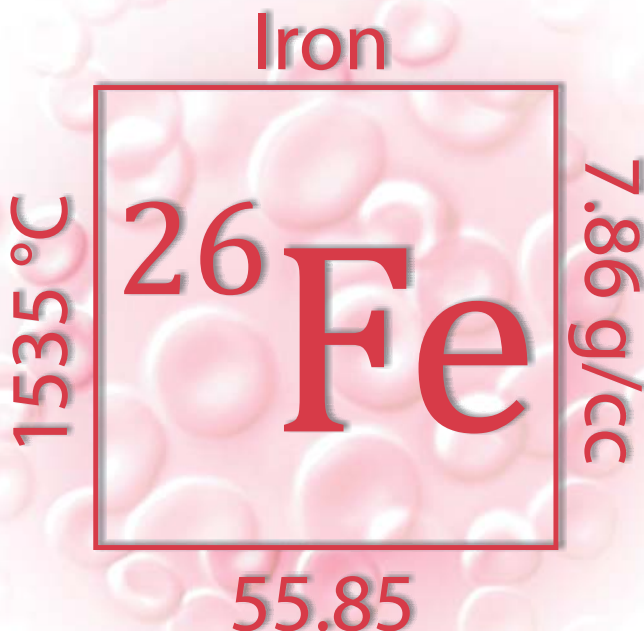


The history of the European Iron Club



Bob Crichton
Etienne Jornod
Roberta J Ward



The history of the European Iron Club



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Bob Crichton
Chapter 2., 4.

Etienne Jornod
Chapter 1.

Roberta J Ward
Chapter 3., 5.

Ward, Roberta J:
The history of the European Iron Club.- Roberta J Ward
1st edition - Bremen: UNI-MED, 2019 (UNI-MED SCIENCE)
ISBN 978-3-8374-6399-6

© 2019 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

This work is subject to copyright. All rights are reserved, whether the whole or part of the material is concerned, specifically the rights of translation, reprinting, reuse of illustrations, recitation, broadcasting, reproduction on microfilm or in any other way and storage in data banks. Violations are liable for prosecution under the German Copyright Law.

The use of general descriptive names, registered names, trademarks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Product liability: The publishers cannot guarantee the accuracy of any information about the application of operative techniques and medications contained in this book. In every individual case the user must check such information by consulting the relevant literature.

Preface

The *European Iron Club* is a unique organisation. Founded over 50 years ago, it brings together scientists, clinicians, physicists, biochemists, nutritionist, etc, almost every year apart from when the *International Iron Meeting* is in Europe, to discuss their latest research interests in a pleasant and friendly atmosphere. Furthermore low cost Meetings have been the aim of *European Iron Club* thus encouraging students and younger researchers to participate at the Meetings. Lastly bureaucracy has been kept to a minimum, with just the Secretary to orchestrate the communication with members and together with the local organiser, the organisation of the Meeting. In this present book we plan to show the development of this *Club*, from a Meeting of the few which has now developed to Meetings of the many, when over 200 people attends.

One of the most important aspects of such Meetings has been to obtain support from various organisations to help to support the Meetings-principally to give bursaries to students to attend. In this EIC have been very successful, 3 pharmaceutical companies, Vifor, Novartis and Apotex Inc, have been overwhelming in supporting us for over two decades.

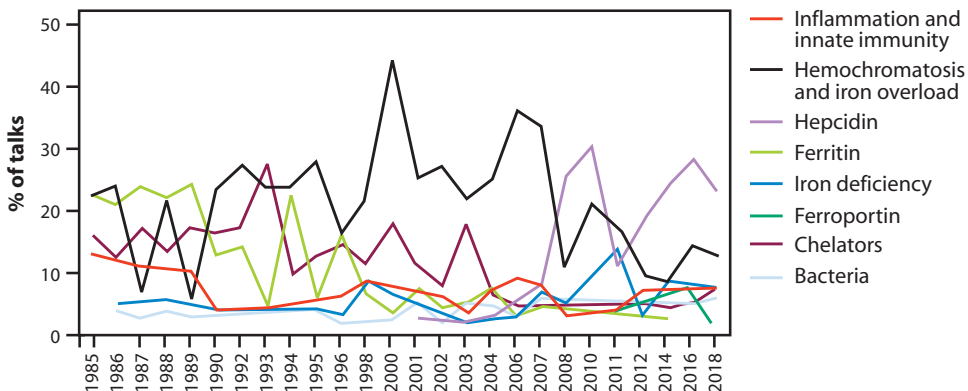
Dr Peter Geisser at Vifor was our liason man – a very approachable man with a warm smile – who encouraged Vifor to generously supported EIC for over 20 years. He always attended the EIC Meetings, despite his busy schedule. His untimely passing was a great shock to all members of EIC and he will be greatly missed.



Peter Geisser, the iron man

For the early Iron Meetings, 1968-1985 some information of their formats, scientific presentations and social activities have been found in the archives, (mainly of Ivor Cavill's), which you will find presented in the following summary by Bob Crichton. From 1986 onwards all of the abstract books have been obtained, (thank you Bob Hider, Cees Van Deusen, Gracia Porto to name but a few), such that it has been possible to describe in greater depths events that happened during the Meeting. In this regard I have attempted to identify the major subjects presented in a graphical form for both the oral and poster presentations. As a fi-

nale to this evaluation Hal Drakesmith and his PhD student Jo Frost, have kindly précised these results into the graph below showing the ebb and flows of specific subjects. Lastly our resident 'David Bailey', Jo Marx, has kindly supplied a number of photos from each Meeting so hopefully you may spot yourself participating at some of these Meetings.



It has been enormous fun to delve into the history of this unique club. As we have reached our 50th anniversary last year it must be hoped that the traditions of the EIC will continue to flourish.

March 2nd 2019

Roberta J Ward

Two specialised texts by Peter Geisser

Eisenmangel – ein globales Problem

Eisenmangel und das daraus resultierende Symptom der Anämie ist ein globales Gesundheitsproblem, von welchem Menschen jeden Alters in armen und reichen Ländern betroffen sind. Eisenmangel entsteht, wenn die tägliche mittlere Eisenaufnahme niedriger ist als die vom Körper verlorene Eisenmenge. Eine zu niedrige Eisenzufuhr mit der Nahrung, durch Nahrungsmangel oder einseitige Ernährung, oder ein erhöhter Eisenbedarf durch Wachstum im Kindesalter, in der Pubertät oder während der Schwangerschaft zählen zu den typischen Ursachen des Eisenmangels, oft kombiniert mit einem Mangel an den Vitaminen A, B₁₂ und C sowie Folsäure, die u.a. für die Aufnahme und Weiterverarbeitung des Eisens nötig sind. Eine weitere, häufig unterschätzte und (zu) spät erkannte Ursache ist ein erhöhter Eisenverlust, z.B. durch starke Menstruationsblutungen oder Blutungen im Magen-Darm-Trakt. In den Entwicklungsländern sind parasitäre Infektionen (z.B. Hakenwurm) und Malaria zusätzliche, häufige Ursachen.

Bei andauernden Verlusten werden die Eisenspeicher progressiv entleert und können den Bedarf für den normalen Umsatz nicht mehr decken. Dadurch wird das für den Eisentransport wichtige Apotransferrin nicht mehr genügend mit Eisen versorgt, was die Transferrinsättigung erniedrigt. Somit werden die Zellen nicht mehr mit genügend Eisen versorgt, was die Funktion einer ganzen Reihe biochemischer Prozesse einschränkt. Hiervon betroffen ist u.a. die Atmungskette, die chemische Energie in Form von ATP bildet (Adenosintriphosphat), sowie Enzyme des Immun- und des Nervensystems. Erst wenn die Eisenspeicher geleert sind, wird zu wenig Hämoglobin gebildet und eine Eisenmangelanämie entsteht. Physiologisch gesehen besteht also ein Kontinuum von Eisenmangel ohne Anämie zu Eisenmangel mit Anämie und bereits Eisenmangelzustände ohne Anämie können einen negativen Einfluss auf die Gesundheit und die körperliche Leistungsfähigkeit haben. Aus Kostengründen erfolgt die Diagnose des Eisenmangels aber vor allem über die Messung des Hämoglobinwertes, was den grossen Nachteil hat, dass erst bei bestehender Eisenmangelanämie eine Diagnose erfolgt.

Um den Eisenmangel frühzeitig zu erkennen, müssen neben der Bestimmung des Hämoglobins weitere wichtige Parameter wie z.B. Serum-Ferritin und Transferrinsättigung (TSAT), und eventuell Transferrinrezeptoren, Hämatokrit und Zahl der Erythrozyten und daraus abgeleitete Grössen und Zink-Erythrozyten-Porphyrin bestimmt werden.

Die Folgen einer Anämie sind schon sehr lange bekannt; hierzu gehören z.B. Blässe, Müdigkeit, Schwäche. Die negativen Konsequenzen des Eisenmangels ohne Anämie hat man jedoch erst in den letzten Jahrzehnten erkannt, wie z.B.:

- schlechtere Hirnentwicklung und Hirnleistung
- geringeres Wachstum von Säuglingen, Kleinkindern und Kindern
- schlechterer Immunstatus (Resistenz gegen Infektionen) und Morbidität durch Infektionen bei allen Altersgruppen
- geringere Muskelkraft und physikalische Arbeitskapazität bei Adoleszenten und Erwachsenen aller Altersgruppen
- in der Schwangerschaft erhöhte Risiken einer Fehl- und Frühgeburt, geringeres Geburtsgewicht, erhöhte Sterberate von Mutter und Kind
- Depressionen und neurologische Symptome

Die erwähnten Folgen haben einen nicht zu überschätzenden Einfluss auf die nationalen sozio-ökonomischen Entwicklungen und die persönliche Gesundheit und Selbstentfaltung. Damit tut sich leider ein Teufelskreis auf: Arme Menschen, vor allem in Entwicklungsländern, welche nicht genügend Einkommen haben, um sich ausreichend zu ernähren und die nötige Eisenzufuhr sicherzustellen, bekommen

eher einen Eisenmangel als Menschen mit besserem Einkommen. Zu den teureren und proteinreichen Lebensmitteln, die Eisen enthalten, das an den roten Blutfarbstoffgebunden ist und deshalb sehr gut aufgenommen wird, gehören z.B. Fleisch, Geflügel, Fisch und Meeresfrüchte. Fruchtsäfte, Früchte, Kartoffeln, Blumenkohl und Salate enthalten Vitamin C, das die Aufnahme von Eisen fördert. Zu den billigeren Nahrungsmitteln, die wegen des zum Teil hohen Gehaltes an Phytaten die Eisenabsorption hemmen, gehören z.B. Kleie, Getreide, Mehl, Hülsenfrüchte, Nüsse und Samen. Stark eisenbindende Verbindungen wie Tannine und andere Polyphenole, die die Eisenaufnahme hindern, sind in Tee, Kaffee, Kräuteraufgüssen und einigen Gemüsen vorhanden.

Gemäss WHO wird die prozentuale Prävalenz der Anämie weltweit wie folgt eingeschätzt, wobei die Zahlen auch Anämien einschliessen, die nicht durch Eisenmangel verursacht werden (1):

Population	Industrieländer	Nicht-Industrieländer
Kinder (0-4 Jahre)	20	39
Kinder (5-14 Jahre)	6	48
Schwangere	23	52
Alle Frauen (15-59 Jahre)	10	42
Männer (15-59 Jahre)	4	30
Ältere (+60 Jahre)	12	45

Weltweite Prävalenzen für Eisenmangel ohne Anämie sind nicht dokumentiert, da mehrheitlich nur der Hämoglobingehalt im Blut bestimmt wird. Dennoch weiss man aus Erhebungen z.B. in Frankreich, dass 75 % der Schwangeren einen Eisenmangel aufweisen. In Indien und Afrika sind es 88 % und 50 % der Schwangeren sowie 74 % und 40 % der Nicht-Schwangeren. Die Prävalenz des Eisenmangels ohne Anämie ist also mindestens so hoch wie diejenige des Eisenmangels mit Anämie. Es muss (müsste) allen Gesundheitsverantwortlichen weltweit zu denken geben, dass der Eisenmangel ohne Anämie sehr oft weder diagnostiziert noch behandelt wird, kann doch die Nichtbehandlung zu einer grösseren Krankheitsanfälligkeit führen, deren Therapiekosten diejenigen der Eisenmangelbehandlung um ein Vielfaches übersteigen können.

Zur Vorbeugung des Eisenmangels mit oder ohne Anämie wurden in den letzten 4-5 Jahrzehnten in vielen Ländern Nahrungsmittel wie z.B. Mehl, Soja-Sauce, Zucker, Curry oder Bouillonwürfel mit Eisenverbindungen angereichert. Es hat sich aber gezeigt, dass diese Massnahmen ungenügend sind; einerseits, weil die Eisenverbindungen zu wenig stabil sind und oxidieren können, und andererseits, weil die Dosis meistens nicht ausreicht, um den täglichen Bedarf und das Defizit zu decken.

Die Eisentherapie stellt somit die gebräuchlichste Strategie zur Behebung des Eisenmangels mit oder ohne Anämie dar. Im einfachsten Fall werden Eisen(II)-Salze oder Eisen(III)-Verbindungen oral eingenommen. Die tägliche Dosis beträgt je nach Bedarf und Verträglichkeit 1-3 x 60 oder 1-3 x 100 mg Eisen über eine Therapiedauer von 3-6 Monaten. An Frauen, Kinder und Jugendliche wird normalerweise die zusätzliche Abgabe von Folsäure empfohlen. Das grösste Problem dieser Therapie liegt, bei Verwendung der einfachsten und kostengünstigsten Tabletten, in der hohen Nebenwirkungsrate mit Magenbeschwerden, Brechreiz, Durchfall oder Verstopfung – und das über eine verordnete Therapiedauer von bis zu 6 Monaten. Das hat zur Folge, dass die Therapie zu oft frühzeitig abgebrochen wird und der Erfolg ganz oder teilweise ausbleibt. Eisen(II)-Präparate mit verbesserten galenischen Formen (Retard-Präparate) oder Eisen(III)-Präparate wie Eisen-Polymaltose weisen signifikant tiefere Nebenwirkungsraten auf, sind jedoch verständlicherweise teurer. Dennoch müssen sich die Gesundheitsverantwortlichen in diesem Zusammenhang der Frage stellen, ob letztendlich ein billiges, nicht oder nur teilweise eingenommenes Medikament nicht teurer ist als ein teureres aber angewendetes Medikament. Eigene Studien an jugend-

lichen College-Studenten zeigten bei einer Dosierung von 6 x 100 mg Eisen als Eisen-Polymaltose pro Woche über 8 Monate eine gute Compliance und daraus resultierend eine Korrektur der Blutparameter, eine Verbesserung des Immunstatus und der kognitiven Leistungen (2, 3).

Ist die orale Therapie nicht genügend wirksam oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht angezeigt, oder ist eine schnelle Auffüllung des Eisendepots notwendig, kann eine intravenöse Therapie angewendet werden. So ist z.B. bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie chronischem Nierenversagen, entzündlicher Magenerkrankung, rheumatoider Arthritis oder Krebserkrankungen die Eisenaufnahme durch den Darm erschwert und eine orale Therapie daher nicht sinnvoll. Eine schnelle Korrektur des Eisenmangels kann besonders bei Schwangeren und Frauen mit starken menstrualen Blutverlusten, bei vorgesehener Eigenblutspende oder vor geplanten Operationen angezeigt sein. Für die intravenöse Eisentherapie können zwei verschiedene Gruppen von Eisen-Komplex-Präparaten verwendet werden: Eisendextrane und Nicht-Eisendextrane. Eisendextrane wurden ursprünglich für die intramuskuläre Injektion entwickelt, was heute aus Verträglichkeitsgründen nur noch wenig praktiziert wird. Heute werden sie mehrheitlich intravenös appliziert. Eisendextrane können zu schweren dextraninduzierten anaphylaktischen Schocks führen. Deshalb wurden als Alternative Nicht-Eisendextrane entwickelt wie z.B. Eisen-Glukonsäure, Eisen-Saccharose, Eisen-Polymaltose und Eisen-Carboxypolymaltose. Somit steht heute eine Auswahl guter Präparate zur Verfügung.

Leider muss festgestellt werden, dass diese Präparate weltweit zu wenig eingesetzt werden, da oft die Diagnose Eisenmangel mit oder ohne Anämie nicht gestellt wird. Falls sie gestellt wird, wird aus Kostengründen die orale Therapie bevorzugt, oft auch dann, wenn diese z.B. aufgrund entzündlicher Grunderkrankungen unzureichend ist oder wegen Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen wird.

Damit schliesst sich der Kreis, dass diejenigen die sich nicht genügend wertvolle Ernährung leisten können auch wenig Chancen auf eine gute orale geschweige denn auf eine adäquate intravenöse Eisentherapie haben. Da sind einmal mehr die Gesundheitsverantwortlichen gefordert.

16.09.2013

Dr. Peter Geisser

Referenzen:

1. De Benoist F, McLean E, Egli I et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. 2008. Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf.
2. Devaki PB, Chandra RK, Geisser P. Effect of oral supplementation with iron(III)-hydroxide polymaltose complex on the immunological profile of adolescents with varying iron status. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*. 2007;57(6a):417-425.
3. Devaki PB, Chandra RK, Geisser P. Effects of oral iron(III)-hydroxide polymaltose complex supplementation on hemoglobin increase, cognitive function, affective behavior and scholastic performance of adolescents with varying iron status. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*. 2009;59(6):303-310.

Eisenmangel – ein uraltes Factum trotz der Evolution

Schon die alten Griechen dachten über das Geheimnis der roten Farbe des Blutes nach. Jedoch erst im letzten Jahrhundert konnte die Struktur des farbgebenden Moleküls im Hämoglobin, des Häm, aufgeklärt werden. Häm ist ein sehr stabiler Eisenkomplex welcher im Hämoglobin für den Sauerstofftransport verantwortlich ist. Dies heisst in Kurzform: mit wenig Eisen wenig Häm, wenig Hämoglobin, wenig Atmung und geringe Leistungsfähigkeit.

Zur Verbesserung eben dieser Leistungsfähigkeit beschreibt der "englische Hippokrates" Thomas Sydenham (1624-1689), die Wirkung eines Cocktails, das er apathischen jungen Patientinnen zu trinken empfahl (1). "Die Geister beleben sich, der Puls wird stärker, das bleiche und an Tod erinnernde Gesicht kriegt wieder eine frische rote Farbe". Sie hatten Farbe dringend nötig, denn sie litten an dem, was man damals Chlorosis oder so was wie "Grünkrankheit" nannte, ein erstmals 1554 von Johannes Lange beschriebener Zustand. Chlorose galt als Morbus virgineus oder Jungfernenleiden, weil man sie vor allem bei jungen Frauen zu Beginn der Geschlechtsreife auftreten sah. Kurzerhand hatte der kurpfälzische Leibarzt Lange denn auch empfohlen, die bleichen Damen zu verheiraten (2). Spätestens mit den Kindern komme nämlich auch die Farbe zurück. Dies war eine falsche Empfehlung, denn eine Schwangerschaft brauchte zusätzlich etwa 1,0 g Eisen (DeMaeyer WHO 1989) oder 4 mg pro Tag bei einem Grundbedarf von 1 mg pro Tag.

Sydenham hatte sehr wohl realisiert, dass es irgendwie am Blute fehlte und riet zum Eisen, dessen stärkende Wirkung schon von altersher gerühmt worden war. Lange bevor man nur im geringsten eine Ahnung davon hatte, welch unersetzliche Rolle Eisen im Körper spielt und wie raffiniert dafür gesorgt wird, dass es ohne Schaden anzurichten an den richtigen Ort kommt (Crichton et al. Iron Therapy 2008). Vorausgesetzt, die Zufuhr ist genügend und wird nicht durch Infektionen oder Entzündungen gehemmt und die Verluste sind nicht zu gross. Hatte man nicht einst gar das Wasser getrunken, in dem die Schmiede glühende Waffen abgeschreckt hatten (3)? Was allerdings wegen des zu geringen Eisengehaltes nicht viel nützte. Schon zu Hippokrates Zeiten war die blutstillende Wirkung von Eisen(salzen) bekannt, und die Überlieferung wollte wissen, dass schwärende Wunden nur durch das Eisen, das sie geschlagen hatten, wieder geschlossen werden könnten. So erzählt die Sage von Telephos, dem König von Mysien, er habe zu einer Kindsentführung gegriffen, um den griechischen Helden Achilles zu zwingen, etwas Rost von seiner Lanze abzugeben. So erst konnte Telephos' Wunde heilen, die Achilles ihm zugefügt hatte (4). Was nichts mit einer Aufnahme des Eisen in den Körper, sondern mit der Wirkung von Eisenoxid auf Wasserstoffperoxid zu tun hat (Crichton et al. 2008). Sydenham verabreichte weiterhin Eisenspäne in Rheinwein oder "steel in substance" (1). Das Eisen werde die an Blut erinnernde Rostfarbe auf den Lebenssaft übertragen, war die Erwartung. Die Idee war gut, aber die Wirkung minimal, da zu wenig Eisen aufgelöst wurde. Erst einiges später sollten um 1713 Nicolas Lémery und Etienne François Geoffroy Eisen in der Asche von Blut nachweisen, und als 1746 Vincenzo Menghini zeigen konnte, dass man dessen Eisengehalt über eisenhaltige Nahrung steigern könne (5). Und noch ein Jahrhundert später empfahl der französische Arzt Pierre Blaud 1831 die berühmten "Blauds Pillen" (6). Sie sollten die seiner Meinung nach durch fehlendes Eisen verursachte "falsche Blutbildung" korrigieren und waren lange Jahre in Gebrauch, ohne dass jemand richtig verstand, welche Rolle das Eisen genau im Körper spielt und wie schwierig es darzureichen ist, dass es auch vom Körper aufgenommen wird und nicht unerwünschte Wirkungen zeigt (7). Im 20. Jahrhundert enthüllte sich nach und nach die zentrale Rolle, des Eisens als aktiver Bestandteil komplizierter Moleküle im Körper. Nicht nur im roten Blutfarbstoff Häm des Hämoglobins der roten Blutkörperchen, sondern in vielen biochemischen Helfern, den Enzymen: Ohne Eisen, so zeigt sich, gibt es kein Wachstum, keine Zellteilung und auch keine Abfallbeseitigung mittels Recycling oder Ausscheidung. Fehlt das Eisen, sind auch die Kraftwerke in den Zellen – die Mitochondrien – betroffen.

Es braucht wenig davon – jeden Tag werden in 200 Milliarden neue rote Blutkörperchen (2'000'000 pro Sekunde!) nur gerade 20 Milligramm Eisen verbaut. Ein grosser Teil davon ist zurückgewonnen, da die Erythrozyten eine Lebensdauer von 120 Tagen haben. Der Körper scheidet Eisen nicht aktiv aus. Doch