

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
komm. Direktor: Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes

**Eisenversorgung von Patienten  
mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen  
in einer großen Schwerpunktambulanz  
und Follow-up Untersuchung nach Eisensubstitutionstherapie**

DISSERTATION

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von Beate Löhr

aus Neuwied

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Ochsenkühn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Eigler  
Prof. Dr. med. Philip Bufler  
Prof. Dr. med. Bärbel Otto

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Florian Beigel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2016

*Meinen Großeltern*

1	Einleitung.....	1
1.1	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) .....	1
1.1.1	Definition .....	1
1.1.2	Epidemiologie .....	2
1.1.3	Ätiologie .....	2
1.2	Eisenstoffwechsel beim Menschen .....	5
1.2.1	Eisenbedarf und Eisenbereitstellung.....	5
1.2.2	Eisenresorption und Regulation der Eisenhomöostase.....	6
1.2.3	Die Bedeutung von Hepcidin im Eisenstoffwechsel .....	10
1.3	Anämie und Eisenmangel .....	15
1.3.1	Definition der Anämie und des Eisenmangels.....	15
1.3.2	Definition der Anämie chronischer Erkrankungen (ACE) .....	19
1.3.3	Epidemiologie .....	20
1.3.4	Ätiologie der Anämie bei CED.....	22
1.3.5	Symptomatik bei Eisenmangel und Anämie.....	25
1.4	Eisensubstitution .....	27
1.4.1	Orale Eisensubstitution bei CED .....	27
1.4.2	Intravenöse Eisensubstitution bei CED .....	28
1.4.3	Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der Anämie bei CED .....	36
2	Fragestellung.....	39
3	Methodik.....	40
3.1	Untersuchungskollektiv.....	40
3.2	Datenerhebung .....	41
3.3	Statistische Auswertung .....	45
4	Ergebnisse.....	48
4.1	Deskriptive Daten des Patientenkollektivs.....	48
4.1.1	Prävalenz der Diagnosen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa .....	48
4.1.2	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	48
4.2	Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie im Patientenkollektiv..	50
4.2.1	Überblick der gemessenen Parameter.....	50

4.2.2	Eisenmangel.....	53
4.2.3	Anämie.....	54
4.2.4	Eisenmangel und Eisenmangelanämie.....	59
4.2.5	Übersicht des Anämiekollektivs mit Fallbeispielen .....	60
4.2.6	Prädiktoren für die Entwicklung einer mikrozytären Anämie.....	62
4.3	Eisensubstitution mit Eisencarboxymaltose (FCM).....	63
4.3.1	Deskriptive Daten zum FCM-Kollektiv .....	63
4.3.2	Dosis von FCM zum Erreichen der Zielparameter.....	67
4.3.3	Einfluss von FCM auf Krankheitsaktivitätsindex und CRP bei gleichbleibender anti-inflammatorischer Medikation.....	74
4.3.4	Einfluss von FCM auf Krankheitsaktivitätsindex und CRP bei gleichbleibender anti-inflammatorischer Medikation und variabler Therapie mit Kortikosteroiden .....	75
4.3.5	Nebenwirkungen von FCM .....	77
5	Diskussion.....	78
5.1	Prävalenz von Eisenmangel und Anämie bei CED.....	78
5.2	Eisensubstitution mit FCM .....	80
5.2.1	Effektivität von FCM.....	80
5.2.2	Sicherheit von FCM.....	85
5.3	Weitere Therapiemöglichkeiten .....	92
5.4	Limitation dieser Studie .....	93
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	94
7	Literaturverzeichnis .....	95
8	Abbildungsverzeichnis.....	110
9	Tabellenverzeichnis .....	112
10	Abkürzungsverzeichnis.....	114
11	Anhang.....	116
12	Danksagung .....	122
13	Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
14	Eidesstattliche Versicherung.....	123

# 1 Einleitung

## 1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

### 1.1.1 Definition

Der Begriff chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) schließt Morbus Crohn (MC), Colitis indeterminata und Colitis ulcerosa (CU) ein (1). Diese sind charakterisiert durch eine unkontrollierte chronische Entzündung des Darms (2).

MC ist als diskontinuierliche Entzündung gekennzeichnet, die segmental im gesamten Gastrointestinaltrakt, aber bevorzugt im terminalen Ileum und proximalen Kolon auftreten kann (3). Der segmentale Befall führt zu sog. *skip lesions*, also nicht befallenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts. Die Entzündung tritt transmural auf (3), d.h. alle Darmwandschichten sind von ödematösen und fibrotischen Verdickungen betroffen (4). Histologisch zeichnet sich der MC zudem durch Epitheloidzellgranulome und eine mesenteriale Lymphknotenhyperplasie aus (5). Makroskopisch sind Aphthen, Ulzerationen, Stenosen, Fisteln und das charakteristische sog. Pflastersteinrelief für den MC typisierend (4). So treten als Komplikation Fisteln, Fissuren, Abszesse, Stenosen und Konglomerattumore auf (3). Extraintestinale Manifestationen sind u.a. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Augenbeteiligungen und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) (6). Die Klinik ist gekennzeichnet durch meist makroskopisch unblutige Diarrhoen, bzw. schleimige Stühle und Abdominalschmerzen (7).

Dagegen tritt die Entzündung bei Colitis ulcerosa fast immer lediglich in der Mukosa und Submukosa des Kolons auf (3). Hierbei ist ein kontinuierlicher Befall des Kolons von distal nach proximal zu beobachten, häufig ist das gesamte Kolon betroffen (sog. Pankolitis) (3). In seltenen Fällen kommt es zu einer sog. *backwash ileitis*, einer Beteiligung des Ileums (8). Histologisch zeichnet sich die CU im frischen Stadium durch sog. Kryptenabszesse, im chronischen Verlauf durch eine Schleimhautatrophie aus (8). Durch den Verlust der Becherzellen und des normalen Faltenreliefs entsteht die Atrophie der Mukosa (8). Komplikationen sind das toxische Megakolon (9), d.h. eine Kolondilatation, und das erhöhte Risiko zur Entwicklung eines Kolonkarzinoms auf dem Boden der Dysplasie-Karzinom-Sequenz (10). Dabei sind die Epitheldysplasien

Vorläufer von Karzinomen (10). Die extraintestinalen Komplikationen sind ähnlich denen des MC, treten jedoch mit Ausnahme der PSC, die bei der CU häufiger als beim MC auftritt, seltener auf (11-13). Bei der CU stellen blutig-schleimige Durchfälle mit Tenesmen das klinische Charakteristikum dar (8).

Die Krankheitsfälle, die histologisch nicht eindeutig einer der beiden Entitäten zugeordnet werden können, werden als Colitis indeterminata bezeichnet (8).

Die Krankheitsaktivität wird mit Hilfe des *Crohn`s Disease Activity Index* (CDAI) (14) und des *Colitis Activity Index* (CAI) (15) beurteilt (siehe Anhang 1 und 2).

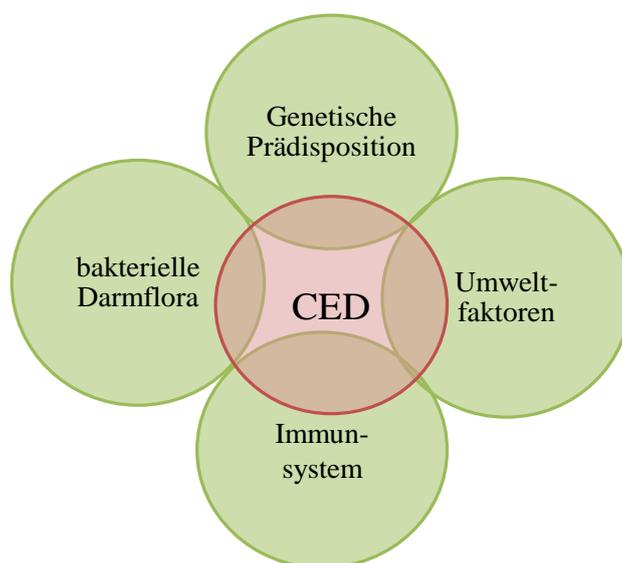
### 1.1.2 Epidemiologie

In den westlichen Ländern beträgt die Inzidenz der CU 8-14/100.000 Einwohner pro Jahr, die des MC 6-15/100.000 Einwohner pro Jahr (16). Die Prävalenz der CU liegt bei 120-200/100.000 Einwohnern, die des MC bei 50-200/100.000 Einwohnern (16). Betrachtet man die Inzidenz der CED, so fällt ein schwerpunktmäßiges Auftreten in den Industrieländern auf, v.a. in Nordamerika, Nordeuropa und Großbritannien. Hier tritt die CU gegenüber dem MC häufiger auf. Es zeichnet sich also ein Nord-Süd-Gefälle innerhalb Europas ab: die Inzidenz beträgt 11,8/100.000 Einwohner im Norden und 8,7/1000.000 im Süden für die CU, bzw. 6,3/100.000 im Norden und 3,6/100.000 im Süden für MC (17). Ein Anstieg der Inzidenz ist generell zu beobachten, v.a. aber in Ländern mit zunehmend westlichem Lebensstandard, in denen die CED bislang selten vorkamen, u.a. in China, Indien und Nordafrika. Dabei ist ein Aufkommen der CU häufig mit einem Vorsprung von mehreren Jahren gegenüber dem MC zu beobachten (16).

Die Prävalenz der CED ist besonders in Nordamerika und Europa hoch. Für diese westlichen Länder kann man eine Prävalenz von über 200/100.000 Einwohner angeben. In Europa sind schätzungsweise eine Million Menschen von MC betroffen und 1,4 Millionen von der CU (16). Hervorzuheben ist die hohe Prävalenz des MC bei Ashkenazi-Juden, was auf einen genetischen Hintergrund des MC schließen lässt (18).

### 1.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der CED ist bislang unbekannt, eine multifaktorielle Genese ist wahrscheinlich (16). So nimmt man an, dass bei vorliegender genetischer Prädisposition eine Interaktion zwischen Umweltfaktoren, Immunsystem und bakterieller Darmflora zu CED führen kann (3, 19).



**Abb. 1: Ätiologie der CED, nach Abraham et al., 2009 und Cosnes et al., 2011 (3, 16)**

Für die Annahme, dass Umweltfaktoren eine Rolle spielen, spricht einerseits der geographische Unterschied in Bezug auf Inzidenz und Prävalenz, aber auch eine Zunahme der CED in Schwellenländern. Nimmt man das Nord-Süd-Gefälle innerhalb Europas sowie die Divergenz zwischen Industrie- und Entwicklungsländern, so ist anzunehmen, dass die Höhe der Inzidenz auch mit zunehmendem Lebensstandard steigt (16). Daneben zeigt sich zum Teil bei Migranten in westlichen Ländern eine höhere Inzidenz je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Übersiedlung in ein westliches Land war (16), bzw. ein höheres Risiko in der zweiten Einwanderungsgeneration gegenüber der ersten (20). Ursächlich für eine Zunahme der CED in den letzten Jahrzehnten sind möglicherweise veränderte Essgewohnheiten aber auch die Anwendung von Antibiotika (3). Des Weiteren sind Rauchverhalten sowie abgelaufene gastrointestinale Infektionen zu beachten: So ist das Rauchen ein Risikofaktor für die Entwicklung eines MC, bei Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern hingegen zeigt sich ein höheres Risiko

für die CU (21, 22). Zudem könnten fäkal-orale Infektionen als sog. Trigger für die CED fungieren (23).

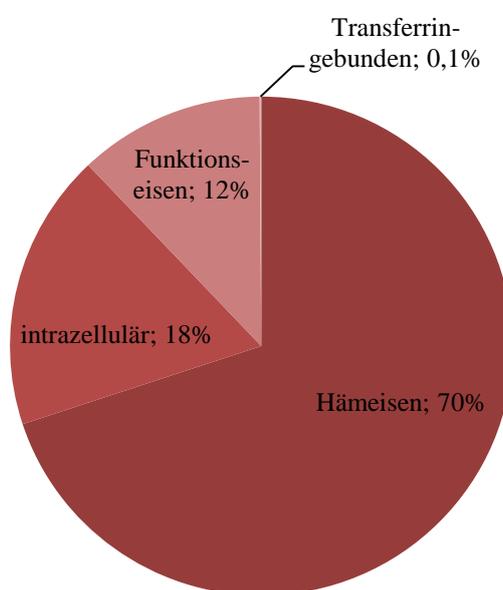
Auch genetische Faktoren spielen bei der Pathogenese der CED eine Rolle. Es wurden bisher ca. 100 Genloci identifiziert, die mit CED assoziiert sind (24). Das relevanteste Gen im Zusammenhang mit MC ist *Nucleotide-binding Oligodimerization Domain containing 2* (NOD2) (25), das auch als *Caspase Recruitment Domain-containing Protein 15* (CARD15) bezeichnet wird. Dabei ist anzumerken, dass eine Mutation in diesem Gen bei 25-45% der kaukasischen MC-Patienten, jedoch lediglich bei 15-25% der gesunden Personen zu finden ist (26, 27). So haben NOD2-Genvarianten Einfluss auf Ausprägung, Phänotyp und die notwendigen chirurgischen Eingriffe (26, 28-30). Jedoch ist NOD2 nur eines unter vielen mit der CED assoziierten Gene, das für die polygenetische Beschaffenheit dieser Erkrankung spricht (31-36). Weiterhin zu beachten ist, dass die mit MC assoziierten Gene u.a. an der Erkennung bakterieller Antigene durch das Immunsystem beteiligt sind (37). Zudem gibt es eine Reihe von Genen, die an der Entstehung beider Krankheitsentitäten, i.e. MC und CU, beteiligt sind, was wiederum auch für die 5% sog. intermediären Kolitiden bzw. nicht genau klassifizierbaren CED spricht (35, 36).

Man nimmt an, dass bei genetisch prädisponierten Personen eine abnormale Erkennung bestimmter intestinaler bakterieller Antigene erfolgt. Diese führt zu einer überschießenden Immunantwort mit der Ausschüttung proinflammatorischer Moleküle, u.a. von Zytokinen. Dies hat den Gewebeschaden zur Folge, der letztlich in Form eines MC bzw. einer CU auftritt (3, 19, 38). Einige der bei CED regulierten Zytokine sind Interleukin-1 (39), IL-2 (40), IL-6 (41), IL-10 (42), IL-17 (43), IL-22 (44), IL-23 (33) IL-26 (45) sowie Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (46) und Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) (47).

## 1.2 Eisenstoffwechsel beim Menschen

### 1.2.1 Eisenbedarf und Eisenbereitstellung

In den Eisenspeichern des menschlichen Körpers befinden sich 3-5 g Eisen, das hauptsächlich in den Erythrozyten, in geringerem Teil in Muskelfasern und Enzymen sowie in Leber, retikuloendothelialen Makrophagen und Knochenmark gespeichert wird. Dabei liegt folgende Verteilung vor (siehe Abb. 2): 70% des Eisens liegt als Hämeisen vor, 18% ist intrazellulär gespeichert (Ferritin, Hämosiderin), 12% wird als sog. Funktionseisen an Myoglobin und Enzyme gebunden und 0,1% an Transferrin (48, 49).



**Abb. 2: Eisenvorkommen im Körper in Prozent, modifiziert nach Stein et al., 2009 (49)**

Die Eisenversorgung wird allein aus der Nahrung gewährleistet. Einerseits als Hämeisen aus Fleischprodukten, das in zweiwertiger Form ( $\text{Fe}^{2+}$ ) vorliegt und eine gute Bioverfügbarkeit aufweist. Andererseits erfolgt eine Versorgung durch das zumeist in dreiwertiger ( $\text{Fe}^{3+}$ ) Form vorliegende Nicht-Hämeisen aus pflanzlicher Nahrung (49). Das täglich resorbierte Eisen sollte 1-2 mg betragen (48), denn diese Menge geht durch Desquamation der Enterozyten, der Epithelzellen der Haut, Gallen- und Harnwege sowie durch die Menstruationsblutung verloren. Die Regulation der Eisenhomöostase erfolgt allein über die Resorptionsrate im Duodenum (48). Zur Erythropoese werden täglich 20-30 mg Eisen benötigt, das im Wesentlichen aus den Makrophagen bereitgestellt wird (48,

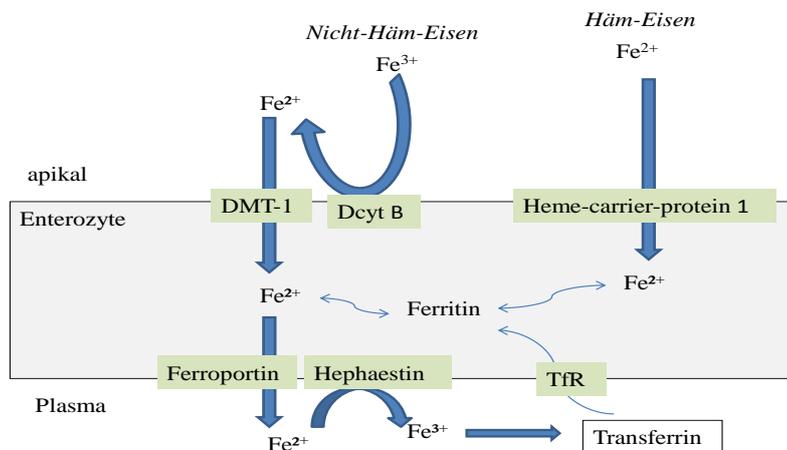
50). Das Nicht-Hämeisen macht mit 90% zwar den größten Anteil des mit der Nahrung aufgenommenen Eisens aus, doch aufgrund seines überwiegenden Vorkommens in dreiwertiger Form liegt die Bioverfügbarkeit lediglich bei 5-30%. Dagegen werden 20-30% des Hämeisens resorbiert, das nur 10% des Nahrungseisens ausmacht (49).

## 1.2.2 Eisenresorption und Regulation der Eisenhomöostase

### 1.2.2.1 Eisenresorption

Eisen, das in Form von Hämeisen und Nicht-Hämeisen über die Nahrung aufgenommen wird, wird aus dem Duodenum resorbiert. Dabei sind die Vorgänge unterschiedlich. Das Nicht-Hämeisen, das dreiwertig vorliegt, ist nicht bioverfügbar, d.h. es kann nicht resorbiert werden, und muss zunächst in die zweiwertige Form reduziert werden. Dies geschieht durch die apikal an der Enterozytenmembran gelegene duodenale Cytochrom-B-Reduktase (Dcyt B), auch Ferrireduktase genannt. Ein divalenter Metalltransporter (DMT-1) befördert dann dieses zweiwertige Eisen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) in den Enterozyten.

Dagegen ist die Resorption von Hämeisen, das in zweiwertiger Form vorliegt, noch nicht vollständig nachvollzogen. Es wird in seinem Porphyringerüst aus dem Duodenum mittels Hämtransportprotein 1 in die Darmzelle aufgenommen und dort erfolgt die Freisetzung des  $\text{Fe}^{2+}$  aus dem Porphyringerüst durch die zelluläre Hämoxygenase (48, 49). Als Möglichkeit wird diskutiert, dass ein Teil des Hämeisens ohne eine Veränderung durch die Hämoxygenase die Enterozyten auf direktem Wege mittels Hämexportern ins Plasma verlässt (48). Nach Aufnahme des Eisens in den Enterozyt erfolgt entweder die intrazelluläre Speicherung des  $\text{Fe}^{2+}$  in Ferritin oder eine basolaterale Eisenfreisetzung in das Plasma. Dazu wird das  $\text{Fe}^{2+}$  zunächst durch Ferroportin 1, ein Eisenexportprotein, das auch an Makrophagen und Hepatozyten exprimiert wird (51), an die Zelloberfläche gebracht. Von dem an der Membran gelegenen Protein Hephaestin wird das Eisen oxidiert, d.h. in seine dreiwertige Form gebracht und in das Plasma an das Transportprotein Transferrin abgegeben (48, 49, 52).



**Abb. 3: Duodenale Eisenresorption, modifiziert nach Stein et al., 2009 (53)**

Dcyt B: duodenale Cytochrom-B-Reduktase

DMT-1: divalenter Metalltransporter 1

TfR: Transferrin-Rezeptor

Das Transportprotein Transferrin besitzt zwei Bindungsstellen für je ein Eisenatom (52). Somit gibt es drei Formen des Transferrins: ungebundenes Transferrin, auch Apotransferrin genannt sowie ein- und zweifach-gebundenes Transferrin (48). Die toxische Eigenschaft der Eisenionen wird durch die Speicherung in die Makrophagen und die Bindung an Transferrin im Plasma verhindert (48). Dennoch kann bei Eisenüberladung die erhöhte Transferrinsättigung, die normal physiologische Werte von 20-30% aufweist, zu nicht-Transferrin-gebundenem Eisen führen. Folglich kann im Rahmen einer Eisenüberladung eine toxische Zellschädigung auftreten (54). Die oxidative Gewebszerstörung betrifft beim Einsatz von i.v.-Eisenpräparaten vorrangig das Leberparenchym (54), kann allerdings grundsätzlich auch eine Kardiotoxizität (55, 56) bedingen.

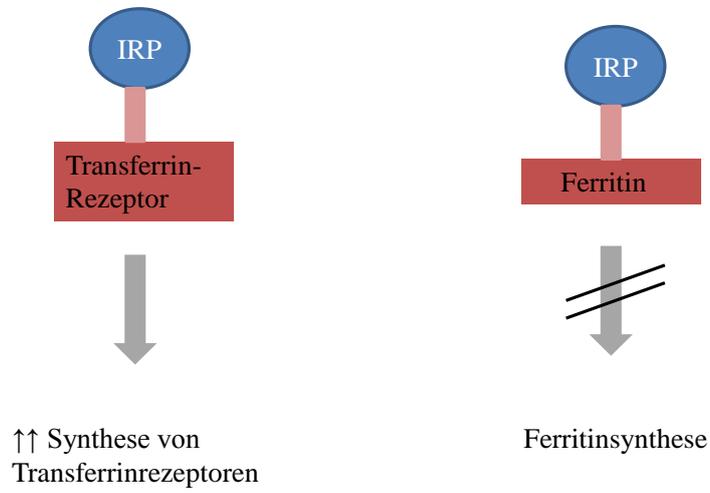
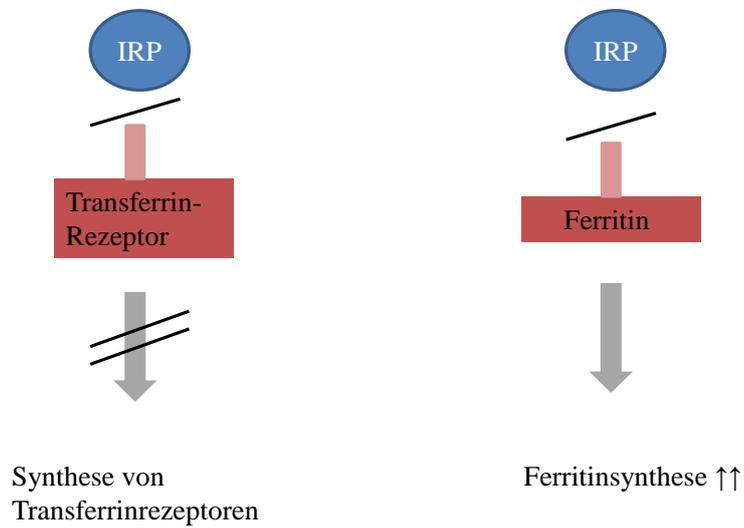
#### 1.2.2.2 Systemische Eisenhomöostase

Bei erhöhtem Serum-Eisenspiegel wird das an Transferrin gebundene Eisen durch Endozytose von der Zielzelle aufgenommen. Bei diesem Vorgang bindet Transferrin an den Transferrinrezeptor 1 (TfR1), der sich an der Zelloberfläche befindet. Dieser Transferrin-TfR-Komplex wird endozytotisch als Endosom in die Zelle aufgenommen

und es erfolgt die Freisetzung des  $\text{Fe}^{3+}$  aus dem Transferrin-TfR-Komplex, die Reduktion durch Ferrireduktase zu  $\text{Fe}^{2+}$  und schließlich die Freisetzung aus dem Siderosom mittels DMT-1 ins Zytoplasma. Danach wird TfR zurück an die Zelloberfläche und Transferrin zurück ins Plasma befördert (57). Ein erhöhter Eisenbedarf der erythroiden Vorläuferzellen zur Hämoglobinproduktion führt zu höherer Dichte von TfR1 und DMT-1 und verminderter Ferritinsynthese. Makrophagen des RES nehmen durch Phagozytose aus alternden Erythrozyten, Bakterien und niedergegangenen Zellen sowie aus dem Plasma über TfR1 Eisen auf und speichern dieses als Hämosiderin. An der Zelloberfläche der Hepatozyten wird TfR1 und TfR2 exprimiert und die Speicherung des Eisens erfolgt als Ferritin oder Hämosiderin. Im Zustand der Eisenüberladung, d.h. bei hohen S-Eisenspiegeln, wird die Expression des TfR1 an der Hepatozytenmembran herunterreguliert. Dagegen wird die Expression des TfR2, das überwiegend an der Hepatozytenoberfläche exprimiert wird, durch die Transferrinsättigung bei Eisenüberladung erhöht und führt so zu einer lebertoxischen Eisenspeicherung (48, 58).

#### 1.2.2.3 Zelluläre Eisenhomöostase

Intrazellulär wird die Eisenkonzentration von zwei Proteinen, *Iron Regulatory Protein 1 und -2* (IRP1, -2), bestimmt: bei niedriger Eisenkonzentration im Zytoplasma binden IRP1 und IRP2 an mRNA-Sequenzen (genauer: an sog. *Iron Responsive Elements*, IRE) von Transferrinrezeptor, Ferritin, DMT-1 und Ferroportin. Dadurch wird die Synthese der TfR initiiert, die Ferritinsynthese dagegen unterbunden und es erfolgt die zelluläre Eisenaufnahme und -speicherung (siehe oben). Ist hingegen ein intrazellulärer Eisenüberschuss vorhanden, bindet IRP nicht an die Bindungsstellen IRE. Dadurch kann die Ferritinsynthese erfolgen, die TfR-Synthese wird gestoppt und Eisen wird aus der Zelle exportiert (52, 58, 59).

**verminderte intrazelluläre Eisenkonzentration:****erhöhte intrazelluläre Eisenkonzentration:**

**Abb. 4: Funktion des IRP bei verminderter und erhöhter intrazellulärer Eisenkonzentration, nach Cherayil et al., 2011 (58)**

### 1.2.3 Die Bedeutung von Hepcidin im Eisenstoffwechsel

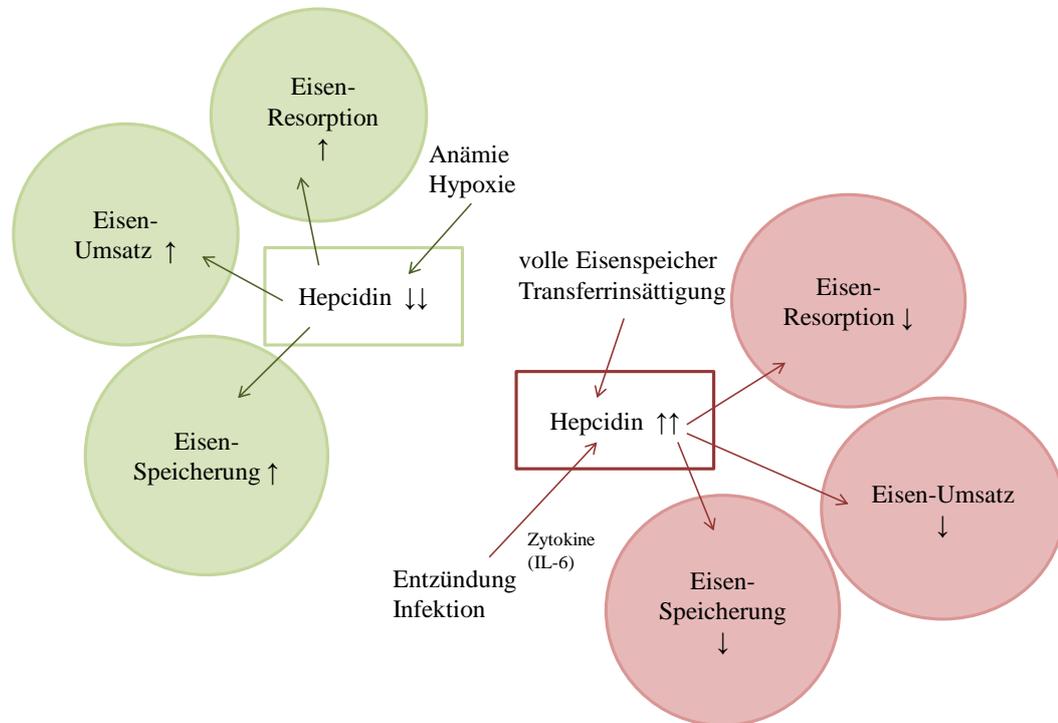
Das in den Hepatozyten synthetisierte Hormon Hepcidin spielt eine komplexe Schlüsselfunktion im Eisenstoffwechsel (60). Das Präfix *hep-* steht für die Leber als Syntheseorgan. Die bioaktive Form ist ein 25-Aminosäure-Peptid und wurde zunächst in Urin und Plasma identifiziert (60, 61). Dem Hepcidin wird als sog. Akute-Phase-Protein zudem eine antimikrobielle Funktion zugeordnet, die allerdings erst bei wesentlich höheren Konzentrationen erreicht wird (60). Die Hepcidinsynthese wird durch Eisenstatus, Sauerstoffsättigung, Anämie, Infektion und Entzündung reguliert (62).

Entzündung und Infektion regen die Hepcidinproduktion an, Hepcidin wiederum reduziert die duodenale Resorption von Eisen und die Eisensfreisetzung aus den Makrophagen. Auch nimmt man an, dass Hepcidin ursächlich für die Anämie chronischer Erkrankungen (ACE) ist (63). So konnte man eine erhöhte Expression von Hepcidin-mRNA in Tumoren messen und hat Grund zur Annahme, dass bei Tumorerkrankungen ein erhöhter Hepcidinspiegel zur ACE, der sog. „Tumoranämie“, führt (64). Zudem konnte *in vivo* eine erhöhte Expression von Hepcidin-mRNA bei ACE bewiesen werden. Dagegen wurde bei ACE mit gleichzeitig vorliegendem Eisenmangel eine signifikant verringerte Expression (65) *in vivo* bzw. ein niedrigerer S-Hepcidinspiegel (66) gemessen. Das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) spielt als Mediator bei entzündlichen Prozessen und auch bei CED eine wesentliche Rolle, denn es führt im Rahmen eines Entzündungsgeschehens zu einem Anstieg des Hepcidinspiegels (67, 68), indem die Synthese des Hepcidin durch die Aktivierung von *Signal Transducer and Activator of Transcription-3* (STAT-3) initiiert wird (69). Dagegen konnte ein erniedrigter Hepcidin-mRNA-Spiegel (67) bzw. eine verminderte Expression von Hepcidin (70) durch TNF- $\alpha$  erreicht werden. Dies lässt vermuten, dass TNF- $\alpha$  nicht an der IL-6-Hepcidin-Achse beteiligt ist (67).

Andererseits wirken Anämie und Sauerstoffmangel negativ auf die Hepcidinsynthese (62). So regen Blutverluste und Hypoxie die Freisetzung von Erythropoetin und damit die Produktion der Erythrozyten an. Gleichzeitig kommt es zu einem Abfall des Hepcidinspiegels. Dieser verminderte Hepcidinspiegel kann eine Eisenresorption aus dem Duodenum sowie die Freisetzung von Eisen aus Makrophagen und Hepatozyten gewährleisten. Denn ohne die Eisenbereitstellung würde eine ineffektive Erythropoese erfolgen.

Des Weiteren wird die Hepcidinsynthese in den Hepatozyten durch eine erhöhte Transferrinsättigung oder volle Eisenspeicher in der Leber angeregt (71). Da ein

Überangebot an Eisen zu einem steigenden Hepcidinspiegel führt, folgt hierdurch eine verminderte Eisenaufnahme aus den Enterozyten sowie eine geringere Eisenfreisetzung aus dem RES.

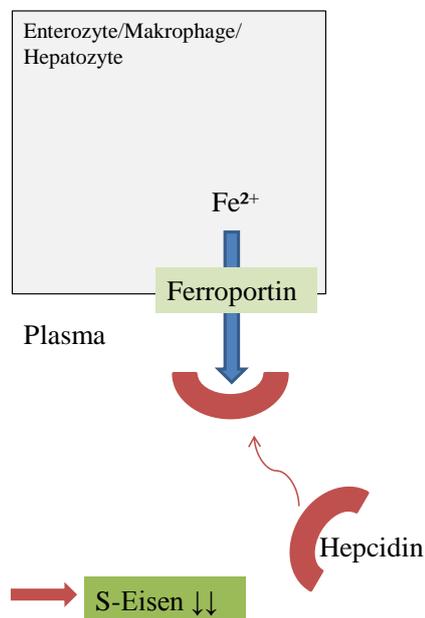


**Abb. 5: Die Rolle des Hepcidin im Eisenstoffwechsel (62-64, 67, 68, 70)**

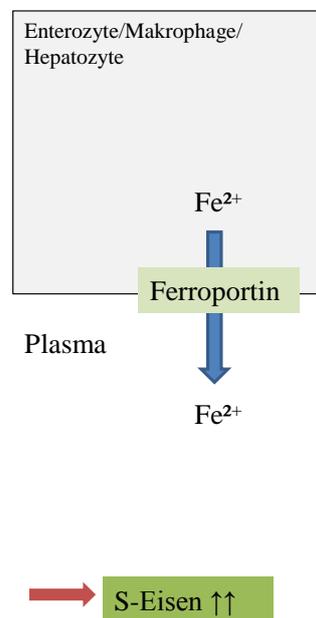
Wesentlich an den Mechanismen im Eisenmetabolismus ist der Hepcidinrezeptor Ferroportin beteiligt. Ferroportin sitzt an der basolateralen Membran der Enterozyten, Makrophagen und Hepatozyten und wirkt zudem als Eisenexporter (72). Indem Hepcidin direkt an Ferroportin bindet, bewirkt es dessen zelluläre Internalisation und Herabsetzung (73, 74). Auf diese Weise wird die Eisenfreisetzung aus den oben genannten Zellen ins Plasma unterbunden (51, 73). Daraus resultiert eine geringere Verfügbarkeit und demnach verminderte Speicherung von Eisen. Ist hingegen der Serum-Eisenspiegel erniedrigt, wird die Hepcidinsynthese eingestellt und die Eisenfreisetzung aus den Zellen durch Ferroportin kann erfolgen (73). Eisen wird im Zustand erhöhter Ferroportin-Expression aus den Zellen transportiert, dagegen bei erhöhten Serum-Eisenspiegeln in den Zellen gespeichert (51). Ein erhöhter Serum-Eisenspiegel regt

nämlich die Hepatozyten zur Synthese von Hepcidin an. Dabei spielt *Bone Morphogenetic Protein 6* (BMP6) (75) eine zentrale Rolle. Die BMP6-Expression wird durch die enterale Eisenresorption aktiviert und erreicht die Hepatozyten via portale Zirkulation. Hier bindet BMP6 an die Rezeptoren BMPR1 und -2. Es erfolgt die Phosphorylierung von SMAD1, -5 und -8 sowie eine Komplexbildung mit SMAD4. Dieser Komplex dringt in den hepatozytären Zellkern ein und induziert die Hepcidinsynthese (75).

bei erhöhtem S-Eisenspiegel:



bei erniedrigtem S-Eisenspiegel:



**Abb. 6:** Auswirkung von Hepcidin auf den S-Eisenspiegel bei erhöhtem (links), bzw. erniedrigtem (rechts) S-Eisenspiegel (51, 73, 76)

Die Proteine, die am Eisenstoffwechsel beteiligt sind, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Proteine der Eisenhomöostase, nach Munoz, 2009 (48)**

<b>Protein</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Funktion</b>	<b>Lokalisation</b>
<b>divalenter Metalltransporter 1</b>	DMT-1	Transport von divalenten Metallionen, z. B. Fe <sup>2+</sup> über die Zellmembran	Enterozyten (apikal) Erythroblasten, Makrophagen Hepatozyten
<b>duodenale Cytochrom-B-Reduktase</b>	Dcyt B	Ferrireduktase; reduziert Fe <sup>3+</sup> zu Fe <sup>2+</sup>	Enterozyten (apikal) Erythroblasten
<b>Heme carrier protein-1</b>	HCP1	transportiert Hämeisen (Fe <sup>2+</sup> ) über die Membran in die Zelle	Enterozyten (apikal) Hepatozyten
<b>Ferroportin 1 / Iron regulatory protein 1</b>	FPN 1 / Ireg1	exportiert Fe <sup>2+</sup> aus der Zelle	Enterozyten (basolateral) Makrophagen Hepatozyten
<b>Hephaestin</b>	Hp	Ferroxidase, oxidiert Fe <sup>2+</sup> zu Fe <sup>3+</sup>	Enterozyten (basolateral) Makrophagen
<b>Transferrin</b>	Tf	bindet Fe <sup>3+</sup> im Plasma, Eisentransport; bindet an Transferrinrezeptor 1 und 2	Plasma
<b>Transferrin-Rezeptor 1</b>	TfR1	zelluläre Aufnahme von Transferringebundenem Eisen	ubiquitär
<b>Transferrin-Rezeptor 2</b>	TfR2	Sensor für zweifachgebundenes Transferrin; Regulation der Hpcidin-Expression	Enterozyten Hepatozyten Erythroblasten
<b>Ferritin</b>	Ft	Eisenspeicherprotein	Enterozyten Erythroblasten Makrophagen Hepatozyten
<b>Hemosiderin</b>		Eisenspeicherprotein; Zerfallsprodukt von Ferritin bei hohen Eisenspiegeln	Makrophagen Hepatozyten
<b>HFE</b>	HFE	Regulation der Hpcidin-Expression; genauer Mechanismus noch unbekannt	Enterozyten Makrophagen Hepatozyten
<b>Hepcidin</b>	HEP	Hormon der Eisenregulation; bindet Ferroportin für dessen Abbau und Aufnahme	Hepatozyten Enterozyten ?
<b>Iron Regulatory Protein</b>	IRP	bindet an Transferrin → Synthese d. Transferrinrezeptoren; bindet an Ferritin → unterbindet Ferritinsynthese	
<b>Iron Responsive Elements</b>	IRE	Bindungsstelle in mRNA des Transferrin und Ferritin; IRP bindet an IRE	mRNA von Transferrin und Ferritin

<b>Bone Morphogenetic Protein 6</b>	BMP6	wird durch duodenale Eisenresorption aktiviert; bindet an BMPR1, -2; aktiviert die Heparin-Ausschüttung	Enterozyten
<b>Bone Morphogenetic Protein Rezeptor</b>	BMPR1 BMPR2	Rezeptor für BMP6	Hepatozyten

## 1.3 Anämie und Eisenmangel

### 1.3.1 Definition der Anämie und des Eisenmangels

#### 1.3.1.1 Definition der Anämie

Die Anämie entsteht bei einer unzureichenden Produktion von Erythrozyten im Knochenmark, die die Verluste an untergegangenen Erythrozyten nicht ausgleichen kann (77).

Die WHO definiert die Anämie bei einem Hämoglobin (Hb)-Wert unterhalb der Untergrenze des Normwerts. Die Untergrenze des Hb-Werts ist festgelegt bei 12,0 g/dL bei Frauen und 13,0 g/dL bei Männern. Dabei beziehen sich diese Werte immer auf Meereshöhe. Ab einem Hb-Wert <10 g/dL spricht man von schwerer Anämie (78).

**Tabelle 2: Untergrenze des Hb und Hämatokrit auf Meereshöhe, modifiziert nach WHO, 2001**

Geschlecht, Alter	Hämoglobin [g/dL]	Hämatokrit in %
<b>Kinder 6-59 Monate</b>	11,0	33,0
<b>Kinder 5-11 Jahre</b>	11,5	34,0
<b>Kinder 12-14 Jahre</b>	12,0	36,0
<b>Schwangere Frauen</b>	11,0	33,0
<b>Frauen &gt;15 Jahre</b>	12,0	36,0
<b>Männer &gt;15 Jahre</b>	13,0	39,0

In den letzten Jahren veröffentlichte Analysen zur Untergrenze der normalen Hb-Konzentration von NHANES-III (*the third US National Health and Nutrition Examination Survey*) und Scripps-Kaiser haben neben Geschlecht und Alter auch die genetische Herkunft berücksichtigt (siehe Tabelle 3). Demnach liegt die Untergrenze der normalen Hb-Konzentration eines weißen Mannes im Alter von 20-59 Jahren bei 13,7 g/dL, einer weißen Frau im Alter von 20-49 bei 12,2 g/dL (79).

**Tabelle 3: Untergrenze der normalen Hb-Konzentration nach Scripps-Kaiser und NHANES-III, aus Beutler et al., 2006**

Geschlecht, Alter	Scripps-Kaiser Hb [g/dL]	NHANES-III Hb [g/dL]
Männer, 20-59 Jahre	13,7	13,7
Männer, ab 60 Jahren	13,2	12,7
Frauen, 20-49 Jahre	12,2	12,1
Frauen, ab 50 Jahren	12,2	11,9

### 1.3.1.2 Definition des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie

Nach der Definition der WHO ist Eisenmangel der Zustand einer unzureichenden Eisenversorgung des Gewebes und der Erythrozytenvorläuferzellen bedingt durch nicht mobilisierbare Eisenspeicher. Schwerwiegende Verläufe des Eisenmangels führen häufig zu einer Anämie (78). Die Einteilung des Eisenmangels erfolgt in absoluten, latenten und funktionellen Eisenmangel sowie Eisenmangelanämie (49, 80).

**Tabelle 4: Einteilung des Eisenmangels, modifiziert nach Stein et al., 2009**

Absoluter Eisenmangel	Ferritin <15 µg/L
Latenter Eisenmangel	Ferritin <15 µg/L Hb >12 g/dL
Eisenmangelanämie	Ferritin <15 µg/L Hb <12 g/dL
Funktioneller Eisenmangel	Ferritin normal oder erhöht Transferrinsättigung erniedrigt oder Anteile der hypochromen Erythrozyten >10% bzw. CHr <28 pg

- Absoluter Eisenmangel

Beim absoluten Eisenmangel steht nicht genug Eisen zur Verfügung um den Bedarf zu decken. Ursächlich sind eine verminderte Eisenaufnahme durch die Enterozyten, eine verminderte Bioverfügbarkeit in der Nahrung, ein erhöhter Eisenverbrauch und chronische Blutverluste. Zur Feststellung eines Eisenmangels wird u.a. die S-Ferritin-Konzentration betrachtet. S-Ferritin <15 µg/L bei einem Erwachsenen zeigt leere

Eisenspeicher an (78), es liegt ein absoluter Eisenmangel vor (49). Dieser tritt meist zusammen mit einer Anämie auf – der Eisenmangelanämie.

- Latenter Eisenmangel

Im Stadium des latenten Eisenmangels liegt das S-Ferritin  $<15 \mu\text{g/L}$ . Die Hb-Werte befinden sich im Normbereich, denn eine Eisenmangelanämie entsteht erst auf der Basis eines schwerwiegenden und langanhaltenden Eisenmangels (81).

- Eisenmangelanämie

Die Eisenmangelanämie, bzw. der manifeste Eisenmangel, ist eine mikrozytäre, hypochrome Anämie aufgrund eines absoluten Eisenmangels. Die ungenügende Eisenbereitstellung für die Hämoglobinsynthese führt zur Bildung von Erythrozyten, die eine Größe (MCV vermindert) und einen Hämoglobingehalt (MCH vermindert) unterhalb der Norm aufweisen (82).

Laborchemisch liegt Folgendes vor: S-Ferritin  $<15 \mu\text{g/L}$ , Hb-Konzentration  $<12 \text{ g/dL}$  bei Frauen, bzw.  $<13 \text{ g/dL}$  bei Männern (81). Dabei ist in der Regel der S-Eisenwert (Normwerte:  $50\text{-}160 \mu\text{g/dL}$  für Männer und  $50\text{-}150 \mu\text{g/dL}$  für Frauen; (83)) erniedrigt und das S-Transferrin erhöht (84).

Die Transferrinsättigung ( $TfS [\%] = S\text{-Eisen} [\text{mg/L}] \times 70,9 / Tf [\text{g/L}]$ ) ist erniedrigt (49, 85). Als geeigneter Marker der Eisenmangelanämie hat sich der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) bewährt. Die Anzahl der Transferrinrezeptoren (TfR) an der Zellmembran steigt bei Eisenmangel grundsätzlich an. Daraus resultiert eine höhere Konzentration an im Plasma befindlichen sTfR (49) (vgl. 1.3.2 Anämie chronischer Erkrankungen).

Ein weiterer Parameter, der im Rahmen einer (Eisenmangel-) Anämie von Bedeutung ist, ist der Hb-Gehalt der Retikulozyten (CHr), bzw. der prozentuale Anteil hypochromer Erythrozyten (%HYPO) (49, 85). CHr ist analog zur kurzen Reifungszeit der Retikulozyten bei einem akuten Eisenmangel erniedrigt, ein prozentualer Anteil hypochromer Erythrozyten über 10% ist insbesondere Anzeichen für einen bereits länger andauernden Eisenmangel (49). Zinkprotoporphyrin der Erythrozyten ist ebenfalls ein sensibler laborchemischer Marker für den Zustand einer durch einen Eisenmangel unzureichenden Erythropoese (52). Bei Eisenmangel wird in Protoporphyrin IX anstelle eines zweiwertigen Eisenions ein zweiwertiges Zinkion eingebaut. Durch die relativ lange Lebensspanne der Erythrozyten spiegelt eine hohe

Zinkprotoporphyrinkonzentration einen ebenfalls länger bestehenden Eisenmangel wider (52).

- Funktioneller Eisenmangel

Der funktionelle Eisenmangel bezeichnet den Zustand eines gestörten Eisenstoffwechsels trotz ausreichend gefüllter Eisenspeicher. Dem liegt eine ineffektive Eisenmobilisierung zugrunde (52). Dabei wird das Eisen, trotz ausreichend gefüllter Eisenspeicher, nicht oder nicht schnell genug aus den Speichern mobilisiert und kann demzufolge den Bedarf des Knochenmarks zur Erythropoese nicht decken. Der funktionelle Eisenmangel tritt im Rahmen der ACE bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, bei malignen Erkrankungen sowie der chronischen Herzinsuffizienz (86) und Niereninsuffizienz auf. Bei den chronisch entzündlichen Erkrankungen oder den Tumorerkrankungen wird durch proinflammatorische Zytokine (z.B. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6) (87, 88) und das Akute-Phase-Protein Hepcidin (89) die Mobilisierung des Eisens blockiert, indem die Ferritinsynthese stimuliert wird und das Eisen in den Speichern zurückgehalten wird. Also aufgrund der Eisenretention in den Speichern (S-Ferritin normal oder erhöht) wird das Eisen nicht in die Blutbahn abgegeben, bzw. folglich nicht an Transferrin gebunden (Transferrinsättigung erniedrigt), es entsteht ein funktioneller Eisenmangel (52). Desweiteren werden durch die proinflammatorischen Zytokine die Proliferation und Differenzierung von erythroiden Vorläuferzellen gehemmt (66).

Der funktionelle Eisenmangel ist charakterisiert durch normale oder erhöhte S-Ferritin-Konzentration, erniedrigte Transferrinsättigung (52), ein Anteil von über 10% hypochromen Erythrozyten oder ein Retikulozyten-hämoglobin  $<28$  pg (49, 52, 85). Durchaus möglich ist, dass gleichzeitig ein funktioneller und absoluter Eisenmangel vorliegt.

Gehäuft kann der funktionelle Eisenmangel unter rh-EPO-Behandlung bei renaler Anämie (90) oder bei Chemotherapie-assoziiierter Anämie beobachtet werden. Unter der rh-EPO-Therapie kann eine Diskrepanz zwischen gesteigertem Eisenbedarf des Knochenmarks unter Therapie und nicht adäquater Bereitstellung aus den Eisenspeichern aufgrund der begrenzten Transportkapazität des Transferrins resultieren. Es zeigt sich demnach ein inadäquater Hb-Anstieg. Dem kann man durch gleichzeitige i.v.-Eisentherapie entgegenwirken (91-93).

### 1.3.2 Definition der Anämie chronischer Erkrankungen (ACE)

Die Anämie chronischer Erkrankungen (ACE), auch Entzündungsanämie genannt, entwickelt sich im Rahmen einer chronischen Entzündung, d.h. bei chronischen Infektionen, Tumorerkrankungen oder Autoimmunerkrankungen (88).

Da ein chronisches Entzündungsgeschehen, wie bei den CED, keine Veränderung der sTfR bewirkt (49, 76), kann dieser Parameter gut eingesetzt werden, um bei CED-Patienten eine Eisenmangelanämie von einer ACE zu unterscheiden. Bei einer Anämie mit ursächlichem Eisenmangel ist die sTfR-Konzentration aufgrund einer erhöhten TfR-Zelldichte erhöht, bei einer reinen ACE jedoch nicht (94). Zur Identifizierung eines Eisenmangels ist die Berechnung des löslichen-Transferrin-Rezeptor-Ferritin-Index ( $sTfR\text{-Ferritin-Index} = \text{Ferritin-Index} = sTfR / \log \text{Ferritin}$ ) hilfreich. Im Rahmen einer sog. akuten Phase ohne Eisenmangel, z.B. bei der Anämie chronischer Erkrankungen, bleibt der sTfR unverändert, das Ferritin steigt an, demnach wird der sTfR-Ferritin-Index klein (d.h. Index <1) (49, 85). Bei einem Eisenmangel ohne zeitgleiche Entzündungsreaktion wird der sTfR-Ferritin-Index demnach größer (d.h. Index >2).

**Tabelle 5: Differenzierung zwischen ACE und Eisenmangelanämie modifiziert nach Weiss, 2005 (95) und Stein, 2010 (53)**

	ACE	Eisenmangel- anämie	ACE und Eisenmangel
<b>S-Eisen</b>	↓	↓	↓
<b>S-Ferritin</b>	n/↑	↓	↓/n
<b>Transferrin</b>	↓/n	↑	↓
<b>Transferrinsättigung</b>	↓	↓	↓
<b>MCV</b>	↓/n	↓	↓/n
<b>löslicher Transferrinrezeptor</b>	n/↓	↑	n/↑
<b>löslicher Transferrin- rezeptor-Ferritin- Index</b>	niedrig (<1)	hoch (>2)	hoch (>2)
<b>Anteile d. hypochromen Erythrozyten, bzw. CHr (pg)</b>	>10%	>10%	>10%
<b>Zinkprotoporphyrin</b>	<28pg	<28pg	<28pg
<b>Zytokinspiegel</b>	>40	>40	>40
<b>CRP</b>	↑	n	↑
<b>Hepcidin</b>	↑	n	↑
	↑	↓	↑/↓

### 1.3.3 Epidemiologie

#### 1.3.3.1 Epidemiologie des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie

Die Anämie weist weltweit eine Prävalenz von 24,8% auf. Laut WHO sind über 1,6 Milliarden Menschen, überwiegend in Südost-Asien und Afrika, betroffen. Diese hohe Prävalenz ist der Mangelernährung in diesen Gebieten zuzuordnen. Vornehmlich Vorschulkinder und schwangere Frauen haben einen Hb-Wert unterhalb der Norm (96). Dabei stellt der Eisenmangel sowohl weltweit (97) als auch in den Industriestaaten (*WHO Global Database on Iron Deficiency and Anaemia, Micronutrient Deficiency Information System, Geneva, WHO*) den am meisten verbreiteten Mangelzustand dar und kann als häufigste Ursache der Anämie genannt werden (97). Schätzungen der WHO zufolge haben weltweit eine Milliarde Menschen einen Eisenmangel, ca. 700 Millionen eine Eisenmangelanämie (98). Als häufigste Ursache für einen Eisenmangel gilt der Blutverlust, bei Frauen bedingt durch die Menstruation, bei Männern und postmenopausalen Frauen aufgrund einer gastrointestinalen Blutung (52). Die Prävalenz des Eisenmangels weltweit ist in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Anteil der Bevölkerung mit Eisenmangel in Prozent, aus WHO, Iron Deficiency Anaemia, 2001**

	Industrielländer	Nicht-Industrielländer
<b>Kinder, 0-4 Jahre</b>	20,1%	39,0%
<b>Kinder, 5-14 Jahre</b>	5,9%	48,1%
<b>Schwangere</b>	22,7%	52,0%
<b>Frauen, 15-59 Jahre</b>	10,3%	42,3%
<b>Männer, 15-59 Jahre</b>	4,3%	30,0%
<b>Ältere &gt;60 Jahre</b>	12,0%	45,0%

Der Eisenmangel, mit einer Prävalenz im CED-Kollektiv zwischen 36%-90% (99) und einer mittleren Prävalenz von 45% (100), wird als Hauptursache der CED-assoziierten Anämie angesehen. Bei der CED ist die Anämie eine der häufigsten extraintestinalen Manifestationen, die ein Drittel der CED-Patienten betrifft (77, 101). Ihre Prävalenz variiert in der Literatur, abhängig von der Definition der Anämie und des Patientenkollektivs (99, 102).

Die Prävalenz der Anämie liegt bei CED-Patienten zwischen 6,2% (99) bzw. 8,8% (102) und 73,7% (99, 102). Die mittlere Prävalenz liegt bei 17% (100). Diese Variabilität der Prävalenz kommt aufgrund einer hohen Prävalenz bei stationären Patienten (31,7-73,7%) im Gegensatz zu den ambulanten Patienten (8,8-72,7%) (102) zustande, denn die Anämie als Komorbidität führt häufig zur Verschlechterung der Grunderkrankung und damit zur stationären Einweisung. Dadurch lässt sich die höhere Prävalenz im stationären Bereich erklären (102). Auf MC allein bezogen beträgt die Prävalenz des Eisenmangels 36-90% (99).

Eine stetig abnehmende Inzidenz der Anämie bei CED ist sowohl auf die Fortschritte der CED-Therapie als auch auf die verbesserte Eisensubstitution zurückzuführen (99).

#### 1.3.3.2 Epidemiologie der Anämie chronischer Erkrankungen

Die Anämie chronischer Erkrankungen, nämlich in Assoziation mit chronischen Infektionen, Entzündungsgeschehen bei geschwächter Immunabwehr und bei Malignität, ist die häufigste Form der Anämie im stationären Bereich (77, 88). Die ACE wiederum ist die häufigste Form der Anämie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei CED. Die Prävalenz sowie die Ausprägung der Anämie bei CED ist in Bezug zur Krankheitsaktivität zu sehen. Bergamaschi et al. (103) berichten, dass bei 54% der ambulanten CED-Patienten eine isolierte ACE, d.h. eine ACE ohne Eisenmangel, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung CED vorlag.

### 1.3.4 Ätiologie der Anämie bei CED

Zumeist liegt der Anämie bei CED ein Eisenmangel zugrunde, die zweithäufigste Ursache ist die Anämie chronischer Erkrankungen (ACE) (99). Eine Kombination aus Eisenmangel und ACE ist als multifaktorielle Genese für die Anämie häufig ursächlich (77). Weitere, aber seltene Ursachen sind Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel, Folsäuremangel, medikamenteninduzierte Anämie, hämolytische Anämie und das Myelodyplastische Syndrom (49).

**Tabelle 7: Ätiologie der Anämie bei CED, nach Stein et al., 2009**

Häufig	gelegentlich	Selten
Eisenmangel	Vitamin B <sub>12</sub> -Mangel	Hämolyse
ACE	Folsäuremangel	myelodysplastisches Syndrom Chronische Niereninsuffizienz (medikamenteninduzierte) Aplasie angeborene Hämoglobinopathien oder Störungen der Erythropoese

#### 1.3.4.1 Ätiologie des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie bei CED

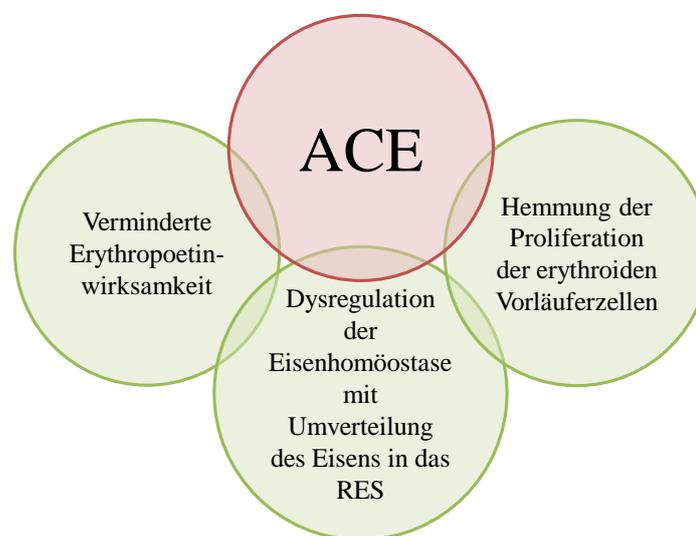
Häufigste Ursache des Eisenmangels bei CED sind intestinale Blutungen, nämlich bei der CU zumeist sichtbar als Blut im Stuhl, bei MC in okkulten Form (104). Die chronischen Blutverluste aus den Ulzerationen der Darmschleimhaut führen zu einer negativen Eisenbilanz, d.h. die Eisenresorption kann die Eisenverluste nicht ausgleichen (49, 105). Die Eisenresorption selbst ist bei CED nicht unbedingt beeinträchtigt außer bei einem aktiven Entzündungsgeschehen im oberen Gastrointestinaltrakt, d.h. Duodenum und oberes Jejunum bei MC. Schleimhautulzerationen können jedoch in diesem Bereich die Eisenresorption bei MC vermindern (77, 99, 106-108).

Zudem resultiert durch den im Rahmen des Entzündungsgeschehens erhöhten Hcpidinspiegel eine verminderte Eisenresorption (89).

Bei einigen CED-Patienten ist eine geringe Eisenzufuhr über die Nahrung als Ursache denkbar (109), da CED-Patienten häufig eine Nahrungsmittelintoleranz (110, 111) und Abneigung gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln (111) angeben.

### 1.3.4.2 Ätiologie der Anämie chronischer Erkrankungen bei CED

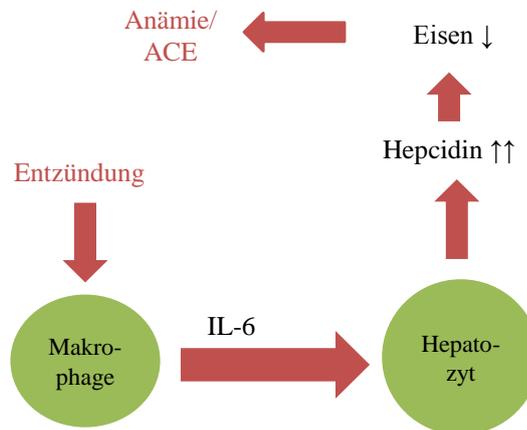
Der Anämie chronischer Erkrankungen (ACE) liegt stets eine Aktivierung des Immunsystems zugrunde, sei es im Rahmen eines chronischen Entzündungsgeschehens, einer Autoimmun- oder Tumorerkrankung (88). Die Mechanismen, die bei CED zur ACE führen, sind sowohl auf der Ebene der Eisenhomöostase, der Erythropoese sowie auf der Ebene der Erythropoetinproduktion zu finden (88, 95).



**Abb. 7: Pathogenese der Anämie chronischer Erkrankungen, nach Weiss, 2002 (88)**

Im aktiven Entzündungsgeschehen haben die Zytokine einen Einfluss auf die Eisenhomöostase. Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) bewirkt die Hochregulierung des DMT-1. IL-10 führt zu vermehrter Expression des TfR (95). Dadurch kommt es zur Umverteilung des Eisens in die Makrophagen und in die Zellen des RES, gekennzeichnet durch Eisenmangel und erhöhten S-Ferritinspiegel. Damit steht dieses Eisen der Erythropoese nicht zur Verfügung. Dabei spielt Heparin, dessen Synthese wiederum durch IL-6 angeregt wird, eine regulierende Rolle, indem einerseits die Absorption von Eisen im

Duodenum vermindert wird, andererseits die Eisenabgabe aus den Zellen des RES wahrscheinlich unterdrückt wird (89).



**Abb. 8: Rolle von IL-6 und Heparidin bei der Entstehung der Anämie chronischer Erkrankungen, nach Ganz, 2003 (89)**

Die Erythropoese wird ebenfalls durch Zytokine gestört. Hier wird durch Zytokine die Zellapoptose eingeleitet sowie die Expression von Erythropoetinrezeptoren und von anderen prohämatopoetischen Faktoren reduziert. Dies führt zur Hemmung der Proliferation und Differenzierung erythroider Vorläuferzellen. Man konnte IL-1 und TNF- $\alpha$  nachweisen, dass diese eine inadäquate, d.h. verminderte, Erythropoetinantwort bewirken. Letztlich ist auch die Lebensdauer der Erythrozyten reduziert (95).

#### 1.3.4.3 Seltene Ursachen der Anämie bei CED

Ursache eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels ist eine gestörte Vitamin B<sub>12</sub>-Resorption im Ileum bei chronischer Entzündung in diesem Bereich oder bei Zustand nach Ileum(teil)resektion. Selten kann auch ein Entzündungsgeschehen im Magen bei MC die Sekretion des *Intrinsic Factors* (IF) verhindern, da nur an IF gebundenes Vitamin B<sub>12</sub> resorbiert werden kann (77).

Ein Folsäuremangel tritt aufgrund einer verminderten Zufuhr, Malabsorption bei Entzündungsgeschehen in Duodenum oder Jejunum, aber auch medikamenteninduziert durch Sulfasalazin oder Methotrexat auf (77).

### 1.3.5 Symptomatik bei Eisenmangel und Anämie

Sowohl Eisenmangel als auch Anämie sind häufig asymptomatisch (112, 113), da ein langsamer Hb-Abfall zu einer Anpassung an die Anämie führt (77, 114). Dabei ist die Lebensqualität bei CED-assoziiertes Anämie mit der von anämischen Patienten vergleichbar, die sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befinden (114).

Die Symptome können sich vielseitig darstellen: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspnoe, Tachykardie, körperliche Leistungsminderung, Konzentrationsschwäche (77, 114, 115). Zudem führt die Eisenmangelanämie bei CED zur Verschlechterung der Grunderkrankung: es entsteht durch ein kompensatorisches sog. „Blutshifting“ aus den Mesenterialarterien eine Minderperfusion des Darms. Daraus resultiert eine verminderte Motilität des Darms mit Übelkeit, Anorexie und Malabsorption (77). Weiterhin sind mit der Anämie bei Frauen Menorrhagie und Amenorrhö, bei Männern Impotenz sowie Libidoverlust bei beiden Geschlechtern verbunden (116).

Eisenmangel ohne Anämie stellt sich meist ähnlich dem klinischen Bild der Anämie dar (115).

Eisenmangel konnte in einer Placebo-kontrollierten randomisierten Studie mit 144 nicht-anämischen Frauen mit erniedrigten S-Ferritinwerten als Ursache für Müdigkeit nachgewiesen werden (117). Außerdem konnte bei jungen Mädchen die Beeinträchtigung der kognitiven Funktion durch Eisenmangel ohne eine damit verbundene Anämie nachgewiesen werden. Hierbei führte eine Therapie des Eisenmangels mit oraler Substitution zur Erhöhung des mittleren Ferritinwerts. Es wurde eine Verbesserung der verbalen Lernfähigkeit und des Gedächtnisses beobachtet (118). Diese Verbesserung unter oraler Eisentherapie zeigte sich auch in einer weiteren Studie zu jungen Frauen sowohl mit als auch ohne Anämie (119).

Eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit kann dem Eisenmangel zugeschrieben werden (120).

Des Weiteren sind bei Eisenmangel das Nagelwachstum, die Heilprozesse von Hautdefekten sowie von Schleimhautulzerationen beeinträchtigt (99). Selten werden bei Eisenmangel Alopezie, Mundtrockenheit oder spezielle Essstörungen, wie z.B. Pica (die

Aufnahme ungenießbarer Dinge, wie z.B. Erde, Lehm) oder Pagophagie (vermehrter Verzehr von Eis oder eiskalten Getränken) beobachtet (115).

Da Eisen als Kofaktor der Tyrosinhydroxylase zur Synthese des Neurotransmitters Dopamin notwendig ist (121), wird der Zusammenhang von Eisenmangel und dem Restless-Legs-Syndrom (RLS) (122) seit längerem diskutiert. Für diesen Zusammenhang sprechen einerseits ein erniedrigter Liquor-Ferritin- und erhöhter Liquor-Transferrinspiegel (123) – im Sinne niedriger Eisenkonzentration des Gehirns – sowie ein niedriger Nachweis von Eisen in Substantia nigra und im Putamen (124) bei RLS-Probanden. Man nimmt eine genetische Prädisposition für RLS an (125, 126) – jedoch konnte eine primär genetische Rolle des Eisenstoffwechsels in der Entstehung des RLS nicht nachgewiesen werden (127). Bei dem primären bzw. hereditären RLS, das typischerweise im Alter zwischen 20-40 Jahren auftritt (128) zwar ein niedriger Liquor-Ferritinspiegel nachgewiesen werden, aber insbesondere eine genetische Prädisposition für die Entstehung für RLS mit familiärer Häufung festgestellt werden (123, 128). Dabei wurde bisher die Ursache für die geringe Eisenkonzentration im Gehirn bei dem primären RLS noch nicht ganz geklärt. Es ist u.a. eine Dysregulation von Eisenaufnahme und –speicherung im Gehirn sowie eine gestörte Blut-Hirn-Schranke (129), also im Sinne eines funktionellen Eisenmangels im Gehirn, wahrscheinlich. Dagegen ist bei dem sekundären RLS das u.a. gekennzeichnet ist durch ein Auftreten des RLS erst nach dem 40. Lebensjahr, eine Assoziation mit Grunderkrankungen, z. B. der Urämie, die mit einem Eisenmangel einhergehen können, auffallend (128, 130). In diesem Zusammenhang sind z. B. chronische Niereninsuffizienz, Anämie, CED oder auch die Schwangerschaft zu benennen. Bei diesen kann durch eine Eisentherapie eine Verbesserung der Symptome des RLS erreicht werden.

## 1.4 Eisensubstitution

### 1.4.1 Orale Eisensubstitution bei CED

Die orale Eisentherapie wird von CED-Patienten oftmals schlecht toleriert. Daneben scheint sie wenig effektiv zu sein (99), insbesondere im aktiven Schub des MC (108). Die Ursache liegt in einer oralen Eisenintoleranz, die bei jedem vierten an CED erkrankten Patienten zu finden ist (131). Gängige Präparate in der Praxis sind Eisensulfat, Eisenfumarat und Eisengluconat. Diese liegen in zweiwertiger Form vor und sind den dreiwertigen Eisenpräparaten aufgrund einer besseren Bioverfügbarkeit vorzuziehen (132). Jedoch werden auch zweiwertige Eisenpräparate im pH-neutralen Milieu des Duodenums zu schlecht resorbierbarem  $Fe^{3+}$  oxidiert (133). Im Rahmen der CED werden Krankheitsaktivität, oxidativer Stress und die intestinale Entzündung durch orales Eisen noch verstärkt (99). In Kolitis-Tiermodellen wurde eine erhöhte Kolonkarzinomentstehung (134) sowie nach Gabe von Eisenfumarat ein Anstieg der mukosalen Entzündungsaktivität und eine höhere Eisenkonzentration im Stuhl, die für eine geringe Absorption spricht, beobachtet (133).

Eine Verschlechterung der Grunderkrankung kann durch die orale Eisengabe hervorgerufen werden. Die Entstehung des oxidativen Stress kann durch die erhöhte Konzentration an neutrophilen Entzündungszellen in der Darmschleimhaut zu einer Freisetzung freier Radikaler (Superoxid, Sauerstoffperoxid) führen, die wiederum mit den Eisenionen in der sog. Fenton Reaktion zu Hydroxylradikalen reagieren (52):  $H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH^-$ . Daraus entsteht ein Gewebeschaden in der Darmschleimhaut und das Entzündungsgeschehen wird aktiviert oder verstärkt (133, 135).

Ein Anstieg des CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) wurde in einer Patientengruppe, die mit oralem Eisenfumarat supplementiert wurde, beobachtet, nicht dagegen in der Vergleichsgruppe, die mit Eisensucrose i.v. behandelt wurde (136).

Die umfangreichen Nebenwirkungen der oralen Therapie, vor allem bei CED, führen zu einer geringen Akzeptanz bei den Patienten und somit oftmals zur *Incompliance*. Zu den Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Flatulenz, Schmerzen und Diarrhoe (132).

In einer Studie zur oralen Eisensubstitution bei CU-, MC- und nicht-CED-Patienten zeigte sich in allen drei Gruppen eine gleiche Intoleranzverteilung (CU 29%, MC 21%, nicht-CED 29%) und eine gute Effektivität (Anstieg von Ferritin und Hb), jedoch nur in dem CU-Patientenkollektiv eine erhöhte Krankheitsaktivität, gemessen als CAI (*Colitis*

*Activity Index*). Allerdings wurden dabei Patienten mit zuvor bekannter Eisenintoleranz ausgeschlossen. Bei einer Einbeziehung dieser Daten würden 44% der CU-, 35% der MC- und 29% der nicht-CED-Patienten eine Intoleranz gegenüber oralem Eisen aufweisen (137).

In einer Studie zum Vergleich der Effektivität der oralen Eisensubstitution und i.v.-Eisensucrose-Gabe konnte in beiden Gruppen ein Hb-Anstieg, jedoch nur in der Eisensucrose-Gruppe ein Ansteigen des S-Ferritinspiegels beobachtet werden (138).

Eine Alternative aufgrund besserer Verträglichkeit und geringerer Nebenwirkungen stellen die dreiwertigen oralen Eisenpräparate Eisen-Polymaltose und Eisenmaltol dar, die gegenüber anderen dreiwertigen oralen Präparaten eine bessere Bioverfügbarkeit aufweisen (139).

## 1.4.2 Intravenöse Eisensubstitution bei CED

### 1.4.2.1 Bedeutung der intravenösen Eisensubstitution bei CED

Absolute Indikationen für die parenterale Eisenbehandlung bei CED sind schwere Anämie (Hb <10 g/dL), Unverträglichkeit gegenüber oralem Eisen oder geringer Therapieerfolg der oralen Supplementierung, schwere gastrointestinale Entzündungsaktivität oder eine erythropoetische Therapie (91). Durch die intravenöse Verabreichung des Eisens wird die eingeschränkte Fähigkeit der Darmschleimhaut zur Resorption umgangen.

### 1.4.2.2 Struktur und Pharmakokinetik der intravenösen Eisenpräparate

Alle i.v.-Eisenkomplexe liegen als kolloidale Lösung vor. Eine Kohlenhydrathülle stabilisiert den Eisen(III)-Oxyhydroxidkern und gewährleistet eine kontrollierte Eisensfreisetzung. Eine gefahrlose intravenöse Applikation von freien Eisenionen ist nur in einer Dosierung von bis zu 8 mg möglich, da sonst die Bindungskapazität des Transferrins im Plasma überschritten wird. Durch eine Komplexbildung des dreiwertigen Eisenhydroxids mit einem Kohlenhydrat umgeht man jedoch diese begrenzte Eisenverabreichung (140). Die parenteralen Eisenkomplexe werden nach ihren kinetischen und thermodynamischen Eigenschaften in labile und stabile bzw. schwache und starke Komplexe eingeteilt und als Typ I-IV klassifiziert (54).

Man nimmt an, dass die Eisenkomplexe jeweils einen Anteil an labilem Eisen besitzen, der im umgekehrten Verhältnis zum molekularen Gewicht der

Eisenkohlenhydratkomplexe steht. In den Komplexen mit dem geringsten Molekulargewicht, das sind Eisengluconat (38 kDa) und Eisensucrose (43 kDa), ist der Anteil und damit der Effekt des labilen Eisens am größten (141), d.h. die Stabilität eines Eisenkomplexes ist abhängig von seinem Molekulargewicht. Ist dieses höher, wird der Komplex dementsprechend stabiler. Eine Übersicht über die Pharmakokinetik der hier besprochenen Eisenkomplexe ist in Abbildung 9 dargestellt.

Diese labilen Eisenionen werden wahrscheinlich zuerst aus dem Eisenkomplex freigesetzt (141) und binden sich an Transferrin. Eine schnelle Eisenfreisetzung, wie sie bei Eisensucrose und Eisengluconat zutrifft, führt zu einer hohen Transferrinsättigung und zu einem Anstieg an nicht-Transferringebundenem Eisen (NTBI), das außerhalb der Makrophagen toxisch wirkt und zum sog. oxidativen Stress mit Gewebeschädigung führt (142).

In Abbildung 10 ist die Reaktivität von Eisensucrose, -gluconat und -carboxymaltose mit Transferrin dargestellt.

Nachfolgend werden die i.v. Eisenpräparate Eisengluconat, -sucrose, -dextran und -carboxymaltose besprochen und in Tabelle 8 zusammengefasst.

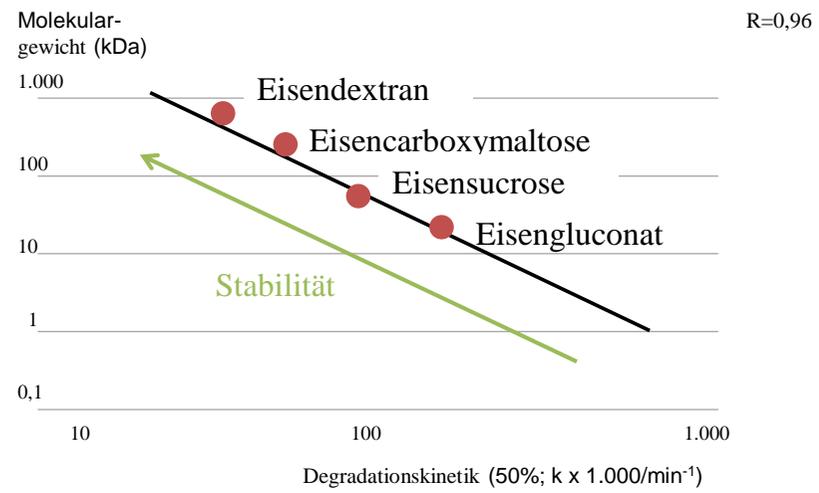


Abb. 9: Geschwindigkeit der Eisenfreisetzung im Verhältnis zum Molekulargewicht, nach Geisser, 2009, (142)

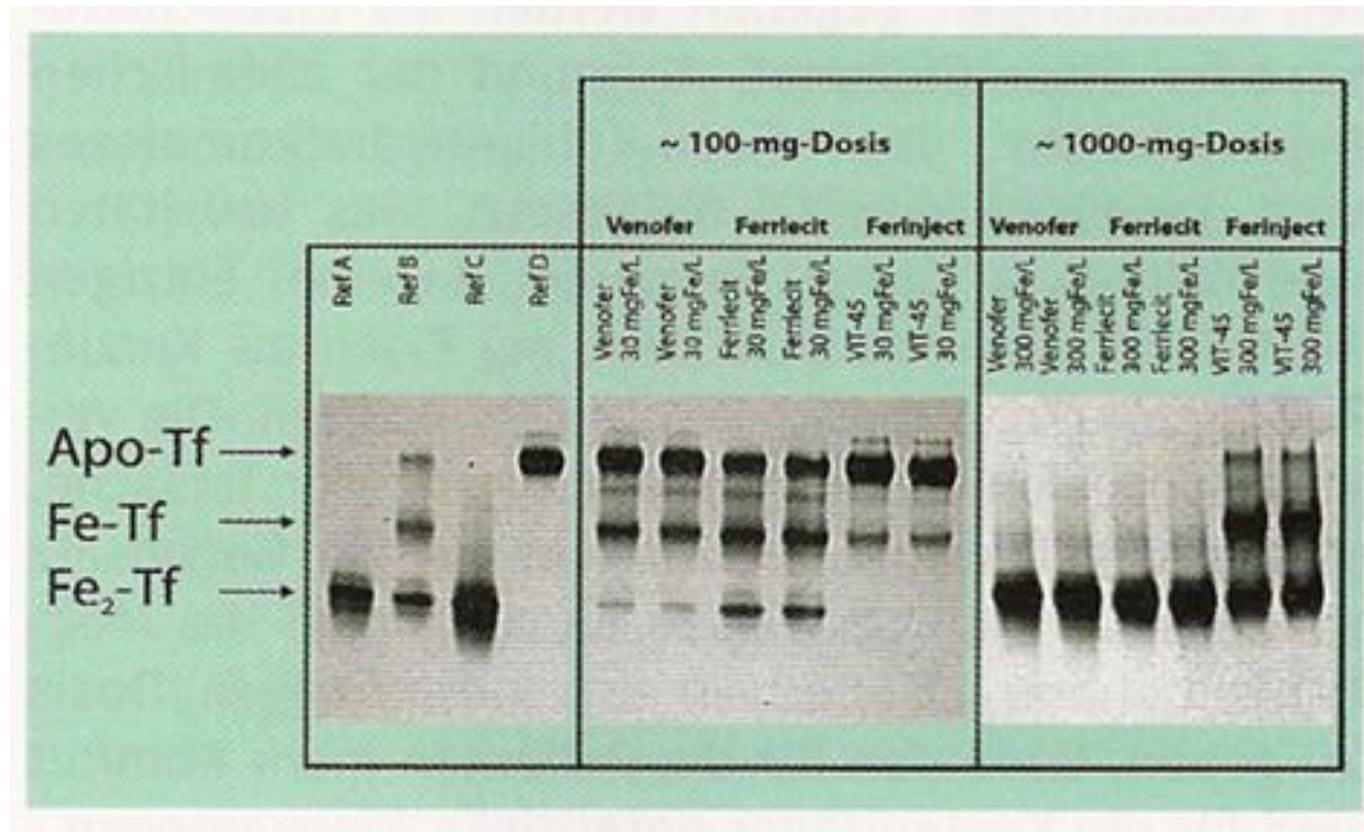


Abb. 10: Reaktivität von Eisensucrose (Venofer<sup>®</sup>), -gluconat (Ferrlecit<sup>®</sup>) und -carboxymaltose (Ferinject<sup>®</sup>) mit Transferrin (Inkubationszeit 4 Stunden), aus Geisser, 2009

#### 1.4.2.2.1 Eisengluconat

Eisengluconat (Ferrlecit<sup>®</sup>) ist ein labiler und schwacher Komplex (Typ III) mit einem molekularen Gewicht von unter 38 kDalton (143). Es erfolgt eine Bindung des Eisens an nahezu alle Plasmaproteine. In niedriger Dosierung wird das Eisen jedoch größtenteils an Transferrin und Apoferritin gebunden (54). Der hohe Anteil an labilem Eisen bzw. freien Eisenionen führt zu einer Transferrinübersättigung (142), überwiegender Eisenspeicherung im Lebergewebe und daraus entstehenden Gewebsschäden. Die tägliche Maximaldosis sollte 100 mg Eisen nicht übersteigen (54). Aus diesen Gründen kann dieses Präparat bei i.v. Verabreichung nicht als klinisch sicher erachtet werden (54).

#### 1.4.2.2.2 Eisensucrose

Eisensucrose (Venofer<sup>®</sup>), ein Typ II Eisenpräparat, ist partiell stabil und mäßig stark, mit einem Molekulargewicht von 30-100 kDalton. Die Eisenspeicherung erfolgt im RES, sowie als Transferrin und Apoferritin, in Milz und Knochenmark, mit einer schnellen Bereitstellung des Eisens für die Erythropoese. Dieses Präparat kann als klinisch sicher bezeichnet werden, da Gewebenekrosen durch eine geringe Eisenspeicherung im Gewebe nur in seltenen Fällen auftreten und anaphylaktische Reaktionen in deutlich geringerem Maß als bei Eisendextranen auftreten (54).

#### 1.4.2.2.3 Eisendextran

Eisendextran (CosmoFer<sup>®</sup>) ist ein Typ I -Eisenpräparat, gekennzeichnet als stabiler und starker Komplex, mit einem Molekulargewicht über 100 kDalton. Die Eisenfreisetzung erfolgt langsam, die Speicherung vorzugsweise im RES. Dieser Eisenkomplex führt nahezu nie zu Gewebnekrosen. Die sogenannten Dextran-induzierten anaphylaktischen Reaktionen sind unerwünschte Nebenwirkungen, die durch eine Kreuzreaktion mit Dextran-Antikörpern hervorgerufen werden. Diese Reaktion tritt sowohl bei hoch- als auch niedermolekularen (5.000-7.000 Dalton) Dextran-Komplexen auf, aber seltener bei Dextrin-haltigen Komplexen (54).

#### 1.4.2.2.4 Eisencarboxymaltose

Eisencarboxymaltose (FCM; Ferinject<sup>®</sup>), ein stabiles und starkes Typ I -Eisenpräparat, ist ein makromolekularer Eisenhydroxid-Komplex, bestehend aus einem polynukleären Eisen(III)-Hydroxid in einer Kohlenhydrathülle. Aufgrund des Molekulargewichts von

150 kDalton ist die renale Elimination gering. Das Endprodukt Ferinject® ist eine kolloidale Lösung (142).

Bei PET-Untersuchungen mit radioaktiv-markierter Eisen(III)hydroxid-Polymaltose wurden Leber, Milz und Knochenmark als Speicherorgane identifiziert. Nach Aufnahme innerhalb von 25 Minuten in Leber und Milz wurde nach 60 Minuten hauptsächlich im Knochenmark radioaktiv-markiertes Eisen gemessen. Dies zeigt, dass FCM bevorzugt von den RES-Makrophagen und nicht von Parenchymzellen aufgenommen wird und somit Gewebsschäden nicht zu erwarten sind. Ein Anstieg des S-Ferritins und ein hoher Umsatz der Erythrozyten bei Patienten mit einer Eisenmangelanämie von 91-99% innerhalb von 16-24 Tagen spricht für die Effektivität des Eisenkomplexes (144). Nach parenteraler Gabe wird der Komplex in die Makrophagen aufgenommen. Danach erfolgt die Reduktion durch das Lysosom zu  $Fe^{2+}$ . Bei Bedarf wird  $Fe^{2+}$  von Metalltransporter DMT1 und Ferroportin aus den Makrophagen freigesetzt. Nach der Oxidation durch Ceruloplasmin wird  $Fe^{3+}$  von Transferrin aufgenommen (142).

FCM weist in den bisher vorliegenden Studien eine gute Sicherheit und Tolerabilität auf: Überempfindlichkeitsreaktionen sind wegen fehlender Kreuzreaktion mit Dextran-Antikörpern, wie sie bei Eisen-Dextran zu beobachten ist, nicht zu erwarten. FCM ist ein stabiler Komplex, das Eisen wird im RES gespeichert und die Eisenfreisetzung erfolgt langsam. Dadurch entsteht vor allem ungebundenes Apo-Transferrin bzw. bei der maximalen Einzel-Eisendosis von 1000 mg wird ein Gleichgewicht zwischen Apo-Transferrin, Fe-Tf und Fe<sub>2</sub>-Tf (zweifach-gesättigtes Transferrin) erreicht (142).

**Tabelle 8: intravenöse Eisenpräparate im Vergleich, modifiziert nach Gasche, 2007 (91)**

	Eisencarboxymaltose	Eisensaccharose	Eisengluconat	Niedermolekulares Eisendextran	Hochmolekulares Eisendextran
<b>Chem. Eigenschaften:</b>					
Molekulargewicht [kDa]	>100	30-100	<50	165	265
Komplexstabilität	Hoch	Mittel	Niedrig	Hoch	Hoch
Akute Toxizität	Niedrig	Mittel	Hoch	Hoch	Niedrig
<b>Dosierung:</b>					
Testdosis benötigt	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja
Maximale Infusionsdosis	500-1000 mg (15 mg/kg) <sup>a</sup>	200-500 mg (7 mg/kg) <sup>b</sup>	62,5-125 mg	1000 mg	1000 mg
Minimale Infusionszeit	15 Min	30-210 Min	60 Min	360 Min	360 Min
Maximale Injektionseinzeldosis	200 mg	200 mg	125 mg	100 mg	100 mg
Minimale Injektionszeit	1-2 Min	10 Min	10 Min	2 Min	2 Min
<b>Sicherheitsprofil:</b>					
Risiko Dextran-induzierter Anaphylaxie	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Relatives Risiko erheblicher unerwünschter Ereignisse	Sehr niedrig	Sehr niedrig	Niedrig	Mittel	Hoch

<sup>a</sup> zugelassen für bis zu 1000 mg (15 mg/kg Körpergewicht), gegenwärtig empfehlen die Autoren 500 mg;

<sup>b</sup> zugelassen für bis zu 500 mg (7 mg/kg Körpergewicht), die Autoren empfehlen 200 mg.



### 1.4.3 Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der Anämie bei CED

Grundlage für die Therapie der Eisenmangelanämie ist die Berechnung der erforderlichen Eisenmenge mithilfe der Ganzoni-Formel (145):

$$\text{Gesamteisendefizit (mg)} = \text{Körpergewicht [kg]} \times 0,24 \times (\text{Ziel-Hb [g/dL]} - \text{aktueller Hb [g/dL]}) + 500 \text{ (1000) mg}^*$$

\*100 µg/L Ferritin entspricht ca. 1000 mg Speichereisen

In einer unabhängigen Expertenrunde wurden speziell für Gastroenterologen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Anämie und Eisenmangel bei CED erstellt. Im Folgenden werden die Aussagen zusammengefasst (91):

- „Alle CED-Patienten sollten auf das Vorliegen einer Anämie untersucht werden; es gilt die Definition der WHO (siehe 1.3.1.1): Die Untergrenze des Hb-Werts ist festgelegt bei 12,0 g/dL bei Frauen und 13,0 g/dL bei Männern (78).
- Die Bestimmung von Hb, S-Ferritin und CRP sollten bei Patienten in Remission oder geringer Erkrankung alle 6-12 Monate, bei Krankheitsaktivität alle 3 Monate erfolgen; jährliche Serumspiegelkontrolle von Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure, bzw. bei Risiko für Vitamin B<sub>12</sub>- oder Folsäuremangel (bei ausgedehnter Dünndarmerkrankung oder -resektion).
- Abklärung einer Anämie bei Hb ≤12 g/dL (Frauen) bzw. ≤13 g/dL (Männer): S-Ferritin, Transferrinsättigung, CRP; bei weiterhin unklarer Anämie Ursache: S-Transferrin, Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure, Haptoglobin, Laktatdehydrogenase, Kreatinin, Retikulozytenzahl, Differentialblutbild.
- Eisenmangeldiagnostik: S-Ferritinspiegel, TfS; bei einer aktiven Entzündung können die Ferritinwerte trotz leerer Eisenspeicher hoch sein, die untere Grenze für Ferritin liegt dann bei 100 µg/L.

**Tabelle 9: Serum-Ferritinspiegel und Transferrinsättigung bei Eisenmangel und Anämie, nach Gasche et al., 2007 (91)**

	Serum-Ferritin [µg/L]	Transferrinsättigung in %
<b>Eisenmangelanämie ohne Entzündung</b>	≤30	≤16
<b>CED-assoziierte Anämie mit aktiver Entzündung</b>	≥100	≤16
<b>CED-assoziierte Anämie und Eisenmangel</b>	30-100	≤16

- Bei Krankheitsaktivität der CED ist die ACE als Differentialdiagnose zum Eisenmangel in Erwägung zu ziehen: S-Ferritin >100 µg/L, TfS <16%. Bei S-Ferritin-Werten von 30-100 µg/L kann ein Eisenmangel neben der ACE vorliegen (siehe Tabelle 9).
- Die Behandlung der Anämie wird empfohlen bei einem Hb-Wert unter 12 g/dL (Frauen) bzw. unter 13 g/dL (Männer); hierbei sind Symptomatik, Ätiologie, Schweregrad, Hb-Veränderungen, Komorbidität und mögliche Risiken der Therapie nicht zu vergessen.
- Bei Eisenmangelanämie sollte eine orale oder i.v.-Eisensupplementierung durchgeführt werden; bei Eisenmangel ohne Anämie ist ein individuelles Vorgehen erforderlich.
- Eine Behandlung mit Erythropoetin ist bei Hb <10 g/dL oder bei ausbleibendem Ansprechen der i.v.-Eisentherapie indiziert und effektiv.
- Vitamin B<sub>12</sub>- und Folsäuresubstitution sollte bei erniedrigten Serumspiegeln erfolgen.
- Bei akuten oder chronischen Blutverlusten wird die Bluttransfusion in Kombination mit einer i.v.-Eisengabe, ggf. mit Erythropoetin, empfohlen.
- Behandlungsziel ist der Anstieg von Hb, S-Ferritin und TfS in den Normbereich bzw. kein weiterer Hb-Abfall, Verzicht auf Bluttransfusionen, Verbesserung der klinischen Symptomatik und Lebensqualität.
- Ein Ansprechen der Therapie kann bei einem Hb-Anstieg um ≥2 g/dL angenommen werden oder wenn innerhalb von vier Wochen der Hb-Wert im Normalbereich liegt.
- Die Hb-Kontrolle sollte bei asymptomatischen Patienten nach vier Wochen erfolgen, bei symptomatischen jedoch früher; S-Ferritin >100 µg/L ist bei

oralen Eisensubstitution Zeichen ausreichender Eisenspeicher, bei i.v.-Eisensubstitution ist das S-Ferritin falsch hoch; ein TfS-Wert >50% zeigt eine Eisenüberladung bei i.v.-Eisengabe an.

- Zur Eisensubstitution wird die i.v. Gabe empfohlen, da diese sich als wirksamer und besser verträglich erwiesen hat und sich positiv auf die Lebensqualität auswirkt; absolute Indikationen sind: Hb <10 g/dL, Unverträglichkeit oder unzureichendes Ansprechen auf orales Eisen, starke gastrointestinale Entzündungsaktivität, Behandlung mit Erythropoetin oder Patientenwunsch.
- Da ein funktioneller Eisenmangel unter Behandlung der ACE mit erythropoetischen Wirkstoffen auftreten kann, ist eine Kombination mit i.v.-Eisen notwendig.
- Die Therapie der Grunderkrankung mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin kann zu einem Hb-Abfall führen und ist zur Vermeidung einer Leukopenie oder Panzytopenie anzupassen“ (91)

## 2 Fragestellung

Diese Arbeit befasst sich mit der Analyse des Eisenstatus von CED-Patienten in einer großen Schwerpunktambulanz und der Follow-up Untersuchung nach i.v.-Eisensubstitutionstherapie bei Eisenmangelanämie.

Eisenmangel und Eisenmangelanämie sind häufige Komorbiditäten der CED, die häufig unterdiagnostiziert bleiben. Dabei spielt die Therapie des Eisenmangels eine wesentliche Rolle bei der Verbesserung der Lebensqualität der CED-Patienten. Die Prävalenz bei CED-Patienten variiert stark in der Literatur. Dies war Anlass, die Prävalenz bei Erstvorstellung in der CED-Ambulanz des Klinikums Großhadern retrospektiv bei 250 Patienten zu evaluieren.

In den vergangenen Jahren sind verbesserte intravenöse Eisenpräparate auf den Markt gekommen. Eines davon ist Eisencarboxymaltose (FCM), das in der CED-Ambulanz im Klinikum Großhadern seit seiner Zulassung im Dezember 2007 bei 80 Patienten bis Dezember 2009 eingesetzt wurde. Diese Arbeit soll die Frage nach Effektivität und Sicherheit dieser neuen Eisensubstitutionstherapie klären.

Des Weiteren wird der in der Fachliteratur beschriebene positive Effekt der Auffüllung der Eisenspeicher sowie die erfolgreiche Therapie der Anämie in ihren Auswirkungen auf das Immungeschehen und die Krankheitsaktivität der CED in diesem Patientenkollektiv retrospektiv untersucht.

## **3 Methodik**

### **3.1 Untersuchungskollektiv**

Aus der Patientendatenbank der CED-Ambulanz des Klinikums Großhadern wurden 250 Patienten mit gesicherter Diagnose Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa, die im Zeitraum von August 2007 bis Juli 2009 erstvorstellig wurden, für eine retrospektive Datenanalyse eingeschlossen. Aus diesem Kollektiv, das auf Eisenmangel, Eisenmangelanämie, Eisensubstitutionstherapie mit FCM, vorangegangene Eisensubstitution, Raucherstatus und Krankheitsaktivität im Sinne von CDAI bzw. CAI, anti-inflammatorische Medikation und das Vorkommen von Blut im Stuhl untersucht wurde, wurden 80 Patienten mit Eisenmangel identifiziert. Diese 80 Patienten erhielten eine Eisensubstitution mit FCM, die wiederum auf Effektivität und Sicherheit untersucht wurde.

### 3.2 Datenerhebung

Zunächst wurden Daten bezüglich Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnose und Datum der Erstvorstellung in der CED-Ambulanz von 250 Patienten erhoben.

Um die Prävalenz des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der CED-Ambulanz bestimmen zu können, wurden in einem nächsten Schritt Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung aus dem System des Instituts für Klinische Chemie übertragen (siehe Tabelle 10). Diese Parameter waren: Eisen im Serum, Ferritin im Serum, Transferrin, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH), mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), Thrombozyten, Retikulozyten, Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent, Zink, Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure, C-reaktives Protein (CRP), Laktatdehydrogenase (LDH), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT).

**Tabelle 10: Auszug der Laborparameter und Referenzbereiche des Instituts für Klinische Chemie**

<b>Laborparameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Referenzbereich</b>
<b><u>Serumchemie</u></b>		
<b>Eisen</b>	µg/dL	80 – 150
<b>Zink S</b>	µg/dL	75 – 140
<b>Ferritin S</b>	ng/mL	30 – 300
<b>Transferrin S</b>	g/L	2,0 – 3,6
<b>CRP S (high sens.)</b>	mg/dL	<0,5
<b>GOT [AST] (37°)</b>	U/L	<40
<b>GPT [ALT] (37°)</b>	U/L	<45
<b>Gamma-GT (37°)</b>	U/L	<55
<b>LDH (37°)</b>	U/L	<250
<b><u>Hämatologie</u></b>		
<b>Hämoglobin</b>	g/dL	14,0 – 18,0
<b>Hämatokrit</b>		0,380 – 0,520
<b>MCV</b>	fl	78,0 – 98,0
<b>Retikulozyten</b>	Promille	9 - 25
<b>Retikulozyten-Hb-Äquivalent</b>	pg	28,0 – 35,0
<b>MCH</b>	pg	26,0 – 32,0
<b>MCHC</b>	g/dL	32,0 – 36,0
<b>Thrombozyten</b>	G/L	150 – 440
<b><u>Endokrinologie</u></b>		
<b>Vitamin B<sub>12</sub></b>	pg/mL	250 - 900
<b>Folsäure</b>	ng/mL	>3,1

Als Kriterien für das Sichten der Krankenakten wurden folgende Laborwerte bei Erstvorstellung herangezogen (78, 91):

- Serum-Eisen <60 µg/dL
- Serum-Ferritin <100 ng/mL
- Hämoglobin <12 g/dL (weiblich) bzw. <13 g/dL (männlich)

Die Patientenakten wurden nach einer erfolgten Substitutionstherapie mit FCM (Eisencarboxymaltose) durchsucht, wenn mindestens einer dieser drei Werte unterhalb des Normbereichs lag. Fand sich dann in der Akte eine Dokumentation über eine intravenöse Gabe von FCM, wurden die Laborparameter S-Eisen, S-Ferritin, Hb und CRP zum Zeitpunkt der ersten Infusion von FCM sowie folgende Daten aus der Krankenakte übernommen:

- Datum der Erstinfusion von FCM
- Gesamtdosis FCM in mg
- Datum der letzten Vorstellung (Follow-up) in der CED-Ambulanz

Zudem wurden zum Zeitpunkt der Erstgabe von FCM folgende Daten aus der Akte übertragen:

- Krankheitsaktivität in Form von CDAI (*Crohn`s Disease Activity Index*) bzw. CAI (*Colitis Activity Index*) (14, 15) (siehe Anhang). Bei Patienten mit nicht genau dokumentiertem CDAI wurde für „Allgemeinzustand gut“ ohne Diarrhoe die Punktezahl 0, bei Diarrhoe die Punktezahl 20 festgelegt. Bei Patienten mit „Allgemeinzustand mäßig“ ohne Diarrhoe wurden 50 Punkte, mit Diarrhoe 100 Punkte festgelegt. In all diesen Fällen wurde zu dieser Punktezahl noch jeweils die Punktezahl für Hämatokrit und Gewicht addiert.
- Vorkommen von sichtbarem Blut im Stuhl
- anti-inflammatorische Therapie der CED (Glukokortikosteroide, Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörper, Azathioprin / 6-Mercaptopurin, Mesalazin)
- Rauchgewohnheiten
- orale oder intravenöse Eisensubstitution in der Vorgeschichte.

Des Weiteren wurden mit der FCM-Infusion assoziierte bekannte Nebenwirkungen, vor allem allergische Reaktionen, Transaminasenanstieg um das zweifache über die Norm und Anstieg der GGT vermerkt.

Anhand der Laborwerte im System der Klinischen Chemie und der in den Krankenakten dokumentierten FCM-Infusionen wurde jeweils die FCM-Dosis ermittelt, die zu einem Anstieg des Eisens i.S.  $>60 \mu\text{g/dL}$ , des Ferritin i.S.  $>100 \text{ ng/mL}$  und des Hb  $>12 \text{ g/dL}$  bzw.  $13 \text{ g/dL}$  führte.

Die Krankheitsaktivität in Form von CDAI, bzw. CAI, CRP und anti-inflammatorische Kommedikation zum Zeitpunkt des Follow-up wurde dokumentiert.

Zur Auswertung des Einflusses der Therapie mit FCM auf die Krankheitsaktivität wurden Subgruppen gebildet:

1. FCM-Patienten unter stabiler anti-inflammatorischer Medikation (ohne Kortikosteroide) über den Zeitraum von erster FCM-Gabe bis Follow-up.
2. FCM-Patienten unter stabiler anti-inflammatorischer Medikation, die ein Kortikosteroid bei Erstgabe und / oder bei Follow-up erhielten mit Dokumentation der jeweiligen Dosis des Kortikosteroids bei erster FCM-Infusion und Follow-up.
3. Patienten unter einer nicht-stabilen anti-inflammatorischen Medikation.

Bei Subgruppe Nr. 1 und Nr. 2 wurde der Einfluss der FCM-Therapie untersucht, indem CDAI, bzw. CAI und der CRP-Wert zum Zeitpunkt der ersten FCM-Gabe und zum Zeitpunkt des Follow-up miteinander verglichen wurden. Dies geschah unter Berücksichtigung der anti-inflammatorischen Medikation.

Basierend auf dem FERGICor-Schema (146) betrug die initiale FCM-Dosis mindestens 500 mg. Ein Patient erhielt als Initialdosis lediglich 100 mg, da bei dieser Person eine Allergie gegenüber anderen i.v.-Eisenpräparaten bekannt war.

### 3.3 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm *Microsoft® Office Excel® 2003* erfasst und als Tabelle dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte in *PASW Statistics 17.0.2 for Windows* und in *R (Version 2.12.1)*. Die Auswahl des statistischen Tests erfolgte in Rücksprache mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung (IBE), das Imputationsverfahren zur Vervollständigung der fehlenden Daten mit Hilfe des IBE. Die multivariaten Analysen wurden vom IBE durchgeführt. Die statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p=0,05$  festgelegt.

Aufgrund einer nicht gegebenen Normalverteilung erfolgte die Angabe von Durchschnittswerten als Median, ansonsten als Mittelwert. Als Streuungsmaße wurden der Interquartilsabstand (IQR) und die Standardabweichung (SD) herangezogen.

Der Median  $\tilde{x}$  ist der Wert, der in einer nach der Größe der Einzelwerte geordneten Reihe diese Reihe halbiert. Er gibt den Wert an, der eine Stichprobenverteilung in zwei gleich große Hälften teilt. Demzufolge enthält jede Hälfte 50% der Verteilung (147).

Der Interquartilsabstand (*interquartile range* = IQR) ist der Abstand zwischen oberem Quartil ( $Q_3$ ) und unterem Quartil ( $Q_1$ ) und zeigt an, in welchem Bereich die 50% der Werte liegen, die sich zu gleichen Teilen um den Median als Zentrum der Verteilung anordnen (148):

$$\text{IQR} = Q_3 - Q_1$$

Die Standardabweichung (*standard deviation* = SD) errechnet sich aus der Wurzel aus der mittleren Abweichung vom Mittelwert :

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^2}$$

Der Mittelwert wiederum ist der Quotient aus der Summe der Messwerte und der Anzahl der Beobachtungen (148):

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_j$$

Der nicht-parametrische Zwei-Stichproben-Rangsummen-Test nach Wilcoxon wurde bei Nicht-Normalverteilung der Daten und bei gegebenen kleinen Stichprobenumfängen verwendet (148).

Um fehlende Daten vorauszusagen, erfolgte ein Imputationsverfahren. Das Imputieren ist eine statistische Methode um in einem Datensatz fehlende Daten (z.B. aufgrund mangelnder Datenerhebung bei retrospektiven Untersuchungen) zu vervollständigen, indem auf die erhobenen Daten zurückgegriffen wird und mit Hilfe derer eine Annäherung an die nicht existenten Daten in dem Gesamtdatensatz zu ermitteln. Das hat den Vorteil, dass man unvollständige Fälle nicht aus Datensätzen herausnehmen muss und dadurch der Verlust von wichtigen Daten vermieden wird, der gesamte Datensatz kann ausgewertet werden (149). Im Folgenden wird auf das von uns angewandte Imputationsverfahren eingegangen: Bei Erstinfusion von FCM fehlten im FCM-Kollektiv (N=80) bei n=21 S-Eisen-Werte, bei n=20 S-Ferritin-Werte und bei n=8 Hb-Werte. Um diese fehlenden Werte bestimmen zu können, wurde bei den Patienten mit jeweils bekannten S-Eisen-, S-Ferritin- und Hb-Werten bei Erstinfusion die Dosis eingesetzt, die zum Erreichen der Normwerte führte, bzw. bei den Patienten mit vorher schon bekannten Normwerten die FCM-Dosis gleich null gesetzt und bei den Patienten, die keine Normwerte erreicht hatten, die gegebene Gesamtdosis eingesetzt (siehe Tabelle 11). Daraus ergaben sich für die fehlenden Werte bei Erstinfusion Werte, die mit der zuvor gemachten Annahme übereinstimmten. Denn trotz fehlender S-Eisen-, S-Ferritin- oder Hb-Werte gab es für jeden Patienten gemessene Werte vor und während Therapie mit FCM, die für diese Patienten Werte unterhalb des Normbereichs annehmen ließen.

**Tabelle 11: Die eingesetzte Dosis für den jeweiligen Parameterbereich um fehlende Werte im Imputationsverfahren vorherzusagen**

<b>Parameter</b>	<b>Eingesetzte Dosis</b>
<b>Parameter vor Erstinfusion im Normbereich</b>	0
<b>Parameter vor Erstinfusion unterhalb des Normbereichs, nach Infusion von FCM im Normbereich</b>	jeweilige Dosis, die zum Erreichen des Normwerts führte
<b>Parameter vor und nach Therapie unterhalb des Normbereichs</b>	gegebene Gesamtdosis

Eine Multivarianzanalyse wird zur Bestimmung von Einflussvariablen und deren möglichem gemeinsamen Effekt durchgeführt (148). Zu den multivariaten Analysemethoden gehört das von uns verwendete logistische Regressionsmodell:

Zur Bestimmung der Einflusswerte der Leberenzymerrhöhung wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, bei dem Prädiktoren aus einer Reihe von möglichen prädiktiven Variablen (Serum-Eisen, Serum-Ferritin, CRP, Alter, Krankheitsentität, Geschlecht, Krankheitsdauer der CED, BMI, begleitende Therapie mit Immunsuppressiva bzw. mit anti-TNF-Antikörpern, Ferinject<sup>®</sup>-Gesamtdosis) ausgewählt wurden. Hierbei wurde ein Algorithmus zur Selektion multivariater fraktionaler Polynome (mfp) gewählt, der das Testen nicht-linearer Zusammenhänge zwischen Prädiktoren und einem Ergebnis erlaubt.

Zur Identifikation von Patienten mit dem höchsten Risiko eine Anämie zu entwickeln, wurde ebenfalls ein logistisches Regressionsmodell verwendet, ähnlich dem zuvor genannten. Dazu wurden alle Patienten mit Eisenmangelanämie (Patienten mit makrozytärer Anämie wurden hier ausgeschlossen) und mit einem Hb  $\leq 12$  bzw. 13 g/dL eingeschlossen. Die hierzu passenden möglichen Prädiktoren waren Serum-Eisen, Ferritin, CRP, MCV, Alter, Geschlecht, Krankheitsentität, Erkrankungsdauer, BMI, gleichzeitige Therapie mit Immunsuppressiva oder anti-TNF-Antikörper. Zur Bestimmung von Ferritin wurde ein lineares Regressionsmodell durchgeführt. Hierbei erfolgte wiederum ein Algorithmus zur Selektion multivariater fraktionaler Polynome unter Einbeziehung der potentiellen Prädiktoren Geschlecht, Eisen, CRP, Hb und BMI. Dabei wurde der natürliche Logarithmus der Ferritinwerte eingesetzt, um der Annahme der Normalverteilung nachzukommen. Die gleiche Methode wurde zur Bestimmung des Hb verwendet. Hier waren die potentiellen Prädiktoren Ferritin, CRP, Eisen und Geschlecht. Basierend auf diesem linearen Regressionsmodell für Hb konnten Intervalle für die Einflussfaktoren erstellt werden, d.h. für einen individuellen Hb-Wert kann das Prädiktorenintervall anhand der Werte für die ausgewählten Prädiktoren angegeben werden.

Des Weiteren wurde eine graphische Validierung der Regressionsmodelle mithilfe von Residualanalysen durchgeführt.

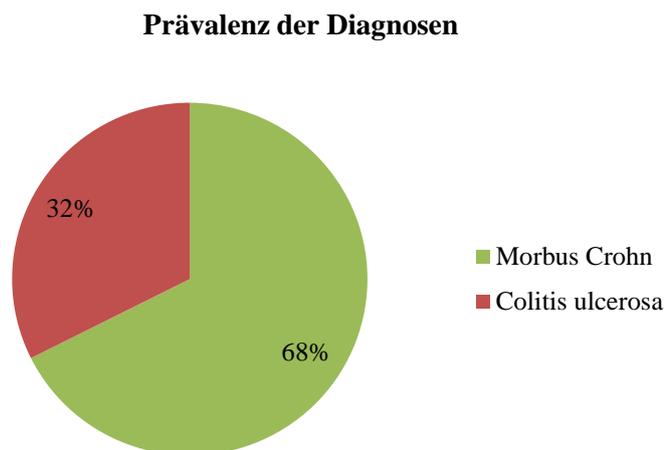
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Daten des Patientenkollektivs

Die Daten von insgesamt 250 CED-Patienten, die im Zeitraum von August 2007 bis Juli 2009 in der CED-Ambulanz erstvorstellig wurden, bildeten die Grundlage für eine retrospektive Datenauswertung in Bezug auf den Eisenstatus bei Erstvorstellung und die Eisensubstitution mit FCM.

#### 4.1.1 Prävalenz der Diagnosen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Im Kollektiv lag bei 68% der Patienten die Diagnose Morbus Crohn (n=169) vor, die Diagnose Colitis ulcerosa bei 32% (n=81) der Patienten (Abb. 11).



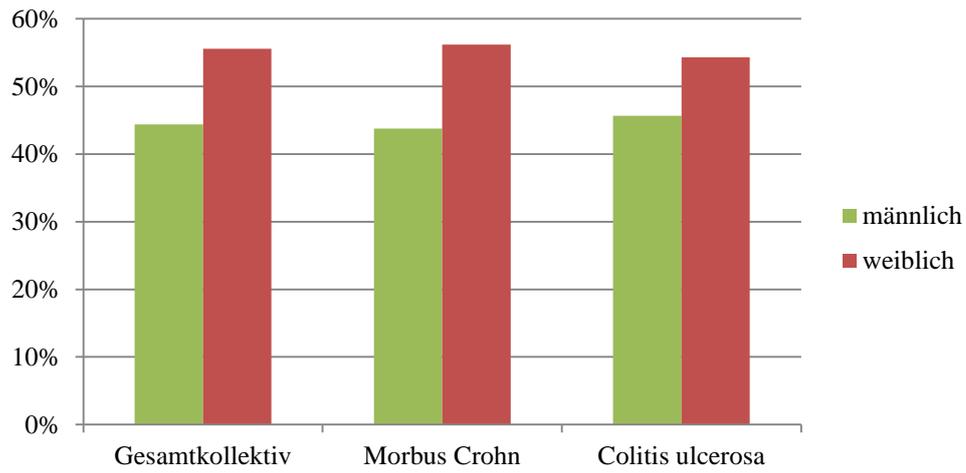
**Abb. 11: Prävalenz der Diagnose Morbus Crohn und Colitis ulcerosa im Gesamtkollektiv**

#### 4.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der CED-Ambulanz betrug das mittlere Alter 37 Jahre (SD 13,64). Der jüngste Patient war 17 Jahre, der älteste 74 Jahre alt.

Im Gesamtkollektiv waren 56% (n=139) der Patienten weiblich, 44% (n=111) männlich. Unter den Morbus Crohn Patienten waren 44% männlich (n=74) und 56% weiblich (n=95).

46% der Colitis-Patienten waren männlich (n=37) und 54% weiblich (n=44).



**Abb. 12: Geschlechtsverteilung in Prozent**

## 4.2 Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie im Patientenkollektiv

### 4.2.1 Überblick der gemessenen Parameter

Die Häufigkeit der gemessenen Parameter, die bei Erstvorstellung nicht im Normbereich lagen, wird im Folgenden beschrieben. In Tabelle 12 sind Median, untere und obere Quartile, sowie IQR (Interquartilsabstand) der Parameter bei Erstvorstellung dargestellt.

**Tabelle 12: Median, Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> und IQR der Parameter bei Erstvorstellung im Gesamtkollektiv**

Parameter	Referenzbereich	Median	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	IQR
<b>S-Eisen (N=250)</b>	80-150 µg/dL	55,5	32,00; 90,50	58,50
<b>S-Ferritin (N=249)</b>	30-300 ng/mL	40,0	19,00; 77,00	58,00
<b>Hb (männlich)</b>	13-18 g/dL	14,2	12,70; 15,50	2,80
<b>Hb (weiblich)</b>	12-18 g/dL	13,2	12,10; 14,00	1,90
<b>Hämatokrit (männlich)</b>	39-52%	42,0	38,30; 44,30	6,00
<b>Hämatokrit (weiblich)</b>	36-47%	39,0	36,40; 41,10	4,70
<b>MCV (N=250)</b>	78-98 fl	85,2	81,08; 88,95	7,28
<b>MCH (N=250)</b>	26-32 pg	29,1	26,96; 30,50	3,53
<b>MCHC (N=250)</b>	32-36 g/dL	33,8	32,90; 34,63	1,73
<b>Retikulozyten (N=229)</b>	9-25 Promille	11,0	8,00; 14,00	6,00
<b>Ret.-Hb-Äqu. (N=223)</b>	28-35 pg	31,5	28,80; 33,70	4,90
<b>Vitamin B<sub>12</sub> (N= 232)</b>	250-900 pg/mL	382,0	250,25; 533,50	283,25
<b>Folsäure (N=229)</b>	>3,1 ng/mL	7,2	5,30; 10,30	5,0
<b>Zink (N=231)</b>	75-140µg/dL	78,0	69,00; 86,00	17,00
<b>CRP (N=249)</b>	<0,5 mg/dL	0,6	0,20; 1,70	1,50
<b>LDH (N=243)</b>	<250 U/L	172,0	150,00; 202,00	52,00
<b>Thrombozyten (N=250)</b>	150-440 G/L	308,5	252,00; 387,50	135,5
<b>GOT (N=232)</b>	<40 U/L	20,0	16,00; 25,00	9,00
<b>GPT (N=237)</b>	<45 U/L	19,0	15,00; 30,00	15,00
<b>GGT (N=250)</b>	<55 U/L	22,0	14,75; 40,25	25,75

#### 4.2.1.1 S-Eisen, S-Ferritin, Hämoglobin und Hämatokrit

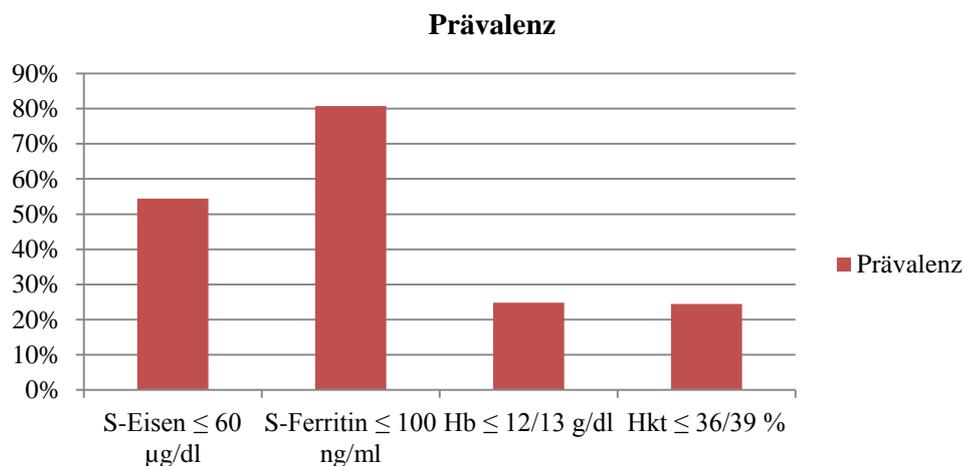
Bei Erstvorstellung in der CED-Ambulanz wurden erniedrigte S-Eisen-Werte  $<60 \mu\text{g/dL}$  bei 54% der Patienten ( $n=136$ ;  $N=250$ ) gemessen.

Ein S-Ferritin  $<100 \text{ ng/mL}$  lag bei 81% der Patienten vor ( $n=201$ ;  $N=249$ ).

Ein Hb unterhalb des Normbereichs wurde bei 25% des Gesamtkollektivs gemessen ( $n=62$ ;  $N=250$ ). Dabei zeigten 23% der weiblichen und 27% der männlichen Patienten einen Hb unter  $12,0 \text{ g/dL}$  bzw. unter  $13,0 \text{ g/dL}$ . Eine schwere Anämie i.S. eines Hb  $<10 \text{ g/dL}$  lag bei 5,6% der Patienten vor ( $n=14$ ;  $N=250$ ).

Bei 16,5% der Patienten ( $n=41$ ;  $N=249$ ) lagen zugleich S-Eisen, S-Ferritin und Hb unterhalb des Normbereichs.

Ein verminderter Hämatokrit wurde bei 24% ( $n=61$ ;  $N=250$ ) gemessen. Dabei lag bei 22% der weiblichen und bei 28% der männlichen Patienten der Wert  $<36\%$  bzw.  $39\%$ . In nachstehender Abb. 13 ist die Prävalenz von vermindertem Eisen, Ferritin, Hb und Hämatokrit im Gesamtkollektiv dargestellt.



**Abb. 13: Prävalenz von S-Eisen, S-Ferritin, Hämoglobin und Hämatokrit unterhalb des Normbereichs im Gesamtkollektiv  $N=250$  bzw.  $N=249$**

#### 4.2.1.2 MCV, MCH und MCHC

Ein MCV unter  $85 \text{ fl}$  lag bei 47% des Gesamtkollektivs vor ( $n=117$ ;  $N=250$ ), ein MCH unter  $28 \text{ pg}$  bei 36% ( $n=91$ ;  $N=250$ ) und ein vermindertes MCHC unter  $32,0 \text{ g/dL}$  lag bei 11% der Patienten vor ( $n=28$ ;  $N=250$ ).

#### 4.2.1.3 Retikulozyten und Retikulozyten-Hb-Äquivalent

Eine erhöhte Retikulozytenzahl über 25 Promille lag bei 1,3% der Patienten vor ( $n=3$ ;  $N=229$ ).

Das Retikulozyten-Hb-Äquivalent war bei 22% der Patienten erniedrigt unter 28 pg (n=50; N=223).

#### 4.2.1.4 Thrombozyten

Eine Thrombozytopenie (d.h. Thrombozytenzahl <140 U/L) lag bei zwei Patienten vor (0,8%), eine Thrombozytose (Thrombozytenzahl >440 U/L; reaktiv bei Eisenmangel (150)) lag bei 16% der Patienten vor (n=40; N=250).

#### 4.2.1.5 CRP und LDH

Ein erhöhtes CRP über 0,5 mg/dL wurde bei 57% gemessen (n=142; N=249).

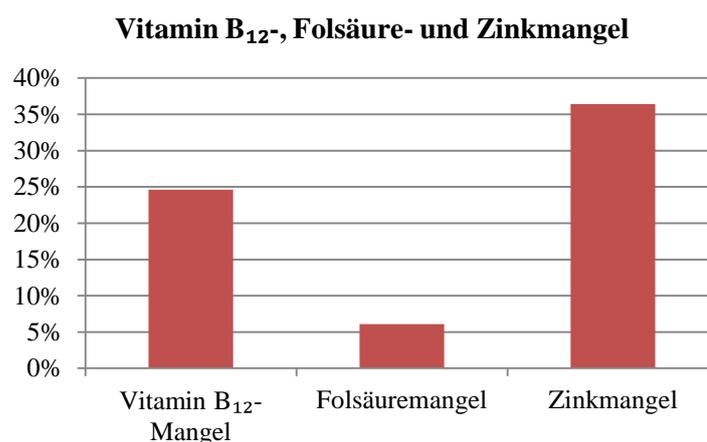
Ein LDH über 250 U/L lag bei 7,4% (n=18; N=243) vor.

#### 4.2.1.6 GPT, GOT und GGT

Zweifach erhöhte GPT-Werte lagen bei 2,5% (n=6; N=237), zweifach erhöhte Gamma-GT-Werte wurden bei 5,6% (n=14; N=250) Patienten gemessen. Zweifach erhöhte GOT-Werte wurden nicht gemessen.

#### 4.2.1.7 Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure und Zink

Bei 25% der Patienten (n=57; N=232) lag ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel mit Werten unter 250 pg/mL, bei 6,1% ein Folatmangel mit Werten unter 3,1 ng/mL (n=14; N=229) und bei 36% ein Zinkmangel mit Werten unter 75 µg/dL (n=84; N=231) vor. Prävalenz von Vitamin B<sub>12</sub>-, Zink- und Folsäuremangel im Gesamtkollektiv ist in nachfolgender Abb. 14 dargestellt.



**Abb. 14: Prävalenz von Vitamin B<sub>12</sub>- (n=57; N=232), Folsäure- (n=14; N=229) und Zinkmangel (n=84; N=231) im Gesamtkollektiv**

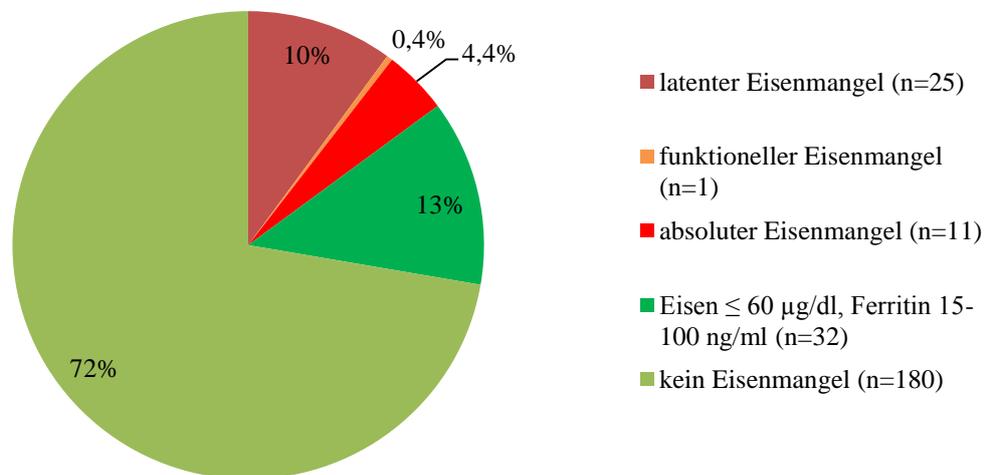
#### 4.2.2 Eisenmangel

Einen Eisenmangel mit S-Eisen  $\leq 60 \mu\text{g/dL}$ , S-Ferritin  $\leq 100 \text{ ng/mL}$  und Hb im Normbereich  $>12 \text{ g/dL}$ , bzw.  $13 \text{ g/dL}$  lag bei 69 Patienten vor. Dies entspricht 28% des Gesamtkollektivs (N=249). Damit lag bei 72% (n=180) kein Eisenmangel vor. Bei näherer Untersuchung zeigte sich innerhalb des Eisenmangelkollektivs Folgendes (Abb. 15):

Bei 4,4% der Patienten (n=11; N=249) lag das Ferritin unter  $15 \text{ ng/mL}$  i.S. eines absoluten Eisenmangels.

Bei 26 Patienten befanden sich zudem MCV und MCH im Normbereich i.S. eines latenten Eisenmangels. Dabei lag bei einem Patienten zusätzlich ein Retikulozyten-Hb-Äquivalent unter  $28 \text{ pg}$  im Sinne eines funktionellen Eisenmangels vor. Daraus ergibt sich ein latenter Eisenmangel bei 10% (n=25; N=249) und ein funktioneller Eisenmangel bei 0,4% (n=1; N=249). Erniedrigte Eisenwerte  $\leq 60 \mu\text{g/dL}$  bei Ferritinwerten im Bereich von  $15\text{-}100 \text{ ng/mL}$  lagen bei 13% des Kollektivs vor. Eine graphische Darstellung der Prävalenz von Eisenmangel ohne Anämie im Gesamtkollektiv zeigt Abb. 15.

**Eisenmangel ohne Anämie im Gesamtkollektiv**

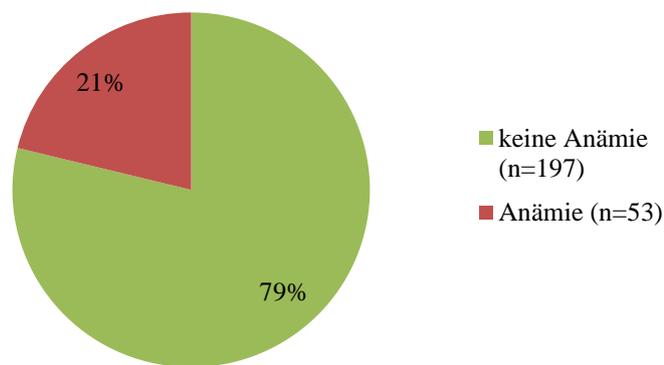


**Abb. 15: Prozentzahl der Patienten mit Eisenmangel im Gesamtkollektiv (N=249)**

### 4.2.3 Anämie

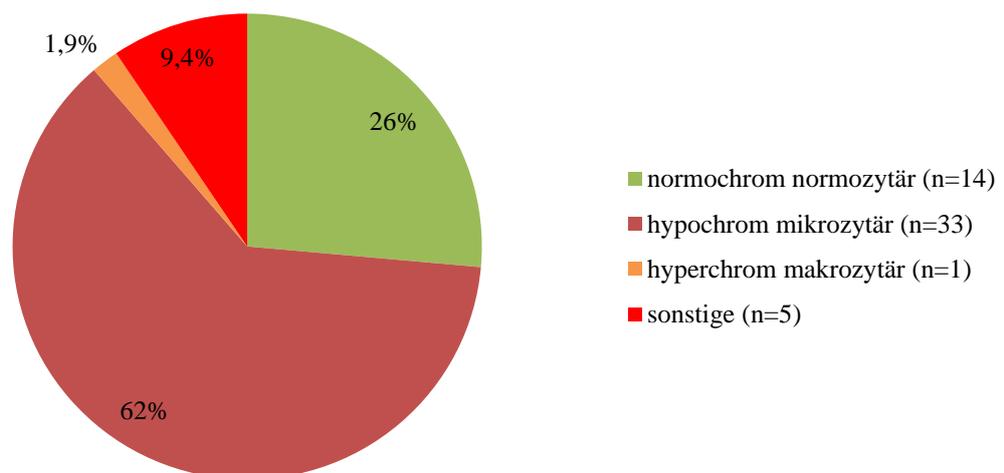
Eine Anämie i.S. eines verminderten Hb unter 12 g/dL bzw. 13 g/dL und Hämatokrits unter 37 bzw. 39% konnte bei 53 Patienten beobachtet werden. Dies entspricht 21% des Gesamtkollektivs (N=250) (siehe Abb. 16). Eine hypochrome mikrozytäre Anämie lag bei 33 Patienten, eine normochrome normozytäre bei 14 Patienten und eine hyperchrome makrozytäre Anämie bei einem Patienten vor. Die Prozentzahl der jeweiligen Anämieform im Anämiekollektiv ist in Abb. 17 zu sehen.

**Prävalenz der Anämie im Gesamtkollektiv**



**Abb. 16: Prävalenz der Anämie im Gesamtkollektiv (N=250)**

**Anämie (N=53)**



**Abb. 17: Prozentzahl der Anämieformen – in Bezug auf MCV und MCH – der Patienten mit Anämie (N=53)**

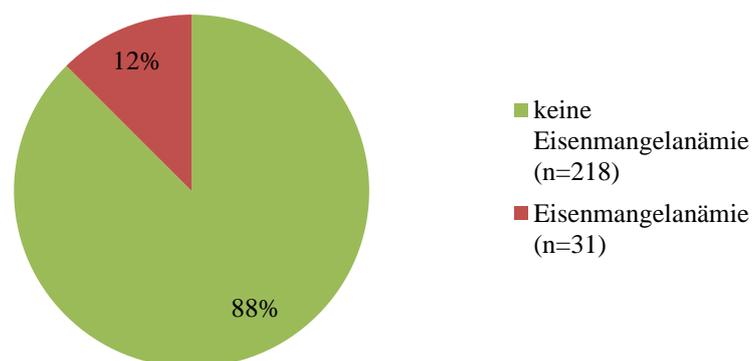
#### 4.2.3.1 Megaloblastische Anämie

Eine Megaloblastische Anämie im Sinne eines Vitamin B<sub>12</sub>- oder Folsäuremangels bei hyperchromer makrozytärer Anämie mit einer Retikulozytenzahl im Normbereich (9-15 Promille) sowie eine Thrombozytopenie konnte bei einem Patienten beobachtet werden. Bei diesem Patienten lag kein Anhalt für eine Eisenmangelanämie vor, da sich das S-Ferritin bei 172 ng/mL befand.

#### 4.2.3.2 Eisenmangelanämie

Eine Eisenmangelanämie, die definiert ist durch eine hypochrome mikrozytäre Anämie bei vermindertem S-Eisen  $\leq 60$   $\mu\text{g/dL}$  und S-Ferritin  $\leq 100$  ng/mL, lag bei 31 der Patienten vor. Dies entspricht 13% des Gesamtkollektivs (N=249). Die Prävalenz der Eisenmangelanämie im Gesamtkollektiv ist in Abb. 18 dargestellt. Ein verminderter Hämatokrit unterhalb der Norm lag zusätzlich bei 12% des Kollektivs vor (n=29; N=249). Außerdem lag eine Thrombozytose bei insgesamt 12 der Patienten mit Eisenmangelanämie vor. Dies entspricht 4,8% des Gesamtkollektivs (N=249).

**Eisenmangelanämie im Gesamtkollektiv**



**Abb. 18: Prävalenz von Eisenmangelanämie im Gesamtkollektiv (N=249)**

#### 4.2.3.3 Entzündungsassoziierte Anämie

Betrachtet man S-Ferritin, so kann eine Einteilung in Eisenmangelanämie ohne Entzündung, Entzündungsanämie mit Eisenmangel sowie Entzündungsanämie mit aktiver Entzündung vorgenommen werden (vergleiche hierzu 1.3.5) (91). Die Entzündungsanämie, bzw. Anämie chronischer Erkrankungen (ACE) wird in unserem Kollektiv CED-assoziierte Anämie genannt. Der Eisenmangelanämie ohne Entzündung liegt ein Eisenmangel zugrunde, die Entzündungsparameter (S-Ferritin und CRP) sind normwertig. Die Entzündungsanämie mit Eisenmangel ist charakterisiert durch eine Anämie, der sowohl ein Eisenmangel als auch ein Entzündungsgeschehen (erhöhte Entzündungsparameter) zugrunde liegen. Die Entzündungsanämie mit aktiver Entzündung ist eine Anämie ohne Eisenmangel, die allein aufgrund des Entzündungsgeschehens besteht. Um hier jeweils die Entzündungsparameter zu berücksichtigen, wurde die Unterteilung der drei Anämiezustände zunächst definitionsgemäß mit Hilfe des S-Ferritins und dann in einem weiteren Schritt mit Hilfe von S-Ferritin und CRP.

- Eisenmangelanämie ohne Entzündung:

Eine reine Eisenmangelanämie ohne Entzündung, d.h. eine Eisenmangelanämie mit S-Ferritin  $\leq 30$  ng/mL als biochemischer Hinweis auf erschöpfte Eisenspeicher, konnte bei 13% des Gesamtkollektivs beobachtet werden (n=31; N=249) bzw. bei 59% des Anämiekollektivs (n=31; N=53) (siehe Abb. 19 und Abb. 22). Dies stimmt mit den Ergebnissen in 4.2.3.2 überein.

Nimmt man als zusätzlichen Parameter für den Ausschluss einer aktiven Entzündung CRP  $>0,5$  mg/dL hinzu, dann gibt es bei 12 der Patienten keinen Anhalt für eine Entzündung. Dies entspricht 4,8% des Gesamtkollektivs (n=12; N= 249) (Abb. 19).

- Entzündungsanämie mit Eisenmangel:

Eine Anämie und ein S-Ferritin im Bereich 30-100 ng/mL spricht für eine Kombination eines wahren Eisenmangels mit einer Anämie chronischer Erkrankungen (ACE), in unserem Kollektiv also eine Entzündungs-, bzw. CED-assoziierte Anämie mit wahren Eisenmangel. Dabei ist das S-Ferritin im Bereich 30-100 ng/mL ein Anzeichen für erschöpfte Eisenspeicher. In unserem Gesamtkollektiv konnte bei 10 Patienten eine

Entzündungsanämie mit Eisenmangel beobachtet werden. Dies entspricht 4% des Gesamtkollektivs (n=10; N=249) und 19% der Anämiepatienten (n=10; N=53) (siehe Abb. 19 und Abb. 22).

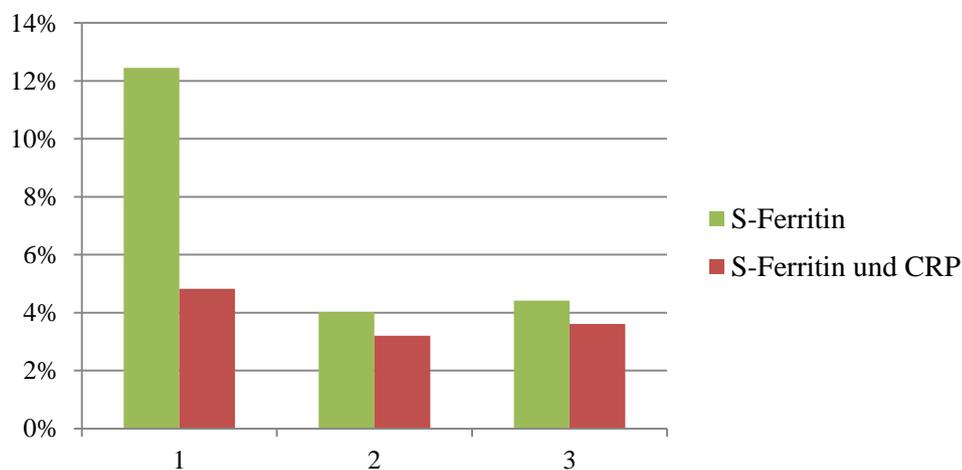
Nimmt man hier ebenfalls das CRP als Zeichen eines Entzündungsgeschehens hinzu, wurde ein erhöhter CRP-Wert  $>0,5$  mg/dL bei 8 dieser Patienten gesehen. Dies sind 3,2% des Gesamtkollektivs (N=249) (siehe Abb. 19).

- Entzündungsanämie mit aktiver Entzündung:

Unter dem Begriff Entzündungsanämie mit aktiver Entzündung ist das tatsächliche Vorliegen einer ACE gemeint. Diese wird durch ein stark erhöhtes S-Ferritin ( $>100$  ng/mL) bei gleichzeitiger Anämie definiert.

Eine CED-assoziierte Anämie mit aktiver, bzw. florider Entzündung (S-Ferritin  $>100$  ng/mL) konnte bei 11 Patienten, also bei 4,4% des Gesamtkollektivs (N=249) bzw. 21% des Anämiekollektivs (N=53), beobachtet werden (siehe Abb. 19 und Abb. 22).

Wenn man hier nochmals das CRP als Parameter für eine Entzündung mit einfließen lässt, liegt bei 3,6% des Gesamtkollektivs (n=9; N=249) eine wahre ACE vor (siehe Abb. 19).



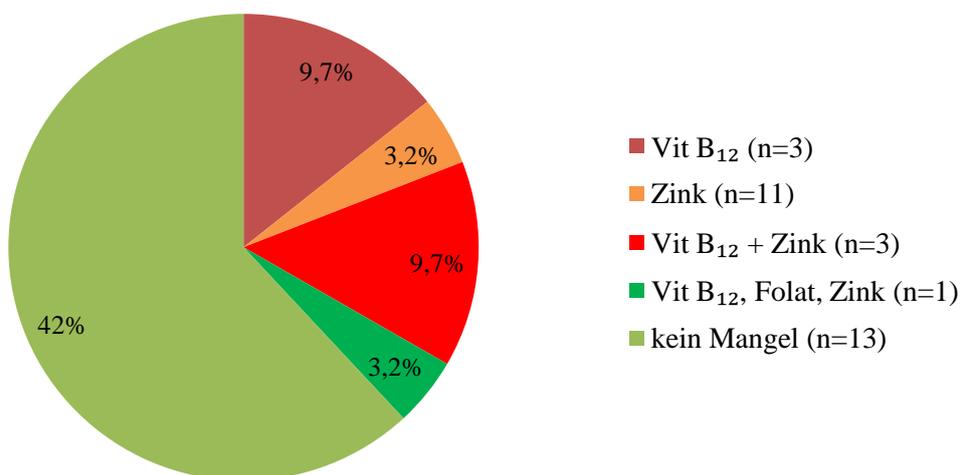
**Abb. 19: Prozentsatz von**

- 1) Eisenmangelanämie ohne Entzündung,**
  - 2) CED-assoziiertes Anämie mit Eisenmangel und**
  - 3) CED-assoziiertes Anämie mit aktiver, bzw. florider Entzündung**
- im Gesamtkollektiv (N=249) jeweils unter Berücksichtigung von S-Ferritin und CRP**

#### 4.2.3.4 Vitamin B<sub>12</sub>-, Folsäure- und Zinkmangel

Betrachtet man die 31 Patienten mit Eisenmangelanämie und untersucht sie auf Vitamin B<sub>12</sub>-, Folat- und / oder Zinkmangel, so zeigt sich bei 58% (n=18; N=31) zumindest einer dieser Mangelzustände, jedoch keine Anämie i.S. einer megaloblastischen Anämie. Hierbei liegt bei 3 Patienten ein reiner Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel, bei 11 ein reiner Zinkmangel, bei 3 ein Vitamin B<sub>12</sub>- und Zinkmangel, bei einem Patienten ein Vitamin B<sub>12</sub>-, Folat- und Zinkmangel vor (siehe Abb. 20). Der Median für Vitamin B<sub>12</sub> liegt bei 182 pg/mL, für Zink bei 64 µg/dL. Der Patient mit Folsäuremangel hatte einen Wert von 2,1 ng/mL.

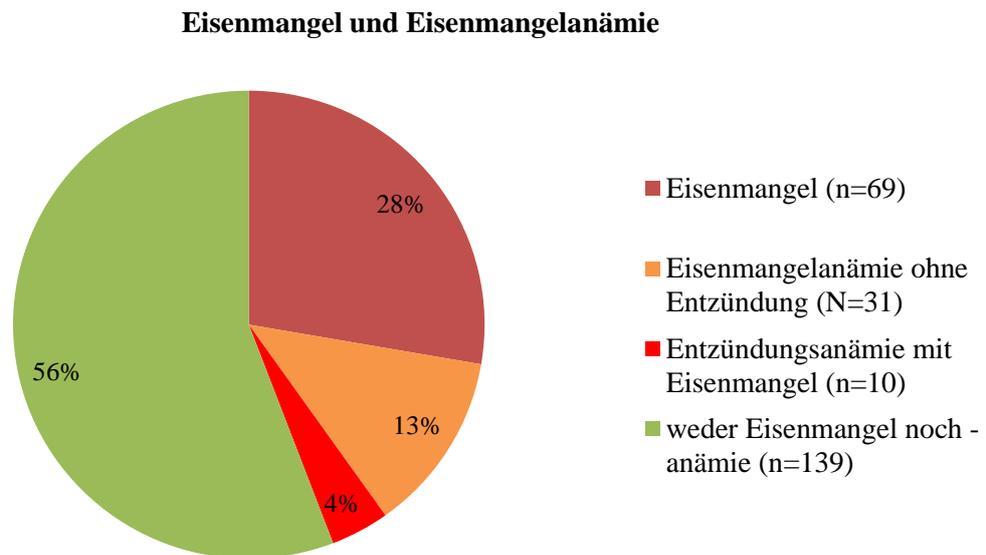
**Vit B<sub>12</sub>-, Folat-, Zinkmangel bei Eisenmangelanämie**



**Abb. 20: Vitamin B<sub>12</sub>-, Folsäure- und Zinkmangel bei Eisenmangelanämie (N=31)**

#### 4.2.4 Eisenmangel und Eisenmangelanämie

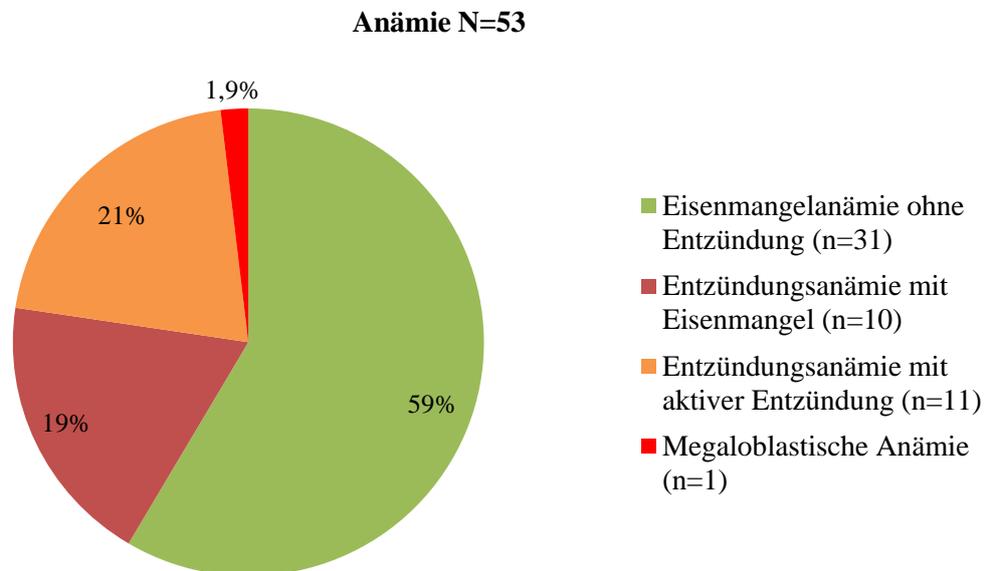
Betrachtet man nun das Gesamtkollektiv im Hinblick auf Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie, zeigt sich ein Eisenmangel bei 28%, eine Eisenmangelanämie (ohne Entzündung) bei 13% und eine Entzündungsanämie mit Eisenmangel bei 4% (siehe Abb. 21). Insgesamt leiden 44% des Gesamtkollektivs an Eisenmangel oder Eisenmangelanämie (n=110; N=249).



**Abb. 21: Prozentzahl von Eisenmangel, Eisenmangelanämie ohne Entzündung (i.e. wahre Eisenmangelanämie) und Entzündungsanämie kombiniert mit Eisenmangel im Gesamtkollektiv (N=249)**

#### 4.2.5 Übersicht des Anämiekollektivs mit Fallbeispielen

Im Hinblick auf die unterschiedlichen Anämieformen innerhalb des Anämiekollektivs (N=53) weisen nahezu 60% der Anämiepatienten eine reine Eisenmangelanämie auf. Weiter haben 40% der Anämiepatienten eine Entzündungsanämie, respektive ca. 20% eine Kombination aus Anämie chronischer Erkrankung und Eisenmangel und ca. 20% eine wahre Entzündungsanämie (i.e. ACE). Weniger als 2% des Anämiekollektivs haben eine megaloblastäre Anämie.



**Abb. 22: Prozentzahl der Anämieformen (Eisenmangelanämie, Entzündungsanämie mit Eisenmangel, Entzündungsanämie mit aktiver Entzündung, megaloblastische Anämie) im Patientenkollektiv mit Anämie (N=53)**

Fallbeispiel 1: 22-jährige weibliche Patientin mit Morbus Crohn weist bei der Erstvorstellung in der CED-Ambulanz eine normochrome, normozytäre Anämie auf (Hb 11,9 g/dL, MCV 79,5 fl, MCH 25,7 pg). Das CRP und Ferritin sind beide erhöht (10,6 mg/dL respektive 249 ng/mL). Der Serum-Eisenwert mit 13 µg/dL erniedrigt. Es liegt in diesem Fall eine floride Entzündungsanämie, wahrscheinlich mit Blutverlusten, vor.

Fallbeispiel 2: 56-jährige weibliche Patientin mit Morbus Crohn weist bei Erstvorstellung in der CED-Ambulanz eine hypochrome mikrozytäre Anämie (Hb 12,0 g/dL, MCV 74,7 fl, MCH 23,2 pg) auf. S-Ferritin und S-Eisen sind erniedrigt (11 ng/mL, respektive 32 µg/dL). Das CRP ist fast normwertig (0,9 mg/dL). In diesem Fall liegt eine Eisenmangelanämie vor.

#### 4.2.6 Prädiktoren für die Entwicklung einer mikrozytären Anämie

Mithilfe logistischer Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass der S-Eisenspiegel einen stärkeren Einfluss auf die Entwicklung einer mikrozytären Anämie hat als der S-Ferritinspiegel. Demnach sind die Prädiktoren für die Entwicklung einer mikrozytären Anämie, i.e. Eisenmangelanämie, der (logarithmierte) S-Eisenspiegel ( $p < 2,38 \times 10^{-10}$ ; OR 0,03; 95%-CI: 0,01-0,09) und der (logarithmierte) S-Ferritinspiegel ( $p = 1,25 \times 10^{-4}$ ; OR 0,29; 95%-CI: 0,15-0,55).

In unserem Patientenkollektiv konnte beobachtet werden, dass der Ferritinspiegel signifikant durch das (logarithmierte) S-CRP beeinflusst wird ( $p = 0,005$ ).

Ein lineares Regressionsmodell, das für das Gesamtkollektiv ( $N = 250$ ) angelegt wurde, zeigt einen statistisch signifikanten Einfluss von S-Eisen ( $p < 0,001$ ) auf den Hb-Wert. Außerdem zeigten sich geschlechtsabhängig statistisch signifikante Unterschiede in der Voraussage des Hb-Werts ( $p < 0,001$ ) mit höheren Hb-Werten bei den männlichen Patienten. Des Weiteren konnte eine nicht-lineare Beziehung zwischen Eisen und Hb dargestellt werden (siehe Anhang 3).

Um den mittleren Hb-Wert, basierend auf S-Eisen und Geschlecht, voraussagen zu können, kann folgender linearer Prädiktor des Regressionsmodells herangezogen werden:

$$\text{männliche CED-Patienten: Hb} = 17,45 - 19,07 \times 1/\sqrt{\text{Eisen}}$$

$$\text{weibliche CED-Patienten: Hb} = 17,45 - 19,07 \times 1/\sqrt{\text{Eisen}} - 0,8$$

Die entsprechenden 50%- und 95%-Hb-Prädiktoren-Intervalle, die auf S-Eisenspiegel beruhen, sind getrennt für männliche und weibliche CED-Patienten im Anhang 4-5 zu sehen. Die Perzentilen der jeweiligen Graphik (siehe Anhang 4 und 5) können als Entscheidungshilfe herangezogen werden, wann eine i.v.-Eisensubstitution begonnen werden sollte.

## 4.3 Eisensubstitution mit Eisencarboxymaltose (FCM)

### 4.3.1 Deskriptive Daten zum FCM-Kollektiv

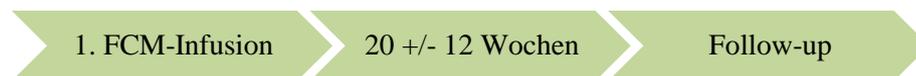
84 Patienten der CED-Ambulanz wurden von August 2008 bis Oktober 2009 mit FCM supplementiert. Vier dieser Patienten mussten von weiteren Auswertungen ausgeschlossen werden, da die verabreichte Dosis FCM nicht bekannt war. Die folgenden Datenanalysen beziehen sich auf ein Kollektiv von 80 Patienten.

#### 4.3.1.1 Demographische Daten

Im FCM-Kollektiv sind 44% der Patienten männlich (n=35), 56% weiblich (n=45). Die Diagnose Morbus Crohn lag bei 61% (n=49), Colitis ulcerosa bei 39% (n=31) vor. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der ersten FCM-Infusion 17 Jahre, der älteste Patient 70 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 35 Jahre (SD 12,98).

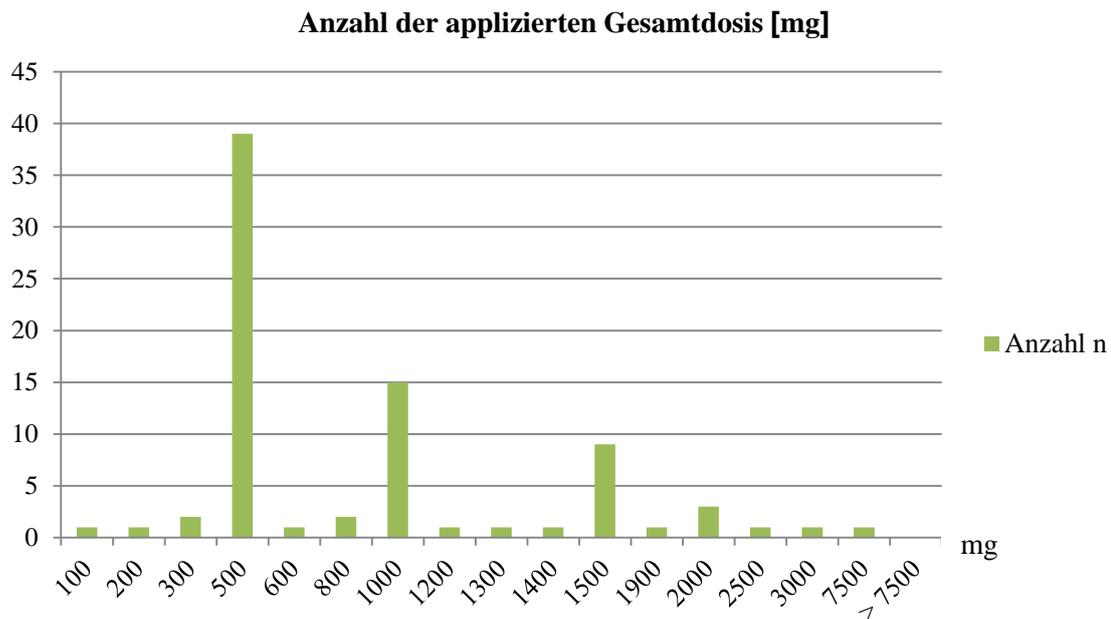
#### 4.3.1.2 Follow-up-Zeit

Die mittlere Follow-up-Zeit, also der Zeitraum zwischen der ersten FCM-Infusion und dem Datum der letzten Vorstellung in der Ambulanz, betrug 20 Wochen (SD 12). Bei Patienten, deren letzte Vorstellung diesen Mittelwert deutlich überschritt, wurde der Median von 18 Wochen als Anhaltspunkt genommen und somit eine Vorstellung um die 18. Woche nach erster FCM-Infusion gewählt.



#### 4.3.1.3 Gesamtdosis FCM

Die geringste Gesamtdosis FCM, die ein Patient erhalten hat, betrug 100 mg, die maximale 7500 mg. Der Median der kumulativen Dosis lag bei 500 mg FCM (Interquartilsabstand=IQR=1000–500=500). Die Anzahl der jeweils applizierten Gesamtdosis ist in Abb. 23 zu sehen.



**Abb. 23: Anzahl n (y-Achse) der applizierten kumulativen Dosis FCM (x-Achse) im Zeitraum von 20 Wochen (SD 12).**

#### 4.3.1.4 Parameter S-Eisen, S-Ferritin, Hämoglobin und CRP vor Erstinfusion und Indikation zur Eisentherapie

S-Eisen lag bei 24% (n=13; N=54) vor FCM-Infusion im Normbereich über 60 µg/dL. Bei 11% der Patienten lag S-Ferritin oberhalb der Untergrenze von 100 ng/mL (n=6; N=56). Das Hämoglobin zeigte bei 53% der männlichen Patienten Normwerte über 13 g/dL auf (n=16; N=30) und bei 25% der weiblichen Patienten über 12 g/dL (n=10; N=40). Bezogen auf das gesamte Kollektiv hatten 37% einen Hb-Wert im Normbereich (n=26; N=70). Vor Erstinfusion von FCM lag der mediane S-Eisen-Wert bei 43,0 µg/dL (Interquartilsabstand=IQR=60,75-24,75=36) und S-Ferritin bei 20,5 ng/mL (IQR=45,50-12,00=33,5).

Der Hb-Wert bei den männlichen Patienten betrug im Median 13,2 mg/dL (IQR=14,25-11,55=2,7), bei den weiblichen Patientinnen 11,6 mg/dL (IQR=12,23-10,80=1,43). Das mediane CRP lag bei 0,6 mg/dL (IQR=1,6-0,2=1,4). Einen Überblick zeigt nachstehende Tabelle 13.

Die Indikation zur FCM-Therapie wurde entweder bei S-Eisen ≤60 µg/dL und Hb ≤12 g/dL bzw. 13 g/dL, oder S-Eisen ≤60 µg/dL, S-Ferritin <100 ng/mL und Hb ≤12 bzw. 13 g/dL gestellt. Außerdem waren S-Eisen ≤60 µg//dL, S-Ferritin >100 ng/mL bei

Entzündungszeichen (CRP-Erhöhung und / oder Leukozytose bei vorangegangener oder aktueller Steroidtherapie) Indikationen zur FCM-Therapie.

**Tabelle 13: Median, Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>, IQR (Interquartilsabstand) für S-Eisen, S-Ferritin, Hämoglobin, CRP vor Erstinfusion von FCM**

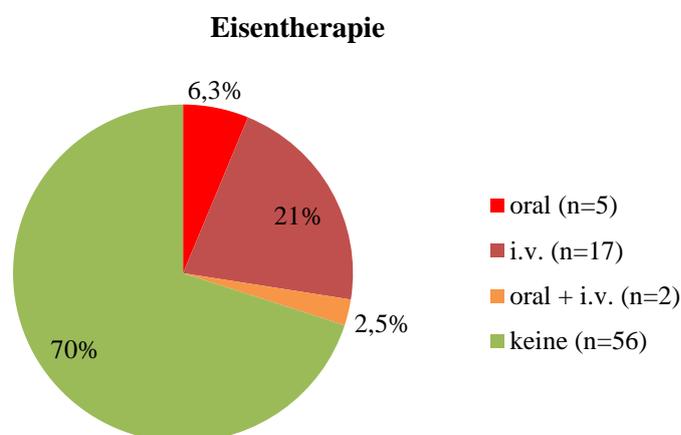
Parameter (Einheit)	n	Median	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	IQR
S-Eisen (µg/dL)	54	43,00	24,75; 60,75	36,00
S-Ferritin (ng/mL)	56	20,50	12,00; 45,50	33,50
Hämoglobin (g/dL) männlich	30	13,20	11,55; 14,25	2,70
Hämoglobin (mg/dL) weiblich	40	11,60	10,80; 12,23	1,43
CRP (mg/dL)	74	0,60	0,20; 1,60	1,40

#### 4.3.1.5 Blut im Stuhl

36% der Patienten (n=24; N=67) gaben zum Zeitpunkt vor der Erstinfusion von FCM Blut im Stuhl an

#### 4.3.1.6 Eisentherapie in Vorgeschichte

Eine Eisentherapie in der Vorgeschichte war bei 30% (n=24; N=80) dokumentiert. Eine orale Eisensubstitution erfolgte demnach bei 6,3% (n=5), eine intravenöse bei 21% (n=17), eine orale und intravenöse Supplementierung von Eisen bei 2,5% (n=2).



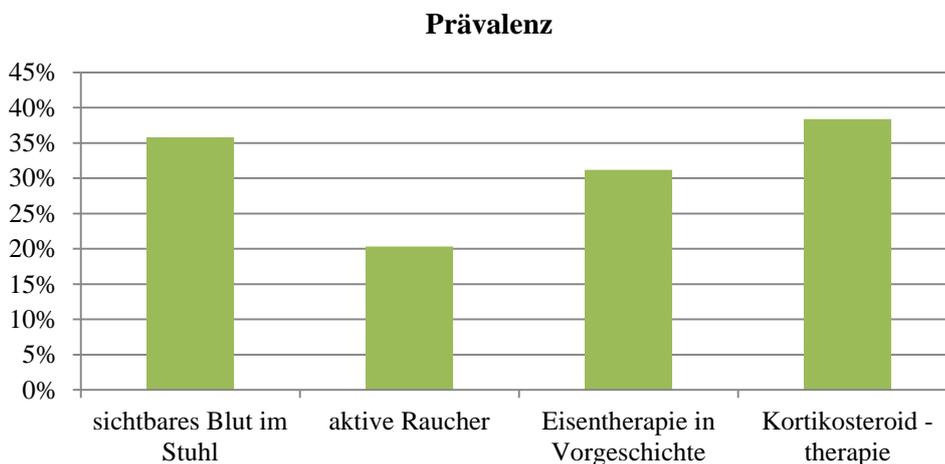
**Abb. 24: Eisentherapie in der Vorgeschichte**

#### 4.3.1.7 Rauchgewohnheiten

20% (n=13; N=64) gaben zum Zeitpunkt der Erstinfusion an aktive Raucher zu sein (Abb. 25).

#### 4.3.1.8 Kortikosteroidtherapie

Eine anti-inflammatorische Therapie mit Kortikosteroiden erfolgte im Zeitraum der FCM-Infusionen bei 38% der Patienten (n=28; N=73) (Abb. 25). Dabei lag die gegebene mediane Kortikosteroiddosis bei 24 der Patienten bei 10 mg (Interquartilsabstand=IQR=20,0-2,63=17,38) zum Zeitpunkt der Erstinfusion, bei der gleichen Gruppe Patienten zum Zeitpunkt einer Wiedervorstellung bei 0 mg (IQR=4,5-0,0=4,5).



**Abb. 25: Prozentsatz der Patienten mit Blut im Stuhl bei Erstinfusion, aktiver Rauchegewohnheit, Eisentherapie in Vorgeschichte, Kortikosteroidtherapie im Intervall Erstinfusion bis Follow-up**

### 4.3.2 Dosis von FCM zum Erreichen der Zielparame-ter

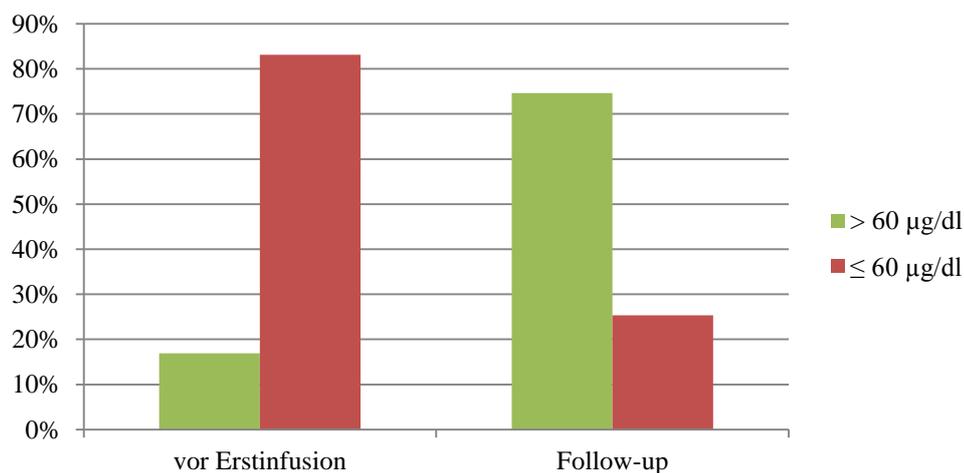
#### 4.3.2.1 Zielparame-ter Serum-Eisen >60 µg/dL

Nach Ausschluss von 9 Patienten aufgrund fehlender Eisenwerte im Labor bei Follow-up wurde bei 71 Patienten eine Datenanalyse zur Ermittlung der FCM-Dosis, die zum Erreichen des Zielparame-ters S-Eisen >60 µg/dL führte, durchgeführt.

Bei Betrachtung der S-Eisen-Werte zum Zeitpunkt vor der ersten FCM-Infusion zeigten sich bei 17% (n=12) S-Eisen-Werte im Normbereich über 60 µg/dL, bei Follow-up lag allerdings bei einem dieser Patienten S-Eisen unterhalb des Normbereichs. Bei 54% war das S-Eisen vor Applizierung von FCM erniedrigt (n=38), d.h. ≤60 µg/dL. Bei 30% (n=21) wurde dieser Parameter zu diesem Zeitpunkt nicht gemessen, jedoch lagen diese nach Datenimputation auch unterhalb des Normbereichs. Damit lag zum Zeitpunkt vor FCM-Applikation bei 83% der Patienten (n=59) S-Eisen ≤60 µg/dL.

Bei Begutachtung der Daten dieser 71 Patienten zeigten sich nach erfolgter Eisensubstitution zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung bei 75% S-Eisen-Werte im Normbereich (n=53), dagegen bei 25% S-Eisen ≤60 µg/dL (n=18). Dies ist als statistisch signifikant zu werten (16,9% versus 74,6%, p<0,001).

In nachfolgender Abb. 26 sind die Prozent S-Eisen im Normbereich und unterhalb des Normbereichs vor Erstinfusion FCM und bei Follow-up dargestellt.



**Abb. 26: Prozent der Patienten mit S-Eisen im Normbereich und unter Normbereich vor erster FCM-Infusion und bei Follow-up**

Bei einer medianen Dosis von 500 mg (Interquartilsabstand=IQR=1000-500=500) blieben die S-Eisen-Werte im Normbereich bei den Patienten mit S-Eisen  $\geq 60$   $\mu\text{g/dL}$  vor Erstinfusion von FCM.

Das Teilkollektiv, in dem zum Zeitpunkt vor der Erstinfusion FCM das S-Eisen  $\leq 60$   $\mu\text{g/dL}$  (n=59) lag, hat eine mediane Dosis von 500 mg (IQR=1000-500=500) erhalten. Diese mediane Dosis war ausreichend, um bei 71% dieser Patienten (n=42) eine Normalisierung des Eisenwertes zu erreichen. Das Teilkollektiv, in dem das S-Eisen  $\leq 60$   $\mu\text{g/dL}$  bei Follow-up lag, hat die mediane Dosis 1000 mg FCM (IQR=1500-500=500) erhalten (n=18) <sup>c</sup>.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv (N=71) <sup>d</sup>, wurde eine mediane Dosis von 500 mg (IQR=1000-500=500) gegeben. Im Gesamtkollektiv erzielte also die Dosis 500 mg FCM bei 75% der Patienten Normwerte.

**Tabelle 14: Median, untere und obere Quartile und Interquartilsabstand der FCM-Dosis, die in den Teilkollektiven und im Gesamtkollektiv zum Erreichen des Zielparameters S-Eisen  $>60$   $\mu\text{g/dL}$  führte.**

	Median [mg]	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	IQR
<b>Normwerte prä- und post FCM (n=11)</b>	500	500; 1000	500
<b><math>\leq 60</math> <math>\mu\text{g/dL}</math> prä FCM (n=59)</b>	500	500; 1000	500
<b>Normwerte post FCM (n=42)</b>	500	500; 1000	500
<b>Keine Normalisierung der Werte (n=18)</b>	1000	500; 1500	1000
<b>Gesamtkollektiv (n=71)</b>	500	500; 1000	500

<sup>c</sup> Das Teilkollektiv n=18 fasst die Patienten zusammen, die bei Erstinfusion und bei Follow-up S-Eisen  $\leq 60$   $\mu\text{g/dL}$  aufwiesen (n=17), sowie einen Patienten mit Normwert vor Erstinfusion und S-Eisen  $\leq 60$   $\mu\text{g/dL}$  bei Follow-up (n=1).

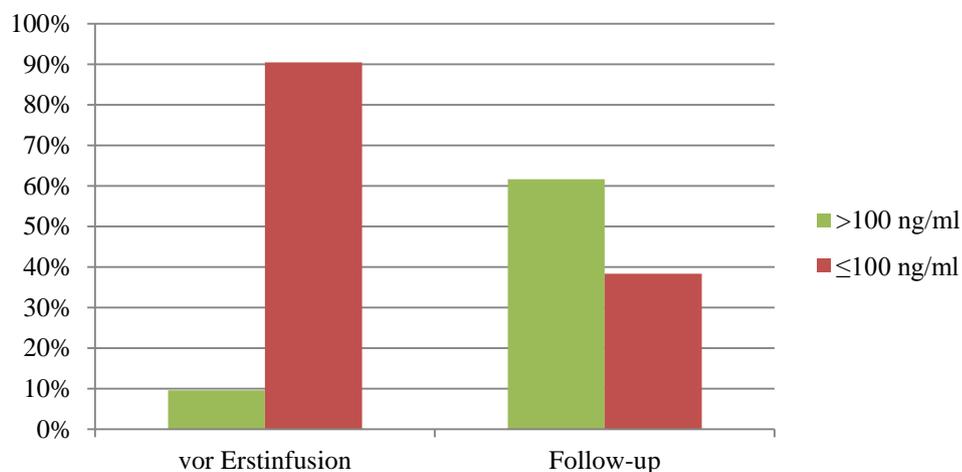
<sup>d</sup> Es wird die jeweilige Dosis eingesetzt die zum Erreichen des Zielparameters  $>60$   $\mu\text{g/dL}$  führte (n=42), die jeweilige Gesamtdosis die den Normwert erhalten hat (n=11) und die jeweilige Gesamtdosis die nicht zum Erreichen des Zielparameters  $>60$   $\mu\text{g/dL}$  führte (n=18).

#### 4.3.2.2 Zielparameter S-Ferritin >100 ng/mL

Nach Ausschluss von 7 Patienten wegen fehlender S-Ferritin-Werte im Follow-up wurde die Auswertung in Bezug auf das Erreichen von S-Ferritin-Werten >100 ng/mL im Gesamtkollektiv bestehend aus 73 Patienten vorgenommen.

Zum Zeitpunkt vor der ersten FCM-Infusion lag S-Ferritin bei 9,6% der Patienten (n=7; N=73) im Normbereich. Bei 47 Patienten lag S-Ferritin unterhalb des Normbereichs und bei 19 Patienten lagen die Laborwerte bei Erstinfusion nicht vor. Nach Imputieren der Daten lag bei 90% der Patienten (n=66) S-Ferritin unter 100 ng/mL, also unterhalb des Normbereichs.

Bei Follow-up zeigten sich bei 62% der Patienten (n=45; N=73) S-Ferritin-Werte über 100 ng/mL. Dagegen wiesen 38 % (n=28; N=73) Werte unterhalb der Untergrenze des Normbereichs auf. Dies ist als statistisch signifikant zu werten (9,6% versus 61,6%,  $p < 0,001$ ). Abb. 27 stellt die S-Ferritin-Werte >100 bzw.  $\leq 100$  ng/mL vor Erstinfusion FCM und bei Follow-up in Prozent dar.



**Abb. 27: Prozent der S-Ferritin-Werte >100 ng/mL bzw.  $\leq 100$  ng/mL zum Zeitpunkt vor Erstinfusion FCM und bei Follow-up (N=73)**

Bei den Patienten mit Normwerten bei Erstinfusion und bei Follow-up wurde eine mediane Dosis von 600 mg (Interquartilsabstand=IQR=1500-500=1000) gegeben.

Die mediane Dosis 500 mg (IQR=1000-500=500) erzielte im Teilkollektiv, das vor der Erstinfusion von FCM ein S-Ferritin  $\leq 100$  ng/mL aufwies, bei 58% dieser Patienten eine Normalisierung der Werte (n=38; N=66).

Bei 42% dieser Patienten (n=28; N=66) wurde bei einer medianen Dosis von 650 mg (IQR=1000-500=500) S-Ferritin-Werte >100 ng/mL nicht erreicht.

Im Gesamtkollektiv (N=73) <sup>e</sup> wurde die mediane Dosis 500 mg (IQR=1000-500=500) gegeben. Diese Dosis führte zum Erreichen von normalen Ferritinwerten (S-Ferritin >100 ng/mL) bei 62% der Patienten. Dagegen lagen zum Zeitpunkt vor der Erstinfusion lediglich 9,6% der Patienten Normwerte für Ferritin vor.

**Tabelle 15: Median, untere und obere Quartile, sowie Interquartilsabstand der FCM-Dosis, die in den Teilkollektiven und im Gesamtkollektiv zum Erreichen des S-Ferritin >100 ng/mL führte.**

	Median [mg]	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	IQR
<b>Normwerte prä- und post FCM (n=7)</b>	600	500; 1500	1000
<b>Prä FCM unter 100 ng/mL (n=66)</b>	500	500; 1000	500
<b>Normwerte post FCM (n=38)</b>	500	500; 1000	500
<b>Keine Normalisierung der Werte (n=28)</b>	650	500; 1000	500
<b>Gesamtkollektiv (n=73)</b>	500	500; 1000	500

<sup>e</sup> Es wird die jeweilige Dosis eingesetzt die zum Erreichen des Zielparameters >100 ng/mL führte (n=38), die jeweilige Gesamtdosis die den Normwert erhalten hat (n=7) und die jeweilige Gesamtdosis die nicht zum Erreichen des Zielparameters >100 ng/mL führte (n=28).

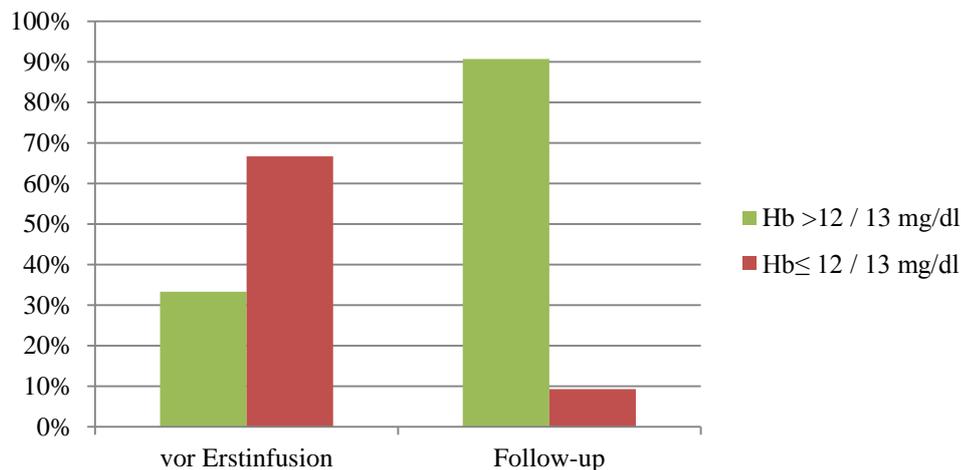
#### 4.3.2.3 Zielparameter Hämoglobin >12 mg/dL bei Frauen und >13 mg/dL bei Männern

Nach Ausschluss von 5 Patienten aufgrund fehlender Hämoglobin-Werte bei Follow-up, wurde bei 75 Patienten eine Analyse der Daten zur Ermittlung der Dosis FCM durchgeführt, die zum Erreichen der Normwerte für Hämoglobin über 12 mg/dL bei Frauen und über 13 mg/dL bei Männern führte.

Bei Erstinfusion FCM zeigten sich bei 32% der Patienten Normwerte für Hämoglobin (n=24). Bei 43 Patienten lagen die Hb-Werte unterhalb des Normbereichs, bei 8 Patienten fehlten sie zum Zeitpunkt der ersten FCM-Infusion. Nach Datenimputation zeigten sich bei 7 dieser Patienten Werte unter der Norm und bei einem Patienten im Normbereich. Daraus ergeben sich bei 33% der Patienten Normwerte (n=25) und bei 67% der Patienten Hb-Werte unterhalb des Normbereichs (n=50).

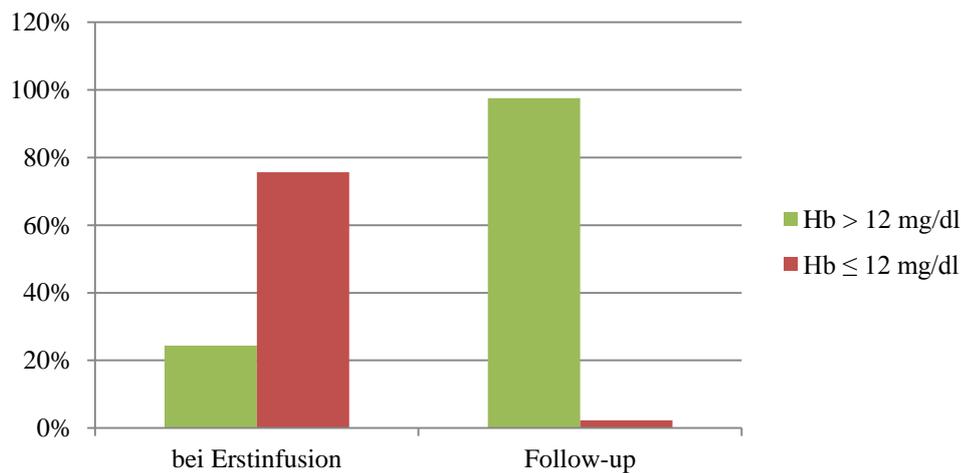
Bei Follow-up lag der Hb-Wert bei 91% im Normbereich (n=68) und bei 9,3% unterhalb des Normbereichs (n=7). Dies ist als statistisch signifikant zu werten (33,3% *versus* 90,7%,  $p < 0,001$ ).

Eine Darstellung der Prozentzahl Patienten mit Normwerten, bzw. mit Werten unterhalb des Normbereichs im Gesamtkollektiv vor Erstinfusion und bei Follow-up folgt in Abb. 28.



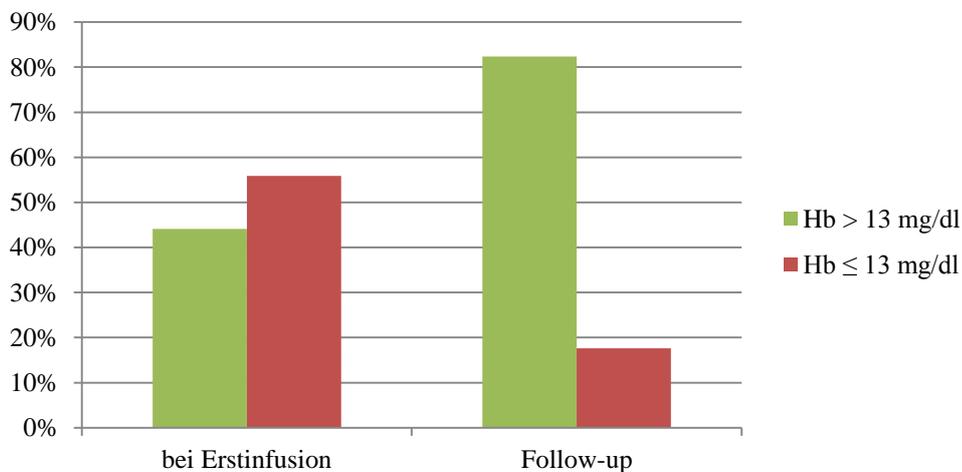
**Abb. 28: Prozent der Hämoglobin-Werte innerhalb bzw. unterhalb des Normbereichs vor Erstinfusion FCM und bei Follow-up im Gesamtkollektiv (N=75)**

Betrachtet man das Kollektiv in Bezug auf das Geschlecht, zeigt sich bei 24% der weiblichen Patienten (n=10; N=41) bei Erstinfusion ein Hb >12 mg/dL und bei 76% der Patientinnen Hb ≤12 mg/dL (n=31). Bei Follow-up hatte lediglich eine Patientin ein Hb ≤12 mg/dL, dagegen 98% ein Hb im Normbereich >12 mg/dL (n=40). Dies ist in Abb. 29 graphisch dargestellt.



**Abb. 29: Prozent des Hämoglobin >12 bzw. ≤12 mg/dL bei Erstinfusion von FCM und bei Follow-up bei den weiblichen Patienten (N=41)**

Bei den männlichen Patienten (N=34) zeigte sich bei Erstinfusion von FCM bei 44% ein Hb >13 mg/dL (n=15) und bei 56% ein Hb ≤13 mg/dL (n=19). Bei Follow-up hatten 83% der männlichen Patienten ein Hb >13 mg/dL (n=28) und 18% ein Hb ≤13 mg/dL (n=6). Nachfolgende Abb. 30 zeigt im männlichen Kollektiv die Hb-Werte im bzw. unterhalb des Normbereichs vor und nach Therapie mit FCM.



**Abb. 30: Hämoglobin >13 bzw. ≤13 mg/dL bei Erstinfusion von FCM und bei Follow-up bei den männlichen Patienten (N=34)**

Bei den Patienten mit Normwerten bei Erstinfusion und bei Follow-up wurde eine mediane Dosis von 500 mg (Interquartilsabstand=IQR=500-500=0) gegeben (n=25). Dabei zeigte sich ein Unterschied bei den Geschlechtern: die weiblichen Patienten erhielten eine mediane Dosis von 500 mg (IQR=500-500=0), die männlichen Patienten eine mediane Dosis von 1000 mg (IQR=100-500=500).

Ebenfalls eine mediane Dosis von 500 mg (IQR=500-500=0) wurde im Teilkollektiv mit Hb  $\leq$ 12 bzw. 13 mg/dL bei Erstinfusion gegeben und erzielte bei 86% der Patienten eine Normalisierung der Werte (n=43; N=50), bei den restlichen 14% jedoch keine Normalisierung des Hb (n=7).

Betrachtet man das Gesamtkollektiv (N=75)<sup>f</sup>, so zeigt sich, dass ebenfalls die mediane Dosis 500 mg gegeben wurde und zum Erreichen von Hb  $>$ 12 bzw. 13 mg/dL bei 91% der Patienten führte. Zum Zeitpunkt vor der Erstinfusion lagen im Gegensatz dazu 33% im Normbereich.

**Tabelle 16: Median, untere und obere Quartile, sowie Interquartilsabstand der FCM-Dosis, die bei den Teilkollektiven und im Gesamtkollektiv zum Erreichen des Zielparameters Hb  $>$ 12 bzw. 13 mg/dL führte.**

	Median [mg]	Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub>	IQR
<b>Normwerte prä- und post FCM (n=25)</b>	500	500; 500	0
<b>prä FCM Hb <math>\leq</math>12 / 13 mg/dL (n=50)</b>	500	500; 500	0
<b>Normwerte post FCM (n=43)</b>	500	500; 500	0
<b>Keine Normalisierung der Werte (n=7)</b>	500	500; 500	0
<b>Gesamtkollektiv (n=75)</b>	500	500; 500	0

<sup>f</sup> Es wird die jeweilige Dosis eingesetzt die zum Erreichen des Zielparameters  $>$ 12 bzw. 13 mg/dL führte (n=43), die jeweilige Gesamtdosis die den Normwert erhalten hat (n=25) und die jeweilige Gesamtdosis die nicht zum Erreichen des Zielparameters  $>$ 12 bzw. 13 mg/dL führte (n=7).

### 4.3.3 Einfluss von FCM auf Krankheitsaktivitätsindex und CRP bei gleichbleibender anti-inflammatorischer Medikation

Eine stabile anti-inflammatorische Medikation ohne Kortikosteroide erhielten 35 FCM-Patienten über den Zeitraum von erster FCM-Infusion bis Follow-up.

#### 4.3.3.1 Einfluss von FCM auf CRP

Ein CRP-Wert für beide Zeitpunkte, d.h. vor erster Applizierung von FCM und bei Follow-up lag bei 31 Patienten vor.

Das CRP bei erster FCM-Infusion betrug in diesem Teilkollektiv im Median 0,4 mg/dL (Interquartilsabstand=IQR=1,0-0,2=0,8). Bei Follow-up lag das CRP im Median bei 0,5 mg/dL (IQR=2,1-0,2=1,9). Daraus ergibt sich zwar ein Anstieg des CRP über den Zeitraum der FCM-Therapie, jedoch liegt das CRP in beiden Fällen im Normbereich.

#### 4.3.3.2 Einfluss von FCM auf CDAI

Der CDAI lag bei 24 Patienten zu beiden Zeitpunkten vor.

Im Median betrug der CDAI 129 Punkte (Interquartilsabstand=IQR=194,50-52,50=142) vor der ersten FCM-Infusion. Bei Follow-up betrug der CDAI im Median 99 Punkte (IQR=150,25-43,50=106,75). Dieser abfallende CDAI ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,130$ ).

#### 4.3.3.3 Einfluss von FCM auf CAI

Der CAI war bei 9 Patienten zu beiden Zeitpunkten bekannt.

Im Median lag der CAI bei 3 Punkten (Interquartilsabstand=IQR=7,00-2,00=5,00) vor FCM-Infusion. Bei Follow-up lag der CAI im Median bei 5 Punkten (IQR=8,50-4,00=4,50). Demnach kam es zu einem Anstieg des CAI über den Zeitraum der FCM-Therapie. Statistisch ist dieser Anstieg nicht signifikant ( $p=0,373$ ).

#### 4.3.4 Einfluss von FCM auf Krankheitsaktivitätsindex und CRP bei gleichbleibender anti-inflammatorischer Medikation und variabler Therapie mit Kortikosteroiden

Eine stabile anti-inflammatorische Medikation mit variabler kortikosteroidaler Therapie erfolgte bei 12 Patienten. Hierbei betrug die mediane Kortikosteroiddosis bei Erstinfusion FCM bei diesen 12 Patienten 10 mg (Interquartilsabstand=IQR=20,00-2,63=17,38), bei Follow-up 0 mg (IQR=1,38-0,00=1,38). Daraus ergibt sich eine Dosisreduktion über den Zeitraum der FCM-Therapie.

##### 4.3.4.1 Einfluss von FCM auf CRP

Bei 11 Patienten wurde CRP vor Erstinfusion FCM und bei Follow-up gemessen. Das CRP betrug bei Erstinfusion im Median 0,9 mg/dL (Interquartilsabstand=IQR=1,550-0,425=1,125), bei Follow-up 1,0 mg/dL (IQR=2,7-0,2=2,5). Das CRP ist über den Zeitraum der FCM-Therapie angestiegen. Dieser Anstieg ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,624$ ).

Bei diesen 11 Patienten wurde die mediane Kortikosteroiddosis 10 mg (IQR=20,0-2,5=17,5) bei Erstinfusion FCM und die mediane Dosis 0 mg (IQR=1,5-0,0=1,5) bei Follow-up gegeben. Die Reduktion der Steroiddosis ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,107$ ), aus klinischer Sicht jedoch als wesentlich zu erachten, da die Patienten zum Endpunkt keine steroidale Therapie mehr erhielten.

##### 4.3.4.2 Einfluss von FCM auf CDAI

Bei 7 Patienten ist der CDAI bei Erstinfusion FCM und bei Follow-up bekannt. Dieser lag bei erster Infusion von FCM im Median bei 130 Punkten (Interquartilsabstand=IQR=180-65=115), bei Follow-up im Median bei 87 Punkten (IQR=168-60=108). Dieser Abfall des CDAI ist statistisch nicht zu bewerten, da die Fallzahl zu klein ist. Aus klinischer Sicht ist die Reduktion des CDAI von 130 auf 87 Punkten als wesentlich zu sehen.

##### 4.3.4.3 Einfluss von FCM auf CAI

Bei 4 Patienten ist der CAI zum Zeitpunkt der ersten Infusion von FCM und bei Follow-up bekannt. Der CAI betrug bei Erstinfusion im Median 10 Punkte (Interquartilsabstand=IQR=11,0-7,5=3,5), bei Follow-up 3 Punkte (IQR=6,25-1,25=5,0). Dieser Abfall des CAI ist aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht zu bewerten. Aber auch hier ist aus klinischer Sicht die Reduktion des CAI von 10 auf 3 Punkte als

signifikant zu erachten. Denn 10 Punkte entsprechen einem moderaten bis schweren Schub, 3 Punkte einer milden Krankheitsaktivität, so, dass man davon ausgehen kann, dass die Patienten unter FCM von einer moderaten Krankheitsaktivität in eine Remission gelangt sind.

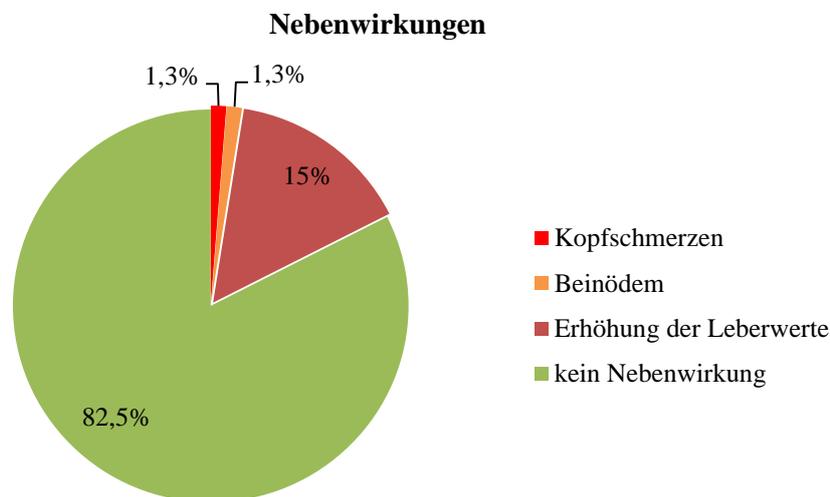
#### 4.3.5 Nebenwirkungen von FCM

Im FCM-Kollektiv wurden bei 17,5% der Patienten (n=14; N=80) im Zeitraum der Therapie mit FCM Nebenwirkungen dokumentiert, die in Zusammenhang mit dieser stehen können. Abb. 31 zeigt die jeweils aufgetretenen Nebenwirkungen.

Über Kopfschmerzen nach Infusion von FCM berichteten 1,3% (n=1). Ein Beinödem trat ebenfalls bei 1,3% (n=1) im Verlauf der Therapie mit FCM auf.

Es zeigten sich bei 15% (n=12) eine Erhöhung von mindestens einem Leberwert nach FCM-Supplementation.

Alle Nebenwirkungen, d.h. Kopfschmerz, Beinödem sowie erhöhte Leberwerte waren reversibel.



**Abb. 31: Nebenwirkungen in Prozent im FCM-Kollektiv (N=80)**

Da der Anstieg der Leberenzyme als häufigste Nebenwirkung beobachtet wurde, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt um einen Prädiktor zu ermitteln. Hierzu wurden die Parameter GGT, Hb, S-Eisen, Ferritin, CRP (jeweils vor Therapiebeginn), Alter, Geschlecht, Krankheitsentität, BMI, antiinflammatorische Therapie mit Immunsuppressiva oder anti-TNF-Antikörpern sowie die kumulative Dosis von FCM als Prädiktorvariablen eingesetzt. So konnte als statistisch signifikanter Einflussfaktor, d.h. Risikofaktor für die Leberenzymerrhöhung unter FCM das männliche Geschlecht identifiziert werden ( $p=0,008$ ;  $OR=8,621$ ;  $95\%-CI: 1,74-41,66$ ).

## 5 Diskussion

### 5.1 Prävalenz von Eisenmangel und Anämie bei CED

In unserem Patientenkollektiv lag eine hohe Prävalenz von Eisenmangel (27,7%) und Anämie (21,2%) vor. Eine Eisenmangelanämie lag bei 12,5% des Kollektivs vor. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien mit CED-Patienten (77, 102, 151). Anämie ist die häufigste Komplikation bei CED-Patienten, die zu einer schlechteren Lebensqualität führt (112, 113, 152). Insbesondere ist die ACE die häufigste Form der Anämie im stationären Bereich (95, 153). In unserem Kollektiv zeigten lediglich 9 Patienten (3,6%) eine alleinige ACE als Ursache für die Anämie. Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass es sich hier um ein ambulantes Patientenkollektiv handelt. In einem stationären Patientenkollektiv würde man eine höhere Prävalenz der ACE aufgrund der höheren Morbidität annehmen. Die Behandlung des Eisenmangels als Hauptursache einer Anämie sollte in der Therapie der CED-Patienten eine wichtige Rolle einnehmen. Hierbei ist für den klinischen Alltag eine Differenzierung zwischen ACE ohne Eisenmangel und ACE mit Eisenmangel wesentlich, denn daraus kann sich ein anderer Therapieansatz für das jeweilige Patientenkollektiv ergeben (95).

Unsere Untersuchung war durch die bei den meisten Patienten fehlenden Daten zur Transferrinsättigung (TfS) sowie zum löslichen Transferrinrezeptor (sTfR), die wichtige Parameter zur Diagnostik von Eisenmangel bei systemischer Entzündung darstellen, eingeschränkt. Es ist nämlich zu beachten, dass der S-Ferritinspiegel bei einer systemischen Entzündung trotz Eisenmangels erhöht sein kann und dann andere Parameter, z. B. TfS und sTfR, die Diagnostik erleichtern (49, 53, 91, 154). Im Gegensatz zu Ferritin ist sTfR von einer Entzündungsreaktion unabhängig, das in der Berechnung des Ferritin-Index ( $Ferritin-Index = sTfR-Ferritin-Index = sTfR / \log Ferritin$ ) bei einem durch eine Entzündung bedingten Ferritinanstieg zu einem falsch niedrigen Ferritin-Index führt (85). Bei der Bestimmung der Transferrinsättigung ( $TfS [\%] = Fe [mg/L] \times 70,9 / Tf [g/L]$ ) und des Transferrin-Index ( $Transferrin-Index TI = Fe / Tf$ ) fließen S-Eisen und Transferrin mit ein, sind demnach dem Einfluss einer akuten Phase-Reaktion nicht unterstellt und unabhängig (85, 155).

In unserem Kollektiv zeigte sich eine signifikante Beeinflussung des S-Ferritinspiegels durch CRP. Wir konnten einen nicht-linearen Zusammenhang zwischen S-Eisen und Hb nachweisen. Zudem erstellten wir Hb-Perzentilenkurven, die auf dem S-Eisenspiegel

basieren. Diese Kurven können als Entscheidungshilfe herangezogen werden, wann mit einer i.v.-Eisensubstitution bei CED-Patienten begonnen werden sollte. Diese Methode hat den Vorteil, dass auch bei fehlenden laborchemischen Bestimmungen von TfS und sTfR nur mit den Angaben zu S-Eisen und Hb eine Therapieentscheidung getroffen werden kann.

Eine Übersicht verschiedener Studien zur Prävalenz der Anämie bei CED ist in Tabelle 17 dargestellt.

**Tabelle 17: Prävalenz von Anämie bei CED im ambulanten Bereich, modifiziert nach Wilson et al. (102)**

Studie	Entität	Kriterien	Prävalenz
<b>Burbige et al.</b>	MC	Hb <11,0 g/dL	51,7%
<b>Harries et al.</b>	MC	Hb <13,5 bzw. 11,5 g/dL	43,6%
<b>Gasche et al.</b>	MC	Hb <12,0 g/dL	32,7%
<b>Schreiber et al.</b>	MC	Hb <10,0 g/dL	26,3%
<b>Schreiber et al.</b>	CU	Hb <10 g/dL	36,8%
<b>Niv und Abukasis</b>	CU	Hb <10 g/dL	8,8%
<b>Revel-Vilk et al.</b>	CED	Hb <12,5 bzw. 12,0 g/dL	41,3%
<b>Horina et al.</b>	CED	Hb ≤12,0 g/dL	32,9%

## 5.2 Eisensubstitution mit FCM

### 5.2.1 Effektivität von FCM

Die Effektivität von FCM wurde in mehreren Studien zu chronischer Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, postpartaler Anämie und CED untersucht (156-163).

In unserem Patientenkollektiv konnte eine Auffüllung des Eisenspeichers sowie eine Normalisierung von S-Ferritin und Hb mit einer medianen Dosis von 500 mg FCM, basierend auf dem FERGIcor-Schema (146), innerhalb einer medianen Beobachtungszeit von 20 Wochen erreicht werden.

In der FERGIcor-Studie zeigte sich, verglichen mit der Gabe von Eisensucrose basierend auf der individuellen Ganzoni-Formel, eine bessere Effektivität von FCM (146). Dabei wurde die Effektivität der ein- bis dreimaligen Applikation von 500 -1000 mg FCM mit bis zu 11 Gaben von je 200 mg Eisensucrose verglichen. Zum Endpunkt waren sowohl der Anstieg des Hb-Werts um über 2 g/dL (66,1% *versus* 54,1%,  $p < 0,005$ ) als auch die Anzahl der Patienten, die keine Anämie mehr aufwiesen (72,8% *versus* 61,8%,  $p < 0,005$ ), in der FCM-Gruppe signifikant höher als in der Eisensucrose-Gruppe (146). Analog zur FERGIcor-Studie konnten wir zeigen, dass bei der Mehrheit der Patienten eine Einzeldosis von 500 mg FCM ausreichend war, um Eisenmangel und milde Eisenmangelanämie zu behandeln. Evstatiev et al. verabreichten in der FERGIcor-Studie jedoch den FCM-Probanden 217 mg mehr Eisen als der Eisensucrose-Gruppe (146), also ist die Überlegenheit von FCM nicht sicher einer besseren Effektivität zuzuschreiben. Dabei geht man allerdings aufgrund einer schnelleren Aufnahme des FCM in das Knochenmark von einer besseren Effektivität gegenüber Eisensucrose aus (144). Die FERGIcor-Studie konnte in der FCM-Gruppe eine höhere Transferrinsättigung – als Maß für die höhere Verfügbarkeit von Eisen – als in der Eisensucrose-Gruppe beobachten.

In einer weiteren Studie zu FCM und Eisensucrose (REPAIR-IDA), bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, wurde die Effektivität von zweimaliger Applikation von 750 mg FCM in einer Woche mit bis zu fünf Infusionen von je 200 mg Eisensucrose innerhalb von zwei Wochen untersucht (162). Onken et al. beschreiben einen mittleren Anstieg des Hb um 1,13 g/dL in der FCM-Gruppe *versus* 0,92 g/dL in der Eisensucrosegruppe (95% CI: 0,13-0,28). Das entspricht einer nicht-Unterlegenheit von FCM gegenüber Eisensucrose. Dabei reagierte im FCM-Kollektiv ein größerer Anteil an Patienten mit einem Hb-Anstieg  $\geq 1,0$  g/dL im Gegensatz zur Eisensucrosegruppe (48,6% *versus* 41,0%; 95%-CI: 3,6 vs. 11,6%) (162).

Evstatiev et al. konnten in einer weiteren randomisierten Placebo-kontrollierten Studie ein signifikant geringeres Wiederauftreten einer Anämie bei CED-Patienten unter FCM-Therapie im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe zeigen (27,5% versus 41,5%,  $p=0,038$ ) (164).

Barish et al. verglichen FCM-Probanden mit Probanden, die eine sog. „medizinische Standardversorgung“ (Eisensucrose, Eisengluconat oder orale Eisenpräparate) erhielten (163). Dabei konnte unter FCM-Therapie ein signifikant größerer Hb-Anstieg als unter der alternativen Eisensubstitution erzielt werden ( $p\leq 0,001$ ).

Kulnigg et al. wiesen nach, dass FCM gegenüber oralem Eisensulfat bei CED-assoziiertes Anämie wirksamer ist (156). Demnach erfolgte nach FCM-Infusion ein schnellerer Anstieg des Hb. Der Hb-Wert lag während der gesamten Studie oberhalb der Werte der Eisensulfat-Gruppe. Ein anfangs signifikanter Anstieg des S-Ferritins lag zum Studienende noch bei 26,5% der FCM-Probanden im Normbereich, im Gegensatz zu 3,3% der Eisensulfat-Gruppe. Die Transferrinsättigung stieg gleichermaßen in beiden Gruppen an (156).

Die Effektivität von FCM ist möglicherweise durch eine schnelle Aufnahme in das Knochenmark und damit durch die frühe Bereitstellung zur Erythropoese zu erklären (144). So konnte die erhöhte Verfügbarkeit von Eisen, gemessen in Tf-Sättigung, im Vergleich zu Eisensucrose beschrieben werden (146).

In mehreren Studien, die Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen einbezogen, zeigte sich unter FCM eine Besserung der Symptome, Zunahme der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität (165, 166).

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen i.v.-Eisensubstitution und Entzündungsgeschehen bei CED. Die Hypothese, dass die i.v.-Eisentherapie die Krankheitsaktivität bei CED positiv beeinflusst, konnte bis dato nicht bewiesen werden (77). Jedoch wird diese Annahme durch eine signifikante Reduktion von TNF- $\alpha$  und Peroxiden bei Hämodialysepatienten nach i.v.-Eisensubstitution bekräftigt (167). Dafür spricht auch eine signifikant reduzierte Krankheitsaktivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach kombinierter Eisen- und rh-EPO-Therapie (58, 168, 169).

Unter FCM-Therapie konnte in unserem Teilkollektiv ein statistisch signifikanter Anstieg des CRP ( $p=0,013$ ) unter FCM-Therapie und gleichbleibender anti-inflammatorischer Therapie beobachtet werden. Dabei würde man Gegenteiliges erwarten. Doch befindet sich das CRP bei diesen Patienten jeweils innerhalb des Normbereichs und ist damit nicht

als erhöhter Entzündungsparameter zu werten. In unserem Teilkollektiv mit variabler Kortikosteroiddosis wurde ein Anstieg des CRP beobachtet, dieser ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,624$ ). Folglich war unter FCM-Therapie kein Anstieg des CRP zu beobachten. Schröder et al. beschrieben einen nicht signifikanten Anstieg des CRP-Werts unter Eisensucrose ( $p=0,54$ ) (138).

Es konnte statistisch kein positiver Einfluss der FCM-Therapie auf die Krankheitsindices CDAI und CAI bewiesen werden. Wir beobachteten in unserem Kollektiv mit gleichbleibender anti-inflammatorischer Therapie eine Reduktion des CDAI von 129 auf 99 Punkte, bzw. einen nicht signifikanten Anstieg des CAI von 3 auf 5 Punkte ( $p=0,373$ ). Aus klinischer Sicht ist der Abfall des CDAI unter FCM-Therapie allerdings beachtlich. In dem Kollektiv mit variabler steroidaler Therapie wurde sowohl eine Reduktion des CDAI als auch des CAI beobachtet. Dabei ist der CDAI von 130 auf 87 Punkte, der CAI von 10 auf 3 Punkte gefallen. Dies ist jeweils als Remission zu werten. Zudem ist bemerkenswert, dass die Kortikosteroide innerhalb des Beobachtungszeitraums komplett abgesetzt wurden.

Kulnigg et al. beschrieben eine reduzierte Krankheitsaktivität unter FCM im Vergleich zu oraler Eisentherapie (156).

Evstatiev et al. konnten weder unter FCM noch unter Eisensucrose einen Anstieg des CRP-Werts beobachten. Insgesamt wurde eine Reduktion der Aktivitätsindices beschrieben, dagegen ein Anstieg des CAI bei einigen CU-Patienten (146).

Zusammenfassend ist der Einfluss von i.v.-Eisen auf die CED-Aktivität unklar, jedoch ein negativer Einfluss von oraler Eisensubstitution nachvollziehbar.

Bei CED-Patienten besteht häufig ein Bedarf an hohen Eisendosen aufgrund der durch chronischen Blutverlust oder durch das Entzündungsgeschehen bedingten niedrigen Eisenspeicher (77, 108, 109). Für die Verabreichung von hohen Eisendosen benötigt man bei den meisten Eisenpräparaten, z.B. niedrig- und hochmolekulare Eisendextrane, Eisensucrose und Eisengluconat, mehrmalige Infusionen mit jeweils langer Infusionsdauer, um die Zielbereiche für S-Eisen und Hb zu erreichen.

Die Verabreichung von FCM kann einerseits bis zu dreimal wöchentlich als 200 mg i.v.-Bolus oder als Kurzinfusion in sechs Minuten (200-500 mg) (170) oder in 15 Minuten (500-1000 mg) gegeben werden (142, 170). Als Maximaldosis sind bis zu 1000 mg FCM wöchentlich als Kurzinfusion verabreichbar (170). Der Vorteil von FCM ist somit die hohe Einzeldosis von bis zu 1000 mg in einer kurzen Infusionszeit von 15 Minuten. Dagegen sind bis zu fünf einzelne Vorstellungen des Patienten zur Infusion von

Eisensucrose notwendig, um eine Gesamtdosis von 1000 mg Eisen zu erzielen. Damit ist FCM für den ambulanten Bereich gut geeignet. FCM ist einerseits teurer als andere i.v.-Eisenpräparate, andererseits kommt es zu geringeren Kosten aufgrund der geringeren Verweildauer sowie der geringeren Anzahl an notwendigen Infusionen (171). Es konnte ein signifikanter Anstieg des Hb durch die Gabe von FCM zur Vergleichsgruppe gezeigt werden ( $p \leq 0,001$ ), dabei waren bis zu zwei FCM-Infusionen jedoch bis zu fünf Infusionen des alternativen Eisenpräparats notwendig (163). Des Weiteren kann man annehmen, dass die *Compliance* der Patienten aufgrund der kurzen Infusionszeit von FCM und damit kurzen Verweildauer zunimmt.

Einen Kostenvorteil trotz der höheren Kosten für eine Einzeldosis FCM wurde für FCM gegenüber Eisensucrose ermittelt (146, 171, 172), da die Verweildauer pro Infusion sowie die Anzahl der Infusionen zum Erreichen des Hb-Anstiegs im Eisensucrose-Kollektiv zu höheren Kosten führten (146).

**Tabelle 18: Preisvergleich der i.v.- und oralen Eisenpräparate, aus Rote Liste® 2010**

<b>Eisenpräparat</b>	<b>Preis pro 100 mg Eisen in Euro</b>
<b>Ferinject® 50 mg Eisen/ml Injektionslösung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</b>	174,98
<b>Venofer® Injektionslösung 100 mg Eisen</b>	109,68
<b>CosmoFer® 50 mg/ml Injektions- und Infusionslösung</b>	100,69
<b>Ferrlecit® 40 mg Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</b>	83,78
<b>Eisen-Sandoz® Brausetabletten</b>	1,09
<b>Ferro sanol® 40 mg Dragees</b>	0,45
<b>Ferro sanol® duodenal 100 mg Hartkapseln</b>	0,42
<b>Aktiferrin® N Filmtabletten</b>	0,37
<b>Ceferro® 100 Kapseln</b>	0,27

Ein potenzieller Vorteil von Eisensucrose gegenüber FCM könnte sein, dass Eisensucrose aufgrund seiner chemischen Beschaffenheit als weniger stabiler Eisenkomplex zu einem größeren Teil direkt eine Eisenbindung an Transferrin ermöglicht (142), also durch

weniger Umverteilung in das RES theoretisch schneller verfügbar sein könnte. Dagegen wird FCM als stabiler Komplex in weitaus geringerem Maße direkt an Transferrin gebunden (142). Dies könnte insbesondere im Rahmen eines Entzündungsgeschehens, z.B. bei der ACE, wenn das Akute-Phase Protein Heparin erhöht ist, von Bedeutung sein: Heparin blockiert die Eisenbereitstellung aus den Makrophagen des RES (51). Da Eisen aus Eisensucrose zu einem größeren Teil an Transferrin gebunden wird als Eisen aus FCM könnte in diesem Zusammenhang eine effektivere Bereitstellung von Eisen resultieren. Die Nicht-Unterlegenheit, bzw. sogar Überlegenheit von FCM gegenüber Eisensucrose konnte jedoch in Studien bewiesen werden (146, 162).

Beshara et al., die sowohl die Pharmakokinetik von Eisensucrose (173, 174) als auch von Eisenpolymaltose (144) untersuchten und miteinander verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass ein höherer Anteil des Eisens aus dem Polymaltosekomplex direkt nach Infusion in das Knochenmark verteilt wurde - im Vergleich zu Eisensucrose (144). Das wiederum würde eine Überlegenheit von Eisenpolymaltose, respektive FCM, gegenüber Eisensucrose bestätigen: eine schnellere Bereitstellung von Eisen für die Erythropoese (144).

Eine Verbesserung der Lebensqualität und Krankheitsaktivität konnte sowohl durch FCM also auch durch orales Eisensulfat erreicht werden (156). In mehreren Studien, die Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen einbezogen, zeigte sich unter FCM eine Besserung der Symptome und der Lebensqualität sowie eine Zunahme der Leistungsfähigkeit (165, 166). Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Studie, liegen keine Bewertungen der Lebensqualität zum Zeitpunkt der FCM-Therapie und bei Follow-up vor.

### 5.2.2 Sicherheit von FCM

In unserem Patientenkollektiv wurden unter Therapie mit FCM wenige Nebenwirkungen beobachtet. So traten bei 17,6% der Patienten Nebenwirkungen auf. Die häufigste Nebenwirkung, der transiente Anstieg mindestens eines Leberenzym, konnte bei 15% der Patienten (n=12) beobachtet werden. Als Risikofaktor für einen Anstieg der Leberenzyme unter FCM konnte in einer multivariaten Analyse das männliche Geschlecht ausgemacht werden (p=0,008; OR=8,21; 95%-CI: 1,44-41,66). Der Anstieg der GPT kam bei 10% unseres Kollektivs (n=8) vor. Dagegen konnte der Anstieg um das zweifache der Norm von GOT bei 3,8% der Patienten (n=3) beobachtet werden. Daneben wurde bei 8,8% der Patienten (n=7) die Erhöhung der GGT verzeichnet. Kulnigg et al. beobachteten bei einer Minderheit einen transienten Anstieg der Leberenzyme (156). Da alle Nebenwirkungen bei uns also auch bei Kulnigg et al. reversibel waren und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten, kann die Therapie unter FCM als sicher erachtet werden.

Einen Überblick der häufigen und gelegentlichen Nebenwirkungen aus der Roten Liste<sup>®</sup> zeigt Tabelle 19. Die in der CED-Ambulanz Großhadern aufgetretenen Nebenwirkungen sind hervorgehoben.

**Tabelle 19: Überblick der häufigen und gelegentlichen Nebenwirkungen bei FCM aus der Roten Liste<sup>®</sup> 2009 mit Angaben der in der CED-Ambulanz Großhadern aufgetretenen Nebenwirkungen in %**

Nebenwirkungen unter Therapie mit FCM
<u>Häufige Nebenwirkungen</u>
<b>Kopfschmerzen (n=1; 1,3%),</b> Schwindel, Übelkeit, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Hautausschlag, lokale Reaktion, Abnahme des Phosphatspiegels im Blut, <b>Anstieg der GPT (n=8; 10%)</b>
<u>Gelegentliche Nebenwirkungen</u>
Parästhesie, Hypotension, Flushing, Geschmacksstörung, Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz, Juckreiz, Urtikaria, Muskel-, Rücken-, Gelenkschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Brustschmerzen, Rigor, Unwohlsein, <b>peripheres Ödem (n=1; 1,3%), Anstieg der GOT (n=3; 3,8%), Anstieg der GGT (n=7; 8,8%),</b> Anstieg der LDH

Kulnigg et al. ermittelten für FCM eine gutes Sicherheitsprofil (156). Hierbei trat bei 28,5% der FCM-Guppe bzw. 22,2% der Eisensulfat-Probanden mindestens eine Nebenwirkung auf, die mit der jeweiligen Therapie in Verbindung gebracht wurde (p-

Wert nicht berichtet). Die häufigsten nach der ersten FCM-Infusion aufgetretenen Nebenwirkungen waren Überempfindlichkeit, Hautrötung und Urtikaria. Diese konnten im weiteren Verlauf der Studie nicht mehr festgestellt werden. Zudem traten in Folge der ersten FCM-Infusion bei wenigen Patienten Tachykardie oder Kopfschmerzen (2,9%) auf. Gastrointestinale Beschwerden wurden in der Eisensulfat-Gruppe häufiger berichtet. Es wurden keine anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen beobachtet. Ein Anstieg der Transaminasen konnte bei einem geringen Teil der FCM-Probanden beobachtet werden. Allerdings traten wie in unserem Patientenkollektiv auch hier keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Die FERGIcor-Studie ermittelte ein gutes Sicherheitsprofil sowohl für FCM als auch für Eisensucrose, dabei war der Unterschied der beiden Gruppen nicht signifikant (13,9% Nebenwirkungen *versus* 11,3%,  $p=0,413$ ). Die meisten Nebenwirkungen wurden als mild bis mäßig klassifiziert (146). Im FCM-Kollektiv trat bei 0,4%, bzw. bei einem Probanden, eine schwerwiegende Nebenwirkung auf - eine Lungenarterienembolie, die als nicht-medikamentenabhängig eingestuft wurde (146).

In der REPAIR-IDA-Studie wurde ebenfalls ein gutes Sicherheitsprofil von FCM gegenüber Eisensucrose bewiesen (162). Hierbei traten bei 23,4% der FCM-Probanden und 15,7% der Eisensucrose-Probanden medikamenten-abhängige Nebenwirkungen auf, die weitestgehend als mild bis moderat beschrieben wurden. Häufige Nebenwirkungen unter FCM waren Übelkeit (8,6%), hypertensive Reaktion (4,6%), Flush (3,0%) Schwindel (2,4%) und Geschmacksstörung (2,4%). Ernsthafte Nebenwirkungen traten bei 15,8% der FCM- und 15,3% der Eisensucrose-Probanden auf ( $p=0,74$ ). Dabei war unter diesen Nebenwirkungen die häufigste die Herzinsuffizienz (2,4 *versus* 2,3%,  $p=0,90$ ). Im Zeitraum der Studie verstarben 1,2% der FCM- und 1,4% der Eisensucrose-Probanden. Hierbei wurde ein Todesfall der FCM-Therapie möglicherweise zugeschrieben (kardiale Arrhythmie) (162).

In der FERGIcor-Studie wurden passagere Hyperferritinämie sowie passagere Hypophosphatämie als häufigste medikamentenabhängige Nebenwirkung beschrieben (146). Auch in der REPAIR-IDA-Studie wurde unter FCM ein signifikanter Abfall des Phosphats beobachtet (18,5% *versus* 0,8%). Dabei ist der Mechanismus, der zur Hypophosphatämie führt, noch nicht nachvollzogen (146).

**Tabelle 20: medikamentenabhängige Nebenwirkungen in der FERGIcor-Studie, modifiziert nach Evstatiev et al., 2011 (146)**

Nebenwirkung	FCM (n=244)	Eisensucrose (n=239)	p
<b>Nebenwirkungen gesamt</b>	34 (13,9%)	27 (11,3%)	0,413
<b>Schwerwiegende Nebenwirkungen</b>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,0
<b>Häufigste Nebenwirkungen (&gt;1% der Patienten):</b>			
<b>Hyperferritinämie</b>	7 (2,9%)	1 (0,4%)	0,068
<b>Hypophosphatämie</b>	6 (2,5%)	0 (0,0%)	0,030
<b>Rötung</b>	4 (1,6%)	0 (0,0%)	0,124
<b>Kopfschmerzen</b>	3 (1,2%)	1 (0,4%)	0,624
<b>Eisenüberladung</b>	1 (0,4%)	3 (1,3%)	0,368

**Tabelle 21: medikamentenabhängige Nebenwirkungen in der REPAIR-IDA-Studie, modifiziert nach Onken et al., 2013 (162)**

Nebenwirkung	FCM (n=1276)	Eisensucrose (n=1285)	p
<b>Nebenwirkungen gesamt</b>	298 (23,4%)	202 (15,7%)	
<b>Schwerwiegende Nebenwirkungen</b>	202 (15,8%)	197 (15,3%)	0,74
<b>Häufigste Nebenwirkungen (&gt;1% der Patienten):</b>			
<b>Übelkeit</b>	8,6%	1,6%	
<b>Hypertension</b>	4,6%	2,0%	
<b>Rötung</b>	3,0%	0,1%	
<b>Herzversagen</b>	2,4%	2,3%	0,90
<b>Schwindel</b>	2,4%	1,2%	
<b>Geschmacksstörung</b>	2,4%	1,2%	

Die Konzentration von freien Eisenionen, bzw. NTBI (Nicht-Transferrin-gebundenes Eisen), korreliert mit der Zunahme von Nebenwirkungen nach der i.v.-Gabe von Eisensucrose. Man nimmt an, dass NTBI eine Reihe von Reaktionen anstößt, die wiederum in oxidativem Stress und Membranschäden resultieren (175). Aufgrund der chemischen Beschaffenheit von FCM wird das Eisen langsam abgegeben und dadurch Toxizität und oxidativer Stress vermieden (142). So sind Nebenwirkungen wie Hypotension, Nausea, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Ödeme und Metallgeschmack aufgrund einer Transferrinübersättigung bei FCM im Gegensatz zu Eisensucrose kaum zu beobachten (175). Ebenso zeigten 9,8% der Hämodialysepatienten einer weiteren Studie Nebenwirkungen, die auf FCM zurückzuführen waren (176).

Qunibi et al. werteten die Daten von 255 Patienten mit nicht-Dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz zur Verträglichkeit von FCM im Vergleich zu oralem Eisen aus. Dabei konnten sie zeigen, dass signifikant weniger auf die Therapie zurückzuführende Nebenwirkungen durch FCM als durch orales Eisensulfat auftraten (2,7% versus 26,2%,  $p < 0,0001$ ) (177). Schwerwiegende Nebenwirkungen – jeweils medikamenten-unabhängig – traten bei 8,8% der FCM-Probanden und 9,7% der Probanden mit oraler Eisentherapie auf. Dabei verstarben zwei der FCM-Probanden (fortgeschrittenes Prostatakarzinom und Verkehrsunfall) (177). Hautrötungen und lokale Hautreaktionen wurden unter FCM als häufige medikamentenabhängige Nebenwirkungen beobachtet. Dagegen wurde in der Eisensulfatgruppe häufiger von gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet (177).

Eine häufige Nebenwirkung in unserem FCM-Kollektiv waren Kopfschmerzen (1,3%). Qunibi et al. beschreiben bei 2,3% und Evstatiev et al. bei 1,2% ihrer FCM-Probanden Kopfschmerzen als Nebenwirkung (146, 177).

Bei Qunibi et al. zeigte sich ein Anstieg der GGT bei 9,1% der FCM-Probanden, den wir mit 8,8% bestätigen können (177). Auch Kulnigg et al. beobachteten einen transienten Anstieg der Leberenzyme (156).

Covic et al. dagegen demonstrierten einen signifikanten Anstieg ( $p < 0,01$ ) von GOT und GPT unter Eisendextran und Eisengluconat im Gegensatz zu FCM und Eisensucrose (176). Auch wurde bei Onken et al. im Mittel ein größerer Anstieg der GGT unter FCM im Vergleich zu Eisensucrose beobachtet (162).

Die Toxizität einer i.v. Eisenbehandlung, bedingt durch oxidative Gewebsschäden (54, 175), als auch das anaphylaktoide Potenzial sind bekannt (52). Da Eisen aus FCM primär

an das RES abgegeben wird und keine Eisenspeicherung im Parenchym erfolgt, wird unter FCM keine Gewebsschädigung erwartet (142).

Zudem besteht bei einem CED-Kollektiv kaum die Gefahr einer Eisenüberladung, da es hier infolge von gastrointestinaler Blutungen zu Eisenverlusten kommt (156).

Dennoch beschreiben Covic et al. eine Überdosierung von FCM ohne Entwicklung klinischer Zeichen (176). Kulnigg et al. beobachteten eine Normalisierung des S-Ferritin nach einem initialen Ferritin-Anstieg nach FCM-Infusion (156). Ein Zusammenhang zwischen der i.v.-Eisenüberladung und der Entwicklung einer Atherosklerose als Langzeitschädigung ist bisher noch nicht ganz klar (178).

Ein anaphylaktisches und anaphylaktoides Potential konnte bei FCM bisher im Gegensatz zu v.a. Dextran-haltigen Eisenpräparaten kaum beobachtet werden (54, 142). Auch in unserem Kollektiv wurde keine Hypersensitivitätsreaktion beobachtet. Da viele unserer CED-Patienten mit IFX i.v., welches potentiell allergieauslösend ist (179), behandelt werden, kann durch die Anwendung des eher gering anaphylaktoiden FCM anstelle eines alternativen i.v.-Eisenpräparats hierbei das Anaphylaxierisiko bzw. eine Hypersensitivitätsreaktion reduziert werden (142).

Tabelle 21: Studien zu Nebenwirkungen unter FCM

Studie/Veröffentlichung	Patientenkollektiv	UAW unter FCM	UAW unter Eisensucrose	UAW unter oralem Eisensulfat
<b>Onken et al., 2013(162)</b> <b>REPAIR-IDA</b>	Chronische Niereninsuffizienz N=2584	13,7	12,1	-
<b>Qunibi et al., 2011(177)</b>	Chronische Niereninsuffizienz, N=250	2,7%	-	26,2%
<b>Evstatiev et al., 2011(146)</b> <b>FERGIcor</b>	CED, N=485	13,9%	11,3%	-
<b>Barish et al., 2012(163)</b> a) single-dose b) multidose	Eisenmangel a) N=735 b) N=703	36% 54,4%	34,6%* 55%*	
<b>Kulnigg et al., 2008 (156)</b>	CED, N=200	28,5%	-	22,2%
<b>Beigel et al., 2012(180)</b>	CED, N=80	17,5%	-	-
<b>Covic et al., 2010(176)</b>	Hämodialysepatienten N=163	9,8%	-	-
<b>Covic et al., 2010(176)</b>	Hämodialysepatienten N=163	9,8%	-	-

*\*medikamentöse Standardtherapie (Eisensucrose, Eisengluconat, orale Eisenpräparate)*

Die in den unterschiedlichen Studien voneinander abweichenden Prozentzahlen zu den Nebenwirkungen sind u.a. auf eine unterschiedliche Differenzierung in medikamentenabhängige und nicht-medikamentenabhängige Nebenwirkungen zu erklären.

Es sind weitere Studien zur Vergleichbarkeit von FCM mit anderen i.v.-Eisenpräparaten notwendig, um hier verlässliche Aussagen zur Sicherheit und Verträglichkeit machen zu können. So war es in einer Studie an Ratten bereits möglich, ein besseres Sicherheitsprofil für FCM und Eisensucrose gegenüber Eisengluconat sowie hoch- und niedermolekularem Eisendextranen nachzuweisen (181).

Früher wurden vornehmlich orale Eisenpräparate bei CED-Patienten eingesetzt. Die orale Verabreichung von Eisen ist bei Patienten ohne Malabsorption geeignet und effektiv. Dagegen vermindern Nausea, Verstopfung und ungenügende Speicherung von Eisen sowie erniedrigte Hb-Spiegel den Nutzen der oralen Eisenpräparate bei CED-Patienten. Patienten mit schwerer Anämie, Darmerkrankungen oder Hämodialysepatienten profitieren nicht von der oralen Eisentherapie. Des Weiteren konnte bewiesen werden,

dass orales Eisen zur Entstehung von oxidativem Stress im Darm führt und das Entzündungsgeschehen unterhält (135, 182, 183). CED-Patienten benötigen häufig hohe Eisendosen, da durch chronische Blutungen oder das Entzündungsgeschehen niedrige Eisenspeicher vorliegen (77, 108, 109). Dann sollte eine zügige und nachhaltige Eisensubstitution erfolgen, die durch die orale Eisensubstitution nicht gewährleistet werden kann.

### 5.3 Weitere Therapiemöglichkeiten

Hepcidin repräsentiert eine Schlüsselfunktion im Eisenstoffwechsel (89). Dies kann in der Zukunft – durch sog. Hepcidin-Antagonisten - direkter Ansatzpunkt für die Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und insbesondere der Anämie chronischer Erkrankungen sein (184).

Desweiteren kann die Therapie der CED mit Hilfe von sog. *Biologicals* gleichzeitig einen positiven Effekt auf den Eisenstoffwechsel der Patienten haben. So konnte im Tiermodell durch den Einsatz potenter anti-inflammatorischer Medikamente, z.B. durch den anti-TNF- $\alpha$ -AK Infliximab (IFX), der Hepcidinspiegel bei CU vermindert werden (70), das dann wiederum zur Verfügbarkeit von Eisen zur Erythropoese führt. Es sollte beachtet werden, dass bei einer refraktären Anämie nicht immer der chronische Blutverlust, sondern das Entzündungsgeschehen ursächlich sein kann. Die systemischen Effekte im Rahmen der CED führen über eine verminderte duodenale Eisenresorption und inadäquate Eisenbereitstellung für die Erythropoese zu einem Eisenmangel (63). Daraus kann ein funktioneller Eisenmangel entstehen, infolgedessen eine hochdosierte Eisentherapie notwendig werden kann, um den Eisenbedarf zu decken (185). Somit besteht die Möglichkeit, durch den frühzeitigen Einsatz von antientzündlichen Therapeutika (z.B. anti-TNF- $\alpha$ -AK) bei CED-Patienten mit dem Ziel einer „Schleimhautheilung“ die Inzidenz des Eisenmangels zu beeinflussen, d.h. zu senken (186). So konnte durch den Einsatz von anti-TNF- $\alpha$ -AK bei CED neben einem positivem Effekt auf die Krankheitsaktivität (im Sinne von CDAI bzw. CAI) auch eine Reduktion der Anämie (65% versus 35%,  $p=0,001$ ), d.h. ein Anstieg des Hb-Werts, erzielt werden (103). Dabei konnte eine inverse Korrelation der Aktivitätsindices zum Hb-Wert gezeigt werden (103). Des Weiteren konnte *in vitro* ein Anstieg des Wachstums von erythroiden Vorläuferzellen im Blut von CED-Patienten gemessen werden (103).

#### 5.4 Limitation dieser Studie

Die Untersuchung der Patienten der CED-Ambulanz auf Sicherheit und Effektivität von FCM ist v.a. durch das retrospektive Design eingeschränkt. Dagegen sind Prävalenz von Eisenmangel und Anämie auch retrospektiv anhand der gespeicherten laborchemischen Daten möglich. Dabei sind die weitestgehend fehlenden Daten zu Transferrinsättigung TfS und löslichem Transferrinrezeptor sTfR wiederum dem retrospektiven Charakter zuzuordnen. Da der S-Ferritinspiegel trotz Eisenmangels erhöht sein kann – insbesondere bei der Anämie chronischer Erkrankungen (ACE) mit gleichzeitig bestehendem Eisenmangel – könnte durch die Bestimmung von TfS und sTfR ein Eisenmangel sicherer diagnostiziert werden (53). Zumal der S-Eisenspiegel in direktem Zusammenhang mit TfS steht (85).

Eine weitere Einschränkung unserer Studie ist auch die kleine Fallzahl. Weiterhin besteht die Notwendigkeit in prospektiven Studien mit größerer Fallzahl die Sicherheit und Effektivität von FCM im Vergleich zu anderen i.v. Eisenpräparaten zu vergleichen.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Eisenmangel und Anämie sind häufige Komplikationen der CED, die in der Vergangenheit oftmals keine allzu große Beachtung fanden. Zur Verbesserung der Lebensqualität ist eine adäquate Therapie mit dem Ziel der Füllung der Eisenspeicher unverzichtbar. Durch eine konsequente Therapie von Eisenmangel und Anämie kann bei CED-Patienten eine Normalisierung des Hb-Werts und eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden. In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass Eisencarboxymaltose (FCM) eine effiziente und sichere Substanz zur Behandlung von Eisenmangel und Anämie bei CED-Patienten ist. Als häufigste unerwünschte Nebenwirkung, v.a. bei männlichen Patienten, trat in unserem Patientenkollektiv ein passagerer Anstieg der Leberenzyme auf. Die Einzeldosis von 500 mg FCM war für den Großteil dieses Patientenkollektivs ausreichend zur Normalisierung des Hb-Werts. Es sollte bedacht werden, dass beim Einsatz von anti-inflammatorischen Medikamenten bei Patienten mit Eisenmangel durch die verminderte Expression von Hepcidin kurzfristig ein höherer Bedarf an Eisen entstehen kann. Dabei ist auch die sog. IL-6-Hepcidin-Achse ein möglicher Ansatzpunkt für die Vermeidung aber auch die Therapie von Eisenmangel und ACE.

Um den Vorteil von FCM gegenüber anderen i.v.-Eisenpräparaten zu verdeutlichen sind weitere, v.a. prospektive Studien mit größeren Patientenkohorten notwendig. Dabei sollte ein möglicher Vorteil gegenüber anderen i.v.-Eisenpräparaten untersucht werden. Außerdem bleibt abzuwarten ob das für Hämodialyse-Patienten zugelassene i.v.-Eisenpräparat Ferumoxytol auch bei CED Einsatz findet.

Eine weitere Bedeutung in der Senkung der Inzidenz von Eisenmangel und daraus folgend von Eisenmangelanämie bei CED liegt im frühzeitigen konsequenten Einsatz anti-inflammatorischer Medikamente und sollten in die aktuellen Leitlinien Einzug finden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
2. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):413-20.
3. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-78.
4. Morson BS. Histopathology of Crohn's disease. *Proc R Soc Med*. 1968;61(1):79-81.
5. Williams WJ. Histology of Crohn's Syndrome. *Gut*. 1964;5:510-6.
6. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, et al. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):471-8.
7. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev*. 2014:<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.029>.
8. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2014:<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.028>.
9. Jones JH, Chapman M. Definition of megacolon in colitis. *Gut*. 1969;10(7):562-4.
10. Kukitsu T, Takayama T, Miyanishi K, et al. Aberrant crypt foci as precursors of the dysplasia-carcinoma sequence in patients with ulcerative colitis. *Clin Cancer Res*. 2008;14(1):48-54.
11. Wieser V, Gerner R, Moschen AR, et al. Liver complications in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2013;31(2):233-8.
12. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2702-7.
13. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(1):29-34.

14. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
15. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, et al. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29-32.
16. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
17. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. 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(5):690-7.
18. Yang H, McElree C, Roth MP, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993;34(4):517-24.
19. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115(1):182-205.
20. Li X, Sundquist J, Hemminki K, et al. Risk of inflammatory bowel disease in first- and second-generation immigrants in Sweden: A nationwide follow-up study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(8):1784-91.
21. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, et al. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):2897-903.
22. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71.
23. Van Kruiningen HJ, Joossens M, Vermeire S, et al. Environmental factors in familial Crohn's disease in Belgium. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(4):360-5.
24. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1704-12.
25. Nunes T, Fiorino G, Danese S, et al. Familial aggregation in inflammatory bowel disease: Is it genes or environment? *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2715-22.
26. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):867-74.
27. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):854-66.

28. Annese V, Lombardi G, Perri F, et al. Variants of CARD15 are associated with an aggressive clinical course of Crohn's disease--an IG-IBD study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):84-92.
29. Seiderer J, Brand S, Herrmann KA, et al. Predictive value of the CARD15 variant 1007fs for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in Crohn's disease in clinical practice: results of a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(12):1114-21.
30. Seiderer J, Schnitzler F, Brand S, et al. Homozygosity for the CARD15 frameshift mutation 1007fs is predictive of early onset of Crohn's disease with ileal stenosis, entero-enteral fistulas, and frequent need for surgical intervention with high risk of re-stenosis. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(12):1421-32.
31. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet.* 2007;39(5):596-604.
32. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet.* 2007;39(2):207-11.
33. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314(5804):1461-3.
34. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet.* 2007;39(7):830-2.
35. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(12):1118-25.
36. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* 2011;43(3):246-52.
37. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474(7351):307-17.
38. Fiocchi C. Susceptibility genes and overall pathogenesis of inflammatory bowel disease: where do we stand? *Dig Dis.* 2009;27(3):226-35.

39. Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, et al. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterology*. 1994;106(3):637-42.
40. Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, et al. Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;102(5):1620-7.
41. Pizarro TT, De La Rue SA, Cominelli F. Role of interleukin 6 in a murine model of Crohn's ileitis: are cytokine/anticytokine strategies the future for IBD therapies? *Gut*. 2006;55(9):1226-7.
42. Schreiber S, Heinig T, Thiele HG, et al. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995;108(5):1434-44.
43. Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, et al. The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(3):386-93.
44. Brand S, Beigel F, Olszak T, et al. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(4):G827-38.
45. Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, et al. The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation. *Gut*. 2009;58(9):1207-17.
46. Plevy SE, Targan SR, Yang H, et al. Tumor necrosis factor microsatellites define a Crohn's disease-associated haplotype on chromosome 6. *Gastroenterology*. 1996;110(4):1053-60.
47. Ito R, Shin-Ya M, Kishida T, et al. Interferon-gamma is causatively involved in experimental inflammatory bowel disease in mice. *Clin Exp Immunol*. 2006;146(2):330-8.
48. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4617-26.
49. Stein JM, Hartmann F, Cordes HJ, et al. [Pathophysiological-based diagnosis and therapy of iron-deficient anaemia in inflammatory bowel disease]. *Z Gastroenterol*. 2009;47(2):228-36.
50. Knutson M, Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2003;38(1):61-88.

51. Knutson MD, Oukka M, Koss LM, et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(5):1324-28.
52. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P. Iron therapy: with a special emphasis on intravenous administration. 4th edition ed. Bremen: UNI-MED-Verlag; 2008.
53. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(11):599-610.
54. Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneimittelforschung*. 1992;42(12):1439-52.
55. Yang T, Dong WQ, Kuryshev YA, et al. Bimodal cardiac dysfunction in an animal model of iron overload. *J Lab Clin Med*. 2002;140(4):263-71.
56. Munoz JP, Chiong M, Garcia L, et al. Iron induces protection and necrosis in cultured cardiomyocytes: Role of reactive oxygen species and nitric oxide. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(4):526-34.
57. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*. 2008;112(2):219-30.
58. Cherayil BJ, Ellenbogen S, Shanmugam NN. Iron and intestinal immunity. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(6):523-28.
59. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117(3):285-97.
60. Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7806-10.
61. Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000;480(2-3):147-50.
62. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002;110(7):1037-44.
63. Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(15):8160-2.
64. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100(10):3776-81.

65. Theurl I, Schroll A, Nairz M, et al. Pathways for the regulation of hepcidin expression in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in vivo. *Haematologica*. 2011;96(12):1761-9.
66. Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*. 2009;113(21):5277-86.
67. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271-76.
68. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101(7):2461-3.
69. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204-9.
70. Shanmugam NK, Ellenbogen S, Trebicka E, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits expression of the iron regulating hormone hepcidin in murine models of innate colitis. *PLoS One*. 2012;7(5):e38136.
71. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7811-9.
72. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425-33.
73. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090-93.
74. Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, et al. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood*. 2005;106(12):3979-84.
75. Arndt S, Maegdefrau U, Dorn C, et al. Iron-induced expression of bone morphogenic protein 6 in intestinal cells is the main regulator of hepatic hepcidin expression in vivo. *Gastroenterology*. 2010;138(1):372-82.
76. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:323-42.
77. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53(8):1190-97.

78. Iron Deficiency Anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organisation; 2001.
79. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107(5):1747-50.
80. Hausmann K, Kuse R, Meinecke KH, et al. [Diagnostic criteria of prelatent, latent and manifest iron deficiency]. *Klin Wochenschr*. 1971;49(21):1164-74.
81. Report of the UNICEF/WHO Regional Consultation. Prevention and Control of Iron Deficiency Anaemia in Women and Children. Geneva: UNICEF/WHO; 1999.
82. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol*. 1999;105 Suppl 1:19-26.
83. Herold G, et al. *Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln 2007.
84. Stein JM, Hartmann F, Cordes HJ, et al. [Pathophysiological-based diagnosis and therapy of iron-deficient anaemia in inflammatory bowel disease]. *Z Gastroenterol*. 2009;47(2):228-36.
85. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48(7):1066-76.
86. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223-5.
87. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, et al. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003;101(10):4148-54.
88. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev*. 2002;16(2):87-96.
89. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102(3):783-88.
90. Drueke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 7:25-8.
91. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1545-53.
92. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1301-7.

93. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2232-7.
94. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997;89(3):1052-57.
95. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23.
96. de Benoist B, McLean E, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 WHO Global Database on Anaemia. WHO; 2008.
97. deMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q*. 1985;38(3):302-16.
98. deMaeyer EM, Dallmann P, Gurney JM, et al. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care: a guide for health administrators and programme managers. Geneva: WHO; 1989.
99. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(11-12):1507-23.
100. Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4659-65.
101. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, et al. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(4):429-38.
102. 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.
103. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica*. 2010;95(2):199-205.
104. Cronin CC, Shanahan F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(8):2296-98.
105. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1251-53.
106. Fernandez-Banares F, Monzon H, Forne M. A short review of malabsorption and anemia. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4644-52.
107. Bartels U, Pedersen NS, Jarnum S. Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13(6):649-56.

108. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(12):1101-06.
109. Lomer MC, Kodjabashia K, Hutchinson C, et al. Intake of dietary iron is low in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Br J Nutr.* 2004;91(1):141-48.
110. Ballegaard M, Bjergstrom A, Brondum S, et al. Self-reported food intolerance in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(6):569-71.
111. Mishkin S. Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2):564-67.
112. Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, et al. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(1):47-52.
113. Wells CW, Lewis S, Barton JR, et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):123-30.
114. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(2):142-51.
115. Bermejo F, Garcia-Lopez S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4638-43.
116. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol.* 2001;28(2 Suppl 8):7-14.
117. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2003;326(7399):1124.
118. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet.* 1996;348(9033):992-96.
119. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):778-87.
120. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):437-43.
121. Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(6):594-600.

122. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord*. 2008;23(16):2267-302.
123. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;54(8):1698-700.
124. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, et al. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;56(2):263-5.
125. Xiong L, Jang K, Montplaisir J, et al. Canadian restless legs syndrome twin study. *Neurology*. 2007;68(19):1631-3.
126. Xiong L, Montplaisir J, Desautels A, et al. Family study of restless legs syndrome in Quebec, Canada: clinical characterization of 671 familial cases. *Arch Neurol*. 2010;67(5):617-22.
127. Oexle K, Schormair B, Ried JS, et al. Dilution of candidates: the case of iron-related genes in restless legs syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(4):410-4.
128. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*. 2000;23(5):597-602.
129. Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, et al. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain*. 2011;134(Pt 4):959-68.
130. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*. 2003;4(2):101-19.
131. de Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(5):316-20.
132. Troost FJ, Saris WH, Haenen GR, et al. New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel: effects of iron application. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285(2):G354-59.
133. Erichsen K, Milde AM, Arslan G, et al. Low-dose oral ferrous fumarate aggravated intestinal inflammation in rats with DSS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(8):744-48.
134. Seril DN, Liao J, Ho KL, et al. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. *Dig Dis Sci*. 2002;47(6):1266-78.

135. Aghdassi E, Carrier J, Cullen J, et al. Effect of iron supplementation on oxidative stress and intestinal inflammation in rats with acute colitis. *Dig Dis Sci*. 2001;46(5):1088-94.
136. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(9):1058-65.
137. de Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, et al. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1097-105.
138. Schroder O, Mickisch O, Seidler U, et al. 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(11):2503-09.
139. Hider RC, Choudhury R, Rai BL, et al. Design of orally active iron chelators. *Acta Haematol*. 1996;95(1):6-12.
140. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 Suppl 2:S93-98.
141. Van Wyck DB. Labile iron: manifestations and clinical implications. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 Suppl 2:S107-11.
142. Geisser P. The pharmacology and safety of ferric carboxymaltose (Ferinfetct): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert*. 2009;23(1):11-16.
143. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Garcia-Erce JA. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4666-74.
144. Beshara S, Sorensen J, Lubberink M, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of <sup>52</sup>Fe/<sup>59</sup>Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol*. 2003;120(5):853-59.
145. Ganzoni AM. [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970;100(7):301-3.
146. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-53 e1-2.
147. Sachs L. *Angewandte Statistik - Anwendung statistischer Methoden*. 11. Aufl. Springer, Heidelberg (2004).

148. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V. Einführung in die Medizinische Statistik, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg (2003).
149. Brand J, van Buuren S, van Mulligen EM, et al. Multiple imputation as a missing data machine. Proc Annu Symp Comput Appl Med Care. 1994:303-6.
150. Dan K. Thrombocytosis in iron deficiency anemia. Intern Med. 2005;44(10):1025-6.
151. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, et al. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116 Suppl 7A:50S-57S.
152. Gasche C. Complications of inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology. 2000;47(31):49-56.
153. Means RT, Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr Hematol Rep. 2003;2(2):116-21.
154. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. 2006;55 Suppl 1:i1-15.
155. Beilby J, Olynyk J, Ching S, et al. Transferrin index: an alternative method for calculating the iron saturation of transferrin. Clin Chem. 1992;38(10):2078-81.
156. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. 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(5):1182-92.
157. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2007;110(2 Pt 1):267-78.
158. Tagboto S, Cropper L, Turner J, et al. The efficacy of a single dose of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) on anaemia in a pre-dialysis population of chronic kidney disease patients. J Ren Care. 2009;35(1):18-23.
159. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. Eur J Heart Fail. 2009;11(11):1084-91.
160. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361(25):2436-48.

161. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101(1):67-73.
162. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;0:1-12.
163. Barish CF, Koch T, Butcher A, et al. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose (750 mg) in the Treatment of Iron Deficiency Anemia: Two Randomized, Controlled Trials. *Anemia.* 2012:Article ID 172104.
164. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, et al. Ferric Carboxymaltose Prevents Recurrence of Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):269-77.
165. Kociol RD, Newby LK. Ferric carboxymaltose improved symptoms and quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Ann Intern Med.* 2010;152(8):JC4-5.
166. Szczech LA, Bregman DB, Harrington RA, et al. Randomized evaluation of efficacy and safety of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia and impaired renal function (REPAIR-IDA): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2368-75.
167. Weiss G, Meusburger E, Radacher G, et al. Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* 2003;64(2):572-8.
168. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, et al. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(11):2430-6.
169. Weiss G. Iron and immunity: a double-edged sword. *Eur J Clin Invest.* 2002;32 Suppl 1:70-78.
170. Ferinject - Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz pddDA. 2009.
171. Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *J Crohns Colitis.* 2010;4(4):427-30.

172. Calvet X, Ruiz MA, Dosal A, et al. Cost-Minimization Analysis Favours Intravenous Ferric Carboxymaltose over Ferric Sucrose for the Ambulatory Treatment of Severe Iron Deficiency. *PLoS One*. 2012;7(9):e45604.
173. Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of iron(III) hydroxide-sucrose complex in anaemic patients: a study using positron emission tomography. *Br J Haematol*. 1999;104(2):296-302.
174. Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, et al. Kinetic analysis of <sup>52</sup>Fe-labelled iron(III) hydroxide-sucrose complex following bolus administration using positron emission tomography. *Br J Haematol*. 1999;104(2):288-95.
175. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(5):988-91.
176. Covic A, Mircescu G. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multi-centre, open-label, clinical study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2722-30.
177. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1599-607.
178. Qunibi WY. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review. *Arzneimittelforschung*. 2010;60(6a):399-412.
179. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy*. 2010;65(5):657-61.
180. Beigel F, Lohr B, Laubender RP, et al. Iron status and analysis of efficacy and safety of ferric carboxymaltose treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;85(1):47-54.
181. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, et al. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3631-40.
182. Werner T, Wagner SJ, Martinez I, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut*. 2011;60(3):325-33.

183. Carrier J, Aghdassi E, Platt I, et al. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(12):1989-99.
184. Fung E, Nemeth E. Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes. *Haematologica.* 2013;98(11):1667-76.
185. Katsanos K, Cavalier E, Ferrante M, et al. Intravenous iron therapy restores functional iron deficiency induced by infliximab. *J Crohns Colitis.* 2007;1(2):97-105.
186. Domenech E, Manosa M, Masnou H, et al. Infliximab for the treatment of chronic anemia in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):496.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ätiologie der CED, nach Abraham et al., 2009 und Cosnes et al., 2011 (3, 16).	3
Abb. 2: Eisenvorkommen im Körper in Prozent, modifiziert nach Stein et al., 2009 (49)	5
Abb. 3: Duodenale Eisenresorption, modifiziert nach Stein et al., 2009 (53)	7
Abb. 4: Funktion des IRP bei verminderter und erhöhter intrazellulärer Eisenkonzentration, nach Cherayil et al., 2011 (58)	9
Abb. 5: Die Rolle des Hecpidin im Eisenstoffwechsel (62-64, 67, 68, 70)	11
Abb. 6: Auswirkung von Hecpidin auf den S-Eisenspiegel bei erhöhtem (links), bzw. erniedrigtem (rechts) S-Eisenspiegel (51, 73, 76)	12
Abb. 7: Pathogenese der Anämie chronischer Erkrankungen, nach Weiss, 2002 (88)	23
Abb. 8: Rolle von IL-6 und Hecpidin bei der Entstehung der Anämie chronischer Erkrankungen, nach Ganz, 2003 (89)	24
Abb. 9: Geschwindigkeit der Eisenfreisetzung im Verhältnis zum Molekulargewicht, nach Geisser, 2009, (142)	30
Abb. 10: Reaktivität von Eisensucrose (Venofer <sup>®</sup> ), -gluconat (Ferrlecit <sup>®</sup> ) und -carboxymaltose (Ferinject <sup>®</sup> ) mit Transferrin (Inkubationszeit 4 Stunden), aus Geisser, 2009	31
Abb. 11: Prävalenz der Diagnose Morbus Crohn und Colitis ulcerosa im Gesamtkollektiv	48
Abb. 12: Geschlechtsverteilung in Prozent	49
Abb. 13: Prävalenz von S-Eisen, S-Ferritin, Hämoglobin und Hämatokrit unterhalb des Normbereichs im Gesamtkollektiv N=250 bzw. N=249	51
Abb. 14: Prävalenz von Vitamin B <sub>12</sub> - (n=57; N=232), Folsäure- (n=14; N=229) und Zinkmangel (n=84; N=231) im Gesamtkollektiv	52
Abb. 15: Prozentzahl der Patienten mit Eisenmangel im Gesamtkollektiv (N=249)	53
Abb. 16: Prävalenz der Anämie im Gesamtkollektiv (N=250)	54
Abb. 17: Prozentzahl der Anämieformen – in Bezug auf MCV und MCH – der Patienten mit Anämie (N=53)	54
Abb. 18: Prävalenz von Eisenmangelanämie im Gesamtkollektiv (N=249)	55
Abb. 19: Prozentsatz von	57
Abb. 20: Vitamin B <sub>12</sub> -, Folsäure- und Zinkmangel bei Eisenmangelanämie (N=31)	58

Abb. 21: Prozentzahl von Eisenmangel, Eisenmangelanämie ohne Entzündung (i.e. wahre Eisenmangelanämie) und Entzündungsanämie kombiniert mit Eisenmangel im Gesamtkollektiv (N=249) .....	59
Abb. 22: Prozentzahl der Anämieformen (Eisenmangelanämie, Entzündungsanämie mit Eisenmangel, Entzündungsanämie mit aktiver Entzündung, megaloblastische Anämie) im Patientenkollektiv mit Anämie (N=53) .....	60
Abb. 23: Anzahl n (y-Achse) der applizierten kumulativen Dosis FCM (x-Achse) im Zeitraum von 20 Wochen (SD 12).....	64
Abb. 24: Eisentherapie in der Vorgeschichte .....	65
Abb. 25: Prozentsatz der Patienten mit Blut im Stuhl bei Erstinfusion, aktiver Rauchegewohnheit, Eisentherapie in Vorgeschichte, Kortikosteroidtherapie im Intervall Erstinfusion bis Follow-up .....	66
Abb. 26: Prozent der Patienten mit S-Eisen im Normbereich und unter Normbereich vor erster FCM-Infusion und bei Follow-up .....	67
Abb. 27: Prozent der S-Ferritin-Werte >100 ng/mL bzw. ≤100 ng/mL zum Zeitpunkt vor Erstinfusion FCM und bei Follow-up (N=73).....	69
Abb. 28: Prozent der Hämoglobin-Werte innerhalb bzw. unterhalb des Normbereichs vor Erstinfusion FCM und bei Follow-up im Gesamtkollektiv (N=75) .....	71
Abb. 29: Prozent des Hämoglobin >12 bzw. ≤12 mg/dL bei Erstinfusion von FCM und bei Follow-up bei den weiblichen Patienten (N=41) .....	72
Abb. 30: Hämoglobin >13 bzw. ≤13 mg/dL bei Erstinfusion von FCM und bei Follow-up bei den männlichen Patienten (N=34) .....	72
Abb. 31: Nebenwirkungen in Prozent im FCM-Kollektiv (N=80).....	77

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Proteine der Eisenhomöostase, nach Munoz, 2009 (48).....	13
Tabelle 2: Untergrenze des Hb und Hämatokrit auf Meereshöhe, modifiziert nach WHO, 2001 .....	15
Tabelle 3: Untergrenze der normalen Hb-Konzentration nach Scripps-Kaiser und NHANES-III, aus Beutler et al., 2006 .....	16
Tabelle 4: Einteilung des Eisenmangels, modifiziert nach Stein et al., 2009.....	16
Tabelle 5: Differenzierung zwischen ACE und Eisenmangelanämie modifiziert nach Weiss, 2005 (95) und Stein, 2010 (53) .....	19
Tabelle 6: Anteil der Bevölkerung mit Eisenmangel in Prozent, aus WHO, Iron Deficiency Anaemia, 2001 .....	20
Tabelle 7: Ätiologie der Anämie bei CED, nach Stein et al., 2009 .....	22
Tabelle 8: intravenöse Eisenpräparate im Vergleich, modifiziert nach Gasche, 2007 (91) .....	34
Tabelle 9: Serum-Ferritinspiegel und Transferrinsättigung bei Eisenmangel und Anämie, nach Gasche et al., 2007 (91) .....	37
Tabelle 10: Auszug der Laborparameter und Referenzbereiche des Instituts für Klinische Chemie.....	42
Tabelle 11: Die eingesetzte Dosis für den jeweiligen Parameterbereich um fehlende Werte im Imputationsverfahren vorherzusagen.....	46
Tabelle 12: Median, Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> und IQR der Parameter bei Erstvorstellung im Gesamtkollektiv .....	50
Tabelle 13: Median, Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> , IQR (Interquartilsabstand) für S-Eisen, S-Ferritin, Hämoglobin, CRP vor Erstinfusion von FCM.....	65
Tabelle 14: Median, untere und obere Quartile und Interquartilsabstand der FCM-Dosis, die in den Teilkollektiven und im Gesamtkollektiv zum Erreichen des Zielparameters S-Eisen >60 µg/dL führte. ....	68
Tabelle 15: Median, untere und obere Quartile, sowie Interquartilsabstand der FCM- Dosis, die in den Teilkollektiven und im Gesamtkollektiv zum Erreichen des S- Ferritin >100 ng/mL führte. ....	70
Tabelle 16: Median, untere und obere Quartile, sowie Interquartilsabstand der FCM- Dosis, die bei den Teilkollektiven und im Gesamtkollektiv zum Erreichen des Zielparameters Hb >12 bzw. 13 mg/dL führte. ....	73

Tabelle 17: Prävalenz von Anämie bei CED im ambulanten Bereich, modifiziert nach Wilson et al. (102) .....	79
Tabelle 18: Preisvergleich der i.v.- und oralen Eisenpräparate, aus Rote Liste® 2010 ..	83
Tabelle 19: Überblick der häufigen und gelegentlichen Nebenwirkungen bei FCM aus der Roten Liste® 2009 mit Angaben der in der CED-Ambulanz Großhadern aufgetretenen Nebenwirkungen in % .....	85
Tabelle 20: medikamenten-abhängige Nebenwirkungen in der FERGIcor-Studie, modifiziert nach Evstatiev et al., 2011 (146).....	87
Tabelle 21: Studien zu Nebenwirkungen unter FCM .....	90

## 10 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Anämie chronischer Erkrankungen
AK	Antikörper
BMI	Body Mass Index
CAI	Colitis Activity Index
CDAI	Crohn`s Disease Activity Index
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CHr	Hb-Konzentration pro Erythrozyt
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
Da	Dalton
Dcyt B	duodenale Cytochrom-B-Reduktase
DMT-1	divalenter Metalltransporter 1
FCM	ferric carboxymaltose; Eisencarboxymaltose
Fe	ferrum; Eisen
FPN	Ferroportin
Ft	Ferritin
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HCP1	heme carrier protein-1
HEP	Hepcidin
HFE	human hemochromatosis protein
Hkt	Hämatokrit
Hp	Hephaestin
i.S.	im Serum
i.v.	intavenös
IBE	Institut für Medizinische Informationsverarbeitung
IF	Intrinsic Factor

IFX	Infliximab
IL	Interleukin
INF- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IQR	Interquartilsabstand
IRE	Iron Regulatory Elements
IRP	Iron Regulatory Protein
LDH	Laktatdehydrogenase
log	Logarithmus
MC	Morbus Crohn
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
mfp	multivariate fraktionale Polynome
NOD2	Nucleotide-binding Oligodimerization Domain containing 2
NTBI	Nicht-Transferrin-gebundenes Eisen
OR	odds ratio
p	Signifikanzniveau
PET	Positron-Emission-Tomographie
Q <sub>1</sub>	unteres Quartil
Q <sub>3</sub>	oberes Quartil
RES	retikuloendotheliales System
rh-EPO	rekombinantes humanes Erythropoetin
RLS	Restless-Legs-Syndrom
S	Serum
SD	Standardabweichung
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription-3
sTfR	löslicher Transferrinrezeptor
Tf	Transferrin
TfR	Transferrinrezeptor
TfS	Transferrinsättigung
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
%HYPO	Anteil hypochromer Erythrozyten in Prozent

## 11 Anhang

Anhang 1: Crohn`s Disease Activity Index CDAI

**MORBUS CROHN**

Keines Etikett

Datum:

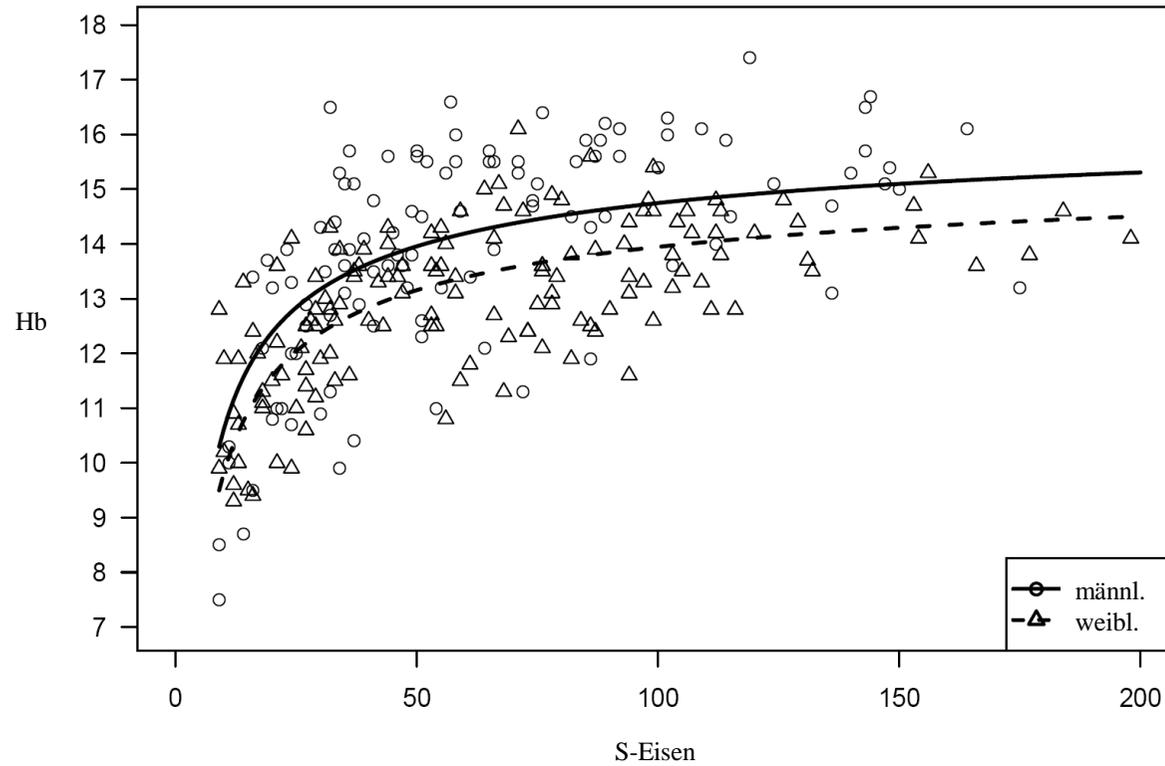
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Total	
<b>Anzahl der ungeformten und flüssigen Stühle (der letzten Woche)</b>								x 2	
<b>Grad der Bauchschmerzen (der letzten Woche)</b>	0 <input type="checkbox"/> Keine 1 <input type="checkbox"/> Leichte 2 <input type="checkbox"/> Mäßig 3 <input type="checkbox"/> Stark	0 <input type="checkbox"/> Keine 1 <input type="checkbox"/> Leichte 2 <input type="checkbox"/> Mäßig 3 <input type="checkbox"/> Stark	0 <input type="checkbox"/> Keine 1 <input type="checkbox"/> Leichte 2 <input type="checkbox"/> Mäßig 3 <input type="checkbox"/> Stark	0 <input type="checkbox"/> Keine 1 <input type="checkbox"/> Leichte 2 <input type="checkbox"/> Mäßig 3 <input type="checkbox"/> Stark	0 <input type="checkbox"/> Keine 1 <input type="checkbox"/> Leichte 2 <input type="checkbox"/> Mäßig 3 <input type="checkbox"/> Stark	0 <input type="checkbox"/> Keine 1 <input type="checkbox"/> Leichte 2 <input type="checkbox"/> Mäßig 3 <input type="checkbox"/> Stark	0 <input type="checkbox"/> Keine 1 <input type="checkbox"/> Leichte 2 <input type="checkbox"/> Mäßig 3 <input type="checkbox"/> Stark	0 <input type="checkbox"/> Keine 1 <input type="checkbox"/> Leichte 2 <input type="checkbox"/> Mäßig 3 <input type="checkbox"/> Stark	x 5
<b>Grad des Allgemeinbefindens (der letzten Woche)</b>	0 <input type="checkbox"/> Gut 1 <input type="checkbox"/> Mäßig 2 <input type="checkbox"/> Schlecht 3 <input type="checkbox"/> Sehr schlecht 4 <input type="checkbox"/> Unerträglich	0 <input type="checkbox"/> Gut 1 <input type="checkbox"/> Mäßig 2 <input type="checkbox"/> Schlecht 3 <input type="checkbox"/> Sehr schlecht 4 <input type="checkbox"/> Unerträglich	0 <input type="checkbox"/> Gut 1 <input type="checkbox"/> Mäßig 2 <input type="checkbox"/> Schlecht 3 <input type="checkbox"/> Sehr schlecht 4 <input type="checkbox"/> Unerträglich	0 <input type="checkbox"/> Gut 1 <input type="checkbox"/> Mäßig 2 <input type="checkbox"/> Schlecht 3 <input type="checkbox"/> Sehr schlecht 4 <input type="checkbox"/> Unerträglich	0 <input type="checkbox"/> Gut 1 <input type="checkbox"/> Mäßig 2 <input type="checkbox"/> Schlecht 3 <input type="checkbox"/> Sehr schlecht 4 <input type="checkbox"/> Unerträglich	0 <input type="checkbox"/> Gut 1 <input type="checkbox"/> Mäßig 2 <input type="checkbox"/> Schlecht 3 <input type="checkbox"/> Sehr schlecht 4 <input type="checkbox"/> Unerträglich	0 <input type="checkbox"/> Gut 1 <input type="checkbox"/> Mäßig 2 <input type="checkbox"/> Schlecht 3 <input type="checkbox"/> Sehr schlecht 4 <input type="checkbox"/> Unerträglich	0 <input type="checkbox"/> Gut 1 <input type="checkbox"/> Mäßig 2 <input type="checkbox"/> Schlecht 3 <input type="checkbox"/> Sehr schlecht 4 <input type="checkbox"/> Unerträglich	x 7
<b>Assoziierte Symptome (aufgetreten in der letzten Woche)</b>	<input type="checkbox"/> Iritis/Uveitis (Augenentzündung) <input type="checkbox"/> Stomatitis aphthosa (Entzündung im Mundraum) <input type="checkbox"/> Pyoderma gangraenosum (flächenhafte geschwürige Hautentzündung) <input type="checkbox"/> Erythema nodosum <input type="checkbox"/> Athralgien/Arthritis (Gelenksschmerzen/-entzündung) <input type="checkbox"/> Analfissur/Analfisteln <input type="checkbox"/> Andere Fisteln <input type="checkbox"/> Temperatur über 37.5°C				<b>Total</b>	<b>Symptomatische Durchfallbehandlung (z.B. Loperamid, Imodium) (in der letzten Woche)</b>  0 <input type="checkbox"/> nein 1 <input type="checkbox"/> ja		x 30	
					x 20				
<b>Resistenz im Abdomen (aufgetreten in der letzten Woche)</b>	0 <input type="checkbox"/> nein 5 <input type="checkbox"/> ja 2 <input type="checkbox"/> fraglich				x 10	<b>Hämatokrit</b> Männer: 47 Frauen: 42 minus: _____ aktueller Hämatokrit (%) WIRD VOM ARZT AUSGEFÜLLT!		x 6	
<b>Gewicht</b>	1 - (Körpergewicht kg / Standardgewicht kg)				x 100	<b>GESAMTSUMME AKTIVITÄTSINDEX</b>			

BITTE NUR DIE NICHT GRAU UNTERLEGTE FELDER AUSFÜLLEN!

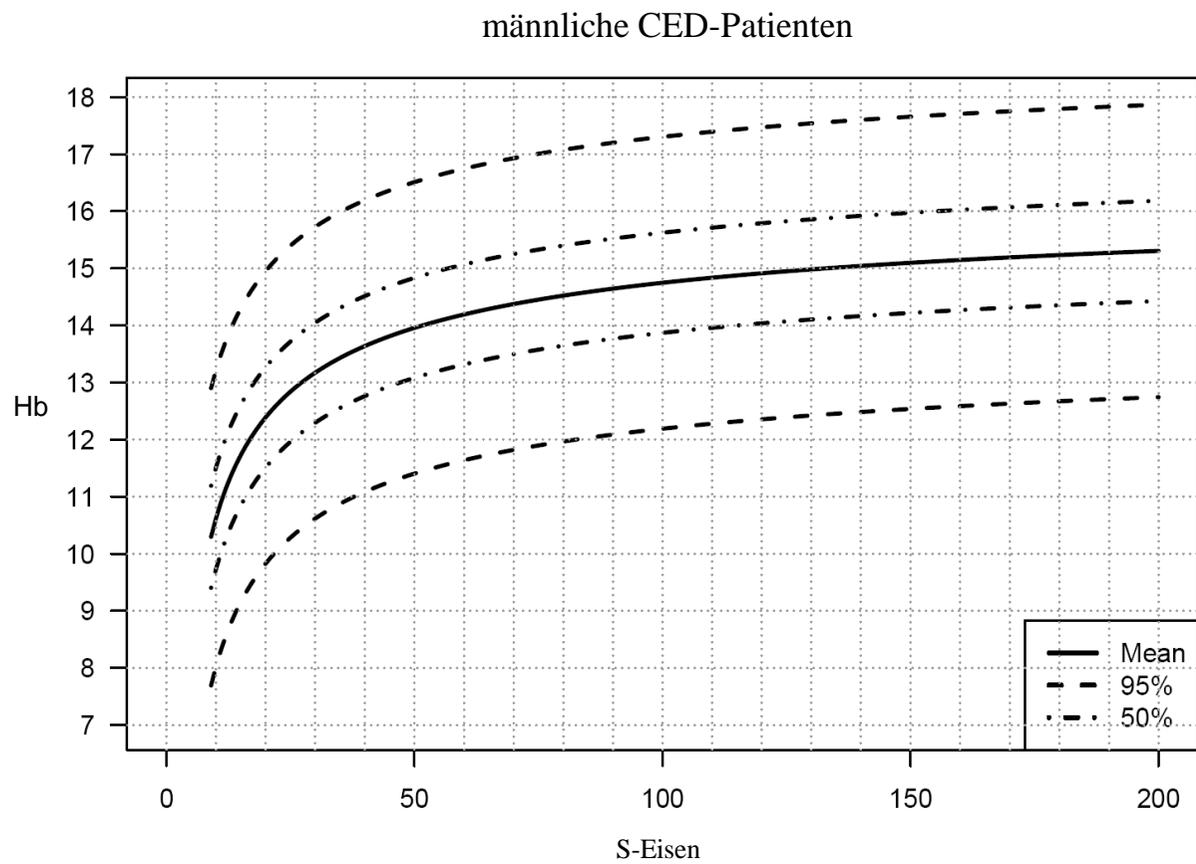
## Anhang 2: Colitis Activity Index CAI

<b>Klinische Symptome</b>	<b>Punktzahl</b>
<b>Anzahl der flüssigen/ungeformten Stühle pro Tag</b> 0 <input type="checkbox"/> 0 – 2 Stühle 1 <input type="checkbox"/> 3 – 4 Stühle 2 <input type="checkbox"/> 5 – 6 Stühle 3 <input type="checkbox"/> 7 – 9 Stühle 4 <input type="checkbox"/> 10 und mehr	
<b>Nächtliche Durchfälle</b> 0 <input type="checkbox"/> nein 1 <input type="checkbox"/> ja	
<b>Sichtbares Blut im Stuhl (% der Durchfälle)</b> 0 <input type="checkbox"/> 0 % 1 <input type="checkbox"/> <50% (weniger als die Hälfte) 2 <input type="checkbox"/> >50% (mehr als die Hälfte) 3 <input type="checkbox"/> 100%	
<b>Stuhl - Inkontinenz</b> 0 <input type="checkbox"/> nein 1 <input type="checkbox"/> ja	
<b>Allgemeinbefinden</b> 0 <input type="checkbox"/> Perfekt 1 <input type="checkbox"/> Sehr gut 2 <input type="checkbox"/> Gut 3 <input type="checkbox"/> Durchschnittlich 4 <input type="checkbox"/> Schlecht 5 <input type="checkbox"/> Sehr schlecht	
<b>Abdomineller Druckschmerz</b> 0 <input type="checkbox"/> Keiner 1 <input type="checkbox"/> Mild 2 <input type="checkbox"/> Moderat 3 <input type="checkbox"/> Schwer (Abwehrspannung)	
<b>Medikamentöse Durchfall-Therapie</b> 0 <input type="checkbox"/> nein 1 <input type="checkbox"/> ja	
<b>Total</b>	

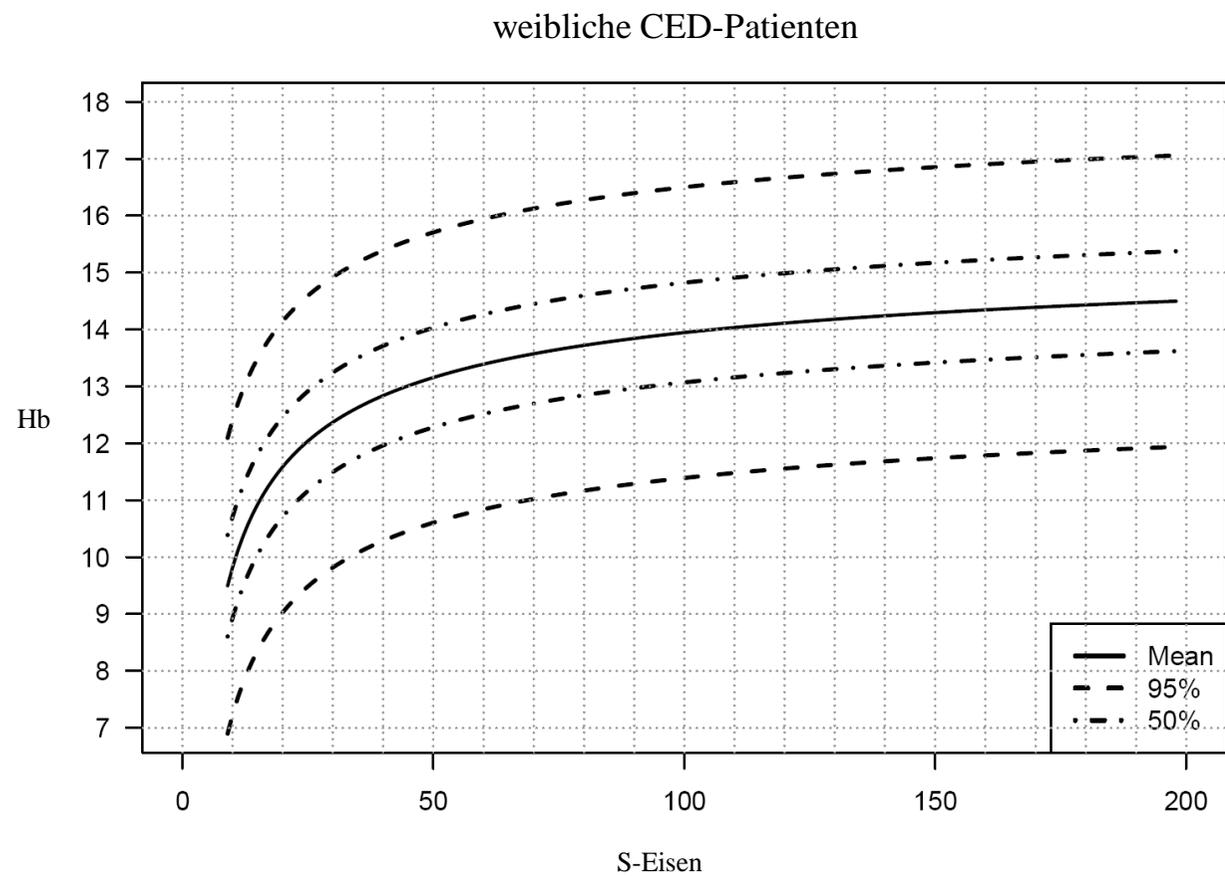
Anhang 3: nicht-lineare Beziehung zwischen S-Eisen (x-Achse) und Hb (y-Achse) bei den männlichen (Kreise) und weiblichen (Dreiecke) CED-Patienten; Graphik aus eigenen Daten erstellt.



Anhang 4: mittlere, 50- und 90% Prädiktorenintervalle für Hb bei männlichen CED-Patienten; Graphik aus eigenen Daten erstellt.



Anhang 5: mittlere, 50- und 90 % Prädiktorenintervalle für Hb bei weiblichen CED-Patienten; Graphik aus eigenen Daten erstellt.



## 12 Danksagung

Allen voran gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Thomas Ochsenkühn, der mir das Thema überlassen hat. Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. Florian Beigel für die Betreuung der Dissertation, für zeitnahe Hilfestellungen und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge. Herrn Professor Dr. med. Stephan Brand möchte ich für die Unterstützung bei der Veröffentlichung der erhobenen Daten danken. Ein weiterer Dank gilt Herrn Rüdiger Laubender vom IBE der LMU für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Dank gebührt auch den Mitarbeitern der CED-Ambulanz für die freundliche Hilfsbereitschaft und Zusammenarbeit. Insbesondere bedanken möchte ich mich bei meinem Vater Professor Armin Löhr für die moralische Unterstützung sowie bei meiner Großmutter Irmina Löhr für die motivierenden Worte während meines Studiums und während der Anfertigung meiner Dissertation.

## 13 Eidesstattliche Versicherung

Beate Löhr

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Eisenversorgung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in einer großen Schwerpunktambulanz und Follow-up Untersuchung nach Eisensubstitutionstherapie“

in der Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Klinikum Großhadern

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Vorliegende Arbeit wurde teilweise in folgendem Veröffentlichungsorgan veröffentlicht:  
Digestion 2012, 85:47-54

Valley, 19.03.2014

Beate Löhr