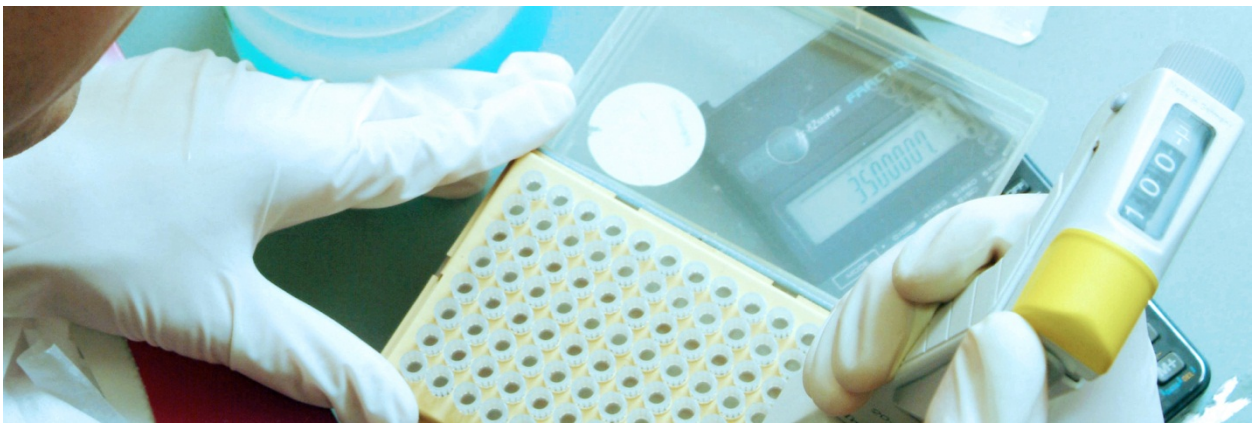
swiss medical board

Organe scientifique

Traitement oral ou parentéral de la carence en fer



Documentation et évaluation des avis relatifs au rapport du 24 octobre 2014 (revue post-publication)

30 juin 2015

Comité d'évaluation – Swiss Medical Board

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. méd. Dr. phil., directrice de l'Institut d'éthique biomédicale et d'histoire de la médecine, Université de Zurich
- Jacques Cornuz, Prof. Dr. méd., Médecin chef, Directeur Policlinique médicale universitaire, Lausanne
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Ordinarius d'économie de la santé, Université de Bâle
- Peter Jüni, Prof. Dr. méd., directeur de l'institut de médecine de premier recours, Université de Berne
- Christoph A. Meier, Prof. Dr. méd., chef du service de médecine interne et des disciplines spécialisées, hôpital de Triemli, Zurich
- Urs Metzger, Prof. Dr. méd. Dr. h.c., ém. médecin chef chirurgie, hôpital de Triemli, Zurich
- Anne-Sylvie Ramelet, Pro. Dr., Directrice de l'Institut de formation et recherche en sciences infirmières, Université de Lausanne
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur utr., Professeure ordinaire de droit pénal, procédure pénale et droit de la médecine, Université de Zurich
- Martin Tramèr, Prof. Dr. méd., Médecin chef du Service d'Anesthésiologie, Directeur Département APSI, Hôpitaux Universitaires de Genève

Le comité d'évaluation a élaboré la présente revue post-publication avec le concours de :

- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, NDS MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, chercheuse en sciences sociales M.A., Ernst Basler + Partner

Mentions légales

Swiss Medical Board
Obstgartenstrasse 19/21
Postfach, 8090 Zurich

Secrétariat : Susanna Marti Calmell
info@medical-board.ch
www.swissmedicalboard.ch

Sommaire

1. Avant-propos 1
2. Récapitulation et évaluation des avis 2
   2.1 Avis de Claude A. Cao, Dr. méd., cabinet Riesbach, Zurich 2
   2.2 Avis de Jörg Fehr, Prof. émérite, ancien de l'hôpital universitaire de Zurich 2
   2.3 Avis de Felix Huber, Dr. méd., cabinet de groupe mediX, Zurich 2
   2.4 Avis de P. Marko, Dr. méd., Saint-Gall 3
   2.5 Avis de Johannes G. Schmidt, Dr. méd., Fondation Paracelsus Heute, Einsiedeln 3
   2.6 Avis de Walter A. Wuillemin, Prof. Dr. Dr. méd., hôpital cantonal de Lucerne 4
3. Remarques finales 5
Annexe Avis sur le rapport intitulé « Traitement oral ou parentéral de la carence en fer » du 24 octobre 2014 1

1. Avant-propos

Le Swiss Medical Board analyse et évalue les méthodes de diagnostic et les interventions thérapeutiques d'un point de vue médical, économique, éthique et juridique. L'enjeu consiste essentiellement à évaluer le rapport coût-efficacité des prestations thérapeutiques qui sont financées par le biais de l'assurance obligatoire des soins, puis de formuler des recommandations à l'attention des décideurs politiques et des prestataires. L'objectif est d'assurer l'utilisation optimale des moyens disponibles. Pour l'explication des prémisses et de la démarche méthodologique, prière de se reporter au rapport « Évaluation des procédures thérapeutiques – approche méthodologique (situation au 31 octobre 2011) ». Ce rapport est disponible sur le site Internet du Swiss Medical Board (www.swissmedicalboard.ch).

Le rapport du 24 octobre intitulé « Traitement oral ou parentéral de la carence en fer » a été élaboré entre les mois de février et septembre 2014.

Comme pour tous les rapports techniques, l'Organisme responsable a souhaité encourager une discussion spécialisée sur ce thème et a invité les diverses parties prenantes à exprimer leurs opinions dans une revue post-publication. Au total, l'Organisme responsable a recueilli six avis sur le rapport intitulé « Traitement oral ou parentéral de la carence en fer ». L'Organisme responsable a chargé l'Organe scientifique d'évaluer et de commenter ces avis. Les avis individuels émanent des personnes suivantes :

- Claude A. Cao, Dr. méd., cabinet Riesbach, Zurich
- Jörg Fehr, Prof. émérite, ancien de l'hôpital universitaire de Zurich
- Felix Huber, Dr. méd., cabinet de groupe mediX, Zurich
- P. Marko, Dr. méd., Saint-Gall
- Johannes G. Schmidt, Dr. méd., Fondation Paracelsus Heute, Einsiedeln
- Walter A. Wuillemin, Prof. Dr. Dr. méd., hôpital cantonal de Lucerne, Lucerne

2. Récapitulation et évaluation des avis

2.1 Avis de Claude A. Cao, Dr. méd., cabinet Riesbach, Zurich

Le Dr. Cao attire l'attention sur une utilisation inexacte du terme « indication » ou « pose de l'indication » au paragraphe 5.3 de la page 21 du rapport. Le terme « diagnostic » ou « pose de diagnostic » est plus précis.

Il sera tenu compte de cette remarque dans la révision du rapport.

2.2 Avis de Jörg Fehr, Prof. émérite, ancien de l'hôpital universitaire de Zurich

Le Prof. Fehr souligne qu'il ne ressort pas clairement du rapport si celui-ci porte uniquement sur le traitement de la carence en fer en cas de grave carence en fer symptomatique ou également sur le traitement de la carence en fer sans symptômes. Il exprime en outre la crainte que la deuxième recommandation « *Il convient, dans le même temps, de mettre en place un traitement adapté de la/des cause(s) de la carence en fer* » n'encourage des examens superflus.

Le rapport du 24 octobre 2014 examine la question de savoir si le traitement d'une grave carence en fer symptomatique par des préparations parentérales à base de fer présente des avantages pour le patient, en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport à un traitement oral. Ce rapport n'a pas pour objet le traitement de la carence en fer sans symptômes.

La seconde recommandation entend souligner qu'il ne suffit pas de lutter contre les symptômes, mais qu'il faut aussi traiter les causes de la carence en fer.

Les points susmentionnés seront précisés dans le cadre de la révision du rapport.

2.3 Avis de Felix Huber, Dr. méd., cabinet de groupe mediX, Zurich

Le Dr. Huber juge le rapport « favorable à la perfusion de fer et incomplet ». Sur le plan concret, il regrette l'absence de toute définition pour le terme « grave carence en fer symptomatique » et fait observer que les valeurs limites de ferritine décrites sont trop élevées et que les limitations de la substitution de fer préorale et son importance ne sont pas décrites de façon adéquate.

Comme il a été mentionné plus haut, le rapport du 24 octobre 2014 examine la question de savoir si le traitement d'une grave carence en fer symptomatique par des préparations parentérales à base de fer présente des avantages pour le patient, en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport à un traitement oral. Le rapport ne porte pas sur l'indication du

traitement de la carence en fer, mais sur le mode d'application (oral ou intraveineux), quand l'indication de substitution est clairement déterminée.

Le rapport constate à cet égard, en page 3, que « *De l'avis unanime des spécialistes consultés, un apport médicamenteux en fer ne doit être envisagé que si la carence en fer entraîne les symptômes susmentionnés. Dans de tels cas, le traitement ferrique initial sera en règle générale oral, sous réserve de contre-indications. Le traitement ferrique intraveineux convient plus aux* ***graves carences en fer symptomatiques*** *ou à une* ***anémie ferriprive manifeste****. Cela correspond également aux recommandations des différentes directives (p. ex. [DGHO., 2011 ; Goddard et al., 2011]).* »

Dans la mesure où le présent rapport ne porte pas sur l'indication, seules les valeurs normales sont indiquées à la page 2 : *« De manière très générale, les valeurs suivantes peuvent être considérées comme normales : ferritine > 50 µg/l, saturation de la transferrine > 20 %, hémoglobine > 12-13 g/dl, MCV 85-98 fl, MCH 28 – 33 pg»*. Quant à savoir à partir de quelles valeurs une substitution est indiquée, le rapport omet volontairement de répondre à cette question.

Les points susmentionnés seront précisés dans le cadre de la révision du rapport.

2.4 Avis de P. Marko, Dr. méd., Saint-Gall

Le Dr. Marko attire l'attention sur l'absorption souvent médiocre des sels de fer lors de la thérapie orale. Comme solution alternative aux préparations de fer orales courantes, il propose le Proferrin©, une préparation obtenue à partir de l'extraction partielle d'hémoglobine bovine qui est utilisée depuis une dizaine d'années aux États-Unis et au Canada. Par contre, cette préparation n'est pas homologuée en Suisse.

Le rapport du 24 octobre 2014 examine la question de savoir si le traitement d'une grave carence en fer symptomatique par des préparations parentérales à base de fer présente des avantages pour le patient, en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport à un traitement oral. Ce rapport n'a pas pour objet les différences entre les diverses préparations orales. Il ne sera donc pas tenu compte de la remarque du Dr. Marko.

2.5 Avis de Johannes G. Schmidt, Dr. méd., Fondation Paracelsus Heute, Einsiedeln

Dans son avis, le Dr. Schmidt explique que bon nombre d'états « carentiels » ne sont pas « véritables » au quotidien et que les causes ne sont souvent pas connues, même en cas de « véritable » carence en fer. Il regrette en outre que les études disponibles soient insuffisantes et qu'elles n'utilisent souvent que des succédanés de laboratoire comme critères d'évaluation.

Le rapport du 24 octobre 2014 examine la question comparativement étroite de savoir si le traitement d'une grave carence en fer symptomatique par des préparations parentérales à base de fer présente des avantages pour le patient, en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport à un traitement oral. L'avis du Dr. Schmidt dépasse amplement ce cadre et concerne la problématique globale du thème de la carence en fer. Le rapport ne portait pas sur une perspective aussi élargie. Il ne sera donc pas tenu compte de la remarque du Dr. Schmidt.

2.6 Avis de Walter A. Wuillemin, Prof. Dr. Dr. méd., hôpital cantonal de Lucerne

Le Prof. Wuillemin appelle à plus de précision concernant la formulation du besoin d'apport en fer à la page 1 du rapport. Eu égard au tableau 1 de la page 2 du rapport, il souligne également qu'il conviendrait de remplacer la MCHC (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) par la MHC (moyenne de l'hémoglobine corpusculaire). Il ajoute par ailleurs qu'il juge le rapport dans son ensemble très bon.

Il sera tenu compte de ces deux remarques dans la révision du rapport.

3. Remarques finales

Au total, l'Organisme responsable a recueilli six avis sur le rapport intitulé « Traitement oral ou parentéral de la carence en fer ». L'Organisme scientifique remercie tous les contributeurs pour leur participation au processus de revue post-publication.

Les avis fournis ont suggéré plus de précision dans le rapport, notamment en ce qui concerne la question examinée et la démarcation entre la grave carence en fer symptomatique et la carence en fer sans symptômes. Il sera tenu compte de ces suggestions dans le cadre de la révision du rapport. En particulier, le titre du rapport sera modifié afin de mieux mettre l'accent sur la grave carence en fer symptomatique. Les suggestions ne modifient en rien les recommandations formulées dans le rapport. Celles-ci restent inchangées.

Annexe
Avis sur le rapport intitulé « Traitement oral ou parentéral de la carence en fer » du 24 octobre 2014

Medicalboard

Von: Claude Cao <claude.cao.hin@gmail.com> im Auftrag von Dr. med. Claude A. Cao <claude.cao@praxisriesbach.ch>
Gesendet: Montag, 5. Januar 2015 20:43
An: info@medical-board.ch
Betreff: Post-Publication Review zum Fachbericht „Orale oder parenterale Behandlung des Eisenmangels"

Sehr geehrte Damen und Herren

Mit Interesse habe ich den Bericht des Medical Boards zur Behandlung des Eisenmangels gelesen. Ihrem Aufruf zur Fachdiskussion nehme ich gerne auf.

Erlauben Sie mir folgende Bemerkung:

Im Abschnitt 5.3. wird der Begriff „Indikation" wiederholt falsch verwendet - gemeint war wohl jeweils „Diagnose" bzw. „Diagnosestellung":

*"In der ärztlichen Praxis gibt es zwei verschiedene Probleme bei der **Indikationsstellung** des Eisenmangels: Der Verdacht auf Eisenmangel steht oft nicht im Vordergrund bei medizinischen Konsultationen, sodass dieser zumindest über lange Zeit unerkannt und unbehandelt bleiben kann."*
…
*Im Rahmen der Arzt-Patienten-Beziehung ist die individuelle **Indikationsstellung** des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie zentral. Ist die **Indikation** „Eisenmangel" oder „Eisenmangelanämie" gestellt, sind auch die Gründe des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie sorgfältig zu prüfen und gegebenenfalls zu behandeln.*

Ich bitte Sie, dies in einer allenfalls überarbeiteten Version zu berücksichtigen.

Freundliche Grüsse

Claude A. Cao

Dr. med. Claude A. Cao, MPH
Facharzt für Innere Medizin, FMH

Praxis Riesbach
Mühlebachstr. 37
8008 Zürich

T +41 44 251 51 41
F +41 44 262 53 92
M +41 79 690 76 56

claude.cao@praxisriesbach.ch

www.praxisriesbach.ch

Medicalboard

Von: Jörg Fehr <haemfej@ymail.com>
Gesendet: Montag, 12. Januar 2015 12:36
An: info@medical-board.ch
Betreff: SMB zur Eisenmangel-Therapie
Anlagen: zur Fe-Therapie SMB.pdf

Sehr geehrte Frau Marti Calmell

Das heutige Medix-Gruppenpraxis-Mitglied und der Wintimed-Gründer, Dr. Christian Marti, Zürich/Fehraltorf, stellt mir eine Frage betreffend die jüngste Stellungnahme des SMB zur **Eisentherapie**.

Da ich im Anhang zur SMB Stellungnahme folgenden Satz lese:
"Die Trägerschaft des Swiss Medical Board hat den Bericht zur Kenntnis genommen und möchte interessierte Kreise zu einer Fachdiskussion im Sinne einer Post-Publication Review einladen. Ihren Beitrag nehmen wir gerne entgegen unter: info@medical-board.ch"

erlaube ich mir, Ihnen im Anhang diese Korrespondenz zu Verfügung zu stellen!

Mit freundlichen Grüssen,

Jörg FEHR
Prof. emer.
ehem. Direktor der Klinik für Hämatologie & Hämatonkologie
und des Zentrallabors für Hämatologie
Universitätsspital Zürich

Betreff:	Re: Eisentherapie à la Swiss Medical Board
Von:	Jörg Fehr (haemfej@ymail.com)
An:	christian.marti@hin.ch;
Datum:	12:00 Montag, 12.Januar 2015

Lieber Chrigel

Im Gegensatz zum exzellenten Mamma-Ca-Screening Statement vom letzten Jahr ist diese Stellungnahme des SMB zur **Eisentherapie** in dieser lakonischen Kurzform nun wirklich kaum brauchbar, ausser dass sie der schon lange üblichen parenteralen Applikationsform das Placet erteilt. Dass diese beim ausgeprägten Eisenmangel durchaus die richtige Therapieform sein kann, dem würde ich beipflichten. Dass sie dann einer langwierigen, immer auch der Ueberwachung bedürftigen Tablettentherapie meist überlegen ist, steht für mich ausser Zweifel. Dass mit den dabei geforderten und übertriebenen Vorsichtsmassnahmen mancher Praktiker davor zurückschreckt, ist auch plausibel und das lässt sich wohl kaum mehr ändern, obschon ich ('Evidenz-Grad 3'!) über fast 40 Jahre bei den von uns ja häufig applizierten Eisen*injektionen* über ca. 5 Min (nicht *Infusionen*!) nie eine ernsthafte Nebenwirkung beobachtete.
Ob in dieser eben viel zu vage geratenen Stellungnahme nun wirklich der Eisenmangel OHNE Anämie angesprochen sein will, bleibt für mich offen; man hätte bei dieser Kürze wohl zumindest besser UND/ODER geschrieben.
Dass bei bestimmten Individuen bereits Symptome bei ausgeleerten Eisenspeichern, aber noch knapp kompensiertem Hämoglobin (immerhin auch dann praktisch immer schon von einer Mikr-hypo Ec-Population begleitet) auftreten können, halte ich für gesichert, aber dieses 'Krankheitsbild' wird in seiner Häufigkeit wohl schwer überschätzt. Bei Patienten oder Aerzten, die diesbezüglich jedoch eine klare Antwort erhalten möchten, gibt eine einmalige Eiseninjektion (1 - 2 Ampullen) die rascheste und eindeutigste Antwort (Symptome in wenigen Tagen weitgehend behoben).
Auch viel zu kurz geraten ist der Punkt 2 ("Gleichzeitig ist eine Behandlung der Ursache(n) des Eisenmangels einzuleiten"), da mit einem so vagen Satz der extrem weitverbreiteten und sehr teuren Gepflogenheit, den Patienten auch gleich dem Gastroenterologen zur Blutungsquellsuche zu überweisen, der sich dann auch ohne jegliche Rückfragen gleich mit einer oberen und unteren Endoskopie bedient, kein Einhalt geboten wird. Abgesehen von der hypermenorrhoischen Frau oder den Vegetariern ist da durch einen billigen Blick auf den Blutausstrich die Frage nach einem beim älter werdenden Mensche häufigen anämisierenden Myelodysplastischen Syndroms (MDS) unbedingt vorher zu klären!

Ist das für Dich einigermassen plausibel? Wenn nicht, bleibt mein Mailkasten für Dich gerne offen...

Herzlich alles Gute fürs 2015, Jörg

Chrigel Marti <christian.marti@hin.ch> schrieb am 9:52 Montag, 12.Januar 2015:

Lieber Jörg

Hast Du die Stellungnahme des Swiss Medical Boards SMB zur parenteralen und oralen Eisentherapie bei schwerem symptomatischen Eisenmangel ODER(!?) Eisenmangelanämie gelesen?
Inhaltlich und methodisch gäbe es an diesem eher gewunden wirkenden Bericht noch mehr auszusetzen als an der Diskrepanz zwischen Guidelines und „Versorgungsrealität“.

In erster Linie aber würde mich interessieren – falls Dich das Thema noch interessiert, wie hoch Du die Bedeutung des „schweren symptomatischen Eisenmangels OHNE Anämie“ einschätzest?

Ich hoffe, ihr seid gut ins Neue Jahr gestartet und wünsche auch für den Rest alles Gute.

Chrigel

Chrigel Marti
im Berg 26
8320 Fehraltorf
Tel/Fax: 044 381 16 57
Mobile: 079 276 56 23
Mail: christian.marti@hin.ch

Medicalboard

Von: Felix Huber <felix.huber@medix.ch>
Gesendet: Sonntag, 11. Januar 2015 21:18
An: 'info@medical-board.ch'
Betreff: [Spam] SMB-Bericht "Orale oder partenterale Behandlung des Eisenmangels" vom 24.10.14

Sehr geehrte Damen und Herren
Ich werde morgen für das SRF-2 Radio Stellung nehmen zum SMB-Bericht "Orale oder partenterale Behandlung des Eisenmangels" vom 24.10.14.
Ich bin doch ziemlich erstaunt, wir eiseninfusionsfreundlich, lückenhaft und somit schwer nachvollziehbar dieser Bericht nun dasteht. Er könnte aus einer pharmaökonomischen Pseudostudie der Firma Vifor stammen. Folgendes fällt mir auf:

1. fehlende Definition: In dem Bericht bleibt offen, was überhaupt unter einem "schweren symptomatischen Eisenmangel" zu verstehen ist. Bemerkenswert ist, dass das SMB nicht einmal den Versuch unternimmt, eine solche grundlegende Klärung herbeizuführen.

2. fraglicher Grenzwert: Der angegebene Ferritin-Grenzwert von > 50 ng/ml als Normalwert ist zu hoch angesetzt. Auch Ferritin-Werte zwischen 30-50 ng/ml zeigen i.d.R. eine ausreichende Eisenreserve an. Ferritinwerte zwischen 15 und 30 müssen nur in Ausnahmefällen substituiert werden. Erst der symptomatische Eisenmangel mit Ferritin unter 15 stellt nach internationalen Studien eine gute Indikation für eine primär orale Eisenbehandlung dar.

3. Limitatio nicht berücksichtigt: Intravenöses Eisen kann nur eingesetzt werden, wenn eine Kontraindikation für die orale Eisentherapie besteht oder wenn sich diese als nicht (ausreichend) wirksam erweist. Im Bericht wird suggeriert, man könne zwischen oraler oder peroraler Eisensubstitution z.B. anhand der Symptomatik frei entscheiden.

4. Stellenwert der peroralen Eisentherapie: Im Bericht wird festgestellt, die perorale (intravenöse) Eisensubstitution habe ihren Stellenwert „eher im Bereich des schweren, symptomatischen Eisenmangels...“. Das SMB zitiert dazu u.a. die Arbeit von Goddard et al. (2011). Auch in dieser Publikation wird aber darauf hingewiesen, dass grundsätzlich zunächst die orale Therapie indiziert ist.

Insgesamt sehe ich keinen Anlass, aufgrund des SMB-Berichts Änderungen an den Aussagen in unserer Guideline vorzunehmen.

Warum hat das SMB diese radikale Kehrtwende vollzogen. Wegen den beigezogenen FMH-Experten? Auf Druck der Fachgesellschaften?
Ich finde das sehr sehr schade.
Wir brauchen nicht noch mehr Wischiwaschi-Pseudo-Expertisen sondern weitere so mutige und grossartige Stellungnahmen, wie das SMB bis anhin gemacht hat.
Ich werde morgen meine schwere Enttäuschung nicht verbergen.

Freundliche Grüsse
Felix Huber

Dr. med. Felix Huber
Facharzt für Allgemeine Medizin FMH
Medizinischer Leiter mediX zürich
mediX Gruppenpraxis
Rotbuchstrasse 46
8037 Zürich
0041 44 365 30 30, Fax 0041 44 365 30 40

mediX Notfallpraxis
Badenerstrasse 41
8004 Zürich
0041 44 298 50 50, Fax 0041 44 298 50 51

felix.huber@medix.ch
www.medix.ch
www.medix-gruppenpraxis.ch
www.medix-notfallpraxis.ch
http://medixblog.ch

Medicalboard

Von: Silvia Marko <silvia.marko@bluewin.ch>
Gesendet: Freitag, 6. Februar 2015 20:43
An: info@medical-board.ch
Betreff: Keine orale Behandlung des Eisenmangels!
Anlagen: Hepcidin - Helicobater.pdf

Sehr geehrte Frau Calmell,

inzwischen habe ich eine interessante Arbeit erhalten, die eigentlich allgemein gegen Anwendung der Fe-Salze spricht, ich erlaube mir Ihnen sie noch beizulegen.
Ich freue mich auf Ihre Antwort und vebleibe
mit freundlichen Grüssen
Peter Marko

----- Original Message -----
From: Silvia Marko
To: info@medical-board.ch
Sent: Monday, December 22, 2014 5:58 PM
Subject: Oraler oder parenterale Behandlung des Eisenmangels

Sehr geehrte Frau Calmell,

gerne entspreche ich dem (ungewöhnlichen) Aufruf zur Stellungsnahme zu diesem Problem. Mit der ob enteralen oder oralen Eisentherapie habe ich relativ viel praktischer Erfahrung, die sich in den Beilagen spiegelt. Zu Ihrem Artikel in der "SÄZ" kurz folgende Bemerkungen:

1. **Leider ist die orale Therapie (mit Eisensalzen) zu oft nicht wirksam. Die Nebenwirkungen kann man noch bei Ausdauer beider Seiten (Arzt und Patient) und genug Zeit, d.h. weniger schweren Symptomen umgehen. Grösseres Problem ist die häufige schlechte Resorption, die verschiedene Gründe hat.**
2. **Ausser bei mehreren Gründen für den Eisenmangel, vor allem Kombination von relativ starker Blutung und schlechter Resorption, ist die leider noch nicht genug bekannte und aus formalen Gründen (Verfürbarkeit nur in der USA, Lieferung auch über Internet vorübergehend nicht möglich, keine Entschädigung durch KK) das gut ertragbare Proferrin der Ausweg, dem die Zukunft gehört.**

Ich bin gerne bereit persönlch meine Ansicht zu erklären.
Mit freundlichen Grüssen
Peter Marko
Bruggwaldstrasse 30e
9008 St. Gallen
o71 250 15 18

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on January 16, 2015 - Published by group.bmj.com

ORIGINAL ARTICLE

Hepcidin is localised in gastric parietal cells, regulates acid secretion and is induced by *Helicobacter pylori* infection

Peggy Schwarz,[1] Johanna A M Kübler,[1] Pavel Strnad,[1] Katrin Müller,[1] Thomas F E Barth,[2] Andreas Gerloff,[3] Peter Feick,[3] Carole Peyssonnaux,[4,5] Sophie Vaulont,[4,5] Guido Adler,[1] Hasan Kulaksiz[1,6]

► Additional materials, tables and figures are published online only. To view these files, please visit the journal online (http://gut.bmj.com/content/61/2.toc).

[1]Department of Internal Medicine I, Gastroenterology, University Hospital Ulm, Ulm, Germany
[2]Institute of Pathology, University Ulm, Ulm, Germany
[3]Department of Medicine II, Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, University Hospital of Heidelberg, Mannheim, Germany
[4]Institut Cochin, Université Paris Descartes, Paris, France
[5]INSERM, U567, Paris, France
[6]Spital Waldshut GmbH, Waldshut-Tiengen, Germany

Correspondence to
Hasan Kulaksiz, Spital Waldshut GmbH, Medizinische Klinik 2, Kaiserstr. 93-101, 79761 Waldshut-Tiengen, Germany; hasan.kulaksiz@gmx.de

Revised 9 June 2011
Accepted 17 June 2011
Published Online First 13 July 2011

ABSTRACT

Backgrounds and aims Hepcidin is an antimicrobial peptide and the central regulator of iron metabolism. Given that hepcidin was shown to be expressed in a variety of extrahepatic tissues and that stomach plays a role in iron absorption and in defence against infections, this study analysed the importance of hepcidin in the stomach.

Methods Expression and localisation of gastric hepcidin was studied by quantitative RT-PCR, western blot, immunofluorescence and in situ hybridisation. Regulation of gastric hepcidin expression was analysed both in vitro and in vivo. Hepcidin wild-type (WT) and knockout (KO) animals were used to determine the impact of hepcidin on gastric bacterial overgrowth as well as gastric acid secretion.

Results Hepcidin was abundantly expressed in the gastric fundus and corpus of all tested species. Treatment of AGS cells with ferric nitrilotriacetate solution downregulated hepcidin expression levels, while desferroxamine, interleukin 6 and *Helicobacter pylori* infection upregulated it. In humans, gastric hepcidin expression was elevated during *H pylori* infection and normalised after successful eradication. Gastric hepcidin is localised in parietal cells that are indispensable for gastric acid secretion. Comparisons of WT and hepcidin KO mice revealed that acid secretion in hepcidin-deficient mice is markedly reduced and is associated with gastric bacterial overgrowth, expression changes in multiple factors involved in acid secretion (*Atp4a*, *Cck2r*, *Gas*, *Sst* and *Sst2r*) and with reduced circulating gastrin levels. In WT mice, pantoprazole activated and histamine downregulated hepcidin expression levels.

Conclusions Hepcidin is a product of parietal cells regulating gastric acid production and may contribute to development of gastric ulcers under stress conditions.

Significance of this study

What is already known about this subject?

- Hepcidin is a peptide hormone predominantly expressed in the liver, but extrahepatic hepcidin expressions were shown before such as in kidney, heart, pancreas and the biliary system.
- Hepcidin is an antimicrobial peptide and the central regulator of iron metabolism. By inducing the internalisation and degradation of ferroportin and DMT1, hepcidin limits intestinal iron absorption and release of iron from macrophages.

What are the new findings?

- Hepcidin is expressed in the stomach. Inflammation induces hepcidin expression in AGS cells. Regulation of gastric hepcidin in response to iron is opposite to hepatic hepcidin regulation in vivo.
- Gastric hepcidin expression in patients and in AGS cells is significantly upregulated during *H pylori* infection. In patients, *H pylori* eradication resulted in normalisation of hepcidin expression levels.
- Gastric hepcidin is located in parietal cells that are indispensable for gastric acid secretion. Hepcidin deficiency in the stomach is associated with gastric bacterial overgrowth and altered expression pattern of multiple factors involved in acid secretion. Reduced gastrin levels suggest a role for hepcidin in regulation of this hormone.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- The inflammation-inducible parietal cell-specific expression of hepcidin in the stomach as well as its impact on gastric acid production suggests that hepcidin might contribute to development of gastric ulcers.

INTRODUCTION

Hepcidin, first discovered in human serum and urine, exerts in vitro antimicrobial activity against numerous bacteria and fungi.[1 2] As acute-phase protein, hepcidin is an important component of the host innate immune response.[3] During bacterial infection and inflammation, hepatic hepcidin expression is significantly upregulated via interleukin 6 (IL-6).[3 4] Besides antimicrobial activity, the peptide hormone has a key role in maintenance of systemic iron homeostasis. Binding of hepcidin to the iron exporter ferroportin leads to removal of ferroportin from cell surface and prevents iron from reaching hepatic portal system as well as systemic blood circulation.[5 6] In agreement with this iron-regulatory function, hepcidin expression is activated by iron overload, while iron deficiency results in decreased hepcidin levels.[6] Hepcidin is

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on January 16, 2015 - Published by group.bmj.com

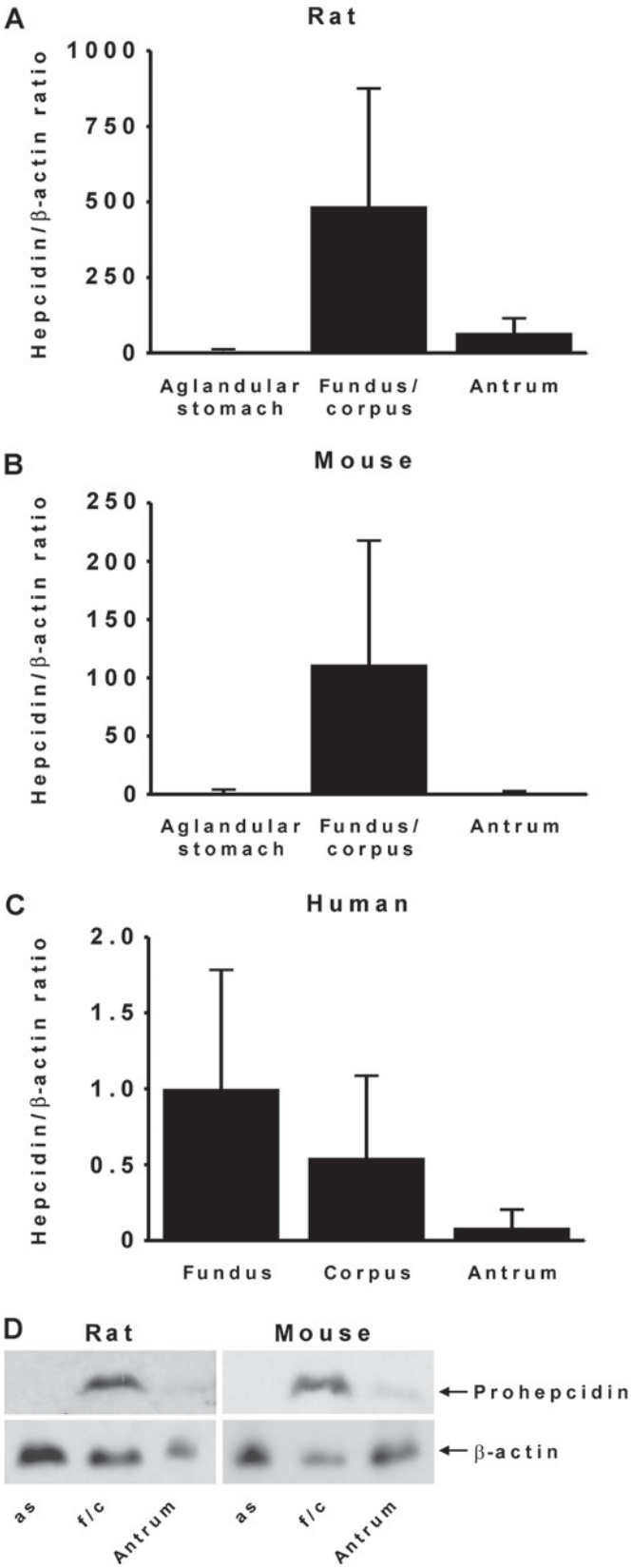


Figure 1 Hepcidin is expressed in the stomach. (A–C) Quantitative RT-PCR analyses of hepcidin expression in different parts of the rat (A), mouse (B) and human (C) stomach. Expression level in aglandular stomach was defined as one and results are presented as means (SD) of relative changes in five analysed subjects. (D) Representative western blot analysis of hepcidin peptide expression in aglandular stomach (as), fundus/corpus region (f/c) and antrum. In rat and mouse, hepcidin

predominantly expressed in the liver.[1 2 7] However, we and others detected hepcidin in extrahepatic organs, such as kidney, heart, pancreas, adipose tissue and the bile.[8–12] Extrahepatic hepcidin is believed to exert local functions within these tissues.[13]

Although the role of hepcidin in the stomach was not studied before, several previous observations support a potential importance of hepcidin in the stomach. Similarly to hepcidin, gastric acid plays a role in antimicrobial defence and regulation of iron homeostasis given that non-heme iron absorption directly depends on low pH of gastric juice.[14 15] Acidic intragastric pH is required to reduce ferric to ferrous iron, thus allowing iron to be absorbed.[16] Accordingly, an inhibition of gastric acid secretion by administration of H2 receptor antagonist cimetidine to human volunteers caused a 65% decrease in iron absorption.[17] Similarly, patients on chronic proton pump inhibitor therapy, which causes an increase in intragastric pH, poorly respond to orally administered iron despite iron deficiency anaemia.[18]

Gastric acid also inhibits food-derived infectious agents from reaching the intestine.[19–21] Accordingly, disrupted acid secretion results in bacterial overgrowth in gastrin knockout (KO) mice and predisposes to infections in humans.[22]

Gastric acid secretion by parietal cells not only exerts an antimicrobial and digestive function but can also lead to lesions and tissue damages and therefore is tightly regulated via complex nerval and hormonal mechanisms. Gastrin is a hormone produced in antral G cells and stimulates gastric acid secretion either directly by acting on parietal cells or indirectly via the histamine-producing enterochromaffin-like (ECL) cells. Histamine in turn stimulates parietal cells to produce gastric acid.[23] Negative regulation of gastric acid secretion involves the inhibitory effect of the gastric D cell-derived peptide hormone somatostatin on parietal, ECL and G cells.[23]

Given the established role of the stomach in iron metabolism, it is tempting to speculate that this regulatory function is in part executed through hepcidin system. For example, hepcidin may regulate gastric acid secretion or vice versa. To confirm this hypothesis, we present in this study that hepcidin is specifically expressed in gastric parietal cells, participates in regulation of gastric acid production and is itself regulated by gastric acid.

MATERIAL AND METHODS

Animals

Hepcidin KO mice[24] and wild-type (WT) mice (both on a C57BL/6 background) as well as Wistar rats (male, 8–10 weeks old; obtained from Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, USA) were cared for in accordance with the criteria outlined in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals. All experiments were approved by the responsible animal care committee.

As reported before,[24] hepcidin deficiency did not affect the general health of the animals despite the observed iron overload in multiple organs. Animals analysed in the present study did not show any significant differences in body weight compared to WT (not shown).

Quantitative RT-PCR analyses

Tissues for mRNA analyses were immediately submerged in RNA later (QIAGEN, Hilden, Germany) and stored at −20°C.

(Continued)
antibodies specifically detected a band of 8 kDa representing prohepcidin in fundus/corpus region, while a weak band was seen in antrum homogenates. Analyses in five animals per species gained comparable results. β-Actin was used as internal loading control.

Gut 2012;**61**:193–201. doi:10.1136/gut.2011.241208

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on January 16, 2015 - Published by group.bmj.com

RNA was isolated using the RNeasy Mini Kit (QIAGEN) and subsequent cDNA synthesis with SuperScript III Reverse Transcriptase kit (Invitrogen, Darmstadt, Germany) was performed according to the manufacturer's instructions. RT-PCR and melting curve analyses were done as described before.[25] The primers are summarised in supplemental table S1.

Western blot

Western Blot was performed as previously described with hepcidin antibodies diluted 1:1000.[9 25]

Cells and cell culture

The gastric cell line AGS was cultured at 37°C and 5% CO_2 in Dulbecco's modified Eagle's medium supplemented with 10% heat-inactivated fetal calf serum (Invitrogen, Darmstadt, Germany) and 1% penicillin/streptomycin (100 U/ml, PAA, Pasching, Austria).

Analysis of in vitro hepcidin regulation

AGS cells were incubated with 20 μM ferric nitrilotriacetate solution (FeNTA) for 72 h, 30 mM desferroxamine (DFO) for 4 h or 40 ng/ml IL-6 for 6 h (all from Sigma Aldrich, Germany). After that, cells were harvested in lysis buffer (High Pure RNA Isolation Kit, Roche, Mannheim), and total RNA was isolated according to the manufacturer's instructions.

Patients and human tissues

All studies involving patients were approved by the local ethic committee of the University Hospital of Ulm and were performed according to the declaration of Helsinki; all patients gave informed consent. Patients with or without *H pylori* infection (confirmed by urease test and histology) were recruited. The standard iron metabolism parameters (ferritin, transferrin, iron, transferrin saturation) in serum were measured in the local clinical chemistry department. The patients' data are summarised in online table S2.

The presence of inflammatory infectious diseases other than *H pylori* infection as well as gastrointestinal bleedings, erosions and ulcera, previous gastric surgery or *H pylori* eradication within the last 3 months, chronic proton pump inhibitor (PPI) therapy, intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid or anticoagulants caused exclusion from the study. To study gastric hepcidin expression, an additional biopsy from corpus and antrum was taken from patients undergoing endoscopic examination for unclear abdominal pain, and blood was drawn for determination of serum hepcidin concentration. Posteradication biopsies and blood were obtained during endoscopic examination 6 weeks after diagnosis to confirm the success of eradication.

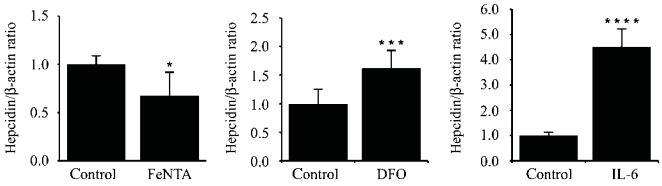


Figure 2 Hepcidin in AGS cells is regulated by iron and inflammation. Analysis of hepcidin mRNA expression (hepcidin to β-actin ratio) in the gastric adenocarcinoma cell line AGS. Untreated control cells were compared to cells treated with ferric nitrilotriacetate solution (20 μM, 72 h; left panel), desferroxamine (30 mM, 4 h; middle panel) and interleukin 6 (IL-6) (40 ng/ml, 6 h; right panel). Expression level in untreated cells were defined as one, and results are presented as means (SD) of fold change of two independent experiments with each n=3. *p<0.05, ***p<0.005, ****p<0.001.

Determination of hepcidin, prohepcidin and gastrin serum concentrations

Hepcidin and prohepcidin concentration were quantified with ELISA assays (DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany;).[7 26] Gastrin[^{125}I] RIA (MP Biomedicals GmbH, Eschwege, Germany) was utilised to measure serum gastrin concentrations following manuals instructions.

Infection of AGS cells with *H pylori*

Detailed information on the infection of AGS cells with *H pylori* B128 and SS1 is given in the supplemental material of this article.

Immunofluorescence

Immunofluorescence staining of hepcidin in rat stomach was performed as outlined elsewhere.[26] In double-staining experiments, an antibody against the H+/K+-ATPase (Novus Biologicals, Cambridge, UK; diluted 1:5000) was used to identify parietal cells in stomach tissue of rat, mouse and humans. Confocal images were captured with Laser Scanning Microscope (Zeiss, Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Germany) using AxiVision Release 4.8.2 software (Zeiss).

In situ hybridisation

In situ hybridisation of hepcidin mRNA in stomach tissue of mouse was performed essentially as previously described.[27] A detailed protocol is given in the supplemental material of this article.

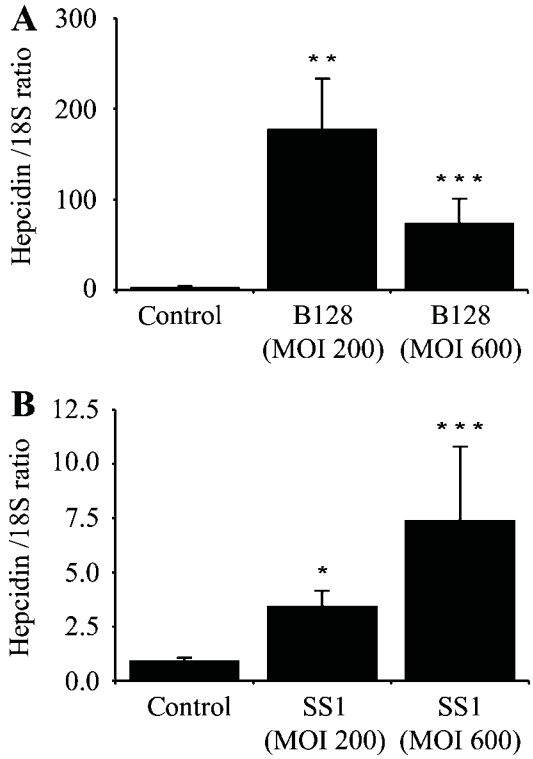


Figure 3 *H pylori* infection induced increased hepcidin expression in AGS cells. A+B: quantification of hepcidin expression levels by quantitative RT-PCR in AGS cells after infection with *H pylori* strains B128 (A) and SS1 (B) at a multiplicity of infection (MOI) of 1:200 or 1:600 for 24 h. Infection with both strains resulted in significantly upregulated hepcidin mRNA levels. Experiments were performed twice (with each n=3 per groups) and revealed comparable results; a representative data set is shown here as mean (SD) of hepcidin expression (relative to 18S expression level). *p<0.05, **p<0.005, ***p<0.001.

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on January 16, 2015 - Published by group.bmj.com

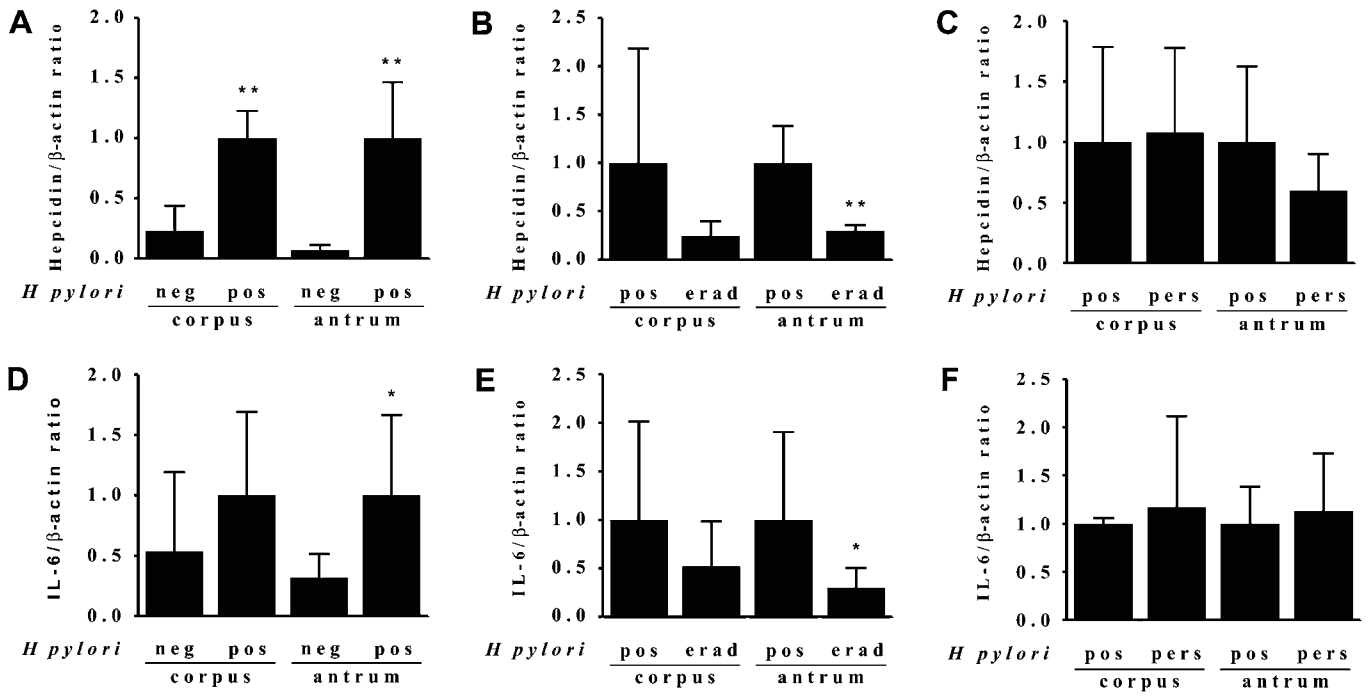


Figure 4 Hepcidin expression level in *H pylori*-infected patients. Hepcidin (A–C) and IL-6 (D–F) expression levels in patients with (n=13) and without *H pylori*-infection (n=22; A, D), after successful *H pylori* eradication (B, E), and in patients resistant to eradication (C, F). Expression levels for corpus and antrum in *H pylori*-infected patients were set to one and compared to expression levels (presented as hepcidin to β-actin or IL-6 to β-actin ratios) in uninfected patients (A, D) or in patients that underwent eradication therapy (B, C, E, F). Results are shown as mean (SD). *p<0.05, **p<0.01.

Isolation of rat parietal cells

Isolation of parietal cells from the rat stomach following protocols of Schepp[28] and Schmidtler[29] is outlined in detail in the supplemental section of this article.

Histochemistry

Paraffin-fixed stomach samples were cut into 5 μm thin sections and stained with haematoxylin–eosin. Periodic acid–Schiff staining was performed following a standard protocol including a counterstain with haematoxylin.

Sections were examined, and images were acquired on a light microscope (Leica, Solms, Germany) equipped with a digital camera and Leica Application Suite software (Leica Microsystems, Heerbrugg, Switzerland).

Analysis of in vivo hepcidin regulation

Influence of intragastric pH on hepcidin expression was studied in 6-week-old, male C57BL/6 WT mice intravenously injected either with the proton pump inhibitor pantoprazole (40 mg/kg; Nycomed GmbH, Konstanz, Germany; n=10) or NaCl (n=10). Mice were injected once daily on two consecutive days and killed 3 h after the last injection by CO_2 inhalation. A second group was subcutaneously injected with histamine (10 mg/kg s.c.; Sigma Aldrich) or NaCl (n=5 per group) and killed 30 min after injection by CO_2 inhalation. Subsequently, stomach as well as livers were analysed for hepcidin expression by quantitative RT-PCR. The applied regimens were shown before to efficiently alter gastric acid secretion.[30 31]

Gastric pH determination

Measurement of intragastric pH was performed according to Schultheis *et al*, with minor modifications.[32] Shortly, KO and WT littermates (n=7, age-matched and sex-matched, 8–12 weeks old) were fasted 6 h with free access to water and killed by CO_2 inhalation. Stomach was removed, immersed in 1.5 ml phosphate-buffered saline (PBS), opened along the great curvature, everted, rinsed and weighted. The obtained gastric content was centrifuged (4000 rpm, 5 min), and supernatant was transferred to a fresh cup for titration. The pH was measured with "inoLab pH Level 1" (WTW Weilheim, Germany), and supernatant was titrated to pH 7.0 with 0.01 N NaOH.

Quantification of bacteria colonising the stomach

Intragastric bacteria were quantified using a modified protocol from Zavros and colleagues.[33] Briefly, hepcidin KO and WT litter mates (four males, one female each; 6–12 weeks old) were killed by CO_2 inhalation. Stomach was removed, opened and gently rinsed with PBS and submerged in Luria–Bertani (LB) medium.

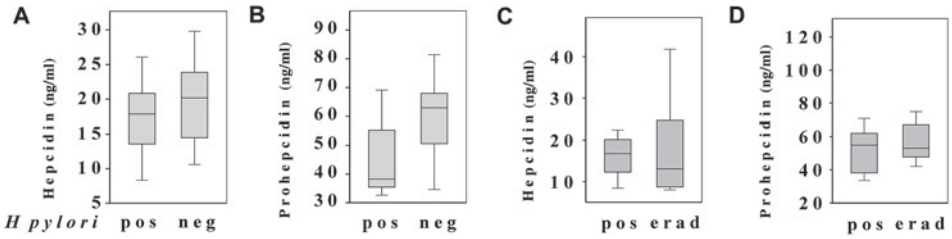


Figure 5 Prohepcidin and hepcidin serum concentrations were not altered by *H pylori* infection or eradication. A–D: serum concentration of hepcidin (A) and prohepcidin (B) neither differed between *H pylori*-positive patients and negative controls, nor were they affected by eradication (C, D). Boxplots display median with first and third percentile, while whiskers indicate smallest and largest non-outlier observations.

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on January 16, 2015 - Published by group.bmj.com

After 30 min of incubation and 10 min of rigorous mixing, serial dilutions were spread out on LB agar plates, and stomach was weighted. Following an overnight incubation at 37°C under aerobic conditions, colony-forming units (CFU) were counted, and results were expressed as CFU/mg wet weight.

Statistical analysis

For statistical analyses of quantitative variables, two-tailed Student t test was performed using SPSS software, V.17.0 (SPSS); $p<0.05$ was considered significant.

RESULTS

Hepcidin is expressed in the stomach

In mouse and rat, quantitative RT-PCR analyses revealed abundant hepcidin expression in the fundus/corpus part of the glandular stomach, less ample expression in antrum and only negligible expression in the aglandular stomach (figure 1A,B). In humans, where stomach areas are better to be distinguished, hepcidin expression was found abundantly in fundus and corpus and, again, less ample in antrum (figure 1C). Gastric expression in mice and rats was lower than hepatic expression but comparable to levels detected in the heart (not shown). In western blot experiments, region-specific hepcidin antibodies detected a strong immunoreactive band representing prohepcidin in liver and the fundus/corpus part of the glandular stomach. In antrum, the band was detectable but very weak, while the antibodies failed to detect hepcidin immunoreactive peptide in aglandular stomach (figure 1D).

Hepcidin in a gastric cell line is regulated by iron and inflammation

Next, we studied the impact of iron metabolism and inflammation on gastric hepcidin expression. Owing to the lack of a parietal cell line, we used the human gastric adenocarcinoma cell line AGS, which represents a well-established and widely used stomach cell line but exhibit important differences from parietal cells in that they, for example, do not produce gastric acid.

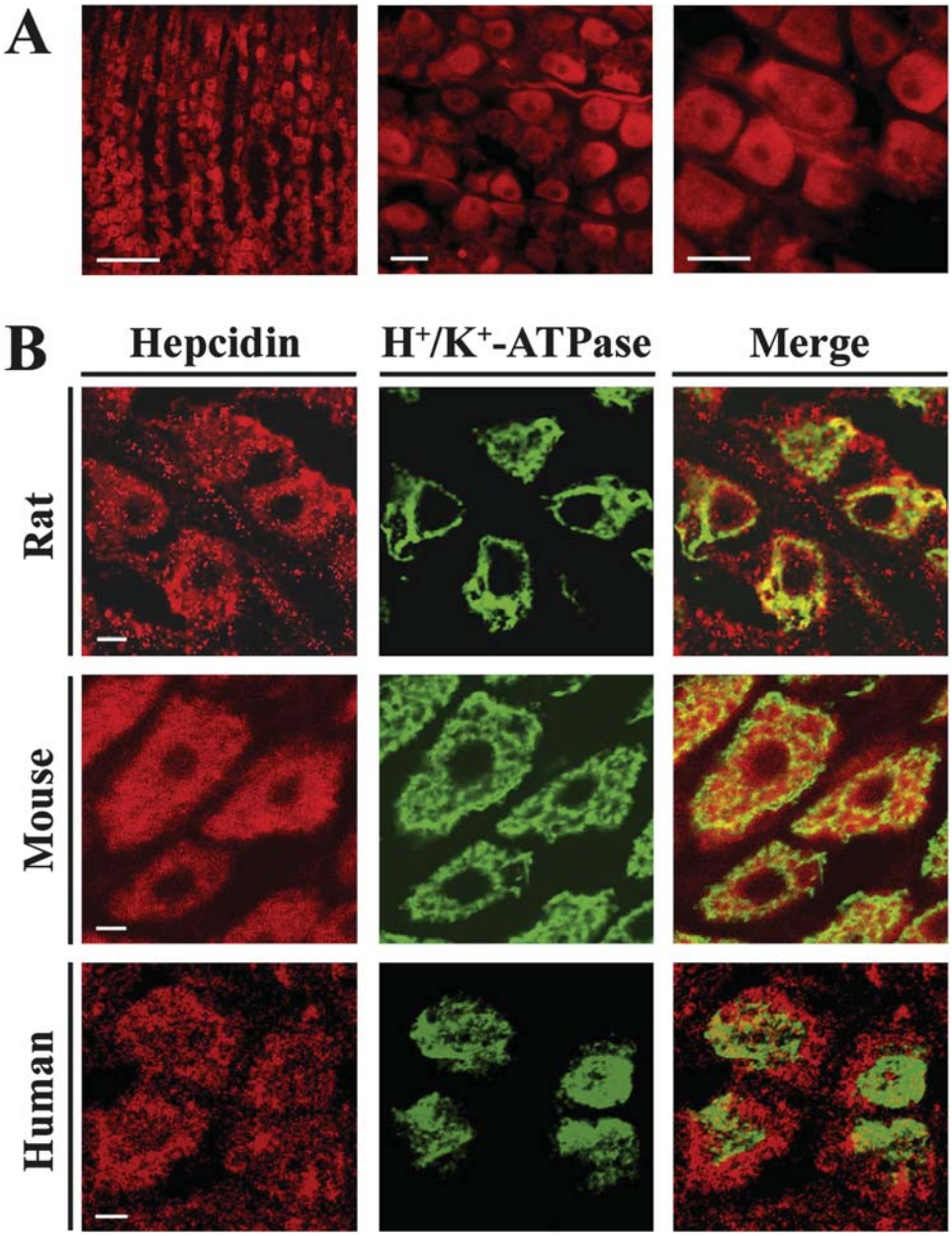


Figure 6 Hepcidin is localised in gastric parietal cells. (A) In immunofluorescence staining, region-specific hepcidin antibodies recognised the peptide in a subset of cells within the gastric mucosa of rat stomach tissue. Scale bars 50 μm (left panel) and 10 μm (middle and right panel). (B) Confocal microscopy confirmed that hepcidin and H^+/K^+-ATPase were both found in parietal cells of rat, mouse and human but did not co-localise on the subcellular level. Scale bar (5 μm).

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on January 16, 2015 - Published by group.bmj.com

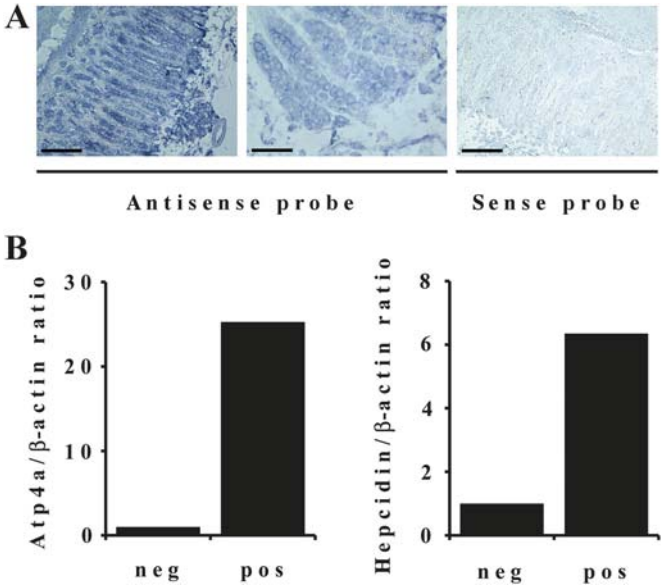


Figure 7 Hepcidin mRNA expression in parietal cells of the gastric mucosa. (A) In in situ hybridisation experiments carried out on murine stomach tissue, DIG-labelled antisense riboprobes detected hepcidin mRNA in parietal cells (left and middle panels). Probes were bound by an anti-DIG antibody that was conjugated with alkaline phosphatase and binding was visualised with an NBT and BCIP resulting in a blue staining. No staining was observed with sense probes (negative control, right panel). Scale bars, 100 μm (left panel, right panel) and 50 μm (middle panel). (B) Quantitative RT-PCR with rat-specific hepcidin primers revealed strong expression of hepcidin (shown as hepcidin to β-actin ratio, right panel) in a fraction containing isolated rat parietal cells (documented by strong expression of H^+/K^+-ATPase gene *Atp4a*; left panel) compared to a fraction containing other gastric cell types. Expression level of the parietal cell negative fraction was set to one and expression in the parietal cell positive fraction is represented as fold change of the hepcidin to β-actin ratio. DIG, digoxigenin; NBT and BCIP, nitro-blue tetrazolium chloride and 5-bromo-4-chloro-3′-indolyphosphate p-toluidine salt.

Upon stimulation with FeNTA, hepcidin expression in AGS cells significantly decreased compared to untreated control cells ($p<0.05$, left panel figure 2). In contrast, addition of DFO to the culture medium caused significant upregulation of hepcidin expression ($p<0.005$, middle panel figure 2). Finally, inflammatory cytokine IL-6 significantly increased hepcidin expression (4.5×, $p<0.001$, right panel figure 2).

H pylori infection induced increased gastric hepcidin expression

To further study the impact of inflammation on gastric hepcidin expression, AGS cells were infected with *H pylori* strains B128 and SS1 at a multiplicity of infection of 1:200 and 1:600, respectively. After 24 h of incubation, hepcidin level in infected cells were upregulated 3–180-fold ($p<0.05$) (figure 3A,B).

Moreover, hepcidin expression was significantly upregulated in *H pylori*-infected patients (n=13; figure 4A) and was reduced to 30% of pretherapy level after successful *H pylori* eradication (n=6; figure 4B). On the other hand, patients resistant to eradication therapy (n=3) maintained high hepcidin expression (figure 4C). Changes in hepcidin expression caused by *H pylori* were paralleled by changes in expression of proinflammatory cytokines IL-6 (figure 4D–F) and tumour necrosis factor α (TNFα) (online figure S1). Despite the relation between gastric hepcidin expression and *H pylori* infection, serum concentrations of hepcidin and of prohepcidin were not altered after infection (figure 5A,B) or after successful eradication (figure 5C,D).

Hepcidin is localised in gastric parietal cells

Next, we analysed cellular localisation of the peptide hormone in rat, mouse and human stomach tissue by immunofluorescence staining. Hepcidin-specific antibodies identified the peptide in a subset of cells within the gastric mucosa (figure 6A). Using confocal microscopy and an antibody against H^+/K^+-ATPase (a specific marker for parietal cells), we showed that both peptides are expressed in parietal cells of rat, mouse and humans. While being expressed in the same cell type, hepcidin and the H^+/K^+-ATPase did not co-localise on the subcellular level (figure 6B).

In situ hybridisation assays confirmed localisation of hepcidin in parietal cells (figure 7A). Sense probe that was used as a negative control revealed no specific staining (figure 7A, right panel).

Similar findings were obtained from isolated rat parietal cells: the parietal cell-enriched fraction (defined through H^+/K^+-ATPase gene *Atp4a* mRNA expression) showed abundant hepcidin expression, while only negligible signal was found in the parietal cell negative fraction (figure 7B). Of note, hepcidin expression level in the isolated rat parietal cells was comparable to mRNA level in the hepatoma cell line HepG2 (not shown).

To study the impact of hepcidin on the stomach architecture, we analysed histological sections from hepcidin KO and WT mice. Mucosal morphology, overall cell organisation, mucosal thickness and mucus production were not grossly altered (online figure S2A,B), and the same was true for the numbers of parietal cells, G cells and ECL cells (not shown).

Gastric acid secretion is disrupted in hepcidin KO mice

Localisation of hepcidin in parietal cells that are indispensable for gastric acid secretion by the H^+/K^+-ATPase prompted us to investigate whether hepcidin is involved in this process. This hypothesis was substantiated by findings in 4-month-old (black bars) and 6-month-old (white bars) hepcidin KO mice, which exhibited twofold to threefold lower H^+/K^+-ATPase levels (gene *Atp4a*, $p<0.05$, figure 8A). These mice also displayed a reduced H^+/K^+-ATPase-specific signal in immunofluorescence staining (figure 8B).

Given that H^+/K^+-ATPase is responsible for acid production, we analysed gastric juice of hepcidin KO mice and found out that it contained less acid compared to control mice (figure 8C) and thus was of a higher pH. Furthermore, hepcidin KO mice displayed significant bacterial overgrowth (figure 8D), which meshes well with the fact that acidic gastric pH represents an important antimicrobial barrier. However, bacterial overgrowth in these mice did not cause any histologically detectable inflammation (see online figure S2). Moreover, RT-PCR analyses on expression levels of inflammatory cytokines such as IL-6 and interferon γ (IFN γ) failed to identify altered expression in hepcidin KO mice (online figure S3). Solely, TNFα expression was significantly induced in 4-month-old mice, but not in older animals (online figure S3).

To understand the molecular mechanism leading to decreased H^+/K^+-ATPase gene expression, we examined its major regulatory pathways: the gastrin/histamine/CCK2R and the somatostatin pathways. Quantitative RT-PCR analyses revealed that expression of the gastrin gene *Gast* in the antrum of hepcidin KO mice was significantly reduced compared to WT mice ($p<0.05$, figure 8E) as was the expression level of the gastrin receptor gene *Cck2r* ($p<0.05$, figure 8F). Moreover, gastrin concentration in serum of hepcidin KO mice was also significantly lower (figure 8G). The mRNA levels of the histidine decarboxylase, the key enzyme for histamine production and the

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on January 16, 2015 - Published by group.bmj.com

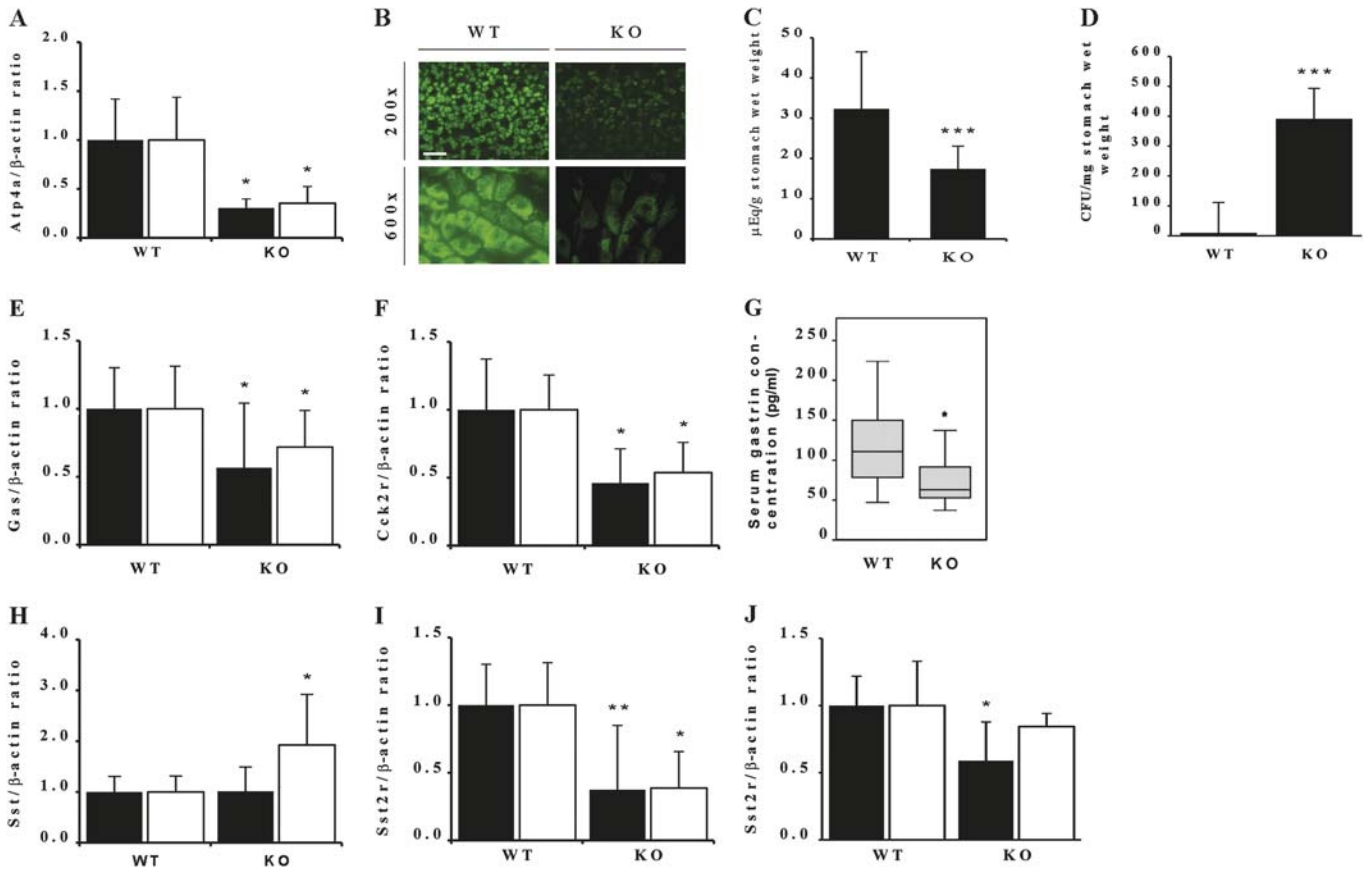


Figure 8 Gastric acid secretion is disrupted in hepcidin knockout (KO) mice. (A) RT-PCR analyses showed altered expression pattern of the H^+/K^+-ATPase gene (*ATP4a*) in hepcidin KO mice (black bars: 4-month old, white bars: 6-month old) compared to age-matched and sex-matched control mice. The respective WT expression relative to β-actin was set to one, and results in hepcidin KO mice are presented as means (SD) of fold changes compared to WT levels (n=5 per group). (B) Immunofluorescence assay with H^+/K^+-ATPase specific antibody. All pictures were taken with identical exposure settings. (C) Gastric juice of hepcidin KO mice (n=7) contained less acid than juice obtained from age-matched and sex-matched wild-type (WT) animals (n=7) as shown by titration with 0.01 N NaOH to pH 7. Results are presented as means (SD) of μEq per g stomach wet weight. (D) Stomachs of hepcidin KO mice (n=5) harboured significantly more bacteria (presented as CFU relative to mg of stomach wet weight) than age-matched and sex-matched WT mice (n=5). (E+F) RT-PCR revealed that expression level of gastrin (*Gas*, E) and the gastrin receptor gene (*Cck2r*, F) are downregulated in hepcidin KO mice aged 4-month (black bars) and 6-month (white bars) (n=5 per group). (G) Serum gastrin concentration was significantly reduced in hepcidin KO mice. Boxplot displays median with first and third percentile, and whiskers indicate smallest and largest non-outlier observations. (H–J) Expression levels of somatostatin (H) and its receptor SST2R in the fundus/corpus (I) or antral region (J) were determined in WT and hepcidin KO mice by quantitative RT-PCR. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005.

mRNA level of the histamine-receptor 2 (H2R2) were both not altered by hepcidin deficiency (not shown).

In the fundus/corpus of the hepcidin-deficient mice, the mRNA expression for somatostatin *Sst* was upregulated to 200% of WT expression level (p<0.05) in the 6-month-old mice, while there was no alteration of expression level in younger mice (figure 8H). Expression of the somatostatin receptor gene *Sst2r* in the fundus/corpus (p<0.01 to p<0.05, figure 8I) and in the antral region (p<0.05, figure 8J) of hepcidin KO mice was significantly reduced. In summary, the observed dysregulation of gastrin/histamine/CCK2R and the somatostatin pathways likely accounts for reduced expression of H^+/K^+-ATPase and diminished acid production.

Gastric hepcidin expression is regulated by gastric pH

The results so far indicated that hepcidin stimulates gastric acid secretion. Therefore, we wondered whether this relationship is reciprocal, that is, whether hepcidin is regulated by gastric acid as well. This seems to be the case, given that inhibition of gastric acid secretion by proton pump inhibitor significantly induced gastric hepcidin expression (figure 9A), while histamine injection-mediated increase in gastric acid secretion resulted in 10× diminished gastric hepcidin expression (figure 9B). On the other hand, hepatic hepcidin expression remained unaltered after administration of proton pump inhibitor and was upregulated threefold after histamine injection, possibly due to the effect of histamine on acute phase reaction. The observed data were independent on the used endogenous control, since similar results were observed when glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (p<0.05 for histamine and p<0.01 for PPI injection, respectively) (online figure S4) and the ribosomal protein L7 (data not shown) were taken.

DISCUSSION

In the present study, we demonstrate expression of hepcidin in gastric parietal cells and its influence on (regulation of) gastric acid secretion, thereby adding stomach to the growing list of hepcidin-producing tissues.[8–12] While extrahepatic hepcidin expression is becoming firmly established, the physiological role of hepcidin in extrahepatic tissues is only partially understood and displays both similarities and differences to the situation seen in the liver.

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on January 16, 2015 - Published by group.bmj.com

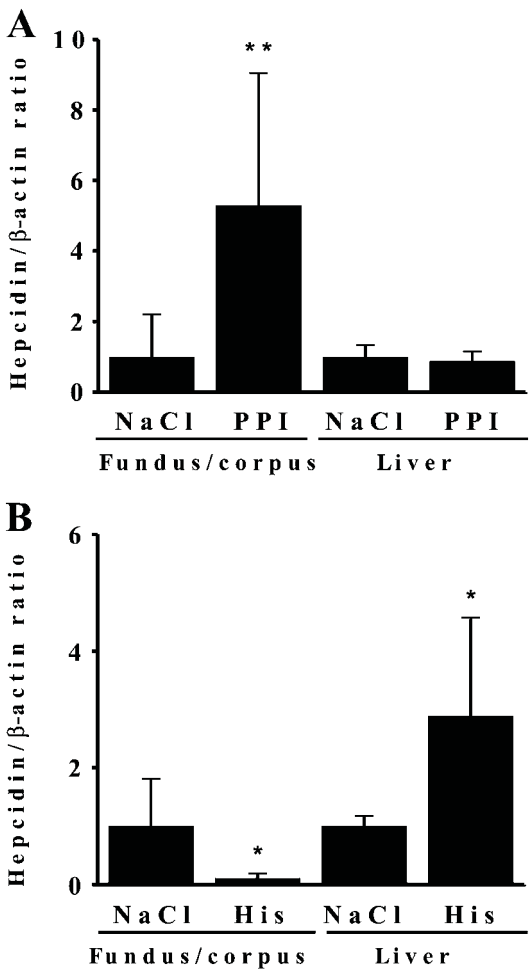


Figure 9 Gastric hepcidin expression after PPI-induced inhibition and histamine-induced activation of H^+/K^+-ATPase. (A+B) Quantitative RT-PCR analyses of gastric and hepatic hepcidin expression after reducing gastric acid secretion through injection of 40 mg/kg proton pump inhibitor pantoprazole (A; n=10 per group) or after induction of gastric acid secretion through injection of 10 mg/kg histamine (B; n=5 per group). Expression level in NaCl-injected animals were set to one, and relative changes in expression levels (presented as hepcidin to β-actin ratio) in PPI or histamine-injected mice were shown as mean (SD). *$p<0.05$, **$p<0.01$.

Our data indicate that hepcidin expression in the stomach is IL-6-inducible, which is well in line with previous findings demonstrating that IL-6/STAT3 pathway is responsible for hepcidin upregulation in multiple tissues such as the liver, heart, biliary system as well as β-cells of pancreas and monocytes.[3 9 12 34–36] IL-6/STAT3 pathway is also likely involved in the observed induction of gastric hepcidin in *H pylori*-infected cells/patients given that these conditions are associated with increased IL-6 levels.[37–39] While the response to IL-6 stimulus is conserved among the tissues, our study showed that gastric hepcidin expression displays several unique features. For example, gastric hepcidin is downregulated in response to FeNTA and increased after DFO treatment, which is opposite to the situation in the liver. Of note, these results were obtained using the gastric adenocarcinoma cell line AGS, and further experiments are needed to confirm whether these findings resemble the in vivo regulation of hepcidin in parietal cells. In addition to iron, gastric hepcidin expression is sensitive to pH shift or to gastric acid production rate in hepcidin WT mice. This finding is not surprising since hepcidin regulation is known to display tissue-specific features. For example, cardiac hepcidin expression was previously shown to be regulated independently from hepatic expression.[9]

The unique regulation of gastric hepcidin in response to local stimuli such as pH shift or *H pylori* infection suggests that it may serve local rather than systemic functions. This hypothesis is supported by our observation that the local hepcidin induction (as seen after *H pylori* infection) is not sufficient to increase serum hepcidin concentration. Two previous studies also failed to find relation between systemic hepcidin concentration and infection with *H pylori*.[40 41] Moreover, hepcidin was detected in human gastric juice (data not shown), which opens up the possibility that it might be released into the gastric lumen rather than the bloodstream. Although an exocrine secretion of hepcidin remains to be convincingly demonstrated, the presence of hepcidin in multiple body fluids such as saliva, pleura and ascites fluid as well as bile is consistent with this hypothesis.[12 42] Another support for a luminal function of hepcidin in the gut came from a recent paper, which identified DMT1, a protein found at the apical membrane of enterocytes, as a novel hepcidin target.[43] Thus, hepcidin derived from non-serum fluids such as gastric juice might influence intestinal iron absorption via its apical targets.

In addition to that, our study identified hepcidin as a positive regulator of gastric acid secretion. The observation that hepcidin is increased after PPI treatment and reduced after histamine injection suggests that hepcidin signalling serves as a mechanism to keep the gastric acid secretion steady under normal conditions. In contrast to that, the reported IL-6-mediated hepcidin induction will likely cause a drop in gastric pH thereby enhancing the antimicrobial properties of the stomach. Such a regulation is consistent with the established antimicrobial properties of hepcidin[1 2] as well as with the fact that hepcidin KO mice develop a gastric bacterial overgrowth similar to hypochlorhydric gastrin KO mice.[33 44] While the stress-inducible hepcidin expression serves an important protective role, it may lead to an overwhelming gastric acid production and thereby contribute to development of gastric ulcers. To support this theory, we demonstrated that *H pylori* infection, which belongs to the best established causes of ulcer development, upregulates hepcidin production.

The regulation of gastric acid production may also contribute to the local iron homeostasis. In this respect, iron overload results in downregulation of gastic hepcidin expression and thereby in less acid production and reduced iron liberation from food.[14–16] In contrast, iron deficiency elevates hepcidin expression and consequently enhances acid production and iron liberation. However, one should keep in mind that the AGS cells used for the respective experiments do not resemble parietal cells. Thus, our conclusions need further examination in in vivo experiments.

How does hepcidin regulate gastric acid production? While several regulators of gastric acid expression and their receptors were shown to be altered in hepcidin KO mice, gastrin might be of particular importance. To that end, a connection between gastrin and iron metabolism was previously discussed; however, in contrast to hepcidin knockout mice, HFE haemochromatosis patients displayed rather increased gastrin levels.[45–47] A direct effect of hepcidin on gastrin was not demonstrated yet, and the receptors as well as signalling pathways involved in that regulation are still to be determined. A recent report of tilapia hepcidin downregulating cyclooxygenase-2 (COX-2) expression may represent a possible mechanism.[48] COX-2 acts as an inhibitor of gastric acid secretion via synthesis of prostaglandin

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on January 16, 2015 - Published by group.bmj.com

PGE3. Further studies are needed to test whether the lack of hepcidin in the knockout mice results in COX-2 upregulation and to find out how hepcidin regulates gastric acid secretion. In addition, we cannot exclude the possibility that iron overload observed in hepcidin knockout animals contributes to the reduction in gastric acid secretion. However, this scenario is unlikely, since previous studies demonstrated that iron deficiency is associated with reduced and iron overload with elevated gastric acid production/content.[47 49]

In summary, our study demonstrated that hepcidin is expressed in gastric parietal cells, participates in regulation of gastric acid production and is subjected to feedback inhibition through increased acid levels. While these mechanisms likely serve an important physiologic regulatory role, a stress-induced hepcidin overexpression, as seen during *H pylori* infection, may contribute to development of peptic ulcers.

Acknowledgements We thank Nadine Singer for western blots, Özlem Kücükoglu for help with in situ hybridisation, Stephanie Sauer for experiments with FeNTA, DFO, and IL-6 and Sabine Schilling for gastrin RIA measurements. We also thank Eliette Touati for providing the B128 and SS1 *H pylori* strains. Technical assistance of Melanie Bensch and Dilek Dayanakli is greatly acknowledged.

Funding This work was supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft grant KU 1253/5-3 to PS, KM and HK and by the Emmy-Noether-Programm funding to PSt (STR 1095/2-1).

Competing interests None.

Ethics approval This study was conducted with the approval of the Ethics Committee of the University Hospital Ulm.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

1. **Park CH,** Valore EV, Waring AJ, *et al*. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;**276**:7806—10.
2. **Krause A,** Neitz S, Mägert HJ, *et al*. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;**480**:147—50.
3. **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**:2461—3.
4. **Wessling-Resnick M.** Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr* 2010;**30**:105—22.
5. **Nemeth E,** Tuttle MS, Powelson J, *et al*. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;**306**:2090—3.
6. **Knutson MD.** Iron-sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption. *Annu Rev Nutr* 2010;**30**:149—71.
7. **Kulaksiz H,** Gehrke SG, Janetzko A, *et al*. Prohepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004;**53**:735—43.
8. **Kulaksiz H,** Theilig F, Bachmann S, *et al*. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinology* 2005;**184**:361—70.
9. **Merle U,** Fein E, Gehrke SG, *et al*. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology* 2007;**148**:2663—8.
10. **Kulaksiz H,** Fein E, Redecker P, *et al*. Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide. *J Endocrinol* 2008;**197**:241—9.
11. **Bekri S,** Gual P, Anty R, *et al*. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006;**31**:788—96.
12. **Strnad P,** Schwarz P, Rasenack MC, *et al*. Hepcidin is an antibacterial, stress-inducible peptide of the biliary system. *PLoS One* 2011;**6**:e16454.
13. **Nemeth E,** Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009;**122**:78—86.
14. **Champagne ET.** Low gastric hydrochloride acid secretion and mineral bioavailability. *Adv Exp Med Biol* 1989;**249**:173—84.
15. **Bezwoda W,** Charlton R, Bothwell T, *et al*. The importance of gastric hydrochloride acid in the absorption of nonheme food iron. *J Lab Clin Med* 1978;**1**:108—16.
16. **Brittenham GM.** Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, *et al*, eds. *Haematology, Basic Principles and Practice*. 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995:492—523.
17. **Skikne BS,** Lynch SR, Cook JD. Role of gastric acid in food iron absorption. *Gastroenterology* 1981;**81**:1068—71.
18. **Sharma VR,** Brannon MA, Carloss EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J* 2004;**97**:887—9.
19. **Howden CW,** Hunt HR. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987;**28**:96—107.
20. **Pohl D,** Fox M, Goke B, *et al*. Do we need gastric acid? *Digestion* 2008;**77**:184—97.
21. **Kanno T,** Matsuki T, Oka M, *et al*. Gastric acid reduction leads to an alteration in lower intestinal microflora. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; **381**:666—70.
22. **Friis-Hansen L,** Rieneck K, Nilsson HO, *et al*. Gastric inflammation, metaplasia, and tumor development in gastrin-deficient mice. *Gastroenterology* 2006;**131**:246—58.
23. **Schubert ML.** Stomach and duodenum. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;**26**:596—7.
24. **Lesbordes-Brion JC,** Viatte L, Bennoun M, *et al*. Targeted disruption of the hepcidin 1 gene results in severe hemochromatosis. *Blood* 2006;**108**:1402—5.
25. **Schwarz P,** Strnad P, Singer N, *et al*. Identification, sequencing, and cellular localization of hepcidin in guinea pig (*Cavia porcellus*). *J Endocrinol* 2009;**202**:389—96.
26. **Schwarz P,** Strnad P, von Figura G, *et al*. A novel, monoclonal antibody immunoassay for the detection of human serum hepcidin. *J Gastroenterol* 2011;**46**:648—56.
27. **Zhong B,** Strnad P, Toivola DM, *et al*. Reg-II is an exocrine pancreas injury-response product that is up-regulated by keratin absence or mutation. *Mol Biol Cell* 2007;**18**:4969—78.
28. **Schepp W,** Dehne K, Herrmuth H, *et al*. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells. *Am J Physiol* 1998;**275**:G1094—105.
29. **Schmidtler J,** Schepp W, Janczewska I, *et al*. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): potent cAMP-dependent stimulus of rat parietal cell H^+ production. *Am J Physiol* 1991;**260**:G940—50.
30. **Stiefel U,** Rao A, Pultz MJ, *et al*. Suppression of gastric acid production by proton pump inhibitor treatment facilitates colonization of the large intestine by vancomycin-resistant Enterococcus spp. and Klebsiella pneumoniae in clindamycin-treated mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;**50**:3905—7.
31. **Furutani K,** Aihara T, Nakamura E, *et al*. Crucial role of histamine for regulation of gastric acid secretion ascertained by histidine decarboxylase-knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;**307**:331—8.
32. **Schultheis PJ,** Clarke LL, Meneton P, *et al*. Targeted disruption of the murine Na +/H+ exchanger isoform 2 gene causes reduced viability of gastric parietal cells and loss of net acid secretion. *J Clin Invest* 1998;**101**:1243—53.
33. **Zavros Y,** Rieder G, Ferguson A, *et al*. Genetic or chemical hypochlorhydria is associated with inflammation that modulates parietal and G-cell populations in mice. *Gastroenterology* 2002;**122**:119—33.
34. **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**:1037—44.
35. **Theurl I,** Theurl M, Seifert M, *et al*. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. *Blood* 2008;**111**:2392—9.
36. **Fein E,** Merle U, Ehehalt R, *et al*. Regulation of hepcidin in HepG2 and RINm5F cells. *Peptides* 2007;**28**:951—7.
37. **Goll R,** Gruber F, Olsen T, *et al*. *Helicobacter pylori* stimulates a mixed adaptive immune response with a strong T-regulatory component in human gastric mucosa. *Helicobacter* 2007;**12**:185—92.
38. **Lu H,** Wu JY, Kudo T, *et al*. Regulation of Interleukin-6 promoter activation in gastric epithelial cells infected with Helicobacter pylori. *Mol Biol Cell* 2005;**16**:4954—66.
39. **Sugimoto M,** Yamaoka Y, Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer. *World J Gastroenterol* 2010;**16**:1188—200.
40. **Cherian S,** Forbes DA, Cook AG, *et al*. An insight into the relationship between hepcidin, anemia, infections and inflammatory cytokines in pediatric refugees: a cross-sectional study. *PLOS One* 2008;**3**:e4030.
41. **Lee SY,** Song EY, Yun YM, *et al*. Serum prohepcidin levels in helicobacter pylori infected patients with iron deficiency anemia. *Korean J Intern Med* 2010;**25**:195—200.
42. **Arnold J,** Sangwaiya A, Manglam V, *et al*. Presence of hepcidin-25 in biological fluids: bile, ascetic and pleural fluids. *World J Gastroenterol* 2010;**16**:2129—33.
43. **Brasse-Lagnel C,** Karim Z, Letteron P, *et al*. Intestinal DMT1 cotransporter is downregulated by hepcidin via proteasome-internalization and degradation. *Gastroenterology* 2011;**140**:1261—71.e1.
44. **Friis-Hansen L,** Sundler F, Li Y, *et al*. Impaired gastric acid secretion in gastrin-deficient mice. *Am J Physiol* 1998;**274**:G561—8.
45. **Pannequin J,** Tantiongco JP, Kovac S, *et al*. Divergent roles for ferric ions in the biological activity of amidated and non-amidated gastrins. *J Endocrinol* 2004;**181**:315—25.
46. **Kovac S,** Smith K, Anderson GJ, *et al*. Interrelationships between circulating gastrin and iron status in mice and humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;**295**:G855—61.
47. **Smith KA,** Kovac S, Anderson GJ, *et al*. Circulating gastrin is increased in hemochromatosis. *FEBS Lett* 2006;**580**:6195—8.
48. **Rajanbabu V,** Pan CY, Lee SC, *et al*. Tilapia hepcidin 2-3 peptide modulates lipopolysaccharide-induced cytokines and inhibits tumor necrosis factor-alpha through cyclooxygenase-2 and phosphodiesterase 4D. *J Biol Chem* 2010;**285**:30577—86.
49. **Murray MJ,** Stein N. The effect of iron stores on gastric acid secretion by rats. *Br J Haematol* 1968;**15**:401—7.

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on January 16, 2015 - Published by group.bmj.com

GUT

Hepcidin is localised in gastric parietal cells, regulates acid secretion and is induced by *Helicobacter pylori* infection

Peggy Schwarz, Johanna A M Kübler, Pavel Strnad, Katrin Müller, Thomas F E Barth, Andreas Gerloff, Peter Feick, Carole Peyssonnaux, Sophie Vaulont, Guido Adler and Hasan Kulaksiz

Gut 2012 61: 193-201 originally published online July 13, 2011
doi: 10.1136/gut.2011.241208

Updated information and services can be found at:
http://gut.bmj.com/content/61/2/193

These include:

Supplementary Material Supplementary material can be found at:
http://gut.bmj.com/content/suppl/2011/10/20/gut.2011.241208.DC1.html

References This article cites 48 articles, 17 of which you can access for free at:
http://gut.bmj.com/content/61/2/193#BIBL

Email alerting service Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Topic Collections Articles on similar topics can be found in the following collections

Stomach and duodenum (1669)
Campylobacter, Salmonella, Shigella, Escherichia coli (236)
Helicobacter pylori (212)
Gastrointestinal hormones (843)

Notes

To request permissions go to:
http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions

To order reprints go to:
http://journals.bmj.com/cgi/reprintform

To subscribe to BMJ go to:
http://group.bmj.com/subscribe/

Medicalboard

Von: Silvia Marko <silvia.marko@bluewin.ch>
Gesendet: Montag, 22. Dezember 2014 17:58
An: info@medical-board.ch
Betreff: Oraler oder parenterale Behandlung des Eisenmangels
Anlagen: Eisenmangel SMF2-10.03.doc; Proferrin - SR 02.10.pdf; LB - SMF - Eisen.pdf; PC - Eisenmangel - wie therapieren.pdf; Unklare Anämie.doc; LB - SMF - Eisen.pdf; Proferrin - NZZ 21.3.10.pdf; Proferrin - SR.pdf; SMF - Eisen vorsichtig.pdf; SMF - Proferrin.pdf; SMF - Eisentherapie 2.12.pdf; LB - SMF - Eisen.pdf; SMF - Eisen vorsichtig.pdf

Sehr geehrte Frau Calmell,

gerne entspreche ich dem (ungewöhnlichen) Aufruf zur Stellungsnahme zu diesem Problem. Mit der ob enteralen oder oralen Eisentherapie habe ich relativ viel praktischer Erfahrung, die sich in den Beilagen spiegelt. Zu Ihrem Artikel in der "SÄZ" kurz folgende Bemerkungen:

1. **Leider ist die orale Therapie (mit Eisensalzen) zu oft nicht wirksam. Die Nebenwirkungen kann man noch bei Ausdauer beider Seiten (Arzt und Patient) und genug Zeit, d.h. weniger schweren Symptomen umgehen. Grösseres Problem ist die häufige schlechte Resorption, die verschiedene Gründe hat.**
2. **Ausser bei mehreren Gründen für den Eisenmangel, vor allem Kombination von relativ starker Blutung und schlechter Resorption, ist die leider noch nicht genug bekannte und aus formalen Gründen (Verfürbarkeit nur in der USA, Lieferung auch über Internet vorübergehend nicht möglich, keine Entschädigung durch KK) das gut ertragbare Proferrin der Ausweg, dem die Zukunft gehört.**

Ich bin gerne bereit persönlch meine Ansicht zu erklären.
Mit freundlichen Grüssen
Peter Marko
Bruggwaldstrasse 30e
9008 St. Gallen
o71 250 15 18

Dr. med. P. MARKO
Bruggwaldstrasse 39e
9009 St. Gallen
Telefon: 071 250 15 18
Telefax: 071 250 15 19
peter.j.marko@hin.ch
www.gesund-durch-essen.ch

St. Gallen, 07.04.15

Herrn
Prof. Dr. med. B. Truninger
Redaktor Periskop
Swiss Medical Forum
Postfach
4010 Basel

Sehr geehrter Herr Professor Truninger

Kann ich Sie bitten, folgenden Brief weiterzuleiten:

Sehr geehrter Periskopiker

In Ihrem Kommentar zum Artikel von Verdon F et al (SMF 2003;3(42):999, stellen Sie wichtige Fragen, von denen man üblicherweise lieber den Kopf in den Sand steckt. Mit meinem beschränkten wissen, versuche ich sie zu beantworten (verzeihen Sie bitte, dass ich bei meinem unkorrigierten Deutsch bleibe, es ist persönlicher):

Vor allem bei jungen Menschen ist die erste Manifestation des Eisenmangels (wie auch Mangel anderer Stoffe wie B12-Vitamines, Folsäure, usw.) nicht die Anämie. Bekannterweise braucht das Eisen jede Zelle und so können die Symptome von beliebigem Organ, System, Symptom ausgehen. Nicht selten ist es die Fibromyalgie (Kopfschmerzen, Husten, Urtikaria und andere Ausschläge sind weitere Beispiele).

Die Ferritin- (B12,usw.) Normgrenzen sind statistische Werte (Ausnahme Harnsäure – über 420 uM/L fällt sie aus), mit allen Nachteilen. Sie wurden auch von einer scheinbar gesunden Population erhoben, eben es reichte, dass man unter keiner Anämie litt, Müdigkeit war kaum ein Kriterium.

Die Zeitfrist der Therapie ist durch die restliche Resorbtionsfähigkeit für Eisen bedingt. Man muss sie durch den Anstieg der Ferritinwerte (immer wieder) kontrollieren. Ohne entsprechender Therapie (s.u.) wird sie mit der Zeit nur schlechter. Es sind Patientinnen, die oft den Arzt wechseln, weil die Therapie eben nicht dauerhaft wirksam war.

Die Resorbtionseisenmangelanämie ist in der Praxis viel häufiger als die Blutungsanämie. Wegen dem regelmässigen Blutverlust, vielleicht auch aus anderen, vor allem hormonellen Gründen, betrifft sie eher Frauen als Männer, aber nicht nur. Das Musterbeispiel der Ethiologie ist die Zöliakie. Nur, jede Nahrungsmittelunverträglichkeit, und wie das Beispiel des Reizdarmes zeigt, sind sie nicht selten, eher immer häufiger, kann zu beeinträchtigter Resorbtion vieler Stoffe führen, nicht nur des Eisens. In der Tat, wenn man die Anamnese gut und gezielt aufnimmt, klagen die PatientInnen unter Verdauungsproblemen.

Die Therapie ist schwierig – die Ernährunganpassung und –Änderung, oder die (lebenslange?) Substitution. Manche komplemntärmedizinische Methoden wirken unterstützend.

Ich hoffe, Ihnen die Fragen einigermassen beantworten zu können, auch wenn ich annehme, dass Sie zu gewissen Argumenten skeptisch bleiben. Man kann sie durch Literatur untermauern, was ich aus Zeitgründen unterlassen habe.

Mit besten kollegialen Grüssen

Bitte das Kind nicht mit dem Bade(-wasser) ausschütten!

Leserbrief zu: Streuli RA. Ferrum bonum et laudabile (lucrosumque).[1]

Dem erfrischend offenen, polemischen Editorial kann ich in mancher Hinsicht beipflichten, in gewissen Punkten muss ich ihm aber auch widersprechen.

Die «Adelung» der Praxen in Zentren ist megalomanisch und lächerlich, folgt aber dem Trend und dem Beispiel von Kliniken und Spitälern, denen auch keine Abteilungen mehr gut genug sind. Auch ich begreife nicht, warum die Patientinnen und ihre Ärztinnen* (!) für eine Therapie, welche jede allgemeinmedizinische und allgemeininternistische Praxis durchzuführen fähig sein sollte, zusätzlich zahlen müssen. Dieses Vorgehen ist verwerflich.

Was macht man in den «Eisenzentren» und anderswo mit den Infusionen von grösseren Eisenmengen? Sie erhöhen das Eisen im Körper kurz- und mittelfristig über die «gesunden» Grenzen hinaus. Manche warten dann, bis die Patientinnen wieder unter Mangel leiden. Wie ich erfahren habe, infundiert man nicht selten bereits dann, wenn die Ferritinwerte sich noch über 100 mcg/L befinden. Das Eisen ist aus guten Gründen «in unserem Körper ein knappes Gut», da seine Überladung schädlich ist. Ich habe deswegen Hemmungen, wenn es nötig ist, eine «schäbige» Venofer-Ampulle ab und zu, in nach Ferritinwerten bestimmten Abständen langsam, während 5–10 Minuten, zu injizieren.

Warum tue ich es doch? Oder vom Wasser zum Kind, von der Verpackung zum Inhalt.

Es stimmt, dass Eisenmangel nicht nur eine Anämie verursacht, und auch eine Eisenmangelanämie, wenn sie nicht durch eine starke Blutung verursacht wird, tritt nicht plötzlich auf. Sowohl ihre Symptome können sich lange vor ihrem Beginn manifestieren wie auch viele andere des Eisenmangels, welche Sie aufzählten, wozu ich auch noch Fibromyalgie hinzufügen möchte. Ich hatte auch vereinzelt Patientinnen mit Wadenkrämpfen, trockenem Husten, Asthma, Juckreiz mit oder ohne Ausschläge, bei denen nach der Substitution die Beschwerden langfristig verschwanden und bei wiederholtem Mangel wieder eintraten (Die Patientinnen folgen trotz Erklärungen leider nicht immer meinen Ratschlägen und kommen ohne Beschwerden nicht zu Kontrollen). Sicher nicht alle diese Beschwerden werden nur durch Eisenmangel verursacht, aber wenn er vorhanden ist, beteiligt er sich an der Entstehung der Symptome. Wenn man den Mangel nicht behebt, können auch andere therapeutische Bemühungen nicht gut greifen.

Die bisherigen Normgrenzen des Ferritins sind statistisch festgelegt: Man nahm eine genügende Anzahl «normaler», (scheinbar) gesunder Menschen und bestimmte bei ihnen das Ferritin. Alle Werte ausserhalb der zwei Standardabweichungen sind definitionsgemäss entweder zu tief oder zu hoch. Wir betonen jedoch immer wieder, dass wir nicht Laborwerte behandeln sollen. Es ist auch klar, dass die Grenzen, bei einer Substanz mit so vielseitigen Beziehungen und Wirkung wie Eisen, individuell sind. Ich möchte in diesem Zusammenhang auf die anschauliche Analogie zwischen Harnsäurewerten und Gicht hinweisen. Oberhalb einer natürlichen Grenze (physikalische Löslichkeit in Körperflüssigkeiten) *kann* zwar die Harnsäure ausfallen. Es gibt aber sowohl Patienten mit tieferen Werten, die an Gicht leiden, wie mit wesentlich höheren, die symptomfrei bleiben (reine Hyperurikämie). Dazu befällt die Gicht nicht immer dieselben Gelenke, was wir auch noch nicht ganz gut verstehen. Aus guten Gründen erfolgt zurzeit die Korrektur der unteren *statistischen* Normgrenzen nach oben entsprechend den Symptomen nicht nur bei Ferritin, sondern, z.B. auch bei den Vitaminen B_{12} und D. Bei Ferritin halte ich mich, gemäss Literatur und eigener Erfahrung mit vielen Patientinnen, an den optimalen Zielbereich von 50 bis 80 mcg/L.

Bei nachgewiesenem Mangel, wenn die Beschwerden nicht sehr stark sind, versuche ich zuerst oral zu substituieren. Wegen des «Eisenblocks der Darmschleimhaut» und da Eisen die Resorption anderer Metalle (Zink usw.) beeinträchtigt, verordne ich das Eisenpräparat sicher nicht dreimal pro Tag. Damit vermindere ich zumindest die Häufigkeit der intravenösen Applikation. Viele Patientinnen ertragen aber die oralen Präparate nicht, auch nicht die tiefen Dosierungen der Kindereisentropfen. Es ist kein wissenschaftliches, sondern ein *ärztliches* Vorgehen, wenn ich mit der intravenösen Therapie nicht warte, bis sie in Doppeltblindstudien bestätigt wird. Übrigens, es gibt genug Literatur, welche sie stützt. Auch in den Industrienationen entsteht Eisenmangel nämlich nicht «fast immer durch offenkundigen

oder okkulten Eisenverlust», sondern der häufigste Grund ist die schlechte Resorption des Eisens (Denken wir an die vielen «Skopien», die keine Blutungsquelle zeigen). Die Eisenresorption ist ein sehr empfindlicher, komplizierter Vorgang, der eben die Überladung verhindern sollte. Nicht nur das saure Milieu des Magens ist dazu notwendig (atrophische Gastritis durch Helicobacter, autoimmun, Protonenpumpenhemmer!), sondern auch eine intakte Darmschleimhaut. Ausser durch Zöliakie kann sie auch durch andere Nahrungsmittelunverträglichkeiten (Colon irritabile) geschädigt werden, selbst dann, wenn man noch keine Zottenatrophie findet.

Den Blutverlust sollte man, wie Sie es empfehlen, unbedingt ausschliessen, möglichst behandeln und auch später an ihn denken. Ich empfehle auch deswegen meinen Patientinnen regelmässige dauerhafte Einnahme der oralen Präparate und/oder Injektionen. Dann kontrolliere ich immer wieder (alle ein bis zwei Jahre) den Ferritinspiegel, um die Dosierung neuen Gegebenheiten anzupassen. Damit entdecke ich einen neuen Grund für den Eisenverlust, noch bevor seine klinischen Symptome eintreten.

Ja, Eisen (ist) gut und löblich («Ferrum bonum et laudabile»), intravenös verabreichen sollen wir es nur wenn nötig und so wenig wie möglich, (und zwar) in den *Arztpraxen*, ohne zusätzliche Kosten, langfristig und mit regelmässigen Kontrollen.

* Einfachheitshalber benütze ich nur das weibliche Geschlecht, da es sich noch dazu mehrheitlich um Patientinnen handelt.

Korrespondenz:
Dr. med. Peter Marko
Heinestrasse 26
CH-9008 St. Gallen
peter.j.marko@hin.ch

Peter Marko

[1] Swiss Med Forum. 2008;8(32):563.

Leserbriefe

Dank an einen Skeptiker («Die Botschaft hör ich wohl, allein fehlt mir der Glaube»)

Leserbrief zu: Riesen E, Schilling G. Ein Diskurs über Netzwerke. PrimaryCare. 2010;10(11):197.
Der skeptische Diskurs über Netzwerke spricht mir aus dem Herzen. Selbstverständlich ist «Vernetzung» ein natürlicher Bestandteil unseres hausärztlichen Alltags. Da stellt sich schon die Frage, warum dies denn nun alles noch obligatorisch gemacht und reguliert werden muss. Am Inhalt unserer täglichen Arbeit werden Netzwerke nichts ändern. Hingegen gibt die aktuelle Situation uns die Möglichkeit, allen, die keine Ahnung von der Arbeit des Hausarztes haben, unsere Rolle als «Manager» für die Gesundheit unserer Patienten klarer offen zu legen, was eine Voraussetzung dafür sein wird, sie in einen Hausarzttarif einzubinden und klar zu machen, dass auch dies ein Teil der Arbeit ist, der bezahlt werden muss.
Ich bin davon überzeugt, dass in den ländlichen Regionen, in denen Patienten so oder so primär den Hausarzt aufsuchen, Modelle der Integrierten Versorgung kaum einen Spareffekt bringen werden. Dort gilt aber: Netzwerke unterstützen den Hausarztnachwuchs in ihrer Vernetzung nach der Praxiseröffnung. Sie schaffen ein «Wir-Gefühl» gemeinsam mit anderen in der Region tätigen Kolleginnen und Kollegen sowie reichlich Gelegenheit für informellen Austausch jeder Art und wirken so gegen den viel gefürchteten «Praxisschock».
Eine Möglichkeit zu sparen, dem kann wohl kaum jemand widersprechen, bietet sich in erster Linie bei denjenigen Patienten, die es ohne wirklichen Grund vorziehen, direkt einen Spezialisten aufzusuchen und nicht bei denjenigen, die regelmässig ihren Spezialisten brauchen. Diese Patienten werden ja selbstverständlich auch weiterhin von ihrem Netzwerkarzt zu ihrem bewährten Spezialisten überwiesen werden! Aber diejenigen Patienten, die wegen Cerumen direkt zum HNO-Arzt gehen, mit einen verdrehten Knöchel zum Orthopäden oder wegen einer Konjunktivitis zum Augenarzt usw., sollen das ruhig weiterhin machen dürfen, aber nicht zum selben Preis wie die grosse Mehrheit der Patienten. Sie sollen dafür ruhig draufzahlen müssen. Das hat nichts mit Zweiklassenmedizin zu tun, denn niemand wird schlechter versorgt werden, wenn er zuerst einen Hausarzt aufsuchen muss!
Edy Riesens Sorgen vor der Bürokratisierung unserer Arbeit und die Angst, dass unsere Arbeit durch übermässige Reglementierung behindert, verzögert und so verschlechtert wird, teile ich.
Und umso wichtiger ist es deshalb, dass sich Skeptiker aktiv einbringen und immer wieder bereit sind, den Finger auf den wunden Punkt zu legen. Dank dieses ständigen Hinterfragens hält sich der administrative Aufwand für uns innerhalb des Netzes, dem wir beide angehören, bisher in gut tolerierbaren Grenzen und wir fühlen uns in unserer Arbeit nicht behindert.
Lieber Edy, ich schätze den Enthusiasmus und die Energie, mit der du dich nach 25 Jahren Praxistätigkeit in einem Netzwerk mit Budgetmitverantwortung engagierst. Du tust dies nicht aus Überzeugung, dass du dadurch ein besserer Hausarzt bist als die Anderen. Du hattest es auch nicht nötig, dich besser zu vernetzen. Du bist gemeinsam mit deinem ganzen Qualitätszirkel in dieses Netzwerk eingetreten bzw. hast es mitgegründet. Ich begreife, dass du die Entwicklung der Hausarztmedizin nicht behindern willst, sondern deren Zukunft mitgestaltest, was gerade wegen deiner Skepsis besonders wertvoll ist. Deine Praxis geht so mit der Zeit und ist bereit für den irgendwann fälligen Nachfolger. Ich wünschte, mehr Kollegen dieser «aussterbenden Gattung Hausarzt» wären so innovativ und mutig wie du!

Eva Kaiser, 4102 Binningen

Eisenmangel – wie therapieren?

Leserbrief zu: Rovó A. Eisen – zu viel oder zu wenig? PrimaryCare. 2010;10:244-5.
Zur kurzen, aber sehr informativen Übersicht folgende Bemerkungen oder Fragen:

1. Ob mit oraler oder parenteraler Therapie, ist es mit dem «Auffüllen der Eisenreserven» in der Praxis nicht getan. Entweder man sucht, findet und behebt den Grund für den Eisenmangel oder man muss lebenslang substituieren.
2. Dies tut man, wie die Autorin verdienstvoll betont, da man darüber selten spricht und schreibt, fraktioniert, d.h. mit kleinen Mengen in gewissen, durch die Ferritinwerte bestimmten Abständen.
3. Wieso sollte man dann bei Eisenmangel mit Anämie eine grosse Menge, berechnet oder nicht, einmal verabreichen? Erhofft man sich dadurch einen «Druck» auf die Erythropoese? Spielt hier, bei noch schwächeren Organismus, die mit recht erwähnte Eisentoxizität der grossen Dosen keine Rolle? Schneiden wir diesen schädlichen Zopf der Eisentherapie ganz ab und substituieren ausschliesslich «süferli» mit kleinen Mengen, in Abständen, in welchen der Körper das Eisen verarbeiten kann!
4. Ich danke für die Bekanntschaft mit dem CHr (Content of Hb). Man sieht, dass, auch in Zeiten von Internet, eine kurze Notiz in einem Fachzeitschriftartikel nützlich ist. Vielleicht wäre es angebracht, wenn uns die Autorin in einem speziellen Artikel bald doch etwas mehr darüber mitteilen würde.

Dr. med. Peter Marko, 9009 St. Gallen

Replik

Zu Punkt 1: Es ist absolut korrekt, dass bei jedem Eisenmangel eine ursachliche Erklärung gefunden werden muss. Ob dieser dann auch behandelt werden kann, hängt von der Ursache des Eisenmangels ab. Bei Frauen unter 40 Jahren mit normalen Menstruationen, ohne gastrointestinalen Probleme und ohne Einnahme von Medikamenten die zu Blutungen führen können (Orale Antikoagulation, Aspirin usw.), kann davon ausgegangen werden dass eine physiologischer Verlust zugrunde liegt. In allen anderen Situationen fängt man am besten bei der Suche nach einer gastointestinalen Ursache an. Auch nach vollständiger Abklärung wird in etwa 10% der Patienten keine Ursache für den Eisenmangel gefunden. Nicht zu unterschätzen ist der Eisenmangel bei inadäquater Ernährung. Dies trifft häufig zu bei älteren Patienten welche sich selbst die Mahlzeiten zubereiten, oder bei strikten Vegetariern und Veganen, besonders wenn sie die Mahlzeiten mit Tee begleiten.
Zu Punkt 3: Der Grund, weshalb man «grosse» Mengen Eisen aufs Mal verabreichen kann, ist weil das verabreichte Eisen an Glyconat gebunden ist und nicht sofort freigesetzt wird. Zudem kann nachher das freigesetzte Eisen vorübergehend in rasch verfügbarer Form gespeichert werden. Die Erythropoiese wird nicht wegen zu viel Eisen mehr angekurbelt. Ansonsten hätten ja Personen mit einer Hämochromatose eine Polyglobulie. In zwei speziellen Situationen ist es allerdings nicht sinnvoll grosse Mengen Eisen aufs Mal zu geben, und es besser ist «süferli» vorzugehen: Zuerst wenn ein Eisenmangel und gleichzeitig ein entzündlicher Prozess vorliegt, zum Beispiel bei einer entzündlichen Darmerkrankung mit chronischen Blutungen. Der entzündlicher Prozess führt zur gesteigerten Synthese von Hepcidin, welches dazu führt, dass weniger Eisen vom Darm absorbiert wird, und dass das gespeicherte Eisen in den Makrophagen nicht verwendet werden kann (es bleibt in den Makrophagen gefangen). Die zweite Situation wo es sinnvoll ist Eisen in wiederholten kleinen Dosen zu verabreiche ist bei der Therapie mit Erythropoietin (zum Beispiel bei Niereninsuffizienz).
Zu Punkt 4: Hierzu findet sich bereits viel Literatur.

Dr. med. Alicia Rovó, 4031 Basel

Maos Megalomanie aufrechtzuerhalten. In wenigen Jahren wird in China eine neue Führungsgeneration an die Schalthebel der Macht gelangen, welche die Greuel von Maos Herrschaft nicht so bewusst und dramatisch hat erleben müssen wie die Elterngeneration. Unablässig rückt der Zeitpunkt näher, da die mutigen Zeugen der maoistischen Inhumanität nicht mehr unter den Lebenden weilen werden. Die Gefahr besteht, dass dann der Grosse Vorsitzende vor der Weltgeschichte eine endgültige Absolution erhalten wird.

Unser Pekinger Bekannter hat keine Zweifel, dass mit dem Wegfallen der Zeitzeugen eine vorbehaltlose Aufarbeitung von Maos Verbrechen schwieriger und unwahrscheinlicher werden wird. «Die nächsten Jahre sollten dazu genutzt werden, den Mythos Mao endgültig zu zerstören.» Dazu werde es jedoch aus einem wichtigen Grunde kaum kommen. Anders als Stalin war Mao auch der Gründer des neuen Staats, der Volksrepublik China. Als Chruschtschew mit Stalin abrechnete, hatte die damalige Sowjetunion noch immer Lenin als Referenzgrösse und Legitimitätsquelle. Ähnliches wäre im Fall einer Räumung von Maos Mausoleum auf dem Tiananmen-Platz nicht mehr der Fall. China müsste auf den vorrevolutionären Vater der Republik, Dr. Sun Yat-sen, den Gründer der Kuomintang, zurückgreifen und damit auch den Absolutheitsanspruch der KPC aufgeben. Doch es gibt noch einen weiteren Grund. «Alle Kritik an den Exzessen der Kulturrevolution wird auf Mao und die Viererbande konzentriert», meint unser Bekannter. Unter den Millionen von nur allzu willigen Mitläufern fehle bis heute die Bereitschaft zur Sühne.

Alternative zu neuem Galenica-Produkt

Dass Menschen unter Eisenmangel leiden, kommt häufig vor. Die Eisensalz-Präparate, die zu seiner Behebung üblicherweise verwendet werden, haben oft Nebenwirkungen und sind wegen der erschwerten Aufnahme aus dem Darm nicht immer wirksam. Für das Vorhaben der Firma Galenica, die intravenösen Präparate Venofer und Ferinject zu seiner Bekämpfung zu verbreiten (NZZ 17. 3. 10), gibt es Folgendes zu überlegen: Bereits seit zehn Jahren verwendet man in den USA und Kanada einen abgebauten roten Blutfarbstoff (Hämoglobin), der auf eine andere Weise, besser, leichter aus dem Darm resorbiert wird.

Somit sind diese Tabletten (fast) gleich wirksam wie das intravenös verabreichte Eisen, ohne dessen verschiedene Nachteile zu haben. Die Verantwortlichen des Unternehmens Galenica sollte diese Tatsache bei ihrer Beurteilung des Erfolgs von Ferinject berücksichtigen.

Dr. med. Peter Marko, St. Gallen

AN UNSERE LESERINNEN UND LESER

Wir danken allen Einsenderinnen und Einsendern von Leserbriefen und bitten um Verständnis dafür, dass wir über nicht veröffentlichte Beiträge keine Korrespondenz führen können. Kurz gefasste Zuschriften werden bei der Auswahl bevorzugt; die Redaktion behält sich vor, Manuskripte zu kürzen. Jede Zuschrift an die Redaktion Leserbriefe muss mit der vollständigen Postadresse des Absenders versehen sein.

Redaktion Leserbriefe
NZZ-Postfach
8021 Zürich, Fax 044 252 13 29
E-Mail: leserbriefe@nzz.ch

Fehr J., Favrat B., Schleifenbaum B., Krayenbühl P.A., Kapanci C., von Orelli F.
Diagnose und Behandlung von Eisenmangel ohne Anämie. Praxis 2009;98:1445–1451.

Zu der ausführlichen, praxisnahen Übersicht möchte ich noch folgendes ergänzen:
Eisen aus Hämo- und Myoglobin wird auf eine andere Weise als Eisensalze, dazu viel effektiver resorbiert. Es gibt ein orales Eisenpräparat, das die Autoren nicht erwähnen – Proferrin® (Heme Iron Polypeptide = HIP), ein Rinderhämoglobin, dessen Globinkette verkürzt ist. Dadurch steigt sein Eisenanteil und wird noch besser resorbiert als Hämoglobin. Das japanische Präparat ist auch in den USA und Kanada zugelassen und ersetzt bei Dialyse-Patienten weitgehend die Eiseninfusionen [1,2]. Seine Anwendung ist gut dokumentiert [3,4]. Man kann es über Internet beziehen (www.drugsdepot.com). Der Selbstkostenpreis von 90 Kapseln, Frachtkosten inbegriffen, beläuft sich, je nach Umfang der Bestellung, auf ca. 70.– bis 80.– sFr. Die Patienten, welche Eisensalze schlecht resorbieren, zahlen diesen Preis gerne, weil sie damit die lästigen Infusionen vermeiden.

Ich besorge Proferrin® für meine Patienten nicht nur wegen der Bequemlichkeit der oralen Applikation, sondern vermeide damit die potenziell schädliche Belastung des Immunsystems durch die Eisenstösse und mindestens mittelfristig eine zu hohe Eisenmenge. Vor allem in der Schwangerschaft und bei Autoimmunkrankheiten scheint mir dies wichtig zu sein.
So lange keine Firma das Proferrin in die Schweiz einführt, müssen wir uns auf diesem Wege versorgen, ähnlich wie mit Methylcobalamin, einer unschädlichen, vorteilhaften Form des Vitamins B12 [5].

Dr. med. Peter J. Marko
Heinestrasse 26
9008 St. Gallen

peter.j.marko@hin.ch

Bibliographie

1. Hudson JQ, Schonder KS: Advances in anemia management in chronic kidney disease. J Pharmacy 2002:437-55.
2. Johnson DW: Intravenous versus oral iron supplementation in peritoneal dialysis patinets. Perit Dial Int 2007; 27(S2):S255–S260.
3. Seligman PA, Moore GM, Schleicher RB: Clinical studies of HIP: an oral heme-iron product. Nutrit Res 2000; 20:1279-86.
4. Nam T-S, Shim JY, Kim B-J, Rah SY, Park K-H, Kim S-Y, Mun1 E-G, Jeong Y-J, Han M-K, Cha Y-S, Chae S-W, Im M-J, Kim U-H: Clinical study on the iron absorption from heme-iron polypeptide and nonheme-iron. Nutrit Sci 2006;9:295-300.
5. Marko P: Warum verwendet man noch Cyanocobalamin? Schweiz Med Forum 2008; 8:806-7.

Replik auf den Leserbrief von P.J. Marko

Sehr geehrter Herr Kollege Marko
Wir danken Ihnen für den interessanten Hinweis auf dieses uns bis dahin nicht bekannte orale Eisenpräparat Proferrin® (Heme Iron Polypeptide, HIP), das offenbar aus einem partiellen Abbau von Rinderhämoglobin gewonnen wird und dem dabei der Vorteil einer erhöhten relativen Eisenresporption zukommen soll, welcher – im Gegensatz zu den pharmakologischen Eisensalzen – der Resorbierbarkeit von Hämoglobineisen aus fleischlicher Nahrung zugeschrieben wird. Obschon mit diesem Präparat ein durchaus interessantes Darreichungsprinzip verfolgt wird, müssen wir aber feststellen, dass trotz erster Daten bereits aus den Jahren 2000–2003 bis heute kaum verbindliche Vergleichsstudien mit gängigen oralen Eisenpräparaten an suffizienten Patientenzahlen gemacht worden sind. Das Präparat mit seinen 11 mg elementarem Eisen pro Tablette wird als Nahrungsergänzungsmittel angesehen und ist offenbar nur in den USA und Kanada offiziell zugelassen. Der Plan einer prospektiven Vergleichsstudie von Proferrin® mit einer konventionellen oralen Eisensubstitution bei peritonealdialysierten Patienten ist 2009 publiziert worden. Wir warten gespannt auf deren Resultate.

Prof. Dr. med. Jürg Fehr, Pfaffhausen

Liebe Leserinnen, liebe Leser

Wir freuen uns über jede Zuschrift von Ihnen. Ihr Feedback ist wichtig für uns, nur im gemeinsamen Dialog können wir erkennen, wo wir uns noch verbessern, Ihren Bedürfnissen besser entsprechen können. Zögern Sie deshalb nicht, uns Ihre Kritik und Anregungen mitzuteilen.

Auch für Fragen zu einem unklaren Begriff oder einem speziellen Thema haben wir immer ein offenes Ohr. Wir versuchen Ihre Fragen zu beantworten oder leiten sie an einen Spezialisten weiter und veröffentlichen Zuschriften von allgemeinem Interesse gerne an dieser Stelle.

Kontaktieren Sie uns über redaktion@praxis.ch oder schicken Sie uns Ihren Leserbrief an Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Redaktion PRAXIS, Länggass-Strasse 76, Postfach, 3000 Bern 9.
Wir freuen uns auf einen angeregten Dialog mit Ihnen!

Prof. Dr. med. Edouard Battegay
Geschäftsführender Herausgeber

Dr. med. Sabina Ludin
Koordinierende Redaktorin

© 2010 by Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

DOI 10.1024/1661-8157/a000085

Leserbrief

Eisensubstitution – Plädoyer für ein vorsichtiges Vorgehen

Leserbrief zu: Wuillemin WA, Krähenbühl S: Hohe Ferritinwerte nach Eiseninfusion – gefährlich? [1]

Die Autoren verneinen die in der Artikelüberschrift gestellte Frage. Dazu und zum Kommentar dieser Fallbeschreibung drängen sich zwei Fragen auf:
1. Sind die ungewöhnlichen, unnatürlichen, «heroischen» pharmakologischen Dosen der kurzfristig gut verträglichen neuen Eisenpräparate für die Eisenspeicher (Makrophagen in der Leber, in der Milz und im Knochenmark) und andere Körperzellen wirklich ohne einen negativen Einfluss? Die Hämochromatose mit ihrer massiven chronischen Eisenüberlastung und die von den Autoren erwähnte Lipidoxidation sind nicht die einzigen bekannten Begleiterscheinungen des erhöhten Ferritins [2].
2. Warum soll man eigentlich den Körper mit diesen hohen Einzeldosen belasten? Was hindert uns, kleinere Dosen (50–100 mg) in Abständen (1–8 Wochen), während denen das Eisen verarbeitet wird, intravenös zu verabreichen?
Die Blutung des Patienten, welche die Autoren des Artikels als Beispiel nahmen, war kurzfristig und behebbar. In einem solchen Fall kann man die Schäden vermutlich vernachlässigen. Die Mehrzahl der Eisenpräparatinfusionen erfolgt jedoch bei Patienten, bei denen Eisenpräparate per os nicht genügend resorbiert werden und/oder die Einnahme mit Nebenwirkungen belastet ist, langfristig, eigentlich lebenslänglich. Dann ist das vorsichtige Vorgehen mit kleinen Dosen in optimalen Abständen sicher angebracht [2].

Peter Marko

Korrespondenz:
Dr. med. Peter Marko
Bruggwaldstrasse 39e
CH-9009 St. Gallen
p.marko@bluewin.ch

Literatur

1 Schweiz Med Forum. 2010:10(48):844–6.
2 Weinberg ED: Iron loading in humans: A risk factor for enhanced morbidity and mortality. J Nutr Environ Med. 2007;16:43–51.

Replik

Die Fragen von Herrn P. Marko beantworten wir gerne.
1. Die in unserem Patientenbeispiel verabreichten Ferinject®-Dosen entsprechen den Angaben im Kompendium und demzufolge den Dosen, welche von der Swissmedic zugelassen sind. Die Zulassung basiert auf klinischen Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates belegen. In Bezug auf die akute Toxizität von Eisen ist es wichtig, in welcher Form dieses verabreicht wird. Der von der Herstellerfirma entwickelte Eisenkomplex ist stabil genug, um bei den im Kompendium beschriebenen Dosen eine Organtoxizität wegen zu viel freien Eisens zu vermeiden. Deshalb sind die in unserem Beispiel verabreichten Dosen nicht «ungewöhnlich», «unnatürlich» oder «heroisch». Die Verabreichung auch höherer Eisendosen ist wie beschrieben durch Fortschritte in der Medizinalchemie möglich geworden. Die im Kompendium angegebenen Maximaldosen sind allerdings zu beachten. Das Präparat muss genau so verabreicht werden, wie es in den Zulassungsstudien und im Kompendium beschrieben ist.
2. Wir sind der Meinung, dass es sinnvoll ist, davon Gebrauch zu machen, dass Ferinject® in einer höheren Dosis als andere Eisenpräparate appliziert werden kann. Dies erspart den Patientinnen und Patienten Arztbesuche und Infusionen. Wenn wir, um ein Beispiel aus unserer Sprechstunde zu nehmen, einer jungen Frau mit einem errechneten Eisendefizit von 1000 mg diese Menge in zwei Dosen verabreichen können, führt dies gegenüber fünf Injektionen à 200 mg zu einer Reduktion von drei Sprechstundenkonsultationen. Die Patientin ist über die eingesparte Zeit froh, und in Anbetracht der überlasteten Sprechstunden trifft dies auch auf uns zu. Zudem werden uns Krankenkasse und allenfalls Prämienzahler dankbar sein, wenn wir etwas für die Reduktion der Konsultationskosten unternehmen.
Wir gehen mit dem Leserbriefschreiber absolut einig, dass es klinische Situationen gibt, wo es sinnvoll ist, ein Defizit zwischen Eisenaufnahme und Eisenbedarf mit 2–3 geringeren Eisendosen pro Jahr zu korrigieren. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn nur geringe Eisenverluste (meist bei nicht identifizierbaren Blutungen) über Jahre bestehen. Für die intravenöse Eisensubstitution gilt das Gleiche wie für andere Pharmakotherapien: Falls sie überhaupt notwendig ist, soll sie auf den Einzelfall zugeschnitten werden.

Walter A. Wuillemin,
Stephan Krähenbühl

Leserbriefe

Wie gut ist Venofer? bzw. Pharma-(Des-) Information im redaktionellen Teil

Im Kongressbericht von Renate Weber «Eisenmangel bei chronischen Erkrankungen» [1] heisst es zum Thema «Eisenmangel ohne Anämie (IDWA)» Folgendes: «Bereits bei schlecht gefüllten Eisenspeichern (mit Ferritinwerten zwischen 20 und 50 µg/l) können sich Symptome wie Fatigue, beeinträchtigte kognitive Funktionen, verminderte aerobe Leistungsfähigkeit, Schlafstörungen oder ein Restless-Legs-Syndrom (RLS) bemerkbar machen. In der randomisierten, plazebokontrollierten FERRIM-Doppelblindstudie hatte sich die Fatigue bei prämenopausalen Frauen mit IDWA unter der Therapie mit Eisensucrose deutlich verringert.»

Hier wird beim Leser der Eindruck erweckt, die FERRIM-Studie habe gezeigt, dass bei Ferritinwerten zwischen 20 und 50 µg/l unter Therapie mit Eisensucrose (Venofer von Vifor) die Fatigue deutlich verringert wird. Liest man aber das Abstract der FERRIM-Studie [2], so sieht man, dass dort explizit festgehalten wird: «*The efficacy of intravenous iron was bound to a serum ferritin concentration ≤15 ng/mL*», und ausserdem: «In patients with baseline serum ferritin ≤15 ng/mL, fatigue decreased by 1.8 in the iron group compared with 0.4 in the placebo group (P = .005).»

Die Differenz auf einer Skala von 1 bis 10 betrug also 1,4 Punkte. Ob ein solcher Effekt, welcher wie erwähnt nur bei einem Ferritin ≤15 ng/mL nachweisbar war, als «deutlich» bezeichnet werden darf, kann man durchaus auch in Frage stellen. Der Hauptautor, Prof. Krayenbühl, sagte übrigens in einem Interview [3] zur FERRIM-Studie: «Wir konnten ganz klar zeigen, dass bei einem Ferritin über 15 ng/ml keine Wirksamkeit der Eisensupplementation auf die Fatigue nachweisbar war.»

Da druckt also das Schweizerische Medizin-Forum einen Artikel ab, in welchem gezielt ein falscher Eindruck erweckt wird. Zwar wird sichtbar gemacht, dass diese – von allen relevanten Fachgesellschaften akkreditierte – Veranstaltung u.a. von Vifor Pharma gesponsert wurde.

Nun ja, fast jede Fortbildungsveranstaltung wird glücklicherweise auch von Pharmafirmen gesponsert, dies würde also nicht gegen die Lektüre des Artikels sprechen. Wenn man ganz genau hinschaut, sieht man kleingedruckt unten auf der ersten Seite die Anmerkung: «Beiträge der Rubrik ‹Kongressberichte› werden nicht redaktionell reviewt. Die inhaltliche Verantwortung liegt bei den Vortragenden.»

Ich finde es sehr problematisch, wenn das SMF Artikel mit dem normalen Layout publiziert, welche dann erst beim ganz genauen Hinschauen und bei Lektüre auch des Kleingedruckten sich als Werbe-(Des-)Information der Pharma-Industrie herausstellen. Damit gefährdet diese Zeitschrift ihren guten Ruf.

Dr. Bernhard Rindlisbacher,
Facharzt für Allgemeinmedizin, 3612 Steffisburg

Literatur

1 Weber R. Eisenmangel bei chronischen Erkrankungen. Schweiz Med Forum. 2011;11(43):770–1.
2 Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Blood. 2011 Sep 22;118(12):3222–7. Epub 2011 Jun 24.
3 Bonifer R. Intravenöses Eisen gegen chronische Müdigkeit. Ars Medici. 2011;101(17):699–700.

Replik

Mein Kongressbericht basiert auf den Vorträgen anlässlich des 4. Iron Academy Symposiums in Zürich, das am 17. März 2011 stattfand. Ich distanziere mich vom Vorwurf, es werde gezielt ein falscher Eindruck erweckt. Ich habe lediglich wiedergegeben, was damals «Stand der Dinge» war: Die FERRIM-Studie wurde – wie bei dem von Ihnen zitierten Abstract vermerkt – am 21.4.2011 eingereicht, am 24.6. online publiziert, gefolgt von der Printversion im September 2011.

Ich habe die Vorträge der acht Referenten (Stand März 2011) kurz zusammengefasst, und der im SMF abgedruckte Text wurde von allen Referenten geprüft und schriftlich genehmigt.

Renate Weber

Eisenmangel und seine Substitution – ergänzende Betrachtungen

Leserbrief zu: Schaub B: Eisenbehandlungen – braucht es einen Kompromiss? [1]

Eisenmangel ist weit verbreitet und einer der häufigsten Gründe für Anämie und erworbene Mitochondriopathien mit ihren Folgen wie Müdigkeit und Leistungsverminderung des ganzen Körpers und seiner verschiedenen Organe. Es ist verdienstvoll, dass die Redaktion des *Swiss Medical Forum* der Diskussion über dessen Problematik Platz bietet, weil sie verschiedene Fachgebiete betrifft und die vielen Unklarheiten durch Forschungen fortlaufend geklärt werden. Und diesen neuen Kenntnissen sollen wir unser Handeln anpassen und ändern.

Der letzte Beitrag in dieser Diskussion [1] bedarf folgender Ergänzungen:

1. Die intravenöse Eisentherapie des Eisenmangels wurde bereits vor seiner Indikation für Dialysepatienten und der Gründung der Eisenzentren, also längst

vor 2005, praktiziert, wie die Absatzdaten der intravenösen Form des Ferrums von Hausmann beweisen können. Mit der Bestimmung des Serumeisens konnte man aus verschiedenen Gründen einen Eisenmangel nur sehr unzuverlässig diagnostizieren. Erst die Bestimmung des Ferritins brachte den Durchbruch auf der diagnostischen Seite. Das intravenöse Ferrum Hausmann® war mit relativ häufigen und schweren Nebenwirkungen behaftet, und wer, ob als Patient oder Arzt, einen Kollaps oder einen Asthmaanfall während seiner auch vorsichtigen Infusion erlebte, hatte keine Lust, es nochmals zu versuchen. Erst das wesentlich besser erträgliche Venofer® und in den letzten Jahren das angeblich noch bessere Ferinject® ermöglichten eine breitere therapeutische Anwendung *nicht nur in der Schweiz* [2].

2. Die Diskussion über den richtigen Namen des Eisenmangels ohne Anämie scheint mir aus folgenden Gründen nicht wichtig, ja überflüssig:
   - Wir führen (vorläufig?) keine Reihenuntersuchungen durch und suchen nach Eisenmangel nur bei Patienten, die unter gewissen Beschwerden (die mit Recht immer breiter gefasst werden) leiden. Ausnahmen sind die Untersuchungen bei Blutspendern.
   - Bei vielen Patienten mit Eisenmangel, sowie mit Mängeln an anderen Mineralstoffen und Vitaminen, treten die Beschwerden nicht plötzlich, sondern allmählich auf, so dass diese Patienten u.U. nicht merken, dass ihr Zustand nicht in Ordnung ist.
   - Nur eine Langzeitverlaufsbeobachtung (z.B. der Blutspender) könnte zeigen, wie viele von den sog. Beschwerdefreien wann Symptome des Eisenmangels aufweisen werden.
3. Die intravenöse Eisentherapie ist nur unter folgenden Umständen indiziert:
   - Schlechter Zustand des Patienten, z.B. nach einer massiven Blutung und einem Eisenmangel;
   - Chronische, unbeherrschbare Blutungen, bei welchen die orale Therapie nicht genügt;
   - Unverträglichkeit der oralen Eisenpräparate;
   - Ihre ungenügende Resorption;
   - Chronische Darmentzündungen.

   Die letzten vier Gründe bestehen meistens lebenslang. Einzig bei den Frauen nach der Menopause kann die beschränkte Resorption wieder genügen, da der Bedarf geringer wird.
4. Dem Autor ist zuzustimmen, dass die intravenöse Eisentherapie sehr vorsichtig erfolgen soll. Auch für die eisenspeichernden Makrozyten ist der Überfluss an Eisen schädlich [3]. Deswegen sollte man keine grossen Dosen applizieren und die Abstände so wählen, dass Ferritin nie zu hoch wird. Bei der Berechnung der Gesamtmenge des fehlenden Eisens entsteht dazu noch der falsche Eindruck, dass die Aufgabe erledigt ist, wenn man die Speicher auffüllt. Diese schädliche Praxis beobachtet man nicht selten. Der Bedarf bleibt aber meistens bestehen (siehe Punkt 3), und das Gleichgewicht zwischen ihm und der Zufuhr sollte dauernd garantiert werden. Dadurch ist die Anpassung des optimalen Abstands zwischen den Eisenapplikationen eine weitere wichtige Massnahme. Sie erfolgt durch Ferritinkontrollen (bei chronischen Entzündungen: andere dazu geeignete Parameter). So geraten die Patienten weder in schädliche Mangel- noch Überflusszustände. Es geht weniger um wie viel als um wie. Diese Einstellung gilt sowohl für intravenöse wie für orale Eisentherapien.
5. Die nicht seltenen Nebenwirkungen der oralen Eisentherapie wie Magenschmerzen, Übelkeit, Verstopfung werden durch die (oxidative) Schädigung der Schleimhautzellen des Magen-Darm-Traktes verursacht. Vermutlich wird auch die Darmflora verändert [4]. Deswegen verordnen manche Ärzte auch bei Erwachsenen nur Kindertropfen, und diese in mehrtägigen Abständen. So erreicht man paradoxerweise oft nicht nur eine bessere Verträglichkeit, sondern auch eine bessere Resorption.
6. Alle Nachteile sowohl der intravenösen Eisentherapie mit organischen Verbindungen wie auch der oralen mit Salzen werden mit dem *Heme Iron Polypeptide* (HIP), einem Spaltprodukt des Hämoglobins, vermieden. Es wird auf einem anderen Wege als die Salze viel besser resorbiert, schädigt die Schleimhaut sehr wahrscheinlich nicht (seine Wirkung bei einem Modell der chronischen Darmentzündung wird untersucht [4]) und erreicht schnell ausreichend hohe Werte in Eisenspeichern. Es gibt aber leider administrativ-politische Hindernisse für die Verwendung bei uns:
   - Seine Verfügbarkeit schwankt. Zurzeit kann man HIP (Proferrin® ES) leider nur aus den USA über private Kanäle beziehen.
   - Es ist nicht als Arzneimittel, sondern als Nahrungsergänzungsmittel registriert. Diese Situation, die vermutlich zunehmend mehrere therapeutische Stoffe betrifft, ist eine Herausforderung für Ärzteschaft, Vertriebsfirmen und Behörden (Swissmedic). Unter ihrer diesbezüglichen Untätigkeit würden die Patienten um ein wirksames, nebenwirkungsarmes Medikament gebracht und dadurch unnötig leiden.

Peter Marko

Korrespondenz:
Dr. med. Peter Marko
Bruggwaldstrasse 39e
CH-9009 St. Gallen
p.marko[at]bluewin.ch

Literatur

1 Schweiz Med Forum. 2011;11(30–31):528–9.
2 Goddard FA, James MW, McIntyre AS, Scott BB, on behalf of British Society of Gastroenterology: Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011;60:1309–16.
3 Sindrilaru A, Peters T, Wieschalka S, et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice. J Clin Invest. 2011;121(3):985–97.
4 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;60:325–33.

Mit diesem Beitrag beenden wir die Diskussion um Eiseninfusionen im SMF. Die Redaktion wird bei neuen Entwicklungen auf diesem Gebiet entscheiden, ob weitere und neue Beiträge angefordert werden sollen.

Die Redaktion

Leserbriefe

Eine effiziente perorale Eisentherapie

Leserbrief zu: Weber G. Eisen und Herzfunktion: Dr. Jekyll oder Mr. Hyde? [1]

Wie der Autor schreibt, gelingt es nicht immer, den häufigen Eisenmangel mit peroralen Eisenpräparaten zu beheben. In der Schweiz wie in ganz Europa benützt man dafür bisher jedoch nur verschiedene Eisensalze. In den USA und Kanada setzt man bereits seit mehreren Jahren mit Erfolg das HIP (*Hem Iron Protein* = Proferrin) ein [2]. Es ist ein Hämoglobin mit verkürzter Globinkette, das auf andere Weise und viel effektiver als Eisensalze im Darm resorbiert wird.
Ich kann es inzwischen an mehr als einem Dutzend Patienten bestätigen. Als Erhaltungstherapie brauchen sie manchmal nur 2–3 Tabletten pro Woche, was den Preis von 70 bis 80 Franken pro 90 Tabletten im Vergleich zum Selbstbehalt bei Injektionen und Infusionen erträglich macht. Für die (Klein-)Kinder kann man die Tabletten teilen und z.B. dem Brei beimischen. Als einem gemeinen Allgemeinpraktiker bleiben mir kaum andere Möglichkeiten, um die Einführung des segensreichen Präparates zu beschleunigen, als immer wieder darauf aufmerksam zu machen [2, 3]. Hoffentlich gesellen sich bald mächtigere Kräfte zu mir.

Peter Marko

Korrespondenz:
Dr. med. P. Marko
Heinestrasse 26
CH-9008 St. Gallen
peter.j.marko@hin.ch

Literatur
1 Schweiz Med Forum. 2010;10(12):221.
2 Marko P. Leserbrief zu: Fehr J, Favrat B, Schleifenbaum B, Krayenbühl PA, Kapanci C, von Orelli F. Diagnose und Behandlung von Eisenmangel ohne Anämie. Praxis. 2010;99:148.
3 Marko P. Alternative zu neuem Galenica-Produkt. Neue Zürcher Zeitung. 2010;231(67):15.

Zwei Behandlungsmöglichkeiten ohne Nebenwirkungen

Leserbrief zu:
Bürki N, Meier R. Nausea, Emesis und Hyperemesis gravidarum [1]

Da eine medikamentöse Behandlung insbesondere im ersten Trimenon oft mit einer Verunsicherung der werdenden Mutter verbunden ist, möchte ich es nicht unterlassen, auf zwei effiziente und mit keinerlei Nebenwirkungen verbundene Therapiemöglichkeiten hinzuweisen:

1. Akupunktur: Hier ist insbesondere der Punkt Neiguan (Pericard 6) volar am Vorderarm sehr wirksam, auch schon durch entsprechende Punktmassage.
2. Homöopathie: Durch die Berücksichtigung der jeweiligen Modalitäten kann das individuelle Arzneimittel bestimmt und ohne Risiko verabreicht werden.

Beide Methoden können nach Bedarf wiederholt werden.

André Thurneysen

Korrespondenz:
Dr. med. André Thurneysen
Médecine générale FMH
Centre de santé La Corbière
CH-1470 Estavayer-le-Lac
a.thurneysen@lacorbiere.ch

Replik

Vielen Dank für Ihre Rückmeldung zu unserem Artikel. Sie haben Recht, dass Akupunktur in P6 bei Hyperemesis-Patientinnen hilfreich sein kann. Wir haben dies ja auch mit entsprechender Literatur erwähnt im Kapitel Therapie (Ref. 2, 30, 31).
Bezüglich Homöopathie sind uns keine relevanten Studien bezüglich Wirksamkeit bei Hyperemesis bekannt, weshalb wir deren Einsatz auch unerwähnt liessen.

Nicole Bürki

Literatur
1 Schweiz Med Forum. 2010;10(13–14):242–6.

Eine widersprüchliche Anämie

Die anmutige junge, etwas bleiche 22-jährige Frau kam mit ihrer Mutter zu dolmetschen. Am Ende der Konsultation, als sie Mut und Vertrauen geschöpft hat, verabredete auch für sich eine Behandlung. Sie klagte über zunehmende Kopfschmerzen und Schwindel seit 1-2 Jahren, etwas länger dauernde Blähungen und häufige Fieberbläschen. Seit sie 10-jährig war, wurde sie immer wieder wegen Blutarmut mit Eisen behandelt. Von der Vaterseite, der wie die Mutter aus Sizilien kommt, leiden viele unter Blutarmut. Sie selbst hat vor 2 Jahren die letzte Eisenkur durchgestanden. Das Eisenpräparat liegt ihr jeweils auf dem Magen und sie ist dabei auch verstopft. Ihre Monatsblutungen sind mit und ohne hormonellen Antikonzeption stark. Die Conjuctiven waren blass, der Bauch um Nabel druckdolent, sonst ergab die kursorische körperliche Untersuchung unauffälligen Befund.

Was meinen Sie dazu?

Der Ursprung aus Mediterianraum und die Familienbelastung weissen auf eine Thalassämie hin. Aber auch Zöliakie, bei der Eisenmangel oft vorkommt, ist erbbar. Die Erfolge der Eisensubstitution (es ging ihr jeweils besser) sprachen für einen Eisenmangel.

Sie brachte alte Hämoglobin- und Ferritinwerte, die manchmal bestimmt wurden, mit (Tabelle 1):

Datum	1.91	9.96	6.97	9.98	3.00	6.00	9.01	11.01	3.04	6.04	9.04	8.04
Hb*	127	132	129	135	108	135	114	131	125		112	130
Ferritin*					20	14	6	20		3		

Was kann man davon schliessen?

Es handelt sich sicher um einen Eisenmangel. Die Hämoglobinwerte waren jedoch nie sehr tief und korrelieren nicht gut mit den Ferritnwerten (3.2000). Die Ferritinwerte blieben auch unter Substitution im tiefnormalen Bereich. Die starken Monatsblutungen sind kaum der Grund für die ungenügende Substitution. Waren die Dosierung, die Einnahmedisziplin der Patientin oder die Eisenresorption ungenügend?

Ich schlug ihr vor, die hämatologische Werte zu bestimmen und mit der Substitution zu beginnen. Sie entschied sich für die sparsamere Variante: Erst zu substituieren und dann die Werte zu kontrollieren. Wegen der Nebenwirkungen verordnete ich pädiatrische Eisentropfen (Maltofer) in einer äusserst niedrigen Dosierung 2x20 Tropfen pro Woche*, die ihr Körper der kinesiologischen Prüfung nach wählte. Mit der komplementärmedizinischen NAET-Methode** behandelte ich dazu u.a. Eisenmischung, künstliche Süssstoffe und Sulfite, welche eine Störung anzeigten. Wegen ihrer unregelmässigen Arbeitszeit konnten wir keine Kontrolle verabreden, sie sollte sich in 4-6 Wochen melden. Als bereits mehr als 2 Monate vergingen, rief ich sie an. Sie sagte, es geht ihr viel besser, hat nur wenig Kopfschmerzen und es ist ihr weniger trümmelig, hat keine Blähungen mehr, aber hatte wieder einmal Fiberblatter. Sie kommt gerne um die Werte zu kontrollieren.
Die Conjuctiven waren unverändert blass, der Bauch indolent. Die Laborwerte sind aus der Tabelle 2 ersichtlich (14.12.2006):

	Norm	14.12.06	17.01.07	03.04.07	18.05.07
Hämoglobin g/l	120-156	113*	125	134	136
Erythrozyten T/l	3.90-5.15	5.68*	5.73*	5.39*	5.53*
Hämatokrit l/l	0.35-0.45	0.37	0.39	0.40	0.42
RDW %	12.0-15.0	18.5*	20.0*	14.5	13.2
MCV fl	85-102	66*	69*	74*	76*
MCH pg	27.0-34.0	19.9*	21.8*	24.9*	24.6*
MCHC g/l	315-360	302*	317	335	332
Leukozyten G/l	3.50-10.0	7.65	4.04	4.83	9.63
Thrombozyten G/l	150-370	385*	288	276	316
Hämoglobin-F %	< 1.0		0.7	0.7	
Hämoglobin-A2 %	< 3.5		2.3	2.2	
Ferritin mcg/l	12-200	5*	16	51	89
Vitamin B12 pmol/l	> 225	253		213	387
Transglutaminase IgA MOC	< 1.0	< 0.1			

* auserhalb der Norm

Was meinen Sie dazu?

Ich dachte:

1. Es handelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Eisenresorptionsstörung. Eine Blutungsquelle sollte man jedoch ausschliessen.
2. Die Dosierung des Eisenpräparates war zu tief und/oder die Einnahmedisziplin ungenügend. Vielleicht war der Ferritinwert vor der Substitution noch tiefer /s. Tab. 1 9.2002 und 6.2004 Erst muss der Mangel in den Zellen (Atmungskette in Mitochondrien, usw.) behoben werden, dann füllen sich die Vorräte (Ferritin).
3. Ob die bereits eingetretene Besserung darauf oder auf die NAET-Behandlung ruhte, ist nicht zu entscheiden. (Hauptsache, es geht ihr besser.)
4. Zöliakie kommt mit hoher (> 95%) Wahrscheinlichkeit als Grund für die schlechte Eisenresorption nicht in Frage.
5. Die Blutwerte (vor allem die Erythrozytose) sprechen jedoch gegen Eisenmangel als einen einzigen Grund für die Anämie.
6. Vitamin B12 ist nicht allzu hoch. Sicherheitshalber kann man es auch substituieren.

Was soll man weiter tun?

Die Stuhluntersuchung auf okulte Blutung war dreimal negativ. Die Patientin nahm zusätzlich Vitamin B12 1mg 2x/Woche, wie es wieder dem kinesiologischen Test nach ihr Körper verlangte. Die intermittierende Einnahme ist nicht schlecht: Wir wissen nicht, was die dauernd hohe Dosen für die Darmschleimhaut und Darmflora bedeuten. Bei Eisen ist sog. der „Eisenblock“ bekannt – die Schleimhaut blockiert die weitere Resorption und es wird, nicht nur wegen besserer Verträglichkeit, sondern auch Resorption nur kleine Dosen und unterbrochen einzunehmen.

Bei der Blutentnahme am 13.12.06 habe ich, vorgewarnt durch die schlechte Resorption in der Vergangenheit, bereits eine Ampulle eines Eisenpräparates (Venofor) intravenös gespritzt. Nach dem ich die Ergebnisse bekam, spritzte ich eine Woche später (20.12.06) noch eine

Ampulle. Die Patientin sagte, dass sie nach der ersten Spritze keine wesentliche Änderung spürte.

Bei der nächsten Blutentnahme und Venofor-Spritze einen Monat später, am 17.1.2007, berichtete sie zufrieden, dass sie doch noch weniger müde ist, und auch der Schwindel hat nachgelassen. Die neue Blutwerte sind in der Tabelle 2 (17.1.07) eingetragen.

Was meinen Sie zu den Ergebnissen vom 17.1.07?

Die Werte haben sich nur teilweise erhöht. Das Ferritin ist noch tief. Die Hämoglobinelektrophorese ergab keinen direkten Hinweis auf eine Thalasämie (normale Anteile von Hämoglobin F und A2). Aber Eisenmangel vermindert das Hämoglobin A2, sodass er seiner Vermehrung durch Thalasämie entgegen wirken, sie maskieren kann. Die Elektrophorese wurde eventuell zu früh durchgeführt. Um sicher zu gehen, muss man wegen der Halbwertszeit der Erythrozyten mehrere Wochen konsequent Eisen intravenös spritzen, und dann die Bestimmungen wiederholen, desto mehr als der Anstieg von RDW auf die Poikolozytose hinweisst.

Gesagt, gemacht. Die Werte nach 3 Monaten (3.4.07) sind in der Tabelle 2.

Was meinen Sie jetzt?

Die Patientin hat sicher keine Thalassemie (normales Hämoglobin A-2). Nicht in Ordnung, auch wenn stark verbessert, sind weiterhin die vermehrte Zahl der Erythrozyten, die Mikrozytose (MCV) und den der verminderte Inhalt an Hämoglobin in den Erythrozyten (MCH). Das RDW als Mass für die Anisozytose ist zwar jetzt im Normbereich, aber nur grenzwertig. An der Anisozytose kann sich auch eine Makrozytose beteilgen, welche eine Folge der verminderten Vitamin B12-Menge sein kann. Der Vitamin B12-Mangel kann entstehen, weil es bei der gestiegenen Erythropoese nach der Eisensubstitution vermehrt gebraucht wird, und/oder durch seine weiterhin verminderten Resorption, auf welche die schon die vorher tiefnormale Werte hinweisen. Ich entschied mich, Vitamin B12 per os zu substituieren. Nach dem kinesiologischen Test in der Dosierung 1 mg 2x/Woche. Dazu ein Multvitaminpräparat (Becotal) auch 2x/Woche. Vielleicht wurde auch Eisen noch nicht genug lang substituiert. Bei der Blutentnahme spritzte ich sicherheitshalber eine Ampulle Ferritin i.v.

Wieso habe ich zum Vitamin B12 die Folsäure nicht verordnet? Wieso habe ich sie nicht bestimmt?

1. Vitamin B12 wurde nicht mit intramuskulären „Stossen“ grosser Menge, sondern „sanft“ oral substituiert. Damit ist ein plötzlich grosser Gebrauch von Folsäure bei Metylierungsprozessen nicht zu fürchten.
2. Ich sah noch nie einen isolierten Folsäuremangel, immer nur mit Vitamin B12-Mangel verbunden. Umgekehrt ist es häufig. Die Patientin hat aber keinen schweren B12-Mangel.
3. Das Multivitaminpräparat enthält auch den täglichen Bedarf der Folsäure.

Bald nach der Konsultation rief die Patientin an und sagte, sie blutet nach langen Jahren wieder aus der Nase und die letzte Menstruation war ungewöhnlich stark. Ich empfahl ihr, da ich für die Verödung der Nasenschleimhaut die Trichloressigsäure nicht mehr habe, den

Hausarzt oder einen HNO-Spezialisten auszusuchen, und wenn sie besorgt ist, sich auch bei ihrer Gynäkologin zu melden.

Neugierig und ungeduldig habe ich die Werte bereits nach 6 Wochen kontrolliert (18.05.07). Das Nasenbluten ist nicht mehr gekommen und die Monatsblutung hat sich normalisiert. Zu meiner Enttäuschung blieben die hämatologischen Parameter unverändert, auch wenn die Patientin jetzt sicher genug Eisen (Ferritinwert) und Vitamin B12 hat. Offensichtlich reicht jetzt nach der Aufsättigung die orale Eisensubstitution, die man weiter führen soll. Die Vitamin B12 Dosis habe ich auf 2x/Woche gesenkt.

Wieso bessern manche hämatologischen Werte nicht weiter?

Normalisiert sich die Erythropoese nach den langen Jahren des Eisenmangels nur langsam oder überhaupt nicht? Gibt es noch einen anderen Grund für die Erythro- und Mikrozytose, einen anderen Mangel? Was kommt in Frage? Vitamin B6, andere B-Vitamine? Sie nimmt doch das Multivitaminpräparat und eine verminderte Resorption für andere Vitamine als B12 und Folsäure ist nicht bekannt. Eine hämolytische Anämie aus einem anderen Grund?

Das nachträglich bestimmte freies Hämoglobin war ...

Die Patientin ist beschwerdenfrei, d.h. sie ist nicht nur leistungsfähig und ohne Schwindel, aber auch ohne Kopf- und Bauchschmerzen und Fieberblatter. Wieviel davon dank der Eisensubstitution, wieviel auf Grund der NAET-Behandlung, die bei manchen Konsultationen dem Wunsch der Patientin entsprechend durchgeführt wurde, ist nicht zu entscheiden, aber vor allem für die Patientin nicht wichtig.

Lehrpunkte:

1. Allgemeine:

1.1. Eine Substitution soll man immer kontrollieren und die Kontrolle (und die entsprechende Substitution auf recht halten bis die *Gründe für den Mangel* behoben sind.

1.2. Die Dosierung und die Applikationsweise muss man den Werten anpassen.

1.3. Der Grad der Anämie ist ein unzuverlässiges Maas für den unterlegenen Eisenmangel.

1.4. Eine Anämie kann mehrere Gründe haben, die man eruieren sollte.

1.5. Bei Eisenmangel und Verdacht auf Thalasämie soll man erst den Eisenmangel beheben, dann mit der Elektrophorese nach abartigen Hämoglobinen suchen.

1.6. Es gibt neue einfache und billige Laborbestimmungen, welche die Anämie Diagnostik vereinfachen und beschleunigen.

2. Konkrete bei der Patientin:

2.1. Die Substitution mit beiden, Eisen und Vitamin B12, muss man mindestens jährlich überprüfen. Es ist möglich, dass die Gründe für ihre verminderte Resorption, vermutlich Nahrungsmittelunverträglichkeiten, sich ändern können. Dies kann sowohl bessere, wie schlechtere Resorption bewirken.

2.2. Es ist wichtig, die Patientin gut einzustellen, da sie im optimalen Reproduktionsalter ist. Eine engmaschige Kontrolle wird während der Schwangerschaften nötig.

Medicalboard

Von: Schmidt Johannes <schmidt@paracelsus-heute.ch>
Gesendet: Mittwoch, 7. Januar 2015 18:05
An: 'Medicalboard'
Betreff: WG: Behandlung des Eisenmangels

Ich habe gerade heute wieder eine neue Patientin gesehen, die bei Anämie, deutlichem Labor-Eisenmangel und entsprechender Klinik nach multiplen Eiseninfusionen immer weiter in eine völlige Erschöpfung geraten ist mit nunmehr Verdauungsbeschwerden und Schlafstörungen und Frieren.

Sie haben zu Kommentaren auf den jüngsten SMB-Bericht aufgerufen. Was passiert nun mit meiner Kritik (unten) an dem Bericht?

Mit freundlichen Grüssen

Dr. med. Johannes G. Schmidt
Allgemeinmedizin, Altchinesische Medizin
Klinische Epidemiologie (Nutzenbeurteilung)
Praxiszentrum Meinradsberg
Stiftung Paracelsus heute
Ilgenweidstr. 3, CH-8840 Einsiedeln
Tel. 055 418 81 91 schmidt@paracelsus-heute.ch
www.paracelsus-heute.ch www.paracelsus-heute.com
www.praxiszentrum-meinradsberg.ch

Von: Schmidt Johannes [mailto:schmidt@paracelsus-heute.ch]
Gesendet: Freitag, 19. Dezember 2014 12:29
An: 'Medicalboard'
Cc: 'Peter J. Meier-Abt'
Betreff: Behandlung des Eisenmangels

Sehr geehrte Damen und Herren,
Kolleginnen und Kollegen,

Mit Ihrem neuen Bericht verlassen Sie unglücklicherweise die wissenschaftliche Qualität, welche die früheren Berichte des SMB geprägt hat. Vielleicht hat das damit zu tun, dass keine Fachvertreter der Klinischen Epidemiologie mehr diesen Bericht mitverfasst haben. Epidemiologie befasst sich mit der Frage nach den Faktoren, die einen gewissen Zustand miterklären (Indikatoren) oder verursachen (ursächliche Faktoren). Und die sie hat sich immer mit dem Zusammenspiel von Wirt und Krankheit befasst, was im heutigen klinischen Denken allerdings weitgehend ignoriert wird.

Falsch positiver oder echter Eisenmangel

Die Klinische Epidemiologie hinterfrägt die Validität von Parametern, weil sie sich bewusst ist, dass Grenzwerte und Unterteilungen in normal und pathologisch mit Abgrenzungs-Fehlern behaftet sind. Diese Fehler nehmen bei niedrigen Vortestwahrscheinlichkeiten oft grotesk hohe Werte an, was in der klinischen Praxis gewöhnlich einfach ignoriert wird. Man hält sich quasi abergläubisch an Grenzwerte, wir sind uns gewohnt, Grenzwerte unreflektiert für bare Münze zu nehmen. Viele „Mangel“-Zustände sind unecht, weil Labor-Surrogate falsch positive Ergebnisse liefern können. Gerade bei einer Entität wie dem „Eisenmangel“ stellt sich die schwierige Frage, was denn überhaupt ein valider Goldstandard ist. Ist ein „Eisenmangel“ in der Praxis denn wirklich ein wahrer Eisenmangel oder nur ein Zufallsbefund bzw. eine abweichende Normvariante?

Ursache oder Epiphänomen

Auch wenn ein echter Eisenmangel vorliegt – angenommen wir hätten einen ungefähren Goldstandard aus Klinik und Verlauf, Anamnese und Laborwert –, stellt sich zusätzlich die Frage, ob wir die Ursache und Entstehung wirklich verstehen. Ist es wirklich ein Eisenmangel oder ist es einfach ein Epiphänomen einer z.B. mangelnden Stoffwechsel-Kraft, die wir nicht verstehen? Hier kommen wir zu einer weiteren Gedankenlosigkeit im gängigen klinischen Denken, das die Frage völlig vergisst, ob ein Mangel wirklich einem Mangel an Zufuhr entspricht oder ob vielmehr eine (ausreichende) Zufuhr nicht bewältigt und metabolisiert werden kann. Ist eine Eisen-Zufuhr als Therapie überhaupt rational? Wird nicht das schwächelnde System – von Eisen überrannt – gezwungen, mehr Eisen einzubauen auf Kosten anderer – evt. unbekannter – Stoffwechselvorgänge, die noch wesentlicher wären? Gibt es einen Grund nicht anzunehmen, dass der schwächelnde Wirt gerade soviel von allem metabolisiert, dass der Organismus den Mangel optimal verteilt? Diese ungeklärten Fragen lassen die Möglichkeit offen, dass eine kosmetische Verbesserung der Eisenparameter in der Tat eine reine Surrogat-Medizin im schlechten Sinn darstellt, die klinisch nutzlos ist und auf Dauer mehr Nebenwirkungen als Nutzen haben könnte. (Wir haben das erlebt mit der Östrogen-„Substitution“, wo der klinische Substitutions-Glaube bei unzureichender Evidenz schädliche Blüten getrieben hat, und wir kennen das von den modischen Vitaminbehandlungen, die sich in richtig kontrollierten Studien, die etwas länger dauern, als schädlich erweisen).

Unzureichende Studien

Die vorhandenen Studien können diese theoretisch mögliche und vielleicht sogar wahrscheinliche „Null-Hypothese“ nicht widerlegen. Ein Merkmal all dieser unzureichenden Studien ist doch, dass sie selten mehr als Labor-Surrogate als Endpunkt verwenden, dass klinisch relevante Verbesserungen in ganz wenigen Studien nur angedeutet sind, ohne je die Frage beantworten zu können, wie es denn etwa ein Jahr später aussieht. Überhaupt keine Daten über die wenigstens etwas längerfristige Wirkung. Ich sehe in meiner Praxis heute ständig die vielen Frauen (v.a. Frauen), die Erschöpfungen aufweisen und schon Eiseninfusionen bekommen haben, was nach einer zeitweisen Verbesserung (Placebowirkung?) zu noch mehr Erschöpfung führt. Die metabolische Schwäche führt dazu, dass die Eisenzufuhr nutzlos ist, auch wenn manchmal vorübergehend schönere Blutwerte erzielt werden können. Erst wenn wir die Erschöpfung durch eine kräftigende Ernährung (die zu einer kräftigeren Verdauung führt) und durch ein regeneratives Alltags-Verhalten langsam überwinden, kommen Müdigkeit und Eisen langsam in Ordnung. Das kann viele Monate dauern. Eisentherapien führen dazu, dass ein der Erschöpfung angepasstes regeneratives Verhalten nicht nötig scheint, sodass mit der Illusion, es sei ein Eisen-Zufuhr-Problem, die Erschöpfung weiter zunimmt. Müdigkeit und Erschöpfung ist doch eine natürliche Schutz-Reaktion gegen den Raubbau an den eigenen Kräften. Natürlich gibt es auch die weniger Erschöpften, die den Weg aus der Abwärtsspirale spontan finden. Bei denen kann eine Eisentherapie die Wende unterstützen, und sei es nur durch die Placebo-Wirkung aufgrund der Eisen-Gläubigkeit. Die vorliegenden Studien wären mit einer solchen Interpretation vereinbar und zeigen lediglich eine schwache Surrogat-Wirkung, deren Nachhaltigkeit völlig unklar ist, sie zeigen keinen wahren klinischen Nutzen.

Klare Gedankenführung nötig

Die erste Aufgabe ist es, die Forschungsfragen klar zu formulieren, insbesondere die Frage nach den klinisch relevanten Endpunkten. Dann ist es die Aufgabe, die einschlägigen Studienergebnisse zu sichten und an diesen Fragestellungen zu messen. Was ist überhaupt ein Eisenmangel, haben wir einen aussagekräftigen Goldstandard? Ist ein Eisenmangel die wahre Ursache des klinischen Problems oder nur ein Epiphänomen? Welche klinischen Endpunkte geben uns eine aussagekräftige Antwort über einen nachhaltigen Patientennutzen? Auf all diese Fragen haben wir aufgrund der wenig durchdachten Studien keine Antworten, wir wissen nichts. Der Bericht kann doch nicht einfach übergehen, dass wir nichts Gescheites wissen. Eine (m.E. unnötige) QUALY-Rabulistik kann eine klare klinisch-epidemiologische Gedankenführung nicht ersetzen. Ihre Schlussfolgerungen , wie sie jetzt stehen, sind nicht evidenz-basiert. Wir wissen nicht, ob Eisen-Kosmetik einen Nutzen hat und ob es längerfristig nicht sogar schadet. Selbstverständlich wäre es wesentlich, klinisch zu differenzieren. Doch dazu fehlen aussagekräftige Studienergebnisse erst recht. Die Schlussfolgerung müsste also ungefähr sein: Wir wissen nichts, es braucht richtige Studien.

Das SMB macht eine wichtige Arbeit, und es ist ein Segen, dass es Sie gibt. Es ist nun allerdings wichtig, dass Sie Ihre wissenschaftliche Qualität aufrecht erhalten und nicht in das Fahrwasser des nachlässigen klinischen Denkens abdriften.

Mit freundlichen Grüssen

Dr. med. Johannes G. Schmidt
Allgemeinmedizin, Altchinesische Medizin
Klinische Epidemiologie (Nutzenbeurteilung)
Praxiszentrum Meinradsberg
Stiftung Paracelsus heute
Ilgenweidstr. 3, CH-8840 Einsiedeln
Tel. 055 418 81 91 schmidt@paracelsus-heute.ch
www.paracelsus-heute.ch www.paracelsus-heute.com
www.praxiszentrum-meinradsberg.ch

Medicalboard

Von: Walter Wuillemin <walter.wuillemin@luks.ch>
Gesendet: Montag, 22. Dezember 2014 13:28
An: info@medical-board.ch
Betreff: Rückmeldung zum Artikel "Fachbericht «Orale oder parenterale Behandlung des Eisenmangels»"
Anlagen: Eisenmangel funktionell Guideline für Labordiagnose-Thomas-BJH 2013.pdf

Sehr geehrte Frau Marti

mit Interesse habe ich den wertvollen Artikel des Boards zum Thema Eisengabe gelesen inkl. des Berichtes des Fachgremiums.
Zu letzterem Bericht habe ich zwei Bemerkungen:
- In der Einleitung, auf Seite 1 des eigentlichen Berichtes steht, dass bei gesunden männlichen Erwachsenen der Aufnahmebedarf von Eisen ca. 10-15 mg pro Tag beträgt. Ich finde diese Angabe nicht ganz klar. Gem. meines Wissenstandes ist der effektive Eisenbedarf 1-2 mg pro Tag. Wird bei dieser Formulierung im Bericht berücksichtigt, dass die Resorption nur etwa 10-15 % ist? Unter Aufnahme verstehe ich allerdings diejenige Menge, die effektiv vom Körper aufgenommen wird und nicht die Menge, die zugeführt wird. Hier würde ich eine präzisere Formulierung empfehlen, um Missverständnissen vorzubeugen.
- Tabelle 1, auf Seite 2 des eigentlichen Berichtes: Dort wird bei den Laborparametern angegeben, dass mit zunehmendem Stadium des Eisenmangels das MCHC zusammen mit dem MCV erniedrigt ist. Ich denke, dies ist ein Schreibfehler, nicht MCHC, sondern MCH. Siehe auch beigelegte Literatur.

Wie Sie sehen, zwei Detailanregungen. Dies zeugt davon, dass ich im Übrigen den Bericht sehr gut finde!

Über ein Feedback würde ich mich freuen.

Mit besten Grüssen

Walter Wuillemin

==========
Prof. Dr. Dr. med. Walter A. Wuillemin
Chefarzt Abteilung Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
Switzerland
Tele: ++41 41 205 51 47
Fax: ++41 41 205 21 97
mailto: walter.wuillemin@luks.ch
www.luks.ch