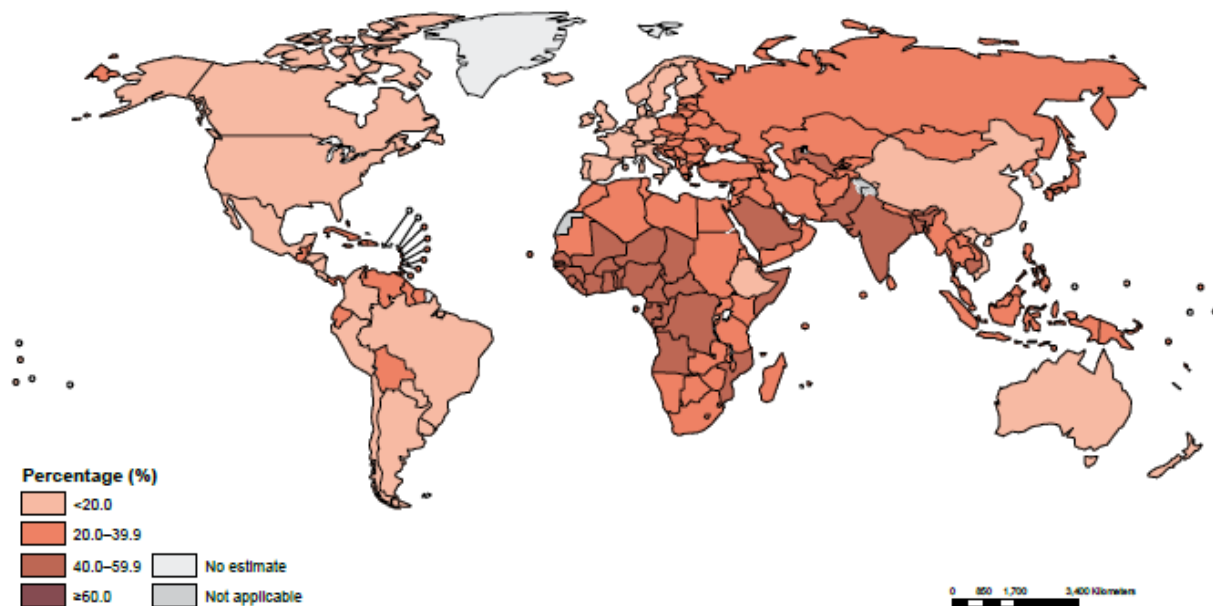


Eisenmangel und zeitgemässe Therapie

Dr. Nicole U. Stoffel
Labor für Humanernährung ETH Zürich

Eisenmangel mit oder ohne Anämie ist weltweit eine häufig auftretende Mangelerkrankung



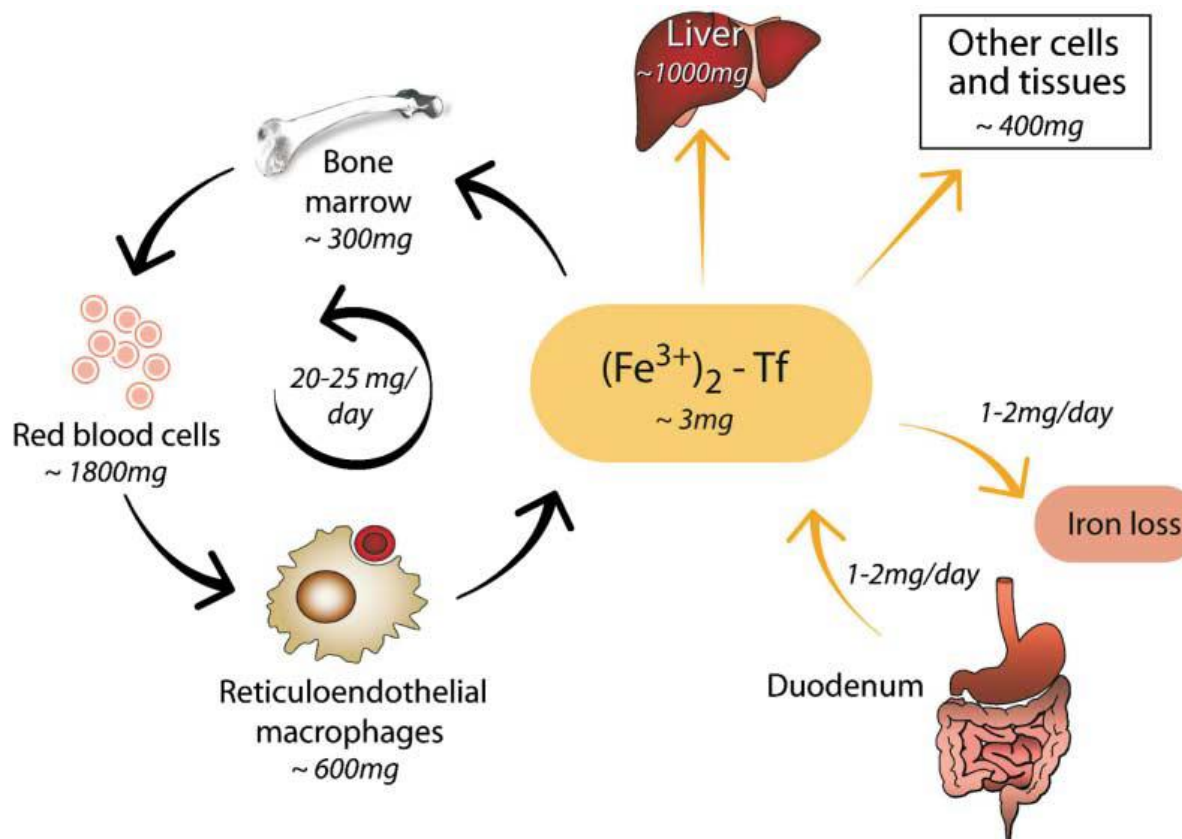
WHO global estimates of the prevalence of anemia in women of reproductive age in 2011

Entwicklungsländer: die meisten Kinder im Vorschulalter und die meisten schwangeren Frauen leiden an Eisenmangel

Industrieländer: 30-40% der Kinder im Vorschulalter und der schwangeren Frauen leiden an Eisenmangel

→ Eisenmangel ist nicht nur in Entwicklungsländern ein Problem

Unser Körper produziert täglich 200 Billionen Erythrozyten und benötigt dafür mehr als 2×10^{15} Eisenatome pro Sekunde



90% des täglichen Eisenbedarfs wird durch das **Wiederverwerten des Eisens** aus alten Erythrozyten gedeckt

Nur **1-2 mg Eisen/Tag** müssen über die **Nahrung** aufgenommen werden, um Eisenverluste zu kompensieren

Beschränkte Einigung bezüglich Richtlinien für die Einnahme von oralen Eisensupplementen

WHO Empfehlungen für Eisensupplementierung sind abhängig von:

- Bevölkerungsgruppe
- Prävalenz für Eisenmangelanämie in einer Bevölkerungsgruppe
- Prävention oder Therapie

**Häufig verschrieben: täglich 120mg Eisen, aufgeteilt in 2x60mg
→ Aufteilung der Einzeldosis in zwei niedrigere Dosen verbessert die Bioverfügbarkeit, JEDOCH gibt es keine wissenschaftliche Belege dafür!**

Brittenham G, Hematology: Basic Principles and Practices

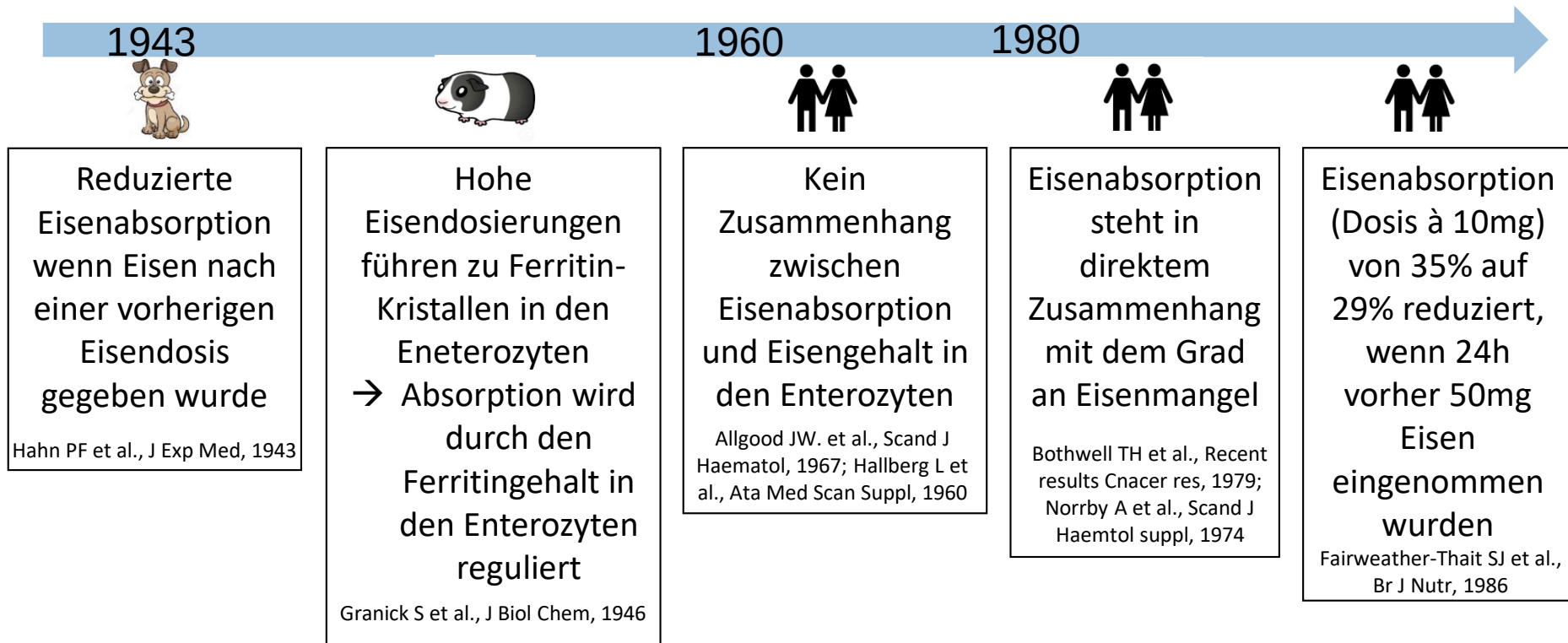
Orale Eisensupplementierung ist die **erste Wahl** für die **Behandlung** von Eisenmangel mit oder ohne Anämie

Prävention von Eisenmangelanämie bei Frauen im gebärfähigen Alter		
Supplement	Eisen: 60 mg elementares Eisen Folsäure: 2800 µg	30-60 mg elementares Eisen
Häufigkeit	<i>1/week</i>	<i>1/Tag</i>
Dauer	Eisensupplementierung für 3 Monate gefolgt von 3 Monaten ohne Supplementierung. Dann wieder von Neuem beginnen	Während 3 aufeinanderfolgenden Monaten pro Jahr
Umfeld	Anämieprävalenz $\geq 20\%$	Anämieprävalenz $\geq 40\%$

WHO: Intermittent Iron and Folic acid Supplementnation in Menstruating Women, 2011

WHO: Daily Iron Supplementation in Adult Women and Adolescent Girls, 2016

Verbesserung von Eisensupplementierungs- Schemata ist seit 80 Jahren ein Ziel



Tierstudien und ältere Humanstudien unterstützen die Theorie des "Mucosal Block" einer vorhergehenden Eisendosis auf die Eisenabsorption einer darauf folgenden Dosis. Neuere Humanstudien jedoch nicht.

Tägliche vs. intermittierende Dosierungsschemata für orale Eisensupplementierung

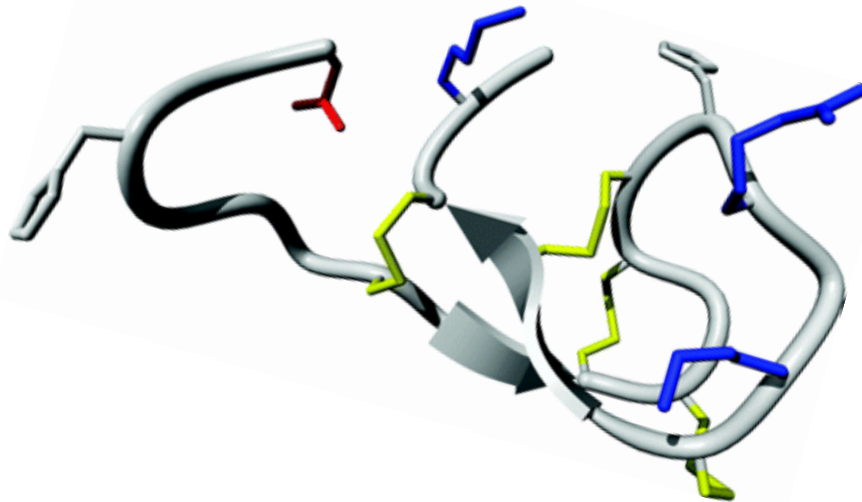
- 3-4mg/kg Körpergewicht 1/Woche vs. 5/Woche (16 Wo) *Berger J et al., Eur J Clin Nutr, 1997*
- 60mg täglich vs. 60mg oder 120mg 1/Woche (12 Wo) *Angeles-Agdeppa I et al., Am J Clin Nutr, 1997*

→ **Kein Unterschied bezüglich der Verbesserung des Hämoglobins**

Sehr geringer Hämoglobin-Defizit, hohe Eisendosierungen über eine lange Zeitperiode → es braucht nur wenig absorbiertes Eisen um Hämoglobin-Wert zu korrigieren

Diese Studien erlauben keine Schlussfolgerung bezüglich der Effektivität von täglichen und intermittierenden Dosierungsschemata

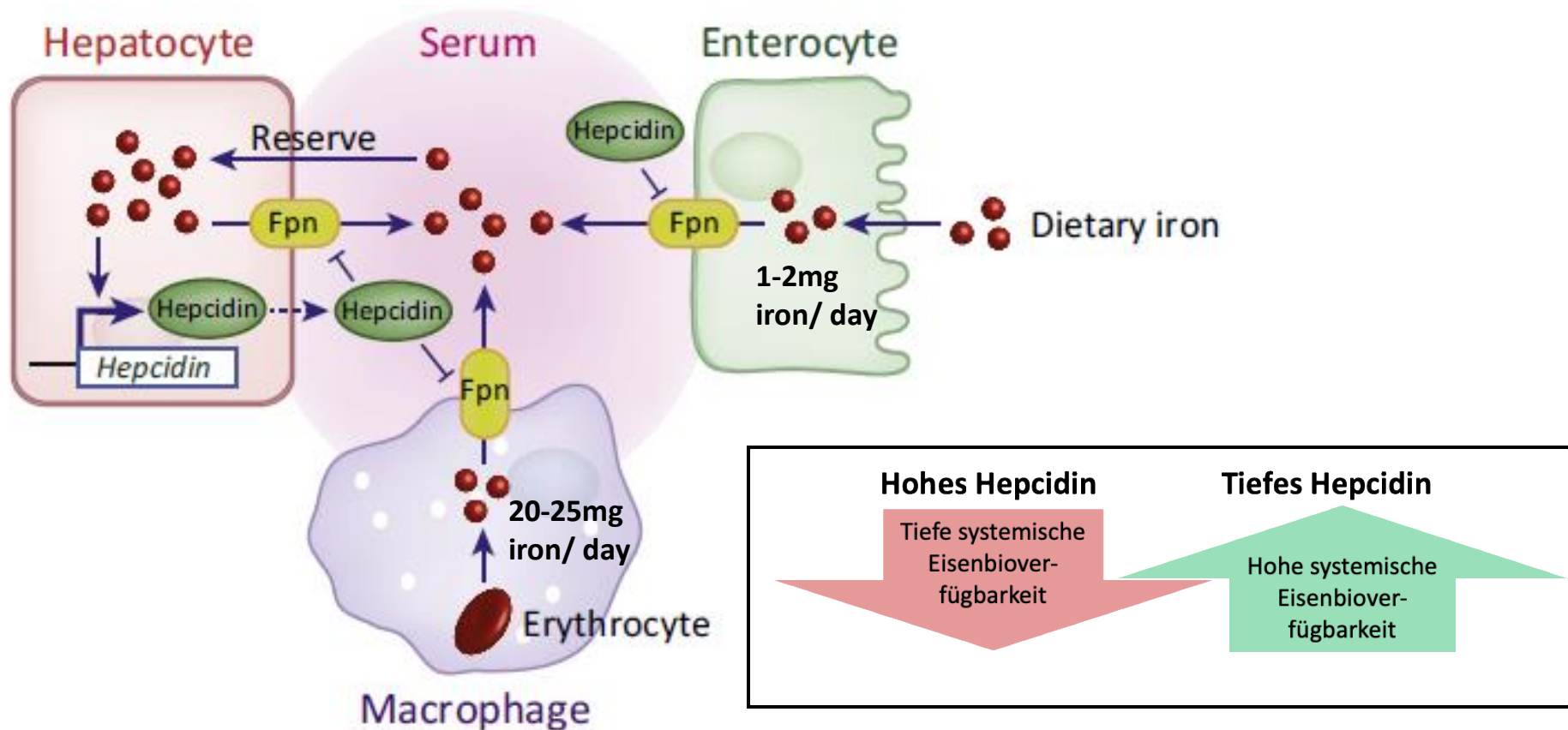
Die Entdeckung des aus 25 Aminosäuren bestehenden Peptides **Hepcidin** brachte Licht ins Dunkel



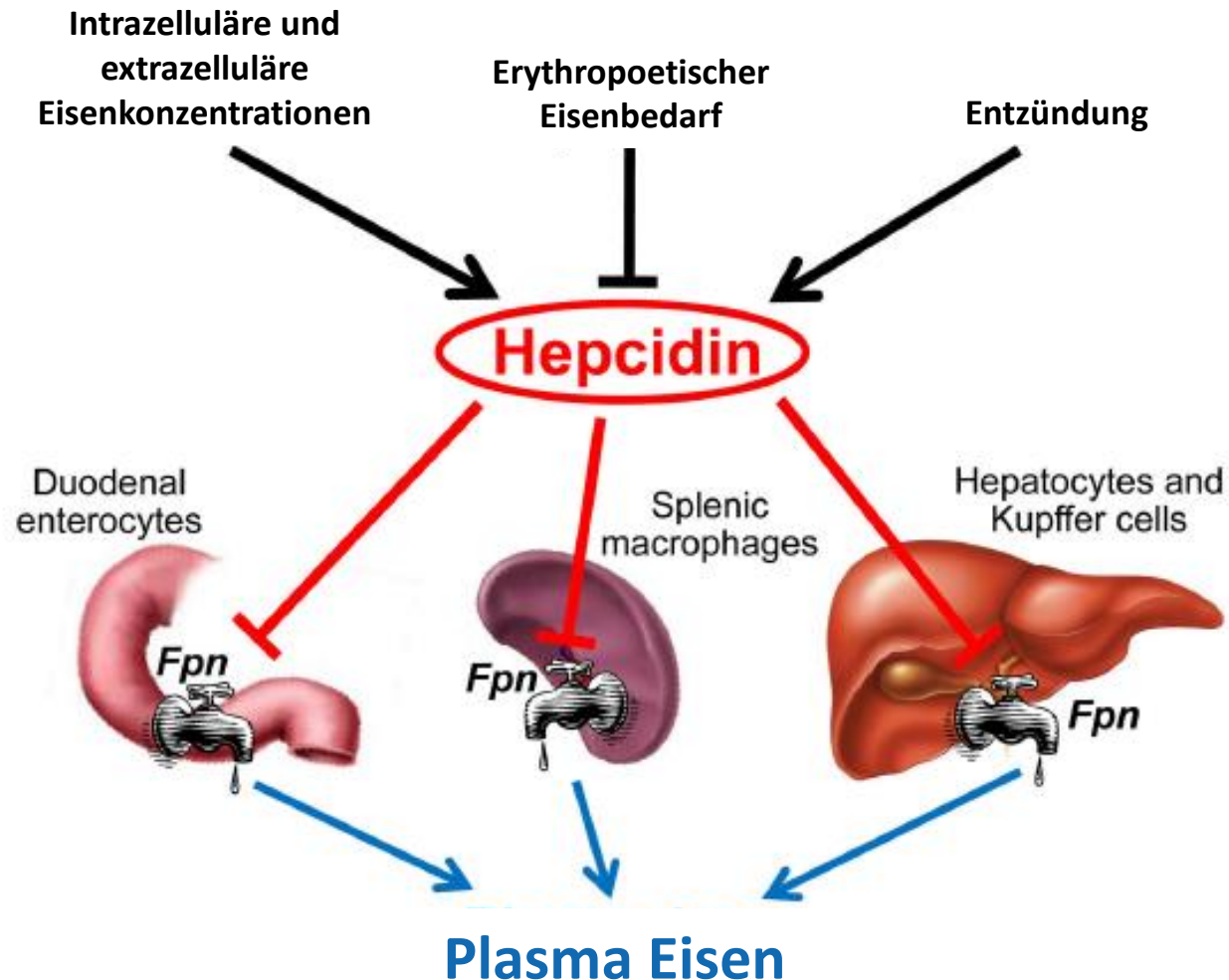
Hepcidin bindet an den Eisenexporter Ferroportin und führt zu dessen Internalisierung und Degradierung bzw. Blockierung

→ **Hepcidin vermindert die Freilassung von Eisen in die Zirkulation**

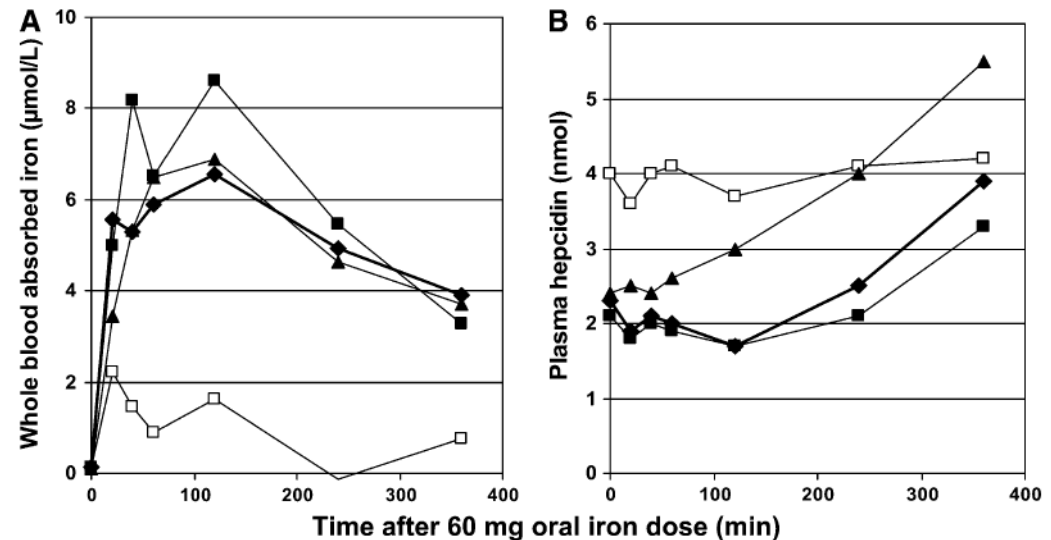
Hepcidin: der zentrale Regulierer des systemischen Eisenhaushalts



Hepcidin wird beeinflusst durch:



**Eisenstatus (chronisch)
beeinflusst Hepcidin.
Hat die akute
Einnahme von oral
Eisensupplementen
auch einen Effekt auf
Hepcidin?**



**→ Definition von Eisensupplementierungs-Schemata
mit minimalen gastrointestinalen Nebenwirkungen
und maximaler Eisenaufnahme**

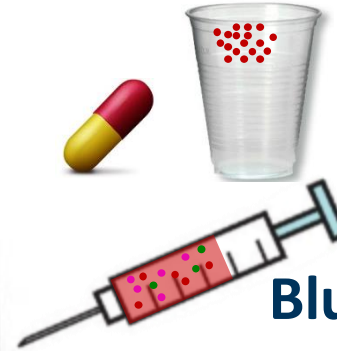
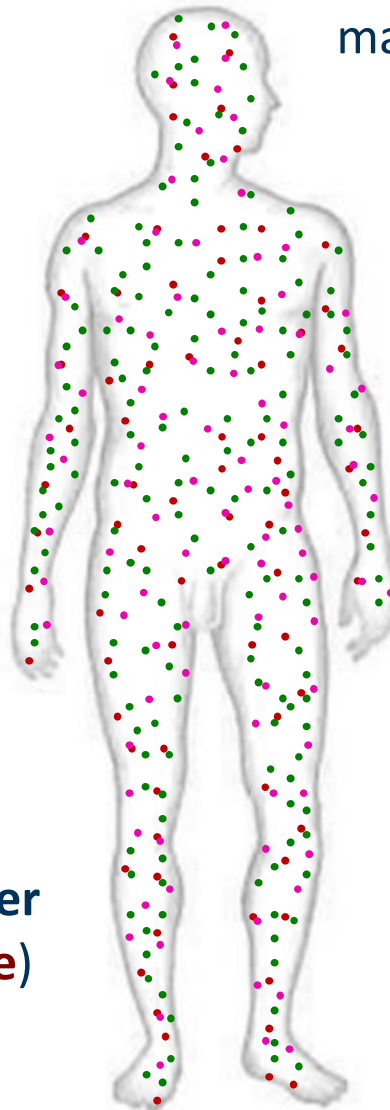
Stabile Isotopen

Isotopen Häufigkeiten	
^{54}Fe	5.8%
^{56}Fe	91.8 %
^{57}Fe	2.1 %
^{58}Fe	0.3 %

Natürlich im Körper
vorkommend (^{56}Fe)



Oral Isotopen (Orale Absorption)
markiert mit (0.5-2 mg ^{57}Fe)



Blutentnahme
nach 14 Tagen

Verschiebung des
Anreicherungs-Verhältnis von
 ^{57}Fe und ^{54}Fe im 'natürlichen'
 ^{56}Fe in den roten Blutzellen



Regular Article

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women

Diego Moretti,¹ Jeroen S. Goede,² Christophe Zeder,¹ Markus Jiskra,¹ Vaiya Chatzinakou,¹ Harold Tjalsma,⁴ Alida Melse-Boonstra,³ Gary Brittenham,^{1,5} Dorine W. Swinkels,⁴ and Michael B. Zimmermann¹ Blood, 2015

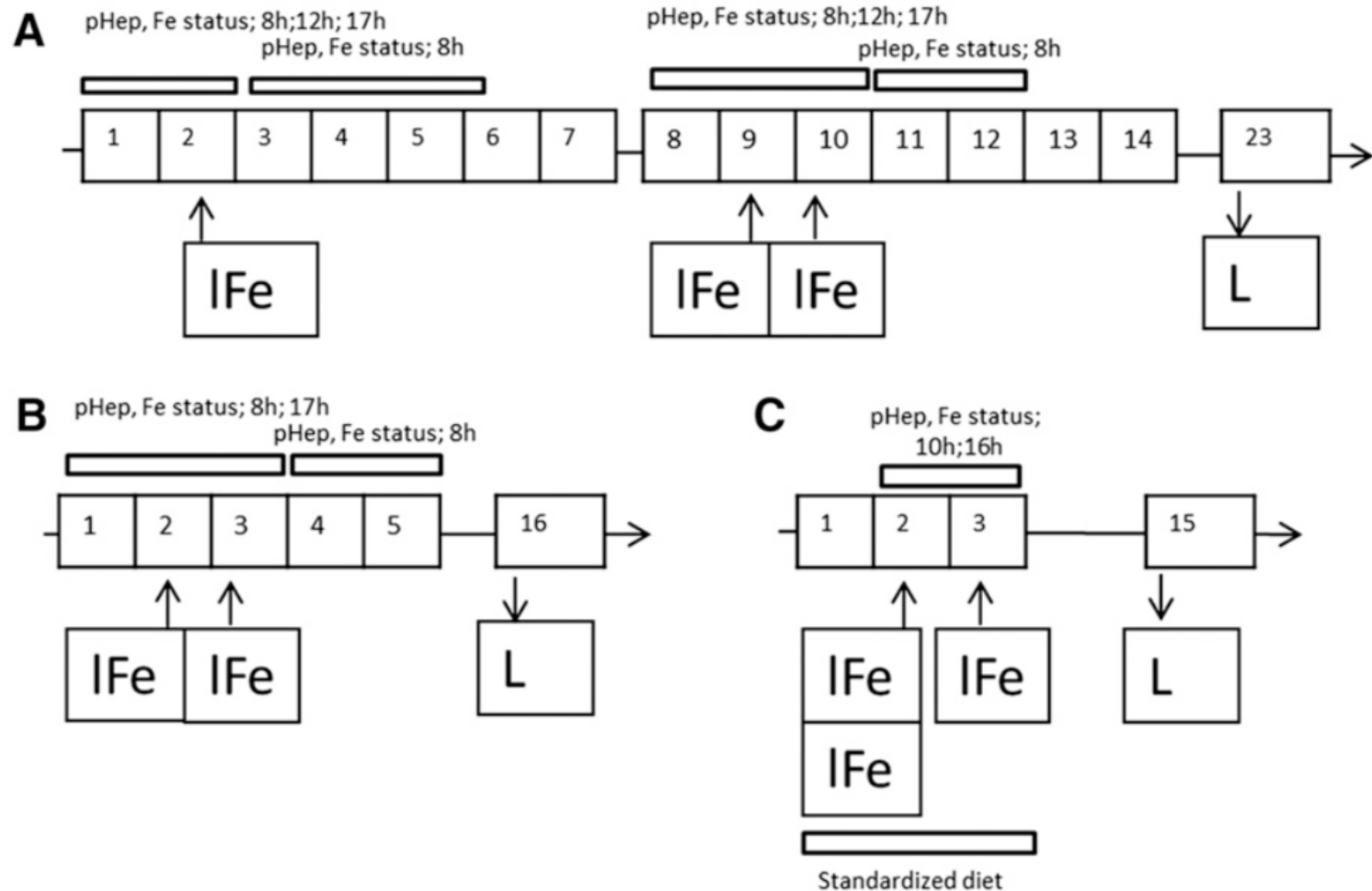
Studienfrage:

Beeinflusst die Einnahme von oralen Eisensupplementen Hepcidin?

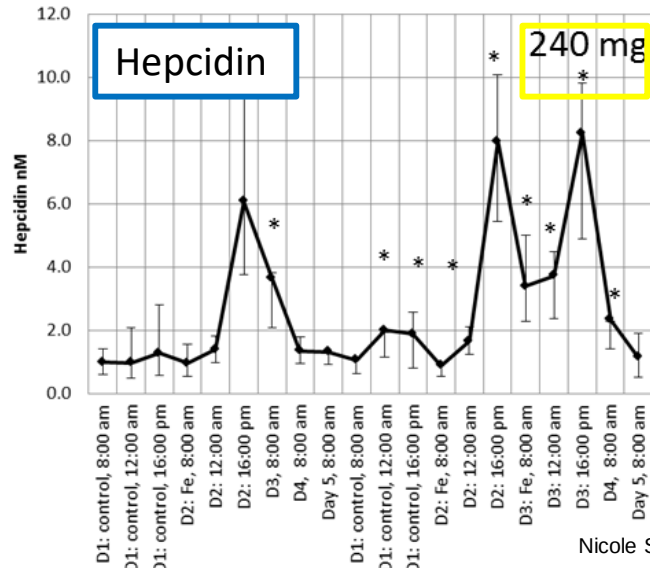
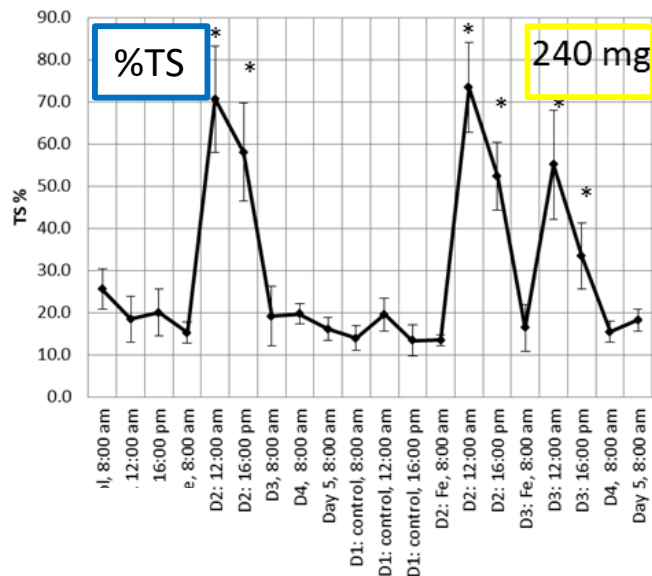
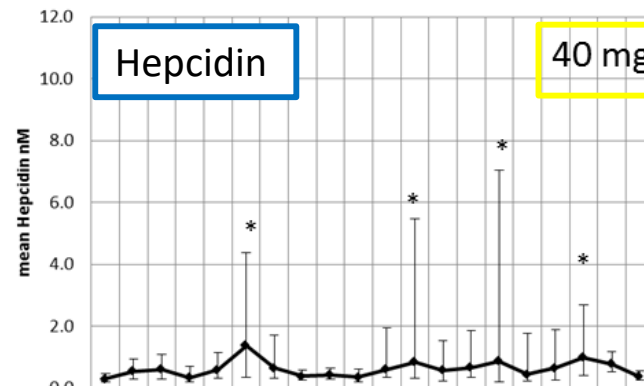
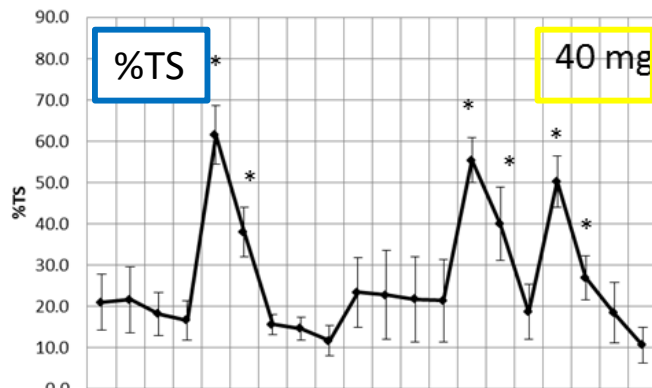
Studienziel:

Messung des durch FeSO₄ Supplemente induzierten Hepcidin-Anstiegs und die Quantifizierung dieses Effektes auf die Eisenaufnahme

Studiendesign



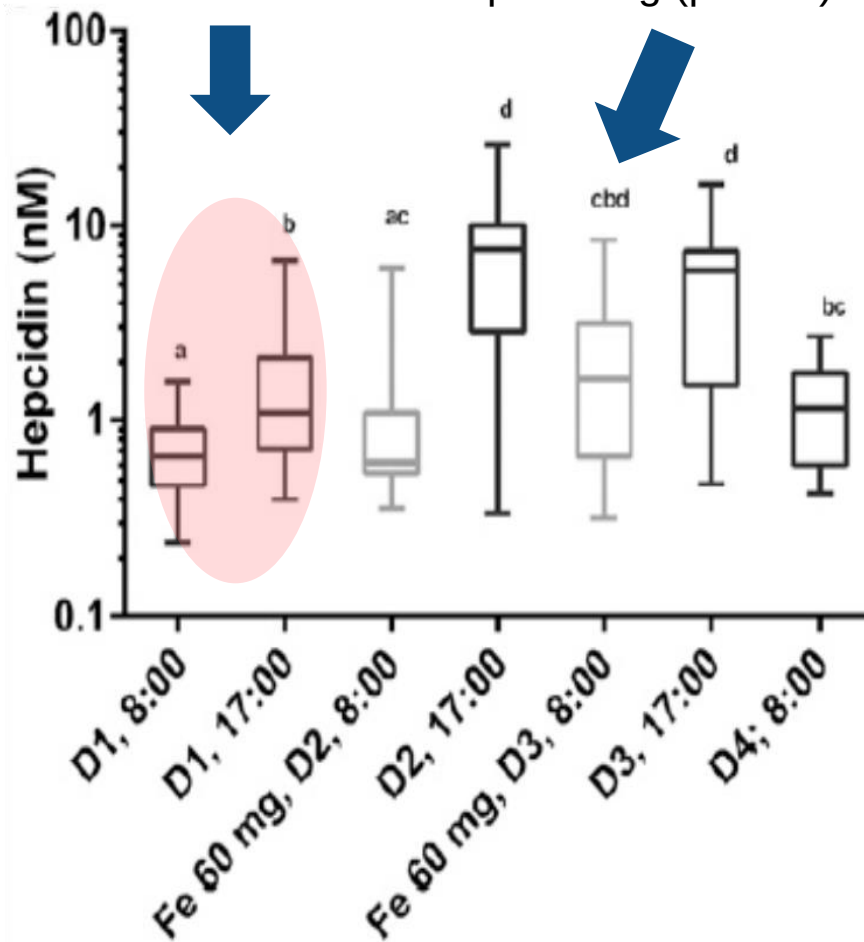
Hepcidin Anstieg 24h nach Eisendosen von 60, 80, 160, und 240 mg, jedoch nicht nach 40 mg Eisen. 48h nach der Eisenverabreichung war PHep nicht mehr erhöht



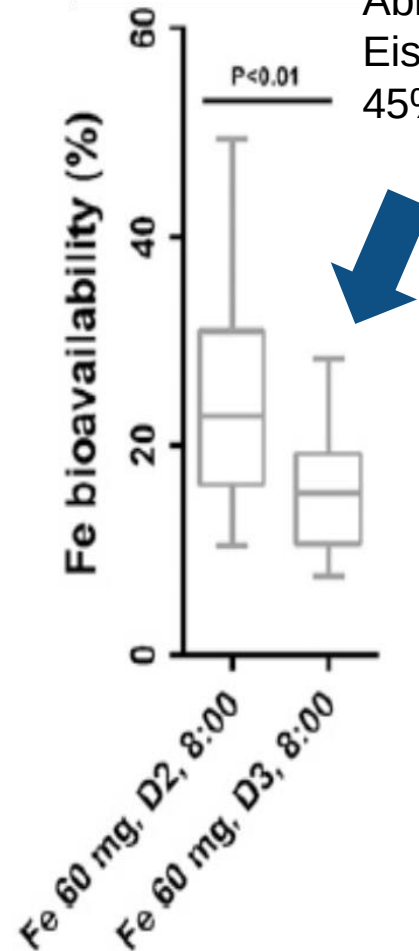
24h nach Eisendosen von $\geq 60\text{mg}$:

Zirkadianer
PHep Rhythmus

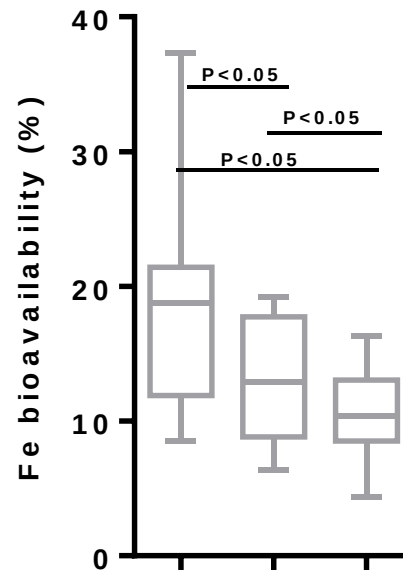
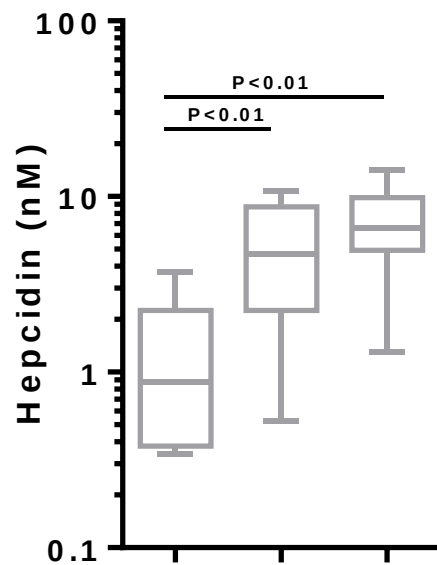
PHep Anstieg ($p < 0.01$)



Abnahme der fraktionellen
Eisenabsorption um 35-
45% ($p < 0.01$)



Eisenabsorption von der Nachmittagsdosis ist um 26% vermindert verglichen zur ersten morgendlichen Dosis



Die totale Eisenabsorption von 60mg Eisen war:

- **13.8 mg** ohne vorangehende Dosis
- **8.8 mg** nach einer einzelnen morgendlichen Dosis am vorhergehenden Tag
- **5.9 mg** nach zweimal täglicher Eisenverabreichung am vorhergehenden Tag

Die Aufteilung von täglichen Eisendosen hat keinen nutzbringenden Effekt auf die Eisenaufnahme (Nachmittag/Abend PHep Anstieg)

24h nach Dosen von $\geq 60\text{mg}$:

- **SHep Anstieg ($p < 0.01$)**
- **Abnahme der fraktionellen Eisenaufnahme um 35-45% ($p < 0.01$)**

Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials

Nicole U Stoffel, Colin I Cercamondi, Gary Brittenham, Christophe Zeder, Anneke J Geurts-Moespot, Dorine W Swinkels, Diego Moretti, Michael B Zimmermann**

Lancet Hematology, 2017

Studienfrage:

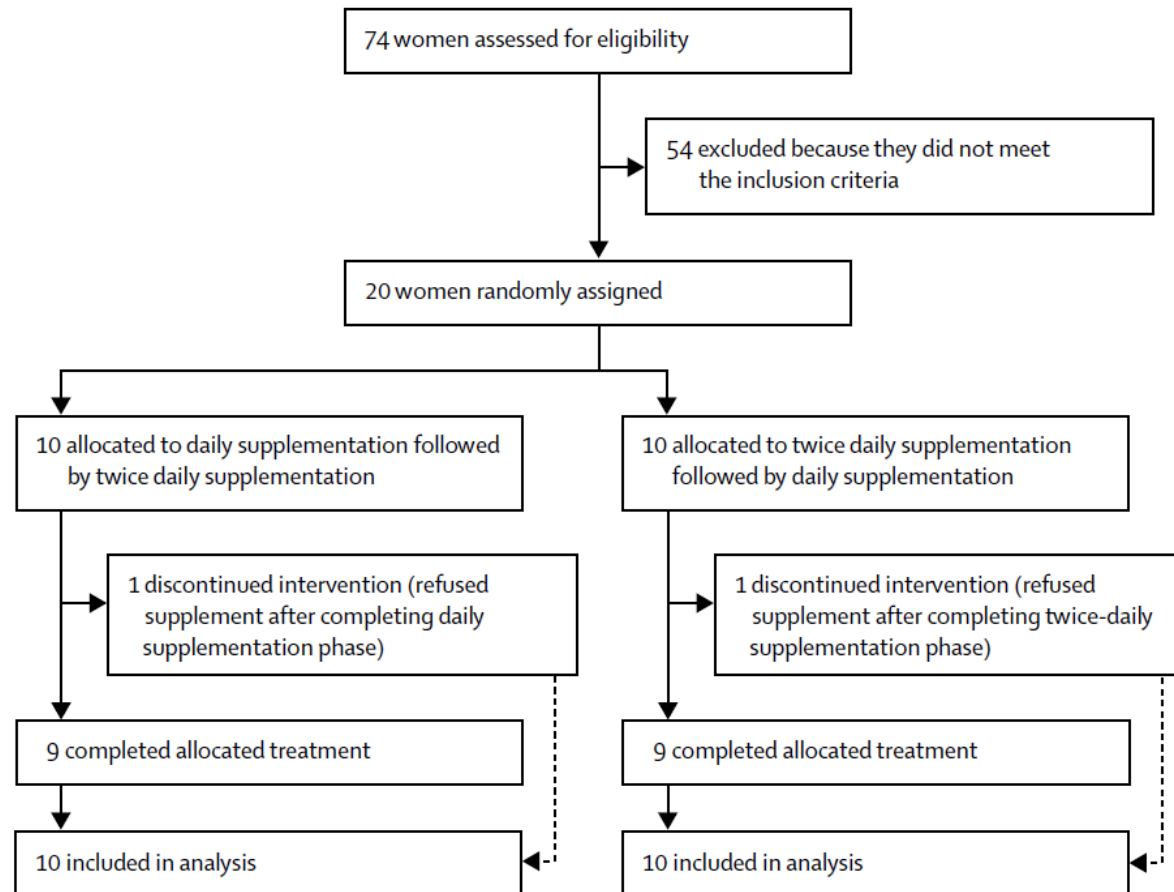
Hat die Aufteilung einer Einzeldosis in zwei Dosen einen nutzbringenden Effekt auf die Eisenabsorption?

Verbessert eine alternierende Verabreichung von Eisen die Eisenabsorption, verglichen zur täglichen Verabreichung?

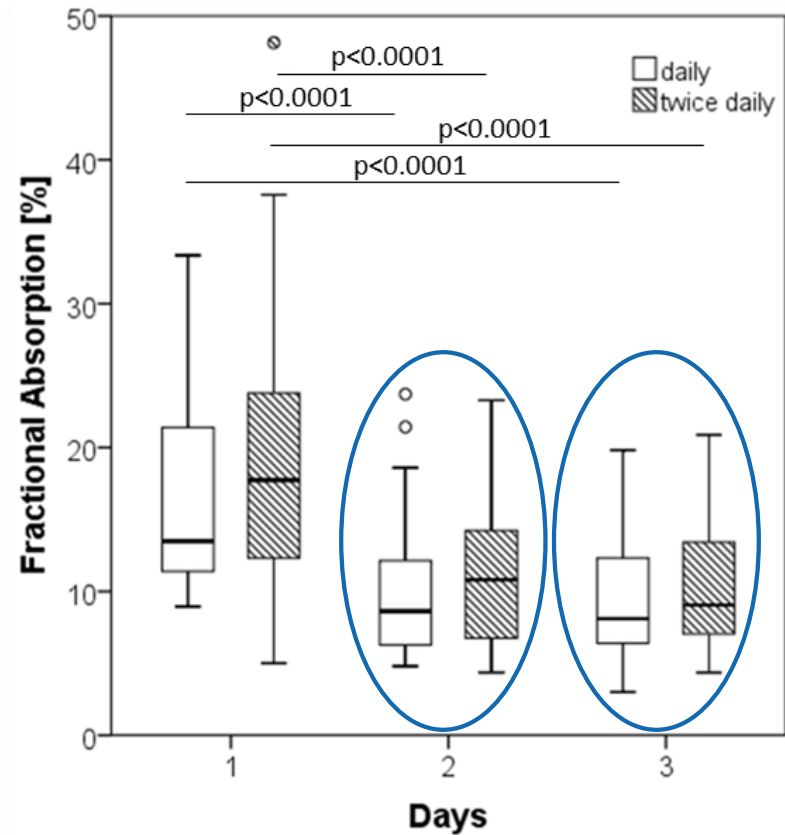
Studienziel:

Bestätigung unserer Resultate von den Kurzzeitstudien in Langzeitstudien mit mehrfacher Eisenverabreichung

Studiendesign

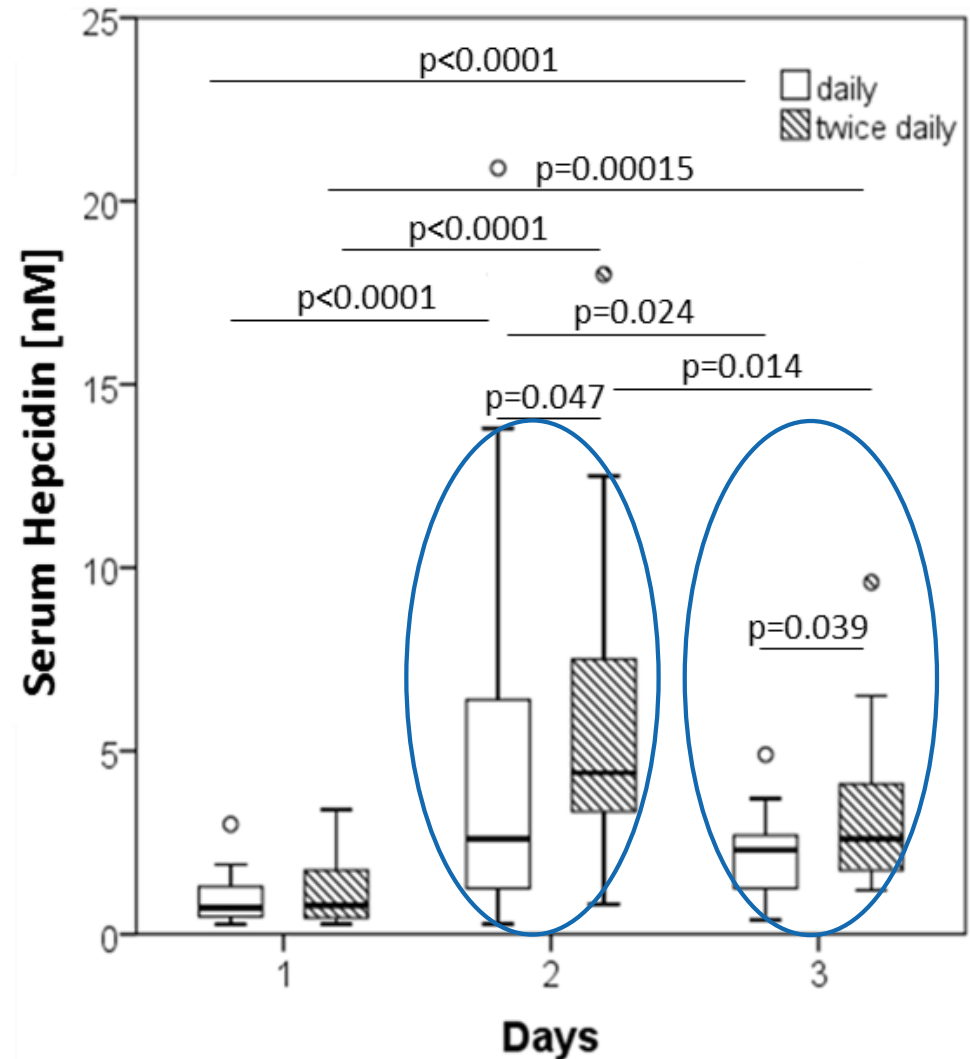


Die Aufteilung einer täglichen Eisendosis in eine zweimal-tägliche Dosierung hat keinen Effekt auf die fraktionelle und total Eisenaufnahme

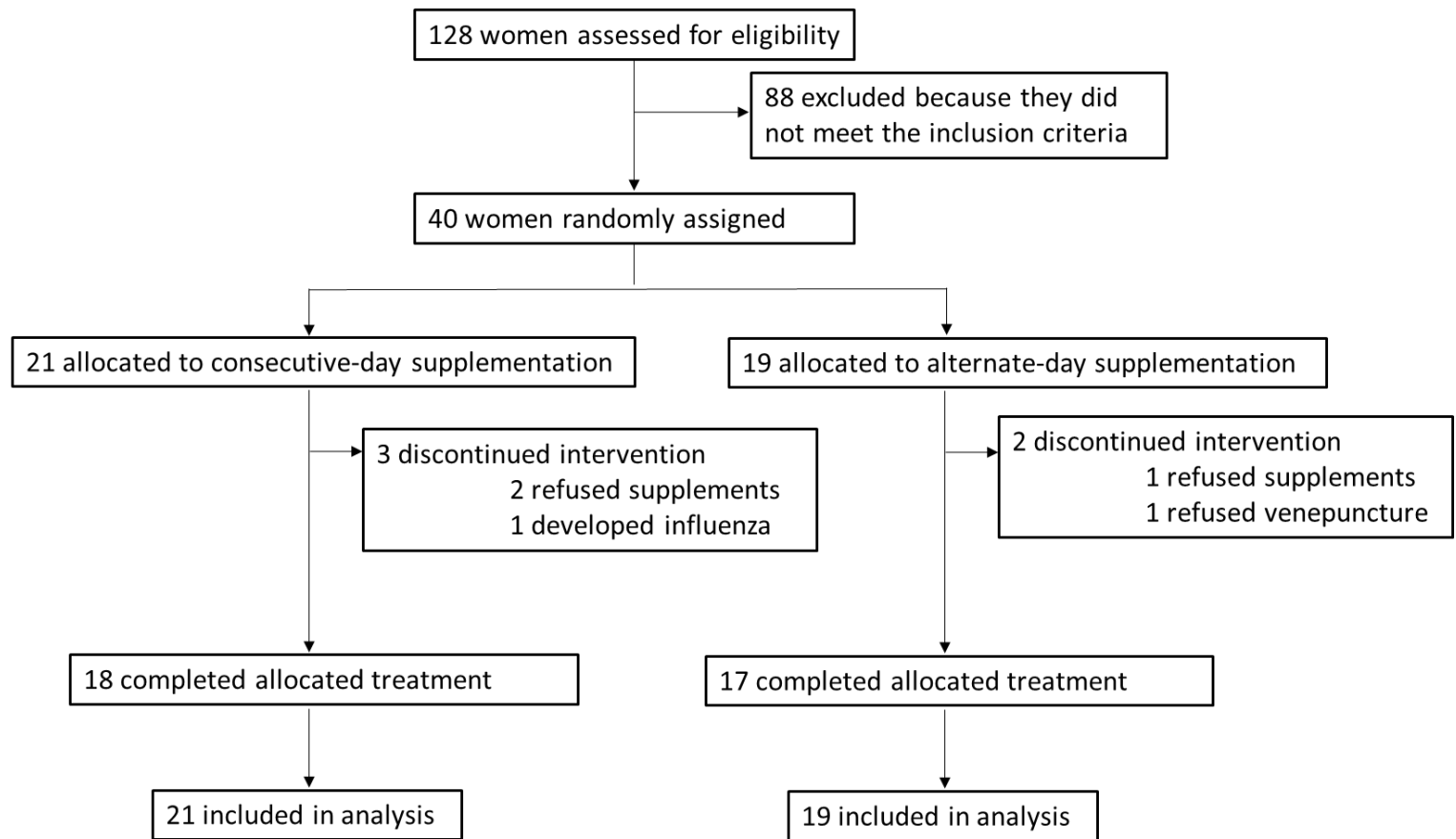


	Once-daily dosing				Twice-daily dosing			
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 1-3	Day 1	Day 2	Day 3	Day 1-3
Total iron absorption, mg	17.5 (8.2, 37.3)	10.8 (5.6, 20.7)	10.4 (5.2, 20.7)	44.3 (29.4, 66.7)	19.8 (9.5, 41.3)	11.7 (6.0, 22.7)	11.4 (5.9, 21.9)	49.4 (35.2, 69.4)

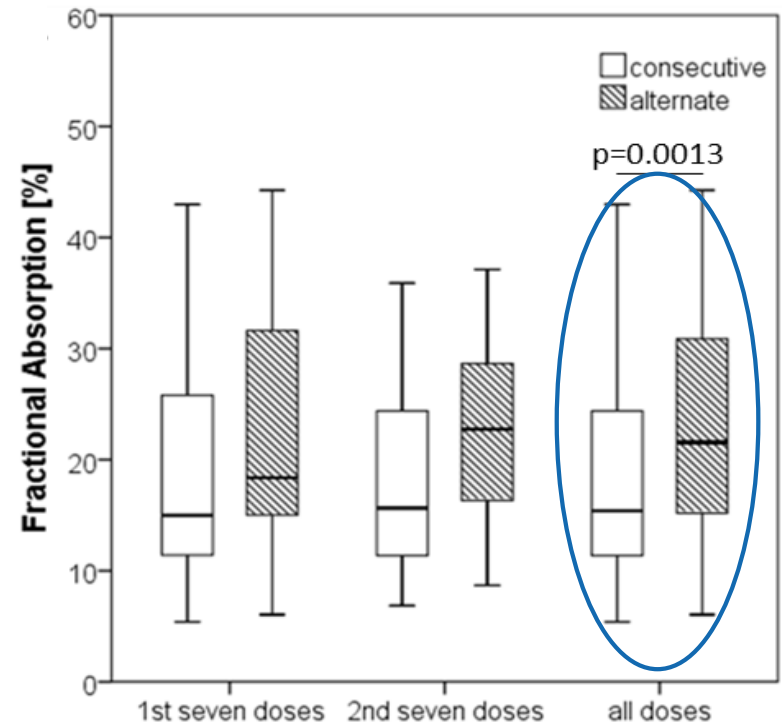
**Hepcidin ist
signifikant höher nach
der zweimal-
täglichen
Eisendosierung
verglichen zur
täglichen Dosierung**



Studiendesign

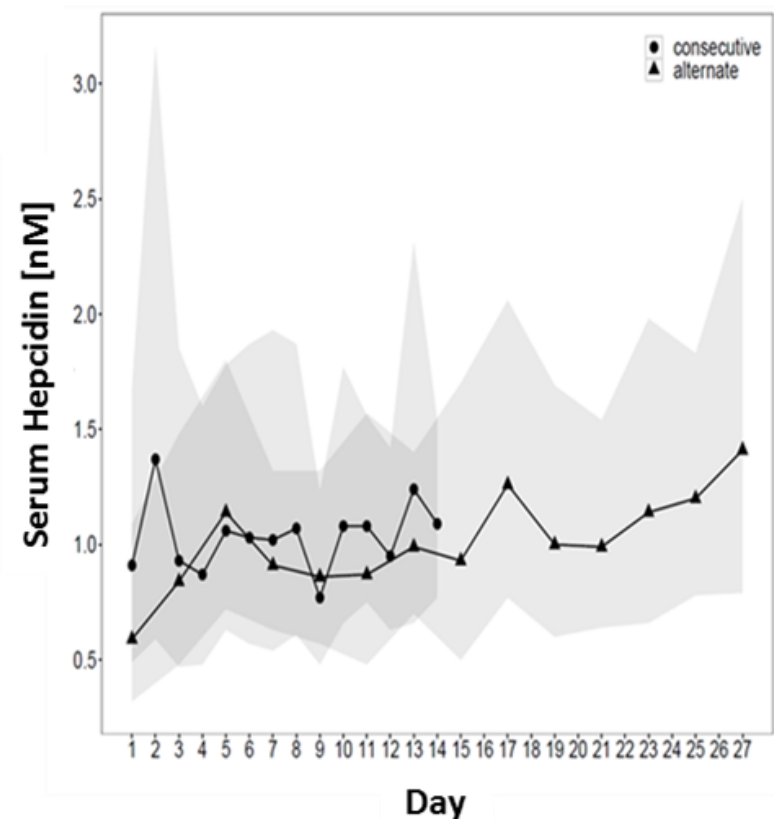
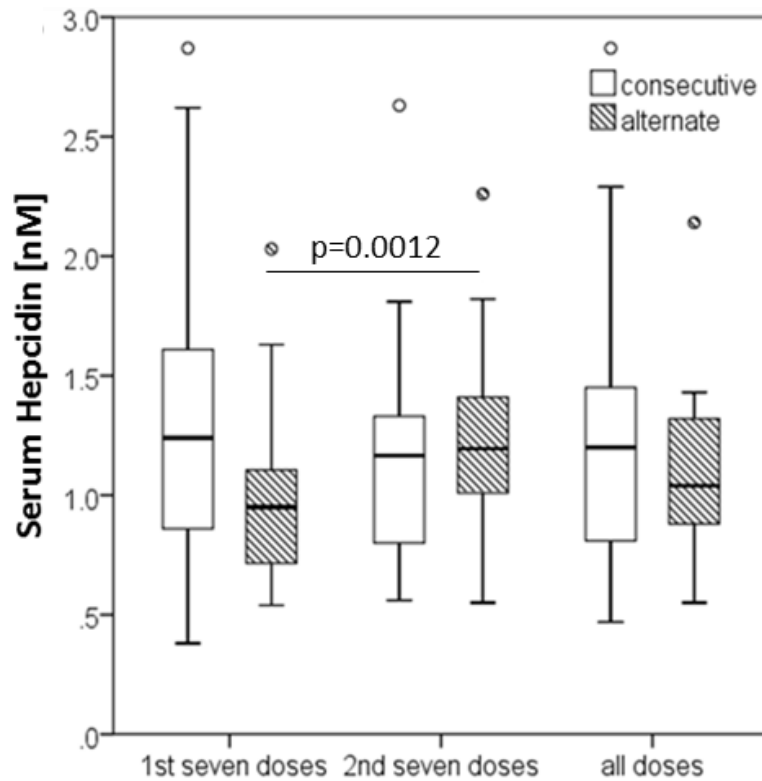


**Die FIA war um 34%
erhöht bei der
alternierenden Dosierung**



Total iron absorption , mg		
	Consecutive-day dosing for 14 days	Alternate-day dosing for 28 days
Weeks 1 and 2, first seven doses	66.9 (36.9, 121.1)	88.0 (54.8, 141.4)
Weeks 3 and 4, second seven doses	69.3 (39.3, 122.2)	92.7 (58.8, 146.2)
All 14 doses	131.0 (71.4, 240.5)	175.3 (110.3, 278.5)

Während den ersten 14 Tagen war Hepcidin höher in der täglichen Dosierungsgruppe



33% mehr Übelkeit und Unterleibschmerzen in der täglichen Dosierungsgruppe

	Consecutive-day dosing		Alternate-day dosing	
	Number of events (n=24)	Number of people (n=21)	Number of events (n=25)	Number of people (n=19)
Nausea	11 (46%)	6 (29%)	6 (24%)	2 (11%)
Abdominal pain	5 (21%)	2 (10%)	3 (12%)	3 (16%)

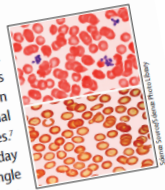
Data are n (%). All events were grade 1–2; no grade 3–5 events were reported.

Das Aufteilen einer täglichen oralen Eisendosis hat keinen nutzbringenden Effekt auf die Eisenabsorption. Die Einnahme von oralem Eisen jeden zweiten Tag führt jedoch bei Frauen mit Eisenmangel zu einer höheren Eisenabsorption verglichen zur täglichen Einnahme.

Treatment of iron deficiency is getting trendy

Oral iron has been a standard in anaemia treatment since Sydenham first used iron filings in cold wine to reduce the symptoms of green sickness, which had been described earlier by Lange, and subsequently renamed chlorosis.¹ In the 19th century, iron deficiency anaemia was confirmed as the cause of chlorosis, aided by the observation of microcytic erythrocytes on the peripheral blood smear. The first ferrous sulfate formulations are believed to have been introduced at the beginning of the 19th century by Bland² in France,

iron with parallel measurement of serum hepcidin in 60 young women with mild iron deficiency anaemia. The rationale for this trial arose from previous observations reporting increased serum hepcidin levels after oral iron ingestion, resulting in fractional decreases in iron absorption with subsequent doses.³ Stoffel and colleagues⁴ compared consecutive-day versus alternate-day dosing in one cohort and single daily versus divided daily dosing in another cohort. Iron absorption and serum hepcidin concentrations



Lancet Haematol 2017

inside **blood**[®] *commentary*

22 OCTOBER 2015 | VOLUME 126, NUMBER 17

● ● ● CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Comment on Moretti et al, page 1981

So you know how to treat iron deficiency anemia

Stanley L. Schrier STANFORD UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

In this issue of *Blood*, Moretti et al¹ provide data that challenge the entrenched oral treatment of iron deficiency anemia. The paper shows how the newer

dose of iron will cause an increase in plasma iron, which in turn will cause an increase in hepcidin, which in turn will interfere with iron absorption of the next dose of iron.

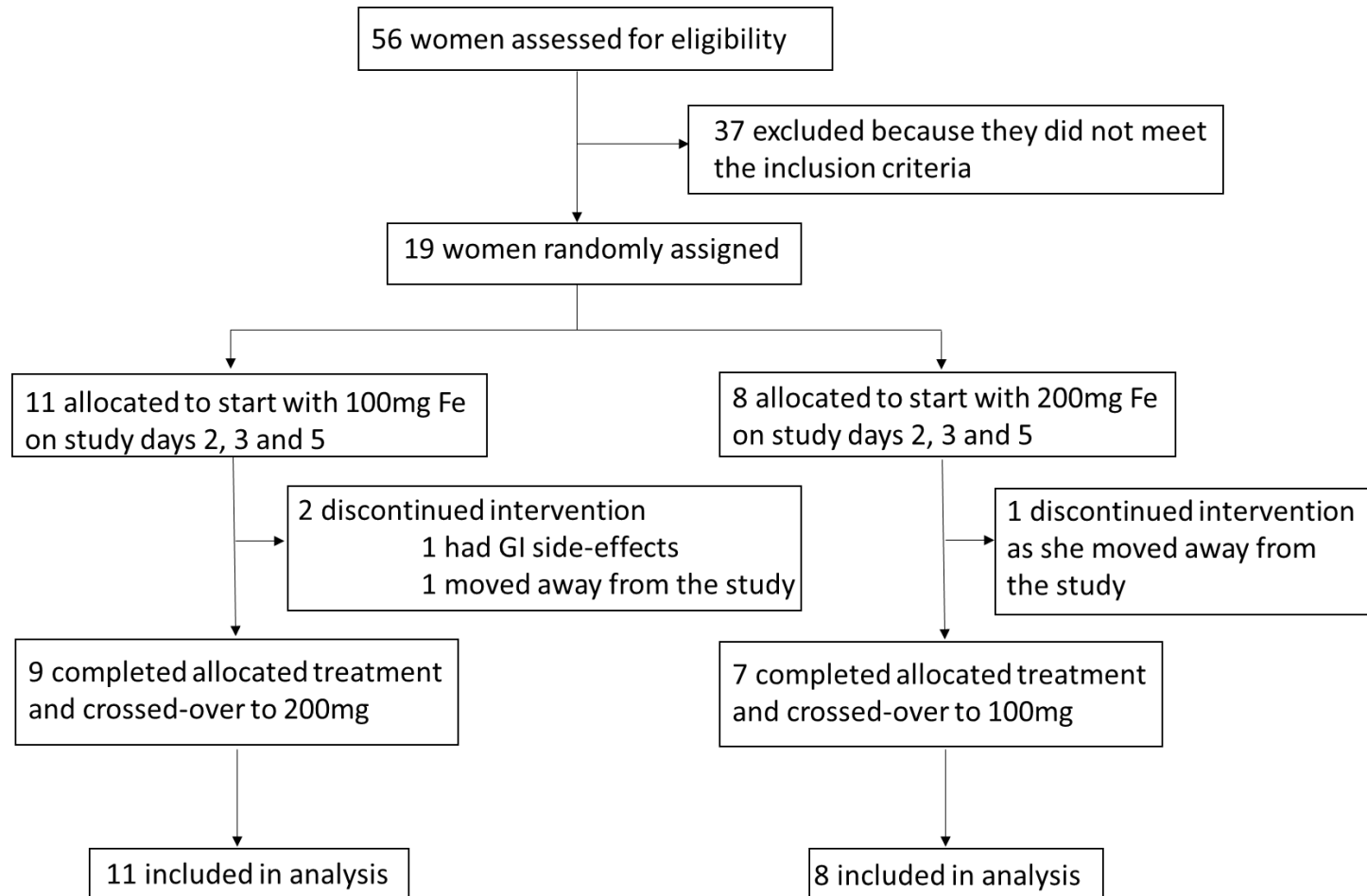
Using elegant technology based on their skills with 3 isotopes of iron, so that subjects could be their own controls, they measured total and fractional iron absorption in several scenarios testing varying doses of oral iron administered over a variety of schedules. Per prediction, they found that ingesting a substantial single dose of oral iron, when absorbed, led to an increase in plasma iron.

Eisensupplementierung bei Frauen mit Eisenmangelanämie?

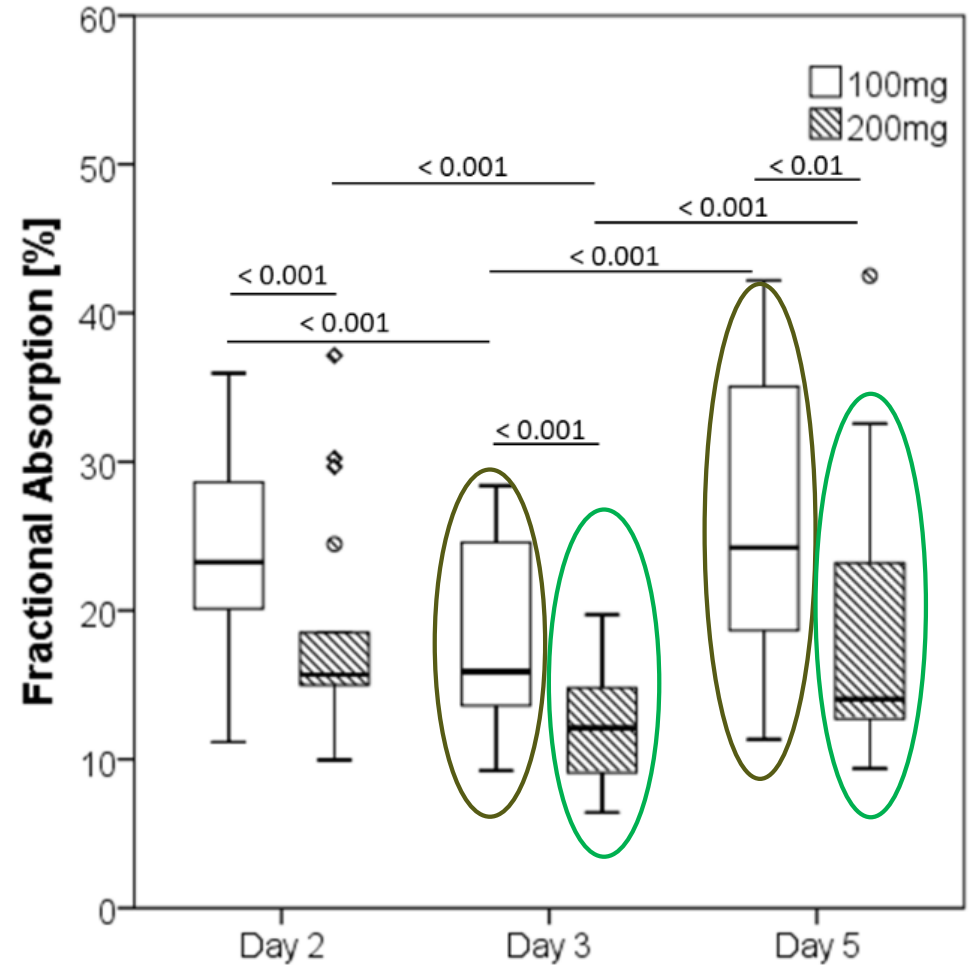
Ist auch bei Frauen mit Eisenmangelanämie:

- Die Eisenaufnahme von einer alternierenden Verabreichung von Eisen verbessert, verglichen zur täglichen Verabreichung?
- 24h nach der Eiseneinnahme Hepcidin erhöht und kehrt 48h später zu Baseline Werten zurück?

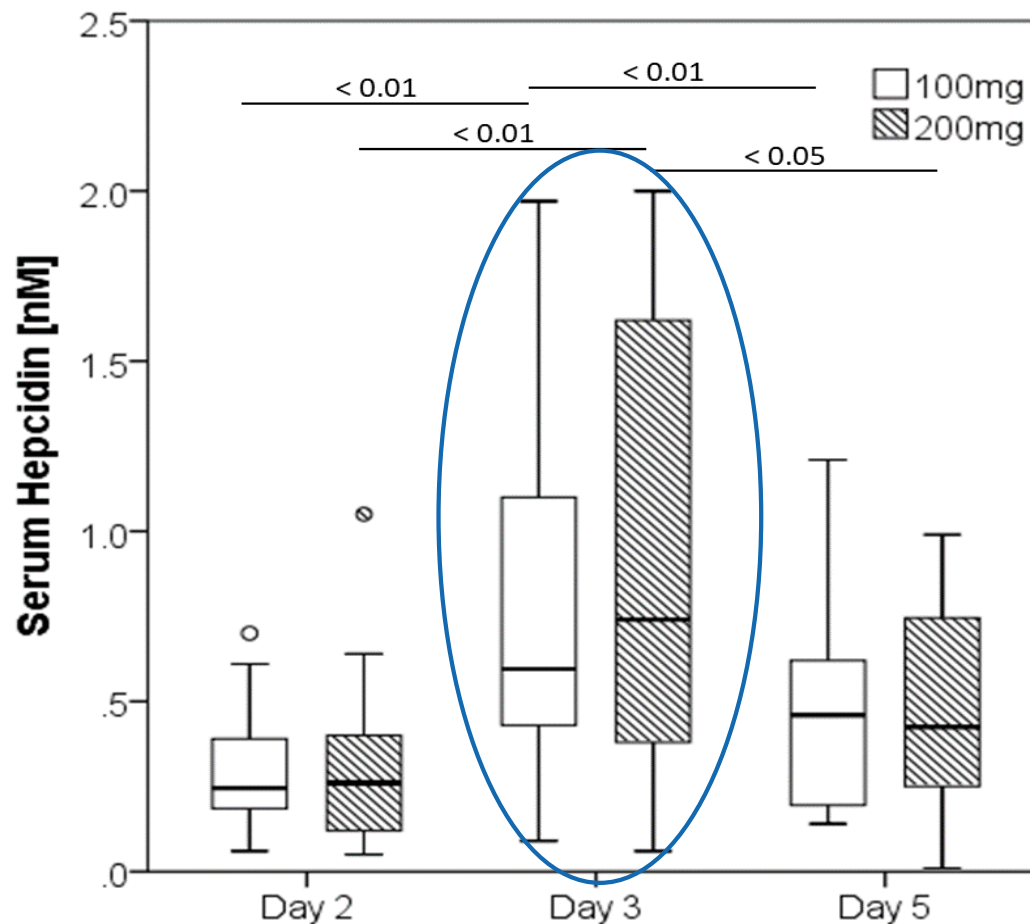
Studiendesign



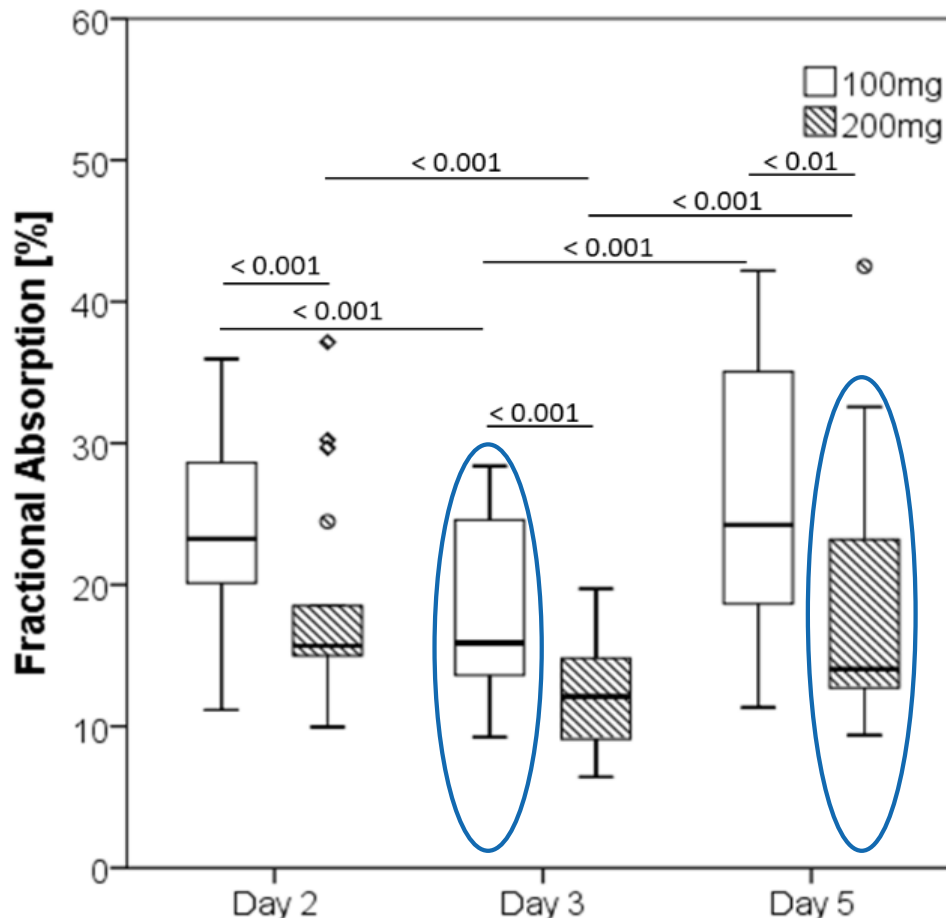
**Alternierende
Dosierung erhöht die
fraktionelle
Eisenaufnahme um
35 - 47% in
Eisenmangelanämie**



Hepcidin ist bei Eisenmangelanämie 24h nach einer oralen Eisendosis erhöht, jedoch nicht nach 48h



Hauptproblem bei der alternierenden Eiseneinnahme: Verglichen zur täglichen Verabreichung wird hier nur die Hälfte der Eisendosis per Zeiteinheit verabreicht



Kein Unterschied bezüglich der Eisenabsorption zwischen der täglichen Verabreichung von 100mg und der alternierenden Verabreichung von 200mg.

Auch bei Frauen mit Eisenmangelanämie - wo die hepatische Hepcidin Expression stark durch den Eisenmangel und die erythropoietische Aktivität unterdrückt wird - führt die alternierend Einnahme von Eisen zu einer verbesserten Eisenabsorption.

Ein effizientes Supplementierungs-Schema mit maximaler Absorption könnte die Gabe der doppelten Tagesdosis an alternierenden Tagen sein.

Die Einnahme von Eisensupplementen als **Einzeldosis jeden zweiten Tag** führt zu einer **höheren Eisenabsorption** und zu **weniger Nebenwirkungen** sowohl bei Frauen mit Eisenmangel, als auch bei Frauen mit Eisenmangelanämie



DANKE!



Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

- Prof. Dr. med. Michael Zimmermann
- Dr. Diego Moretti



FONDS NATIONAL SUISSE
SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
FONDO NAZIONALE SVIZZERO
SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION

- Funding



- Dr. med. Reinhard Henschler
- Dr. med. Beat Frey