, Ortega RM, Lopez-Sobaler AM, Quintas E, Gaspar MJ, Osorio O: The age at which meat is first included in the diet affects the incidence of iron deficiency and ferropenic anaemia in a group of pre-school children from Madrid. Int J Vitam Nutr Res 69: 127-131 (1999)
[97] Rote Liste Service GmbH: Rote Liste - Antianämika (08.B.1.1.1 und 08.B.1.2) http://www.rote-liste.de/Online/jsearch_gliederung (04.11.2012)
[98] Ruiz-Argüelles GJ, Díaz-Hernández A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ: Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. Hematology 12: 255-256 (2007)
[99] Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR: Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. J Pediatr 91: 36-39 (1977)
[100] Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK: Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. MedGenMed 9: 1 (2007)
[101] Sandoval C: Thrombocytosis in children with iron deficiency anemia: series of 42 children. J Pediatr Hematol Oncol 24: 593 (2002)
[102] Sas G, Nemesanszky E, Bräuer H, Scheffer K: On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. Arzneimittelforschung 34: 1575-1579 (1984)
[103] Schmidt BJ, Morais MB, Fisberg M, Martins A, Machado NL: Comparação terapêutica entre o sulfato ferroso e o ferro trivalente em forma de complexo de hidróxido férrico polimaltosado na deficiência orgânica de ferro. A Folha Med 90: 225-229 (1985)
[104] Schmitz H, Müller A: Vergleichende Untersuchung über die therapeutische Wirkung oral applizierter Eisen(II)- bzw. Eisen(III)-Antianämica. Arzneimittelforschung 21: 509-515 (1971)
[105] Scholl TO: Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. Nutr Rev 69: S23-29 (2011)
[106] Shaw JG, Friedman JF: Iron deficiency anemia: focus on infectious diseases in lesser developed countries. Anemia 2011: ID260380 (2011)
[107] Siimes MA, Addiego JE, Jr., Dallman PR: Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. Blood 43: 581-590 (1974)
[108] Siimes MA, Wang WC, Dallmann PR: Elevated serum ferritin in children with malignancies. Scand J Haematol 19: 153-158 (1977)

[109] Silverstein SB, Rodgers GM: Parenteral iron therapy options. Am J Hematol 76: 74-78 (2004)
[110] Skikne BS, Flowers CH, Cook JD: Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. Blood 75: 1870-1876 (1990)
[111] Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, Chamberlin JS, Sullivan LA, Bray KR, Southwick PC: Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. Am J Hematol 86: 923-927 (2011)
[112] Sözmen EY, Kavakli K, Çetinkaya B, Akçay YD, Yilmaz D, Aydinok Y: Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anemia. Biol Trace Elem Res 94: 79-86 (2003)
[113] Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR: Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. Crit Rev Clin Lab Sci 47: 213-228 (2010)
[114] Starn AL, Udall JN: Iron deficiency anemia, pica, and restless legs syndrome in a teenage girl. Clin Pediatr (Phila) 47: 83-85 (2008)
[115] Stoltzfus RJ, Chwaya HM, Tielsch JM, Schulze KJ, Albonico M, Savioli L: Epidemiology of iron deficiency anemia in Zanzibari schoolchildren: the importance of hookworms. Am J Clin Nutr 65: 153-159 (1997)
[116] Surico G, Muggeo P, Muggeo V, Lucarelli A, Martucci T, Daniele RM, Rigillo N: Parenteral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in children. Ann Hematol 81: 154-157 (2002)
[117] Swadling O, Mansy S: Severe diet-related iron deficiency anaemia in a 17-month-old child. BMJ Case Rep: doi: 10.1136/bcr-2012-006576 (2012)
[118] Thane CW, Walmsley CM, Bates CJ, Prentice A, Cole TJ: Risk factors for poor iron status in British toddlers: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of children aged 1.5-4.5 years. Public Health Nutr 3: 433-440 (2000)
[119] Third JL, Ryan MD, Sothern RB, Dawson S, McCormick JB, Hoffman HS, Gathing A, Jankowski RA, Kania KS, Kanabrocki EL: Distribuzione circadiana del ferro e della ferritina nel siero di soggetti masci sani e diabetici di tipo 2. Clin Ter 157: 35-40 (2006)
[120] Thomas L, Thomas C, Heimpel H: Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. Retikulozytenhämoglobin und löslicher Transferrinrezeptor. Dtsch Arztebl 102: A580-586 (2005)
[121] Toblli JE, Brignoli R: Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. Arzneimittelforschung 57: 431-438 (2007)
[122] Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M: Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats. Pharmacology 82: 127-137 (2008)
[123] Tuomainen TP, Nyyssönen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen R, Baumgartner JA, Geisser P, Salonen JT: Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. Nutr Res 19: 1121-1132 (1999)
[124] Vécsei A, Huber WD: Anämie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in der Pädiatrie. Monatsschr Kinderheilkd 155: 1143-1149 (2007)
[125] Vendt N, Talvik T, Leedo S, Tomberg K, Kool P, Tillmann V, Grünberg H: The reference limits and cut-off value for serum soluble transferrin receptors for diagnosing iron deficiency in infants. Int J Lab Hematol 31: 440-446 (2009)

[126] Walter T, Zacarías I, Yañez CG: Verträglichkeit und Akzeptanz eines Eisen-Polymaltose-Komplexes im Vergleich zu Eisensulfat bei Kleinkindern. Ein offener, randomisierter Crossover-Versuch. Ars Medici 9: 428-431 (2005)
[127] WHO: Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_NHD_01.3.pdf (04.11.2012)
[128] WHO: Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf (04.11.2012)
[129] WHO: The global burden of disease. 2004 update. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf (04.11.2012)
[130] WHO: Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf (04.11.2012)
[131] Wienk KJ, Marx JJ, Santos M, Lemmens AG, Brink EJ, van der Meer R, Beynen AC: Dietary ascorbic acid raises iron absorption in anaemic rats through enhancing mucosal iron uptake independent of iron solubility in the digesta. Br J Nutr 77: 123-131 (1997)
[132] Wilson JF, Lahey ME, Heiner DC: Studies on iron metabolism. V. Further observations on cow's milk-induced gastrointestinal bleeding in infants with iron-deficiency anemia. J Pediatr 84: 335-344 (1974)
[133] Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E: Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. Int J Pediatr 2011: ID524520 (2011)
[134] Ziegler EE, Jiang T, Romero E, Vinco A, Frantz JA, Nelson SE: Cow's milk and intestinal blood loss in late infancy. J Pediatr 135: 720-726 (1999)
[135] Zimmerman MB, Chaouki N, Hurrell RF: Iron deficiency due to consumption of a habitual diet low in bioavailable iron: a longitudinal cohort study in Moroccan children. Am J Clin Nutr 81: 115-121 (2005)

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel veröffentlicht:

Serra S, Groß HJ, Cario H: Wirksamkeit des Eisen(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplexes bei Eisenmangel. Ein Praxisbericht zur Behandlung der Eisenmangelanämie bei Kindern und Jugendlichen. Kinder- und Jugendmedizin 13: 362-366 (2013)

Teile dieser Arbeit wurden auf dem unten angeführten Kongress vorgestellt:

Serra S, Groß HJ, Cario H: Wirksamkeit des Eisen(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplexes zur Behandlung der Eisenmangelanämie bei Kindern und Jugendlichen - ein Praxisbericht. Posterpräsentation auf der 62. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin in Saarbrücken, 3. bis 5. Mai 2013
Ausgezeichnet mit dem 3. Posterpreis der SGKJ 2013