

**AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. J. SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**PRÄVALENZ DER EISENMANGELANÄMIE IN EINER
POPULATIONSBASIERTEN KOHORTE BEI PATIENTEN MIT
CHRONISCH-ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
des Doktorgrades der Humanmedizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Anne Liebold**

2011

**AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. J. SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**PRÄVALENZ DER EISENMANGELANÄMIE IN EINER
POPULATIONSBASIERTEN KOHORTE BEI PATIENTEN MIT
CHRONISCH-ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
des Doktorgrades der Humanmedizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Anne Liebold**

2011

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. Bernhard Weber

Prof. Dr. Florian Obermeier

Prof. Dr. Stefan Fichtner-Feigl

05.12.2011

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Pathophysiologische Grundlagen des Eisenstoffwechsels	1
1.2 Anämie	8
1.2.1 Definition und Diagnostik	8
1.2.2 Eisenmangelanämie.....	9
1.2.3 Therapie.....	11
1.3 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.....	14
1.3.1 Inzidenz.....	14
1.3.2 Ätiologie	15
1.3.3 Risikofaktoren	20
2. Material und Methoden	22
2.1 Population.....	22
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.3 Datensammlung.....	22
2.4 Statistik	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Das Patientenkollektiv	25
3.2 Alter und anämiespezifische Laborwerte der Patienten.....	26
3.3 Prävalenz der Anämie	28
3.4 Verlauf der Anämie	29
3.5 Prävalenz und Behandlung der Eisenmangelanämie	30
3.6 Verlauf der Eisenmangelanämie unter Eisensubstitution.....	33
3.7 Präparate, Einnahmezeitraum und Verträglichkeit von Eisen.....	36
3.8 Aktivität der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Medikation	39
4. Diskussion	41
5. Zusammenfassung	54
6. Literaturverzeichnis	56
7. Anhang	63
7.1 Fragebogen zur Organisation der Prävalenz der Eisenmangelanämie	63
7.2 Curriculum Vitae	65
7.3 Danksagung	67
7.4 Erklärung	68

1. Einleitung

1.1 Pathophysiologische Grundlagen des Eisenstoffwechsels

Die Anämie ist definiert als eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits oder der Erythrozytenzahl unter die Normgrenze. Um die Ätiologie der Anämie besser einordnen zu können, soll folgender Einblick in die molekulare Zusammensetzung des Blutes und in den Eisenstoffwechsel erlaubt sein.

Blut erfüllt eine Vielzahl von Aufgaben. Neben der Transportfunktion von Sauerstoff, Kohlendioxid, Nährstoffen und Hormonen gehören die Aufrechterhaltung des pH-Wertes und der Elektrolytkonzentration, Abwehrfunktionen und die Blutstillung dazu. Blut besteht aus dem Plasma, das unter anderem Proteine und Elektrolyte enthält, und den Blutzellen. Das Blutvolumen eines Erwachsenen beträgt 6 - 8 % des Körpergewichts, entsprechend 6 - 8 Liter. Als Schlüsselfunktion des Blutes sei hier der Transport von Sauerstoff hervorgehoben. Der Mensch verbraucht in Ruhe etwa 500 Liter Sauerstoff pro Tag. Maßgeblich beteiligt an diesem immensen Gasaustausch sind die Erythrozyten und das Hämoglobin, welches als Sauerstofftransporter fungiert.

Ein Erythrozyt besteht zu 34 % aus Hämoglobin. Hämoglobin ist ein tetrameres Protein aus zweimal zwei identischen Proteinketten, von denen jede eine Hämgruppe gebunden hat. Die Ketten werden durch nicht kovalente Kräfte zusammengehalten. Hämoglobin besteht aus zwei alpha- und zwei beta-Ketten. Jedes Hämoglobinmolekül enthält folglich vier Hämgruppen, von denen jede ein Sauerstoffmolekül aufnehmen kann. So kann ein Hämoglobinmolekül maximal vier Sauerstoffmoleküle transportieren. Die Hämgruppe ist die prosthetische Gruppe des Hämoglobins. Das häufigste Hämoglobin beim Erwachsenen ist das Hämoglobin A1 (Abb.1).

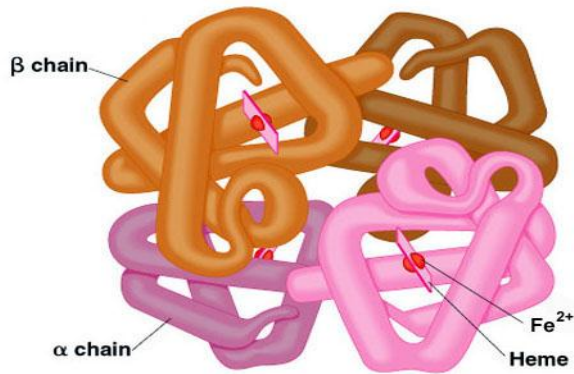


Abb. 1: Schema der Struktur des Hämoglobin A1

Die Hämgruppe ist ein sogenanntes Porphyrinringsystem und besteht aus vier untereinander über Methinbrücken verbundenen Pyrrolringen, die verschiedene Seitenketten tragen. Über die vier Stickstoffatome in der Mitte des Ringsystems ist ein zweiwertiges Eisenatom komplex gebunden. An dieses Eisenatom kann ein Sauerstoffmolekül angelagert werden, ohne dass sich die Wertigkeit des Eisens ändert. Eisen spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Hämoglobinproduktion und beim Sauerstofftransport [1] (Abb. 2).

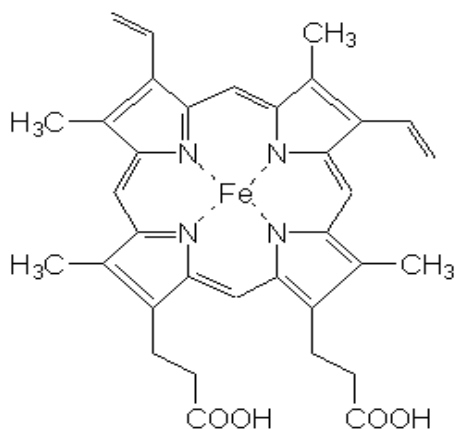


Abb. 2: Häm-Molekül

Die Menge des Gesamtkörpereisens beträgt bei einem gesunden und circa 70 kg schweren Menschen 3 – 4 g. Eisen ist das zweithäufigste Metall und besitzt als Ion neben Kupfer die Besonderheit, sowohl Anionen als auch neutrale Moleküle wie Sauerstoff binden zu können. Diese Eigenschaft ist Grundlage seiner besonderen Funktion als Sauerstoffträger im Hämoglobin der Erythrozyten. Daneben ist Eisen Bestandteil von Redoxsystemen aus Hämproteinen und Nichthämproteinen.

Mehr als 65 % des Gesamtkörpereisens sind im Hämoglobin gebunden. Rund 20 % liegen als Speichereisen (98 % Ferritin und Hämosiderin) oder Transporteisen (2 % Transferrin) vor. Zur Aufrechterhaltung der Homöostase werden täglich 20 – 25 mg Eisen benötigt. Physiologischerweise verliert der Mensch Eisen über apoptotische Mukosazellen im Darm, über die Nieren und über abgeschilferte Hautzellen. Bei Männern beträgt dieser Verlust rund 1 mg/Tag. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist der Blutverlust aufgrund der monatlichen Regelblutung mit einem mittleren täglichen Eisenverlust von bis zu 2 mg höher.

Zur intestinalen Eisenresorption lässt sich festhalten, dass Eisen als Fe^{3+} bei pH 7 praktisch unlöslich ist, während es bei pH 2 gut wasserlöslich ist. Entsprechend erfolgt die Eisenresorption im Duodenum aus dem durch Magensäure stark angesäuerten Speisebrei. Mukosaassoziierte Mikroorganismen der Darmflora verbessern die Aufnahme von Fe^{3+} über Bindung an Peptide und Hydroxylamine, die als Eisentransporter (Siderophore) bezeichnet werden. An der Enterozytenmembran bewirken schließlich Ferrireduktasen eine Reduktion von Fe^{3+} nach Fe^{2+} und erhöhen damit die Löslichkeit. Der Transport in die Zelle wird durch Proteine (DMT1, divalenter Metalltransporter) vermittelt. Intrazellulär wird Eisen in Form von Ferritin gespeichert oder zum Eisenexport über ein Protein (Ireg1) an die basolaterale Zellmembran gebracht. Bei der Ausschleusung wird das Fe^{2+} wieder zu Fe^{3+} oxidiert. Das Eisen wird schließlich vom Transferrin im Plasma zu den Zellen transportiert, die das Eisen für ihr Wachstum oder ihre Funktion benötigen (Abb. 3).

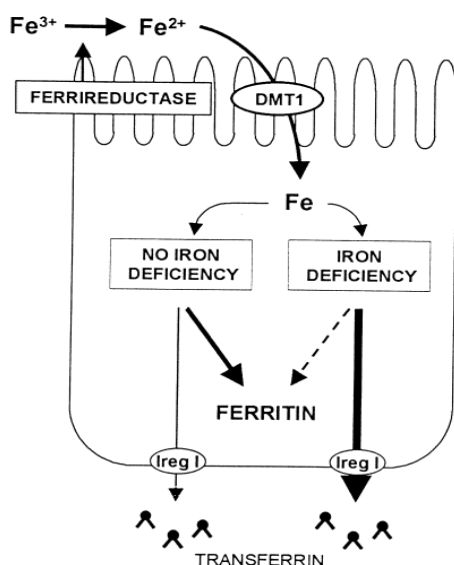


Abb. 3: Eisentransport durch den Enterozyten; modifiziert nach Oldenburg et al. [2]

Daneben ist Eisen über die Mikrovilli der Zellen auch als Bestandteil des Häms resorbierbar. Hämproteine aus der Nahrung (zum Beispiel Hämoglobin und Myoglobin aus Fleisch) werden durch Pankreasproteasen verdaut. Das dabei frei werdende Häm wird durch Endozytose als Metalloporphyrin aufgenommen. Dann wird die Porphyrinringstruktur des Häms gespalten und das Eisen wird herausgelöst. Fe^{3+} im Blut bindet an Apotransferrin (Apo-Tf). Letzteres liegt in hohem Überschuss vor und kann rund 12 mg Fe^{3+} speichern und transportieren. Üblicherweise sind 75 % der Eisenbindungskapazität ungenutzt. Somit liegen nur 25 % des Apo-Tf als Transferrin (Tf) vor und transportieren rund 3 mg Fe^{3+} . Ubiquitär exprimierte, membranständige Transferrinrezeptoren (TfR) bilden mit Tf einen Komplex, der durch Endozytose aufgenommen wird. Im Endosom wird Eisen freigesetzt und Apo-Tf/TfR nach Abspaltung von der Membran in die Zirkulation abgegeben [1].

Eisen ist folglich ein essentielles Element mit vielen biologischen Funktionen. Eine essentielle Rolle spielt Eisen, wie oben bereits ausgeführt, in der Erythropoese beziehungsweise bei der Hämoglobinproduktion. Weitere Funktionen hat Eisen im Energiestoffwechsel, bei der DNA-Synthese und beim Sauerstofftransport. Eisen erfüllt außerdem wichtige Funktionen beim Wachstum und in der Immunantwort [3].

Ein Mangel an Eisen im menschlichen Organismus hat im Wesentlichen vier Hauptgründe: erstens eine mangelnde Eisenzufuhr, besonders häufig zu beobachten bei Säuglingen, Kindern und Vegetariern, und zweitens eine mangelnde Eisenresorption, zum Beispiel nach Magenresektion, bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) oder der Zöliakie/Sprue. Außerdem verantwortlich für einen Eisenmangel sind ein gesteigerter Bedarf, wie in der Schwangerschaft und der Stillperiode, während des Wachstums und bei Sportlern. Nicht außer Acht zu lassen sei des Weiteren ein Eisenmangel, der durch Hämodialyse oder häufiges Blutabnehmen und Blutspenden hervorgerufen wird. In 80 % der Fälle jedoch beruht der Eisenmangel auf einem Eisenverlust: Hierbei spielt die Menorrhagie bei Frauen als häufigste Ursache eine entscheidende Rolle. Daneben sind für ein Eisendefizit außerdem Blutverluste beispielsweise aus dem Gastrointestinaltrakt, dem Urogenitaltrakt, der Nase und der Lunge oder operativ beziehungsweise traumatisch bedingte Blutverluste verantwortlich.

In Bezug auf das Thema der vorliegenden Arbeit soll im Folgenden der Zusammenhang zwischen einem gestörten Eisenstoffwechsel und den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen hergestellt werden.

Einerseits führt bei CED-Patienten die Destruktion der intestinalen Schleimhaut durch den chronisch-entzündlichen Prozess zu einer Resorptionsstörung von Eisen und andererseits kommt es durch Schleimhauterosionen zum Blutverlust. Zu einem nicht zu vernachlässigenden Defizit an Eisen kommt es weiterhin durch diätetische Maßnahmen. Das Eisendefizit mündet in der Folge in einer hypochromen, mikrozytären Anämie, welche die Lebensqualität der CED-Patienten zusätzlich reduziert.

CED sind ein weit verbreitetes Krankheitsbild in Industrieländern, da einer von 1000 Menschen von dieser Krankheit betroffen ist. Größtenteils leiden junge Erwachsene an dieser Krankheit. Die Inzidenz von CED ist seit dem Zweiten Weltkrieg in westlichen Ländern deutlich gestiegen und ist nun in einigen Ländern dabei, ein konstantes Level zu erreichen. Andererseits beobachtet man immer noch eine steigende Anzahl von Neuerkrankungen in Ländern mit niedriger Inzidenz wie in Osteuropa, Asien und den Entwicklungsländern [4].

Zu den CED gehören im Wesentlichen die Entitäten Morbus Crohn (MC), Colitis ulcerosa (CU) und Colitis indeterminata (CI). Neben den Hauptsymptomen Durchfall und Abdominalschmerzen spielen andere die Lebensqualität in gleichem Maße beeinträchtigende extraintestinale Symptome eine entscheidende Rolle. Dazu zählen unter anderem blasse Schleimhäute, Abgeschlagenheit, Belastungsdyspnoe, chronische Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit durch Konzentrationsschwäche und Kopfschmerzen sowie Palpitationen. Ursache dieser allgemeinen Anämiesymptome ist eine mit der entzündlichen Erkrankung assoziierte Anämie. Eisenmangelanämie ist die häufigste Anämieform bei CED. Bei MC liegt die Prävalenz der Eisenmangelanämie in Abhängigkeit von der Kohorte und noch vielmehr von der Definition der Eisenmangelanämie zwischen 36 % und 90 %. Diese hohe prozentuale Differenz führt wohl auch zu dem im klinischen Alltag sehr unterschiedlich ausgeprägten Bewusstsein für die Eisenmangelanämie bei CED-Patienten.

Allgemein bekannte Gründe für das Eisendefizit wurden im Text schon genannt, doch ist auch hier die Datenlage noch lange nicht ausgeschöpft. Lomer et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit MC weniger Eisen mit der Nahrung aufnehmen als die herangezogenen Kontrollpersonen. Den Grund dafür sehen die Autoren darin, dass die MC-Patienten ganz bewusst ballaststoffreiche, eisenangereicherte Frühstückszerealien meiden und eher weniger ballaststoffreiche Zerealien

bevorzugen, da sie erfahrungsgemäß eine Verschlechterung ihrer abdominellen Symptome befürchten [5, 6]. Bartels et al. [7] untersuchten mittels eines radioaktiven Tests die Eisenresorption in einer Kohortenstudie bei Patienten mit MC und Kontrollpersonen und fanden kein allgemeines Defizit bei den MC-Patienten. In einer Kinderkohorte hingegen wurde eine gestörte Eisenresorption in 90 % der Fälle angenommen [7]. Da Eisen im Duodenum und oberen Jejunum resorbiert wird, dürften theoretisch nur CED-Patienten, bei denen die Schleimhaut des oberen Gastrointestinaltrakts betroffen ist, was nach der Wiener Klassifikation L4 entspräche, von einer Eisenmalabsorption gefährdet sein. Jedoch sind ebenso Patienten ohne direkte entzündliche Zerstörung der Schleimhaut im oberen Gastrointestinaltrakt betroffen. Der Grund hierfür ist die allgemeine entzündliche Aktivität im Gastrointestinaltrakt der CED-Patienten. Die entzündliche Aktivität scheint einen weitaus größeren Einfluss auf die Eisenresorption zu haben als die eher selten auftretende direkte entzündliche oben beschriebene Schleimhautzerstörung. Eigene Studien mit sensitiven und spezifischen Tests, welche die Eisenresorption und die Entzündungslokalisation miteinander verknüpfen, sind bislang jedoch noch nicht erschienen [7].

Die häufigste Anämieform bei CED ist, wie oben bereits erwähnt, die Eisenmangelanämie. Die zweithäufigste Form ist die sogenannte Anämie chronischer Erkrankungen (anemia of chronic disease, ACD). Das klinische Erscheinungsbild der ACD ist geprägt durch Störungen im Eisenstoffwechsel. Dabei kommt es zu einer Umverteilung des Eisens des Blutkreislaufs und des Knochenmarks in die Speichergewebe des retikuloendothelialen Systems (RES). Für diese Eisenumverteilung sind spezielle Zytokine sowie das Hepcidin verantwortlich. Jene führen außerdem zu einer verminderten Eisenresorption des Körpers und verhindern durch die beschriebene Eisenumverteilung eine effiziente Erythropoese. Typische laborchemische Veränderungen sind ein erhöhtes Ferritin, ein vermindertes Serumeisen, eine reduzierte Transferrinsättigung und ein erhöhtes CRP. Die Eisenmangelanämie und die ACD gilt es bei CED-Patienten zu unterscheiden. Dies geschieht mit Hilfe von geeigneten Laborparametern, die im folgenden Text noch näher erläutert werden, und stellt nicht selten eine Schwierigkeit dar, da beide Umstände durchaus auch gleichzeitig vorliegen können. Andere Ursachen der Anämie wie Vitamin-B12- und Folsäuremangel oder Hämolyse, treten seltener auf [7].

Die Gründe einer Anämie bei CED-Patienten können in einzelnen, sehr seltenen Fällen auch myelodysplastische Syndrome, kongenitale Hämoglobinopathien oder andere Störungen der Erythropoese sein [8, 9].

Verglichen mit dem Bewusstsein für andere extraintestinale Komplikationen wie beispielsweise der Arthritis wird häufig dem Thema der Anämie bei CED weniger Beachtung geschenkt. Obwohl für die Therapie der Anämie effiziente therapeutische Optionen entwickelt wurden, wird die Notwendigkeit und Dringlichkeit der Behandlung oft unterschätzt. Dabei ist die Anämie ein klinisch relevantes Symptom bei CED und hat einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die Erwerbsfähigkeit der Patienten.

Es scheint, dass eine orale Eisensubstitution bei CED-Patienten schlecht vertragen wird und möglicherweise sogar die Krankheitsaktivität bei CED erhöht. Dies liegt an der Bildung von toxischen reaktiven Sauerstoffradikalen, bei der Eisen als Mediator fungiert. Es wird außerdem vermutet, dass eine orale Eisensubstitutionstherapie bei CED-Patienten wenig wirksam ist. Es gibt jedoch nur wenige veröffentlichte Daten, die solche Behauptungen bekräftigen. Außerdem ist noch nicht vollständig geklärt, welches Vorgehen für die Eisensubstitution bei CED-Patienten am sinnvollsten ist. Nur einige wenige Studien, die im Allgemeinen eine kleine Patientenzahl einschließen, haben die Wirksamkeit von intravenösem Eisen bei der Behandlung der Anämie bei CED-Patienten ausgewertet. Deswegen ist es unter anderem das Ziel dieser Arbeit, die Wirksamkeit und Toleranz sowohl der oralen als auch der intravenösen Eisensubstitution bei anämischen CED-Patienten aufzuzeigen [10].

Basierend auf der Definition für Gesundheit der World Health Organization (WHO) sind MC und CU chronische Krankheiten, die physische, psychologische, familiäre und soziale Dimensionen umfassen. Körperliche und psychologische Dimensionen manifestieren sich als körperliche und emotionale Beschwerden, Änderung des Sexuallebens, Verlust der Unabhängigkeit, Änderung der Lebenswahrnehmung und als Angst, die Selbstkontrolle zu verlieren. Familiäre Auswirkungen zeigen sich unter anderem im Rollenverlust innerhalb der Familie, in Änderungen familiärer Verantwortlichkeiten oder in der Isolation von der Familie durch die Hospitalisierung. Soziale Auswirkungen manifestieren sich durch Änderungen am Arbeitsplatz, soziale Isolation, Verlust des Einkommens oder Einschränkungen in Bezug auf Freizeit oder Hobbies [11]. Aufgrund dieser vielen Belastungsfaktoren, denen sich CED-Patienten gegenübersehen, sollte es Aufgabe des behandelnden Arztes sein, das Leid seines

Patienten auf jede mögliche Weise zu lindern. Die Therapie der Grunderkrankung ist in diesem Zusammenhang ein wesentlicher Bestandteil. Allen extraintestinalen Symptomen, und hierzu zählt die Anämie im Besonderen, sollte jedoch in gleichem Maße Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Anämie ist eine häufige Komplikation bei CED und behindert die Patienten bei der Ausübung normaler alltäglicher Aktivitäten. Heute gibt es die Möglichkeit, der Anämie effektiv vorzubeugen oder sie mit geeigneten Mitteln zu behandeln. Ebenso stellt die Diagnosestellung der Anämie technisch betrachtet keine Schwierigkeit dar. Eine einfache Blutentnahme und eine Blutuntersuchung führen zur Diagnose der Anämie. Daher sollte bei der Therapie der CED eines der obersten Ziele die Optimierung der supportiven Therapie sein, mit der Intention, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Das Ziel dieser Arbeit kann somit folgendermaßen formuliert werden: Sich die Behandlung der Anämie, insbesondere der Eisenmangelanämie, bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zum Ziel zu setzen, ist für beide Seiten lohnend, sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt [8].

1.2 Anämie

1.2.1 Definition und Diagnostik

Gasche et al. [9] entwickelten im Jahr 2005 Leitlinien für die Diagnose und das Management der Anämie bei CED-Patienten. Demnach ist die Anämie laut WHO definiert als ein Abfall des Hämoglobin- und Hämatokritwertes unter eine bestimmte Normgrenze (Abb. 4).

Alters- oder Geschlechtsgruppe	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)
Kinder 6 Monate bis 6 Jahre	11.0	33
Kinder 5-11 Jahre	11.5	34
Kinder 12-13 Jahre	12.0	36
Nichtschwangere Frauen	12.0	36
Schwangere Frauen	11.0	33
Männer	13.0	39

Abb. 4: Anämie definierende minimale Hämoglobin- und Hämatokritwerte, bezogen auf Menschen, die auf Meereshöhe leben; modifiziert nach WHO, UNICEF, UNO [12]

Gasche et al. [9] empfehlen eine regelmäßige Untersuchung der CED-Patienten in Bezug auf eine vorliegende Anämie. Begründet wird dies durch die hohe Prävalenz der Anämie, die Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Morbidität [13]. Das Risiko, eine Anämie zu entwickeln, hängt mit der Krankheitsaktivität zusammen, denn die intestinale Entzündung triggert sowohl den Blutverlust als auch die Anämie chronischer Erkrankungen. Deswegen gelten als Screeningparameter ein großes Blutbild, CRP und Serum-Ferritin als unverzichtbare Empfehlungen zur Erfassung der Anämie, einer beginnenden Entzündung oder eines Eisenmangels im frühen Stadium. Patienten mit Dünndarmbefall oder Resektion, die zusätzlich von einem Vitamin-B12- oder Folsäuremangel betroffen sein können, brauchen regelmäßige Überwachung, mindestens einmal im Jahr.

1.2.2 Eisenmangelanämie

Eine weiterführende Diagnostik der Anämie sollte erfolgen, wenn der Hämoglobinwert unter der Norm ist. Die minimale Diagnostik besteht dann in der Erhebung der Konzentration von Serum-Ferritin, Transferrinsättigung und CRP. Außerdem empfohlen wird die Ermittlung der Parameter MCH (mean corpuscular hemoglobin) und MCV (mean corpuscular volume) im Rahmen eines großen Blutbilds. Erniedrigte Werte von MCH und MCV sind klare Indikatoren eines Eisenmangels und definieren die Eisenmangelanämie als eine hypochrome, mikrozytäre Anämie. Makrozytose hingegen weist auf einen Vitaminmangel (Vitamin B12 und Folsäure) hin, tritt aber auch bei der Behandlung mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, anderen Medikamenten, Alkoholmissbrauch und Hypothyreoidismus auf. Einen weiteren Parameter, den löslichen Transferrinrezeptor (sTfR, soluble transferrin receptor), empfehlen Gasche et al. nicht standardmäßig, da er vergleichsweise teuer und in vielen Laboren nicht erhältlich ist. Der Transferrinrezeptor ist ein Glykoprotein auf der Zellmembran. 80 % der Transferrinrezeptoren sind auf Vorläuferzellen der Erythropoese lokalisiert. Ein Teil dieser Rezeptoren wird ins Blut abgegeben und als löslicher Transferrinrezeptor bezeichnet. Die Konzentration des sTfR ist abhängig von der Rezeptorendichte und Erythroblastenzahl und im Serum ein Indikator der Eisenversorgung der Erythropoese. Wenn der Eisenbedarf für die Erythropoese nicht ausreichend ist, wird die Zahl der Rezeptoren hochreguliert. Die Funktion des sTfR ist die Bindung von mit Eisen beladenem Transferrin an die Zelloberfläche, so dass der Transport von

Transferrin in das Zellinnere stattfinden kann [14]. Die Serumkonzentration des sTfR wird nicht wie die von Ferritin oder Transferrin durch Entzündungszustände beeinflusst. Ferritin steigt als Akut-Phase-Protein bei akuten Entzündungszuständen nämlich an und Transferrin sinkt als Anti-Akut-Phase-Protein bei akuten Entzündungszuständen ab. Aufgrund seiner Unabhängigkeit von einem Entzündungszustand kann der sTfR in der Differentialdiagnose der Eisenmangelanämie eine Rolle spielen. Bei einem Eisenmangel ohne eine Entzündung wäre sTfR erhöht und Ferritin erniedrigt. Bei einem Eisenmangel mit einer gleichzeitig vorliegenden Entzündung wäre sTfR erhöht und Ferritin normwertig oder erhöht. Bei Vorliegen einer Entzündung ohne Eisenmangel wäre sTfR normwertig und Ferritin normwertig oder erhöht [15].

Bei der Evaluation der Eisenmangelanämie mit den von Gasche et al. empfohlenen Parametern Ferritin und Transferrinsättigung ist die Diagnose abhängig vom Grad der Entzündung und damit vom CRP-Wert (Abb. 5).

	Serum-Ferritin (µg/l)	Transferrinsättigung (%)
Entleerte Eisenspeicher bei gesunden Erwachsenen oder Patienten mit ruhender CED	< 30	< 16
Entleerte Eisenspeicher während aktiver CED	< 100	< 16
Adäquate Eisenspeicher	> 100	16-50
Potentielle Eisenüberladung	> 800	> 50

Abb. 5: Grad des Eisenmangels bei Erwachsenen, evaluiert anhand von Serum-Ferritin oder Transferrinsättigung; aus Gasche et al. [9]

Bei Patienten ohne biochemischen (CPR, Leukozytenzahl) oder klinischen (Diarrhoe, Hämatochezie, endoskopische Befunde) Nachweis einer Entzündung sind geeignete Kriterien für einen Eisenmangel ein Serum-Ferritinwert < 30 µg/L oder eine Transferrinsättigung < 16 %. In diesem Fall sind die Eisenspeicher praktisch vollständig leer. Liegt eine Entzündung vor, liegt der obere Grenzwert für Serum-Ferritin bei 100 µg/L, so dass also trotz hoher Ferritinwerte die Eisenspeicher leer sein können [16, 17]. Dieser Umstand erklärt sich durch die Begebenheit, dass Ferritin als Akut-Phase-Protein bei Entzündungen ansteigen kann.

In Abgrenzung zur Eisenmangelanämie steht die bereits oben erwähnte ACD. Die ACD ist eine hypoproliferative normo- oder mikrozytäre Anämie, die mit einer meist erhöhten Ferritinkonzentration im Serum sowie verringerter Transferrinsättigung einhergeht. Liegt also ein biochemischer oder klinischer Beweis einer Entzündung vor, definiert sich die ACD durch ein Serum-Ferritin von $> 100 \mu\text{g/L}$ und eine Transferrinsättigung $< 16 \%$. Befindet sich das Serum-Ferritin zwischen 30 und $100 \mu\text{g/L}$, dann liegt möglicherweise eine Kombination eines echten Eisenmangels mit einer Anämie chronischer Erkrankungen vor. Die Anämie der chronischen Erkrankungen findet man häufig bei hospitalisierten Patienten [18].

1.2.3 Therapie

Alle Patienten mit einem Hämoglobinwert unter der Norm sollten behandelt werden. Die Therapieentscheidung muss abhängig gemacht werden von den vorliegenden Symptomen, der Ätiologie, der Ausprägung der Anämie, der Krankheitsaktivität, der Komorbidität und möglichen nachteiligen Effekten der Therapie. Es ist wichtig, sich vor Augen zu halten, dass die Anämie die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflusst, selbst wenn keine spezifischen Symptome vorliegen [19, 20] und dass ihre Behandlung die Lebensqualität verbessert [21].

Eisen sollte dann substituiert werden, wenn eine Eisenmangelanämie vorliegt. Mehrere randomisierte kontrollierte Studien haben den Effekt der Eisentherapie bei Patienten mit einer Eisenmangelanämie in Verbindung mit CED getestet. Die orale Eisensubstitution stellt eine vermeintlich einfache Option dar. Jedoch hat zweiwertiges, nicht absorbiertes Eisen bei CED das Potential, die Symptome zu verschlechtern und die intestinale Entzündung zu verstärken. Dies führt man auf die sogenannte „Fenton-Reaktion“ zurück, welche zur Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen führt ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}\cdot + \text{OH}^-$) [3, 22]. Andererseits ist man gegenüber einer intravenösen Eisentherapie, die interventionell durchgeführt wird, skeptisch eingestellt, besonders beim Gebrauch von Eisendextran, welches dextranassoziierte anaphylaktische Reaktionen hervorrufen kann. Dennoch wird die intravenöse Eisentherapie bei CED trotz der hohen Ansprechrate auf orales Eisen als sehr gute Option angesehen. Intravenöses Eisen ist effektiver, wird besser vertragen und verbessert die Lebensqualität weitaus mehr als eine orale Eisensubstitutionstherapie. Klinische vergleichbare Studien zeigen einen schnelleren und länger anhaltenden Effekt von intravenösem Eisen [23, 24]. Orales Eisen ist

anscheinend nicht immer in der Lage einen andauernden Blutverlust zu kompensieren [25]. Absolute Indikationen für eine intravenöse Eisentherapie sind eine schwere Anämie ($Hb < 10 \text{ g/dl}$), eine Intoleranz oder unzureichendes Ansprechen auf orales Eisen, eine hohe intestinale Krankheitsaktivität, eine gleichzeitige Therapie mit einem erythropoetischen Mittel oder der Wille des Patienten. Der Hauptgrund für den Einsatz von oralem Eisen ist die bequeme Anwendbarkeit, nicht seine Wirksamkeit. Der Nachteil des intravenösen Eisens relativiert sich durch die schnelle Verwirklichung therapeutischer Ziele. Orales Eisen kann verwendet werden, wenn keine absoluten Indikationen für eine intravenöse Eisengabe vorliegen. Beim Gebrauch von oralem Eisen sollten das Ansprechen und die Toleranz überwacht werden und die Behandlung auf eine intravenöse Eisengabe umgestellt werden, falls dies nötig ist. Die optimale Dosierung von oralem Eisen wurde noch nicht ermittelt. Da nur ein Maximum von 10 – 20 mg an oralem Eisen täglich aufgenommen werden kann, sind höhere Dosen eher fragwürdig. Gezeigt werden konnte, dass bei der Therapie der Eisenmangelanämie von Kinder (Alter 6 - 24 Monate) und alten Menschen (Alter über 80 Jahre) eine niedrig dosierte Eisenapplikation (100 mg elementares Eisen täglich) effektiv ist [26, 27].

Derzeit sind verschiedene intravenöse Eisenprodukte auf dem Markt. Sie unterscheiden sich in biochemischen Charakteristika, Nebenwirkungen, Dosierung und der unterschiedlichen Verfügbarkeit von Land zu Land. Gängige Präparate sind hochmolekulare Eisendextrane (Dexferrum[®]), niedermolekulare Eisendextrane (Infed[®], Cosmofer[®]), Eisenglukonate (Ferrlecit[®]), Eisensaccharose (Venofer[®]) und Eisen-Carboxy-Maltose (Injectafer[®], Ferinject[®]). Hochmolekulare Eisendextrane sind wegen ihres hohen potentiellen Risikos, einen schweren anaphylaktischen Schock zu induzieren, und der damit assoziierten Mortalität obsolet [28]. Es ist schwer, den Eisenbedarf abzuschätzen, und es gibt verschiedene approximative Formeln, um ihn zu berechnen. Anämische Patienten mit CED haben jedoch kaum ein Eisendefizit unter 1000 mg. In kontrollierten, randomisierten Studien wurden 3600 mg Eisen ohne das Auftreten eines Leberschadens oder einer Eisenüberladung sicher appliziert [21, 29]. Dabei durfte im Sinne einer Eisenüberladung eine Transferrinsättigung $> 50\%$ nicht überschritten werden, dies hätte den Abbruch der Therapie bedeutet. Das Risiko einer Eisenüberladung in einer Population mit andauerndem Blutverlust wird im Allgemeinen als sehr gering erachtet [30]. Um die Anämie und Eisensubstitutionstherapie zu überwachen, halten Gasche et al. folgende Werte fest:

Der Hämoglobinwert sollte innerhalb von vier Wochen bei asymptomatischen Patienten kontrolliert werden, bei symptomatischen Patienten schon früher. Eine Eisensubstitutionstherapie schlägt angemessen an, wenn die Hämoglobinkonzentration in vier Wochen um mindestens 2 g/dl steigt oder sich normalisiert. Kontrolliert man die orale Eisentherapie, signalisiert ein Serum-Ferritinwert $> 100 \mu\text{g/L}$ einen adäquat gefüllten Eisenspeicher. Serum-Ferritinwerte können nicht sinnvoll angewendet werden, um eine intravenöse Eisentherapie zu überwachen, denn die Werte wären falsch hoch [29]. Stattdessen verwendet man die Transferrinsättigung, welche bei $> 50 \%$ eine Eisenüberladung detektieren soll.

In der Therapie der Anämie bei CED spielen darüber hinaus noch weitere Behandlungsmöglichkeiten eine Rolle. Hierunter werden die Therapie mit Erythropoetin, die Substitution der Vitamine Folsäure und Vitamin B12 und die Bluttransfusion zusammengefasst.

Erythropoetin hat einen effektiven Nutzen bei der Anämie chronischer Krankheiten und einem Hb $< 10 \text{ g/dl}$ [21, 25, 31] oder dann, wenn die intravenöse Eisentherapie innerhalb von vier Wochen keinen Erfolg zeigt. Da intravenöses Eisen allein jedoch eine Erfolgsrate von 70 – 80 % hat [21, 32], ist der Gebrauch von Erythropoetin eher zweitrangig. Bestimmte Laborparameter wie das Serum-Erythropoetin, sTfR oder Transferrinwerte geben eventuell Anhaltspunkte dafür, dass eine alleinige intravenöse Eisentherapie keinen Nutzen bringt. In solch einem Fall kann eine Kombinationstherapie aus Eisen i. v. und Erythropoetin angestrebt werden [30].

Eine Substitution von Vitamin B12 oder Folsäure sollte bei Serumkonzentrationen unterhalb der Norm initiiert werden [30].

Indikationen für den Einsatz von Blutprodukten nach akuten oder chronischen gastrointestinalen Blutungen sind abhängig von der klinischen Situation (Menge des Blutverlusts, hämodynamischer Status, Hb, Alter, Begleiterkrankungen) und werden am besten vom behandelnden Arzt individuell beurteilt. Die Indikation sollte trotzdem eher zurückhaltend gestellt werden, da die meisten Patienten unter chronischen Blutungen leiden und wiederholte Bluttransfusionen keine angemessene Therapie für einen chronischen Blutverlust darstellen. Andere Optionen außer der Transfusion (einschließlich intravenösem Eisen mit oder ohne Erythropoetin) sollten immer in Erwägung gezogen werden. Zudem ist das Auffüllen der Eisenspeicher auch dann nötig, wenn der Hb-Wert durch die Transfusion korrigiert ist [9].

1.3 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

1.3.1 Inzidenz

Die Inzidenz beschreibt die Häufigkeit von Neuerkrankungen. Darunter versteht man die Anzahl neu aufgetretener Krankheitsfälle innerhalb einer definierten Population in einem bestimmten Zeitraum. Die Erfassung der Inzidenz der CED wird häufig durch verschiedene Störfaktoren erschwert. So können ein zeitlich unklarer Erkrankungsbeginn, unzureichende medizinische Versorgung, Schwierigkeiten in der Diagnosestellung und die Art der statistischen Aufbereitung die Vergleichbarkeit der Inzidenzstudien erschweren oder verfälschen.

Weltweit betrachtet zeigen populationsbasierte Studien eine große Variabilität in der Inzidenz der CED, wobei die höchsten Raten im Norden Europas und Nordamerika gefunden werden [33]. Beleuchtet man die Inzidenz der CED in Europa, so findet man, dass die Inzidenz im Norden Europas um ein Vielfaches höher ist als in Südeuropa. Diese Tatsache belegte eine europäische Arbeitsgemeinschaft für CED in den 90er Jahren in einer großen Studie [34]. Die Inzidenzrate der CU (standardisiert für Alter und Geschlecht) im Alter von 15 - 64 Jahren lag bei 10,4 Patienten/100 000 Einwohner pro Jahr (95 % KI 7,6 - 13,1) und für MC bei 5,6 Patienten/100 000 Einwohner pro Jahr (95 % KI 2,8 - 8,3). Die Raten für CU waren in den nördlichen Zentren um 40 % höher als in den südlichen (rate ratio (RR) = 1,4 (95 % KI 1,2 - 1,5)) und für MC sogar um 80 % (RR = 1,8 (95 % KI 1,5 - 2,1)). Die höchste Inzidenz für CU fand sich in Island (24,5, 95 % KI 17,4 - 31,5) und für MC sowohl in Maastricht (Niederlande; 9,2, 95 % KI 6,5 - 11,8) als auch in Amiens (Nord-Westen Frankreichs; 9,2, 95 % KI 6,3 - 12,2). Die niedrigsten Inzidenzraten für CU wurden in Almada (Südportugal; 1,6, 95 % KI 0,0 - 3,2) und für MC in Ioannina (Nord-Westen Griechenlands; 0,9, 95 % KI 0,0 - 2,2) erhoben. Ein weiteres Ergebnis der Studie bezog sich auf den Unterschied in der altersspezifischen Inzidenz der CU bei Männern und Frauen und brachte folgendes unerwartetes Resultat: Bei den Frauen sinkt im Gegensatz zu den Männern die Inzidenz mit zunehmendem Alter. Bei der Interpretation dieser europäischen Studie konnte kein eindeutiger Risikofaktor für die insgesamt höhere Inzidenzrate in den nördlichen Zentren identifiziert werden. Verglichen mit der bis dahin vorliegenden Datenlage fiel das Nord-Süd-Gefälle bezüglich der Inzidenz des MC und der CU weniger signifikant

aus. Dies erklären sich die Autoren durch eine steigende Inzidenz der CED in Südeuropa bei gleichzeitiger Stabilisierung der Inzidenzrate im Norden [34].

In Japan waren bis zum Jahr 1975 der MC und die CU eine seltene Erkrankung. Patienten mit MC und CU wurden vom japanischen Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Einkommen seit 1973 in eine epidemiologische Analyse eingeschlossen. Registrierte Patienten erhielten finanzielle Unterstützung von nationalen und lokalen Regierungen. Die Daten der registrierten Personen von 1973 bis heute können den Jahresberichten des japanischen Ministeriums für Gesundheit, Arbeit und Einkommen entnommen werden. Demnach nahm die Zahl der MC- und CU-Patienten bis zum heutigen Tag zu. Die Ursache dieser Entwicklung ist unklar, denn weder die Suszeptibilitätsgene noch die Immunantwort der Japaner sollen sich in den letzten Jahrzehnten verändert haben [35].

Lenkt man den Blick auf andere asiatische Länder, so findet man in China eine steigende Inzidenz für den MC, wohl aufgrund eines tendenziell immer westlicher werdenden Lebensstils. In einem Bezirk von Korea betrug die mittlere jährliche Inzidenzrate der CU im Jahr 1986 0,63 Patienten/100 000 Einwohner pro Jahr und entsprechend 7,57 im Jahr 1997 [35].

1.3.2 Ätiologie

Die Entstehung der CED ist ein multifaktorielles Geschehen und bislang nicht vollständig verstanden. Die chronische intestinale Entzündungsreaktion als wesentliches Merkmal der CED lässt sich auf insgesamt vier auslösende Faktoren zurückführen: Umweltfaktoren, die genetische Ausstattung, die mikrobielle, intestinale Flora des Patienten und zuletzt das Immunsystem.

Spricht man von den Umweltfaktoren, dann bezieht man sich auf die Haupttheorie der „Hygiene-Hypothese“. Diese Hypothese soll den Zusammenhang des raschen weltweiten Anstiegs der Inzidenz und Prävalenz der CED und vieler anderer Autoimmunerkrankungen und chronisch-entzündlicher Erkrankungen erklären. Sie proklamiert den Anstieg der CED aufgrund des drastischen und raschen Umschwungs eines „schmutzigen“ Lebensstils mit hoher Keimexposition zu einem „sauberen“ Lebensstil mit niedriger Keimexposition durch saubere Lebensmittel und Trinkwasser, den weit verbreiteten Gebrauch von Antibiotika, Impfstoffen, weniger Parasiten und weniger Infektionen, kurzum zu einem Lebensstil mit einem sehr hohen Hygienestandard. Ein weiterer Aspekt der „Hygiene-Hypothese“ sind die

immer seltener werdenden Infektionskrankheiten im Kindesalter bei einem gleichzeitigen Anstieg von Allergien, Autoimmunerkrankungen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Zurückgeführt wird diese Begebenheit auf ein weniger beanspruchtes und demzufolge weniger gut vorbereitetes Immunsystem. Das Immunsystem ist nicht dafür ausgestattet, schwere Infektionen im späteren Leben zu beherrschen und entwickelt eine uneffektive und verzögerte Immunantwort, weil es nicht gelernt hat, fremde Keime zu eliminieren oder adäquat auf gutartige Organismen wie die körpereigenen intestinalen Bakterien zu reagieren [36, 37].

Von den vier Komponenten der Pathogenese der CED hat sich keine derart schnell weiterentwickelt und neue Einblicke in die möglichen Entstehungsmechanismen der Darmentzündung eröffnet wie das Gebiet der Genetik [38].

Die Ära der modernen Genetik der CED begann 2001 mit der Entdeckung der Mutationen im NOD2/CARD15-Gen, dem ersten Suszeptibilitätsgen des MC (CED1) [39, 40]. NOD2 ist ein Protein im Zytosol, das Dipeptide aus Mureinsäure erkennt, eine wesentliche Komponente der bakteriellen Zellwand [41]. Im Jahr 2004 wurden genetischen Variationen des DLG5-Gens mit CED in Verbindung gebracht und der SLC22A4- und SLC22A5-Genkomplex mit CU [42, 43].

In einer großen europäischen Studie wurde kürzlich ein Zusammenhang zwischen CED und dem IL23R-Gen gefunden, welches für eine Untereinheit des Rezeptors des proinflammatorischen Zytokins IL-23 kodiert [44]. Interessanterweise fand man heraus, dass einige Varianten des IL23R-Gens einen Schutz gegen MC gewähren, wohingegen andere Varianten offensichtlich das Risiko für CED erhöhen. Fest steht jedoch, dass die NOD2/CARD15-Varianten mit MC definitiv in Verbindung stehen, wohingegen die IL23R-Varianten nur die Suszeptibilität und nicht den Phänotyp der CED bestimmen [45].

Darüber hinaus fand man einzelne Nukleotid Polymorphismen (single nukleotide polymorphisma, SNPs) des ATG16L1-Gens [46], ein Gen, das bei der Bildung von Autophagosomen und dem Stoffwechsel der Autophagosomen beteiligt ist und dem somit eine wichtige Funktion bei der angeborenen und adaptiven Antwort auf Pathogene zukommt. ATG16L1 scheint prädisponierend für den ilealen MC zu sein, unabhängig von NOD2/CARD15 und CED5 [47]. Ein weiteres Autophagen-Gen ist IRGM [48]. Neben den bisher genannten wurden weitere Gene identifiziert, die das Risiko für CED erhöhen, so zum Beispiel das PTGER4- und TBSF15-Gen, welche jeweils für den Prostaglandin-Rezeptor EP4 und den Abkömmling 15 der

TNF-Superfamilie kodieren [46, 49, 50]. Es existieren darüber hinaus noch weitere Gene, die ein erhöhtes Risiko für den MC sowie für die CU determinieren, die obige Auswahl hat somit keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Diese vielen verschiedenen Genvarianten, die für den MC und die CU beschrieben wurden, sollen dem geneigten Leser lediglich vor Augen führen, dass es allen Grund gibt, davon auszugehen, dass die Genetik entscheidend die Krankheitsentwicklung, den Phänotyp und das klinische Outcome der Patienten mit CED bestimmt. Verfolgt man außerdem den Gedanken, dass jede Genvariante eine korrespondierende und einzigartige pathophysiologische Auswirkung hat, wäre das Spektrum der zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen unüberschaubar groß. In diesem Fall läge ein gewaltiger Berg an Forschungsarbeit vor uns, um all diese pathogenetischen Aberrationen vollständig zu verstehen und sie in das klinische Management der CED-Patienten zu integrieren.

Die dritte Komponente in der Pathogenese der CED umfasst die Rolle infektiöser Agenzien und die kommensale Darmflora. Die Theorie, dass möglicherweise das Masernvirus oder *Mycobacterium paratuberculosis* als Ursache für die Entwicklung des MC ursächlich seien, gilt als eindeutig widerlegt [51]. Auch unsicher ist die Vorstellung von einem adhären-invasiven *Escherichia coli* (*E. coli*) als potentielles Pathogen der CED. *E. coli* kolonisiert die ileale Schleimhaut der MC-Patienten und kann sich an die intestinalen Epithelzellen anheften und durch einen speziellen Mechanismus in sie eindringen [52]. Dieses Bakterium wird ausschließlich beim MC gefunden, nicht bei der CU [53]. Unklar bleibt jedoch, ob dieser adhären-invasive *E. coli* direkt oder indirekt den ilealen MC verursacht oder ob *E. coli* ein sekundärer Einwanderer bei einer schon zuvor entzündeten Mukosa ist.

Sicher hingegen scheint sich die These zu halten, dass die CED eine Folge des Verlustes der immunologischen Toleranz gegenüber der autologen Darmflora ist. Dies haben einige Studienmodelle an Menschen gezeigt, aber vor allem sehr viele Studien an Tiermodellen mit CED. Die letzte Tierstudie zeigte deutlich, dass die Anwesenheit von Bakterien im Darm bei der Mehrheit der Modelle essentiell für die Entwicklung der experimentellen CED ist [54]. Bei der Ileitis in SAMP1/YitFc-Mäusen fand man, dass die kommensale Flora eher die Exazerbation der Entzündung triggert anstatt sie direkt zu verursachen [55], und diese Begebenheit könnte auch für die menschliche CED relevant sein. Festgehalten werden muss, dass es immens schwierig ist, die kommensale Flora vor allem des Kolons zu analysieren, da die

verschiedene Anwendung von kultur- und nukleinsäurebasierenden analytischen Methoden sehr unterschiedliche Ergebnisse zu Tage bringt und die Ergebnisse demzufolge schwer vergleichbar sind [56]. Deswegen kann die zentrale Frage, ob die Darmflora bei CED normal oder abnormal ist, bisher nicht definitiv beantwortet werden [57]. Es bleibt somit das Problem bestehen, dass diese Studien sicherlich technisch korrekt durchgeführt sind, aber der unterschiedliche Entnahmeort der Bakterien (Darmflumen, Schleimhaut, Stuhl) und die unterschiedlichen analytischen Methoden es unmöglich machen, einen definitiven Beweis dafür zu erbringen, dass spezifische oder zumindest selektive Abnormalitätsmuster der Darmflora tatsächlich bei CED präsent sind und dass es diesbezüglich ganz klare Unterschiede zwischen MC und CU gibt.

Die vierte und letzte Komponente bei der Entstehung der CED stellt das Immunsystem dar. Grundlegend lässt sich festhalten, dass das menschliche Intestinum bei der Absorption von lebenswichtigen Nahrungsbestandteilen die Aufgabe hat, ungefährliche Antigene in der Nahrung von infektiösen oder toxischen Agenzien zu unterscheiden. Hierzu verfügt der Verdauungstrakt über drei wirkungsvolle Mechanismen: eine effektive Barriere, ein natürliches (angeborenes) und ein erworbenes Immunsystem. Die genannte effektive Barriere besteht aus einem intakten intestinalen Epithel, das von einem oberflächlichen Schleimfilm bedeckt wird, weiterhin einer normalen Peristaltik und der Sekretion von zahlreichen protektiven Faktoren. Das angeborene Immunsystem wird definiert als ein sofort verfügbares Abwehrsystem, das innerhalb von Minuten bis Stunden in Aktion treten kann, welches nur eine begrenzte Spezifität besitzt und durch eine große Vielfalt an verschiedenen Zelltypen wie Epithelzellen, Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und natürlichen Killerzellen vermittelt wird [58]. Diese Form der Immunität gilt in erster Linie der Erkennung von bakteriellen Antigenen, ein Prozess, der durch Mustererkennungs-Rezeptoren wie Toll-like-Rezeptoren (TLRs) auf der Zelloberfläche und NOD-Proteinen im Zytoplasma funktioniert [59, 60]. Im Gegensatz zu dieser angeborenen Immunantwort benötigt die adaptive Immunität mehr Zeit, um aktiv zu werden, die Zeitspanne reicht von einigen wenigen bis mehreren Tagen. Das erworbene Immunsystem besteht primär aus den B- und den T-Lymphozyten und reagiert sehr spezifisch. Dieses spezifische Immunsystem reagiert auf fremde Antigene, die durch professionelle antigenpräsentierende Zellen (APCs, antigen-presenting cells) in Assoziation mit Molekülen des Haupthistokompatibilitäts-

komplexes (MHC, major histocompatibility complex) dem Organismus präsentiert werden. Wie bereits erwähnt zählt man humorale genauso wie zellvermittelte Mechanismen zum erworbenen Immunsystem. Mediator des humoralen Immunsystems sind die Antikörper sezernierenden B-Zellen innerhalb des Darms. Die Antikörper werden durch das Darmepithel ins Lumen transportiert, wo sie dann mit fremden Antigenen interagieren können. Mediatoren der zellulären Immunität sind die T-Lymphozyten, die funktionell in die CD4+-Helferzellen, die CD8+(zytotoxischen)-T-Zellen und die regulatorischen T-Zellen unterteilt werden. CD4+-Zellen reagieren auf prozessierte Antigene auf professionellen APCs in Kombination mit MHC-Klasse-II-Molekülen, wohingegen die CD8+-Zellen auf prozessierte Antigene auf allen Zelltypen in Kombination mit MHC-Klasse-I-Molekülen reagieren.

CD4+-Helferzellen lassen sich weiter unterteilen in die Th1-, die Th17- und die Th2-Zellen. Th1-Zellen sezernieren hauptsächlich Interferon γ (IFN- γ), Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin (IL)-2 und IL-12, welche die zellvermittelte Immunität vermitteln. Th17-Zellen umfassen eine Reihe von T-Helferzellen, die den Entzündungsprozess bei CED entscheidend regulieren und möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Autoimmunität spielen. Sie sezernieren vornehmlich IL-17, IL-6 und G-CSF. Th2-Zellen regulieren die B-Zell-Differenzierung und produzieren maßgeblich IL-4, IL-5 und IL-13.

Regulatorische T-Zellen schließen die drei Populationen TH3-, Tr1- und CD4+CD25+-Zellen ein. Diese regulatorischen Zellen verhindern oder minimieren die Produktion von TH1- und TH2-Zellen entweder durch die Produktion von spezifischen Zytokinen (IL-10 und TGF- β) oder durch Zell-Zell-Kontakte.

Alle diese Zellen fasst man als das darmassoziierte lymphatische Gewebe (GALT, gut associated lymphatic tissue) zusammen und man findet es in der gesamten Lamina propria zwischen den Epithelzellen und in einzelnen Lymphfollikeln verteilt. Darüber hinaus produzieren Epithelzellen, professionelle APCs und andere Leukozyten innerhalb des GALT eine Reihe von löslichen Proteinmediatoren, sogenannte Zytokine, welche auch bei der Regulation fremder Antigene beteiligt sind [61].

Überträgt man dieses Wissen über das intestinale Immunsystem auf die CED, so lassen sich folgende Punkte festhalten: Die Aktivierung von T-Zellen führt möglicherweise in der Lamina propria zur Produktion von entzündlichen Zytokinen

und anschließender Schleimhautentzündung und Gewebeschäden [62 - 64]. Fehlfunktionen des intestinalen Immunsystems und Kreuzreaktivität gegen die Epithelzellen des Wirts gelten außerdem als die Hauptmechanismen, unter denen die Entzündung auftritt [65]. Das natürliche Immunsystem und das Profil der Zytokine sind genetisch determiniert und bestimmen die Ausprägung des Entzündungsprozesses bei CED. Bei aktiver CED ist das Gleichgewicht zwischen regulatorischen Zellen und Effektorzellen gestört, indem die Effektor-T-Zellen (Th1, Th2) über die regulatorischen Zellen dominieren (Th3, Tr). MC wird assoziiert mit Zytokinen der Typ1-Helfer-Zellen (Th1), wie IFN- γ , TNF- α und IL-12 [66, 67]. Bei der CU ist das Zytokinmuster weniger klar definiert. Es handelt sich wohl um eine modifizierte Th2-Antwort, assoziiert mit Zytokinen wie IL-15 und IL-10 [68, 69]. Unter den Zytokinen spielt IL-10 als regulatorisches Zytokin eine entscheidende Rolle im Gleichgewicht des schleimhautassoziierten Immunsystems, indem es die physiologische Aktivierung fördert und die pathologische Entzündung verhindert, welche ja die CED charakterisiert. Die immunregulatorische Aktivität von IL-10 lässt sich dadurch erklären, dass IL-10 sowohl die Zytokinsynthese als auch die Antigenpräsentation inhibieren kann, wobei gleichzeitig die intestinale Immunregulation und die Toleranz gegenüber Komponenten der Darmflora aufrecht erhalten bleibt und die Entzündungsantwort auf intestinale Antigene kontrolliert wird [68].

Aber auch dieses pathophysiologische Konzept unterliegt ständigen Neuerkenntnissen und hat sich demzufolge weiterentwickelt. Die Beschreibung weiterer neuer Signalwege lassen Raum für zukünftige Forschungsarbeit auf diesem Gebiet.

1.3.3 Risikofaktoren

Neben den genannten vier Modellen zur Entstehung der CED, werden noch weitere andere Risikofaktoren diskutiert.

Nach einer kanadischen Studie von 2006 ergab eine multivariate Analyse, dass folgende Variablen signifikant mit MC assoziiert waren: Jüdische Abstammung (OR = 4,32, 95 % KI 1,10 - 16,9), ein erstgradiger Verwandter mit CED (OR = 3,07, 95 % KI 1,73 - 5,46), jemals geraucht zu haben (OR = 1.54, 95 % KI 1.06 - 2.25) und längeres Zusammenleben mit einem Raucher (OR = 1.03, 95 % KI 1.01 - 1.04). Protektiv gegenüber der Erkrankung MC sind die Umstände, ein Kanadier erster Generation zu sein (OR = 0.33, 95 % KI 0.17 - 0.62), das Halten von Katzen vor dem

fünften Lebensjahr (OR = 0.66, 95 % KI 0.46 - 0.96) und in größeren Familien zu wohnen (OR = 0.87, 95 % KI 0.79 - 0.96). Prädiktiv für die CU waren jüdische Abstammung (OR = 7.46, 95 % KI 2.33 - 23.89), ein Verwandter mit CED (OR = 2.23, 95 % KI 1.27 - 3.9) und jemals geraucht zu haben (OR = 1.62, 95 % KI 1.14 - 2.32) [70].

Die Ergebnisse einer spanischen Studie von 2005 unterstützen die Hypothese, dass ein erhöhtes Risiko, an CED zu erkranken, mit der Einnahme von oralen Kontrazeptiva assoziiert ist, und lassen einen ähnlichen Effekt bei einer Hormonersatztherapie bei MC vermuten. Die Studie bestätigt außerdem Effekte von Rauchen und Appendektomie auf die CED. Demzufolge war sowohl das Risiko für eine CU bei Frauen nach langjähriger Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöht (OR = 2.35; 95 % KI 0.89 - 6.22), als auch das Risiko für den MC (OR = 3.15; 95 % KI 1.24 - 7.99). Die Langzeiteinnahme von Hormonersatzmitteln war in dieser Studie mit einem erhöhten Risiko für MC (OR = 2.60; 95 % KI 1.04 - 6.49), aber nicht für CU assoziiert. Aktive Raucher hatten ein geringeres Risiko für CU, aber ein erhöhtes für MC. Der Zustand nach Appendektomie wird assoziiert mit einem erniedrigten Risiko für CU (OR = 0.37; 95 % KI 0.14 - 1.00) [71].

Weitere Variablen, die mit CED in Verbindung gebracht werden, sind der erhöhte Konsum von Zucker [72, 73], der gesteigerte Verzehr verschiedener Lebensmittel wie zum Beispiel von Margarine (gehärtete Fette) oder Weißmehlprodukten [73, 74], frühes Abstillen [75], perinatale Infektionen [76 - 78], ethnische und geographische Herkunft [79, 80] und der sozioökonomische Status [81].

Für einige der oben erwähnten Risikofaktoren sind die Ergebnisse jedoch widersprüchlich oder die Datenlage eher schlecht. Man geht davon aus, dass diese Umweltfaktoren eher nur eine beeinflussende Rolle spielen, als dass sie direkt in die Ätiologie involviert wären.

2. Material und Methoden

2.1 Population

Der Regierungsbezirk Oberpfalz liegt im Freistaat Bayern und weist bei einem Bezirksgebiet von 9.691 km² eine Population von circa 1.083.780 Einwohnern (Stand Oktober 2009) auf. Er grenzt im Norden und Osten an die tschechische Republik und im Süden an die Donau. Dieses ländliche und geographisch gut abgrenzbare Gebiet wird in drei kreisfreie Städte und sieben Landkreise unterteilt. Die Stadt Regensburg ist die Hauptstadt des Regierungsbezirks mit 145 509 Einwohnern (Stand November 2008). Insgesamt findet man in der Oberpfalz niedrige Migrationsraten (4,7 % im Jahr 2005).

In der Oberpfalz bieten insgesamt 46 Ärzte die Möglichkeit der Endoskopie an, und weitere zehn endoskopische Einrichtungen befinden sich zusätzlich in den regionalen Krankenhäusern. Für die komplette Erfassung neuer CED-Fälle wurde ein Netzwerk von meldenden Klinik- und Allgemeinärzten aufgebaut, unter ihnen Internisten, Gastroenterologen, Chirurgen und Pädiater. Alle kooperierenden Ärzte wurden regelmäßig kontaktiert, um aktive und prospektive Meldungen der neuen Inzidenzfälle zu erhalten. Zusätzlich erfolgten, wenn möglich, Abfragen von Computerdatenbanken mittels Textsuche nach den Suchbegriffen „Colitis ulcerosa“ beziehungsweise „Morbus Crohn“ zur Überprüfung der Vollständigkeit der Meldungen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Ein- und Ausschlusskriterien der CED-Patienten sei an dieser Stelle auf Ott et al. in „The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study“ von 2008 verwiesen [33].

2.3 Datensammlung

Die Rekrutierung der Patientendaten startete am 1. Januar 2004 und endete am 21. Januar 2009. Für jeden Patienten wurde vom behandelnden Arzt ein standardisiertes Datenformular zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erstellt, welches demographische Daten (Geburtsdatum, Geschlecht, Wohnort), Diagnosedatum, Beginn der

Symptome, Ausmaß der Erkrankung, familiäre Ausprägung der CED, extraintestinale Manifestationen und aktuelle Laborparameter enthielt.

Diese standardisierten Datenformulare waren die Grundlage für die vorliegende Arbeit zur Erfassung der Prävalenz der Eisenmangelanämie bei CED-Patienten. Aus dem Pool dieser 456 Patienten wurden diejenigen ausgewählt, die anhand geeigneter Laborparameter eine Anämie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder spätestens ein Jahr danach aufwiesen. Der prospektive Teil der Studie bestand in der darauf folgenden Rekrutierung der Blutwerte und des Eisenstatus für alle ausgewählten Patienten mit Anämie, mit dem Ziel, die Prävalenz und die Entwicklung der Eisenmangelanämie zu erfassen. Somit wurde für jeden Patienten ein standardisierter Fragebogen erstellt, der Laborwerte wie Hb, Ferritin, Transferrin, sTfR, Transferrinsättigung, CRP, Vitaminstatus von B12 und Folsäure, Eisen und kleines Blutbild zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, ein Jahr nach Diagnosestellung und zum aktuellen Zeitpunkt der Datenerhebung festhielt. Abbildung sechs bildet die Referenzwerte der entsprechenden Laborparameter ab.

Laborparameter (Einheit)	Referenzbereich	
Hb (g/dl)	m: 13.4 - 17	w: 11.8 - 16
Ferritin (µg/l)	m: 15 - 400	w: 18 - 120
Transferrin (g/l)	2.0 - 3.6	
sTfR (mg/dl)	0.83 - 1.76	
Transferrinsättigung (%)	16 - 50	
Leukozyten (/µl)	3.800 - 10.500	
Erythrozyten (Mill./µl)	m: 4.3 - 5.7	w: 3.9 - 5.3
Hämatokrit (%)	m: 40 - 52	w: 37 - 48
MCV (fl)	85 - 98	
MCH (pg)	28 - 34	
Thrombozyten (1.000/µl)	140 - 345	
Retikulozyten (/1.000 Erys)	3 - 18	
CRP (mg/l)	< 5	
Vit. B12 (pg/ml)	210 - 910	
Folsäure (ng/ml)	3 - 15	
Eisen (µg/dl)	m: 50 - 160	w: 50 - 150

Abb. 6: Geschlechterspezifische Referenzwerte der Laborparameter, welche zur Erfassung der Anämiepatienten herangezogen wurden; m: männlich, w: weiblich; aus Herold 2008 [82].

In Anlehnung an Abbildung sechs wurden die Parameter in der vorliegenden Arbeit folgendermaßen angepasst: Eine Anämie wurde bei Männern mit einem Hb-Wert $\leq 13,3$ g/dl und bei Frauen mit einem Hb-Wert $\leq 11,7$ g/dl diagnostiziert. Die Eisenmangelanämie definierenden Parameter waren ein Ferritin-Wert < 100 µg/l oder CRP < 5 mg/l und gleichzeitig MCV < 80 fl.

Die Laborwerte der Patienten entstammen einerseits den ambulanten und stationären Patientenakten des Uniklinikums Regensburg und der Hedwigsklinik in Regensburg oder wurden von den jeweiligen überweisenden Hausärzten nach Einverständnis der Patienten direkt rekrutiert. Anhand eines Fragebogens (siehe Anhang) wurden die Patienten zudem persönlich in einem Telefoninterview befragt. Dieses Interview umfasste Fragen zur Substitutionstherapie mit oralem oder intravenösem Eisen im Falle einer Eisenmangelanämie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, ein Jahr nach Erstdiagnose und zum aktuellen Zeitpunkt der Datenerhebung. Fragen zur Eisensubstitution bezogen sich außerdem auf die Applikationsart des Eisens (oral oder i. v.), die Verträglichkeit, Art der Symptome der Anämie, Besserung der Symptome der Anämie, Dauer der Einnahme und spezielle Ernährungsgewohnheiten (Vegetarier). Zusätzlich wurde in Bezug auf die CED nach der derzeitigen Medikation und der Krankheitsaktivität gefragt.

2.4 Statistik

Die statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe der SPSS-Software (SPSS for Windows 16.0, Chicago, Illinois, USA). Die Daten werden in Form von Zahlen, Prozentangaben, Medianwerten und graphischen Darstellungen präsentiert. Für die orientierenden Untersuchungen wurden χ^2 -Tests (oder t -Tests für kontinuierliche Variablen) verwendet, die auf einem 95 %igen Konfidenzintervall basierten (bilateral).

3. Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

Während der Studienperiode vom 1. Januar 2004 bis 21. Januar 2009 wurden 456 CED-Patienten aus der Oberpfalz auf das Vorliegen einer Anämie untersucht. Davon waren von 279 Patienten (183 MC, 90 CU, 6 CI) Hb-Werte vorhanden. Insgesamt 90 (60 MC, 26 CU, 4 CI) der 279 Patienten werden in der vorliegenden Kohortenstudie als Anämiepatienten untersucht (zur prozentualen und geschlechterspezifischen Verteilung siehe Abb. 7, 8). Bezüglich der geschlechterspezifischen Verteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Bei diesen Patienten wurde entweder bei Erstdiagnose der CED (68 Patienten) oder spätestens ein Jahr danach (insgesamt 44 Patienten) eine Anämie gesichert (Abb. 9). Die entsprechenden Laborwerte von den 90 CED-Patienten stammen bei 51 Patienten aus stationären und ambulanten Akten des Uniklinikums Regensburg (56,7 %), bei 20 Patienten aus entsprechenden Akten der Hedwigsklinik in Regensburg (22,2 %) und bei 19 Patienten von überweisenden Hausärzten (21,1 %).

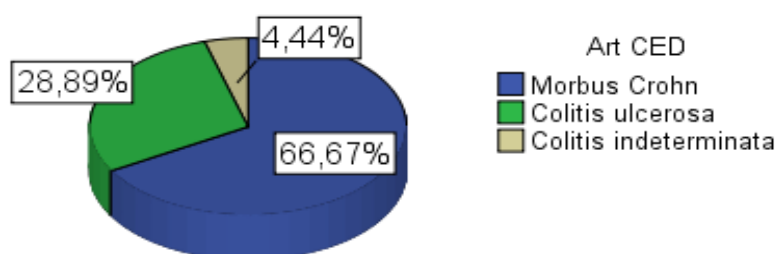


Abb. 7: Prozentuale Verteilung der 90 untersuchten Patienten, getrennt nach der Art der CED

			Art CED		
			Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Colitis indeterminata
Geschlecht	männlich	Anzahl	28	14	3
		% von Geschlecht	62,2%	31,1%	6,7%
	weiblich	Anzahl	32	12	1
		% von Geschlecht	71,1%	26,7%	2,2%

Abb. 8: Geschlechterspezifische Verteilung der 90 untersuchten Patienten, getrennt nach der Art der CED

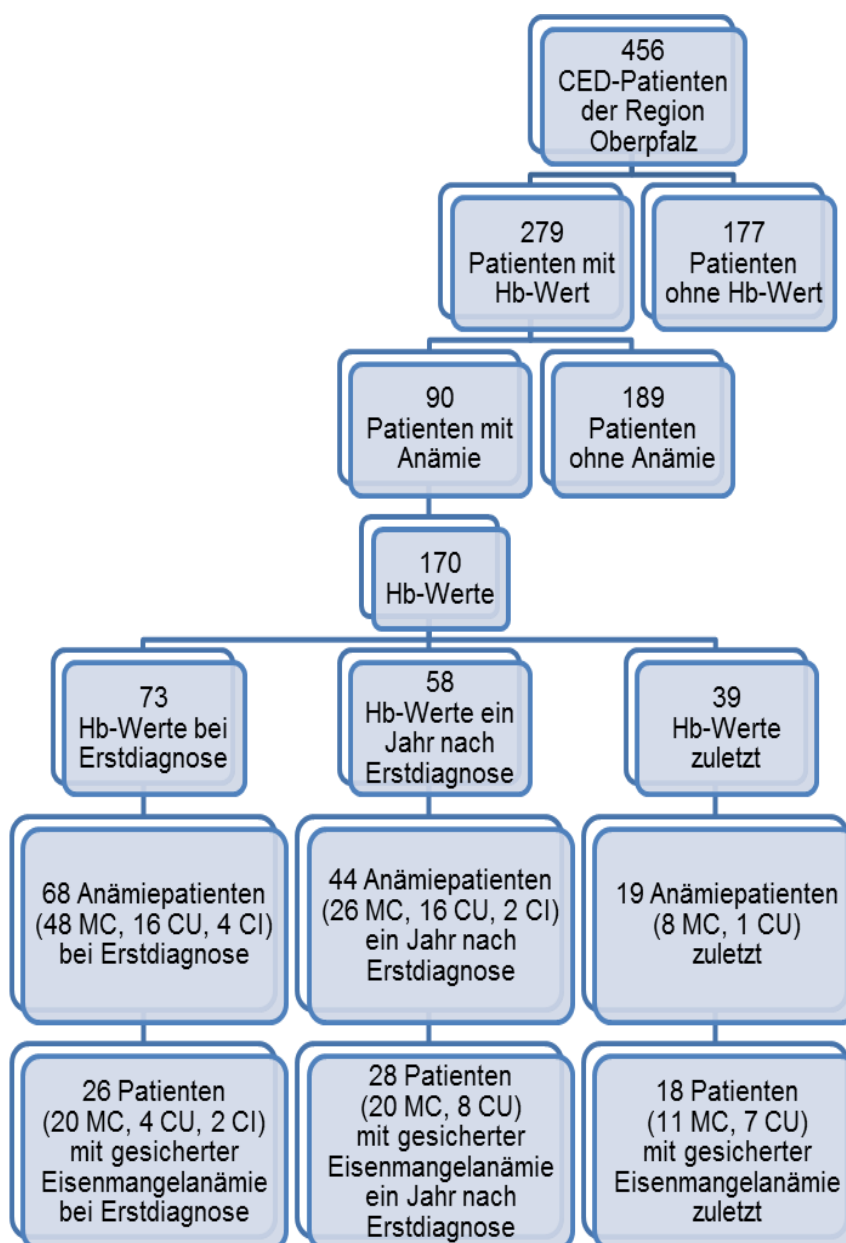


Abb. 9: CED-Patientenkollektiv in schematischer Form

3.2 Alter und anämiespezifische Laborwerte der Patienten

Das mediane Alter der MC-Patienten bei Erstdiagnose war bei den Männern 21 Jahre (7 - 57 Jahre), bei den Frauen 22,5 Jahre (5 - 71 Jahre). Bei den CU-Patienten waren die Männer bei Erstdiagnose im Median 21,5 Jahre (6 - 74 Jahre) und die Frauen 38 Jahre (12 - 74 Jahre) alt. Die ältesten Patienten bei Erstdiagnose der CED waren beide 74 Jahre alt, die jüngste Patientin bei Erstdiagnose war fünf Jahre alt (Abb. 10).

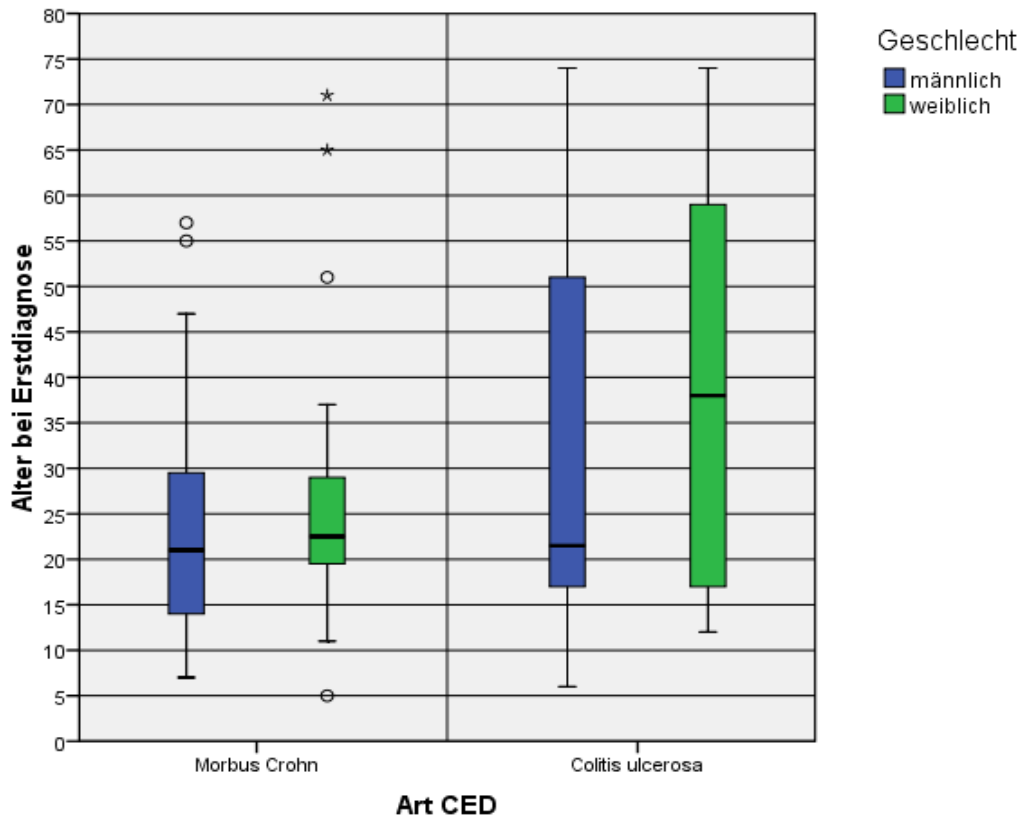


Abb. 10: Alter der CED-Patienten im Median bei Erstdiagnose, getrennt nach MC und CU

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten 68 Patienten (48 MC, 16 CU, 4 CI) eine gesicherte Anämie. Bei den MC-Patienten mit gesicherter Anämie bei Erstdiagnose lag der Hb-Wert im Median bei 11,0 g/dl (5,6 - 13,3 g/dl), der Ferritinwert bei 48,0 µg/l (4,0 - 350 µg/l), die Erythrozytenzahl bei 4,3 Mill./µl (2,6 - 5,3 Mill./µl) und der Hämatokritwert bei 34 % (18,4 - 41,8 %).

Für die CU-Patienten mit gesicherter Anämie bei Erstdiagnose waren diese Werte größtenteils niedriger und lagen jeweils bei 8,9 g/dl (7,3 - 11,3 g/dl), 83,0 µg/l (4,0 - 160 µg/l), 3,6 Mill./µl (3,2 - 3,8 Mill./µl) und 28,2 % (24,0 - 33,4 %; Abb. 11).

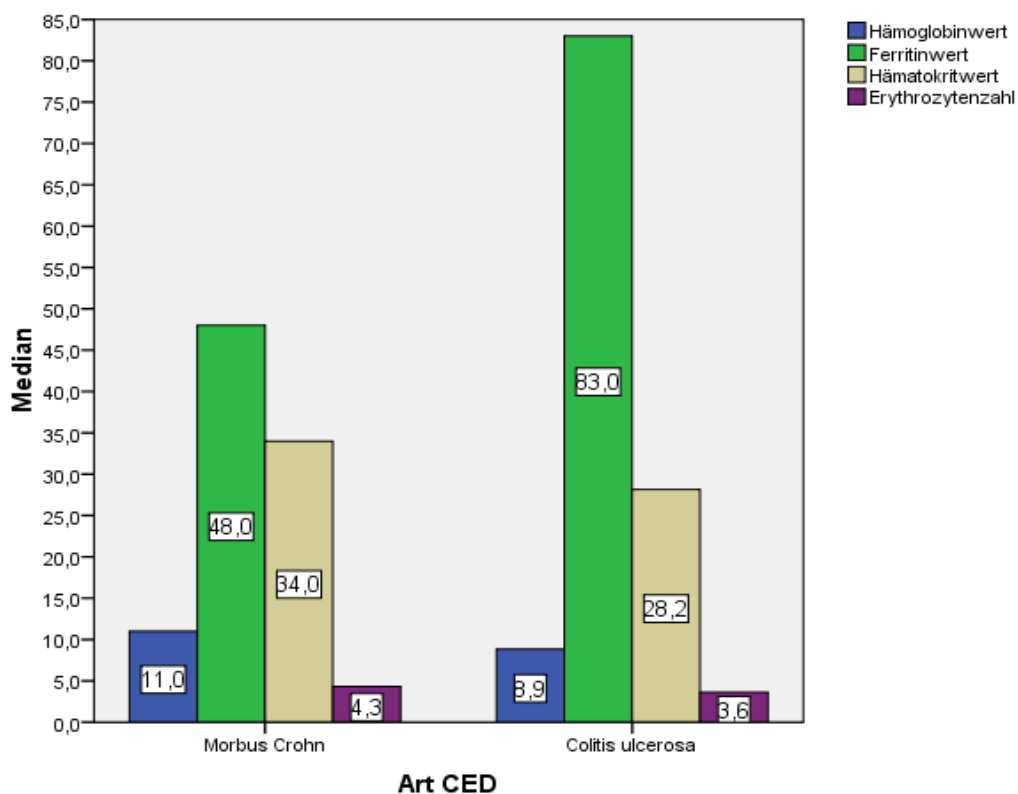


Abb. 11: Medianwerte von Hämoglobin, Ferritin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl bei den CED-Patienten mit gesicherter Anämie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, getrennt nach MC und CU

3.3 Prävalenz der Anämie

Von insgesamt 279 CED-Patienten mit Hb-Wert lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von 73 Patienten Hb-Werte vor, von denen bei 68 Patienten (48 MC, 16 CU, 4 CI) eine Anämie bei Erstdiagnose gesichert werden konnte. Somit lag die Prävalenz der Anämie bei Erstdiagnose bei 24 %. Von den 68 Patienten mit Anämie bei Erstdiagnose hatten am häufigsten weibliche MC-Patienten eine Anämie (25 Patienten; 37 % der Anämiepatienten bei Erstdiagnose).

Ein Jahr nach Erstdiagnose waren von 58 Patienten Hb-Werte vorhanden, von denen 44 Patienten (26 MC, 16 CU, 2 CI) eine Anämie aufwiesen (16 % Anämieprävalenz ein Jahr nach Erstdiagnose). Unter den 44 Patienten mit Anämie ein Jahr nach Erstdiagnose waren 24 Männer und 20 Frauen. Am häufigsten hatten männliche MC-Patienten eine Anämie (14 Patienten, 32 % der Anämiepatienten ein Jahr nach Erstdiagnose).

Zum letzten Zeitpunkt des Beobachtungszeitraumes waren von 39 Patienten Hb-Werte vorhanden, 19 Patienten (8 MC, 11 CU) hatten eine Anämie (7 % Anämieprävalenz zum letzten Beobachtungszeitpunkt).

3.4 Verlauf der Anämie

Betrachtet man den 1-Jahres-Verlauf der Anämie, so ist zu berücksichtigen, dass von den 68 ermittelten Anämiepatienten bei Erstdiagnose nur bei 41 Patienten ein Verlauf aufgezeigt werden konnte. Von diesen 41 Anämiepatienten hatten 36 Patienten eine Anämie bei Erstdiagnose, fünf Patienten (4 MC, 1 CU) entwickelten erst nach einem Jahr eine Anämie neu (4 % aller Anämiepatienten). Von den 36 Anämiepatienten (24 MC, 10 CU, 2 CI) bei Erstdiagnose blieb die Anämie bei 22 Patienten (14 MC, 6 CU, 2 CI) bis ein Jahr nach Erstdiagnose bestehen, bei den restlichen 14 Patienten (10 MC, 4 CU) regulierte sich der Hb-Wert nach einem Jahr auf Normwerte. Zusammenfassend bedeutet dies, dass bei 17 % aller Anämiepatienten eine Anämie unter Umständen ab der Diagnosestellung ein ganzes Jahr bestand. Knapp 2/3 der davon Betroffenen waren MC-Patienten.

Zudem konnte von den 68 ermittelten Anämiepatienten bei Erstdiagnose bei 25 Patienten der Verlauf der Anämie von der Erstdiagnose bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt (Stand: 21.01.2009) dargestellt werden: Von den beobachteten 25 Anämiepatienten konnte bei insgesamt neun Patienten (5 MC, 4 CU) eine chronische Anämie gesichert werden, bestehend zu allen drei Beobachtungszeitpunkten (7 % aller Anämiepatienten). Bei den übrigen 16 Patienten (10 MC, 6 CU) trat die Anämie lediglich temporär oder intermittierend auf (12 % aller Anämiepatienten). Somit konnte bei insgesamt zwölf Patienten eine intermittierende Anämie gesichert werden, von denen sieben Patienten (5 MC, 2 CU) nur zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Anämie hatten, deren Hb-Werte sich im Verlauf jedoch normalisierten. Bei drei Patienten (2 MC, 1 CU) entwickelte sich eine Anämie ein Jahr nach Diagnosestellung neu, die Hb-Werte bei Erstdiagnose und zuletzt waren jedoch normwertig. Zwei Patienten (2 CU) wiesen eine Anämie bei Erstdiagnose und zuletzt auf, bei der 1-Jahres-Nachbefragung lag keine Anämie vor. Weitere vier Patienten hatten eine temporäre Anämie, drei (2 MC, 1 CU) davon bei Erstdiagnose und ein Jahr danach, zuletzt jedoch mit einem normwertigen Hb-Wert und ein Patient (MC) mit normwertigem Hb-Wert bei Erstdiagnose, jedoch neuer Anämie ein Jahr danach und zuletzt. Einen Gesamtüberblick zum Verlauf der Anämie nach der Erstdiagnose gibt Abbildung zwölf.

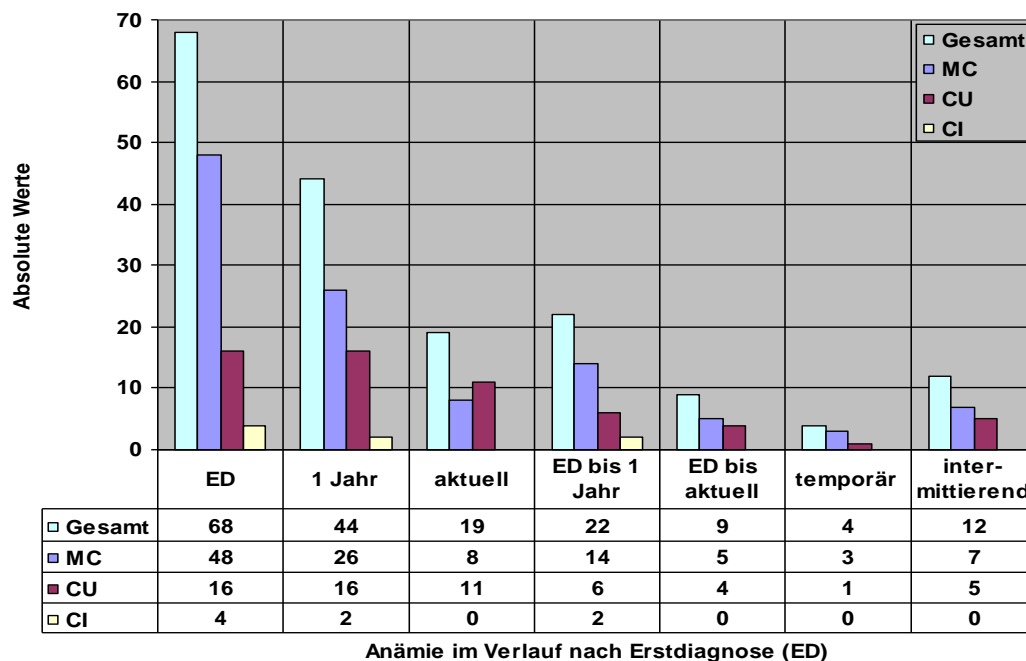


Abb. 12: Verlauf der Anämie nach der Erstdiagnose, getrennt nach der Art der CED

3.5 Prävalenz und Behandlung der Eisenmangelanämie

Von den 279 Patienten mit Hb-Wert war bei 63 Patienten eine Aussage hinsichtlich einer Eisenmangelanämie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose möglich. Denn von insgesamt 31 aller Anämiepatienten lagen Ferritinwerte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor und bei weiteren 32 Patienten waren zusätzlich MCV- und zugleich CRP-Werte vorhanden, so dass hier die Diagnose einer Eisenmangelanämie gestellt beziehungsweise verworfen werden konnte. Bei 26 Patienten (20 MC, 4 CU, 2 CI) konnte eine Eisenmangelanämie bei Erstdiagnose gesichert werden. Die Prävalenz der Eisenmangelanämie bei Erstdiagnose lag somit bei 9 %. Anders ausgedrückt hatten 38 % aller Anämiepatienten bei Erstdiagnose eine Eisenmangelanämie. Von den 26 Patienten mit Eisenmangelanämie hatten 22 eine klassische Eisenmangelanämie (Ferritinwert < 100 µg/l), bei vier Patienten lagen die entsprechenden MCV- und zugleich CRP-Werte vor, so dass hier die Diagnose einer Eisenmangelanämie gestellt werden konnte. Bei 37 Patienten (28 MC, 7 CU, 2 CI) lag bei Erstdiagnose keine Eisenmangelanämie vor (54 % der Anämiepatienten bei Erstdiagnose; Abb. 13).

			Art CED			
			Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Colitis indeterminata	Gesamt
Eisenmangelanämie bei Erstdiagnose	ja ¹	Anzahl	20	4	2	26
	nein	Anzahl	28	7	2	37
	Gesamt	Anzahl	48	11	4	63

1. Ferritin < 100 oder MCV < 80 und gleichzeitig CRP < 5

Abb. 13: Eisenmangelanämie bei Erstdiagnose, getrennt nach der Art der CED

Hinsichtlich der Eisensubstitution bei Erstdiagnose konnte von den 26 Patienten (20 MC, 4 CU, 2 CI) mit Eisenmangelanämie bei 23 Patienten eine Aussage gemacht werden, bei drei Patienten waren keine Angaben vorhanden. Demnach bekamen nur neun Patienten (7 MC, 1 CU, 1 CI) eine Eisensubstitution (35 % der Eisenmangelanämiepatienten bei Erstdiagnose). Bis auf einen CU-Patienten erhielten alle die Eisensubstitution in Tablettenform. 54 % der Patienten (10 MC, 3 CU, 1 CI) mit Eisenmangelanämie bei Erstdiagnose erhielten keine Eisensubstitution (Abb. 14).

				Art CED			
				Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Colitis indeterminata	Gesamt
Eisenmangelanämie ED							
ja	Eisensubstitution ¹	ja	Anzahl	7	1	1	9
			% von Art CED	35,0%	25,0%	50,0%	34,8%
	nein	Anzahl	10	3	1	14	
		% von Art CED	50,0%	75,0%	50,0%	53,85	
	keine Angabe	Anzahl	3	0	0	3	
		% von Art CED	15,0%	,0%	,0%	11,5%	
	Gesamt	Anzahl	20	4	2	26	
		% von Art CED	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

1. oral oder i.v.

Abb. 14: Anzahl der Eisenmangelanämiepatienten, die bei Erstdiagnose (ED) eine Eisensubstitution erhielten (oral oder i. v.), getrennt nach der Art der CED

Ein Jahr nach Diagnosestellung wurde bei insgesamt 28 Patienten (20 MC, 8 CU) eine Eisenmangelanämie diagnostiziert. Die Prävalenz der Eisenmangelanämie ein Jahr nach Erstdiagnose lag somit bei 10 %. Somit hatten von allen Anämiepatienten ein Jahr nach Erstdiagnose 64 % eine Eisenmangelanämie. Bezüglich der Eisensubstitution konnten 25 der 28 Patienten mit Eisenmangelanämie nach einem Jahr beurteilt werden, bei drei Patienten (2 MC, 1 CU) konnte keine Aussage getroffen werden. So bekamen 18 Patienten (12 MC, 6 CU) eine Eisensubstitution ein Jahr nach Erstdiagnose (64 % der Eisenmangelanämiepatienten ein Jahr nach Erstdiagnose), 14 Patienten (9 MC, 5 CU) in oraler Form, vier Patienten (2 MC, 1 CU) bekamen Eisen intravenös. Sieben Patienten (6 MC, 1 CU) erhielten ein Jahr

nach Erstdiagnose keine Eisensubstitution (25 % der Eisenmangelanämiepatienten ein Jahr nach Erstdiagnose).

Eisenmangelanämie 1 Jahr nach ED				Art CED		
				Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamt
ja	Eisensubstitution ¹	ja	Anzahl	12	6	18
			% von Eisensubstitution	66,7%	33,3%	100,0%
		nein	Anzahl	6	1	7
			% von Eisensubstitution	85,7%	14,3%	100,0%
		keine Angabe	Anzahl	2	1	3
			% von Eisensubstitution	66,7%	33,3%	100,0%
		Gesamt	Anzahl	20	8	28
			% von Eisensubstitution	71,4%	28,6%	100,0%

1. oral oder i.v.

Abb. 15: Anzahl der Eisenmangelanämiepatienten, die ein Jahr nach Erstdiagnose (ED) eine Eisensubstitution erhielten (oral oder i. v.), getrennt nach der Art der CED

Zum letzten Beobachtungszeitpunkt wiesen 18 Patienten (11 MC, 7 CU) eine Eisenmangelanämie auf. Die Prävalenz der Eisenmangelanämie lag zum letzten Beobachtungszeitpunkt somit bei 6 %. Von allen Anämiepatienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt lag bei 95 % eine Eisenmangelanämie vor. Hinsichtlich einer durchgeführten Eisensubstitution konnte bei insgesamt 17 Patienten folgende Aussage gemacht werden: Nur fünf Patienten (2 MC, 3 CU) erhielten eine Eisensubstitution (28 % der Eisenmangelanämiepatienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt), wobei die Substitution in allen fünf Fällen per os erfolgte. Die restlichen zwölf Patienten (8 MC, 4 CU) bekamen keine Eisensubstitution (67 % der Eisenmangelanämiepatienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt). Bei einem Patienten mit MC lag keine Angabe hinsichtlich einer möglichen Eisensubstitution vor (Abb. 16).

				Art CED		
				Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamt
Eisenmangelanämie zum letzten Beobachtungszeitpunkt ¹						
ja	Eisensubstitution ²	ja	Anzahl	2	3	5
			% von Eisensubstitution	40,0%	60,0%	100,0%
		nein	Anzahl	8	4	12
			% von Eisensubstitution	66,7%	33,3%	100,0%
		keine Angabe	Anzahl	1	0	1
			% von Eisensubstitution	100,0%	,0%	100,0%
		Gesamt	Anzahl	11	7	18
			% von Eisensubstitution	61,1%	38,9%	100,0%

1. evaluiert im Zeitraum 05/08 - 01/09 anhand der aktuellsten Laborwerte

2. oral oder i.v.

Abb. 16: Anzahl der Eisenmangelanämiepatienten, die zum letzten Beobachtungszeitpunkt eine Eisensubstitution erhielten (oral oder i. v.), getrennt nach der Art der CED

Zusammenfassend konnte somit ermittelt werden, dass von allen 72 Patienten mit Eisenmangelanämie insgesamt 32 Patienten im Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt mit Eisen substituiert wurden (44 % aller Eisenmangelanämiepatienten), davon 27 mit einem oralen Eisenpräparat (37 % aller Eisenmangelanämiepatienten), fünf Patienten mit Eisen i. v. (7 % aller Eisenmangelanämiepatienten). Insgesamt 33 Patienten mit Eisenmangelanämie erhielten zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine Eisensubstitution und von sieben Patienten konnte bezüglich einer erfolgten Eisentherapie keine Angabe gemacht werden.

3.6 Verlauf der Eisenmangelanämie unter Eisensubstitution

Im Folgenden wird der Verlauf der Eisenmangelanämie von der Erstdiagnose bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt (Stand: 21. 01. 2009) skizziert. Zu berücksichtigen gilt, dass von den ermittelten 26 Eisenmangelanämiepatienten bei Erstdiagnose nur 15 Patienten im Verlauf beurteilt werden konnten: Von den 15 Patienten mit Eisenmangelanämie bei Erstdiagnose erhielten sieben Patienten eine Eisensubstitution (sieben Patienten oral), acht nicht. Von diesen sieben Patienten mit Eisensubstitution blieb bei sechs Patienten die Eisenmangelanämie bis ein Jahr nach Erstdiagnose bestehen, bei einem Patienten hatte die orale Eisentherapie Erfolg, denn er hatte nach einem Jahr keinen Eisenmangel mehr.

Von den acht Patienten ohne Eisensubstitution blieb bei drei die Eisenmangelanämie bestehen, bei fünf regulierte sich der Hb-Wert nach einem Jahr selbstständig. Somit hatten also ein Jahr nach Erstdiagnose von 15 Patienten noch neun eine Eisenmangelanämie (13 % aller Eisenmangelanämiepatienten), von denen

insgesamt sechs Patienten eine Substitution erhalten hatten (alle Patienten oral, jedoch ohne therapeutischen Effekt). Von den oben beschriebenen neun Patienten mit Eisenmangelanämie bis ein Jahr nach Erstdiagnose blieb sie bei sechs Patienten (4 MC, 2 CU) sogar bis zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung bestehen (8 % aller Eisenmangelanämiepatienten), bei den restlichen drei Patienten normalisierte sich der Hb-Wert zuletzt wieder (davon bekamen zwei Patienten Eisen i. v., ein Patient kein Eisen). Von den sechs chronischen Eisenmangelanämiepatienten wurden vier mit Eisen behandelt (alle Patienten oral), zwei erhielten keine Eisensubstitution.

Von allen ermittelten 72 Eisenmangelanämiepatienten konnte zusätzlich bei 24 Patienten temporär oder intermittierend eine Eisenmangelanämie gesichert werden. Bei fünf Patienten (3 MC, 2 CU) trat die Eisenmangelanämie temporär auf (7 % aller Eisenmangelanämiepatienten). Eingeschlossen sind fünf Patienten, die ein Jahr nach Erstdiagnose und zuletzt eine Eisenmangelanämie neu entwickelten. Von diesen fünf Patienten erhielten vier eine Eisensubstitution (drei Patienten oral, ein Patient i. v., alle ohne therapeutischen Erfolg), einer nicht. Bei den übrigen 19 Patienten (12 MC, 6 CU, 1 CI) trat die Eisenmangelanämie intermittierend auf (26 % aller Eisenmangelanämiepatienten). Eingeschlossen sind diejenigen Patienten, bei denen eine Eisenmangelanämie nur zu einem einzigen Zeitpunkt (Erstdiagnose, 1-Jahres-Nachbefragung, letzter Beobachtungszeitpunkt) erfasst werden konnte. Von den 19 Patienten wurden nur acht mit Eisen behandelt (alle oral), wobei sich bei sieben Patienten der Hb-Wert nach der oralen Eisensubstitution normalisierte. Elf Patienten erhielten kein Eisen.

Bezüglich des Erfolgs der Eisensubstitution ergibt sich aus obiger Darstellung folgendes Ergebnis: Der Erfolg der Eisensubstitution war dabei definiert als ein Hb-Anstieg (nicht weiter definiert) beim jeweils nächsten Beobachtungszeitpunkt. Bei insgesamt 25 Eisenmangelanämiepatienten konnte der Erfolg der stattgefundenen Eisensubstitution aufgezeichnet werden. Dabei regulierte sich bei zehn Patienten der Hb-Wert nach Eisensubstitution (acht Patienten oral, zwei Patienten i. v.), bei 15 Patienten hingegen verlief die Eisentherapie erfolglos (14 Patienten oral, ein Patient i. v.). Somit hatte die Eisentherapie bei 31 % der behandelten Eisenmangelanämiepatienten Erfolg, bei 47 % führte die Eisentherapie nicht zu einer Regulierung des Hb-Werts. Eine separate Aufschlüsselung in Bezug auf den Erfolg der oralen versus der intravenösen Substitutionstherapie war aufgrund zu geringer

Patientenzahlen nicht möglich. Einen Gesamtüberblick zum Verlauf der Eisenmangelanämie nach Erstdiagnose gibt Abbildung 17.

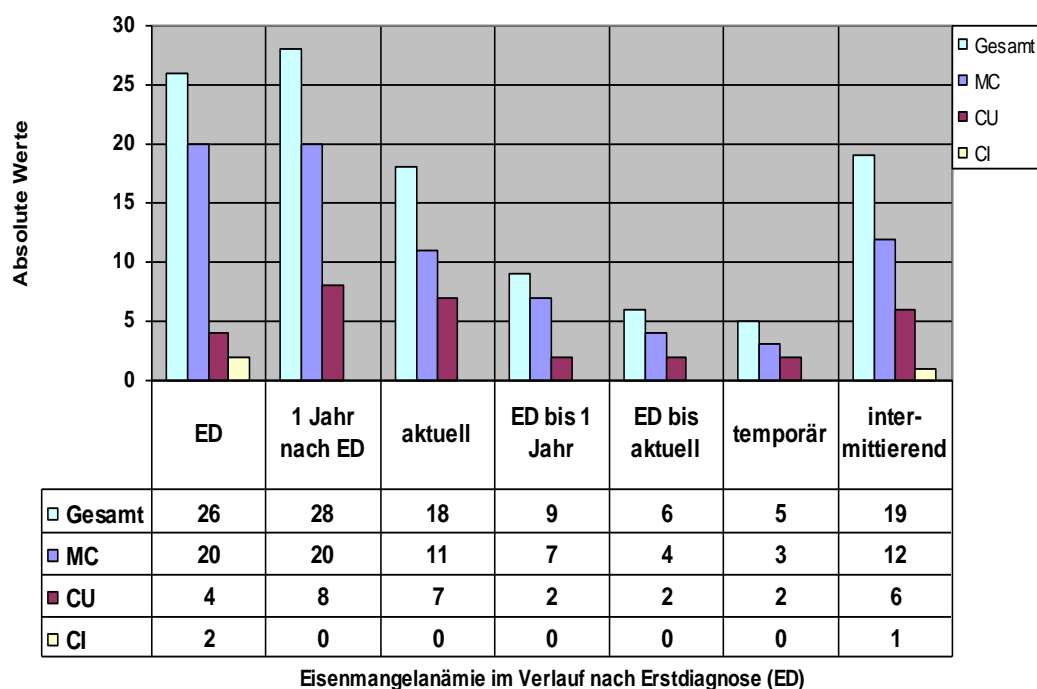


Abb. 17: Verlauf der Eisenmangelanämie nach der Erstdiagnose, getrennt nach der Art der CED

Zusammenfassend zeigt Abbildung 18 das Vorkommen der Eisenmangelanämie im Zeitverlauf nach der Erstdiagnose, sowie deren Behandlung (mit Eisensubstitution oder ohne).

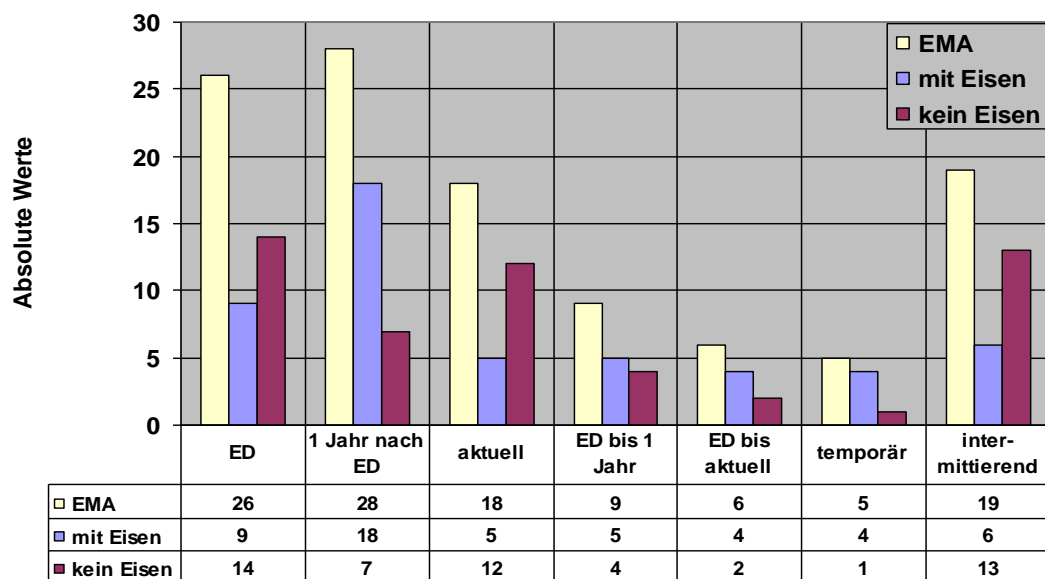


Abb. 18: Patienten mit Eisenmangelanämie (EMA) und Eisensubstitution im Verlauf nach der Erstdiagnose

3.7 Präparate, Einnahmezeitraum und Verträglichkeit von Eisen

Anhand eines Telefoninterviews wurden die CED-Patienten mit Eisenmangelanämie bezüglich der verwendeten Eisenpräparate, des Einnahmezeitraums und der Verträglichkeit von Eisen befragt.

Von den gesamten 72 Eisenmangelanämiepatienten gaben 44 Patienten (26 Uniklinikum Regensburg, 11 überweisender Arzt, 7 Hedwigsklinik Regensburg) telefonisch an, Eisentabletten genommen zu haben. Davon konnten sich 23 Patienten an das verwendete Eisenpräparat erinnern. So substituierte die Mehrheit der Patienten Eisen mit dem Präparat Ferro Sanol® (18 Patienten; 11 MC, 7 CU; 40,9 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten), zwei Patienten (2 MC; 4,5 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten) benutzten das Präparat Plastufer®, ein MC-Patient füllte seine Eisenspeicher mit Lösferron®, ein anderer MC-Patient mit Ferro Folsan® und ein CU-Patient gab an, durch gezielte Ernährung auf eine erhöhte Eisenzufuhr zu achten (jeweils 2,3 % aller Eisenmangelanämiepatienten; Abb. 19).

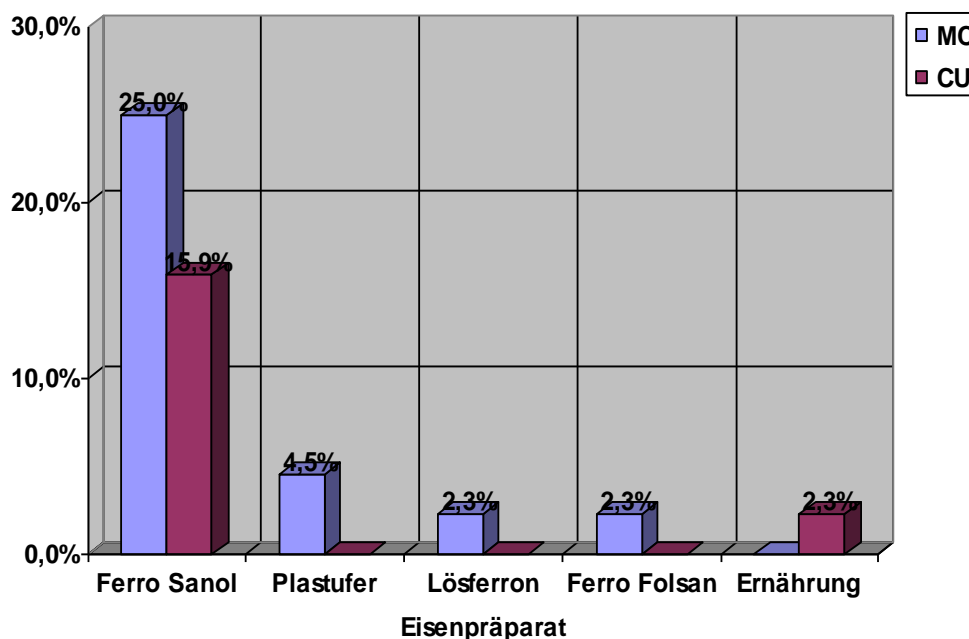


Abb. 19: Prozentuale Verteilung verschiedener Eisensubstitutionspräparate, bezogen auf alle behandelten Eisenmangelanämiepatienten

Die Eisenmangelanämiepatienten wurden im Telefoninterview darüber hinaus befragt, wie sie das orale Eisenpräparat vertragen hatten, und konnten zwischen einer guten, mittelmäßigen und schlechten Verträglichkeit wählen. Insgesamt 44

Patienten äußerten sich bezüglich der Verträglichkeit der eingenommenen Eisentabletten. Davon gaben 31 Patienten (21 MC, 9 CU, 1 CI) eine gute Verträglichkeit an (70,5 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten), 11 Patienten (7 MC, 4 CU) hatten das Eisenpräparat schlecht vertragen (25 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten) und zwei Patienten (2 MC) gaben eine mittelmäßige Verträglichkeit an (4,5 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten; Abb. 20).

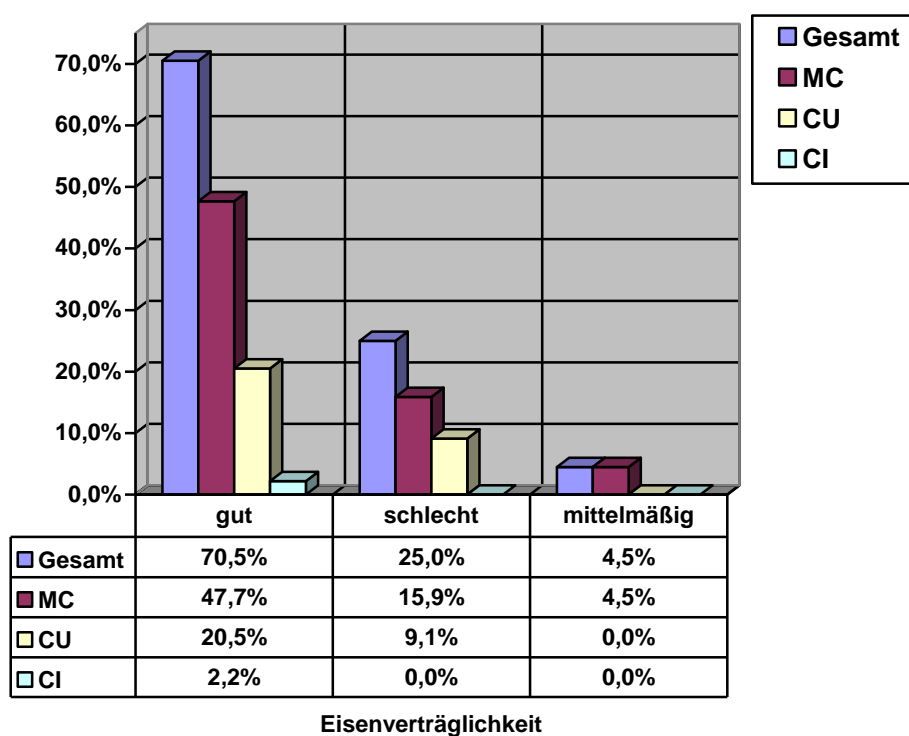


Abb. 20: Prozentuale Verteilung der Verträglichkeit von oralen Eisenpräparaten, bezogen auf alle behandelten Eisenmangelanämiepatienten

Rund 27 % aller behandelten Patienten gaben Beschwerden im Rahmen der oralen Eisensubstitution an. Die Nebenwirkungen waren hauptsächlich gastrointestinaler Art. So beschrieben etwa 22 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten Obstipation (9 %), Übelkeit (9 %), abdominelle Schmerzen (2 %) und Diarrhoe (2 %) nach Eiseneinnahme, weitere 4,5 % gaben andere, nicht gastrointestinale Beschwerden an.

Von den 44 behandelten Eisenmangelanämiepatienten konnte außerdem telefonisch erfasst werden, über welchen Zeitraum die orale Eisensubstitution stattfand. Am häufigsten wurde Eisen über einen Zeitraum von ein bis drei Monaten substituiert (19 Patienten; 16 MC, 3 CU; 43,2 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten).

Die zweitgrößte Patientengruppe nahm die Eisentabletten weniger als einen Monat ein (12 Patienten; 8 MC, 4 CU; 27,3 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten). Neun Patienten (5 MC, 3 CU, 1 CI) substituierten Eisen über einen Zeitraum von vier bis sechs Monaten (20,5 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten), sechs Patienten (4 MC, 2 CU) taten dies sechs bis zwölf Monate lang (13,6 % aller Eisenmangelanämiepatienten) und nur drei Patienten (2 MC, 1 CU) unternahmen den Versuch einer längerfristigen Eisensubstitutionstherapie über ein Jahr hinaus (6,8 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten; Abb. 21).

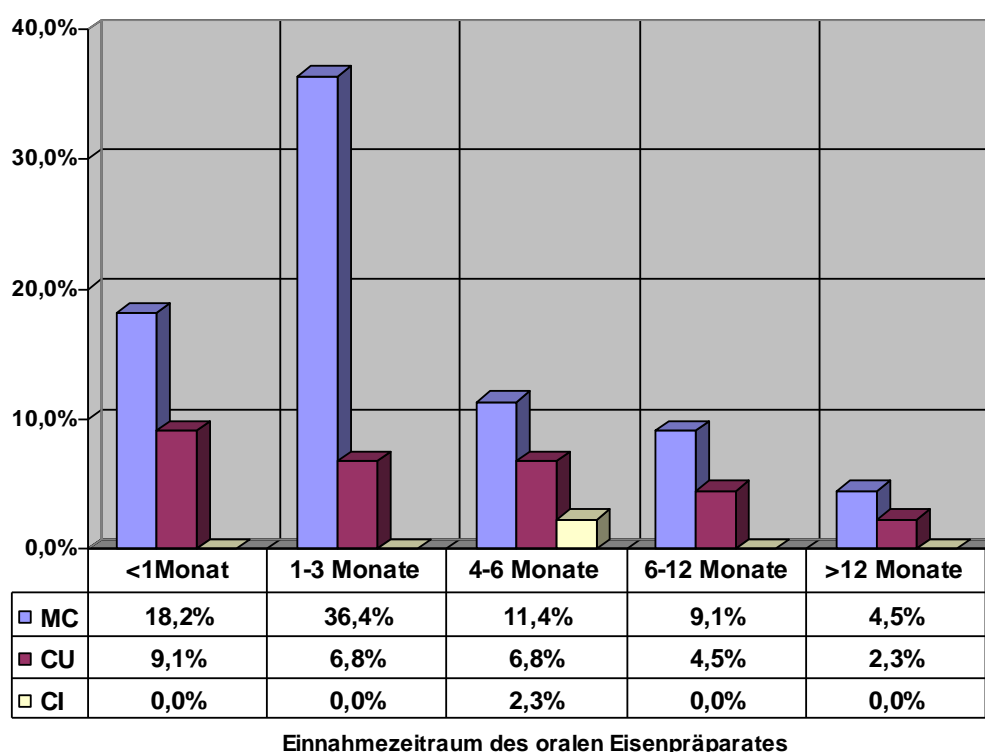


Abb. 21: Prozentuale Verteilung des Einnahmezeitraums des oralen Eisenpräparates, bezogen auf alle behandelten Eisenmangelanämiepatienten

Soweit im Rahmen des Telefoninterviews erfassbar, wurde bei der intravenösen Eisenapplikation ausschließlich das Präparat Ferrlecit[®] verwendet. Insgesamt 13 Patienten (10 MC, 2 CU, 1 CI) gaben an, Eisen i. v. appliziert bekommen zu haben (18 % aller Eisenmangelanämiepatienten). Keiner dieser Patienten bestätigte eine Unverträglichkeit bezüglich der intravenösen Eisengabe.

Die 44 behandelten Eisenmangelanämiepatienten wurden im Rahmen des Telefoninterviews auch nach allgemeinen Anämiesymptomen wie Abgeschlagenheit, chronische Müdigkeit, Schwindel, Belastungsdyspnoe und Palpationen gefragt.

Dabei berichteten alle 44 Eisenmangelanämiepatienten, unter der Anämie schon einmal Symptome entwickelt zu haben. Als maßgebliche Symptome gaben 35 Patienten (24 MC, 10 CU, 1 CI) Abgeschlagenheit und chronische Müdigkeit an (80 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten). Die restlichen 20 % der Patienten gaben andere außer den oben genannten Anämiesymptomen an. Keiner der Patienten klagte über Schwindel, Belastungsdyspnoe oder Palpitationen. Die behandelten 44 Eisenmangelanämiepatienten sollten außerdem subjektiv beurteilen, ob die erfolgte Eisensubstitutionstherapie einen positiven Effekt auf die allgemeinen Anämiesymptome hatte. Diesbezüglich gaben die Hälfte der Patienten (13 MC, 8 CU, 1 CI) an, dass sich die Abgeschlagenheit und chronische Müdigkeit nach Eiseneinnahme besserten (50 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten), wohingegen 19 Patienten (14 MC, 5 CU) eine Besserung der Symptome verneinten (43 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten). Bei drei Patienten fehlten die Angaben bezüglich der Besserung der Anämiesymptome.

3.8 Aktivität der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Medikation

Im Telefoninterview wurden die Patienten außerdem zu der aktuellen Krankheitsaktivität der CED befragt. Insgesamt 42 Patienten (26 MC, 16 CU) befanden sich zum Beobachtungszeitpunkt in Remission. Sechzehn Patienten (10 MC, 5 CU, 1 CI) litten zum Befragungszeitpunkt unter der chronisch-aktiven Form der Erkrankung und bei elf Patienten (10 MC, 1 CU) verlief die CED schubweise. Erwartungsgemäß war die Prävalenz der Eisenmangelanämie bei den Patienten mit chronisch-aktivem Verlauf der CED am höchsten. So konnte bei 50 % der Eisenmangelanämiepatienten bei Erstdiagnose, bei 37,5 % der Patienten nach einem Jahr und bei 25 % der Patienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt ein chronisch-aktiver Verlauf der CED festgestellt werden.

Auch die aktuelle Medikation der CED-Patienten wurde im Telefoninterview erfragt. Demnach wurden 29 Patienten (15 MC, 14 CU) mit Mesalazin behandelt (22 % aller Anämiepatienten). Neunzehn Patienten (11 MC, 7 CU, 1 CI) nahmen systemische Kortikosteroide ein und weitere 19 Patienten (10 MC, 9 CU) bekamen Azathioprin (jeweils 15 % aller Anämiepatienten). Acht Patienten (7 MC, 1 CU) wurden mit Methotrexat behandelt (6 % aller Anämiepatienten). Vier Patienten (3 MC, 1 CU)

verwendeten topische Steroide und nur zwei Patienten erhielten sogenannte Biologicals, davon ein CI-Patient Infliximab und ein MC-Patient Adalimumab.

Als Monotherapie wurde hauptsächlich Mesalazin und Azathioprin verwendet, die meisten Medikamente wurden jedoch in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden appliziert (13 % aller Anämiepatienten; Abb. 22).

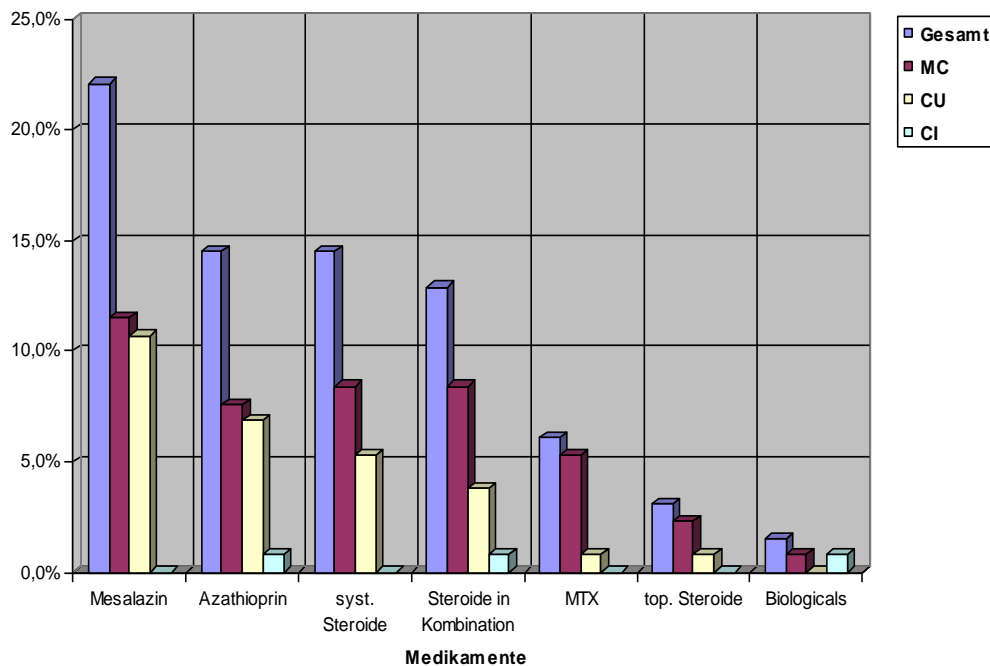


Abb. 22: Medikamente und Medikamentenkombinationen der Anämiepatienten, getrennt nach der Art der CED

4. Diskussion

Da die aktuellsten Daten zur Prävalenz der Anämie zwischen 2000 und 2006 gesammelt wurden und populationsbasierte Daten zur Prävalenz der Eisenmangelanämie bei CED-Patienten in Deutschland bislang nicht veröffentlicht sind, war ein Ziel dieser Studie, die derzeitige Situation in einer definierten Region Deutschlands aufzuzeigen. Die Region der Oberpfalz eignet sich dabei auf Grund sehr niedriger Migrationsraten gut für die exakte Bestimmung von Prävalenzdaten. Im Norden und Osten grenzt sie an die tschechische Republik und im Süden an die Donau, so dass das Einzugsgebiet sehr gut abgegrenzt ist. Bei der optimalen Erfassung aller Anämiepatienten war der erfolgreiche Aufbau eines Netzwerks von meldenden klinischen und niedergelassenen Ärzten aus der gesamten Region äußerst hilfreich. Bei den Ärzten handelte es sich um Internisten, Gastroenterologen, Chirurgen und Pädiater aus Krankenhäusern, aber auch aus dem niedergelassenen Bereich.

In der Oberpfalzstudie lag die Anämieprävalenz bei Erstdiagnose bei 24 % (17,2 % MC, 5,7 % CU und 1,4 % CI), ein Jahr nach Erstdiagnose bei 16 % und zum letzten Beobachtungszeitpunkt bei 7 %. Somit kann für das Vorkommen der Anämie insgesamt eine abnehmende Tendenz mit dem Verlauf der Erkrankung und deren Behandlung verzeichnet werden. Bei der Prävalenz der Eisenmangelanämie blieb das Vorkommen circa ein Jahr konstant, fiel dann letztendlich aber ebenso ab. So betrug die Prävalenz der Eisenmangelanämie bei Erstdiagnose 9 % (7 % MC, 1,3 % CU, 0,7 % CI), ein Jahr nach Erstdiagnose 10 % und zuletzt 6 %. Eine Eisenmangelanämie hatten somit 38 % (26/68) aller Anämiepatienten bei Erstdiagnose (29 % MC, 6 % CU, 3 % CI), 64 % aller erfassten Anämiepatienten ein Jahr nach Erstdiagnose (28/44) und 96 % aller beobachteten Anämiepatienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt (18/19). Insgesamt hat sich in der Oberpfalzkohorte also eine steigende Prävalenz der Eisenmangelanämie unter den Anämiepatienten abgezeichnet. Möglicherweise ist dies bedingt durch eine erfolgreiche Behandlung der Grunderkrankung mit nachfolgender Verringerung der Anämieprävalenz durch Verminderung der Entzündungsanämie, wodurch die Eisenmangelanämieprävalenz unter den beobachteten Patienten im Vergleich zunehmend scheint. Auffallend groß war außerdem die Zahl der MC-Patienten mit Eisenmangelanämie im Vergleich zu

den CU-Patienten (Verhältnis 5:1 bei Erstdiagnose; 2,5:1 bei der 1-Jahres-Nachbefragung).

Zusammenfassend konnte somit ermittelt werden, dass von allen 72 Patienten mit Eisenmangelanämie 32 Patienten im Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt mit Eisen substituiert wurden (44 % aller Eisenmangelanämiepatienten), davon 27 mit einem oralen Eisenpräparat (37 % aller Eisenmangelanämiepatienten), fünf Patienten mit Eisen i. v. (7 % aller Eisenmangelanämiepatienten). Insgesamt 33 Patienten mit Eisenmangelanämie erhielten zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine Eisensubstitution und von sieben Patienten konnte diesbezüglich keine Angabe gemacht werden. Jene Daten zur vorgenommenen Eisensubstitution bei den gesicherten Eisenmangelanämiepatienten entstammen ausschließlich den stationären und ambulanten Akten des Uniklinikums und der Hedwigsklinik in Regensburg. Von den zuweisenden Hausärzten waren keine verwertbaren Daten bezüglich Eisenstatus und Eisensubstitution eruierbar.

Der Erfolg der Eisentherapie konnte effektiv von 78 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten aufgezeichnet werden (31 % mit erfolgreicher oraler oder intravenöser Eisentherapie, 47 % ohne Hb-Anstieg).

Die Mehrheit der Eisenmangelanämiepatienten nahm die Eisentabletten für einen Zeitraum von 1 - 3 Monaten ein (43 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten). Zum Abbruch der Einnahme führte oft eine mangelnde Verträglichkeit (25 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten gaben eine schlechte Verträglichkeit an). Als Nebenwirkungen traten vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Obstipation, Übelkeit, abdominelle Schmerzen und Diarrhoe auf (insgesamt 23 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten mit gastrointestinalen Beschwerden).

Abgeschlagenheit und chronische Müdigkeit waren bei 80 % aller Eisenmangelanämiepatienten der Oberpfalzstudie die Hauptsymptome der Anämie. Positiverweise führte die Eiseneinnahme bei der Hälfte aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten zu einer Reduzierung der Anämiesymptome und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

Wie bereits ausgeführt lag die Prävalenz der Anämie bei Erstdiagnose in der Oberpfalzstudie bei 24 %. Anämie definierende Hb-Werte waren dabei für Männer ein Hb-Wert $\leq 13,3$ g/dl, für Frauen $\leq 11,7$ g/dl. Kulnigg et al. [7] gaben in ihrer systematischen Analyse von 2006 eine allgemeine Anämieprävalenz von 6,2 % bis

73,7 % an mit einem größeren Anämievorkommen in älteren Studien und bei hospitalisierten Patienten. Die deutliche Diskrepanz bei diesen Prävalenzangaben führten die Autoren auf die unterschiedlichen Kriterien bezüglich der Anämie und auf die Patientenpopulation (ambulante oder stationäre Patienten) zurück. Als Ergebnis der Analyse, in der insgesamt 19 Artikel zur Prävalenz der Anämie bei CED ausgewertet wurden, konnte in den letzten Jahrzehnten eine allgemeine Inzidenzabnahme der Anämie bei CED verzeichnet werden, möglicherweise aufgrund einer besseren Behandlung der Grundkrankheit oder einer häufiger zum Einsatz kommenden Eisensubstitutionstherapie. Da die meisten Studien an tertiären Zentren durchgeführt wurden, vermuten die Autoren insgesamt eine Überschätzung der Prävalenz der Anämie bei CED-Patienten und betonen die Notwendigkeit von populationsbasierten Studien, die für die allgemeine Bevölkerung repräsentativer zu sein scheinen. Dieses Kriterium erfüllt die vorliegende populationsbasierte Oberpfalzstudie.

In der systematischen Analyse von Kulnigg et al. [7] waren unter anderem zwei Studien aus Deutschland vertreten. Ebinger et al. [83] vom Universitätskrankenhaus Ulm gaben mit 6 % die niedrigste Anämieprävalenz für MC-Patienten (390 Patienten, ambulant) an, ohne dabei den Hb-Wert genauer zu definieren. Schreiber et al. [25] fanden 1996 an der Universitätsklinik Hamburg eine Anämieprävalenz von 26 % für MC- und 37 % für CU-Patienten, wobei es sich ausschließlich um ambulante, überwiesene Patienten (334 MC, 342 CU) handelte. Der Anämie definierende Hb-Wert lag dabei insgesamt mit < 10 g/dl eher niedrig. Schreiber et al. [25] konstatierten somit eine um 31 % höhere Anämieprävalenz für CU-Patienten als in der Oberpfalzstudie.

In Spanien veröffentlichten de la Morena Lopez et al. [84] im Jahr 2009 eine Anämieprävalenz von 30 % bei 253 CED-Patienten mit einer insgesamt höheren Prävalenz bei MC-Patienten und lagen mit diesem Ergebnis relativ nah an dem der Oberpfalzstudie (Anämieprävalenz 24 %), wobei die Daten aus Spanien retrospektiv erhoben wurden. Die höchsten Anämieprävalenzen bei CED-Patienten wurden in älteren Studien in den USA und England gefunden, Werlin et al. [85] notierten 1977 eine Anämieprävalenz von 74 % bei 19 Patienten mit schwerer Kolitis, dabei waren alle Patienten hospitalisiert, und Dyer et al. [86] gaben 1972 ein Anämieprävalenz von 64 % für 63 Patienten mit aktivem MC an, wobei ebenfalls alle Patienten hospitalisiert waren.

Die Prävalenz der Eisenmangelanämie bei Erstdiagnose lag in der Oberpfalzstudie bei insgesamt 38 % (alle Patienten mit Anämie). Ähnlich wie auch bei der Anämieprävalenz waren die MC-Patienten sehr viel häufiger von einer Eisenmangelanämie betroffen als die CU-Patienten. Die Kriterien für eine Eisenmangelanämie in der Oberpfalzstudie waren ein Ferritinwert $< 100 \mu\text{g/l}$. Da von einem Großteil der Patienten keine Ferritinwerte bestimmt wurden, mussten die Kriterien erweitert und auch solche Patienten mit einem MCV-Wert $< 80 \text{ fl}$ und gleichzeitig CRP $< 5 \text{ mg/l}$ als Eisenmangelanämiepatienten eingeschlossen werden. Wichtig war dabei die Abgrenzung der Eisenmangelanämie von einer chronischen Entzündungsanämie, weshalb nur Patienten mit einem CRP-Wert $< 5 \text{ mg/l}$ als Eisenmangelanämiepatienten definiert wurden. Laut Kulnigg et al. [7] variiert die Prävalenz der Eisenmangelanämie bei CED-Patienten zwischen 36 % und 90 % in Abhängigkeit von der untersuchten Kohorte und weit mehr noch von der Definition der Eisenmangelanämie. In einer groß angelegten Kohortenstudie mit 873 inkludierten CED-Patienten im Westen von Ungarn fanden Lakatos et al. [87] im Jahr 2003 eine Eisenmangelanämieprävalenz von 36 % für MC-Patienten und 26 % für CU-Patienten, wobei die Kriterien der Eisenmangelanämie nicht näher definiert wurden. Revel-Vilke et al. [88] ermittelten im Jahr 2000 in Israel bei 63 CED-Patienten eine Anämieprävalenz von insgesamt 41 % (26/63), wobei davon 42 % der Patienten eine Eisenmangelanämie und 58 % eine chronische Entzündungsanämie aufwiesen. Die Diagnosekriterien sind jeweils Abbildung 23 zu entnehmen. In einer retrospektiven spanischen Studie von de la Morena Lopez et al. [84] im Jahr 2009 wird eine Eisenmangelanämieprävalenz von 67 % bei CED-Patienten (alle mit Anämie) angegeben. Die höchsten Werte ermittelte Gasche et al. [89] 1994 in Österreich mit einer Prävalenz der Eisenmangelanämie von 90 %. Eingeschlossen waren 49 MC-Patienten und das Einschlusskriterium war eine TfS (Transferrinsättigung) $< 20 \%$.

Studie	Land	n	Phänotyp	Hospitalisierung	Definition der Anämie	Prävalenz der Anämie (%)	Publikation
Ergebnisse der vorliegenden Arbeit	Deutschland (Regensburg)	279	CED	Ja/Nein	m: Hb ≤ 13,3 g/dl w: Hb ≤ 11,7 g/dl	24	/
De la Morena Lopez et al.	Spanien	253	CED	nd	nd	30	2009
Ebinger et al.	Deutschland (Ulm)	390	MC	Nein	nd	6	2004
Schreiber et al.	Deutschland (Hamburg)	334	MC	Nein	Hb < 10 g/dl	26	1996
Werlin et al.	USA	19	Schwere Kolitis	Ja	Hkt < 30 %	74	1977
Dyer et al.	England	63	Aktiver MC	Ja	m: Hb < 13,5 g/dl w: Hb < 11,5 g/dl	64	1972
Studie	Land	n	Phänotyp	Hospitalisierung	Definition der Eisenmangelanämie	Prävalenz der Eisenmangelanämie (%)	Publikation
Ergebnisse der vorliegenden Arbeit	Deutschland (Regensburg)	279	CED	Ja/Nein	Ferritin < 100 µg/l oder MCV < 80 fl + CRP < 5 mg/l	38*	/
De la Morena Lopez et al.	Spanien	253	CED	nd	nd	67	2009
Lakatos et al.	Ungarn	254	MC	nd	nd	36*	2003
Revel-Vilke et al.	Israel	26*	CED	nd	MCV < 66 fl + Ferritin < 6(W)/23(M) µg/l	42*	2000
Gasche et al.	Österreich	49	MC	nd	Ferritin < 60 µg/l TfS < 20 %	76 90	1994

Abb. 23: Prävalenz der Anämie bei CED; Hb, Hämoglobin; Hkt, Hämatokrit; CED, chronisch entzündliche Darmerkrankungen; MC, Morbus Crohn; nd, nicht definiert; m, männlich; w, weiblich; MCV, mittleres korpuskuläres Volumen; CRP, C-reaktives Protein; TfS, Transferrinsättigung; *alle mit Anämie; /, keine Publikation; modifiziert nach Kulnigg et al. [7]

Bei welcher Entität (MC oder CU) die Eisenmangelanämie eine höhere Prävalenz hat, lässt sich in der aktuellen Literatur nicht eindeutig finden. Die Angaben zur Prävalenz finden sich hauptsächlich in Bezug auf beide Entitäten zusammen oder speziell auf den MC. Mögliche Erklärungen für die mit 6 % recht niedrige Eisenmangelanämieprävalenz der CU-Patienten in der Oberpfalzstudie sind einerseits das Patientenkollektiv (nur 26 CU-Patienten versus 60 MC-Patienten) und andererseits die Art der Studie (populationsbasiert). Denn die untersuchten Patienten waren sowohl hospitalisierte, schwer kranke Patienten mit starker intestinaler, häufig zur Eisenmangelanämie führender Blutung als auch viele vom Hausarzt ambulant behandelte Patienten mit mildereren Krankheitsverläufen und folglich weniger starker intestinaler Blutung. Zudem wurden die Prävalenzen (Anämieprävalenz und Eisenmangelanämieprävalenz) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der CED ermittelt, also in einem Initialstadium, in dem die Krankheitsaktivität und die intestinale Entzündung und/oder Blutung unter Umständen noch geringer sein können.

Die CED-Patienten der Oberpfalzstudie wurden in 37 % mit oralen und in 7 % mit intravenösen Eisensubstitutionspräparaten behandelt. Bei den oralen Präparaten handelte es sich ausschließlich um Eisensalze (Eisenfumarate und -sulfate) und bei den intravenösen Präparaten wurde ausschließlich das Präparat Ferrlecit® (Eisenglukonat) injiziert. Die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Mittel zur Eisensubstitution und die verschiedenen Formen der Applikation (oral oder i. v.) waren in der Vergangenheit das Thema vieler klinischer Studien. In der systematischen Analyse von Kulnigg et al. [7], die insgesamt 13 Studien zum Thema orale versus intravenöse Eisensubstitution untersuchte, legten sich die Autoren nicht definitiv auf die beste Form der Eisenapplikation fest. In Bezug auf die orale Eisensubstitution scheinen sich die Autoren jedoch über folgende Aspekte einig zu sein: Zum einen führt die eiseninduzierte Bildung von Sauerstoffradikalen im Bereich des entzündeten Gewebes zu einer Verstärkung der intestinalen Entzündung und möglicherweise auch zu einem erhöhten Risiko der Malignomentstehung im Bereich des Kolon. Da diese Hypothese nur schwer am menschlichen Modell zu testen ist, wurde sie an vielen Tiermodellen (Ratten) getestet. Kulnigg et al. fanden insgesamt elf Publikationen im Zeitraum von 2000 bis 2006, die den Effekt von Eisen auf die Krankheitsaktivität, oxidativen Stress, das Ausmaß der Schleimhautentzündung und auf die Entstehung eines kolorektalen Tumors an Mausmodellen testeten. Bei den Ratten wurde hierzu eine Kolitis induziert (zum Beispiel DSS-colitis, dextran sulphate

sodium-induced colitis in rats oder TNBS-colitis, trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats) und anschließend eine Eisenapplikation durchgeführt (oral oder intraperitoneal). Daraufhin wurde der Effekt des applizierten Eisens in Bezug auf die oben beschriebenen Kriterien untersucht. Trotz des unterschiedlichen Versuchsaufbaus, der Eisendosierung und der Interpretation scheinen diese Tierversuche eindeutig die Hypothese der eiseninduzierten Bildung von Sauerstoffradikalen zu unterstützen [90 - 92].

Weiterhin fanden Kulnigg et al. [7] in acht Studien [3, 22, 23, 25, 93 - 96], die oral verabreichtes Eisen bei CED-Patienten testeten, dass eine Intoleranz gegenüber Eisen in bis zu 21 % der Fälle zum Abbruch der Therapie führte. In der Oberpfalzkohorte wurde die Verträglichkeit von oralem Eisen bei 70 % aller behandelten Eisenmangelanämiepatienten mit gut beurteilt, jedoch gaben die restlichen 30 % der Eisenmangelanämiepatienten eine mittelmäßige bis schlechte Verträglichkeit an. Die Hauptbeschwerden der CED-Patienten in der Oberpfalz waren gastrointestinaler Art, vor allem Obstipation. Jene Nebenwirkungen führten bei vielen Patienten nach nur wenigen Monaten zum Abbruch der Therapie. Die Mehrheit der Patienten der Oberpfalz (43 %) substituierte Eisen über einen Zeitraum von maximal drei Monaten. 27 % der Patienten brachen die Therapie sogar nach weniger als vier Wochen ab. Ob die Verträglichkeit von Eisen speziell bei CED-Patienten schlechter ist als bei gesunden Menschen, konnte anhand von Fall-Kontroll-Studien bislang nicht eindeutig belegt werden. De Silva et al. [95] fanden bei Patienten ohne CED eine ähnliche Intoleranz gegenüber Eisen wie bei CED-Patienten, wohingegen Erichsen et al. [22] einen deutlichen Unterschied in der Häufigkeit und dem Spektrum der Nebenwirkungen bei Patienten ohne CED und CED-Patienten fanden.

Bei der oralen Eisentherapie können sowohl zweiwertige (Fe(II)) als auch dreiwertige (Fe(III)) Eisenverbindungen verwendet werden. Häufiger werden jedoch Fe(II)-Präparate benutzt, meist Eisenfumarate oder Eisensulfate, da man von einer besseren Resorption im Magen-Darm-Trakt ausgeht. Fe(III)-Präparate sollen von den Patienten hingegen besser vertragen werden. Bei zwei Studien [94, 96], in denen die Patienten Fe(III)-Präparate einnahmen, traten tatsächlich trotz guter Wirksamkeit weniger Nebenwirkungen auf. Die Eisenpräparate, welche die CED-Patienten in der Oberpfalzstudie einnahmen, waren alle Fe(II)-Präparate (Ferro Sanol[®], Plastufer[®], Lösferron[®], Ferro Folsan[®]). Eine norwegische Studie von Erichsen et al. [3] testete die Tolerabilität zweiwertiger Eisenfumarate und führte dazu ein Cross-over-Design

durch, in welchem der einen CED-Patientengruppe ein zweiwertiges Eisenpräparat (Neofer®) oral verabreicht wurde und der anderen Gruppe das Eisen (Venofer®) intravenös appliziert wurde. Der CDAI (Crohn's Disease Activity Index) nahm in der oralen Gruppe zu (aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der abdominalen Schmerzen), blieb jedoch in der intravenösen Gruppe unverändert.

Die Idee der intravenösen Eisentherapie zur Behandlung der CED-assoziierten Anämie ist in den 70er Jahren entstanden und wird seither empfohlen, wobei jedoch klinische Studien zur intravenösen Eisentherapie erst in den frühen 90er Jahren durchgeführt wurden [21]. Der Großteil der von Kulnigg et al. [7] analysierten Studien untersuchte Eisensaccharose als intravenöse Eisensubstitution [3, 21, 23, 30, 89, 97, 98], nur wenige Studien beschäftigten sich mit der Analyse von Eisendextranen [17, 99], nicht zuletzt wegen deren potentiellen Gefahr, einen anaphylaktischen Schock zu induzieren. In einer der ersten prospektiven Studien testeten Gasche et al. [21] im Jahr 1997 intravenöse Eisensaccharose als Ergänzung zu einer EPO- (Erythropoetin)-Therapie. In dem Studiendesign bekamen alle MC-Patienten Eisensaccharose i. v. über einen Zeitraum von 16 Wochen. In der verblindeten Phase der Studie bekamen die Patienten zusätzlich EPO oder Placebo. Aus der Studie resultierte, dass die meisten MC-Patienten mit assoziierter Anämie (insgesamt 75 %) auf die intravenöse Eisengabe alleine (also ohne zusätzliche EPO-Gabe) ansprachen und sich der Hämoglobinwert um mindestens 2 g/dl erhöhte. EPO führte darüber hinaus zu einer insgesamt höheren Ansprechrate (95 % der MC-Patienten) und einem höheren mittleren Anstieg des Hb-Werts. Vier Jahre später fanden Gasche et al. [30] in einer Multicenterstudie mit 103 inkludierten CED-Patienten eine Ansprechrate von 65 % auf Eisensaccharose, wobei die Patienten dabei über einen Zeitraum von vier Wochen mit einer totalen Eisendosis von 1,2 g behandelt wurden. In allen von Kulnigg et al. [7] analysierten Studien war Eisensaccharose in Abhängigkeit der zu Grunde liegenden Kriterien in 50 - 91 % wirksam.

Im Jahr 2005 verglichen sowohl Erichsen et al. [3] als auch Schroeder et al. [23] in ihren Studien die orale versus intravenöse Eisensubstitution bezüglich ihrer Wirksamkeit und ihrer Verträglichkeit. Schroeder et al. [23] fanden dabei einen vergleichbaren Hämoglobinanstieg bei der oralen (mittlerer Hb-Anstieg 2,1 g/dl) sowie bei der intravenösen Eisenapplikation (mittlerer Hb-Anstieg 2,5 g/dl). Ein erfolgreiches Ansprechen auf die Substitutionstherapie war hierbei definiert als ein Hämoglobinanstieg von ≥ 2 g/dl. Insgesamt 55 % der Patienten mit einer

intravenösen und 53 % mit einer oralen Eisentherapie sprachen auf die Substitution an. Unterschiede zeigten sich jedoch in Bezug auf den Anstieg der Serum-Ferritinkonzentration. Diese stieg lediglich bei der intravenösen Eisenapplikation an, bei der oralen Substitution hingegen nicht. Weiterhin mussten rund 21 % der Patienten in der oralen Gruppe die Therapie wegen gastrointestinaler Beschwerden abbrechen, wohingegen nur 5 % der intravenösen Gruppe auf Grund von Nebenwirkungen der Eisensaccharose aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Obwohl die Autoren von einer ähnlich guten, kurzzeitigen Wirksamkeit und allgemeinen Verträglichkeit von oralem und intravenösem Eisen ausgehen, scheint jedoch die gastrointestinale Verträglichkeit von Eisensaccharose im Vergleich zu Eisenfumaraten günstiger zu sein. Bezüglich des Beweises einer besseren kurz- und langzeitigen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eisensacchariden gegenüber oralen Eisenpräparaten seien jedoch größere Multicenterstudien nötig, so Schroeder et al. [23]. In Bezug auf die Verträglichkeit beider Applikationsformen konstatierten zusätzlich Erichsen et al. [3] eine erhöhte klinische Krankheitsaktivität durch orale Eisenfumarate, nicht jedoch durch intravenöse Eisensaccharose. Die intravenöse Eisensaccharose führte hingegen zu einer Erhöhung des intravaskulären oxidativen Stresses.

Abbildung 24 gibt einen Überblick über die derzeitig erhältlichen intravenösen Eisenverbindungen, deren chemische Eigenschaften, Dosierung und Sicherheitsprofil.

	Hoch-molekulares Eisendextran	Nieder-molekulares Eisendextran	Eisen-glukonat	Eisen-saccharose	Ferric Carboxy-Maltose ¹
Handelsnamen (USA, Europa)	Dexferrum	Infed, Cosmofer	Ferrlecit	Venofer	Injectafer, Ferinject
Hersteller	Luitpold Pharmaceuticals	Pharmacosmos	Sanofi-Aventis	Vifor Int.	Vifor Int.
Chem. Eigenschaften²					
Molekulares Gewicht [kD]	265	165	< 50	30 - 100	> 100
Akute Toxizität	Niedrig	Niedrig	Hoch	Mittel	Niedrig
Dosierung					
Testdosis empfohlen	Ja	Ja	Nein	Ja*/Nein	Nein
Max. Dosis	1000 mg	1000 mg	62.5 -125 mg	200 – 500 mg	1000 mg
Sicherheitsprofil³					
Risiko einer dextran-induzierten Anaphylaxie	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Relatives Risiko einer ernsthaften NW	Hoch	Mittel	Niedrig	am Niedrigsten	n. v.

Abb. 24: Intravenöse Eisenverbindungen; n. v., nicht verfügbar; NW, Nebenwirkung; * nur in Europa; ¹ nach Kulnigg [24] et al., 2007, Seid [100] et al., 2006; ² nach Crichton [101] et al., 2005; ³ nach Auerbach [28] et al., 2007, Chertow [102] et al., 2006; modifiziert nach Gasche et al. [9]

In Abbildung 24 ist auch das in der Oberpfalzstudie ausschließlich verwendete Eisenglukonat Ferrlecit[®] bezüglich seines Sicherheitsprofils dargestellt. Demnach wird das relative Risiko einer ernsthaften Nebenwirkung als niedrig eingestuft. Tatsächlich sind die bekannten Nebenwirkungen bei einer intravenösen Injektion von Ferrlecit[®] und anderen intravenösen Eisenpräparaten jedoch ein häufiger Grund für die eher zurückhaltende Verabreichung seitens niedergelassener Internisten und Hausärzte. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden laut dem deutschen Fachinformationsverzeichnis folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt: Selten ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$) kommen Blutdruckabfälle bis hin zum Kreislaufversagen, Schwellung der Bronchialschleimhaut mit Atembeschwerden, exanthemische Hautveränderungen, anaphylaktische Reaktionen mit Ödemen an verschiedenen Körperstellen, auch im Bereich des Gesichts-, Mund- und Rachenraumes (zum Beispiel Glottisödem) vor. Im Folgenden werden die Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der intravenösen Anwendung zusätzlich auftraten. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen konnte anhand der vorliegenden Daten nicht berechnet werden: Herzklopfen, Parästhesien, Schwindel, Geschmacksstörungen, Nausea, Bauchschmerzen, Schmerzen im Brust- und Rückenraum, Muskel- und Gelenkschmerzen, insbesondere bei bestehendem Rheumatismus, Blutdruckanstieg und Gesichtsrötung. Bei dialysepflichtigen Kindern wurden folgende Ereignisse

beobachtet: Sehr häufig ($\geq 10\%$) Herzklopfen, Blutdruckanstieg, Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und häufig ($\geq 1\% - < 10\%$) Infektionen, Pharyngitis, Sinusitis, Thrombose, Fieber, Gesichtssödeme. Zusätzlich können selten Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten. Aufgrund dieses breiten Nebenwirkungsprofils sehen niedergelassene Ärzte oft von einer intravenösen Darreichungsform von Eisen ab, da ihnen das Risiko eines unvorhersehbaren Zwischenfalls zu groß ist und im eintretenden Fall ein Notarzt hinzugezogen werden müsste. Die intravenöse Verabreichung von eisenhaltigen Verbindungen ist somit hauptsächlich auf Krankenhäuser konzentriert. In der Oberpfalzstudie wurden laut Telefoninterview nur 18 % aller Eisenmangelanämiepatienten mit einer intravenösen Eisentherapie behandelt, eine Zahl, die sich durch das oben beschriebene Nebenwirkungsprofil von Ferrlecit[®] sowie anderen intravenösen Eisenverbindungen und die beachtliche Anzahl an hausärztlich betreuten CED-Patienten (21 % aller Patienten) möglicherweise erklären lässt.

Seit November 2007 ist Ferinject[®], ein neues, viel versprechendes intravenöses Eisenpräparat, auf dem deutschen Markt. Produziert wird Ferinject[®] mit dem Wirkstoff Ferric Carboxymaltose (FeCarb) von der Firma Vifor (International) in der Schweiz (siehe Abb. 24). Die Markteinführung in weitere europäische Länder erfolgt derzeit sukzessive, da das neue Präparat in zahlreichen Studien eine bessere Wirksamkeit bei einem guten Sicherheitsprofil gezeigt hat. Ferric Carboxymaltose, die aktive Substanz von Ferinject[®], ist äußerst stabil und setzt Eisen langsam und kontrolliert frei. Dadurch wird das Eisen vollständig in die physiologischen Transportwege integriert und kann Speicherorganen und Knochenmark zielgerichtet zur Blutbildung zugeführt werden. Außerdem kann das Eisen praktisch vollständig verwertet werden. Im Vergleich zu anderen Produkten hat das Medikament den Vorteil, dass den Patienten Eisen in höheren Dosen und in kürzerer Zeit zugeführt werden kann. So kann Ferinject[®] in einer Einmalgabe von 1000 mg Eisen als 15-minütige Kurzinfusion verabreicht werden. Andere Präparate müssen entweder wesentlich niedriger dosiert werden oder höhere Dosen sind aufgrund potenzieller Risiken nur während mehrstündiger Infusionen möglich. Für die Patienten bedeutet dies mehrere Arztbesuche oder gar die Einweisung in eine Tagesklinik. Aufgrund der kurzen Infusionszeit von Ferinject[®] könnte die Eisentherapie möglicherweise besser in die Behandlungsroutine integriert werden. Zusätzlich könnten viele Patienten die für die Therapie erforderliche Menge an Eisen während eines ambulanten

Arztbesuchs erhalten, anstatt mehrere Termine wahrnehmen zu müssen, und die Konsultationszeit würde dadurch wesentlich verkürzt. Kulnigg et al. [24] verglichen im Jahr 2008 FeCarb mit einem oral verabreichten Eisensulfat bezüglich der Gleichwertigkeit und des Sicherheitsprofils bei CED-Patienten mit Eisenmangelanämie. FeCarb war dabei wirksam und sicher in der Anwendung bei CED-assoziiertes Anämie. Es war gleichwertig zu Eisensulfat bezüglich der Änderung des Hb-Werts innerhalb von zwölf Wochen und bewirkte einen schnellen Hb-Anstieg sowie eine suffiziente Auffüllung der Eisenspeicher. Lyseng-Williamson et al. [103] analysierten in ihrem Review, dass in zahlreichen sechs- bis zwölfwöchigen randomisierten, open-label kontrollierten Multicenterstudien, intravenös verabreichtes FeCarb wirksam in der Behandlung der Eisenmangelanämie war, wobei sich die Wirksamkeit in verschiedenen Patientenpopulationen, wie beispielsweise Gruppen mit CED, mit Eisenmangelanämie (nach starker uteriner Blutung oder postpartum) oder mit chronischen Nierenerkrankungen (während oder ohne Hämodialyse), bestätigte. In Lyseng-Williamsons Review gehen die Autoren sogar von einem schnelleren Anstieg der Hämoglobinlevel mit FeCarb als mit oralem Eisensulfat aus. Im Vergleich orale versus intravenöse Eisensubstitution bei CED-assoziiertes Eisenmangelanämie halten Kulnigg et al. [7] in ihrer Analyse fest, dass orale Eisenpräparate zwar preisgünstig und zeitweise wirksam sind, aber gewöhnlich mit gastrointestinalen Nebenwirkungen (abdominelle Schmerzen und gehäuft auftretende Diarrhoe) einhergehen, Begebenheiten, welche die Anwendung und die Compliance der Patienten limitieren. Anhand zahlreicher Tiermodelle konnte gezeigt werden, dass die Sicherheit von oralen Eisenfumaraten aufgrund der Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen bei CED-Patienten fraglich ist [104]. Wie oben bereits beschrieben, scheinen Fe(II)-Verbindungen ein karzinogenes Potential zu haben, dabei bleibt hinsichtlich der CED-Patienten anzumerken, dass insbesondere CU-Patienten per se schon ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Tumors besitzen [105]. Da Fe(II)-Fumarate weiterhin an CU-Patienten verschrieben werden, wären Sicherheitsstudien auch nach der Vermarktung der Präparate gerechtfertigt. Aufgrund dieser Überlegungen revidieren Kulnigg et al. [7] teilweise ihre früheren Empfehlungen für den Gebrauch von oralen Eisensalzen bei Patienten mit moderater Eisenmangelanämie und CED [8]. Solange die Sicherheit von Eisenfumaraten fraglich ist, sollten CED-Patienten stattdessen Eisensaccharose i. v. erhalten, da dies derzeit die einzige Eisenverbindung mit verfügbaren und

suffizienten Sicherheitsdaten ist. Diese Empfehlung basiert hauptsächlich auf dem Dogma „safety first“. Da intravenöse Eisensaccharose kostenintensiver ist (auch wenn hier länderspezifische Unterschiede bestehen), müssen zukünftige Studien sich der langfristigen Kosten-Nutzen-Frage annehmen. Abgesehen von CED (und chronischem Nierenversagen) bleibt die orale Darreichungsform im klinischen Alltag jedoch weiterhin der Grundstein der Eisensubstitutionstherapie. Sowohl klinische Studien mit CED-Patienten als auch die Daten von Tiermodellen legen jedoch den Gebrauch der parenteralen Eisensubstitution nahe. Die gesamten Daten aller MC-Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien intravenöse Eisensaccharose erhielten, zusammen mit den immensen Ergebnissen von Patienten ohne CED (über eine Millionen Eisenapplikationen) etablierten Eisensaccharose als eine sichere Alternative zu Eisendextranen. Im Gegensatz zur Eisensaccharose, bei der keine allergischen Reaktionen verzeichnet werden konnten, traten solche beim Gebrauch von Eisendextranen in 9 % der Fälle auf [99]. Der einzige echte Nachteil von Eisensaccharose ist die Notwendigkeit wiederholter Infusionen, da die einzelne Dosis 500 mg nicht übersteigen sollte [97].

Schließlich bleibt festzuhalten, dass für die Behandlung der Anämie die Behandlung der zugrunde liegenden Krankheit der zielführende Schlüssel ist. Dies gilt auch für Medikamente (wie Purinanaloga), welche negative Effekte auf die Erythropoese haben können. Da eine wirksame Therapie möglicherweise eine Heilung der intestinalen Schleimhaut bewirkt [106, 107], ist mit zunehmendem Verständnis der Pathophysiologie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und den daraus resultierenden neuen Therapieoptionen mit einer tendenziell abnehmenden Anämieprävalenz zu rechnen [108]. Unwahrscheinlich ist jedoch, dass die Anämie bei CED in naher Zukunft gänzlich an Bedeutung verliert.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Obwohl die allgemeine Datenlage für die Prävalenz der Anämie, aber auch für die der Eisenmangelanämie bei CED-Patienten gut ist, sind populationsbasierte Daten zu diesem Thema immer noch rar. Kulnigg et al. [7] wiesen schon 2006 auf die Notwendigkeit populationsbasierter Studien hin, um die Prävalenz der Anämie exakter bestimmen zu können. Da die letzten Prävalenzdaten für die Anämie bei CED-Patienten in Deutschland sechs Jahre alt sind und populationsbasierte Studien zur Prävalenz der Eisenmangelanämie bei CED-Patienten in Deutschland bislang nicht veröffentlicht sind, war das Ziel dieser Arbeit, aktuelle Prävalenzdaten in einer prospektiven populationsbasierten Kohorte zu ermitteln.

Methoden: Alle CED-Patienten aus der Region Oberpfalz, bei denen vom 1. Januar 2004 bis einschließlich 21. Januar 2009 eine Anämie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder spätestens ein Jahr danach diagnostiziert wurde, wurden in diese Studie aufgenommen. Von den Patienten wurden demographische Daten wie Alter und Geschlecht sowie klinische Daten, wie kleines Blutbild und Eisenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, ein Jahr später und zum letzten Beobachtungszeitpunkt erhoben. In einem Telefoninterview wurden zusätzlich Daten bezüglich einer abgeschlossenen Eisensubstitutionstherapie sowie Dauer und Verträglichkeit der Therapie erfragt.

Ergebnisse: Von 279 CED-Patienten mit verfügbarem Hb-Wert bei Erstdiagnose konnte bei 90 Patienten (60 MC, 26 CU, 4 CI) eine Anämie gesichert werden. Davon hatten 68 Patienten eine Anämie bei Erstdiagnose, die restlichen 22 Patienten entwickelten eine Anämie erst ein Jahr später. Die Prävalenz der Anämie bei Erstdiagnose war 24 % (68/279), ein Jahr später 16 % (44/279) und zum letzten Beobachtungszeitpunkt 7 % (19/279). Die Prävalenz der Eisenmangelanämie war 9 % (26/279) bei Erstdiagnose, 10 % (28/279) ein Jahr später und 6 % (18/279) zuletzt. Festzuhalten ist, dass nur bei 46 % der Patienten mit gesicherter Anämie bei Erstdiagnose ein Eisenstatus erhoben wurde. Von allen identifizierten Patienten mit Eisenmangelanämie wurden 44 % mit Eisen behandelt, davon 37 % mit einem oralen und 7 % mit einem intravenösen Präparat. 43 % aller Eisenmangelanämiepatienten setzten die orale Therapie maximal drei Monate fort. 27 % brachen die Therapie nach vier Wochen ab. 70 % aller Eisenmangelanämiepatienten gaben eine gute

Verträglichkeit für das orale Eisenpräparat an, 30 % eine mittelmäßige bis schlechte Verträglichkeit. In 22 % der Fälle waren die Beschwerden gastrointestinaler Art. Bei der Hälfte der Patienten besserten sich die Anämiesymptome Abgeschlagenheit und chronische Müdigkeit nach Eisenapplikation. Im Verlauf bewirkte bei 31 % der Patienten die Eisentherapie (oral oder i. v.) einen Hb-Anstieg, bei 47 % stieg der Hb-Wert trotz Therapie (oral oder i. v.) nicht an.

Schlussfolgerung: Die Prävalenzrate für die Anämie bei CED scheint seit den 70er Jahren tendenziell rückläufig zu sein, verglichen mit den aktuell veröffentlichten Daten. Für die Eisenmangelanämie trifft diese Entwicklung seit den 90er Jahren überwiegend ebenfalls zu. Festzuhalten bleibt dennoch, dass die Erfassung des Eisenstatus heutzutage nicht konsequent verfolgt wird und dies letztendlich in einer insuffizienten Eisenversorgung der Patienten resultiert. Ebenso scheinen intravenös verabreichte Eisenpräparate trotz ihres guten Sicherheitsprofils sehr zurückhaltend appliziert zu werden. Orale Eisenpräparate sind derzeit trotz ihres problematischen Sicherheitsprofils, ihrer Verträglichkeit und der fraglichen Compliance der Patienten weiterhin die erste Wahl bei CED-assoziiertes Anämie.

6. Literaturverzeichnis

1. Schartl M, Gessler M, von Eckardstein A: Biochemie und Molekularbiologie des Menschen. 1. Auflage 2009: Seite 758-771.
2. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ: Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:429-438.
3. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, Berge RK, Hausken T: Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1058-1065.
4. Vernier G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez JL, Colombel JF: [Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases]. *Rev Prat* 2005;55:949-961.
5. Lomer MC, Kodjabashia K, Hutchinson C, Greenfield SM, Thompson RP, Powell JJ: Intake of dietary iron is low in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 2004;91:141-148.
6. Hodges P, Gee M, Grace M, Thomson AB: Vitamin and iron intake in patients with Crohn's disease. *J Am Diet Assoc* 1984;84:52-58.
7. Kulnigg S, Gasche C: Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1507-1523.
8. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G: Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190-1197.
9. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G: Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1545-1553.
10. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Perez-Calle JL, Rodriguez M, Algaba A, Mancenido N, de la Morena F, Carneros JA, McNicholl AG, Gonzalez-Lama Y, Mate J: Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1485-1491.
11. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Vergara M, Malagelada J: Impact of inflammatory bowel disease on health-related quality of life. *Dig Dis* 1999;17:208-218.
12. WHO, UNICEF, UNU: Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization; 1998.
13. Wilson A, Reyes E, Ofman J: Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116 Suppl 7A:44S-49S.
14. Beguin Y: Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003;329:9-22.
15. Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-1023.
16. Hansen TM, Hansen NE, Birgens HS, Holund B, Lorenzen I: Serum ferritin and the assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983;12:353-359.
17. Bartels U, Pedersen NS, Jarnum S: Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:649-656.

18. Decaux G, Prospert F, Horsmans Y, Desager JP: Relationship between red cell mean corpuscular volume and 6-thioguanine nucleotides in patients treated with azathioprine. *J Lab Clin Med* 2000;135:256-262.
19. Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, Moretti D, Cobb N, Howell JB, Infantolino A, Dimarino AJ, Cohen S: Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:47-52.
20. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S: Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:123-130.
21. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, Gangl A, Lochs H: Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:782-787.
22. Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svardal A, Berstad A, Berge RK: Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:543-548.
23. Schroder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, Reinshagen M, Schreiber S, Junge U, Schrott M, Stein J: Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2503-2509.
24. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C: A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1182-1192.
25. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasche C, Lochs H, Raedler A: Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:619-623.
26. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, Levy S: Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005;118:1142-1147.
27. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G: Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics* 2001;108:613-616.
28. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J: Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 2007;369:1502-1504.
29. Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, Braun EV, Frascino J, Singer R: Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet* 1982;1:652-655.
30. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, Petritsch W: Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2382-2387.
31. Horina JH, Petritsch W, Schmid CR, Reicht G, Wenzl H, Silly H, Krejs GJ: Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: results in three patients. *Gastroenterology* 1993;104:1828-1831.
32. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, Tillinger W, Waldhoer T, Fueger GF, Lochs H, Gangl A: Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion* 1999;60:262-267.

33. Ott C, Obermeier F, Thielers S, Kemptner D, Bauer A, Scholmerich J, Rogler G, Timmer A: The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:917-923.
34. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M: Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-697.
35. Asakura H, Suzuki K, Kitahara T, Morizane T: Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1794-1801.
36. Scaldaferrri F, Fiocchi C: Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007;8:171-178.
37. Rook GA, Brunet LR: Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005;54:317-320.
38. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J: New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 2006;367:1271-1284.
39. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
40. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G, Cho JH: A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-606.
41. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, Fukase K, Inamura S, Kusumoto S, Hashimoto M, Foster SJ, Moran AP, Fernandez-Luna JL, Nunez G: Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003;278:5509-5512.
42. Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, Waetzig GH, Mellgard B, Koch WA, Rosenstiel P, Albrecht M, Croucher PJ, Seegert D, Nikolaus S, Hampe J, Lengauer T, Pierrou S, Foelsch UR, Mathew CG, Lagerstrom-Fermer M, Schreiber S: Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004;36:476-480.
43. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, Newman B, Van Oene M, Cescon D, Greenberg G, Griffiths AM, St George-Hyslop PH, Siminovitch KA: Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 2004;36:471-475.
44. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barnada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH: A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-1463.
45. Tremelling M, Cummings F, Fisher SA, Mansfield J, Gwilliam R, Keniry A, Nimmo ER, Drummond H, Onnie CM, Prescott NJ, Sanderson J, Bredin F, Berzuini C, Forbes A, Lewis CM, Cardon L, Deloukas P, Jewell D, Mathew CG, Parkes M, Satsangi J: IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;132:1657-1664.

46. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffiths AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhardt AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, et al.: Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007;39:596-604.
47. Prescott NJ, Fisher SA, Franke A, Hampe J, Onnie CM, Soars D, Bagnall R, Mirza MM, Sanderson J, Forbes A, Mansfield JC, Lewis CM, Schreiber S, Mathew CG: A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. *Gastroenterology* 2007;132:1665-1671.
48. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, Roberts RG, Nimmo ER, Cummings FR, Soars D, Drummond H, Lees CW, Khawaja SA, Bagnall R, Burke DA, Todhunter CE, Ahmad T, Onnie CM, McArdle W, Strachan D, Bethel G, Bryan C, Lewis CM, Deloukas P, et al.: Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007;39:830-832.
49. Libioulle C, Louis E, Hansoul S, Sandor C, Farnir F, Franchimont D, Vermeire S, Dewit O, de Vos M, Dixon A, Demarche B, Gut I, Heath S, Foglio M, Liang L, Laukens D, Mni M, Zelenika D, Van Gossum A, Rutgeerts P, Belaiche J, Lathrop M, Georges M: Novel Crohn disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4. *PLoS Genet* 2007;3:e58.
50. Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J, Paolucci M, Butler H, Jewell D, Cardon L, Takazoe M, Tanaka T, Ichimori T, Saito S, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Lathrop M, Nakamura Y: Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:3499-3506.
51. Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, Mitchell B, Connell W, Read R, Merrett M, Ee H, Hetzel D: Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007;132:2313-2319.
52. Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, Darcha C, Jantschkeff P, Allez M, Peeters H, Bommelaer G, Desreumaux P, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A: CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007;117:1566-1574.
53. Rolhion N, Darfeuille-Michaud A: Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1277-1283.
54. Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT: Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev* 2005;206:260-276.
55. Bamias G, Okazawa A, Rivera-Nieves J, Arseneau KO, De La Rue SA, Pizarro TT, Cominelli F: Commensal bacteria exacerbate intestinal inflammation but are not essential for the development of murine ileitis. *J Immunol* 2007;178:1809-1818.
56. Tannock GW: New perceptions of the gut microbiota: implications for future research. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:361-382, vii.
57. Guarner F: The intestinal flora in inflammatory bowel disease: normal or abnormal? *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:414-418.
58. Medzhitov R, Janeway C, Jr.: Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338-344.
59. Abreu MT, Fukata M, Arditi M: TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol* 2005;174:4453-4460.

60. Inohara N, Nunez G: NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003;3:371-382.
61. Snapper S, Podolsky D: Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Last literature review version 17.2: Mai 2009
62. Torres MI, Rios A: Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14:1972-1980.
63. Podolsky DK: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-429.
64. Stallmach A, Strober W, MacDonald TT, Lochs H, Zeitz M: Induction and modulation of gastrointestinal inflammation. *Immunol Today* 1998;19:438-441.
65. Yu Y, Sitaraman S, Gewirtz AT: Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation. *Immunol Res* 2004;29:55-68.
66. Papadakis KA, Targan SR: Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2000;51:289-298.
67. Brown SJ, Mayer L: The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2058-2069.
68. Schreiber S, Heinig T, Thiele HG, Raedler A: Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:1434-1444.
69. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D: IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006;116:1310-1316.
70. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF: A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:993-1002.
71. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Johansson S, Wallander MA: Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:309-315.
72. Martini GA, Brandes JW: Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. *Klin Wochenschr* 1976;54:367-371.
73. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrugger RW: Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:243-249.
74. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H: Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:154-163.
75. Acheson ED, True Love SC: Early weaning in the aetiology of ulcerative colitis. A study of feeding in infancy in cases and controls. *Br Med J* 1961;2:929-933.
76. Duggan AE, Usmani I, Neal KR, Logan RF: Appendicectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1998;43:494-498.
77. Whorwell PJ, Holdstock G, Whorwell GM, Wright R: Bottle feeding, early gastroenteritis, and inflammatory bowel disease. *Br Med J* 1979;1:382.

78. Ekbohm A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM: Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1990;132:1111-1119.
79. Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ: A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:2-15.
80. Yang SK, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ: Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:260-270.
81. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P: Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol* 2001;154:328-335.
82. Herold G: *Innere Medizin*. 2008:S.867-868.
83. Ebinger M, Leidl R, Thomas S, Von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, König HH: Cost of outpatient care in patients with inflammatory bowel disease in a German University Hospital. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:192-199.
84. de la Morena Lopez F, Gisbert JP: [Prevalence and characteristics of anemia in inflammatory bowel disease.]. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:591-599.
85. Werlin SL, Grand RJ: Severe colitis in children and adolescents: diagnosis. Course, and treatment. *Gastroenterology* 1977;73:828-832.
86. Dyer NH, Child JA, Mollin DL, Dawson AM: Anaemia in Crohn's disease. *Q J Med* 1972;41:419-436.
87. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL: Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2300-2307.
88. Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E, Zoldan M, Dinari G, Zahavi I, Yaniv I, Shamir R: Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:585-589.
89. Gasche 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* 1994;39:1930-1934.
90. Carrier JC, Aghdassi E, Jeejeebhoy K, Allard JP: Exacerbation of dextran sulfate sodium-induced colitis by dietary iron supplementation: role of NF-kappaB. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:381-387.
91. Erichsen K, Milde AM, Arslan G, Helgeland L, Gudbrandsen OA, Ulvik RJ, Berge RK, Hausken T, Berstad A: Low-dose oral ferrous fumarate aggravated intestinal inflammation in rats with DSS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:744-748.
92. Uritski R, Barshack I, Bilkis I, Ghebremeskel K, Reifen R: Dietary iron affects inflammatory status in a rat model of colitis. *J Nutr* 2004;134:2251-2255.
93. de Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS: Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1097-1105.
94. 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* 2005;22:831-838.

95. de Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS: Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:316-320.
96. Harvey RS, Reffitt DM, Doig LA, Meenan J, Ellis RD, Thompson RP, Powell JJ: Ferric trimalto corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant of iron. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:845-848.
97. Schroder O, Schrott M, Blumenstein I, Jahnel J, Dignass AU, Stein J: A study for the evaluation of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol* 2004;42:663-667.
98. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG: Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:454-458.
99. Mamula P, Piccoli DA, Peck SN, Markowitz JE, Baldassano RN: Total dose intravenous infusion of iron dextran for iron-deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:286-290.
100. Seid MH, Mangione A, Valaoras TG: Safety profile of iron carboxymaltose, a new high dose intravenous iron in patients with iron deficiency anemia. *Blood* 2006;108:8B.
101. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P: Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. Bremen: UNI-MED 2005.
102. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J: Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:378-382.
103. Lyseng-Williamson KA, Keating GM: Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 2009;69:739-756.
104. Seril DN, Liao J, Yang CS, Yang GY: Systemic iron supplementation replenishes iron stores without enhancing colon carcinogenesis in murine models of ulcerative colitis: comparison with iron-enriched diet. *Dig Dis Sci* 2005;50:696-707.
105. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO: Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-1233.
106. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P: Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-1034.
107. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P: Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50:667-671.
108. Vijverman A, Piront P, Belaiche J, Louis E: Evolution of the prevalence and characteristics of anemia in inflammatory bowel diseases between 1993 and 2003. *Acta Gastroenterol Belg* 2006;69:1-4.

7. Anhang

7.1 Fragebogen zur Organisation der Prävalenz der Eisenmangelanämie

Patientendaten

Datum	
Name des Patienten	
Adresse	
Telefon	
Behandelnder Arzt (Klinik/Hausarzt)	

Laborwerte

kl. BB	ED	1-Jahres-Nachbefragung	letzter Beobachtungszeitpunkt
Leukozyten			
Erythrozyten			
Hämoglobin			
Hämatokrit			
MCV			
MCH			
Thrombozyten			
Retikulozyten			
Eisenstatus			
Ferritin			
Transferrin			
sTfR			
Transferrinsättigung			
Eisen			
Sonstige			
CRP			
Vit. B12			
Folsäure			

Eisensubstitution

Eisensubstitution	ED	1-Jahres-Nachbefragung	letzter Beobachtungszeitpunkt
oral oder i. v.			
Präparat			
Empfohlene Dauer der Einnahme			

Telefon-Interview mit den Anämiepatienten

(Zutreffendes ankreuzen oder notieren)

Eisensubstitution			
Präparat	oral	i. v.	
Verträglichkeit	gut	mittel	schlecht
Nebenwirkungen	gastrointestinale Beschwerden (Obstipation, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Diarrhoe)	sonstige NW	keine NW
Besserung der Symptome der Anämie unter Eisensubstitution (chronische Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Dyspnoe, Palpitationen)	ja	nein	
Dauer und Dosis der Einnahme	< 1 Monat oder 1-3 Monate	4-6 Monate oder 6-12 Monate	> 12 Monate
Vegetarismus	ja	nein	

CED			
Aktuelle Medikation			
Mesalazin (Salofalk, Claversal, Azulfidine, Pentasa)	ja	nein	
Kortikosteroide (Predni, Decortin, Urbason)	ja Dosierung:	nein	
lokal wirksame Kortikosteroide (Budenofalk, Entocort)	ja	nein	
Azathioprin (Azafalk, Imurek, Zytrim)	ja	nein	
Methotrexat (Methotrexat)	ja	nein	
Infliximab (Remicade)	ja	nein	
Adalimumab (Humira)	ja	nein	
Aktivität der CED	Remission (max. 3 Stühle/Tag, geformt, keine/geringe Bauchschmerzen)	schubweiser Verlauf	chronisch-aktive Form

7.2 Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name:	Anne Liebold
Geburtsdatum:	06.10.1984
Geburtsort:	Schweinfurt
Anschrift:	Am Model 3 97332 Volkach Tel.: +49 (0) 9381/803261 Mobil: +49 (0) 172/8690496 E - Mail: anne.liebold@web.de
Eltern:	Dr. med. Frank Liebold, Facharzt für Allgemeinmedizin Karin Liebold, Anästhesie-Krankenschwester
Geschwister:	Hannes Liebold, Polizeikommissaranwärter, geb. 24.05.1986

SCHULAUSSBILDUNG

1991 – 1995	Grundschule, Kolitzheim
1995 – 2004	Gymnasium Franken-Landschulheim Schloss Gaibach
25.06.2004	Allgemeine Hochschulreife (Note 1,6)

STUDIUM

2004 – 2011	Humanmedizin, Universität Regensburg
09/2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 3,0)
2011	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

FREISEMESTER

nach Abschluss des 10. Fachsemesters

10/2009 – 01/2010 Studienbezogenes Praktikum in der
Allgemeinmedizin

08/2009 – 02/2010 Anfertigung der Promotionsarbeit

PRAKTISCHES JAHR

02/2010 – 06/2010 Kinder- und Bezirksklinikum
Jugendpsychiatrie Regensburg

06/2010 – 08/2010 Innere Medizin Stepping Hill
Hospital, England

08/2010 – 10/2010 Innere Medizin Universitätsklinikum
Regensburg

10/2010 – 01/2011 Chirurgie Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder,
Regensburg

PROMOTION

„Prävalenz der Eisenmangelanämie in einer populationsbasierten Kohorte bei
Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen“

Lehrstuhl für Innere Medizin I der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg
Direktor: Prof. Dr. med. J. Schölmerich
Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Obermeier

7.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. J. Schölmerich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Universitätsklinik Regensburg.

Herrn Prof. Dr. med. Florian Obermeier, Oberarzt der Gastroenterologie der Medizinischen Abteilung I, danke ich für die Übernahme des Gutachtens.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Florian Obermeier für die Überlassung des Themas und für die Bereitschaft, die fakultätsinterne Betreuung und Vertretung dieser Arbeit zu übernehmen. Besonders danke ich ihm für die freundliche und engagierte Betreuung während der Anfertigung der Dissertation, sowie für die Unterstützung und die zahlreichen Anregungen bei der Klärung von Problemen.

In gleichem Maße danke ich Frau Dr. med. Claudia Ott, Funktionsoberärztin der Gastroenterologie der Medizinischen Abteilung I, die mir einerseits die nötigen Methoden im Umgang mit SAP und SPSS näher gebracht hat und mich andererseits in die Thematik der Arbeit eingeführt und sich jederzeit um meine Fragen und Anliegen kompetent und liebevoll gekümmert hat.

Besonderer Dank gilt auch Frau Angela Taksess, Medizindokumentarin aus der Medizinischen Abteilung I, die mir bei der Rekrutierung der Studienpatienten behilflich war und mir sehr viel Arbeit abgenommen hat.

Von ganzem Herzen möchte ich abschließend meiner Familie danken. Im Besonderen meiner Mutter, meinem Vater und meinem Bruder, die während der Anfertigung der Arbeit für mich da waren und mich unterstützt haben, wo immer es ging. Ihnen widme ich diese Arbeit.

7.4 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungspersonen (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift