



universität
wien

Diplomarbeit

Potentielle Wechselwirkungen oraler Eisenpräparate mit
anderen Arzneimitteln - Retrospektive Analyse von
Medikationsprofilen der PatientInnen im Krankenhaus
der Barmherzigen Brüder Eisenstadt

Lisa – Marie Seidel

Angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, im Jänner 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:
Studienrichtung lt. Studienblatt:
Betreuerin / Betreuer:

A 449
Pharmazie
Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Inhaltsverzeichnis

1	ZIEL	4
2	EINLEITUNG.....	5
2.1	EISEN	5
2.1.1	FUNKTION	5
2.1.2	GRUNDLAGEN DES EISENSTOFFWECHSELS UND DER RESORPTION	5
2.1.3	EISENSPEICHERUNG UND EISENBEDARF	7
2.1.4	DEFINITION DES EISENMANGELS UND DESSEN URSACHEN.....	8
2.1.4.1	Diagnostik	8
2.1.4.2	Ursachen	11
2.1.5	DER EISENMANGEL IN DER GESCHICHTE	11
2.1.6	THERAPIE DER EISENMANGELANÄMIE	12
2.2	ORALE EISENTHERAPIE.....	12
2.2.1	IN ÖSTERREICH ZUGELASSENE ORALE EISENPRÄPARATE	13
2.2.1.1	Anwendungen und Dosierungen der in Österreich zugelassenen Eisenpräparate zur Behandlung der Eisenmangelanämie.....	14
2.2.2	UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN BEI DER ORALEN EISENTHERAPIE.....	15
2.2.2.1	Minderung der Nebenwirkungen.....	16
2.2.3	INTERAKTIONEN BEI DER ORALEN EISENTHERAPIE.....	16
2.2.3.1	Interaktion mit Bestandteilen der Nahrung	16
2.2.3.2	Interaktion mit Arzneimitteln	17
2.2.4	KONTRAINDIKATIONEN ORALER EISENPRÄPARATE.....	19
3	ALLGEMEINE GUIDELINES ZUM EISENMANGEL	20
3.1	AUFZÄHLUNG DER GUIDELINES	20
3.2	DIAGNOSE – VERGLEICH DER GUIDELINES	20
3.2.1	DIFFERENTIALDIAGNOSE	20
3.2.2	DIAGNOSE DER EISENMANGELANÄMIE.....	21
3.3	THERAPIE DER EISENMANGELANÄMIE.....	23
3.3.1	APPLIKATIONSART UND DOSIERUNG – VERGLEICH DER GUIDELINES	24
3.3.2	EMPFEHLUNGEN ZUR BEHANDLUNGSDAUER.....	26
3.3.3	EMPFEHLUNGEN ZUR RESORPTIONSSTEIGERUNG ORALER EISENPRÄPARATE.....	26
3.3.4	INDIKATIONEN FÜR I.V.-GABE	26
4	SPEZIFISCHE GUIDELINES	27
4.1	GUIDELINES BETREFFEND CHEMOTHERAPIE – INDUZIERTER ANÄMIE MIT EISENMANGEL.....	27
4.1.1	AUFZÄHLUNG DER GUIDELINES	27
4.1.2	DIAGNOSE DER CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTEN ANÄMIE – VERGLEICH DER GUIDELINES.....	27
4.1.3	THERAPIE DER CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTEN ANÄMIE MIT EISEN – VERGLEICH DER GUIDELINES.....	28
4.1.3.1	Dosierung und Darreichungsform	29
4.1.4	WEITERE THERAPIEANSÄTZE ZUR BEHANDLUNG DER CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTEN ANÄMIE – VERGLEICH DER GUIDELINES.....	29
4.1.4.1	Kombinationstherapie mit ESAs.....	29
4.1.4.2	Andere Therapieansätze	30
4.1.5	UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN EINER EISENSUBSTITUTION BEI CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTER ANÄMIE.	31
4.2	GUIDELINES BETREFFEND ANÄMIE MIT EISENMANGEL AUSGELÖST DURCH CHRONISCH- ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN.....	32
4.2.1	AUFZÄHLUNG DER GUIDELINES	32
4.2.2	DIAGNOSE	32

4.2.3	THERAPIE DER ANÄMIE BEI CED-PATIENTEN.....	34
4.2.3.1	Behandlung mit Eisenpräparaten	35
4.2.3.2	Orales versus intravenöses Eisen bei Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen....	36
4.2.3.3	Ziel der Therapie	36
4.2.4	NEBENWIRKUNGEN DER THERAPIE MIT ORALEM EISEN BEI CHRONISCH-ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN.....	37
4.2.5	WEITERE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN DER ANÄMIE BEI CHRONISCH-ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN.....	38
4.3	GUIDELINES BETREFFEND RENALER ANÄMIE	39
4.3.1	AUFZÄHLUNG DER GUIDELINES	39
4.3.2	DIAGNOSE – VERGLEICH DER GUIDELINES.....	39
4.3.2.1	Hepatorenales Syndrom.....	42
4.3.3	THERAPIE.....	43
4.3.4	EINSATZ VON EISENPRÄPARATEN BEI RENALER ANÄMIE	43
4.3.4.1	Zur Aufrechterhaltung des Hb-Levels	43
4.3.4.2	Kombination mit ESAs	44
4.3.5	APPLIKATIONSART UND DOSIERUNG DER EISENPRÄPARATE.....	44
4.3.6	TOXIZITÄT VON I.V. – EISENPRÄPARATEN	46
4.3.7	NEBENWIRKUNGEN.....	46
4.3.8	BEHANDLUNG DER RENALEN ANÄMIE MIT VITAMINEN UND ADJUVANTIEN	46
5	<u>METHODIK</u>	48
6	<u>RESULTATE UND DISKUSSION</u>	49
6.1	EINTEILUNG DER PATIENTEN NACH INDIKATIONEN.....	49
6.1.1	EINTEILUNG DER PATIENTEN NACH INDIKATIONEN FÜR ORALE EISENTHERAPIE VOR DER STATIONÄREN AUFNAHME.....	49
6.1.2	EINTEILUNG DER STATIONÄREN PATIENTEN NACH INDIKATIONEN FÜR ORALE EISENTHERAPIE.....	50
6.2	ANGEWENDETE ORALE EISENPRÄPARATE.....	54
6.3	DOSIERUNGSINTERVALLE DER ORALEN EISENPRÄPARATE	56
6.4	POTENTIELLE WECHSELWIRKUNGEN	58
6.4.1	POTENTIELLE WECHSELWIRKUNGEN IN DER HEIMMEDIKATION.....	60
6.4.2	POTENTIELLE WECHSELWIRKUNGEN VON EISEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN BEI STATIONÄREN PATIENTEN	63
6.4.3	MEDIKATIONSPROFILE	66
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	72
7.1	ABSTRACT	75
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	78
9	<u>ABKÜRZUNGEN</u>	82
10	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	86
11	<u>TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	87
12	<u>APPENDIX.....</u>	88
12.1	LEBENS LAUF	88
12.2	ANONYMISIERTE PATIENTENDATEN	89
	<u>DANKSAGUNG</u>	101

1 Ziel

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung von Wechselwirkungen oraler Eisenpräparate bei Patienten mit Multimedikation in Folge von Comorbiditäten. Hierfür wurden sowohl die Dosierung, als auch die Einnahmemodalitäten in der Heimmedikation als auch im Krankenhaus untersucht.

Das Hauptaugenmerk lag auf der Therapie der Eisenmangelanämie und dem Einsatz von oralen Eisenpräparaten, sowie die daraus resultierenden potentiellen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln.

Guidelines von Fachgesellschaften dienten als Grundlage zur Beurteilung des Einsatzes von oralen Eisenpräparaten. Zusätzlich wurden auch die empfohlenen Einnahmemodalitäten in Hinsicht auf potentielle Interaktionen mit anderen Arzneimitteln laut Austria Codex untersucht. Als Grundlage zur Beurteilung potentieller Wechselwirkungen wurden die Datenbanken SIS-Check und Micromedex herangezogen.

Es wurden 103 Medikationsprofile aus dem Zeitraum vom 2. Juli 2012 bis zum 22. November 2012 retrospektiv analysiert.

Die Indikationen umfassten die Chemotherapie-induzierte Anämie, Anämie aufgrund chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen und renale Anämie. Schwangere und stillende Patientinnen wurden in der retrospektiven Analyse nicht berücksichtigt.

2 Einleitung

2.1 Eisen

2.1.1 Funktion

Eisen nimmt eine wichtige Rolle im menschlichen Organismus ein. Eisen kommt in der Natur sowohl als zweiwertiges als auch als dreiwertiges Metallion vor. Als Bestandteil von Hämoglobin und Myoglobin dient es der Sauerstoffversorgung. Weiters ist Eisen ein wichtiger Bestandteil des Schlüsselenzyms im Zitratcyclus und Bestandteil der Cytochromen. Ferner handelt es sich bei Eisen um einen Kofaktor vieler Reaktionen. Zusätzlich ist Eisen beim Katecholamin-Stoffwechsel und an Immunfunktionen beteiligt (Suter, 2008).

2.1.2 Grundlagen des Eisenstoffwechsels und der Resorption

Die Resorption von Eisen unterliegt einer Limitation und ist hauptsächlich durch Proteinbindung des Fe^{2+} möglich. Da es in der aufgenommenen Nahrung meist als dreiwertiges Metallion vorliegt, muss dieses erst reduziert werden. Daraus resultiert, dass nur ungefähr 10% des aufgenommenen Nahrungseisens auch tatsächlich resorbiert wird. Deshalb werden Eisenreserven nur langfristig aufgebaut. Weiters ist die Eisenaufnahme abhängig von resorptionsfördernden Substanzen (Vitamin C) oder resorptionshemmenden Substanzen (Komplexbildner). Folglich unterliegt der Eisenspiegel individuellen Schwankungen (Wick et al., 2000).

Hauptsächlich erfolgt die Resorption von Fe^{2+} im Duodenum und im oberen Jejunum. Das Ion wird nach Eintritt in die Mukosazelle an Transportproteine [z.B.: Divalent Cation Transporter 1 (DCT1)] gebunden. Bevor es in das Plasma übertritt, wird es durch die Endoxidase I zu Fe^{3+} oxidiert und in dieser Form an Transferrin gebunden. Der dadurch entstehende Komplex aus dreiwertigen Eisen und Transferrin bindet wiederum an Transferrin-Rezeptoren an den Zielorganen (Wick et al., 2000).

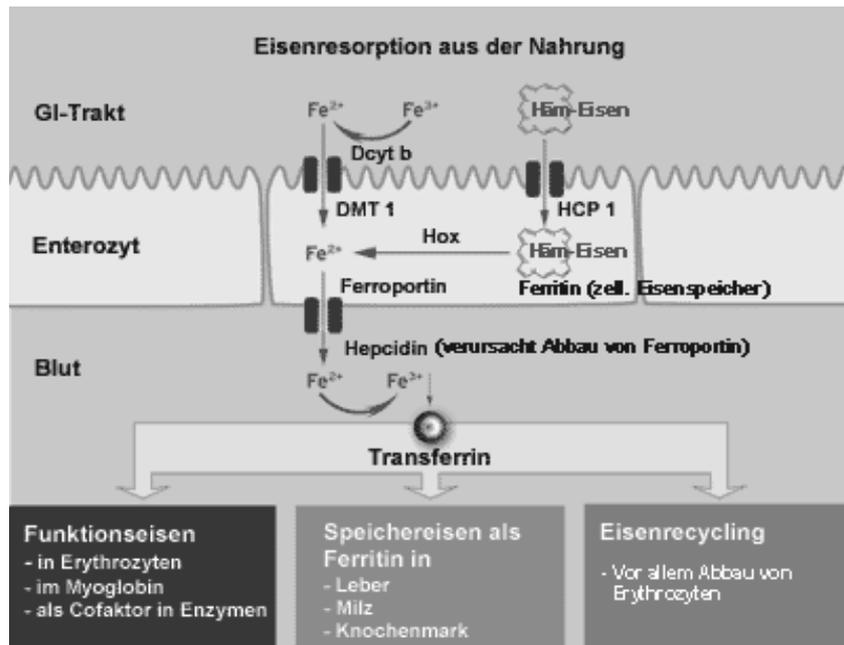


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Eisenresorption aus der Nahrung (MediscopeAG, 2012)

Damit das aufgenommene Eisen optimal genutzt werden kann, muss eine ausreichende HCl - Produktion im Magensaft vorliegen. Nur bei niedrigen pH-Werten wird Eisen aus den Eisenkomplexen freigesetzt.

Dadurch wird offensichtlich, dass die aufgenommene Nahrung die Resorption des Eisens beeinflusst. Allerdings muss hier zwischen pflanzlichen und tierischen Produkten unterschieden werden. Pflanzliche Nährstoffe enthalten Phytate und Phosphate, die mit Eisen schwerlösliche Komplexe bilden. Als Beispiel kann hierfür der Spinat angeführt werden. Dieser bildet durch seinen hohen Oxalsäuregehalt schwerlösliche Oxalsäurekomplexe. Durch diese Komplexbildung kommt es zu einer verminderten Resorption von Eisen.

Im Vergleich dazu steht das durch tierische Nahrung aufgenommene Eisen dem gastrointestinalen Trakt in einer für die Resorption günstigen Form zur Verfügung. Im Allgemeinen kann man sagen, dass das Eisen aus tierischen Nahrungsmitteln 10-20 mal besser resorbiert werden kann (Forth et al., 2009).

Da auch einige Arzneistoffe den pH-Wert im Magen ändern, ist mit einer Beeinflussung der Eisenaufnahme zu rechnen. So führen zum Beispiel Protonenpumpenhemmer und Antazida zu einer Minderung der HCl - Konzentration und dadurch zu einer Verminderung der Aufnahme von Eisen.

Darüberhinaus können auch Arzneistoffe durch Komplexierung die Verfügbarkeit des aufgenommenen Eisens reduzieren. Die Auflistung der Arzneimittel, die zu potentiellen Wechselwirkungen führen, ist dem Punkt 2.2.3. zu entnehmen (Böhnisch et al., 2011).

Allerdings kann die Aufnahme von Eisen auch positiv beeinflusst werden. So ist ein hoher Proteingehalt der Nahrung förderlich für die Resorption (Böhnisch et al., 2011).

Die zusätzliche Gabe von Ascorbinsäure oder Polyoxycarbonsäure steigert die Resorption von Eisen, da dadurch die Hydroxylierung von Eisen-Ionen verhindert wird (Forth et al., 2009).

Bei Ascorbinsäure ist zu beachten, dass einerseits zwar die Eisenverfügbarkeit gesteigert wird, andererseits aber die Eisentoleranz vermindert wird (Böhnisch et al., 2011).

2.1.3 Eisenspeicherung und Eisenbedarf

Aufgrund der geringen Resorptionskapazität des Eisens, kann der Bedarf nur durch Wiederverwertung des Funktionseisens gedeckt werden. Die Speicherformen des Eisens sind Ferritin beziehungsweise dessen Kondensationsprodukt Hämosiderin. Die Speicherung erfolgt meist in der Leber, Milz und im Knochenmark, obwohl im Prinzip jede Zelle befähigt wäre, Eisen aufzunehmen (Wick et al., 2000).

Der tägliche Bedarf an Eisen hängt von geschlechtsspezifischen Faktoren und vom Alter ab. So beträgt die normale Menge an Speichereisen bei der Frau 300mg, während es beim Mann 1000mg sind. Der Plasmaeisenpool beträgt 4mg (Wehling, 2005).

Aufgrund der großen geschlechtlichen und altersbedingten Unterschiede im Eisenstoffwechsel gibt es spezifische Zufuhrempfehlungen für Eisen.

Eisenzufuhrempfehlungen in mg/d		
Alter	m	w
15 bis < 19 Jahre	12	15
19 bis < 25 Jahre	10	15
25 bis < 51 Jahre	10	15
51 bis < 65 Jahre	10	10
65 und älter	10	10
Schwangere	-	30
Stillende	-	20

Tabelle 1: Zufuhrempfehlung von Eisen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2008)

2.1.4 Definition des Eisenmangels und dessen Ursachen

Bei geringer Eisenzufuhr wird zuerst das Speichereisen (Ferritin, Hämosiderin) verbraucht. Dadurch entsteht ein latenter Eisenmangel. Dieser geht allerdings in eine manifeste Eisenmangelanämie über, wenn kein Funktionseisen mehr zur Verfügung steht (Wehling, 2005).

2.1.4.1 Diagnostik

Bei der Eisenmangelanämie handelt es sich um eine mikrozytäre Form der Anämie. Die Laborparameter ändern sich dahingehend, dass Serumferritin erniedrigt ist, während Transferrin und die Eisenbindungskapazität erhöht sind. Weiters kommt es auch zu einer Erniedrigung der Eisensättigung (Wehling, 2005).

Grenzwerte für Hämoglobin und Hämatokrit		
Alter oder Geschlecht:	Hämoglobin (g/dl) unter:	Hämatokrit (%) unter:
6 Monate bis 5 Jahre	11,0	33
5 bis 11 Jahre	11,5	34
12 bis 13 Jahre	12,0	36
Nicht-schwangere Frau	12,0	36
Schwangere Frau	11,0	33
Mann	13,0	39

Tabelle 2: Beurteilung einer Anämie nach WHO/UNICEF/UNU, (1997)

Es ist fast unmöglich einen nicht-manifesten Eisenmangel zu diagnostizieren. Erst wenn eine Anämie auftritt, kommt es zu den bekannten klinischen Symptomen. Hierbei handelt es sich um Schwäche, Blässe, Konzentrationsmangel, Belastungsschwäche und herabgesetzte Infekteresistenz. Mundwinkelrhagaden und Veränderungen der Haut und Schleimhäute sind Spätzeichen einer Eisenmangelanämie. Meist handelt es sich beim Eisenmangel um eine Comorbidität. Weiters unterscheidet man in der Literatur zwischen verschiedenen Schweregraden der Eisenmangelanämie (Wick et al., 2000).

Absoluter Eisenmangel	Ferritin < 15µg/l
Latenter Eisenmangel	Ferritin < 15µg/l Hb > 12g/dl
Eisenmangelanämie	Ferritin < 15µg/l Hb < 12g/dl
Funktioneller Eisenmangel	Ferritin normal oder erhöht Transferrinsättigung erniedrigt oder Anteil hypochromer Erythrozyten > 10% bzw. CHr < 29pg

Tabelle 3: Stufen des Eisenmangels (Anemia Working Group, 2006)

Da die Eisensubstitution nur bei der Eisenmangelanämie effektiv ist, ist eine genaue Diagnose der zu behandelten Anämie erforderlich (Wick et al., 2000).

Es müssen folgende Erkrankungen berücksichtigt werden (DGHO-Onkopedia):

- Häm- und Hämoglobinbildungsstörungen
- Anämie der chronischen Erkrankungen (ACD)
- Thalassämiesyndrome und andere hereditäre Hämoglobinopathien
- Hereditäre sideroblastische Anämie
- Erworbene sideroblastische Anämie bei Vitamin B₆-Mangel
- Verwertungsstörung durch Medikamente
- Bleivergiftung

2.1.4.2 Ursachen

Der Eisenmangel zählt weltweit zu den wichtigsten Mangelerkrankungen. Ursachen hierfür können sein (Suter, 2008):

- Erhöhter Bedarf: Wachstum, Schwangerschaft
- verminderte Zufuhr: Inadäquate Diät, Vegetarier
- Malabsorption: entzündliche Darmerkrankungen, chronischer Durchfall, Sprue, Antazida
- Erhöhter Verlust: Blutverlust durch z.B. Menstruation, Blutspende, GIT-Blutungen, Tumore, Hämolyse, Hämodialyse

2.1.5 Der Eisenmangel in der Geschichte

Historisch betrachtet ist der Eisenmangel schon seit der Antike bekannt, wobei die typischen Symptome vor allem bei Frauen beschrieben wurden (Schaub, 2012).

Sokrates (470-399 v.Chr.) war diese Erkrankung unter dem Namen „Chlorosis“ bekannt. (Interdisziplinäre klinische Gruppe Eisenstoffwechsel, 2012)

Galen (≈129-199 n.Chr.) gelang die Behebung der Symptome, indem er mit dem Kühlwasser von Schmieden die Krankheit behandelte. Monardes (1493-1588) versetzte Eisenspäne mit Essig, lies diese 20 Tage stehen und gab den Auszug seinen Patienten zu trinken. Nachweislich werden seit dem 17. Jahrhundert Tinkturen mit Eisen hergestellt (Brüschke und Mehls, 1971).

1832 begann ein französischer Arzt, Dr. Pierre Blaud, die „grüne Krankheit“ mit aus Eisen – (II) - sulfat und Kaliumcarbonat bestehenden Pillen zu behandeln (Interdisziplinäre klinische Gruppe Eisenstoffwechsel, 2012).

In anderen Kulturen wurde zur Behebung des Eisenmangels das Bluttrinken empfohlen.

Erst 1957 wurde der Eisenmangel auf der Universität Innsbruck entdeckt (Schaub, 2012).

2003 konnte durch die Universität von Lausanne der Zusammenhang zwischen einem Ferritin-Wert < 50ng/ml und dem Auftreten von Eisenmangelsymptomen ohne Anämie nachgewiesen werden (Schaub, 2012).

2.1.6 Therapie der Eisenmangelanämie

Angestrebt wird die Korrektur der defizitären Hämoglobinkonzentration (Hb-Konzentration) und des Gesamtkörper Eisens. Zuerst müssen die Ursachen, wie chronischer Blutverlust, beseitigt werden (Hastka et al., 2011).

Die „blinde“ Therapie des Eisenmangels sollte unterlassen werden. Anhand folgender Formel kann der Eisenbedarf abgeschätzt werden:

Eisenbedarf (mg) = $150 \times (\text{Ziel-Hb (g/dl)} - \text{Ausgangs-Hb (g/dl)}) + 1000\text{mg}$ (Aufsättigung der Eisenspeicher) (Suter, 2008)

Zur Anwendung kommen orale und intravenöse Formulierungen. Weiters besteht auch die Möglichkeit einer Bluttransfusion. Bei der Therapie des Eisenmangels stehen allerdings orale Eisenpräparate im Vordergrund (Bennett et al., 2007).

2.2 Orale Eisentherapie

Die orale Eisentherapie ist eine der billigsten und einfachsten Therapiemöglichkeiten der Eisenmangelanämie. Hier kommen sowohl Eisen (II) – Salze als auch Eisen (III) – Salze zum Einsatz. Allerdings kann das dreiwertige Eisen schon oberhalb von pH 3 schwerlösliche Komplexe bilden und dadurch der Resorption nicht mehr zur Verfügung stehen (Forth et al., 2009).

2.2.1 In Österreich zugelassene orale Eisenpräparate

In der nachfolgenden Tabelle werden die im Austria Codex 2012 angeführten oralen Eisenpräparate aufgelistet.

Salz	Handelsname	Formulierung	Hersteller
Eisen(II)fumarat	Ferretab	Kapseln	G.L. Pharma
	Ferretab comp	Kapseln	Lannacher Heilmittel
Eisen(II)gluconat	Lösferron-forte	Brausetabletten	Meda Pharma
Eisen(II)sulfat	Ferro-Gradumet	Filmtabletten	Teofama
	Aktiferrin	Kapseln	Ratiopharm Arzneimittel
		Saft	
		Tropfen	
		-compositum	
	Ferrograd Fol	Filmtabletten	Teofama
	Geriatric Pharamaton	Kapseln	Boehringer Ingelheim RCV
Tardyferon	Retardtabletten	Germania Pharmazeutika	
Tardyferon Fol	Retardtabletten	Germania Pharmazeutika	
Eisen(III)chlorid	Phönix Ferrum	Tropfen	Phönix

Tabelle 4: Zugelassene orale Eisenpräparate nach Austria Codex 2012

2.2.1.1 Anwendungen und Dosierungen der in Österreich zugelassenen Eisenpräparate zur Behandlung der Eisenmangelanämie

Die folgende Auflistung veranschaulicht die vom Hersteller empfohlenen Einnahmemodalitäten und Dosierungen der in Österreich zugelassenen oralen Eisenpräparate. (Austria Codex 2012)

Präparat	Wirkstoff	Dosierung (Erwachsene)	Einnahmeempfehlung
Ferretab-Kps	304 mg Fe(II)fumarat 100mg Fe(II) + 20mg Ascorbinsäure	1 Kps/tgl bei ausgeprägter Anämie: zu Beginn 2-3x tgl 1 Kps	Unzerkaut vor der Mahlzeit mit reichlich Wasser
Ferretab comp –Kps	152,10 mg Fe(II)fumarat 50 mg Fe(II) + 0,50mg Folsäure	1 Kps/tgl bei schwerem Mangel: 2-3xtgl 1Kps	30 min vor Mahlzeit unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit
Lösferron forte BrauseTBL	Fe(II)gluconat -2 - Wasser 80mg Fe(II) + 100mg Ascorbinsäure	Leicht: 1 Brtbl/tgl Schwer: 2-3 Brtbl/tgl	Nach Auflösung in Wasser
Ferro- Gradumet FTBL	Fe(II)sulfat 105mg Fe(II)	1 FTbl/tgl bei Bedarf verdoppeln	Vor dem Frühstück unzerkaut
Aktiferrin – Kps	Fe(II)sulfat 1-Wasser bis 109,116mg 34,5mg Fe(II) +129,00mg D,L-Serin	2-3xtgl 1Kps	Unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit, vor oder zwischen den Mahlzeiten, Zusatz von VitC-hältigen Fruchtsäften empfohlen
Aktiferrin comp – Kps	104,27-109,12mg getrocknetes Fe(II)sulfat 34,5mg Fe(II) +129,00 mg D,L-Serin + 0,61-0,66 mg Folsäure	1 Kps/tgl	Unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

Präparat	Wirkstoff	Dosierung (Erwachsene)	Einnahmeempfehlung
Aktiferrin Saft	100ml: 3,42g Fe(II)sulfat (7H ₂ O) 680mg Fe(II) + 2,58 g D,L-Serin	1,3-4mg Fe/kgKG ab 12 J: 2-3xtgl 5ml	Siehe Aktiferrin Kps
Aktiferrin Trpf	30ml:1,416g Fe(II)sulfat(7H ₂ O) 280mg Fe(II)+ 1,068 g D,L-Serin	1,3-4mg Fe/kgKG	Zu den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit
Ferrograd Fol – FTBL	Fe(II)sulfat 105mg Fe(II) + 0,35mg Folsäure	1 FTbl/tgl kann verdoppelt werden	Ausreichend Flüssigkeit, 30 min vor Mahlzeit, oder zur Mahlzeit
Tardyferon 80mg Retardtbl	256,30 mg Fe(II)sulfat x 1,5 H ₂ O 80mg Fe(II)	Leicht: 1xtgl Schwer: 2xtgl 1 Retardtbl	Vor oder während einer Mahlzeit
Tardyferon Fol Retardtbl	256,3 mg Fe(II)sulfat x 1,5H ₂ O 80mg Fe(II) + 0,35 mg Folsäure	Leicht: 1xtgl Schwer: 2xtgl 1 Retardtbl	Vor oder während einer Mahlzeit

Tabelle 5: Empfehlungen zur Anwendung oraler Eisenpräparate laut Austria Codex 2012

2.2.2 Unerwünschte Wirkungen bei der oralen Eisentherapie

Bei der Gabe von oralen Eisenpräparaten kann es zu Unverträglichkeiten in Form von Sodbrennen, Übelkeit, Verstopfungen und Durchfällen kommen. Das Auftreten der Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

Die Gefahr bei einem gesunden Erwachsenen durch orale Eisengabe eine Metallintoxikation hervorzurufen, ist sehr gering, da die Eisenresorption einer kontrollierten Steuerung unterliegt. Sollten dennoch Symptome auftreten, muss auf eine Hämochromatose geachtet werden.

Bei Kleinkindern verhält sich diese Problematik anders. Hier ist bereits eine Dosis von 1-2g oralem Eisen tödlich (Wick et al., 2000).

Die Hersteller oraler Eisenpräparate weisen weiters auf mögliche allergische Hautreaktionen, schwarzen Stuhl und dunkle Zahnverfärbungen hin.

2.2.2.1 Minderung der Nebenwirkungen

Durch die hohe Wahrscheinlichkeit der Interaktion mit Nahrungsmitteln und anderen Arzneimitteln, wird empfohlen, dass die oralen Eisenpräparate vor der Mahlzeit eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme von oralen Eisenpräparaten mit der Nahrung führt zu einer Minderung der gastrointestinalen Nebenwirkungen, aber auch zu einer geringfügigen Verminderung der Resorption des Eisens. (Evstatiev et al., 2011)

Weiters können die Nebenwirkungen durch eine Dosisreduktion vermindert werden, da diese unerwünschten Wirkungen im direktem Zusammenhang mit der eingenommenen Menge an oralem Eisen stehen. (British Society of Gastroenterology, 2011)

2.2.3 Interaktionen bei der oralen Eisentherapie

2.2.3.1 Interaktion mit Bestandteilen der Nahrung

Die nachfolgende Auflistung möglicher Wechselwirkungen und daraus resultierender Beeinflussung der Resorption des Eisens ist der Checkliste Ernährung von Paul M. Suter entnommen.

Resorption ↓	Bioverfügbarkeit ↓	Bioverfügbarkeit ↑
Kalzium (Milchprodukte)	Phytat	Vitamin C
Eier	z.T. Polyphenole	Fleisch
Tee	Kalzium, Kupfer, Mangan	Fisch
Kaffee		kleine Mengen Alkohol
Phosphat, Zink, Bicarbonat		

Tabelle 6: Beeinflussung der Resorption durch Nahrungsmittel

2.2.3.2 Interaktion mit Arzneimitteln

Die gleichzeitige Einnahme von oralen Eisenpräparaten mit bestimmten Arzneimitteln kann zu potentiellen Wechselwirkungen führen. Laut Austria Codex 2012 muss bei gleichzeitiger Einnahme folgender Präparate ein zeitlicher Abstand zu den oralen Eisenpräparaten eingehalten werden.

Potentielle Wechselwirkung von Fe-Salzen mit:	Therapeutische Konsequenz:	Mechanismus:
Chloramphenicol	Verstärkter Abbau von Chloramphenicol, Wirkungsminderung von Eisen	Chelatbildung
Antacida	Eisenspiegel erniedrigt	↑ des pH-Werts
Cholestyramin	Eisenspiegel erniedrigt	Chelatbildung
Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Al ²⁺ - hältige AM	Eisenspiegel erniedrigt	Chelatbildung
Colestipol	Eisenspiegel erniedrigt	Chelatbildung
Kalzium-bromidlaktobionat	Eisenspiegel erniedrigt	Chelatbildung
Natriumbikarbonat	Eisenspiegel erniedrigt	↑ des pH-Werts
Penicillamin	Wechselseitige Spiegelerniedrigung	Chelatbildung
Tetracycline	Wechselseitige Spiegelerniedrigung	Chelatbildung
Chinolon-Antibiotika (Ciprofloxacin etc.)	Resorptionsminderung der AB durch Eisen	Chelatbildung
Levodopa, Carbidopa, Methyldopa	Schlechtere Resorption durch Eisen	Chelatbildung
Thyroxin	Schlechtere Resorption durch Eisen	Chelatbildung
Orale Bisphosphonate	Verminderte Wirkung der Bisphosphonate	Chelatbildung
NSAID's	Verstärkung der Nebenwirkungen von NSAID's	Schleimhautreizende Wirkung wird verstärkt

Tabelle 7: Zusammenfassung potentieller Wechselwirkungen oraler Eisenpräparate mit anderen Arzneimittel laut Austria Codex 2012

Außerdem kann durch die Gabe von PPI's die Resorption beeinflusst werden, da Eisen bei $\text{pH} > 3$ nicht mehr resorbiert werden kann (Beise und Huber, 2012).

2.2.4 Kontraindikationen oraler Eisenpräparate

Der Einsatz von Eisen zur Behandlung einer Eisenmangelanämie ist bei Tumoren, Rheuma und Entzündungen kontraindiziert (Kretschmer, 2011). Weiters ist auf eine primäre oder sekundäre Hämochromatose zu achten (Briese, 2011). Darüber hinaus dürfen Eisenpräparate bei Eisenverwertungsstörungen, chronischer Hämolyse und Infektanämie nicht zum Einsatz gebracht werden (Bob und Bob, 2001).

3 Allgemeine Guidelines zum Eisenmangel

3.1 Aufzählung der Guidelines

Folgende Guidelines werden zum Thema Eisenmangelanämie betrachtet und miteinander verglichen:

- Guidelines for the management of deficiency anaemia – A. F. Goddard, A. S. McIntyre, B. B. Scott for the British Society of Gastroenterology; Gut **2011**
- Eisenbrief – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie; R.M. Schaefer, R. Huch, A. Krafft; Universitätsklinikum Münster (UKM), Innere Medizin, D, Münster, Universitätsspital Zürich, Department für Frauenheilkunde, Klinik für Geburtshilfe, Zürich; Praxis **2006**; 95: 357-364
- Iron deficiency – Investigation and Management; Guidelines & Protocols Advisory Committee **2010**
- Prospective Evaluation of a Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anemia - G. Ioannou et al, The American Journal of Medicine, Volume 113 (**2002**) (AJM)
- Iron deficiency anaemia – S. Killip et al; American Family Physician (**2007**) 75(5):671-678

3.2 Diagnose – Vergleich der Guidelines

3.2.1 Differentialdiagnose

Um eine Eisenmangelanämie (IDA) zu diagnostizieren empfiehlt es sich, andere Formen der mikrozytären Anämie auszuschließen. Laut Guidelines zählen hierzu:

- Thallassämie
- Sideroblastische Anämie
- Anämien bei chronischen Erkrankungen (ACD)
- Bleivergiftung (selten)

Guidelines & Proctocols Advisory Committee empfiehlt eine labordiagnostische Unterscheidung zwischen Eisenmangelanämie und ACD. In nachfolgender Abbildung sind die jeweiligen Veränderungen der Laborparameter veranschaulicht.

Änderungen der Parameter zur Unterscheidung			
Parameter	Eisenmangelanämie	Anämie bei chronischen Erkrankungen	Vorhandensein beider Formen
Serum – Ferritin	↓	↑	↓oder normal
Serum - Eisen	↓	↓	↓
Eisenbindungskapazität	↑	↓	↓oder < normal
Transferrinsättigung	↓	↓ oder normal	↓

Tabelle 8: Vergleich der Änderung der Laborparameter zur Unterscheidung von Eisenmangelanämie und Anämie chronischer Erkrankungen (Guidelines & Protocols Advisory Committee, 2010)

Weiters weist **Guidelines & Protocols Advisory Committee** auch daraufhin, dass Eisenmangel bei erwachsenen Männern und postmenopausalen Frauen meist durch Blutverlust zustande kommt. Malabsorption sollte überprüft werden, falls es klinische Anzeichen für eine Dünndarmerkrankung gibt.

3.2.2 Diagnose der Eisenmangelanämie

Die IDA wird laut Guidelines in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt, wie bereits in Tabelle 3 veranschaulicht.

Guidelines & Protocols Advisory Committee macht darauf aufmerksam, dass im frühen Stadium des Eisenmangels nicht immer Symptome der Anämie auftreten.

In nachfolgender Tabelle werden die von den unterschiedlichen Guidelines empfohlenen Grenzwerte der Hb-Konzentration bzw. Serum-Ferritin - Konzentration, die eine Therapie erforderlich machen, gegenübergestellt.

Guideline	Parameter	
Guidelines for the management of deficiency anaemia	Hb < 12g/dL in women	Hb < 10g/dl in men
Eisenbrief – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie	Hb > 12g/dl	Ferritin < 15µg/l
Iron deficiency – Investigation and Management; Guidelines & Protocols Advisory Committee	Serum-Ferritin < 15µg/l	-
Prospective Evaluation of a Clinical Guideline for the diagnosis and management of Iron deficiency anaemia	Hb ≤ 12g/dl in women	Hb ≤ 13g/dl in men
Iron deficiency anaemia	Hb < 12g/dl in women	Hb < 13g/dl in men

Tabelle 9: Grenzwerte für Hb und Ferritin – Vergleich der Guidelines

Gemäß **Eisenbrief – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie** sollen zur diagnostischen Beurteilung alle drei Kompartimente des Eisenhaushalts überwacht werden. Dies umfasst das Speichereisen (Serumferritin), den Eisentransport (Transferrinsättigung) und auf der Knochenmarkebene die Eisenutilisation (z.B. als Anteil der hypochromen Erythrozyten oder als Hb-Gehalt der Retikulozyten – CHR).

Die von den Guidelines empfohlenen Parameter, die der Diagnose einer IDA dienen, sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Guideline	Parameter
Guidelines for the management of deficiency anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Mean corpuscular volume (MCV) • Ferritin
Eisenbrief – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie	<ul style="list-style-type: none"> • CHr oder hypochrome Erythrozyten • Serum-Ferritin • Transferrinsättigung
Iron deficiency – Investigation and Management - Guidelines & Protocol Advisory Committee	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Ferritin • Serum-Eisen • Transferrinsättigung • Serum-Eisen-Bindungskapazität
Prospective Evaluation of a Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of IDA	<ul style="list-style-type: none"> • MCV • Serum-Ferritin
Iron deficiency anaemia	<ul style="list-style-type: none"> • MCV • Ferritin • Transferrinsättigung

Tabelle 10: Parameter zur Feststellung einer Eisenmangelanämie, ausgenommen Hb-Werte

3.3 Therapie der Eisenmangelanämie

Die bereits erwähnten Hb-Werte sind laut Guidelines ausschlaggebend für den Therapiebeginn. Nachfolgende Abbildung zeigt die empfohlene Vorgehensweise zur Therapie der Eisenmangelanämie nach den **Guidelines for the management of deficiency anaemia**:

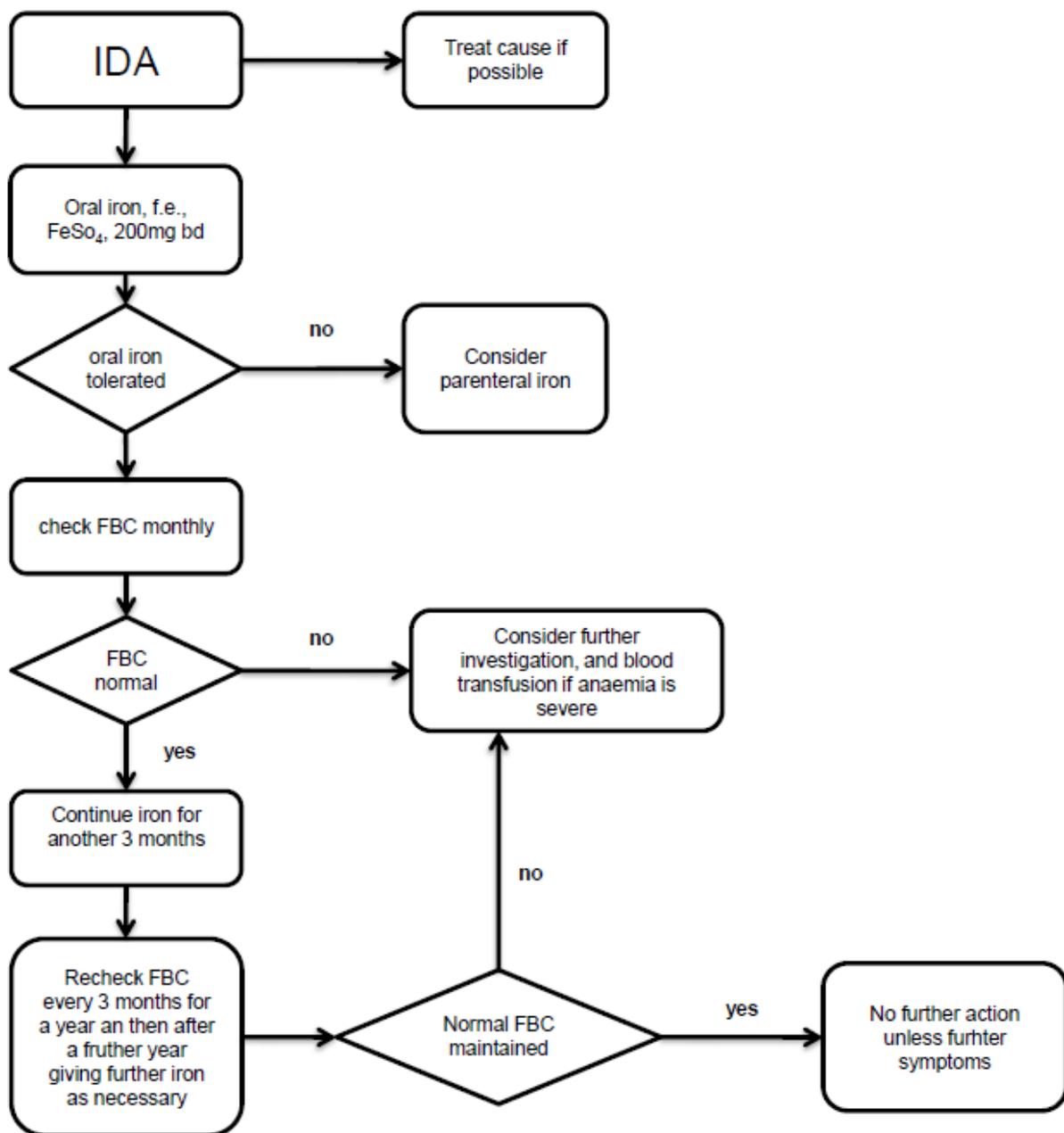


Abbildung 2: Flow-Chart zur Behandlung der IDA, FB=food blood count, bd=2xtgl

3.3.1 Applikationsart und Dosierung – Vergleich der Guidelines

Laut Guidelines gilt die orale Eisengabe als „first - line therapy“ bei Eisenmangelanämie.

Die Empfehlungen bezüglich Dosierung der **oralen** Eisenpräparate werden anhand nachfolgender Tabelle verglichen.

Guideline	Art des Salzes	Formulierung	Dosis	Elementares Eisen	Einnahmeempfehlung (Erwachsene)
Guidelines for the management of deficiency anaemia	Eisensulfat	-	200mg	40mg	2xtgl
Iron deficiency- Investigation and Management – Guidelines & Protocols Advisory Committee	Eisensulfat	TBL	300mg	60mg	3xtgl
		retard	160mg	50mg	1-4 TBL 1xtgl
		Suspension	75mg/ml	15mg/ml	4ml 3xtgl
		Sirup	30mg/ml	6mg/ml	10ml 3xtgl
	Eisengluconat	TBL	300mg	35mg	1-3TBL 2-3xtgl
	Eisenfumarat	TBL	300mg	90mg	2xtgl
		Suspension	300mg/5ml	20mg/ml	3ml 3xtgl
	Eisenpoly-saccharid	Kapseln	150mg	150mg	1 KPS tgl
Iron deficiency anaemia	Eisensulfat	-	325mg	65mg	-
	Eisengluconat	-	325mg	38mg	-

Tabelle 11: Dosisempfehlungen oraler Eisenpräparate

Gemäß **Guidelines for the management of deficiency anaemia** kann die Dosis von Eisensulfat zur besseren Verträglichkeit ohne Einbußen der Effektivität auch verringert werden, beziehungsweise auch Eisenfumarat oder Eisengluconat verwendet werden.

3.3.2 Empfehlungen zur Behandlungsdauer

Alle Guidelines empfehlen die Behandlung mit Eisen auch nach der Beseitigung der Anämie fortzuführen, um auch die Eisenspeicher aufzufüllen.

Laut **Guidelines & Protocols Advisory Committee** erhöht eine Eisensubstitution den Hb-Spiegel um 10-20g/l in 2 - 4 Wochen. Es wird empfohlen, dass die Supplementation 2 bis 4 Monate dauern soll, um eine Anämie zu korrigieren. Nach der Normalisierung des Hämoglobins soll die Eisentherapie für weitere 4 bis 6 Monate fortgeführt werden.

Guidelines for the management of deficiency anaemia empfehlen die Einnahme von oralem Eisen für weitere 3 Monate nach der Korrektur der Eisenmangelanämie, um die Eisenspeicher zu füllen.

Iron deficiency anaemia fordert eine einmonatige Therapie mit oralem Eisen. Wenn der Hb-Spiegel um 10-20g/l gestiegen ist, soll die Substitution noch 2-3 Monate länger erfolgen.

3.3.3 Empfehlungen zur Resorptionssteigerung oraler Eisenpräparate

Von den bereits erwähnten Guidelines werden folgende Maßnahmen zur Erhöhung der Resorption empfohlen:

- gleichzeitige Einnahme von Ascorbinsäure (250-500mg 2xtgl) oder sauren Fruchtsäften
- Einnahme nüchtern (1,5 – 2 Stunden nach der Mahlzeit bzw. 30 Minuten vor der Mahlzeit)

3.3.4 Indikationen für i.v.-Gabe

Bei der Therapie des Eisenmangels wird die Gabe von parenteralen Präparaten nur empfohlen, wenn die Patienten die orale Eisenformulierung nicht tolerieren. Darüber hinaus ist die intravenöse Gabe (i.v.) von Eisen bei nicht-korrigierbarem Blutverlust, Malabsorption oder einem Hb-Level < 6g/dl indiziert.

4 Spezifische Guidelines

4.1 Guidelines betreffend Chemotherapie – induzierter Anämie mit Eisenmangel

4.1.1 Aufzählung der Guidelines

- Behandlung der Anämie bei Tumorpatienten, Arbeitsgemeinschaft supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der deutschen Krebsgesellschaft (**ASORS**), Im Fokus Onkologie 5-**2009**
- Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen, H.-P. Lipp et al, Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen, **2012**
- Cancer- and Chemotherapy- induced anemia, G. Rodgers et al – Journal of National Comprehensive Cancer Center Network (**JNCCN**), 2012;10:628-653
- Chemotherapy – induced anemia in adults: Incidence and Treatment, J. Groopman, L. Itri - **Journal of the National Cancer Institute**, Vol. 91, No. 19, 1999

4.1.2 Diagnose der Chemotherapie-induzierten Anämie – Vergleich der Guidelines

Da Eisen für Tumorzellen und Mikroorganismen ein essentieller Wachstumsfaktor ist, gilt der Eisenmangel bei chronischen Entzündungen als natürlicher Schutzmechanismus, um weiteres Wachstum von Tumorzellen oder Mikroorganismen zu unterbinden. (**ASORS**)

Allerdings hat eine Anämie einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten. Weiters kann eine bereits bestehende Anämie durch die Tumorbehandlung verschlechtert werden. (**Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen**, 2012)

Wie in der Praxis üblich, wird empfohlen, zuerst andere Ursachen einer Anämie auszuschließen. **ASORS** erwähnt als weitere häufige Ursachen:

- megaloblastäre Anämie
- hämolytische Anämie
- Autoimmunhämolyse durch Wärmeantikörper (AIHA)
- AIHA durch Kälteagglutinine
- Renale Anämie

NCCN weist darauf hin, dass Krebszellen auch direkt die Hämatopoese unterdrücken können. Darüber hinaus können Cytokine produziert werden, die das Eisen binden und so zu einer Abnahme der Produktion roter Blutkörperchen führen.

In nachfolgender Tabelle sollen die unterschiedlichen Parameter der einzelnen Guidelines zur Diagnose einer Anämie bei onkologischen Patienten miteinander verglichen werden.

	Hb	Transferrin-sättigung	C-reaktives Protein (CRP)	Serum-Ferritin	Serum - Eisen	MCV	CHr
ASORS	-	< 20%	-	< 15ng/dl	< 20µg/dl	niedrig	< 26pg
Supportive Therapie bei Tumorerkr.	-	< 16%	erhöht	leicht ↑ o. normal	-	-	-
JNCCN	≤ 11g/dl	< 15%	-	< 30ng/ml	-	-	-

Tabelle 12: Typische Befunde bei Eisenmangelanämie

4.1.3 Therapie der Chemotherapie-induzierten Anämie mit Eisen – Vergleich der Guidelines

Gemäß **ASORS** stellt der Eisenmangel eine klare Indikation für die Eisensubstitutionstherapie dar.

Die **JNCCN** – Guidelines empfehlen bei einem absoluten Eisenmangel (Ferritin < 30ng/ml und Transferrinsättigung < 15%) die Gabe von oralem oder intravenösem Eisen.

Die Guidelines **Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen** erwähnen die Eisengabe nur in Kombination mit der Erythropoieses Stimulating Agent (ESAs) -Therapie, falls die Ferritin-Werte < 100µg/l und die Transferrinsättigung < 20% fallen.

4.1.3.1 Dosierung und Darreichungsform

Laut Guidelines stehen zur Therapie der Eisenmangelanämie sowohl orale als auch intravenöse Eisenpräparate zur Verfügung.

Die **ASORS** – Leitlinie empfiehlt zur oralen Substitution zweiwertige als auch dreiwertige Eisensalze, die 25-100mg elementares Eisen pro Darreichungsform enthalten. Die Dosierung kann bis auf 200mg/d erhöht werden. Innerhalb von 4 Wochen sollten sich Therapieerfolge zeigen. Allerdings weist **ASORS** darauf hin, dass durch die schlechte Resorption (maximal 10%) erst nach sechs Monaten mit der Korrektur des Eisenmangels zu rechnen ist.

JNCCN zufolge, kann sowohl orales als auch intravenöses Eisen bei absolutem Eisenmangel zum Einsatz kommen. Allerdings wird daraufhingewiesen, dass orales Eisen zwar häufig verwendet wird, dabei aber weniger effektiv ist als die parenterale Gabe.

4.1.4 Weitere Therapieansätze zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie – Vergleich der Guidelines

4.1.4.1 Kombinationstherapie mit ESAs

Den Leitlinien zufolge ist eine Kombinationstherapie bestehend aus Eisen und ESAs anzuraten.

Die **ASORS** – Guidelines empfehlen basierend auf den **EORTC 2004** (European Organisation of Research and Treatment of Cancer) Guidelines den Einsatz von ESAs bei Hb 9-11g/dl und abhängig von den Anämiesymptomen einen Therapiebeginn mit ESAs. Das Hinzufügen oraler Eisenpräparate wird nicht empfohlen, da diese unwirksam sind. Intravenöses Eisen soll Patienten mit absolutem oder funktionellem Eisenmangel zugute kommen.

JNCCN unterscheidet zwischen funktionellem Eisenmangel (Ferritin \leq 800ng/ml **und** Transferrinsättigung $<$ 20%) und keinem Eisenmangel (Ferritin $>$ 800ng **oder** Transferrinsättigung \geq 20%). Im erstem Fall wird die Gabe von intravenösen Eisen mit ESAs empfohlen. Bei Fehlen eines Eisenmangels ist auch keine Substitution indiziert.

4.1.4.2 Andere Therapieansätze

Die Leitlinien **Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen** empfehlen beim Vorliegen einer symptomatischen Anämie die Substitution von Erhthrozytenkonzentraten. Ist die akute Korrektur der Anämie nicht erforderlich, ist eine Behandlung mit Erythropoetin möglich.

Gemäß **JNCCN** besteht die Möglichkeit einer ESA-Therapie, um die Anämie zu korrigieren. Allerdings ist dies mit Risiken verbunden, wie zum Beispiel virale Infektionen oder bakterielle Kontaminationen. Mit weiteren Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hypertension, Thromboembolismus oder „pure red cell aplasia“ ist zu rechnen.

Von **ASORS** wird bei akutem Blutverlust und solidem Tumor eine ESA-Therapie empfohlen.

Anhand nachfolgender Abbildung soll der von der **EORTC** empfohlene Einsatz von ESAs zur Korrektur einer Anämie bei Patienten mit Chemotherapie veranschaulicht werden.

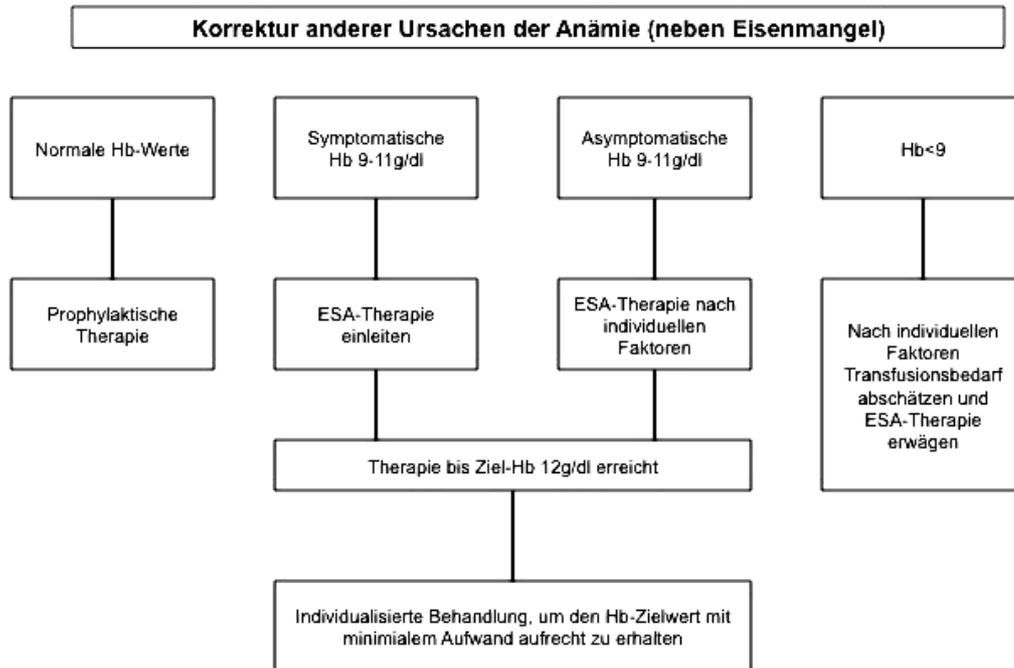


Abbildung 3: Therapie-Algorithmus der EORTC zur Behandlung der Anämie ohne Eisenmangel; Einsatz von ESAs

4.1.5 Unerwünschte Wirkungen einer Eisensubstitution bei Chemotherapie-induzierter Anämie

Die **ASORS** Leitlinien weisen auf einige mögliche Probleme bei der Behandlung mit Eisen bei Tumorpatienten hin.

- Eisen gilt als **Wachstumsfaktor für Tumorzellen**; Eisenmangel wird als Schutzmechanismus betrachtet
- Durch freies Eisen werden hochtoxische Hydroxyradikale gebildet. Dies kann zu einer **Gewebsschädigung** führen, die Inzidenz für **kardiovaskuläre Komplikationen** steigern und die **Karzinogenese** begünstigen
- Langfristig **erhöhtes Serum- bzw. Gewebseisen** führt zu einer erhöhten Tumorinzidenz

4.2 Guidelines betreffend Anämie mit Eisenmangel ausgelöst durch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

4.2.1 Aufzählung der Guidelines

- Neue Aspekte in der ambulanten Langzeittherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, O. Mickisch, A. Lutz - Vorderbrügge, B. Küppers; Gastroenterologische Schwerpunktspraxis, Mannheim (2000)
- Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. **Consensus of the Austrian IBD Working Party**; C. Gasche et al (2011)
- Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases; JM Estavatiev et al. – Inflamm Bowel Dis **2007**; 13:1545-1553)

4.2.2 Diagnose

Die bereits erwähnten Guidelines empfehlen für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) alle 6 – 12 Monate ein Laborscreening durchzuführen.

In nachfolgender Tabelle werden die von den Guidelines empfohlenen Grenzwerte zur Feststellung einer Anämie bei Patienten mit CED veranschaulicht.

Guideline	Hb-Grenzwert	Ferritin	TSAT
Neue Aspekte in der ambulanten Langzeittherapie bei CED	12g/dl Frauen (nicht schwanger) 13g/dl Männer	< 30µg/l ...Eisenmangel mit hoher Sicherheit 30-100µg/l...bei CED Eisenmangel durchaus wahrscheinlich	< 16%
Consensus of the Austrian IBD Working Party	lt. WHO	< 30µg/l ohne Entzündung 100µg/l mit Entzündung	< 16%
Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in IBD	< 10g/dl	erniedrigt	< 15%

Tabelle 13: Parameter zur Untersuchung eines Patienten auf Anämie bei CED

Wie aus der Liste hervorgeht, unterscheiden sich die Guidelines hinsichtlich der Beurteilung einer Anämie nicht maßgebend voneinander.

Laut **Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases** zählen zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Neue Aspekte in der ambulanten Langzeittherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen weist darauf hin, dass der Eisenmangel mit oder ohne Anämie eine der häufigsten extraintestinalen Manifestationen bei Patienten mit CED ist. Bei 30% der Patienten ist diese auch therapiebedürftig. Am häufigsten kommt es durch enterale, okkulte Blutverluste zur Entwicklung einer meist mikrozytären Eisenmangelanämie.

Die von der World Health Organisation (WHO) stammenden Kriterien zur Beurteilung einer Anämie gelten auch für Patienten mit CED. Allerdings gibt es keine optimalen Parameter zur Feststellung eines Eisenmangels. Fallen Ferritinwerte < 30µg/l, ist das mit hoher Sicherheit ein Beweis für einen Eisenmangel. Bei Patienten mit CED handelt es sich fast ausschließlich um eine Kombination aus Eisenmangel und Entzündungsanämie. Bei der ACD kommt es zu massiven Veränderungen des Eisenstoffwechsels. Problematisch wird hier der häufig verwendete Biomarker Ferritin, da dieser, abgesehen von Eisen, auch durch Entzündung induziert werden kann. Daraus resultiert die Schwierigkeit zur Interpretation des Ferritinwerts im Serum. Deshalb empfehlen die Guidelines zur weiteren Untersuchung und zur Bestimmung des Grades der systemischen Entzündung weitere Parameter zur Hilfe zu

nehmen. (**Consensus of the Austrian IBD Working Party**). Anhand folgender Abbildung sollen die von den Guidelines empfohlenen Hilfsparameter veranschaulicht werden:

Guideline	MCV/MCH	sTfR/log	CRP	BSG	CHr	Anteil hypo. Ery.
Neue Aspekte in der ambulanten Langzeittherapie chron.-entz. Darmerkrankungen	-	-	-	-	-	+
Consensus of the Austrian IBD Working Party	+	+	+	+	+	-
Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in IBD	+	+	+	-	-	-

Tabelle 14: Weitere Hilfsgrößen zur Diagnostik einer Anämie bei CED-Patienten - Vergleich der Guidelines (MCH=Mean Corpuscular Hemoglobin; sTfR=lösl. Transferrinrezeptor; BSG=Blutsenkungsgeschwindigkeit)

Eine ausführlichere Untersuchung kann laut **Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases** auch folgende Parameter miteinbeziehen:

- Vitamin B₁₂ und Folsäure
- Haptoglobin
- Lactatdehydrogenase
- Creatinin

4.2.3 Therapie der Anämie bei CED-Patienten

Die Guidelines vertreten unterschiedliche Ansichten, zu welchem Zeitpunkt mit einer Anämiebehandlung begonnen werden soll.

Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases empfiehlt den Therapiestart für alle Patienten, deren Hb-

Level unter den Normalwert (12g/dl) sinkt. Darüber hinaus ist der Therapiebeginn abhängig von den Symptomen, Ätiologie, Schweregrad der Anämie, Comorbiditäten und Therapieeffekte.

Gemäß **Neue Aspekte in der ambulanten Langzeittherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen** soll die Anämietherapie bei bereits nachgewiesenem Eisenmangel und Hämoglobinspiegel < 10g/dl durchgeführt werden. Es wird davon ausgegangen, dass bei den meisten CED-Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits eine 6-monatige orale Eisentherapie erfolglos durchgeführt wurde.

4.2.3.1 Behandlung mit Eisenpräparaten

Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases empfiehlt eine Eisensupplementation, wenn eine Eisenmangelanämie vorhanden ist. Wenn Patienten dazu neigen, einen Eisenmangel zu entwickeln, dann ist eine Überwachung empfehlenswert. Orales Eisen wird von **Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases** als einfache Option angeführt. Allerdings wird daraufhingewiesen, dass es durch eine mögliche Nichtresorption von Eisen die Symptome von CED-Patienten verschlimmern könnte, da das nicht resorbierte Fe^{2+} in den entzündlichen Darmabschnitten als Katalysator zur Bildung von Sauerstoffradikalen fungieren kann. Weiters ist die Gabe von parenteralen Eisen eine Möglichkeit, jedoch besteht hier die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks.

Entsprechend **Neue Aspekte in der ambulanten Langzeittherapie chronisch – entzündlicher Darmerkrankungen** führen orale Eisenpräparate nicht zur Korrektur der Eisenbilanz und auch nicht zur Verbesserung klinischer Symptome, da orales Eisen im besten Fall zu nur 8% resorbiert wird. Bei Gabe von intravenösen Eisen wird Eisensaccharat empfohlen. Da die i.v.- Substitution sehr effektiv und kostengünstig ist, wird eine 8-wöchige Therapie befürwortet, bevor andere Maßnahmen eingeleitet werden.

Consensus of the Austrian IBD Working Party empfiehlt die Eisensubstitution bei bestätigtem Eisenmangel. Die orale Eisensupplementation wird bei milder Anämie (Hb \geq 10g/dl und Ferritin < 30 μ g/l) in Betracht gezogen. Die Therapieeffektivität soll laufend auf Ansprechen und Verträglichkeit überprüft werden. Bei Bedarf wird das Umstellen auf intravenöse Substitution befürwortet. Die i.v.-Eisengabe wird immer bei Unverträglichkeit oder Nichtansprechen auf orale Präparate, schwere Anämie (Hb < 10g/dl), aktiver CED und bei der Kombinationsbehandlung mit ESAs empfohlen.

4.2.3.2 Orales versus intravenöses Eisen bei Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Die **Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases** bevorzugen die intravenöse Gabe von Eisen, auch wenn manche Patienten auf orale Applikation ansprechen. Absolute Indikationen für **intravenöses Eisen** sind:

- Schwere Anämie (Hb < 10g/dl)
- Intoleranz oder Nichtansprechen auf orales Eisen
- Verschlechterung der CED
- in Kombination mit ESAs
- Patientenwunsch

Im Gegensatz dazu können orale Präparate zum Einsatz kommen, wenn keine absolute Indikation für i.v.-Applikation besteht.

Laut **Neue Aspekte in der ambulanten Langzeittherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen** inkludiert die Indikationsstellung für die i.v.-Gabe auch:

- Gastrointestinale Unverträglichkeit oraler Präparate
- Klinische Anämie-Symptomatik
- Enterale Eisenresorptionsstörungen
- Zustände mit endogen bzw. pharmakologisch stark stimulierter Erythropoiese

4.2.3.3 Ziel der Therapie

Die Guidelines der **Consensus of the Austrian IBD Working Party** sehen als Ziel der Behandlung die Behebung des Eisenmangels, das heißt eine Normalisierung der Hämoglobinwerte und dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität. Der eigentliche Zielwert der Eisensubstitution könnte der mittlere normale Hämoglobinwert (Männer = 15g/dl,

Frauen = 13,5g/dl) sein. Das hohe Rückfallrisiko von Patienten mit Eisenmangel und/oder Anämie macht eine regelmäßige Kontrolle notwendig.

Laut **Consensus of the Austrian IBD Working Party** soll bei einer effektiven oralen Eisensubstitution das Ferritin auf > 30µg/l steigen. Der Anstieg auf über 100µg/l wäre optimal, kann aber bei einer oralen Therapie nicht erwartet werden.

Nach **Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases** sind die Ziele der Behandlung der Anämie bei CED-Patienten die Erhöhung des Hb-Spiegels, des Serum – Ferritins und der Transferrinsättigung auf Normalwerte, einen erneuten Abfall des Hb-Levels zu verhindern und eine Bluttransfusion zu vermeiden. Weiters sollen die Symptome der Anämie beseitigt und die Lebensqualität verbessert werden.

4.2.4 Nebenwirkungen der Therapie mit oralem Eisen bei Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Laut **Consensus of the Austrian IBD Working Party** führen orale Eisenpräparate bei Patienten mit CED zur Zunahme von Diarrhö.

Gemäß **Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases** sind die Nebenwirkungen oraler Eisenpräparate dosisabhängig und es wird deshalb empfohlen, die Dosis von 100mg elementaren Eisen täglich nicht zu überschreiten. Durch die Gabe von oralem Eisen kann es zu einer Verschlechterung der CED führen. Darüber hinaus kann es zu einer Erhöhung des oxidativen Stress führen. Auch die Entwicklung von Kolorektalkarzinomen ist nicht auszuschließen.

4.2.5 Weitere Behandlungsmöglichkeiten der Anämie bei Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Die nachfolgende Tabelle zeigt die weiteren Behandlungsmöglichkeiten der Anämie bei CED nach Empfehlungen der Guidelines, falls die Substitutionstherapie nicht ausreicht bzw. versagt.

Guideline	Therapie mit ESAs	Bluttransfusion	Vitaminsubstitution
Austrian IBD Working Party	in Kombination mit Eisen i.v. empfohlen	nicht erwähnt	Gabe von VitB ₁₂ und Folsäure bei Mangel
Inflamm Bowel Dis	bei Hb < 10g/dl in Kombination mit Eisen i.v. empfohlen	Bei schweren Blutungen in Kombination mit Eisen i.v. empfohlen	Gabe von VitB ₁₂ und Folsäure bei Mangel
Neue Aspekte der ambulanten Langzeit-Therapie von CED	wenn Eisen i.v. erfolglos ist, Einsatz empfohlen	nicht erwähnt	nicht erwähnt

Tabelle 15: Weitere Behandlungsmöglichkeiten der Anämie bei CED

4.3 Guidelines betreffend renaler Anämie

4.3.1 Aufzählung der Guidelines

- Anemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anemia Working Group of European Renal Best Practice (**ERBP**) - Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure (**ERA/EDTA**) **2004** - *European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure* (**ERA/EDTA**) **1999**
- Anemia Management in Chronic Kidney Disease Rapid Update 2011 – National Clinical Guideline Centre (**NCGC**) **2011**
- Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease (**KDOQI**) **2007**
- Anemia management in people with chronic kidney disease (**NICE**) **2010**
- Anemia in CKD (**RA**) **2010**

4.3.2 Diagnose – Vergleich der Guidelines

Zufolge der bereits erwähnten Guidelines, sollen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz grundsätzlich regelmäßige, zumindest jährliche Hb-Wert-Messungen vorgenommen werden.

Anhand nachfolgender Tabelle werden die empfohlenen Hb-Grenzwerte der einzelnen Guidelines miteinander verglichen.

Guideline	Erwachsene Frauen	Erwachsene Männer
ERA/EDTA	Hb < 11,5g/dl	Hb < 13,5g/dl wenn > 70J. Hb < 12,0g/dl
ERBP	Hb < 12g/dl	Hb < 13,5g/dl
NCGC	Hb ≤ 11g/dl	Hb ≤ 11g/dl wenn < 2J.Hb ≤ 10,5g/dl
KDOQI	Hb < 12,0g/dl	Hb < 13,g/dl
NICE	Hb ≤ 11g/dl	Hb ≤ 11g/dl wenn < 2J.Hb ≤ 10g/dl
RA	Hb < 11g/dl	Hb < 11g/dl

Tabelle 16: Hb-Level zur Evaluierung einer renalen Anämie - Vergleich der Guidelines

Jede chronische Niereninsuffizienz führt zu einer renalen Anämie, bei der das Serumkreatinin um das Dreifache erhöht ist. Verantwortlich für die Anämie ist eine ungenügende Bildung von Erythropoetin. Bei einigen Patienten kann es auch zu einer verkürzten Lebenszeit der Erythrozyten kommen.

Bei der renalen Anämie handelt es sich um eine normozytäre Form der Anämie (DGHO-onkopedia, 2007).

Bevor es zur Behandlung der Anämie kommt, wird von den Guidelines die Bestimmung von weiteren Parametern empfohlen. Diese werden in nachfolgender Tabelle gegenübergestellt.

Guideline	Parameter					
ERA/ EDTA	Erythrozyten, MCV, MCH	absolute Retikulo- zytenzahl	Plasma-& Serum- Ferritin	HRC% oder Transferrin- sättigung oder CHr	CRP	Leukozyten& Thrombozyten
NCGC	EPO	-	Serum- Ferritin	HRC% oder Transferrin- sättigung oder CHr	-	-
KDOQI	MCV, MCH, MCHC	-	Serum- Ferritin	Serum- Transferrin- sättigung oder CHr	-	Leukozyten& Thrombozyten
RA	MCV, MCH, MCHC	abs. Retikulo- zytenzahl	Serum- Ferritin	Serum- Transferrin- sättigung und HRC% oder CHr	CRP	-

Tabelle 17: Weitere Messdaten zur Beurteilung einer Anämie - Gegenüberstellung der Guidelines

Darüber hinaus empfehlen **ERA/EDTA** und **RA** auch die folgenden Parameter in den Untersuchungsplan aufzunehmen:

- Vitamin B₁₂ - und Folsäure-Konzentration im Serum
- Tests auf Hämolyse (z.B.: Lactat-dehydrogenase, Bilirubin, Coombs-Test)
- Plasma/Serum – und/oder Urin-Proteinelektrophorese
- Hb-Elektrophorese und Knochenmarkuntersuchung
- Serumaluminium
- Ausschluss von gastrointestinalen Blutverlusten
- Plasma/Serum-intaktes Parathyroidhormon-Konzentration (iPTH)

Die **RA** – Guidelines ziehen chronische Nierenerkrankungen als Ursache einer Anämie in Betracht, wenn die GFR $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ entspricht. Die Wahrscheinlichkeit erhöht sich bei einer GFR von $<30\text{ml/min/1,73m}^2$, wenn andere Ursachen, wie Blutverlust, Folsäure- oder Vitamin B₁₂ – Mangel ausgeschlossen sind.

Wenn die GFR $>60\text{ml/min/1,73m}^2$ beträgt, ist anzunehmen, dass der Anämie einer andere Ursache als chronischen Nierenerkrankung zugrunde liegt. **(NICE)**

4.3.2.1 Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom bezeichnet ein akutes Nierenversagen, das beim gleichzeitigen Vorliegen einer progredient verlaufender Hepatitis oder bei Leberzirrhose auftreten kann. Es kommt zu einer Störung im Wasser- und Salzhaushalt des Organismus.

Beim Patienten mit hepatorenalem Syndrom treten sowohl Symptome der akuten Niereninsuffizienz (z.B.: Kreatininanstieg), als auch des akuten und chronischen Leberversagens (z.B.: Ödeme, Aszites) auf. Alle therapeutischen Maßnahmen, die zu einem hohen Volumsverlust führen, können ein hepatorenales Organversagen auslösen (Geiger et al., 2003). Aber auch eine spontan bakterielle Peritonitis, nephrotoxische Medikamente und Blutungen, wie zum Beispiel Ösophagusvarizenblutungen, die durch den Rückstau des Pfortaderblutes entstehen, können ein hepatorenales Syndrom auslösen. Eine Anämie kann sich durch den Mangel an fettlöslichen Vitaminen in Folge eines Vitamin B₁₂ – Mangels entwickeln (Cissarek et al., 2009).

Diagnostisch auffällig ist ein niedriges Urinnatrium ($<10\text{mmol/l}$), aber auch eine verminderte Natriumexkretion, die auf eine gesteigerte Rückresorption hinweisen. Zu dieser vermehrten Rückgewinnung in den Nierentubuli, kommt es durch das verminderte effektive Blutvolumen. Da auch Wasser vermehrt rückresorbiert wird, kommt es zu einer Verdünnungshyponatriämie bei gleichzeitig hohem Natrium-Gesamtkörpergehalt (Geiger et al., 2003).

Bei der Therapie des hepatorenalen Syndroms soll der Säuren-Basen-Haushalt korrigiert werden. Beim Vorliegen einer Anämie muss diese durch eine Transfusion behandelt werden. Weiters ist die intravenöse Gabe von Albumin indiziert (von Schrenck et al., 2000).

4.3.3 Therapie

Zur Behandlung der renalen Anämie stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Mittel der Wahl sind Erythropoiesis Stimulating Agents (**ESAs**). Weiters kommen Eisenpräparate zur Supplementation zum Einsatz. Auch die Kombination wird von den Guidelines empfohlen. Als letzte Option steht die Bluttransfusion zur Verfügung.

4.3.4 Einsatz von Eisenpräparaten bei renaler Anämie

Zum Eisenverlust kommt es laut **NICE** bei Hämodialyse (HD) -Patienten durch den erhöhten Blutverlust und durch die Verluste während der Hämodialyse. Die Gabe von i.v. – Präparaten bei HD-Patienten vermindert den Einsatz von ESAs und somit auch die Kosten.

4.3.4.1 Zur Aufrechterhaltung des Hb-Levels

Die **ERA/EDTA** empfiehlt eine Eisengabe bei Patienten mit renaler Anämie zur Vermeidung einer Eisenmangelanämie beziehungsweise zur Aufrechterhaltung des Eisenlevels. Dadurch soll eine durchschnittliche Hb-Konzentration von > 11g/dl (> 33% Hämatokrit) gehalten werden, unabhängig einer ESA - Therapie. Hämodialyse - Patienten bekommen alle 2 Wochen eine Dosis intravenöses Eisen, um eben diese Hb-Konzentration aufrechtzuerhalten.

Die Empfehlung der **RA** – Guidelines besagt ebenfalls, dass eine Gabe von Eisen zum Erreichen und Aufrechterhalten einer Ziel - Hb-Konzentration sinnvoll ist, unabhängig davon, ob der Patient ESAs erhält oder nicht.

Die Leitlinie von **NCGC** empfiehlt die Optimierung des Eisenstatus bevor oder zu Beginn einer Therapie mit ESAs und bei Nicht-Dialyse (ND) - Patienten.

Gemäß **KDOQI** sollen zum Erreichen und Aufrechterhalten des Hb-Levels ESAs und/oder Eisenpräparate oder eine Bluttransfusion in Betracht gezogen werden.

NICE empfiehlt zur Aufrechterhaltung des Eisenspeichers bei Hämodialyse - Patienten 50-60mg Eisen i.v./Woche. Bei Nicht-Dialyse und Peritoneal-Dialyse (PD) - Patienten wird dies nicht so häufig angewandt.

4.3.4.2 Kombination mit ESAs

Laut **ERA/EDTA** sollen alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die sich einer Therapie mit ESAs unterziehen, eine Eisensupplementation erhalten, ungeachtet des Dialysestatus. Hämodialyse – Patienten haben einen größeren Eisenbedarf als Prädialyse – Patienten.

Die **RA** empfiehlt, dass Patienten mit funktionellem Eisenmangel eine Eisensupplementation vor oder während einer ESA-Therapie erhalten.

Entsprechend **NICE** soll gleichzeitig mit Beginn der ESA-Therapie die Eisensupplementation erfolgen.

4.3.5 Applikationsart und Dosierung der Eisenpräparate

	<u>ERA/EDTA</u>	<u>NCGC</u>	<u>KDOQI</u>	<u>RA</u>
	Applikationsart:			
HD-Pat.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.
ND/PD-Pat.	i.v.	Oral, oder wenn nicht vertragen i.v.	i.v./oral	oral
	Dosierung:			
	25-100mg/Wo unter ESA-Therapie	Korrekturdosis: 600-1000mg Erhaltungsdosis: bei HD-Pat: 50-60mg	Keine Angaben	Keine Angaben

	<u>ERA/EDTA</u>	<u>NCGC</u>	<u>KDOQI</u>	<u>RA</u>
	Zielwerte (Eisenstatus):			
HD-Pat.	Serum-Ferritin 200-500µg/l	Serum-Ferritin 200-500µg/l	Serum-Ferritin > 200ng/ml	Serum-Ferritin nicht > 800ng/ml Kontrolle ab > 500ng/ml
	Transferrinsättigung 30-40% oder HRC < 2,5% oder ca. 35pg/Zelle	Transferrinsättigung > 20% oder HCR < 6%	Transferrin- sättigung > 20%	
ND/PD- Pat.	siehe HD-Pat.	siehe HD-Pat.	Serum-Ferritin > 100ng/ml	siehe HD-Pat.
			Transferrinsätti- gung > 20%	
	Monitoring der Hb-Werte			
	<u>ohne ESA:</u> 2-6 Mo <u>ESA + i.v. Eisen:</u> alle 1-3 Mo	<u>mit oder ohne ESA-</u> <u>Therapie:</u> alle 1-3 Mo	<u>mit ESA:</u> <u>Korrekturphase:</u> monatlich <u>Erhaltungsphase:</u> alle 3 Mo	<u>Mit oder ohne ESA:</u> alle 1-3 Mo

Tabelle 18: Empfehlungen der Guidelines zum Einsatz von Eisenpräparaten bei Patienten mit chron. Niereninsuffizienz; ND=Nicht-Dialyse; PD=Peritoneal-Dialyse; HD=Hämodialyse

Anhand der Tabelle werden die Empfehlungen der unterschiedlichen Guidelines zum Einsatz der Eisenpräparate bei RA veranschaulicht.

Gemäß **ERA/EDTA** soll die i.v. – Gabe der oralen Gabe vorgezogen werden, da bei urämischen Patienten die Resorption oraler Präparate verringert ist. Orale Eisengabe kann bei Patienten ohne Hämodialyse in Betracht gezogen werden.

4.3.6 Toxizität von i.v. – Eisenpräparaten

ERA/EDTA empfiehlt bei den verschiedenen Eisensalzen auch auf die Toleranz und Verträglichkeit einzugehen.

- Eisensaccharose ist allgemein als sicherste Form zur i.v. – Applikation bekannt, gefolgt von Eisengluconat
- Eisendextran unterliegt dem Risiko einer Akutreaktion und wird allgemein nicht empfohlen
- Bei Verwendung von Eisendextran ist vor Beginn der Therapie eine Verabreichung einer Testdosis erforderlich

4.3.7 Nebenwirkungen

Zu den Nebenwirkungen oraler Eisenpräparaten siehe Punkt 2.2.2.

Durch den Einsatz von ESAs kann es zu Hypertonie, erhöhtem Schlaganfallrisiko, „Pure red cell aplasia“ und weiteren Erkrankungen kommen.

4.3.8 Behandlung der renalen Anämie mit Vitaminen und Adjuvantien

Die **ERA/EDTA** versteht unter Adjuvantien eine Therapieform, die eine ESA-Behandlung optimieren soll. Therapeutische Dosen von spezifischen Vitaminen können die Behandlung der Anämie verbessern.

Die unten angeführte Tabelle soll die unterschiedlichen Empfehlungen der Guidelines bezüglich einer Zusatzmedikation, ausgenommen Eisen, veranschaulichen.

	<u>EDA/EDTA</u>	<u>NCGC</u>	<u>KDOQI</u>
Vitamin E	kann oxidativen Stress mindern	nicht empfohlen	Verlängerung der Erythrozytenlebensdauer
Vitamin C	Mögliche Minderung der ESA-Resistenz Mögliche Wirkungsverstärkung von Vit E Überwachung von hohen i.v.-Dosen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Folsäure	bei HD-Patienten, die adäquate Mischdiät erhalten, nicht erforderlich	-	nicht empfohlen
B-Vitamine	bei HD-Patienten, die adäquate Mischdiät erhalten, nicht erforderlich	-	nicht empfohlen
L-Carnitin	Möglicherweise bei HD-Patienten in der Erhaltungsphase vorteilhaft	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Androgene	Mögliche Stimulation der Erythropoiese bei männl. PD-Pat. durch die Gabe von Nandrolondecanoat 200mg 1x/Woche Risiko von Nebenwirkungen!	nicht empfohlen	nicht empfohlen

Tabelle 19: Empfohlene Adjuvantien

5 Methodik

Die Daten aller Patienten der internen Abteilung, der Abteilung für Unfallchirurgie und der Abteilung für Orthopädie, die im Zeitraum von 2. Juli 2012 bis 22. November 2012 orale Eisenpräparate erhielten, wurden aus der elektronischen Krankengeschichte (MedCaSol) erfasst. Als Grundlage zur Beurteilung potentieller Interaktionen dienten die Interaktionsdatenbanken SIS-Check (Suchabfrage nach Arzneyspezialitäten) und Micromedex (Suchabfrage nach Wirkstoffen).

Folgende Daten wurden anonymisiert festgehalten:

- Geschlecht
- Alter
- verabreichtes Eisenpräparat in der Heimmedikation, inklusive Dosierungsintervall
- verabreichtes Eisenpräparat während in der stationären Medikation, inklusive Dosierungsintervall
- Indikation für die Eisensubstitution
- Anzahl der Arzneimittel mit potentiellen Wechselwirkungen mit Eisen
- Anzahl der Arzneimittel zur Dauertherapie

6 Resultate und Diskussion

6.1 Einteilung der Patienten nach Indikationen

Von Juli bis November 2012 wurden die Medikationsprofile von 103 Patienten erfasst, die zumindest einmal ein orales Eisenpräparat erhielten.

6.1.1 Einteilung der Patienten nach Indikationen für orale Eisentherapie vor der stationären Aufnahme

80 (78%) der 103 untersuchten Patienten wurden auch vor der Aufnahme ins Krankenhaus mit einem oralen Eisenpräparat therapiert.

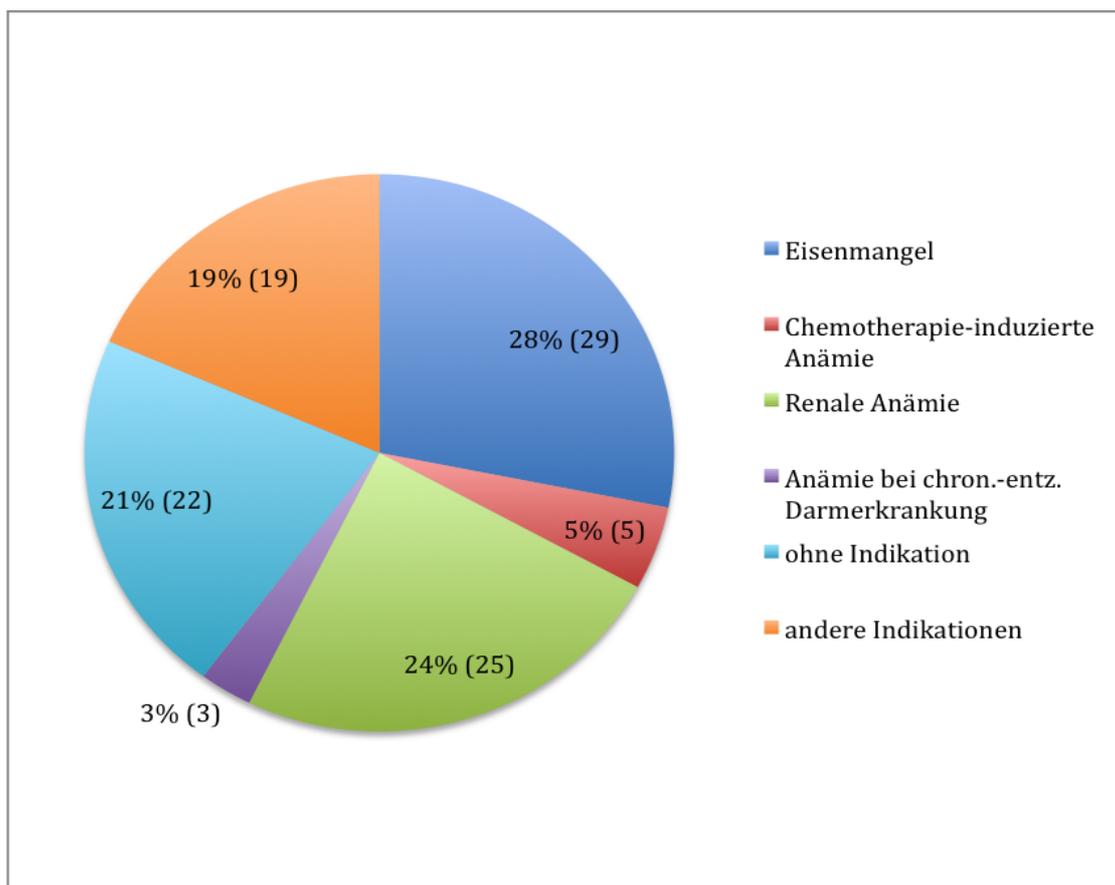


Abbildung 4: Einteilung der Patienten nach Indikationen für eine orale Eisentherapie vor der stationären Aufnahme (n=80)

22 (27%) der Patienten wurde in der Heimmedikation ein orales Eisenpräparat aufgrund einer renalen Anämie verordnet, 17 (21%) wegen Eisenmangel, 3 (4%) wegen einer Anämie in Folge chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, 22 (27%) ohne eindeutige Indikationsstellung, 12 (16%) aufgrund anderer Indikationen.

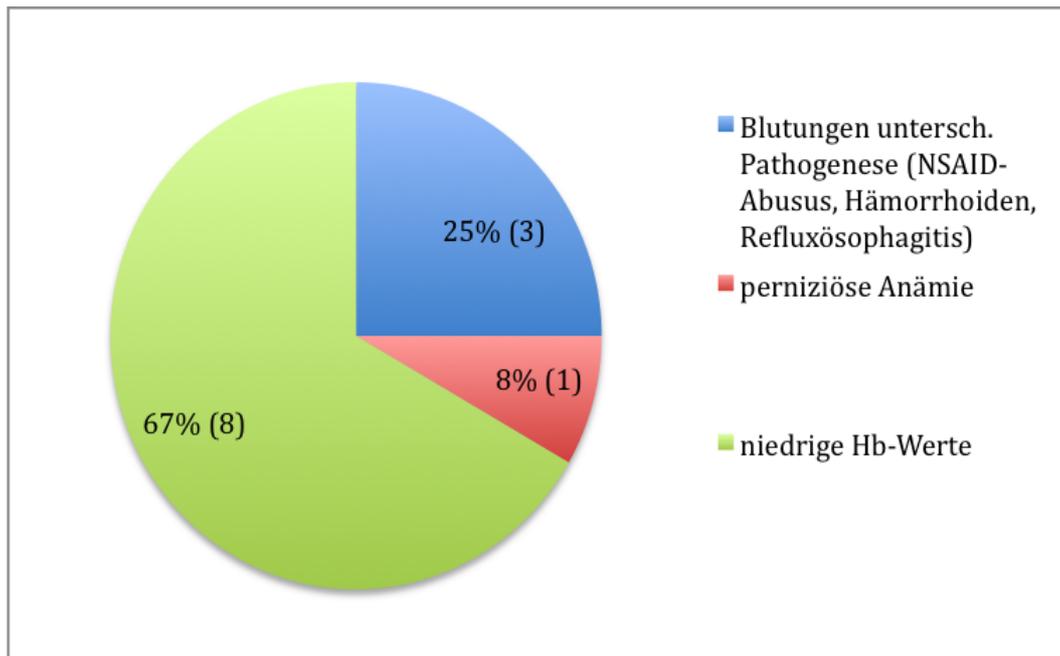


Abbildung 5: Aufschlüsselung der anderen Indikationen für orale Eisentherapie in der Heimmedikation von 22 (27%) der Patienten

Zu den anderen Indikationen zählen Blutungen unterschiedlicher Pathogenese [3 (25%) Patienten], perniziöse Anämie [1 (8%) Patient] und niedrige (10,9 g/dl – 5,3 g/dl) Hb-Werte [8 (67%) Patienten].

6.1.2 Einteilung der stationären Patienten nach Indikationen für orale Eisentherapie

103 Patienten erhielten während ihres stationären Aufenthalts ein orales Eisenpräparat. Zu den 80 Patienten, die bereits in der Heimmedikation mit einem oralen Eisenpräparat therapiert wurden, kamen stationär weitere 23 (22%) Patienten hinzu, deren Eisentherapie im Krankenhaus begonnen wurde.

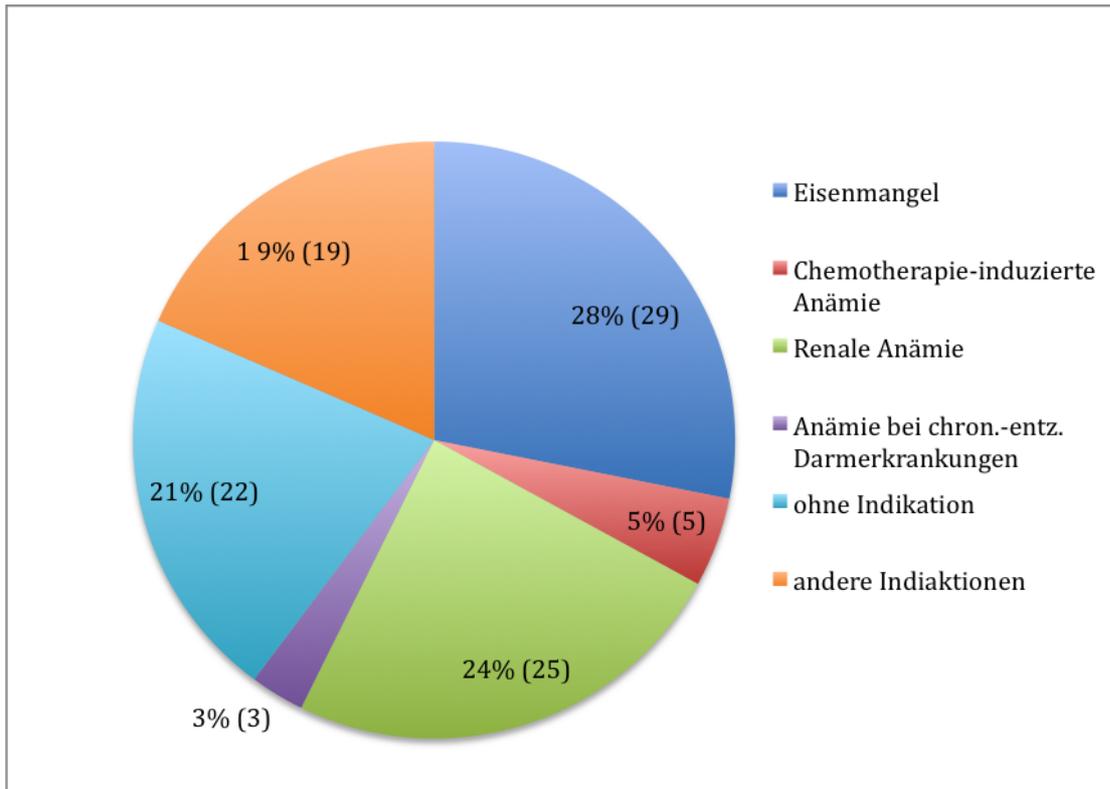


Abbildung 6: Einteilung der Patienten nach Indikationen für orale Eisentherapie während des stationären Aufenthalts (n=103)

29 (28%) aller stationär untersuchten Patienten wurde ein Eisenpräparat in Folge eines Eisenmangels verordnet, 25 (24%) wegen renaler Anämie, 5 (5%) Patienten aufgrund Chemotherapie-induzierter Anämie, 3 (3%) wegen einer Anämie in Folge einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, 22 (21%) ohne eindeutige Indikationsstellung. Weitere 19 (19%) der stationär behandelten Patienten, erhielten ein orales Eisenpräparat aufgrund einer anderen Indikationsstellung. Bereits bestehende Indikationen für eine orale Eisentherapie wurden bei Aufnahme nicht verändert.

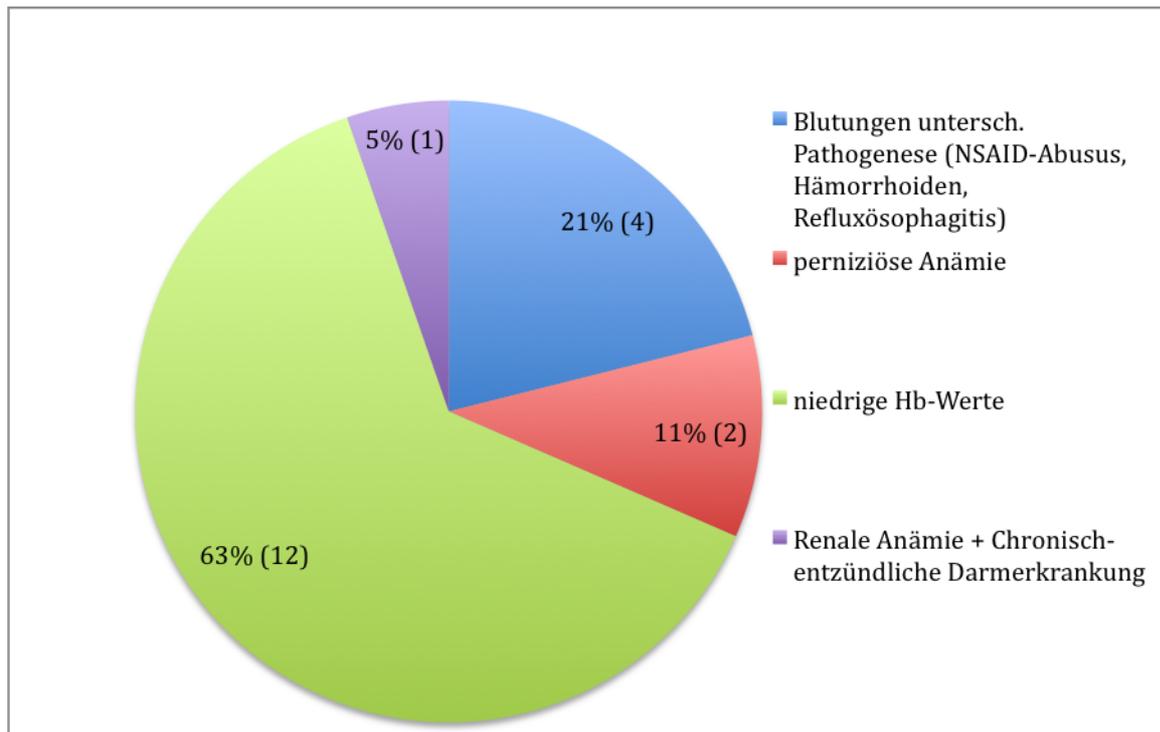


Abbildung 7: Aufschlüsselung der anderen Indikationen für eine orale Eisentherapie der 19 (19%) von insgesamt 103 Patienten

Die Einteilung der 19 (19%) stationären Patienten (n=103) nach anderen Indikationen ergab, dass es zum Einsatz oraler Eisenpräparate bei 4 (21%) der Patienten bei Blutungen in Folge von chronischem NSAID-Abusus, Hämorrhoiden und Refluxösophagitis kam, bei 2 (11%) Patienten aufgrund perniziöser Anämie und bei 12 (63%) der Patienten in Folge niedriger (10,9 g/dl – 5,3 g/dl) Hb-Werten. 1 Patient (5%) hatte 2 Indikationen für eine orale Eisentherapie. Er litt unter einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung und renaler Anämie.

Im Vergleich zur Heimmedikation wurde bei 23 (22%) Patienten zusätzlich aufgrund der Untersuchungen und vorliegenden Laborwerte die Indikation für eine Eisensupplementation gesehen und eine Eisentherapie angeordnet. Die häufigste Indikation war Eisenmangel.

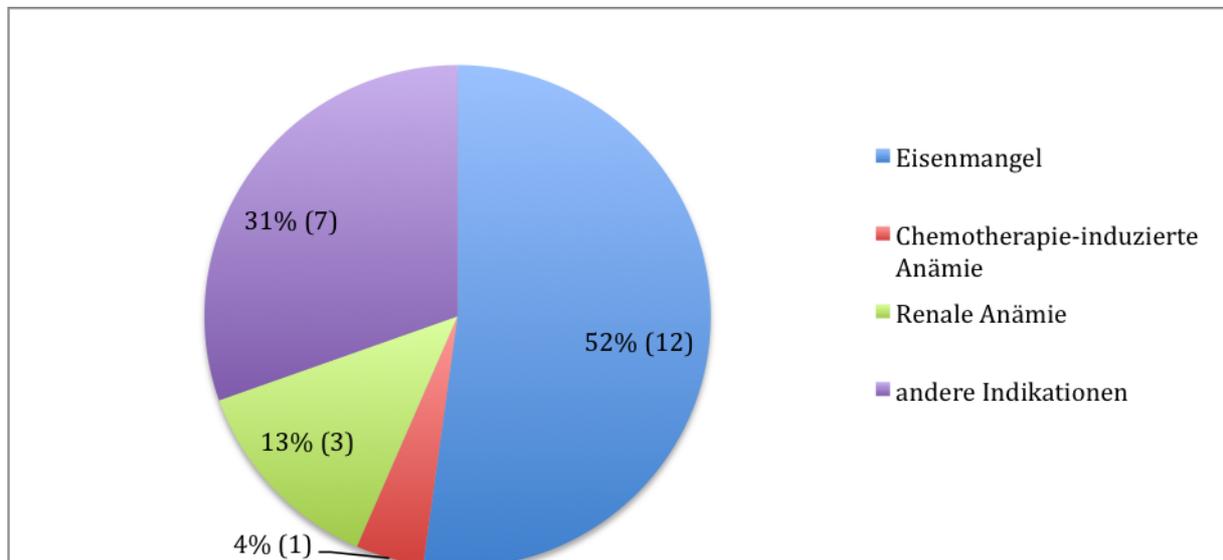


Abbildung 8: Einteilung der 23 (22%) Patienten nach Indikation

Von diesen 23 Patienten wurden 12 (52%) Patienten aufgrund eines Eisenmangels therapiert, 3 (13%) wegen einer renalen Anämie, 1 (4%) aufgrund einer Chemotherapie induzierten Anämie und weitere 7 (31%) in Folge anderer Indikationen (4 Patienten aufgrund niedriger Hb-Werte, 1 Patient aufgrund perniziöser Anämie, 1 Patient aufgrund chronischem NSAID-Abusus und bei 1 Patienten wegen renaler Anämie bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung).

Aus den erhobenen Daten geht hervor, dass die Indikationen zur Gabe von oralen Eisenpräparaten weit gefächert sind. Alle Guidelines betreffend **Eisenmangel** (mit oder ohne Anämie) und der Austria Codex 2012 empfehlen den Einsatz von oralen Eisenpräparaten bei diagnostiziertem Eisenmangel. Die Verordnungen in der klinischen Praxis in der Indikation Eisenmangel entsprachen den **Vorgaben der Guidelines und des Austria Codex 2012**.

Bei den Patienten mit Anämie aufgrund chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen empfehlen die Guidelines die orale Eisengabe, wobei die Guideline **Neue Aspekte in der ambulanten Langzeittherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen** auf die Risiken bezüglich der oralen Eisengabe hinweist. Dadurch kann es zu einer

Verschlimmerung der Erkrankung kommen. Die Verordnungen im stationären Bereich und in der Heimmédikation berücksichtigten die Empfehlungen der Guidelines zur Eisengabe bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Die Leitlinien zur Therapie renaler Anämie empfehlen den Einsatz oraler Eisenpräparate bei NP/PD-Patienten. Spezifische Guidelines zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie empfehlen den Einsatz oraler Eisenpräparate. Sowohl in der Heimmédikation als auch stationär wurde **die Empfehlungen der Guidelines** bezüglich renaler Anämie und Chemotherapie – induzierter Anämie **eingehalten**.

Bei 22 (28%) der Patienten in der Heimmédikation und bei 22 (21%) Patienten stationär kam es ohne eindeutige Indikationsstellung zum Einsatz oraler Eisenpräparate.

6.2 Angewendete orale Eisenpräparate

Zu einem Unterschied in der Wahl der Eisenpräparate kam es dadurch, dass im Krankenhaus vorrätige Präparate verwendet werden. Bei der Umstellung von der Heimmédikation auf die Krankenhausmedikation wurde auf die Verwendung von äquivalenten Dosen geachtet.

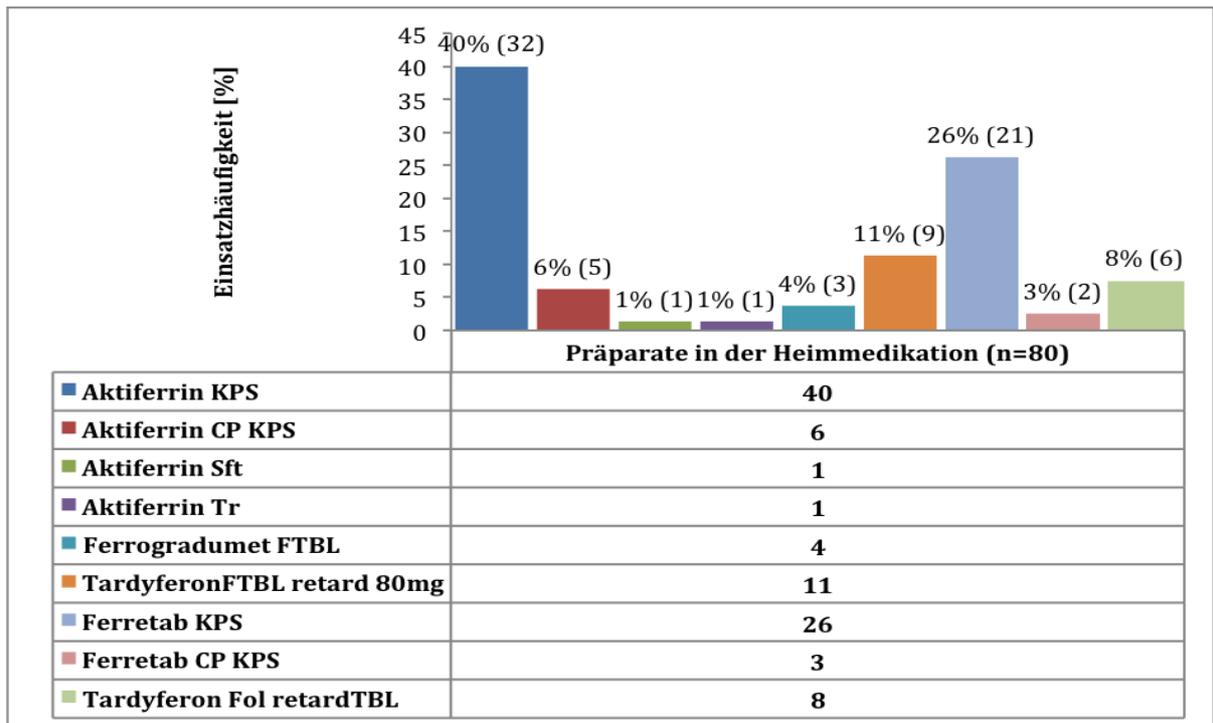


Abbildung 9: Häufigkeit des Einsatzes verschiedener oraler Eisenpräparate in der Heimedikation

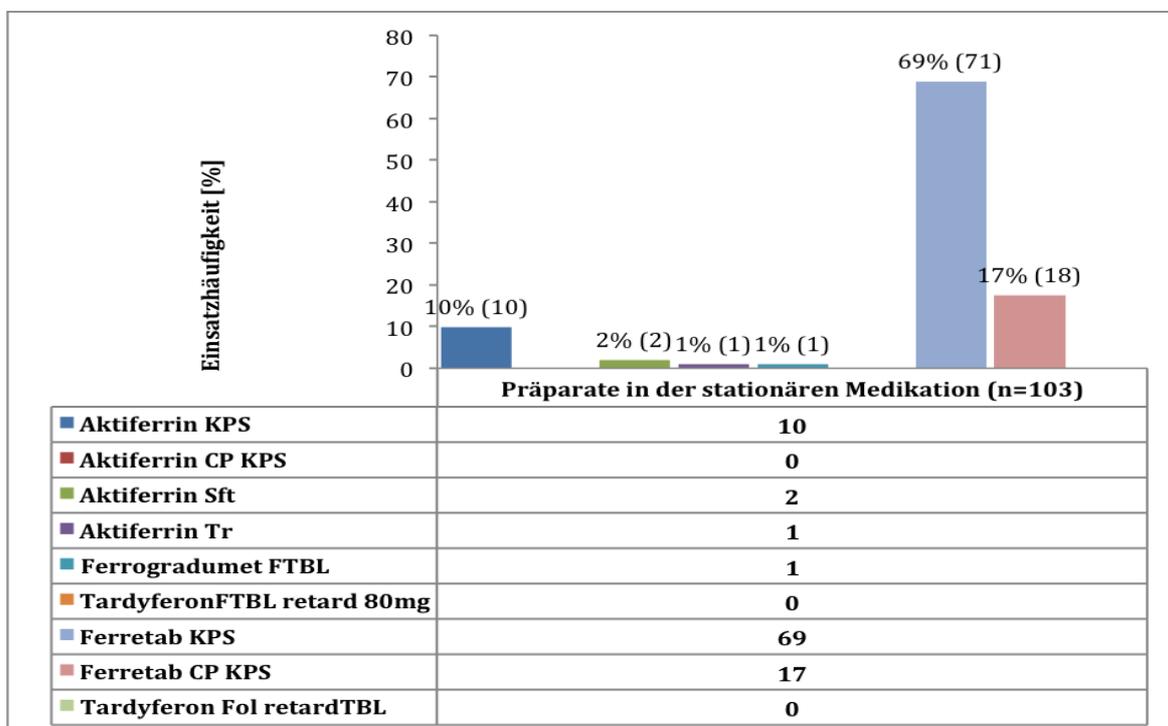


Abbildung 10: Häufigkeit des Einsatzes verschiedener oraler Eisenpräparate im Krankenhaus

Aus Abbildung 9 und 10 geht hervor, dass in der Heimmedikation die Gabe von Aktiferrin Kapseln (1 Kapsel entspricht 100mg Fe - (II) - Salz) bevorzugt wird. Stationär wird Aktiferrin gegen Ferretab Kapseln (1 Kapsel entspricht 34,5 mg Fe - (II) - Salz) in äquivalenten Dosen ersetzt. Die Guidelines sprechen keine eindeutige Empfehlung für ein Eisen - (II) –Salz oder Eisen - (III) - Salz aus. Laut Austria Codex 2012 eignen sich alle verwendeten Präparate zur Vermeidung oder zur Korrektur einer Eisenmangelanämie. Daraus ist abzuleiten, dass sich die Verordnungen sowohl in der Heimmedikation als auch in der stationären Medikation an die **Vorgaben der Guidelines und des Austria Codex 2012 halten**.

6.3 Dosierungsintervalle der oralen Eisenpräparate

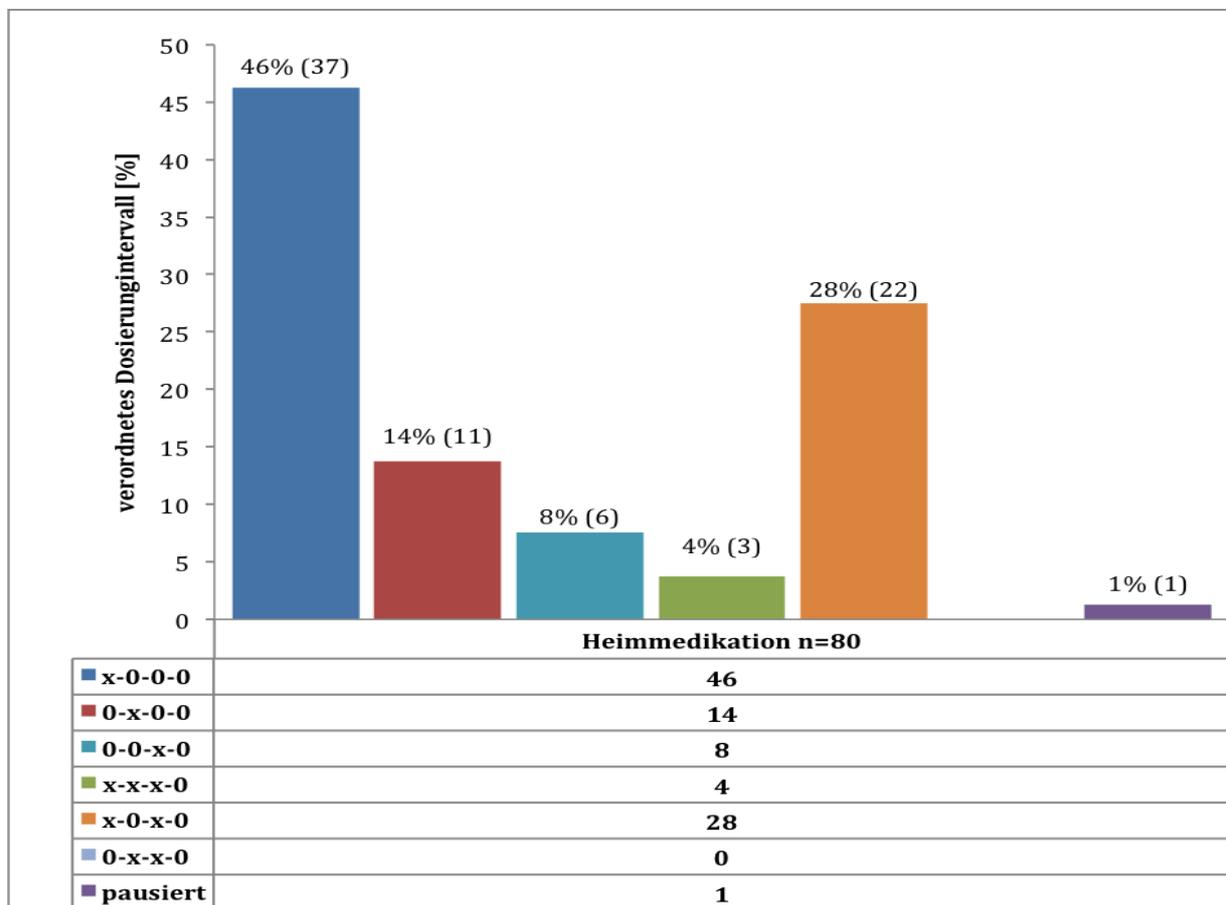


Abbildung 11: Häufigkeit der verordneten Dosierungsintervalle in der Heimmedikation

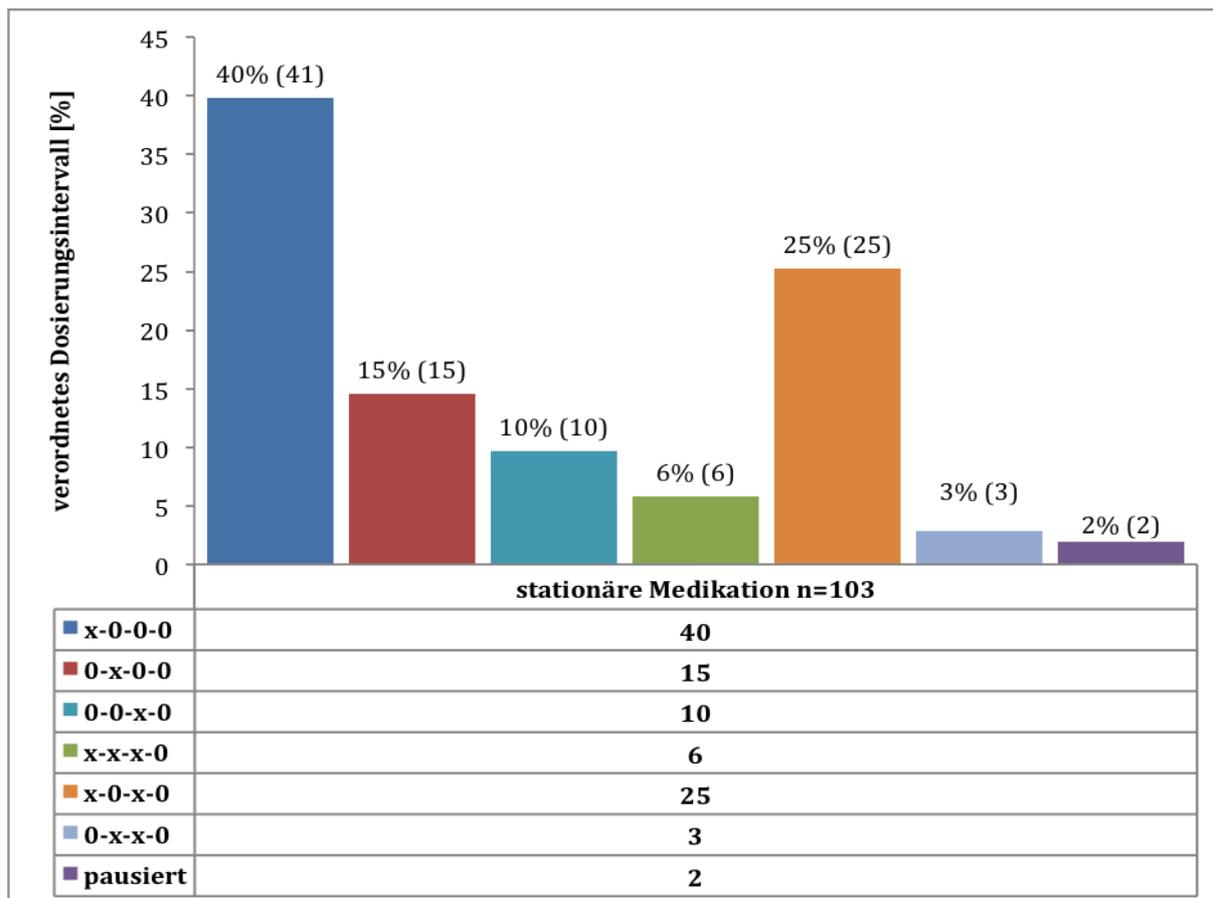


Abbildung 12: Häufigkeit der verordneten Dosierungsintervalle stationär

Die Dosierungsintervalle der oralen Eisenpräparate wurden hinsichtlich Empfehlungen des Austria Codex 2012 und der Guidelines untersucht.

Aus den Abbildungen 11 und 12 geht hervor, dass es keine großen Unterschiede bezüglich des Dosierungsintervalls zwischen Heimmedikation und stationärer Medikation gab. Am häufigsten wurde eine 1xtgl Gabe morgens beobachtet, danach die 2xtgl Gabe des oralen Eisenpräparats (morgens und abends). Etwas weniger häufig kam es zur 1xtgl Gabe mittags. In der Heimmedikation bekamen 37 (46%) der Patienten (n=80) das Eisenpräparat am Morgen verordnet. Für weitere 22 (28%) der Patienten wurde in der Heimmedikation eine Eisengabe morgens und abends verordnet, bei 11 (14%) wurde das Präparat mittags verordnet. Im Vergleich dazu wurde stationär das Eisenpräparat bei 41 (40%) aller Patienten (n=103) einmal morgens verordnet, bei weiteren 15 (15%) der stationär behandelten Patienten mittags. Bei 26 (25%) der Patienten wurde das Eisenpräparat morgens und abends verschrieben. Durch Vorschläge des klinischen Pharmazeuten kam es zu einer Veränderung des Dosierungsintervalls, um potentielle Wechselwirkungen aufgrund

gleichzeitiger Einnahme von Eisenpräparaten mit anderen Arzneimitteln zu verhindern. Es kam bei 13 (16%) Patienten (n=80) stationär zu einer Änderung des Einnahmeintervalls und bei 15 (19%) Patienten wurde eine Einnahmeempfehlung (nüchtern – Abstand zu Arzneimitteln und Mahlzeiten) ausgesprochen.

Den bezugnehmenden Guidelines sind keine eindeutigen Empfehlungen zur Dosierungshäufigkeit der oralen Eisenpräparate zu entnehmen. Die Guideline **Guidelines for the management of deficiency anaemia** empfiehlt eine zweimal tägliche Einnahme von Eisensalzen. **Iron deficiency – Investigation and Management; Guidelines & Protocols Advisory Committee** unterscheidet bei der Empfehlung des Dosierungsintervalls zwischen den verschiedenen galenischen Verarbeitungen der Eisensalze (Tabletten - 3xtgl, Retardformulierungen - 1xtgl, Suspensionen und Sirup - 3xtgl).

Die in der Heimedikation verordneten Aktiferrin Kapseln (Eisen – (II) – sulfat) sollen nach Austria Codex 2012 2-3 x täglich eingenommen werden. **Iron deficiency – Investigation and Management; Guidelines & Protocols Advisory Committee** empfiehlt eine 2-3 x tägliche Einnahme von Eisensulfat als Tablette, gibt allerdings kein Dosierungsintervall für Eisen – (II) – sulfat – Kapseln an. Die Dosierung und das Dosierungsintervall von Aktiferrin Kapseln in der Heimedikation entspricht **nach Angaben des Austria-Codex 2012**.

Bei den stationär am häufigsten verwendeten Ferretab Kps (Eisen – (II) – fumarat) empfiehlt der Austria Codex 2012 1 Kapsel täglich und bei ausgeprägten Anämien zu Beginn der Therapie 1 Kapsel 2-3 x täglich. In den Guidelines sind keine Empfehlungen zum Dosierungsintervall von Eisen-(II)-fumarat in Kapselform zu finden. Auch in der Krankenhausmedikation **entspricht** die Dosierung und das Dosierungsintervall von Ferretab Kapseln **den Vorgaben des Austria Codex 2012**.

6.4 Potentielle Wechselwirkungen

Bei der Auswertung der potentiellen Wechselwirkungen wurden alle Interaktionen, die von SIS-Check und Micromedex aufgezeigt wurden, erfasst. Die Auswertung der Ergebnisse von SIS-Check und Micromedex waren nicht übereinstimmend.

Eisenpräparat mit	Interaktion SIS-CHECK	Eisenpräparat mit	Interaktion Micromedex
Protonenpumpenhemmer			
Pantoprazol, Lansobene, Lansoprazol, Nexium, Pariet, Pantoloc, Durotiv	keine	Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol	Verminderte Bioverfügbarkeit von Eisen
Salicylate			
ThromboASS 100mg, Aspirin 50mg	keine	Acetylsalicylsäure	keine
Levothyroxin			
Thyrex, L-Thyroxin, Euthyrox	verminderte Wirkung des Schilddrüsenhormons möglich	Levothyroxin	verminderte Wirkung des Schilddrüsenhormons möglich
Bisphosphonate			
Fosamax	verminderte Wirkung der Bisphosphonate	Natriumalendronat trihydrat	keine
Actonel	verminderte Wirkung der Bisphosphonate	Risedronat Natrium	keine
Chinolone			
Avelox, Ciproxin, Tavanic	Verminderte Wirkung der Gyrasehemmer	Moxifloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin	Verminderte Wirkung der Gyrasehemmer

Eisenpräparat mit	Interaktion SIS-CHECK	Eisenpräparat mit	Interaktion Micromedex
Antazida			
Maalox	verminderte Bioverfügbarkeit von Eisen	Aluminium hydroxid und Magnesium hydroxid	<u>verminderte Bioverfügbarkeit von Eisen</u>
Sucralfat	<u>vermehrte Absorption von Aluminium-Aluminium-Überlagerung möglich</u>	Aluminium	keine
H ₂ -Blocker			
Famosin	keine	Famotidin	keine
2-wertige Ionen			
Maxi-Kalz, Magnosolv, Magnonorm, CAL-D-VITA	verminderte Bioverfügbarkeit von Eisen	Magnesium carbonat, Magnesium citrat, Calcium carbonat	<u>verminderte Bioverfügbarkeit von Eisen</u>

Tabelle 20: Vergleich der potentielle Interaktionen laut SIS-Check und Micromedex; fett = moderate WW, Überwachung/Anpassung der Dosis nötig; unterstrichen = geringe WW, bei Risikofaktoren überwachen

Die Wirkung des Protonenpumpenhemmers hält 24 Stunden an, wobei die Wirkung zu Beginn am stärksten ist. Deshalb ist es für die Resorption des Eisens förderlich, die Einnahmezeitpunkte des Eisens und des PPI so weit wie möglich auseinander zu legen, um die Resorptionsminderung des Eisens durch ein pH-Wert Erhöhung des PPI so gering wie möglich zu halten.

6.4.1 Potentielle Wechselwirkungen in der Heimmedikation

Aus der Literatur geht hervor, dass Eisensalze mit bestimmten Arzneimittel Wechselwirkungen eingehen. Dieses ist bei Patienten mit Multimedikation häufiger zu beobachten.

Von den **80 Patienten**, die in der **Heimmedikation** ein orales Eisenpräparat verschrieben hatten, hätte es bei **54 (68%) Patienten** durch gleichen Einnahmezeitpunkt des oralen Eisenpräparats mit anderen Arzneimitteln zu **potenziellen Wechselwirkungen** kommen können. Zur Veranschaulichung der Häufigkeit des Auftretens potentieller Wechselwirkungen dient Abbildung 13:

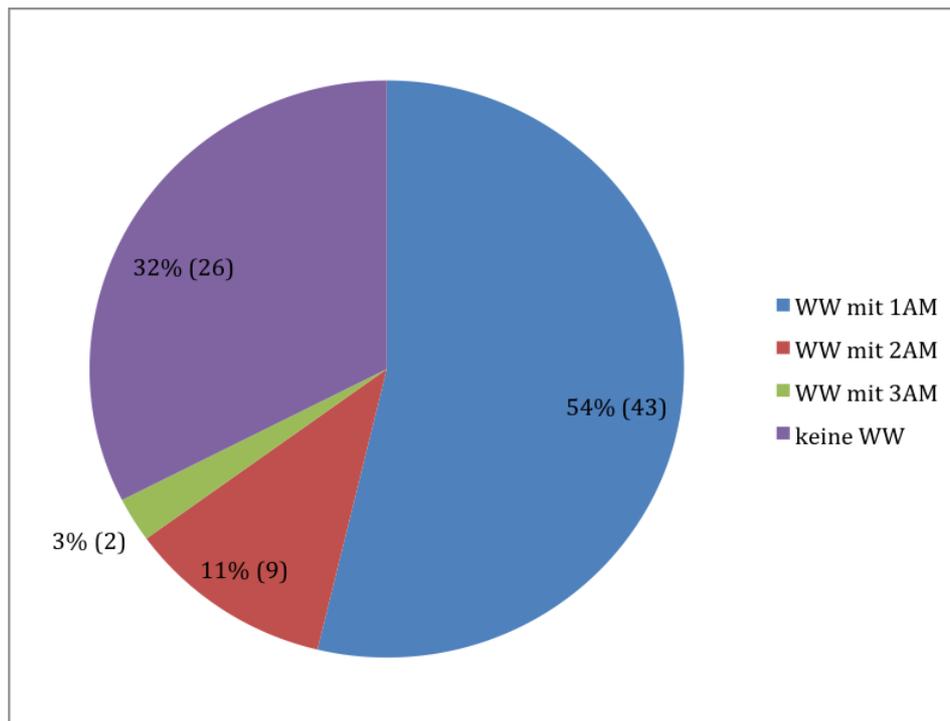


Abbildung 13: Häufigkeit des Auftretens potentieller Wechselwirkungen durch gleichzeitige Einnahme eines oder mehrerer Arzneimittel in der Heimmedikation

In der Heimmedikation wurde bei 43 (54%) der Patienten eine gleichzeitige Einnahme eines oralen Eisenpräparats mit 1 anderen Arzneimittel, bei 9 (11%) der Patienten eine gleichzeitige Einnahme mit 2 anderen Arzneimittel und bei 2 (3%) der Patienten eine gleichzeitige Einnahme mit 3 anderen Arzneimittel mit potentiellen Wechselwirkungen festgestellt. Bei 26 (32%) der Patienten in der Heimmedikation wurden keine potentiellen Wechselwirkungen durch einen gleichen Einnahmezeitpunkt des oralen Eisenpräparats mit anderen Arzneimitteln festgestellt.

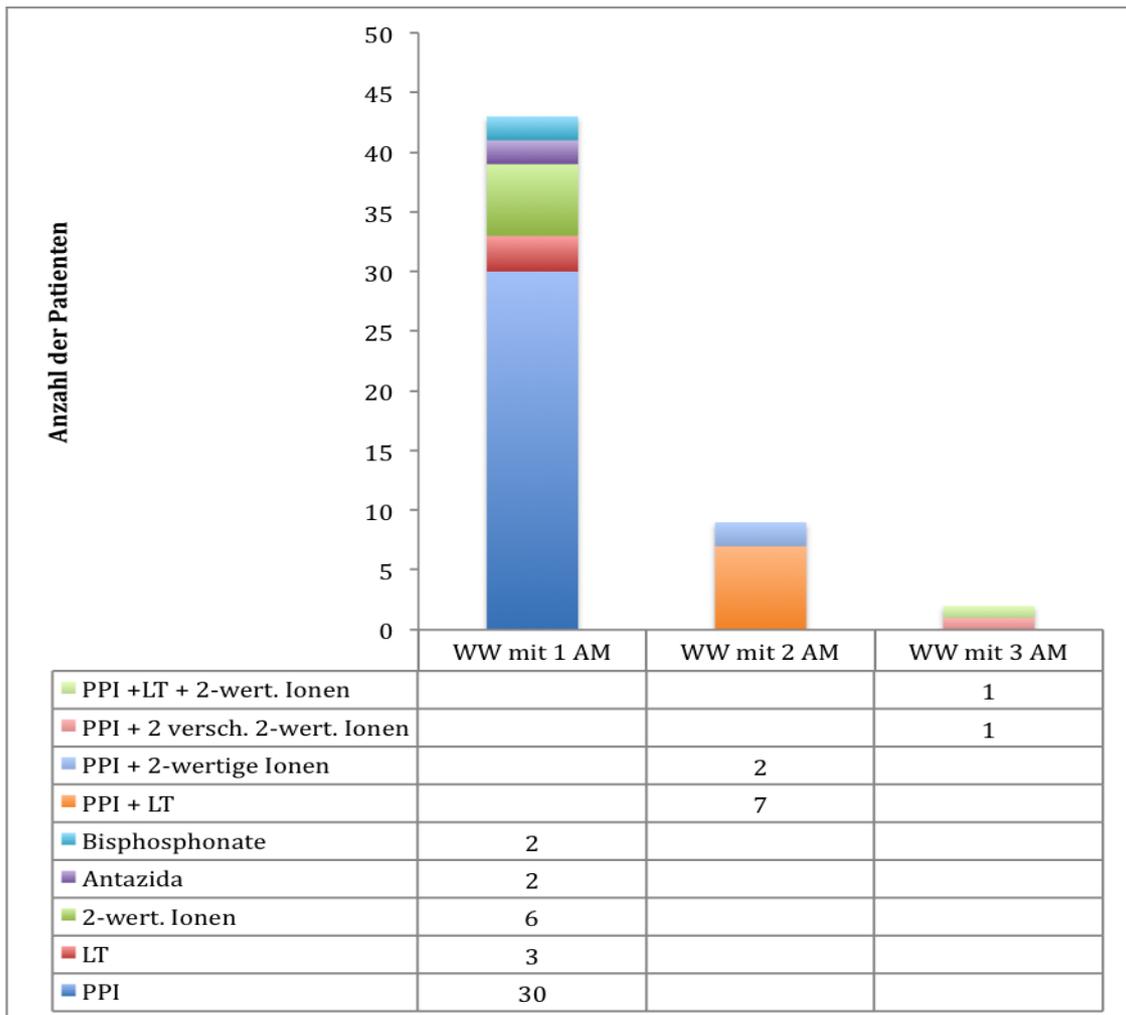


Abbildung 14: Auflistung der Substanzklassen in der Heimmedikation, die mit oralen Eisenpräparate potentielle Wechselwirkungen verursachen können

Bei 30 (38%) der Patienten in der Heimmedikation lag ein gleicher Einnahmezeitpunkt des oralen Eisenpräparats mit einem Protonenpumpenhemmer vor. Die durch den PPI verursachte Erhöhung des pH-Wertes führt zu einer Resorptionsminderung des Eisensalzes. 6 (8%) der Patienten war ein 2-wertiges Ion zum gleichen Einnahmezeitpunkt wie Eisen verordnet worden. Eine gleichzeitige Einnahme von Eisen und 2-wertigen Ionen führt durch Konkurrenz am Transportsystem zu einer Resorptionsminderung sowohl von Eisen als auch der 2-wertigen Ionen. Durch den gleichzeitigen Einnahmezeitpunkt des oralen Eisenpräparats mit Antazida, welches bei 2 (3%) der Patienten beobachtet werden konnte, kommt es zu einer verminderten Bioverfügbarkeit des Eisens. Bei 3 (4%) der Patienten wurde in der Heimmedikation eine zeitgleiche Einnahmeverordnung des Eisensalzes mit Levothyroxin beobachtet. Dadurch kommt es zu einer Chelatbildung zwischen dem Eisenpräparat und Levothyroxin. Dies führt zur einer Resorptionsminderung von

Levothyroxin und Eisen. 7 (9%) der Patienten in der Heimmedikation wurde ein Protonenpumpenhemmer und Levothyroxin zum gleichen Einnahmezeitpunkt verordnet wie das orale Eisenpräparat. Die zeitgleiche Einnahmeveranschreibung von Eisen und Bisphosphonaten, die zu einer verminderte Wirkung der Bisphosphonate führt, wurde bei 2 (3%) Patienten erfasst. 1 (1%) Patient wurde das orale Eisenpräparat gleichzeitig mit einem PPI und Levothyroxin und einem Präparat mit 2-wertigen – Ionen verordnet, 1 (1%) Patienten mit einem PPI und 2 Präparate mit 2-wertigen – Ionen.

6.4.2 Potentielle Wechselwirkungen von Eisen mit anderen Arzneimitteln bei stationären Patienten

Bei **26 (25%) der stationären Patienten** (n=103) bestand die Möglichkeit des Auftretens von Wechselwirkungen aufgrund des gleichen Einnahmezeitpunktes des oralen Eisenpräparats mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln.

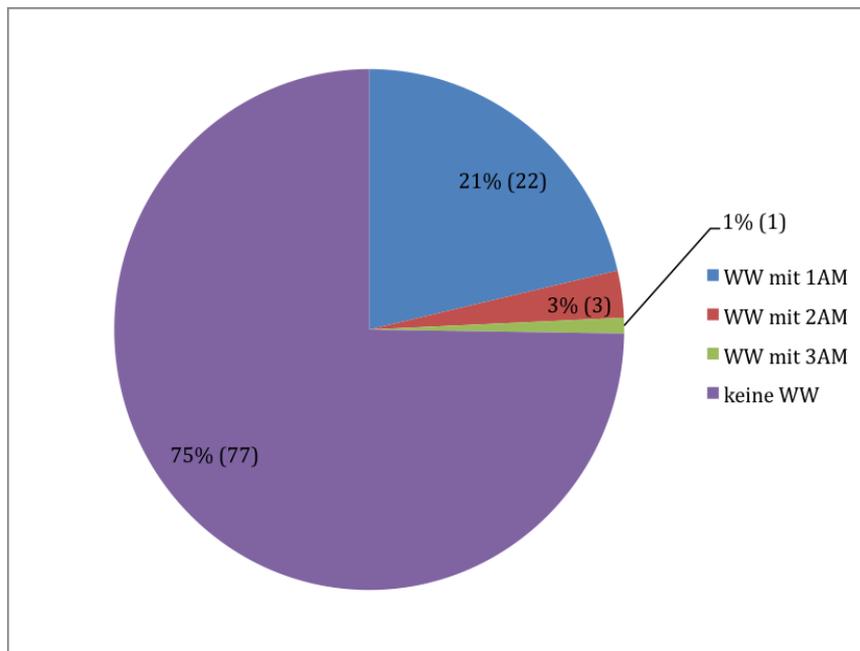


Abbildung 15: Häufigkeit des Auftretens potentieller Wechselwirkungen durch gleichzeitige Einnahme eines oder mehrerer Arzneimittel während des stationären Aufenthalts

Bei **77 (75%) der stationären Patienten**, die mit einem oralen Eisenpräparat behandelt wurden, war aufgrund der Änderung des Dosierungsintervalls und Zusatzempfehlungen des

klinischen Pharmazeuten mit **keinen potentiellen Wechselwirkungen** aufgrund gleicher Einnahmeverordnung des oralen Eisenpräparats mit anderen Arzneimitteln zu rechnen. Durch die Empfehlungen des klinischen Pharmazeuten kam es zu einer Verbesserung der Therapiesicherheit durch die Vermeidung von Wechselwirkungen. Im Vergleich wurde die Vermeidung einer zeitgleichen Einnahmeverordnung des oralen Eisenpräparats mit anderen Arzneimitteln in der **Heimmedikation nur bei 26 (32%) Patienten** (n=80) vorgefunden.

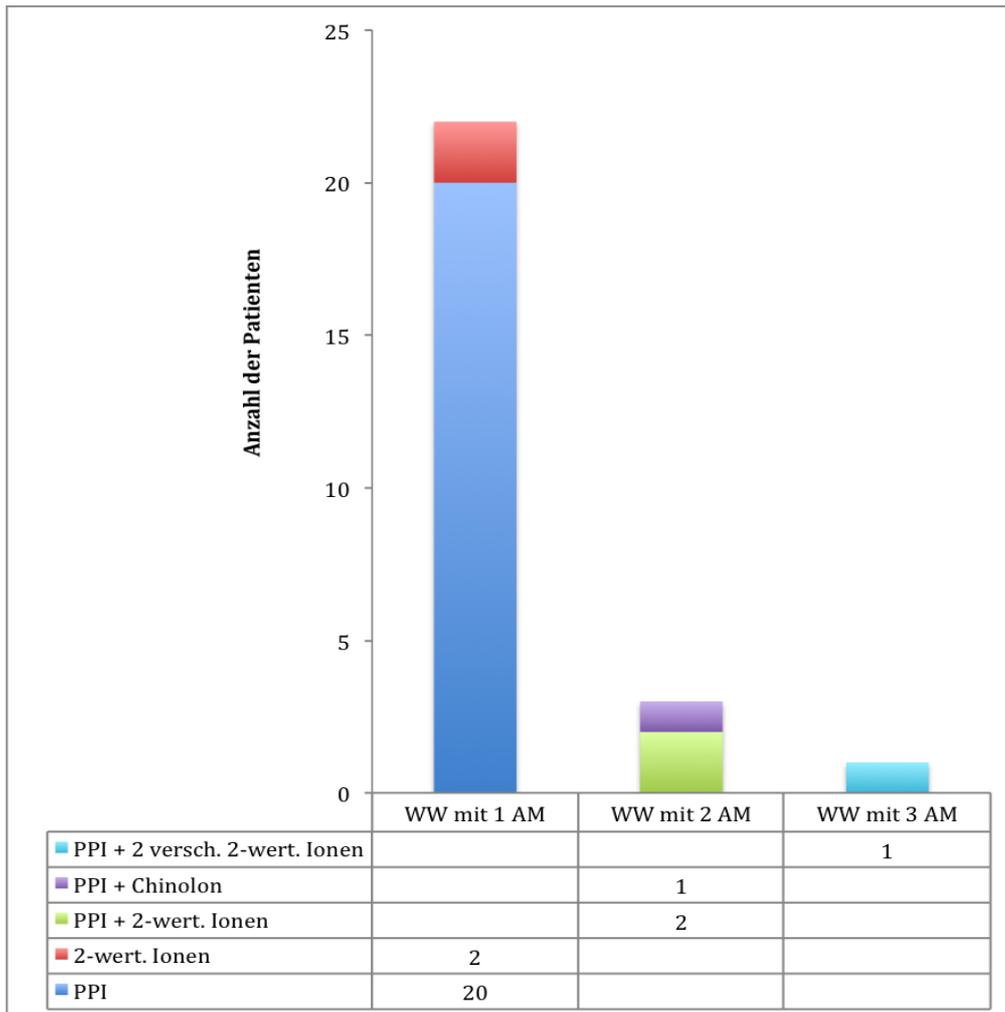


Abbildung 16: Auflistung der Substanzklassen in der stationären Medikation, die mit oralen Eisenpräparaten potentielle Wechselwirkungen verursachen können

Bei 20 (19%) der stationär behandelten Patienten (n=103) lag eine gleiche Einnahmeverordnung von PPI und einem oralen Eisenpräparat vor. Weitere 2 (2%) der Patienten waren von einer zeitgleichen Einnahmeverordnung des oralen Eisenpräparats mit einem PPI und einem Präparat mit 2-wertigen Ionen betroffen. Bei 1 (1%) Patienten war eine

morgendliche Einnahme des Eisensalzes und einem PPI und einem Chinolon verordnet. Chinolone bilden mit Eisen schwerlösliche Komplexe und dadurch kommt es zu einer verminderten Bioverfügbarkeit beider Arzneimittel. Die Chinolon-Therapie wurde nach 2 Tagen abgesetzt.

Vergleicht man nur die 80 Patienten, die bei Krankenhausaufnahme ein Eisenpräparat verordnet hatten, kann man sehen, dass durch den Einsatz des klinischen Pharmazeuten in Form von Empfehlungen oder durch Änderung des Einnahmezeitpunkts, eine **Verminderung** der Anzahl der **potentiellen Wechselwirkungen um 52%** (28 Patienten) zu beobachten ist. Bei den stationären Patienten konnte ein mögliches Auftreten einer Resorptionsminderung verursacht durch den gleichzeitigen Einnahmezeitpunkt eines Protonenpumpenhemmers und eines oralen Eisensalzes von 30 auf 20 Patienten (Verbesserung um 34%) gesenkt werden. Die Chelatbildung durch Interaktionen des Levothyroxin mit dem oralen Eisenpräparats und die daraus resultierende verminderte Bioverfügbarkeit beider Substanzen, konnte bei allen betroffenen 3 (4%) Patienten durch das Eingreifen des klinischen Pharmazeuten verhindert werden (Verbesserung um 100%). Bei 2 Patienten wurde durch Umstellung des Einnahmezeitpunkts eine verminderte Wirkung der Bisphosphonate verhindert (Verbesserung um 100%). Weiters wurde die Überschneidung des Einnahmezeitpunkts des oralen Eisenpräparats mit 2 weiteren Arzneimitteln von insgesamt 9 betroffenen Patienten in der Heimmédikation auf 3 Patienten in der Krankenhausmedikation (Verbesserung um 34%) gesenkt. 7 dieser Patienten hatten zum gleichen Einnahmezeitpunkt ein orales Eisenpräparat, einen PPI und Levothyroxin verordnet bekommen. Bei allen 7 Patienten konnte in der Krankenhausmedikation eine potentielle Wechselwirkung vermieden werden. 2 Patienten wurde sowohl in der Heimmédikation als auch in der stationären Medikation zum gleichen Einnahmezeitpunkt wie Eisen einen PPI und 2-wertige Ionen verordnet. 1 Patient wurde stationär ein Chinolon und einen PPI zum gleichen Einnahmezeitpunkt wie das Eisenpräparat verschrieben. Von 2 Patienten, die 3 weitere Arzneimittel zum gleichen Einnahmezeitpunkt wie Eisen in der Heimmédikation verordnet bekommen hatten, konnten potentielle Wechselwirkungen bei 1 Patienten durch Änderung des Einnahmezeitpunkts verhindert werden (Verbesserung um 50%). 1 Patient wurde in der Heimmédikation gleichzeitig zum Eisenpräparat einen PPI und Levothyroxin und 2-wertige Ionen verordnet. Der Einnahmezeitpunkt der Arzneimittel wurde stationär dahingehend verändert, dass es zu keinen potentiellen Wechselwirkungen kam.

Von den **23 (22%) Patienten** von insgesamt 103, die erst im Krankenhaus ein orales Eisenpräparat bekommen haben, war der Einnahmezeitpunkt von Eisen so gewählt, dass mit keiner Wechselwirkung von Eisen mit anderen Arzneimitteln zu rechnen war.

6.4.3 Medikationsprofile

Die nachfolgenden Medikationsprofile sollen beispielhaft die Veränderungen der Heimmедikation der stationären Patienten hinsichtlich einer Vermeidung potentieller Wechselwirkungen und Verbesserung der Effektivität der oralen Eisenpräparate aufzeigen.

1) Mann, 86, Indikation: Eisenmangelanämie

Heimmедikation			
	Handelsname	Einnahmeintervall	Empfehlung
Eisenpräparat	Ferretab KPS	1-0-1-0	keine
Medikamente mit pot. WW	Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg	1-0-0-0	keine

Stationäre Medikation			
	Handelsname	Einnahmeintervall	Empfehlung
Eisenpräparat	Ferretab KPS	1-0-1-0	30 min Abstand zu Mahlzeiten und AM
Medikamente mit pot. WW	Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg	1-0-0-0	keine

Herrn X wurden vor der Aufnahme Ferretab KPS und Pantoprazol MSR TBL 40mg (Protonenpumpenhemmer) zum gleichen Einnahmezeitpunkt verordnet. Dadurch hätte es zu einer Minderung der Resorption des Eisens durch einen Anstieg des pH-Wertes in Folge der Einnahme des Protonenpumpenhemmers kommen können. Diese Interaktion wird von Micromedex als moderat eingestuft, da es zu einer Verschlechterung des Zustands des Patienten führen kann und eine Änderung der Therapie erforderlich macht.

Nach Aufnahme in das Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt wurde vom klinischen Pharmazeuten die Empfehlung ausgesprochen, das Eisenpräparat mit einem Abstand zu Mahlzeiten und anderen Arzneimittel einzunehmen, um potentielle Wechselwirkungen zu vermeiden.

Die Gabe des oralen Eisenpräparates wurde in diesem Fall **entsprechend den Empfehlungen** Austria Codex 2012 sowie den Guidelines zur Eisenmangelanämie bezüglich der Vermeidung von Resorptionsminderung des Eisenpräparats **eingesetzt**.

Sowohl die Dosierung als auch der Einnahmezeitpunkt wurden nach Vorgaben des Austria Codex gewählt.

2) Mann, 89, Indikation: Renale Anämie

Heimmedikation			
	Handelsname	Einnahmeintervall	Empfehlung
Eisenpräparat	Ferretab KPS	1-0-0-0	keine
Medikamente mit pot. WW	Thyrex TBL 100MCG	1-0-0-0	keine
	Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg	1-0-0-0	keine

Stationäre Medikation			
	Handelsname	Einnahmeintervall	Empfehlung
Eisenpräparat	Ferretab KPS	0-1-0-0	30 min Abstand zu Mahlzeiten und AM
Medikamente mit pot. WW	Thyrex TBL 100MCG	1-0-0-0	nüchtern
	Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg	1-0-0-0	keine

Im Mediaktionsprofil des Herr Y waren sowohl Ferretab KPS, Thyrex TBL 100MCG (Levothyroxin) und Pantoprazol MSR TBL 40mg (PPI) mit gleichem Einnahmezeitpunkt zu finden. Dadurch hätte es zu Wechselwirkungen kommen können. Die gleichzeitige Einnahme des Eisenpräparats mit einem Protonenpumpenhemmer kann, wie bereits erwähnt, durch Steigerung des pH-Wertes, die Resorption des Eisens vermindern. Durch die gleichzeitige Einnahme von Levothyroxin kommt es zu einer Chelatbildung zwischen dem Eisensalz und Levothyroxin. Dies führt sowohl zur einer verminderten Bioverfügbarkeit von Levothyroxin als auch von Eisen. SIS-Check empfiehlt die Überwachung und Dosisanpassung. Laut Micromedex handelt es sich um eine moderate Interaktion, die zur Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen kann und eine Änderung der Therapie erforderlich macht.

Das Dosierungsintervall von Ferretab KPS wurde bei Herrn Y nach Aufnahme in das Krankenhaus umgestellt. Durch den veränderten Einnahmezeitpunkt (mittags) und die zusätzlich ausgesprochene Empfehlung, das Eisenpräparat mit Abstand zu den Mahlzeiten und anderen Arzneimitteln einzunehmen, konnte eine Interaktion mit dem weiterhin morgens verabreichten Levothyroxin vermieden werden. Weiters wurde durch den veränderten Einnahmezeitpunkt eine Überschneidung mit der Einnahme des Protonenpumpenhemmers vermieden.

Die Leitlinien zur Therapie renaler Anämie empfehlen den Einsatz oraler Eisenpräparate bei NP/PD-Patienten.

Die einmal tägliche Gabe von Ferretab Kapseln entspricht **den Vorgaben des Austria Codex 2012**.

3) Mann, 83, Indikation: Eisenmangelanämie bei Chronisch-entzündlicher Darmerkrankung

Heimmedikation			
	Handelsname	Einnahmeintervall	Empfehlung
Eisenpräparat	Aktiferrin KPS	1-1-1-0	keine
Medikamente mit pot. WW	Thyrex TBL 100MCG	1-0-0-0	keine
	Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg	1-0-0-0	keine

Stationäre Medikation			
	Handelsname	Einnahmeintervall	Empfehlung
Eisenpräparat	Ferretab KPS	0-0-1-0	30 min Abstand zu Mahlzeiten und AM
Medikamente mit pot. WW	Thyrex TBL 100MCG	1-0-0-0	nüchtern
	Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg	1-0-0-0	keine

In der Heimmedikation waren Aktiferrin KPS, Thyrex TBL 100 MCG (Levothyroxin) und Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg (Protonenpumpenhemmer) zur morgendlichen Einnahme verordnet. Durch den gleichen Einnahmezeitpunkt dieser 3 Arzneimittel kann es zu den bereits in Medikationsprofil 2 beschriebenen moderaten Wechselwirkungen kommen.

Nach Überprüfung des Medikationsprofils des Herr Z im Krankenhaus wurde das Einnahmeintervall des Eisenpräparats verändert und eine Einnahmeempfehlung ausgesprochen. Der Einnahmezeitpunkt der Ferretab KPS wurde auf abends verschoben. Weiters wurde die Einnahme des Levothyroxin nüchtern empfohlen. Durch diese Veränderungen konnten potentielle Wechselwirkungen verhindert werden.

Die Guidelines bezüglich Anämie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen empfehlen eine orale Eisengabe, wenn keine absolute Indikation für eine i.v.-Gabe besteht. Allerdings weist **Neue Aspekte in der ambulanten Langzeittherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen** auf die Risiken bezüglich der oralen Eisengabe hin. Der Einsatz oraler Eisenpräparat ist **entspricht** den Empfehlungen der **Guidelines**.

Guidelines **Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases** empfehlen, dass eine Dosis von 100mg elementarem Eisen/d nicht überschritten wird, da es ansonsten zu einer Verschlechterung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung führen kann. Herr Z erhielt einmal täglich eine Ferretab Kapsel, entsprechend 100mg Fe(II). Die Dosisempfehlung der Guidelines wurde erfüllt.

4) Frau, 82, Indikation: Chemotherapie-induzierte Anämie

Heimmedikation			
	Handelsname	Einnahmeintervall	Empfehlung
Eisenpräparat	Ferrogradumet FTBL	1/2-0-1/2-0	keine
Medikamente mit pot. WW	Lansobene KPS 15mg	1-0-0-0	keine

Stationäre Medikation			
	Handelsname	Einnahmeintervall	Empfehlung
Eisenpräparat	Ferretab KPS	0-0-1-0	30 min Abstand zu Mahlzeiten und AM
Medikamente mit pot. WW	Lansobene KPS 15mg	1-0-0-0	keine

Frau H wurden in der Heimmedikation zur Behandlung einer Chemotherapie-induzierten Anämie Ferrogradumet FTBL zweimal täglich gleichzeitig mit Lansobene KPS 15mg

(Protonenpumpenhemmer) verschrieben. Durch die zeitgleiche Verordnung des PPI und des Eisenpräparats am Morgen hätte es zu einer Resorptionsminderung des Eisens geführt.

Durch die Änderung des Einnahmezeitpunkts der Ferrogradumet FTBL von morgens und mittags auf eine äquivalente Dosis Ferretab KPS abends und das Ausprechen einer Einnahmeempfehlung durch den klinischen Pharmazeuten, konnten potentielle Wechselwirkungen vermieden werden.

Das Dosierungsintervall **entspricht** den Vorgaben durch den **Austria Codex 2012**. **ASORS** empfiehlt 25-200mg/d elementares Eisen, je nach Schweregrad der vorliegenden Anämie. Bei Frau H war einmal täglich Ferretab KPS [100mg Fe(II)] verordnet und sie wurde somit nach Empfehlungen der Leitlinien und des Austria Codex 2012 behandelt.

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Analyse potentieller Wechselwirkungen oraler Eisenpräparate mit anderen Arzneimitteln. Es wurden retrospektiv Medikationsprofile von 103 Patienten der Internen Abteilung, Unfallchirurgie und Abteilung für Orthopädie des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt analysiert. Die Medikationsprofile umfassten alle Patienten unter Eisentherapie, die an Eisenmangel (mit oder ohne Anämie), Renaler Anämie, Chemotherapie-induzierter Anämie und Anämie bei chronisch – entzündlichen Darmerkrankungen litten, aber auch Patienten ohne Indikation für ein orales Eisenpräparat.

Im Analysezeitraum von Juli - November 2012 erhielten 80 Patienten in der Heimedikation und 103 Patienten während ihres stationären Aufenthalts zumindest ein orales Eisenpräparat. In der Heimedikation wurden 22 (28%) Patienten mit Renaler Anämie, 17 (21%) mit Eisenmangelanämie, 4 (5%) mit Chemotherapie-induzierter Anämie, 3 (4%) mit Anämie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, 12 (15%) mit anderen Ursachen einer Anämie und 22 (28%) ohne Indikation für eine orale Eisentherapie erfasst. Bei den stationären Patienten waren folgende Indikationen für orale Eisenpräparate gegeben: bei 29 (28%) Patienten Eisenmangel (mit oder ohne Anämie), bei 25 (24%) Patienten renale Anämie, bei 5 (5%) Patienten Chemotherapie-induzierter Anämie, bei 3 (3%) Patienten eine Anämie in Folge einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, bei 19 (19%) Patienten aufgrund anderer Ursachen einer Anämie und bei 22 (21%) der Patienten ohne eindeutige Indikationsstellung. Der Unterschied der Einteilung der Patienten nach Indikationen zwischen der Heimedikation und der stationären Medikation resultierte aus der Gruppe von 23 (22%) Patienten, bei denen erst nach Aufnahme eine Indikation für die orale Eisengabe gestellt wurde. Von dieser Patientengruppe (n=23) litten 12 (52%) an Eisenmangelanämie, 3 (13%) an renaler Anämie, 1 (4%) an Chemotherapie-induzierter Anämie und 7 (30%) an anderen Formen der Anämie.

Beim Vergleich der erhobenen Daten hinsichtlich verwendeter oraler Eisenpräparate wurde ein großer Unterschied deutlich. Während in der Heimedikation Aktiferrin Kapseln am häufigsten eingesetzt wurden [bei 32 (40%) Patienten], war im Krankenhaus bei 71 (69%) der stationären Patienten das vorrätige Ferretab in äquivalenten Dosen am häufigsten. Es konnte festgestellt werden, dass durch den klinischen Pharmazeuten bei 13 (16%) Patienten (n=80) das Dosierungsintervall des Eisenpräparats zur Vermeidung potentieller Wechselwirkungen geändert wurde.

Die Beurteilung potentieller Wechselwirkungen erfolgte mit Hilfe von SIS-Check und Micromedex.

In der Heimedikation (n=80) hätte es bei 54 (68%) der Patienten durch den gleichen Einnahmezeitpunkt des oralen Eisenpräparats mit einem oder mehreren Arzneimitteln zu potentiellen Wechselwirkungen kommen können. Bei 43 (54%) hätte es zu potentiellen Wechselwirkungen aufgrund gleichzeitiger Verordnung des Eisenpräparats mit 1 Arzneimittel kommen können, bei 9 (11%) mit 2 Arzneimitteln (2 Patienten: Eisenpräparat + PPI + 2-wertige Ionen; 7 Patienten: Eisenpräparat + PPI + Levothyroxin) und bei 2 (3%) mit 3 Arzneimitteln (1 Patient: Eisenpräparat + PPI + Levothyroxin + 2-wertige Ionen; 1 Patient: Eisenpräparat + PPI + 2 versch. 2-wertige Ionen). Bei 30 (38%) der Patienten in der Heimedikation wurden zum gleichen Einnahmezeitpunkt ein orales Eisenpräparat und ein Protonenpumpenhemmer verordnet. Daraus resultiert eine Resorptionsminderung des Eisenpräparats durch die Erhöhung des pH-Wertes. Bei 3 (4%) der Patienten in der Heimedikation wurde zum gleichen Einnahmezeitpunkt das Eisenpräparat und Levothyroxin verordnet, wodurch es zu einer Chelatbildung kommen kann. Bei 26 (32%) Patienten in der Heimedikation waren keine festzustellen. Im Vergleich zur Heimedikation hätten bei 27 (26%) von 103 stationären Patienten potentielle Wechselwirkungen durch den gleichen Einnahmezeitpunkt des Eisenpräparats mit einem oder mehreren Arzneimitteln auftreten können. Bei 22 (21%) der stationären Patienten wurde das orale Eisenpräparat zum gleichen Einnahmezeitpunkt mit 1 anderen Arzneimittel verordnet, bei 3 (3%) der Patienten mit 2 anderen Arzneimitteln (1 Patient: Eisenpräparat + PPI + Chinolon, 2 Patienten: Eisenpräparat + PPI + 2-wertige Ionen) und bei 1 (1%) mit 3 anderen Arzneimitteln (Eisenpräparat + 2 versch. 2-wertige Ionen). Durch den Protonenpumpenhemmer kommt es zur Resorptionsminderung des Eisensalzes, darüber hinaus kommt es zu einer Chelatbildung mit dem verordneten Chinolon und einer daraus resultierenden verminderten Bioverfügbarkeit. Moderate Wechselwirkungen mit einem Protonenpumpenhemmer hätten durch gleichzeitigen Einnahmezeitpunkt bei 20 (19%) der stationären Patienten auftreten können.

Der Einnahmezeitpunkt des oralen Eisenpräparats wurde bei den 23 (22%) stationären Patienten (n=103), deren Eisentherapie nach Aufnahme ins Krankenhaus begonnen wurde, durch den klinischen Pharmazeuten bereits so gewählt, dass potentielle Wechselwirkungen ausgeschlossen werden konnten.

Vergleicht man nur die 80 Patienten, die bei Krankenhausaufnahme ein Eisenpräparat verordnet hatten, kann man sehen, dass durch den Einsatz des klinischen Pharmazeuten in Form von Empfehlungen oder durch Änderung des Einnahmezeitpunkts, eine **Verminderung** der Anzahl der **potentiellen Wechselwirkungen um 52%** (28 Patienten) zu beobachten ist. In der stationären Medikation konnte ein mögliches Auftreten einer

Resorptionsminderung verursacht durch den gleichzeitigen Einnahmezeitpunkt eines Protonenpumpenhemmers und eines oralen Eisensalzes von 30 auf 20 Patienten (Verbesserung um 34%) gesenkt werden. Die Chelatbildung durch Interaktionen des Levothyroxin mit dem oralen Eisenpräparats durch den gleichzeitig gewählten Einnahmezeitpunkt und die daraus resultierende verminderte Bioverfügbarkeit beider Substanzen, konnte bei 3 von 3 betroffenen Patienten verhindert werden (Verbesserung um 100%). Der gleichzeitige Einnahmezeitpunkt von Eisen und Bisphosphonaten wurde bei 2 Patienten verändert (Verbesserung um 100%). Weiters wurde die Überschneidung des Einnahmezeitpunkts des oralen Eisenpräparats mit 2 weiteren Arzneimitteln von insgesamt 9 betroffenen Patienten in der Heimmedikation auf 3 Patienten in der Krankenhausmedikation (Verbesserung um 34%) gesenkt. 7 dieser Patienten hatten zum gleichen Einnahmezeitpunkt ein orales Eisenpräparat, einen PPI und Levothyroxin verordnet. Bei allen 7 Patienten konnten in der Krankenhausmedikation potentielle Wechselwirkung durch gleichzeitigen Einnahmezeitpunkt des Eisenpräparats Levothyroxin vermieden werden. Bei 2 Patienten waren sowohl in der Heimmedikation als auch in der stationären Medikation zum gleichen Einnahmezeitpunkt wie Eisen ein PPI und 2-wertige Ionen verordnet. 1 Patient bekam stationär ein Chinolon und einen PPI zum gleichen Einnahmezeitpunkt wie das Eisenpräparat verordnet. Von 2 Patienten, die 3 weitere Arzneimittel zum gleichen Einnahmezeitpunkt wie Eisen in der Heimmedikation verordnet hatten, konnten potentielle Wechselwirkungen bei 1 Patienten durch Änderung des Einnahmezeitpunkts verhindert werden (Verbesserung um 50%). 1 Patient hatte in der Heimmedikation gleichzeitig zum Eisenpräparat einen PPI und Levothyroxin und 2-wertige Ionen verschrieben bekommen. Der Einnahmezeitpunkt der Arzneimittel wurde stationär dahingehend verändert, dass es zu keinen potentiellen Wechselwirkungen kam.

Bei 13 (16%) der Patienten wurden potentielle Wechselwirkungen durch eine vom klinischen Pharmazeuten vorgeschlagene Veränderung des Dosierungsintervalls verhindert. Für 15 (19%) der Patienten wurde eine Einnahmeempfehlung (nüchtern – Abstand zu Arzneimittel und Mahlzeiten) zur Vermeidung potentieller Wechselwirkungen ausgesprochen.

Der Einsatz der Eisenpräparate in der klinischen Praxis wurde mit den Empfehlungen der zugrundeliegenden Guidelines und Angaben des Austria Codex verglichen. Die Verordnungen richteten sich hinsichtlich der untersuchten Indikationen (Eisenmangelanämie, Renale Anämie, Chemotherapie-induzierte Anämie und Anämie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) nach den Vorgaben der Guidelines und des Austria Codex 2012.

Hinsichtlich Dosierungsintervallen und Dosierungen richteten sich die ärztlichen Verordnungen bei allen untersuchten Indikationen nach den Vorgaben des Austria Codex 2012 und den zugrundeliegenden Guidelines.

7.1 Abstract

The aim of this study was to analyze the potential interactions of oral iron preparations with other pharmaceutical products. Medication profiles of 103 patients of the Internal Department, Trauma Surgery, and the Department for Orthopaedics at the hospital of Barmherzigen Brüder in Eisenstadt were retrospectively analyzed. The medication profiles included all patients receiving iron therapy who suffer from iron deficiency (with or without anemia), renal anemia, chemotherapy-induced anemia and anemia from chronic inflammatory bowel disease, but also patients with no indication of an oral iron supplement.

In the analysis period from July-November 2012, 80 patients received at least one oral iron supplement in home medication and 103 patients during their stay at the hospital. In home medication, there were 22 (28%) patients recorded with renal anemia, 17 (21%) with iron deficiency anemia, 4 (5%) with chemotherapy-induced anemia, 3 (4%) with anemia from chronic inflammatory bowel disease, 12 (15%) with other causes of anemia, and 22 (28%) without any indication of oral iron therapy. The following indications for oral iron preparation among hospitalized patients were given: 29 (28%) patients with iron deficiency (with or without anemia), 25 (24%) patients with renal anemia, 5 (5%) patients with chemotherapy-induced anemia, 3 (3%) patients had anemia due to a chronic inflammatory bowel disease, 19 (19%) patients due to other causes of anemia and, 22 (21%) patients without any clear indication. The difference in the classification of patients according to indications between home medication and hospitalized medication resulted from the group of 23 (22%) patients, from whom this was only obtained following an indication for oral iron supplementation. Of this group of patients (n=23), 12 (52%) suffered from iron deficiency anemia, 3 (13%) from renal anemia, 1 (4%) from chemotherapy-induced anemia and 7 (30%) from other forms of anemia.

When comparing the data collected, taking into account the oral iron preparations used, a big difference became clear. While Aktiferrin capsules were prescribed most in home medication [in 32 (40%) patients], equivalent doses of the in-stock Ferretab were prescribed at the hospital in 71 (69%) patients. According to the involved clinical pharmacists, it was found that the dosing interval for iron preparation for the avoidance of potential interactions had changed in 13 (16%) patients (n=80).

The assessment of potential interactions was successful with the use of SIS-Check and Micromedex.

It could have led to some potential interactions with one or more pharmaceutical products in the case of 54 (68%) patients with the same administration time of oral iron preparations in home medication (n=80). In 43 (54%), the same potential interaction could have occurred due to the simultaneous prescription of iron preparations with 1 pharmaceutical product, in 9 (11%) with 2 pharmaceutical products (2 patients: iron supplement + PPI + bivalent ions; 7 patients: iron supplement + PPI + Levothyroxine) and in 2 (3%) with 3 pharmaceutical products (1 patient: iron supplement + PPI + Levothyroxine + bivalent ions; 1 patient: iron supplement + PPI + 2 different bivalent ions). In 30 (38%) patients in home medication, a proton pump inhibitor was prescribed simultaneously with an oral iron supplement. This results in a reduction of iron resorption by increasing the pH-value. In 3 (4%) patients in home medication, the iron supplement was prescribed simultaneously with Levothyroxine, which could lead to a chelation. None were observed in 26 (32%) patients in home medication. In comparison to home medication, potential interactions could have occurred in 27 (26%) of 103 hospitalized patients due to the same administration time of the iron supplement with one or more pharmaceutical products. In 22 (21%) hospitalized patients, the oral iron supplement was prescribed simultaneously with 1 other pharmaceutical product, in 3 (3%) of the patients with 2 other pharmaceutical products (1 patient: iron supplement + PPI + Quinolone, 2 patients: iron supplement + PPI + bivalent ions) and in 1 (1%) with 3 other pharmaceutical products (iron supplement + 2 different bivalent ions). The use of the proton pump inhibitor results in the reduction of iron salt resorption, as well as a chelation with the prescribed Quinolone and a consequent reduced bioavailability. Moderate interactions with a proton pump inhibitor could have occurred with simultaneous administration time in 20 (19%) of the hospitalized patients.

The administration time of the oral iron supplement among 23 (22%) of hospitalized patients (n=103) whose iron therapy started after their admission to the hospital, had already been selected by the clinical pharmacists so that potential interactions could be ruled out.

Comparing only the 80 patients who were prescribed an iron supplement upon their admission to the hospital, one can see that through the use of clinical pharmacists in the form of recommendations or by changing administration time, a reduction in the number of potential interactions is observed by 52% (28 patients). In hospitalized medication, a possible occurrence of a decrease of resorption that could have been caused by simultaneous administration time of a proton pump inhibitor and an oral iron salt from 30 to 20 patients (34% recuperation) was lowered.

Chelation through interactions of Levothyroxine with the oral iron supplement due to simultaneous selection time and the resulting decreased bioavailability of both substances was prevented in 3 out of 3 affected patients (100% recuperation). The simultaneous administration time of iron and bisphosphonates changed in 2 patients (100% recuperation). Furthermore, the overlap of administration of the oral iron supplement with 2 other pharmaceutical products from a total of 9 affected patients in home medication to 3 patients receiving hospital medication (34% recuperation) was lowered. 7 of these patients were prescribed a PPI and Levothyroxine at the same time as taking an oral iron supplement. Potential interactions in all 7 patients receiving hospital medication due to the simultaneous administration of the iron supplement and Levothyroxine were avoided. 2 patients, both in home medication as well as in hospitalized medication were prescribed iron, a PPI and bivalent ions at the same time. 1 patient steadily received a Quinolone and a PPI at the same time as being prescribed an iron supplement. Of 2 patients who were prescribed a further 3 pharmaceutical products at the same time as having taken iron in home administration, potential interactions in 1 patient could be avoided by changing administration time (50% recuperation). 1 patient in home medication had received a PPI, Levothyroxine and bivalent ions at the same time as taking an iron supplement. The administration time of the pharmaceutical product was steadily changed so that there would be no potential interactions.

Potential interactions in 13 (16%) patients were prevented thanks to the proposed change of dosing intervals by the clinical pharmacists. Recommended dosage guidelines were pronounced for 15 (19%) patients (sober distance between medicine and meals) to avoid potential interactions.

The use of iron supplements in clinical practice was compared to the recommendations of the underlying guidelines and details of the Austria Codex. The regulations were directed with regard to the investigated indications (iron deficiency anemia, renal anemia, chemotherapy-induced anemia and anemia associated with chronic inflammatory bowel disease) in accordance with the requirements of the Guidelines and the Austria Codex 2012.

Regarding dosing schedules and dosages, prescriptions in all investigated indications were directed as specified in the requirements of the Austria Codex 2012 and the underlying guidelines.

8 Literaturverzeichnis

Ackland P, Agrawal S, Anderson C, Dodwell M, Dunn R, Evans J, Halpin D, Jenkins K, Kumwenda M, MacLeod A, O'Riordan S, Roderick P, Stephens T, Stevens P, Will E. (2011) Anemia Management in Chronic Kidney Disease Rapid Update 2011 commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – National Clinical Guideline Centre (NCGC) 2011 (<http://www.nice.org.uk>)

Anemia Working Group. (2006) Eisenbrief-Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG; 357-364

Austria Codex Fachinformation (2012)

Becker PS, Bennett CL, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, Coccia PF, Djulbegovic B, Gilreath JA, Kraut EH, Matulonis U, Millenson M, Reinke D, Rodgers III GM, Rosenthal J, Schwartz RN, Stein RS, Vij R, Vlahovic G, Weei-Chin L, Weir III AB. (2012). Cancer - and Chemotherapy - Induced Anemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN) Journal of the National Comprehensive Cancer Network; 2012 (10): 628-653

Beise U, Huber F. (2012) Guidelines Eisenmangel. (www.medix.ch)

Bennett JM, Chambers MD, Killip S. (2007) Iron Deficiency Anemia. American Family Physician; 75 (5): 671-678

Berger B, Enkel S, Grischke E-M, Käfer G, Lipp H-P, Mayer F, Pakaki M, Röcken M, Schleicher J, Sökler M, Steinebrunner P, Vogel W, Wickert M. (2012) Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen. Schriftenreihe "Therapieempfehlungen" des Südwestdeutschen Tumorzentrums; 3. überarbeitete Auflage: 18-28

Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gasche C, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. (2007). Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases; 13 (12): 1545-1553

Bob A, Bob K. (2001) Innere Medizin; Sonderausgabe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1316-1373

Böhnisch K, Graefe K, Lutz W. (2011) Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie Deutschland: Georg Thieme Verlag; 442-450

Briese V. (2011) Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. Berlin: de Gruyter GmbH; 35-36

Brüschke G, Mehls E. (1971) Eisenmangelsyndrom. Dresden: Verlag Theodor Steinkopff; 178 Seiten

Cissarek T, Kröger K., Santosa F, Zeller T. (2009) Gefäßmedizin - Therapie und Praxis Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag; 350-351

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE, ÖGE, SGE, SGV) (2012) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage (4), korrigierter Nachdruck 2012 (<http://www.dge.de>)

Diem H, Heimpel H, Thomalla J. (2007) Anämie. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; 2007: 1-19 (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/archiv/anaemien-standnov.-2007>)

Eckardt KU, VanWyck DB. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease – The National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) American Journal of Kidney Diseases 2007; 50 (3): 471-530

Evstatiev R, Gasche C, Haas T, Kaser A, Knoflach P, Petritsch W, Weiss G, Reinisch W. (2011) Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. Consensus of the Austrian IBD Working Party. Zeitschrift für Gastroenterologie; 49 (5): 627-632

Forth W, Henschler D, Rummel W. (2009) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Elsevier GmbH; 10. Auflage: 746-751

Geiger H, Jonas D, Kramer W, Lenz T. (2003) Nierenerkrankungen, Pathophysiologie, Therapie und Diagnostik. Schattauer GmbH; 96-97

Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB for the British Society of Gastroenterology. (2011). Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. International Journal of Gastroenterology and Hepatology: 60 (10): 1309-1316

Greten H, von Schrenck T, Stahl R. (2000) Das hepatorenale Syndrom: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt; 97 (43): A-2858 / B-2423 / C-2158

Groopman J, Itri L. (1999) Chemotherapy - induced anemia in adults: Incidence and Treatment. Journal of the National Cancer Institute; (Vol.91), No. 19: 1616-1634

Guidelines & Protocols Advisory Committee. (2010) Iron deficiency - Investigation and Management. (www.bcguidelines.ca/guideline_iron_deficiency.html)

Hastka J, Heimpel H, Metzgeroth G. (2011) Eisenmangel und Eisenmangelanämie. (www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie)

Higgins R, Shovelton H, Rutherford P, Young J. (2010) Anemia management in people with chronic kidney disease (partial update); Nice Guidelines; 1-47 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12958/50986/50986.pdf>)

Interdisziplinäre klinische Gruppe Eisenstoffwechsel. (2012) Therapie von Eisenmangel. (<http://www.eiseninfo.de/therapie.htm>)

Ioannou GN, Rockey DC, Scott K, Spector J. (2002) Prospective Evaluation of a Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anemia. The American Journal of Medicine; 113 (4): 281-287

Iron medline by mediscope AG (2012) (<http://iron.medline.ch>)

Kretschmer C. (2011) Pharmakotherapie in der Hämatologie - Kompaktleitfaden Medizin 2011/2012: Schweiz: Walter de Gruyter GmbH; 188

Küppers B, Lutz-Vorderbrügge A, Mickisch O. (2000) Neue Aspekte in der ambulanten Langzeittherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Verdauungskrankheiten 2/2000 (<http://www.gastroenterologie-mannheim.com/publikationen.htm>)

Locatelli F. (2004) Anemia management in patients with chronic kidney disease-Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrologie Dialysis Transplantation (2004) 19 [Supplement 2]: 1-36

Link H. (2009) Arbeitsgemeinschaft supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASORS), Rehabilitation und Sozialmedizin der deutschen Krebsgesellschaft (2009). Behandlung der Anämie bei Tumortherapie. Im Fokus Onkologie; 5 (2009): 57-69

Mikhail A, Richardson D, Shrivastava R. (2010) Anemia in CKD – The Renal Association (<http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/AnemiaInCKD.aspx>)

National Institutes of Health (2012) MedlinePlus - Trusted Health Information for You (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus>)

Pinggera W, Lehmann, P Wick M. (2000) Eisenstoffwechsel, Anämien; Diagnostik und Therapie: Neue Konzepte bei renaler Anämie und Rheumatoider Arthritis WienNewYork: Springer-Verlag; 6. erweiterte Ausgabe: 232 Seiten

Schaefer R, Huch R, Krafft A. (2006) Eisenbrief-Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Eisenmangelanämie. Praxis; 2006 95 (10): 357-364

Schaub, B. (2012) Eisenmangel - die unterschätzte Volkskrankheit. (<http://coaching-for-health.net/eisenmangel>)

Suter PM. (2008) Checkliste Ernährung. Stuttgart: Thieme Verlag; 3.Auflage: 153-157

Wehling M. (2005) Klinische Pharmakologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2.Auflage: 332-370

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

9 Abkürzungen

ACD	Anämie chronischer Erkrankungen
AFP	American Family Physician
AIHA	autoimmunohämolytische Anämie
AJM	American Journal of Medicine
AM	Arzneimittel
ASCO/ASH	American Society of Clinical Oncology/ American Society of Hematology
ASORS	Arbeitsgemeinschaft supportive Maßnahmen in der Onkologie
BRTBL	Brausetablette
CCC	Comprehensive Cancer Center
CED	chronische-entzündliche Darmerkrankung(en)
CHr	reticulocyte hemoglobin content
CIA	Chemotherapie-induzierte Anämie
CKD	chronic kidney disease
CRP	C-reaktives Protein
DCT1	divalent cation transporter 1
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPO	Erythropoietin

ERA/EDTA	European Renal Association/ European Dialysis and Transplant Association
ERBP	European Renal Best Practice
ESA	erythropoiesis stimulating agent
FDA	Food and Drug Administration
FTBL	Filmtablette
GES	Gastroenterologische Schwerpunktpraxis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
GPAC	Guidelines & Protocols Advisory Committee
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
Hkt	Hämatokrit
HRC	hypochrome Erythrozyten
IBD	inflammatory bowel disease
IDA	Iron Deficiency Anemia
iPTH	Plasma/Serum-intaktes Parathyroidhormon-Konzentration
i.v.	intravenös
JNCCC	Journal of National Comprehensive Cancer Center
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KG	Körpergewicht
KPS	Kapsel
LT	Levothyroxin
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
MedCaSol	Medical Care Solution
Mo	Monat/e
MZ	Mahlzeit
NCGC	National Clinical Guideline Center
ND-Pat.	Nicht-Dialyse Patienten
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSAID	non – steroidal anti - inflammatory drug
PD	Peritonealdialyse
PPI	Protonenpumpenhemmer
Pat.	Patient(en)
pot. WW	Potentielle Wechselwirkung(en)
RA	Renal Association
RA	Renale Anämie
SIS	Spezialitäten – Informations - System

sTfR	löslicher Transferrinrezeptor
TBL	Tablette
TfS	Transferrinsättigung
tgl	täglich
TSAT	Transferrinsättigung
Vit	Vitamin
VT	Vorteil
WHO	World Health Organisation
Wo	Woche/n
WW	Wechselwirkung
2-wert. Ionen	2-wertige Ionen

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Eisenresorption aus der Nahrung (MediscopeAG, 2012).....	6
Abbildung 2: Flow-Chart zur Behandlung der IDA, FB=food blood count, bd=2xtgl	24
Abbildung 3: Therapie-Algorithmus der EORTC zur Behandlung der Anämie ohne Eisenmangel; Einsatz von ESAs	31
Abbildung 4: Einteilung der Patienten nach Indikationen für eine orale Eisentherapie vor der stationären Aufnahme (n=80)	49
Abbildung 5: Aufschlüsselung der anderen Indikationen zur oralen Eisentherapie in der Heimedikation von 22 (27%) der Patienten.....	50
Abbildung 6: Einteilung der Patienten nach Indikationen für eine Eisengabe während des stationären Aufenthalts (n=103).....	51
Abbildung 7: Aufschlüsselung der anderen Indikationen für eine orale Eisentherapie der 19 (19%) von insgesamt 103 Patienten.....	52
Abbildung 8: Einteilung der 23 (22%) Patienten nach Indikation	53
Abbildung 9: Häufigkeit des Einsatzes verschiedener oraler Eisenpräparate in der Heimedikation.....	55
Abbildung 10: Häufigkeit des Einsatzes verschiedener oraler Eisenpräparate im Krankenhaus.....	55
Abbildung 11: Häufigkeit der verordneten Dosierungsintervalle in der Heimedikation	56
Abbildung 12: Häufigkeit der verordneten Dosierungsintervalle stationär	57
Abbildung 13: Häufigkeit des Auftretens potentieller Wechselwirkungen durch gleichzeitige Einnahme eines oder mehrerer Arzneimittel in der Heimedikation.....	61
Abbildung 14: Auflistung der Substanzklassen in der Heimedikation, die mit oralen Eisenpräparate potentielle Wechselwirkungen verursachen können	62
Abbildung 15: Häufigkeit des Auftretens potentieller Wechselwirkungen durch gleichzeitige Einnahme eines oder mehrerer Arzneimittel während des stationären Aufenthalts.....	63
Abbildung 16: Auflistung der Substanzklassen in der stationären Medikation, die mit oralen Eisenpräparaten potentielle Wechselwirkungen verursachen können	64

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zufuhrempfehlung von Eisen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2008).....	8
Tabelle 2: Beurteilung einer Anämie nach WHO/UNICEF/UNU, (1997)	9
Tabelle 3: Stufen des Eisenmangels (Anemia Working Group, 2006).....	10
Tabelle 4: Zugelassene orale Eisenpräparate nach AustriaCodex2012	13
Tabelle 5: Empfehlungen zur Anwendung oraler Eisenpräparate laut Austria Codex 2012.	15
Tabelle 6: Beeinflussung der Resorption durch Nahrungsmittel.....	17
Tabelle 7: Zusammenfassung potentieller Wechselwirkungen oraler Eisenpräparate mit anderen Arzneimittel laut Austria Codex 2012	18
Tabelle 8: Vergleich der Änderung der Laborparameter zur Unterscheidung von Eisenmangelanämie und Anämie chronischer Erkrankungen (Guidelines & Protocols Advisory Committee,2010)	21
Tabelle 9: Grenzwerte für Hb und Ferritin – Vergleich der Guidelines.....	22
Tabelle 10: Parameter zur Feststellung einer Eisenmangelanämie, ausgenommen Hb-Werte	23
Tabelle 11: Dosisempfehlungen oraler Eisenpräparate	25
Tabelle 12: Typische Befunde bei Eisenmangelanämie.....	28
Tabelle 13: Parameter zur Untersuchung eines Patienten auf Anämie bei CED	33
Tabelle 14: Weitere Hilfsgrößen zur Diagnostik einer Anämie bei CED-Patienten - Vergleich der Guidelines	34
Tabelle 15: Weitere Behandlungsmöglichkeiten der Anämie bei CED	38
Tabelle 16: Hb-Level zur Evaluierung einer renalen Anämie - Vergleich der Guidelines	40
Tabelle 17: Weitere Messdaten zur Beurteilung einer Anämie - Gegenüberstellung der Guidelines	41
Tabelle 18: Empfehlungen der Guidelines zum Einsatz von Eisenpräparaten bei Patienten mit chron. Niereninsuffizienz; ND=Nicht-Dialyse; PD=Peritoneal-Dialyse; HD=Hämodialyse	45
Tabelle 19: Empfohlene Adjuvantien	47
Tabelle 20: Vergleich der pot. Interaktionen laut SIS-Check und Micromedex; fett=moderate WW, Überwachung/Anpassung der Dosis nötig; unterstrichen = geringe WW, bei Risikofaktoren überwachen	60

12 Appendix

12.1 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Lisa-Marie Seidel

Geburtsdatum: 27.09.1987

Geburtsort: Neunkirchen

Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung:

1994-1998 Volksschule Grimmenstein

1998-2006 Gymnasium Sachsenbrunn

Seit Oktober 2006 Studium Pharmazie Universität Wien

Praktika:

2009-2011 Apotheke St. Wolfgang Kirchberg am Wechsel

2011 Merkur Apotheke Neunkirchen

2012 Heiland – Apotheke Wr. Neustadt

12.2 Anonymisierte Patientendaten

m/w	Alter	Heimmedikation			stationär				Indikation				Pot. WW	Anzahl Dauermedikation
		Eisen-Präparat	Dosierung	nüchtern 30 Min vor MZ	Eisen-Präparat	Dosierung	nüchtern 30 min vor MZ	Eisenmangel	CIA	IBD	renale Anämie			
w	92	Aktiferrin Kps	1-0-0-0		Aktiferrin Kps	1-0-0-0							/	10
w	52	Ferrogradumet FTBL	1-0-0-0		Ferrogradumet FTBL	1-0-0-0							/	4
w	64	Tardyferon retard TBL 80mg	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0						+	Pantoprazol 40 mg 1-0-0-0	7
w	78	Aktiferrin Kps	0-0-1-0		Ferretab KPS	0-0-1-0						+	ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Pantoprazol 40mg 1-0-1-0 L-Thyroxin 50mcg 1-0-0-0 nü	10
m	91	Tardyferon retard TBL 80mg	1-0-0-0		Ferretab CP KPS	1-0-1-0	+	+				+	Calcimagnon D3 KTBL 0-1-1-0 Magnosolv Gran 6,1G BTL 0-1-0-0 MAALOX KTBL 1-0-0-0 Actonel 1xw6 Durotiv MSR TBL 40 mg 0-1-0-1	23
w	70	Aktiferrin KPS	1-0-1-0		Ferretab KPS	1-0-0-0	+	+					Aspirin TBL 50 mg 1/2 - 0-0-0 ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0	9
w	88	/	/		Ferretab CP KPS	1-0-0-0	+					+	Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 0-0-1-0	7

m	83	Aktiferrin KPS	1-1-1-0		Ferretab KPS	0-0-1-0							Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 1-0-0-0 Thyrex TBL 100MCG nüchtern 1	13
w	74	Aktiferrin KPS	0-1-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0							Thyrex TBL 100MCG 3/4 - 0-0- 0 nüchtern Fosamax TBL 70mg 1-wö nüchtern CAL-D-VIT KTBL	17
w	47	Ferretab Cp Kps	0-0-1-0 pausiert		Ferretab CP KPS	PAUSE							Pariet FTBL 20mg 1-0-0-0	4
m	71	Aktiferrin KPS	1-0-1-0		Ferretab KPS	0-1-0-0							Famosin FTBL 40 mg 0-0-1-0	14
w	83	Aktiferrin CP KPS	1-0-1-0		Ferretab CP KPS	1-0-1-0							ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Pantoprazol Gen MSR TBL 20mg 1-0-0-0 Actonel FTBL 35mg + Calcimag 1xwöch nüchtern Magnonorm Gen TBL LSL 365mg 0-0-1-0	14
w	74	Ferretab KPS	2-0-0-0		Ferretab KPS	2-0-0-0							Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	10
w	59	Ferretab KPS	0-1-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0							Nexium TRSTAMP iv 40mg 0-0-0-1	6
m	80	/	/		Aktiferrin Kps	1-0-1-0							/	14

w	72	/	/		Ferretab KPS	1-0-0-0			+			Lansoprazol SAN HARTKPS 15mg 1-0-0-0	10
w	25	Aktiferrin SFT	nü-1	+	Aktiferrin SFT	nü-1	+		+			/	4
w	79	Aktiferrin Kps	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0			+			Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 1-0-0-0 pausiert Thyrex TBL 100mcg 1/2 nü Nexium TRSTAMP iv 40mg 1-0-1-0	15
w	62	Ferretab Kps	1-0-1-0		Ferretab KPS	1-0-1-0					+	Pantoloc FTBL 40mg 1-0-0-0 Cal-D-Vita KTBL 1-0-0-0 Magnosolv Gran 6,1g BTL 1-0-0-0	13
m	85	Aktiferrin Kps	1-0-1-0		Aktiferrin Kps	1-0-1-0					+	Pantoprazol ACT MSR TBL 40mg 1-0-0-0	6
m	30	Ferretab KPS	1-0-1-0		Ferretab KPS	1-0-1-0						MAXI-KALZ BRTBL 1000mg 1-0-1-0	4
w	80	Ferretab KPS	1-0-0-0		Ferretab KPS	nü-1	+		+			Actonel FTBL 35mg + Calcimag 1-0-0-0 jeden Sa	8
m	27	Aktiferrin TR	1/2-0-0-0		Aktiferrin TR	1/2-0-0-0						/	10
w	72	/	/		Aktiferrin KPS	1-0-0-0			unter chr. NSAR- Therapie			Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	8
w	85	/	/		Ferretab KPS	1-0-1-0			+			ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Lansoprazol SAN HRTKPS 30mg 1-0-0-0	9

w	70	Tardyferon Fol retardTBL	1-0-0-0		Ferretab CP KPS	1-0-1-0						Tavanic FTBL 250mg 1-0-1-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 20mg 1-0-0-0 Magnosolv Gran 6,1g BTL 0-0-0-1	14
w	88	Ferretab KPS	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0	+					Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	13
w	87	Ferrogradumet FTBL	0-1-0-0		Ferretab KPS	0-1-0-0						Lansoprazol SAN HARTKPS 15mg 1-0-0-0 Thyrex TBL 100MCG nü-1 CAL-D-VITA KTBL 0-0-1-0	15
w	72	Ferretab KPS	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0						Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0 Fosamax 1xWo - nü Kombi Kalz Granulat 0-1-0-0	11
m	81	Tardyferon Fol retardTBL	0-0-1-0		Ferretab CP KPS	0-1-0-0	+					ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Famosin FTBL 40mg 0-0-1-0 Magnosolv Gran 6,1g 0-1-0-0 Avelox FTBL 400mg 1-0-0-0 (14d)	15
w	76	Tardyferon retard TBL 80mg	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0						Thyrex TBL 75MCG nü-1 Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	8

w	76	Aktiferrin Kps	1-0-0-0		Aktiferrin KPS	1-0-0-0		+				CAL-D-VITA KTBL 1-0-0-0	10
w	76	Aktiferrin KPS	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0 jd. 2.Tag		VitB12 Mangel- Anämie					7
w	84	Ferretab KPS	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0		+				Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0 Sucralfat OR SUS 1g/5ml BTL 1-1-1- 1 (zeitl.. Abstand zu Essen und AM) Nexium TRSTAMP iv 40mg 1-0-1-0	8
w	69	/	/		Ferretab KPS	1-0-1-0		+			+	ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 1-0-0-0	8
w	66	Tardyferon retard TBL 80mg	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0		+				ThromboASS FTBL 100mg 1-0-0-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	10
w	65	Aktiferrin Kps	0-1-0-0		Ferretab KPS	0-1-0-0 jd 2.Tag		+			+	ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Magnosolv Gran 6,1G 0-0-1-0 Tavanic FTBL 250mg 1-0-1-0	15
m	55	Tardyferon retard TBL 80mg	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0		Hb 9,7			+	Pantoprazol GEN MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	13

m	89	Ferretab KPS	1-0-0-0		Ferretab KPS	0-1-0-0	+						Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0 Thyrex TBL 100MCG nü-1	12
w	61	Ferretab KPS	1-0-1-0		Ferretab KPS	0-1-1-0	+	Hb 10,9					ThromboASS FTBL 100mg 1-0-0-0 Thyrex TBL 100MCG nü-1 Maxi-Kalz BRTBL 500mg pausiert Maxi-Kalz-VITD3 KTBL 400IE 1-1-1-0	12
w	49	Aktiferrin Kps	0-0-1-0		Ferretab KPS	0-0-1-0 jd.2.Tag	+						Durotiv MSR TBL 40 mg 1-0-0-0 Magnosolv Gran 6,1G 0-0-1/2-0	8
w	87	Tardyferon retard TBL 80mg	0-1-0-0		Ferretab KPS	0-1-0-0	+	Hb 6,7					ThromboASS FTBL 100mg pausiert Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	12
m	93	Aktiferrin CP KPS	pausiert		Ferretab KPS	1-0-0-0	+						ThromboASS FTBL 100mg pausiert Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	9
w	73	/	/		Ferretab KPS	1-0-1-0	+	+					Durotiv MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	9
w	67	Aktiferrin Kps	0-1-0-0		Ferretab KPS	0-1-0-0 jd 2.Tag	+	+					ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Durotiv MSR TBL 40mg 1-0-0-0	9
w	78	/	/		Ferretab KPS	1-1-1-0	+	+					/	1

w	80	/	/		Ferretab CP KPS	1-0-1-0		+				Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0 Magnosolv GRAN 6,1G BTL 1-0-0-0	13
w	82	Aktiferrin Kps	1-1-1-0		Ferretab KPS	0-1-0-0	+	+				Durotiv MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	13
w	68	Aktiferrin Kps	1-0-1-0		Aktiferrin KPS	1-0-1-0					+	Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	7
w	82	Aktiferrin Kps	1-0-0-0		Ferretab KPS	0-0-1-0	+					Pantoprazol GEN MSR TBL 20mg 1-0-0-0 Actonel FTBL 35mg + CACLIMAG nü-1	9
m	77	Ferretab KPS	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0			Hb 7,8			Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-1-0 Durotiv MSR TBL 40mg 1-0-0-0	6
m	81	Aktiferrin CP KPS	1-0-0-0		Ferretab CP KPS	1-0-0-0	+		Hb 7,7			Durotiv MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	13
m	68	/	/		Ferretab KPS	1-1-1-0 pausiert		+			+	Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	8
w	72	Aktiferrin Kps	1-0-1-0		Aktiferrin KPS	1-0-1-0	+	+				CAL-D-VITA KTBL 0-2-0-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 1-0-0-0	6
w	81	Aktiferrin Kps	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0	+				+	Durotiv MSR 40mg 1-0-0-0	12

w	86	Ferretab KPS	0-1-0-0		Ferretab KPS	0-1-0-0	+					Lansoprazol SAN HARTKPS 30mg 1-0-0-0 Thyrex TBL 50MCG nü-1/2	16
w	84	Aktiferrin Kps	1-0-0-0		Aktiferrin SFT	5-0-0-0	+					Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 0-0-1-0 CAL-D-VITA KTBL 1-0-0-0	14
m	77	Aktiferrin CP KPS	0-0-0-1		Ferretab CP KPS	0-0-0-1						ThromboASS FTBL 100mg pausiert Lansoprazol SAN HARTKPS 30mg 1-0-0-0 Thyrex TBL 50MCG nü-1	14
w	59	Aktiferrin Kps	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0	+	+				Durotiv MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	2
m	81	Ferretab KPS	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0	+					Osteo Cal Vit Fort Selbsteinnahme 2-0-0-0	8
w	71	Aktiferrin Kps	1-1-1-0		Ferretab KPS	1-0-1-0	+					Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0 CAL-D-VITA KTBL 1-0-1-0	13
m	62	Aktiferrin Kps	0-0-1-0		Ferretab KPS	0-0-1-0	+		Anämie bei Refluxösopha- gitis			Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	5
m	88	Ferretab KPS	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0	+	+				Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	11

w	72	Tardyferon retard TBL 80mg	1-0-0-0		Ferretab KPS	nü-1	+					ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	14
m	76	/	/		Ferretab CP KPS	0-1-1-0	+	+				Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	12
w	67	Ferretab KPS	1-0-0-0		Ferretab CP KPS	1-0-0-0	+					ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 pausiert Thyrex TBL 100MCG 1-0-0-0 nü	12
w	72	Ferretab KPS	0-1-0-0		Ferretab KPS	0-1-0-0	+	+				Thyrex TBL 75MCG nü-1	4
w	87	Aktiferrin Kps	0-1-0-0		Ferretab KPS	0-1-0-0	+					Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 0-0-1-0 ThromboASS 100mg TBL 0-1-0-0	10
m	87	Aktiferrin Kps	1-0-0-0		Ferretab KPS	PAUSE	+					Durotiv MSR 40mg 1-0-0-0 MAXI-KALZ BRTBL 500mg 1-0-1-0 pausiert	12
m	86	Ferretab KPS	1-0-1-0		Ferretab KPS	1-0-1-0	+	+				ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	12
m	81	Tardyferon Fol retardTBL	0-1-0-0		Ferretab CP KPS	0-1-0-0	+					ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Magnosolv Gran 6,1G 0-1-0-0	16

w	88	Tardyferon Fol retardTBL	1-0-0-0		Ferretab CP KPS	1-0-0-0	+					ThromboASS FTBL 100mg 0-0-1-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	9
m	36	Ferretab Cp Kps	1-0-0-0		Ferretab CP KPS	1-0-0-0	+					CAL-D-VITA KTBL 0-2-0-0 Thyrex TBL 160MCG nû-1	8
m	75	/	/		Ferretab KPS	1-0-1-0				+	+	ThromboASS FTBL 100mg 1-0-0-0	9
w	78	Tardyferon Fol retardTBL	1-0-0-0		Ferretab CP KPS	0-1-0-0	+					Pantoprazol GEN MSR TBL 20mg 1-0-0-0 Thyrex TBL 100MCG nû-1/2 Magnosolv GAN 6,1G BTL 0-1-0-0	17
w	68	Aktiferrin CP KPS	1-0-0-0		Ferretab CP KPS	1-0-0-0	+				+	ThromboASS FTBL 100mg 1-0-0-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	12
w	83	Aktiferrin Kps	1-0-0-0		Ferretab KPS	1-0-0-0	+	Hb 7,6				Pantoprazol GEN MSR TBL 20mg 1-0-0-0	13
w	89	/	/		Aktiferrin KPS	1-1-1-0		Hb 5,3				ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	9
w	85	Aktiferrin Kps	1-0-1-0		Ferretab KPS	0-1-0-0	+	Hb 9,6				Durotiv MSR 40mg 1-0-1-0	13

w	82	Aktiferrin Kps	1-0-1-0		Ferretab KPS	1-0-1-0	+				Durotiv MSR 40mg 1-0-0-0	13
w	73	/	/		Ferretab CP KPS	1-0-1-0		Hb 7,8			/	6
w	53	/	/		Aktiferrin KPS	1-0-1-0		Hb 7,1			/	9
w	82	Ferretab KPS	1-0-1-0		Ferretab KPS	0-1-1-0	+	+			ThromboASS TBL 100mg 0-1-0-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 20mg 1-0-0-0 Thyrex TBL 100MCG nü-1/2	12
w	84	/	/		Ferretab KPS	1-0-1-0	+	+			ThromboASS FTBL 100mg 0-1-0-0 Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	11
m	78	Ferretab KPS	1-0-1-0		Ferretab KPS	1-0-1-0	+	+	+		Pantoprazol Gen MSR TBL 40 mg 1-0-0-0	7
w	85	Ferretab KPS	1-0-1-0		Ferretab KPS	1-0-1-0	+	symptomatische Anämie, NSAID Abusus			Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg pausiert	4
m	45	/	/		Ferretab KPS	1-0-1-0		+			/	4
m	62	/	/		Ferretab KPS	1-1-1-0		+			ThromboASS FTBL 100mg 1-0-0-0 pausiert	6
m	88	/	/		Ferretab KPS	0-0-2-0		symptomatische Anämie, perniziöse Anämie			/	4

w	73	/	/			Ferretab KPS	1-0-0-0	+	Hb 7,2				Durotiv MSR 40mg 1-0-0-0 Thyrex TBL 100MCG nü-1	11
w	82	Aktiferrin Kps	1-0-1-0			Ferretab KPS	1-0-1-0	+				+	Durotiv MSR 40mg 1-0-0-0	12
w	87	Tardyferon retard TBL 80mg	0-1-0-0			Ferretab KPS	0-1-0-0	+	Hb 6,7				ThromboASS FTBL 100mg pausiert Pantoprazol GEN MSR TBL 40mg 1-0-0-0	13
w	44	/	/			Ferretab KPS	1-0-0-0	+				+	Ciproxin FTBL 500mg 1-0-1-0	3
w	82	Ferrogradumet FTBL	1/2-0-1/2-0			Ferretab KPS	0-0-1-0	+			+		ThromboASS FTBL 100mg 1-0-0-0 Lansobene KPS 15mg 1-0-0-0	5
m	78	/	/			Ferretab KPS	1-1-1-0	+	+				Nexium MSR TBL 40mg 1-0-0-0	2

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen, die mich während meines Studiums begleitet haben und auch bei der Anfertigung dieser Diplomarbeit an meiner Seite waren, herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt:

Meiner Betreuerin Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa-Lemmens Gruber, die mir eine Diplomarbeit im Bereich der klinischen Pharmazie ermöglicht hat und mir bei der Anfertigung der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meiner Betreuerin und Apothekenleiterin im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt Mag. Dr. Elisabeth Kretschmer, die mich tatkräftig bei der Themenfindung als auch bei der Datenerhebung, Erstellung und Fertigstellung der Diplomarbeit unterstützt hat.

Ich möchte mich natürlich bei meiner Mama Barbara und meinen Großeltern Alfred und Maria für die sowohl große emotionale als auch finanzielle Unterstützung während des Studiums bedanken. An dieser Stelle: Vielen Dank für alles!