

# Eisenmangelanämie im Fokus – von Pathogenese bis Praxis

Kursleitung: Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD

# Hinweis

Diese CME ist beendet.

Für das aktuelle Kursangebot klicken Sie hier:

**<< Aktuelle CME von LeitMed Campus >>**

# Vorstellung

## **Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, PhD**

Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin mit den Schwerpunkten Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Stammzellentransplantation, Pädiatrische Pneumologie, Pädiatrische Intensivmedizin

Ärztlicher Direktor der Klinik für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Pneumologie am Universitätsklinikum Heidelberg



# Interessenkonflikte

Die Kursleitung hat in den letzten 12 Monaten Zuwendungen (z. B. Vortragshonorare, Forschungsgelder oder Einkünfte aus Beratertätigkeiten) von folgenden Unternehmen erhalten:

- Vertex
- BMS
- Biomed X
- Atheneum
- GLG
- Guidepoint

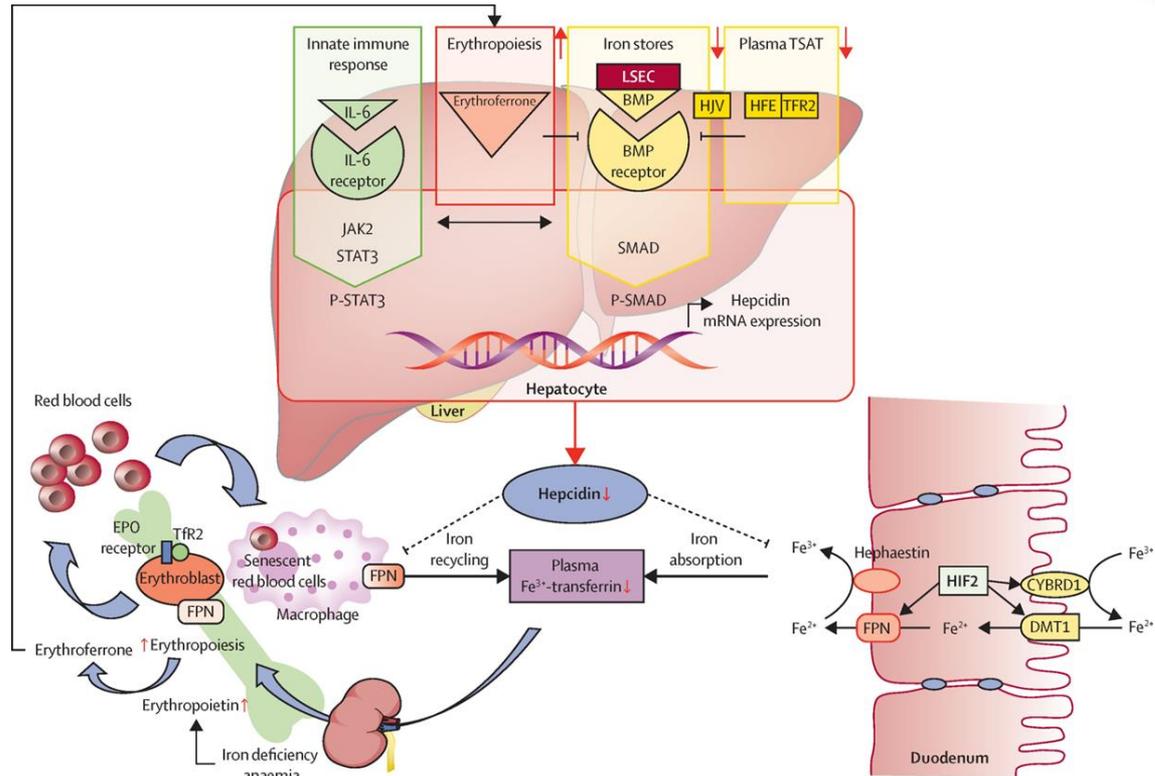
# Agenda

- Physiologie und Regulation des Eisenhaushalts
- Differentialdiagnostik der Eisenmangelanämie
- Behandlung der Eisenmangelanämie
- Zusammenfassung



# Physiologie und Regulation des Eisenhaushalts

# Regulation der Eisenhomöostase



# Eisenbedarf

## Alters- und geschlechtsabhängig

<b>Alter</b>	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>	<b>Schwanger- schaft</b>	<b>Stillzeit</b>
Geburt bis 6 Monate	0,27 mg	0,27 mg		
7-12 Monate	11 mg	11 mg		
1-3 Jahre	7 mg	7 mg		
4-8 Jahre	10 mg	10 mg		
9-13 Jahre	8 mg	8 mg		
14-18 Jahre	11 mg	15 mg	27 mg	10 mg
19-50 Jahre	8 mg	18 mg	27 mg	9 mg
51+ Jahre	8 mg	8 mg		



# Differentialdiagnostik der Eisenmangelanämie

# Ursachen des Eisenmangels

- **Alimentär** (Vegetarier, global: Unterernährung)
- **Störung der Resorption** (Infektionen, Zöliakie, chronische Erkrankung)
- **Erhöhter Bedarf** (Wachstum, Menses, Schwangerschaft, Stillzeit)
- **Vermehrte Verluste** (GI- und andere Blutungen, Schwangerschaft/Geburt, iatrogen, Blutspenden)
- **Genetische Störungen der Eisenhomöostase**
  - Iron resistant iron deficiency anemia; IRIDA
  - Sideroblastische Anämien

# Eisenmangelanämie

**Anämie ist ein Hb unterhalb der Altersnorm und von der Pubertät an geschlechtsabhängig**

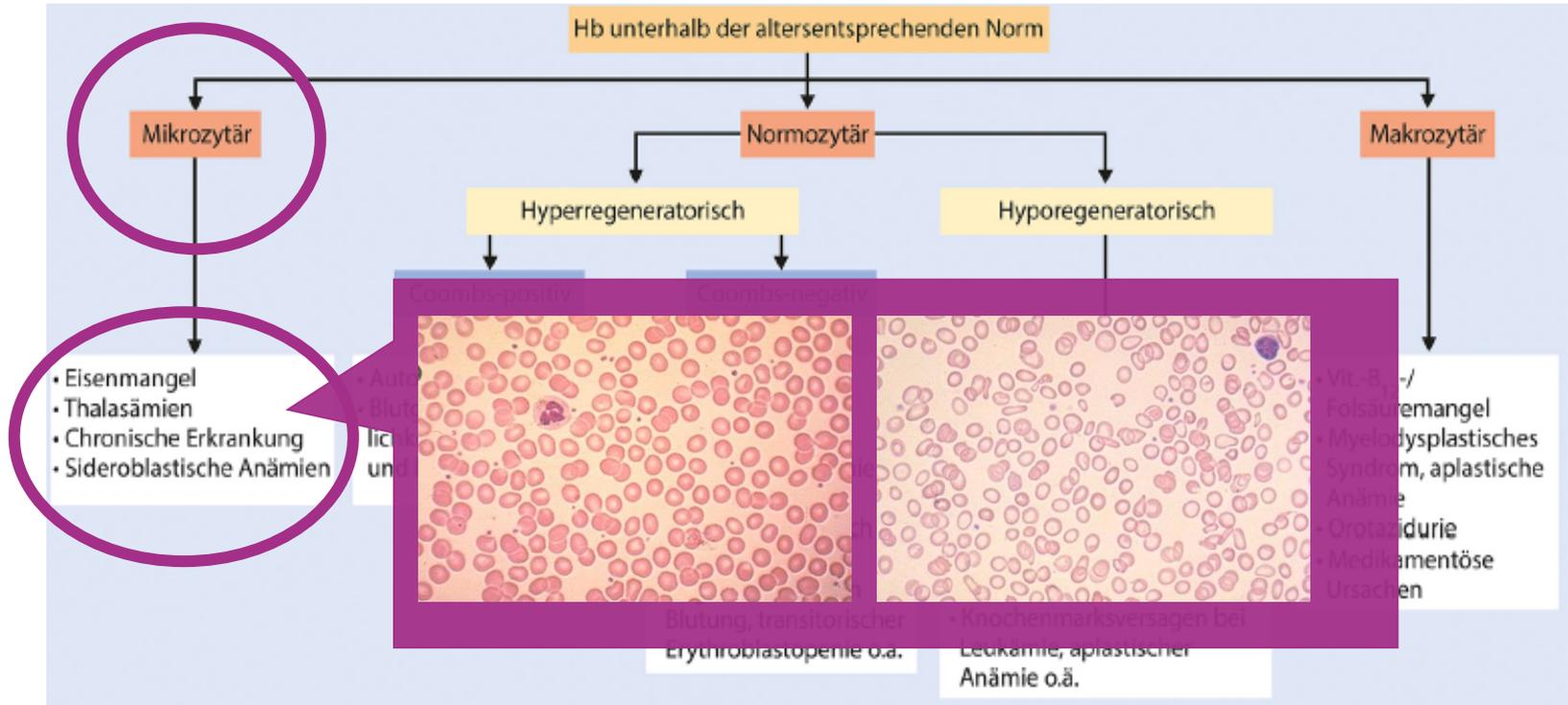
Alter	Hämoglobin (g/dl) Mittelwert / 95% RI
1. Lebenswoche	19,3 / 15,4-25,9
14 Tage	16,6 / 13,4-19,8
1 Monat	13,9 / 10,7-16,1
2 Monate	11,2 / 9,4-13
4 Monate	12,2 / 10,3-14,1
6 Monate	12,6 / 11,1-14,1
9 Monate	12,7 / 11,4-14,0
12 Monate	12,7 / 11,3-14,1
1-2 Jahre	12,0 / 10,5-13,6
3-5 Jahre	12,4 / 10,9-13,9
6-8 Jahre	12,9 / 11,3-14,4
9-11 Jahre	13,2 / 11,7-14,7

Alter	Hämoglobin (g/dl) Mittelwert / 95% RI	
	♀	♂
12-14 Jahre	13,3 / 11,3-15,1	14,1 / 12,1-16,3
15-19 Jahre	13,2 / 11,2-14,7	15,1 / 13,1-16,9

# Diagnostik und Differenzialdiagnostik

- Anamnese
- Erythrozytenindizes
- Retikulozyten
- Retikulozyten-Hb
- Erythrozytenverteilungsbreite (RDW)
- Ferritin (**Cave:** Akutphaseprotein)
- Ggf. Hämoglobinanalyse
- Ggf. Mikroskopie

# Die Eisenmangelanämie ist mikrozytär



# Alimentär/blutungsbedingte Eisenmangelanämie

## Fallbeispiel 1

- 26-jährige Frau, isst 1–2/Woche Fleisch
- Fatigue
- Menses alle 3–4 Wochen, 6 Tage, 5–6 Binden an 3 Tagen

Hb (g/dl)	MCV (fl)	RDW (%)	Retis (‰)	Leuko (nl)	Thrombo (nl)	Ferritin (ng/ml)	Reti-Hb (pg)
7,8	59	19	4	6,5	532	2	24

# Resorptionsstörung durch Zöliakie

## Fallbeispiel 2

- 23-jähriger Mann, 197 cm groß, 85 kg, isst täglich Fleisch
- Fatigue, Missmutigkeit
- Positive Transglutaminase IgA AK und endomysiale AK
- Biopsie der Duodenalschleimhaut mit Zottenatrophie

<b>Hb</b> <b>(g/dl)</b>	<b>MCV</b> <b>(fl)</b>	<b>RDW</b> <b>(%)</b>	<b>Retis</b> <b>(‰)</b>	<b>Leuko</b> <b>(nl)</b>	<b>Thrombo</b> <b>(nl)</b>	<b>Ferritin</b> <b>(ng/ml)</b>	<b>Reti-Hb</b> <b>(pg)</b>
<b>8,4</b>	<b>63</b>	<b>22</b>	<b>8</b>	<b>7,6</b>	<b>478</b>	<b>2</b>	<b>22</b>

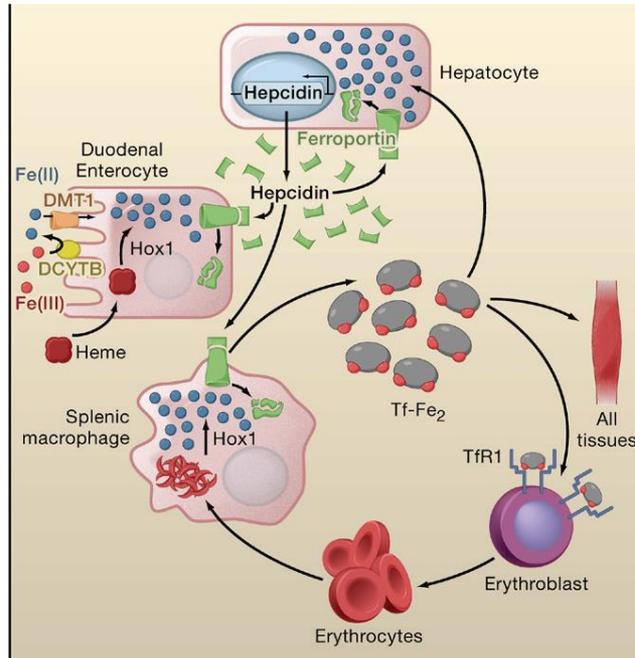
# Anämie der chronischen Erkrankung

## Fallbeispiel 3

- 45-jährige Frau mit chronischen Gelenkschmerzen und bekannter rheumatoider Arthritis
- Fatigue

Hb (g/dl)	MCV (fl)	RDW (%)	Retis (‰)	Leuko (nl)	Thrombo (nl)	Ferritin (ng/ml)	Reti-Hb (pg)	CRP (mg/L)	BSG (mm/h)
7,8	64	19	4	4,3	234	220	24	65	48

# Die Rolle des Hepcidins bei der Anämie der chronischen Erkrankung



- IL6 erhöht durch Infektion/Inflammation
- Aktivierung des JAK-/STAT-Signalweges
- Transkriptionale Induktion der Hepcidinsynthese
- Degradation von Ferroportin
- Reduzierte Eisenresorption und Recycling aus den Makrophagen
- Mikrozytäre Anämie durch funktionalen Eisenmangel

# Anämie der chronischen Erkrankung

- Behandlung der Grundkrankheit
- Eisensubstitution in der Regel nicht effektiv
  - p.o.: Resorption blockiert/reduziert
  - i.v.: Trapping des Eisens in den Makrophagen

# Heterozygote $\beta$ -Thalassaemia minor

## Fallbeispiel 4

- 35-jähriger asymptomatischer Mann italienischer Abstammung kommt zur Sportuntersuchung

<b>Hb (g/dl)</b>	<b>MCV (fl)</b>	<b>RDW (%)</b>	<b>Retis (‰)</b>	<b>Leuko (nl)</b>	<b>Thrombo (nl)</b>	<b>Ferritin (ng/ml)</b>	<b>HbA2 (%)</b>
<b>10,5</b>	<b>63</b>	<b>12</b>	<b>14</b>	<b>6,5</b>	<b>234</b>	<b>35</b>	<b>5,2</b>

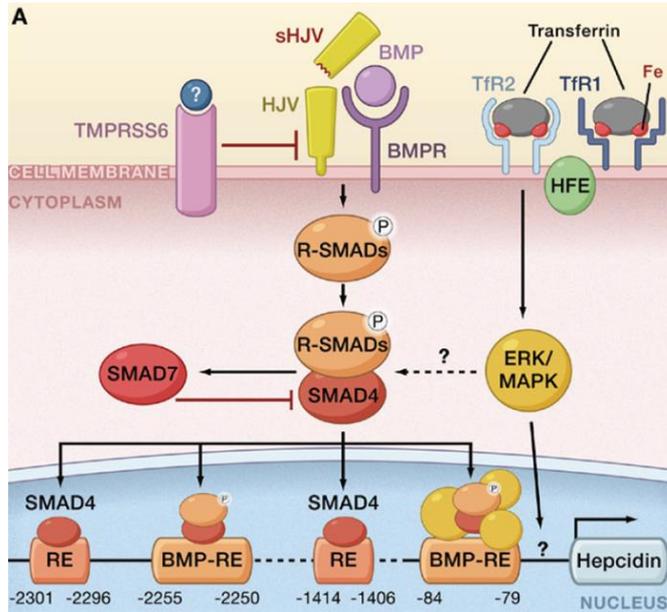
# Heterozygote $\beta$ -Thalassaemia minor

- Herkunft
- Relativ hohes Hb bei ausgeprägter Mikrozytose
- Keine Anisozytose (Ausstrich und Erythrozytenverteilungsbreite)
- Retikulozyten-Hb normal
- Ferritin normal (cave: Akutphaseprotein)
- HbA2 ca. 5 %

# Heterozygote $\beta$ -Thalassaemia minor

- Kein Behandlungsbedarf
- Keine Indikation zur Eisenbehandlung
- Indikation zur Familienuntersuchung  
→ z.A. humangenetisches Risiko Thalassaemia maior

# Iron resistant iron deficiency anemia (IRIDA)



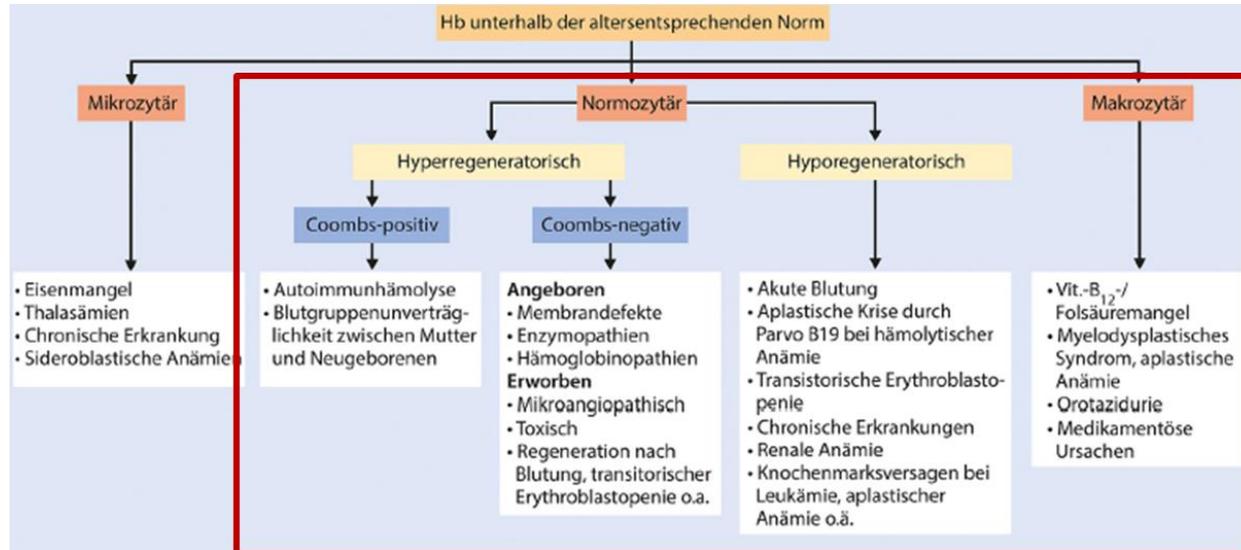
- Kongenitale mikrozytäre Anämie (oft diagnostiziert im Säuglings- oder Schulalter)
- Alle Ethnien
- Autosomal-rezessiv vererbt
- MCH 49–65 fl
- Transferrinsättigung 2–10 %
- Hepcidin inadäquat normal oder erhöht
- Resistent gegenüber oraler und partiell resistent gegenüber parenteraler Eisengabe



# Behandlung der Eisenmangelanämie

# Besteht überhaupt ein Eisenmangel?

## Anämie nicht mikrozytär: Suche nach anderen Ursachen



# Ist der Eisenmangel Ausdruck einer Grundkrankheit?

- Zeichen chronischer Krankheit (Inflammation, Infektion, Malignom)?
- Zeichen von Blutungen (insbesondere gastrointestinal, Menorrhagie)?
- Resorptionsstörungen (insbesondere Zöliakie)?

 **Behandlung der Grundkrankheit**

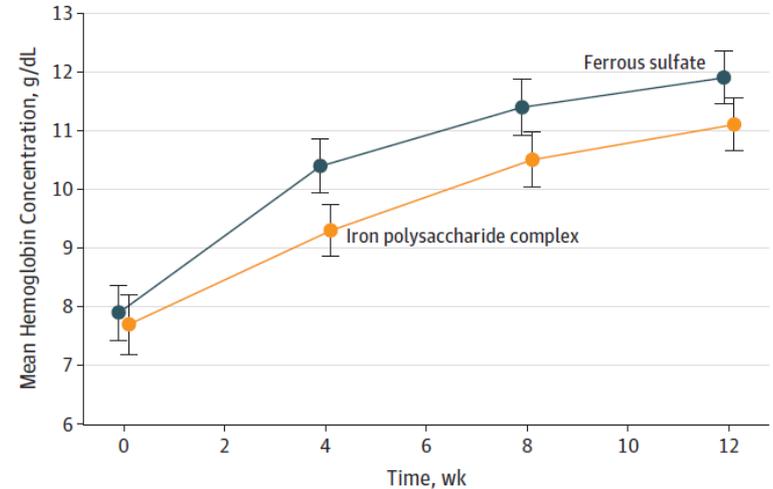
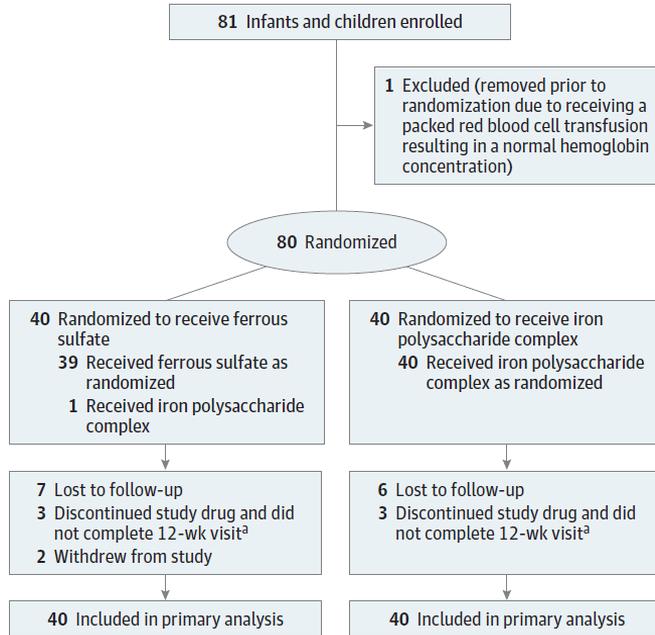
# Wie wird der alimentäre Eisenmangel behandelt?

## Leitlinienempfehlung

- Umstellung der Ernährung
- Orales Eisensalz
  - Keine vergleichenden Studien zur besten Dosis; 2–3 mg/kg/d üblich
  - Dauer mindestens 3 Monate

# Eisensulfat oder Eisen-Polysaccharid?

## Randomisierte Studie bei Kindern

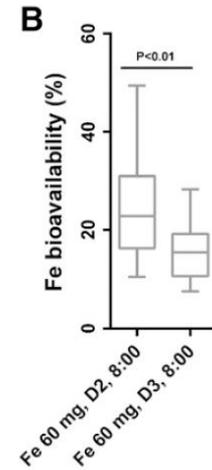
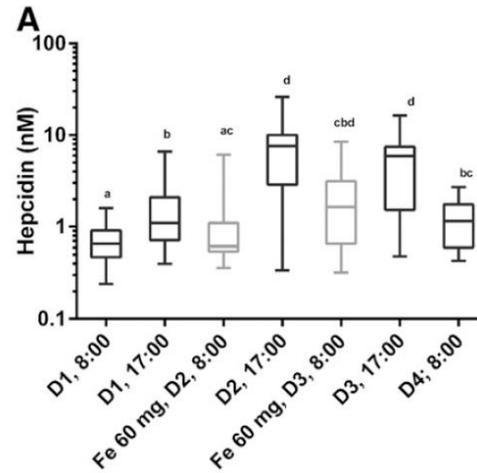
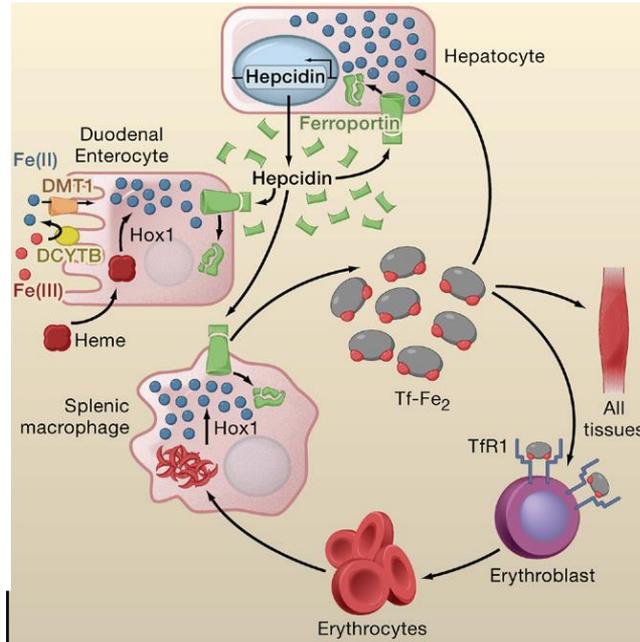


No. of patients	0	4	8	12
Ferrous sulfate	40	35	31	28
Iron polysaccharide complex	40	38	34	31

# Verfügbare orale Eisenpräparate

Wirkstoff	Eisen(II)-bisglycinat	Eisen(II)-fumarat	Eisen(II)-gluconat	Eisen(II)-sulfat	Eisen(II)-citrat	Eisen(III)-Maltol	Eisen(III)-Polymaltose	Eisen(III)-Pyrophosphat (Sucrosomales Eisen)
Elementares Eisen [mg/Kapsel]	27	50–150	27–38	65	25	30	50	30
Verfügbare Darreichungsformen	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kapseln</li> <li>■ Tabletten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tabletten</li> <li>■ Kau-tabletten</li> <li>■ Retard-Tabletten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tabletten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lösung zum Einnehmen</li> <li>■ Tabletten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kapseln</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kapseln</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kapseln</li> <li>■ Lösung zum Einnehmen</li> <li>■ Tabletten</li> <li>■ Filmtabletten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lösung zum Einnehmen</li> <li>■ Tabletten</li> </ul>

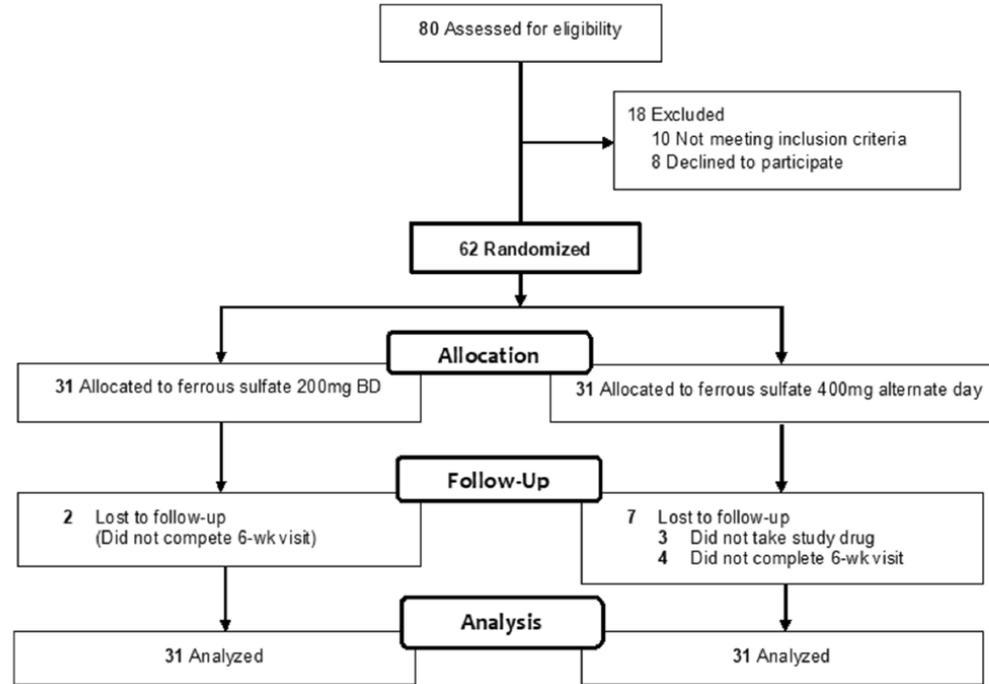
# Wie häufig sollte Eisen zugegeben werden?



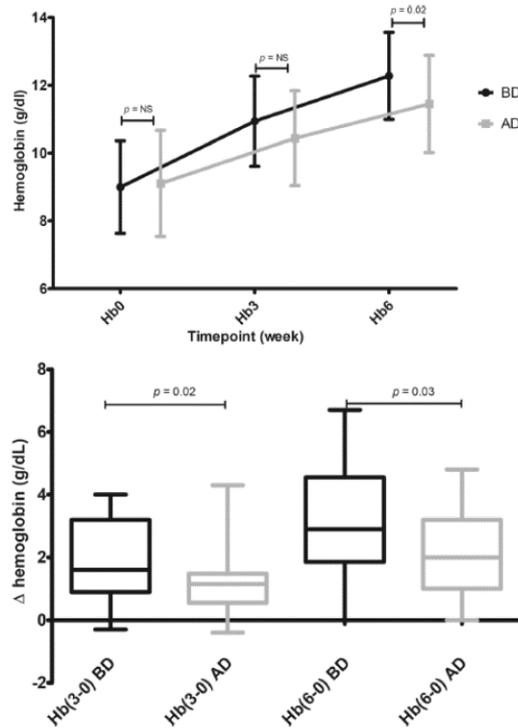
Hentze et al. Cell 142:24-38 (2010)  
Moretti et al. Blood 126:1981-1989 (2015)

# Eisengabe täglich oder jeden 2. Tag?

## Randomisierte Studie



# Eisengabe täglich ist besser wirksam!

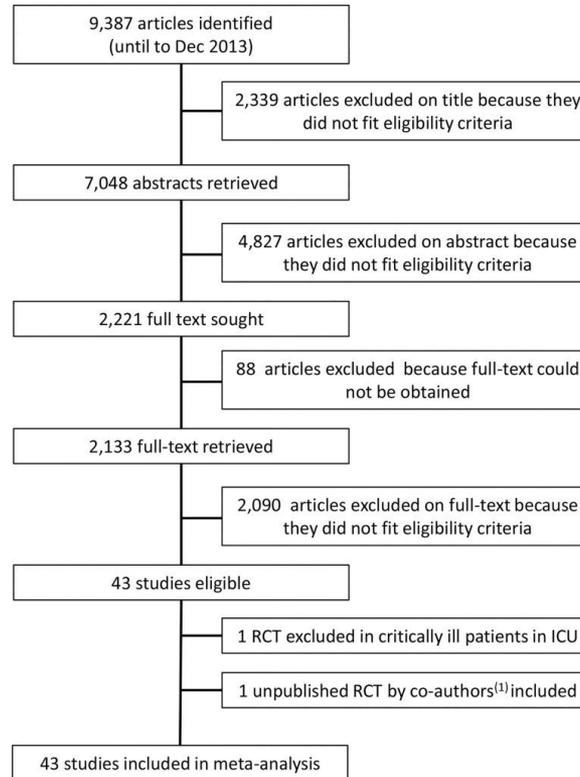


# Eisen(II)- und Eisen(III)-Salze

- 1 x täglich
  - Ca. 2–3 mg/kg/d
  - Mindestens 3 Monate
- 
- Retikulozytenkrise und Anstieg Retikulozyten-Hb nach 3–7 d
  - Hb-Anstieg 1–2 g/dl ab 2. Woche
  - 12 Wochen nach der Hb-/MCV-/MCH-Normalisierung

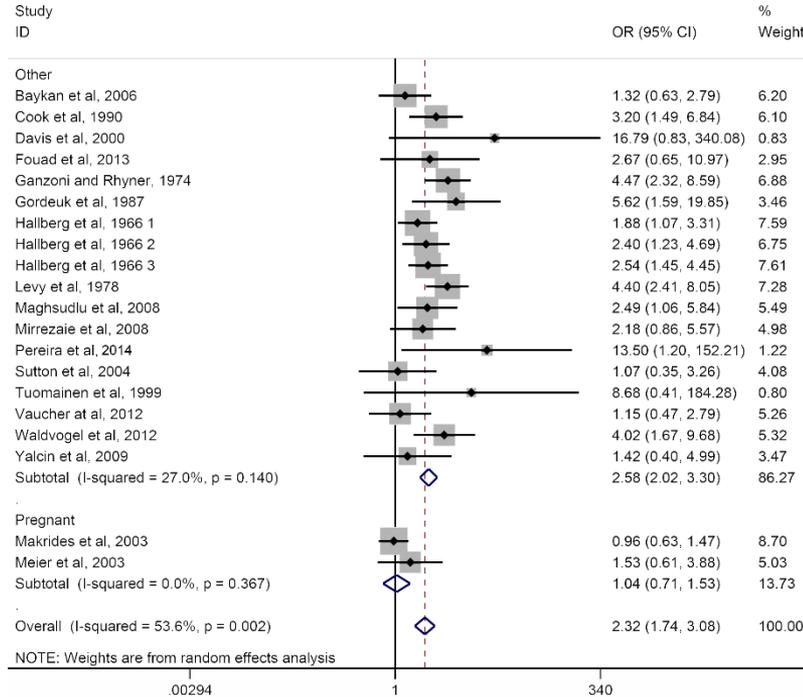
# Gastrointestinale Nebenwirkungen von Eisensulfat

## Studienlage



# Gastrointestinale Nebenwirkungen von Eisensulfat

## Häufigkeit



# Gastrointestinale Nebenwirkungen von Eisensulfat

## Nebenwirkungsmanagement

- Dosisreduktion (und längerfristige Gabe)
- Gabe alle 2 Tage
- Bei Obstipation ggf. Begleitmedikation mit Lactulose, Macrogol

# Und wenn die Behandlung nicht wie erwartet anschlägt?

- Diagnose richtig?
- Mangelnde Therapieadhärenz?
- Grunderkrankung verpasst?
- Protenpumpeninhibitoren?
- Gastritis?
- Chronische Leberkrankheit?
- Ausgeprägte Adipositas?
- Exzessiv Milch, Calcium, Tee, Hülsenfrüchte?

# Intravenöse Verabreichung von Eisen

## Indikation

- Mangelnde Therapieadhärenz wegen intolerabler Nebenwirkungen der oralen Therapie
- Herzinsuffizienz
- (Chronisch entzündliche Darmerkrankungen)
- IRIDA

# Eisen(III)-Sucrose-Komplex oder Eisencarboxymaltose?

- **Eisen(III)-Sukrose-Komplex**
  - Gesamtdosis nach Körpergewicht (7 mg/kg max. 500 mg) und Ausgangs-Hb in NaCl 0,9 % über (je nach Dosis) 10 min bis 3,5 Stunden
- **Eisencarboxymaltose**
  - bis 15–20 mg/kg max. 1 g über 15 min 1 x wöchentlich (Gesamtdosis je nach Körpergewicht und Ausgangs-Hb)
  - Phosphaturie häufiger als bei Sukrose-Komplex (8 % vs. 74 %)

 **jeweils Aufklärung über Hautverfärbung bei Paravasat wichtig!**



LeitMed  
Campus

Zusammenfassung

# Eisenmangel

- Weiterhin ein klinisch höchst relevantes Thema
- Aktuell im wissenschaftlichen Fokus im Schnittpunkt multipler (patho)physiologisch relevanter Signalwege



LeitMed  
Campus

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

# Literaturverzeichnis

- Hentze et al. Cell 142:24-38 (2010)
- Farrag et al. Arzneimitteltherapie 37:105-112 (2019)
- Iron - Health Professional Fact Sheet (nih.gov)
- Kaundal et al. Annals of Hematology 99:57–63 (2020)
- Kunz, J., Kulozik, A. (2020). Anämien. In: Hoffmann, G.F., Lentze, M.J., Spranger, J., Zepp, F., Berner, R. (eds) Pädiatrie. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-662-60300-0\\_216](https://doi.org/10.1007/978-3-662-60300-0_216)
- Moretti et al. Blood 126:1981-1989 (2015)
- Pasricha et al.; Lancet 2021 397:233-248
- Powers et al. JAMA 317:2297-2304 (2017)
- Tolkien et al. PLoS One 110:e0117383 (2015)