



# Eisenmangel und Eisenmangelanämie

**Dr. med. Stephan Lobitz, MSc**

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT

(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. K. Seeger)

stephan.lobitz@charite.de ::: 030-450 666 407



**HÄMATOLOGIE HEUTE**  
ULM



## **Wieso ein Vortrag über Eisenmangel bei einem Symposium über „Seltene Anämien“?**



## Justin Müller\* (08.07.2007)

Stat. Aufnahme zur Adenotomie in der HNO-Klinik  
Präoperativ Zufallsbefund einer Anämie

Hb 9,2 g/dl

MCV 53 fl

Retis nicht bestimmt

Leukozyten 8,6/nl

Thrombozyten 580/nl

Ferritin 3 ng/ml

CRP negativ

\* Name von der Redaktion geändert



## Justin Müller\* (08.07.2007)

Stat. Aufnahme zur Adenotomie in der HNO-Klinik  
Präoperativ Zufallsbefund einer Anämie

Hb 9,2 g/dl

**MCV 53 fl**

Retis nicht bestimmt

Leukozyten 8,6/nl

Thrombozyten 580/nl

Ferritin 3 ng/ml

CRP negativ

\* Name von der Redaktion geändert



## Justin Müller\* (08.07.2007)

Stat. Aufnahme zur Adenotomie in der HNO-Klinik  
Präoperativ Zufallsbefund einer Anämie

Hb 9,2 g/dl

**MCV 53 fl** → HPLC HbA<sub>2</sub> 4,8%

Retis nicht bestimmt

Leukozyten 8,6/nl

Thrombozyten 580/nl

Ferritin 3 ng/ml

CRP negativ

\* Name von der Redaktion geändert



## Justin Müller\* (08.07.2007)

Stat. Aufnahme zur Adenotomie in der HNO-Klinik  
Präoperativ Zufallsbefund einer Anämie

Hb 9,2 g/dl

**MCV 53 fl**



HPLC HbA<sub>2</sub> 4,8%

**V.a.: IDA +  $\beta$ -Thal. minor**

Retis nicht bestimmt

Leukozyten 8,6/nl

Thrombozyten 530/nl

Ferritin 3 ng/ml

CRP negativ

\* Name von der Redaktion geändert



## Wieso ein Vortrag über Eisenmangel bei einem Symposium über „Seltene Anämien“?

**Table 2b. Estimated prevalence of anaemia (1990-1995) by WHO Region based on blood haemoglobin concentration (21,51)**

WHO Regions	Total affected population, in thousands					
	Children (0-4 years)	Children (5-14 years)	Pregnant Women	All women (15-59 years)	Men (15-59 years)	Elderly (+60 years)
Africa	45 228	85 212	10 800	57 780	41 925	13 435
Americas	14 200	40 633	4 500	53 787	19 443	12 617
South-East Asia	111 426	207 802	24 800	214 991	184 752	60 208
Europe	12 475	12 867	2 400	27 119	13 318	18 095
Eastern Mediterranean	33 264	37 931	7 700	60 196	41 462	11 463
Western Pacific	29 793	156 839	9 700	158 667	174 400	78 211
<b>Overall</b>	<b>245 386</b>	<b>541 284</b>	<b>59 900</b>	<b>572 540</b>	<b>475 300</b>	<b>194 029</b>

$\Sigma = 2\,088\,439\,000$



## **Funktionen von Eisen im menschlichen Körper**

- **Zentralatom des Häms in Hämoglobin, Myoglobin, Cytochromen und Katalasen**  
(Sauerstofftransport und –speicherung, Elektronenübertragung, Abbau von Wasserstoffperoxid)
- **Bestandteil von Nicht-Häm-Eisenenzymen**  
(z.B. Ribonukleotid-Reduktase)
- **Bestandteil von Eisen-Schwefel-Komplexen in vielen Enzymen** (z.B. in der Atmungskette)
- **Neurologische Entwicklung und Funktionen**  
(Mechanismen weitgehend unklar)



## Folgen von Eisenmangel I

- Hämatologisch
  - Mikrozytäre, hypochrome, hyporegeneratorische Anämie (MCV, MCH und Retis ↓)
- Immunologisch
  - Begünstigung von bakteriellen Infektionen (wissenschaftlich nicht gut belegt)



## Folgen von Eisenmangel II

- Neurologisch
  - Konzentrationsstörungen (auch ohne Anämie)
  - Schlafstörungen
  - Dopaminerge Dysfunktion (v.a. Störungen der motorischen und emotionalen Entwicklung sowie des Sozialverhaltens, *restless-legs-Syndrom*)
- Andere



# Grundlagen des Eisenstoffwechsels I

Gesamtkörperereisen: ca. 3-4 g (50 mg/kgKG)

Verteilung:

65% in Hämoglobin

10% in Myoglobin und anderen  
Gewebe

25% in Leber, RES, KM

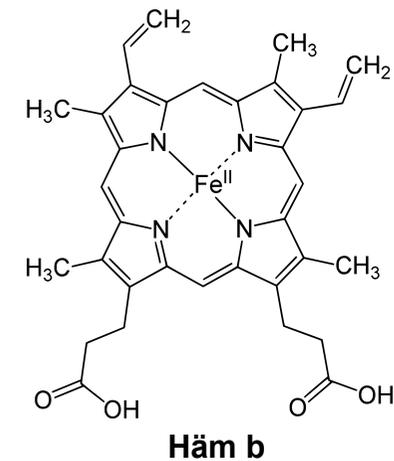


## Grundlagen des Eisenstoffwechsels II

Nahrungseisen: ca. 15-20 mg/d  
(10-30% Häm-, 70-90% Non-Häm-Fe)

Eisenabsorption: 1-2 mg/d

Eisenverlust: 1-2 mg/d

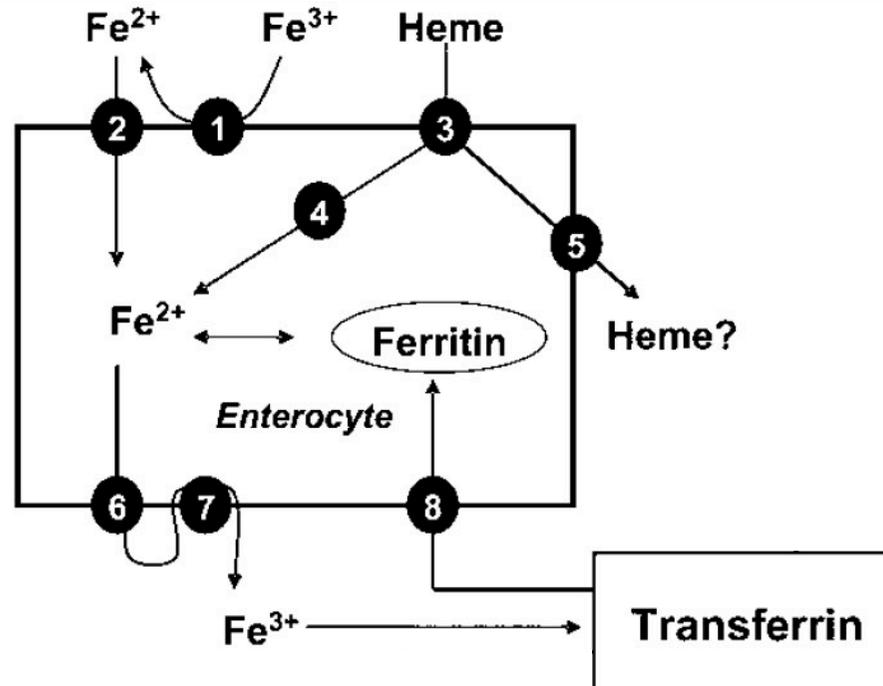




# Grundlagen des Eisenstoffwechsels III

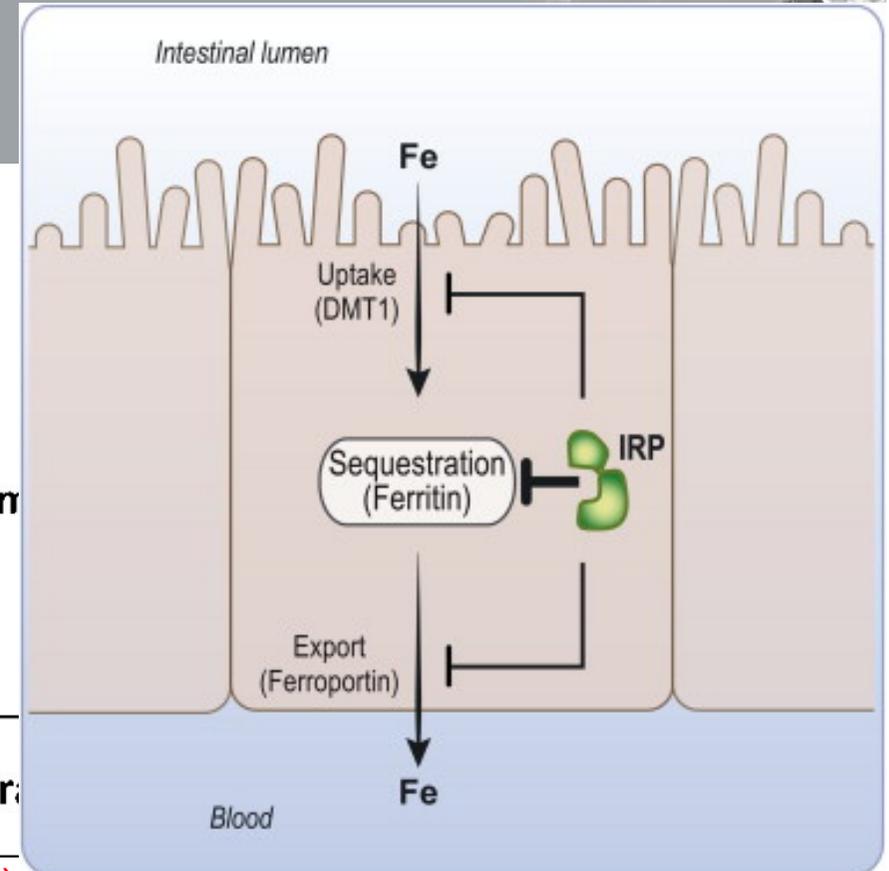
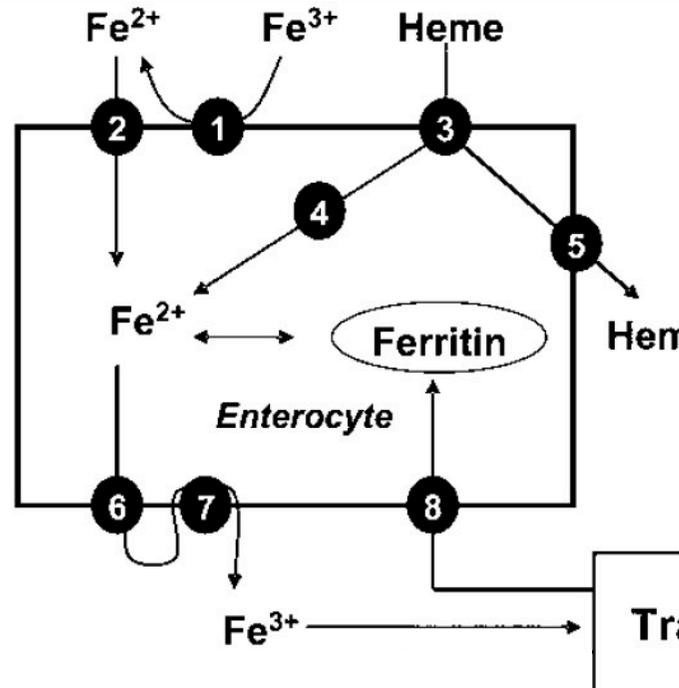
## Regulation des Eisenhaushalts

- ausschließlich über Regulation der Aufnahme  
(Resorption kann erheblich gesteigert werden!!!)
- keine Mechanismen zur aktiven Eisenausscheidung vorhanden



- 1= Duodenales Cytochrom b (Ferrireduktase)
- 2= divalent metal transporter 1 (DMT1)
- 3= human proton-coupled folate transporter
- 4= Hämoxygenase
- 5= Hämexporter
- 6= Ferroportin
- 7= Hephaestin/Caeruloplasmin (Ferrioxidasen)
- 8= Transferrin-Rezeptor-1

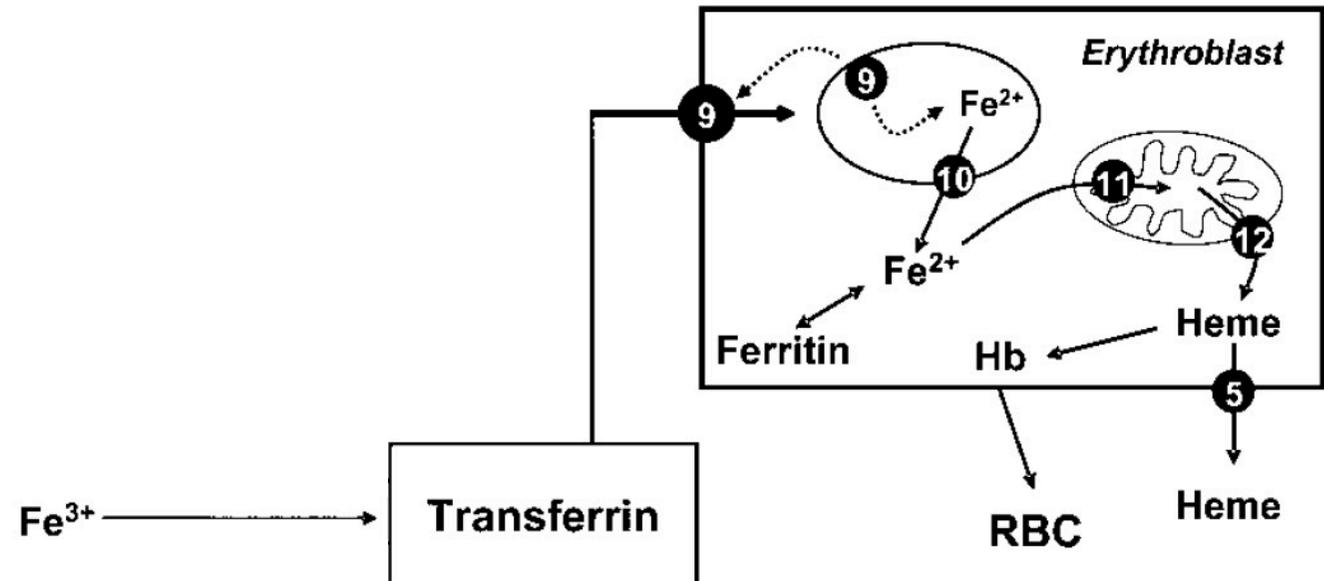
Aus: Muñoz, Disorders of iron metabolism, J Clin Pathol, 2011



- 1= Duodenales Cytochrom b (Ferrireduktase)
- 2= divalent metal transporter 1 (DMT1)
- 3= human proton-coupled folate transporter
- 4= Hämoxygenase
- 5= Hämexporter
- 6= Ferroportin
- 7= Hephaestin/Caeruloplasmin (Ferrioxidasen)
- 8= Transferrin-Rezeptor-1

Aus: Galy, Iron Regulatory Proteins Control a Mucosal Block to Intestinal Iron Absorption, Cell Reports, 2013

IRP = iron regulatory protein



5= Hämexporter

9= **diferic transferrin-TfR1-Komplex**

10= natural resistance macrophage protein 1 (Nramp-1)

11= Mitoferrin

12= Mitochondrial heme exporter (Abcb6)

Aus: Muñoz, Disorders of iron metabolism, J Clin Pathol, 2011



2= divalent metal transporter 1 (DMT1)

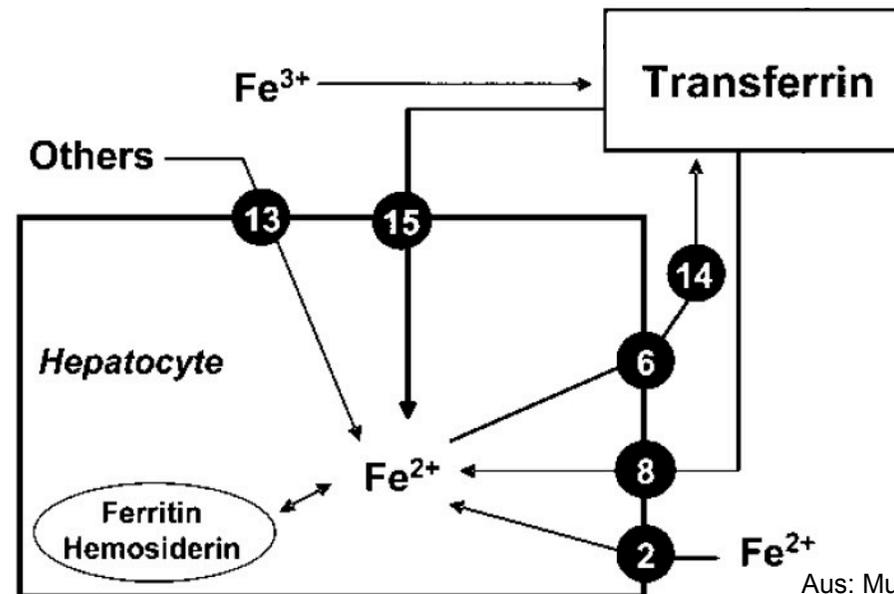
6= Ferroportin

8= Transferrin-Rezeptor-1

13= verschiedene Eintrittsmechanismen für Eisen aus anderen Quellen, z.B. aus Laktoferrin, Hämoglobin-Haptoglobin- oder Häm-Hämopexin-Komplexen

14= Caeruloplasmin (Ferrioxidase)

15=Transferrin-Rezeptor-2



Aus: Muñoz, Disorders of iron metabolism, J Clin Pathol, 2011



2= divalent metal transporter 1 (DMT1)

6= Ferroportin

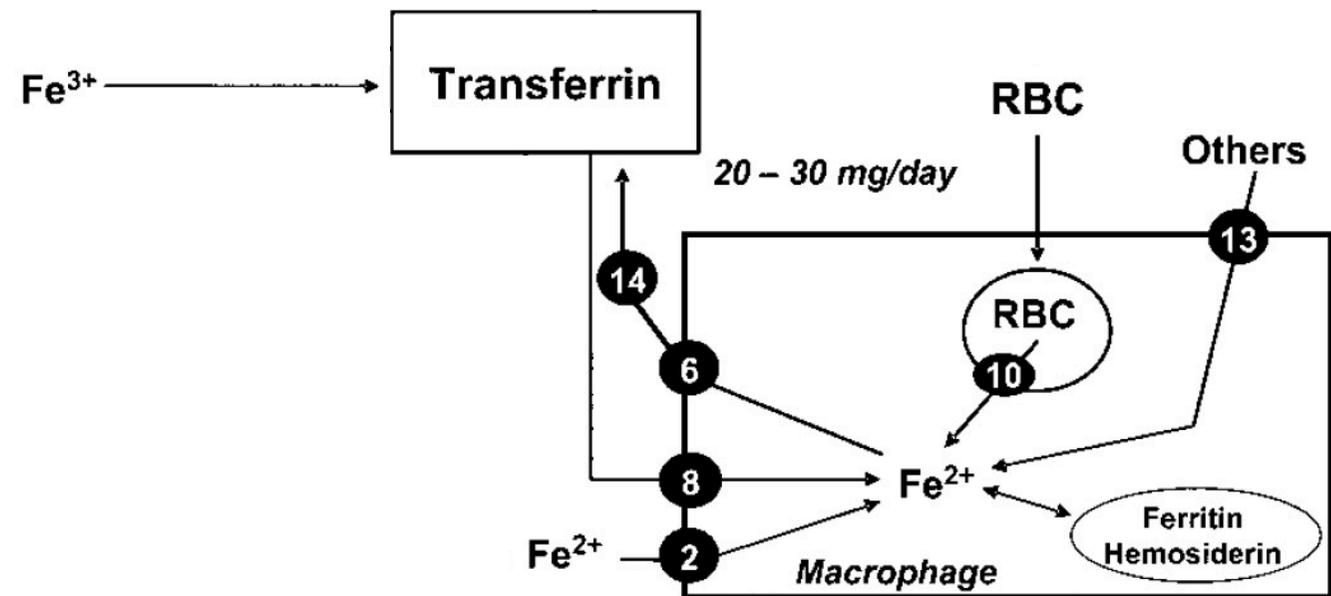
8= Transferrin-Rezeptor-1

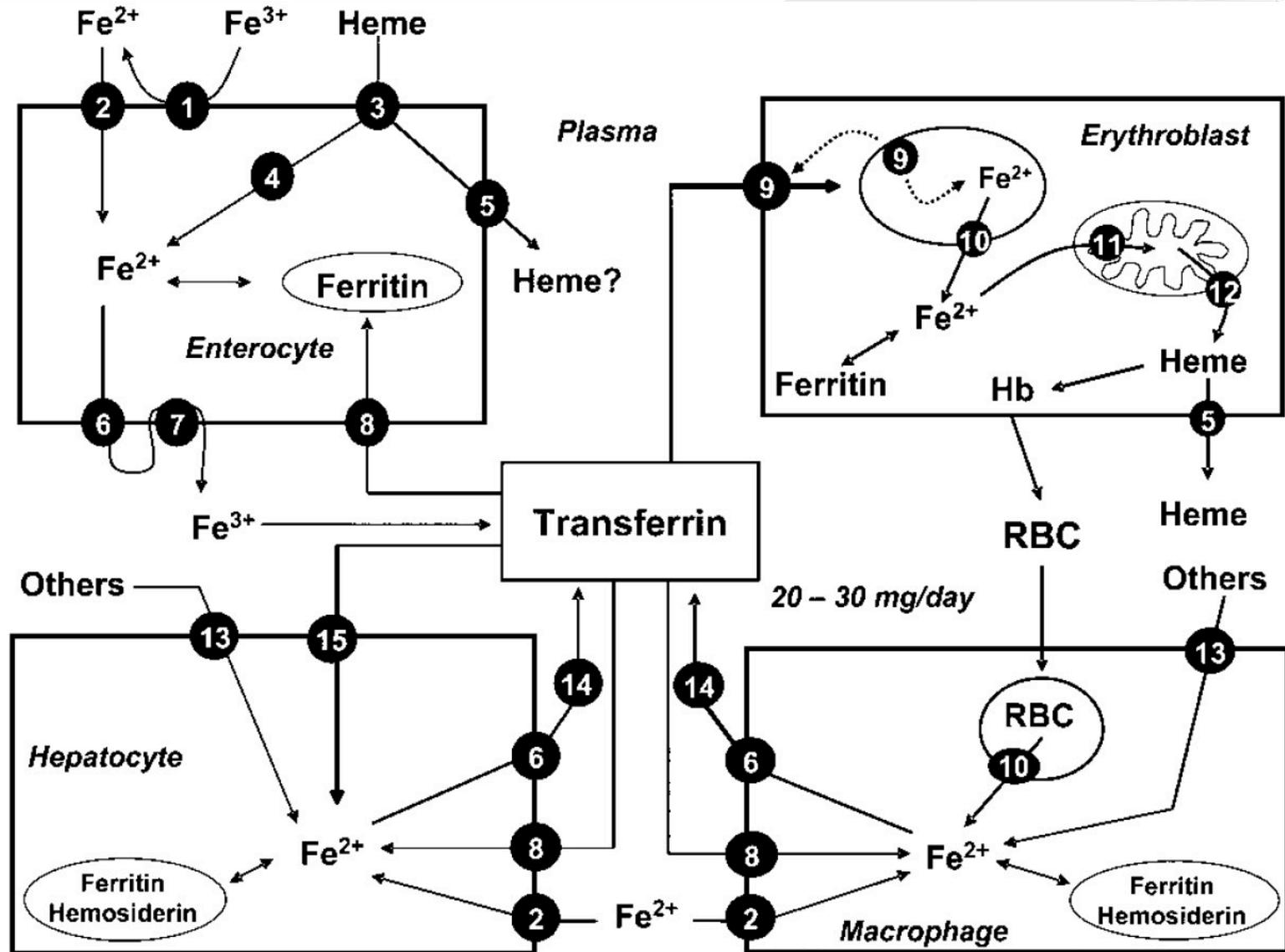
10= Natural resistance macrophage protein 1 (Nramp-1)

13= verschiedene Eintrittsmechanismen für Eisen aus anderen Quellen, z.B. aus Laktoferrin, Hämoglobin-Haptoglobin- oder Häm-Hämopexin-Komplexen

14= Caeruloplasmin (Ferrioxidase)

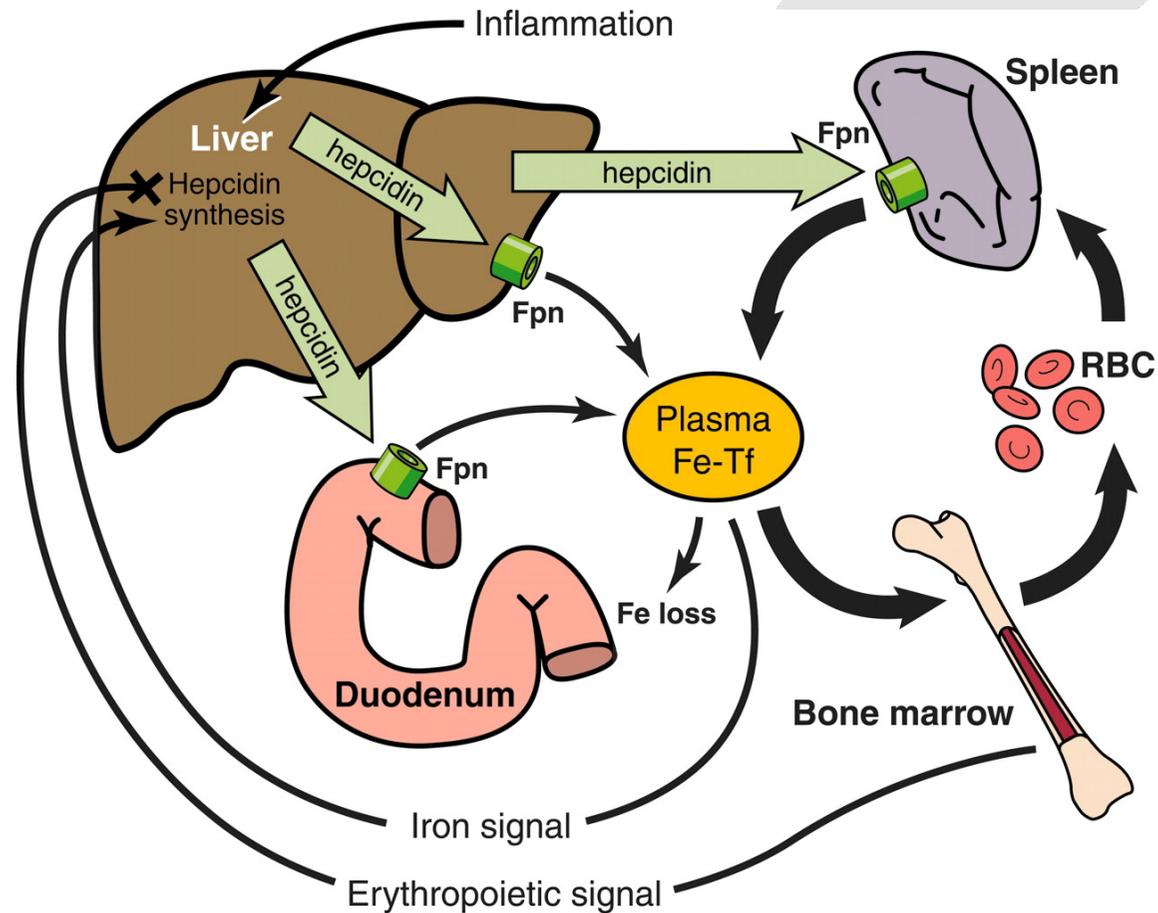
15= Transferrin-Rezeptor-2







# Und dann gibt es noch Hepcidin...

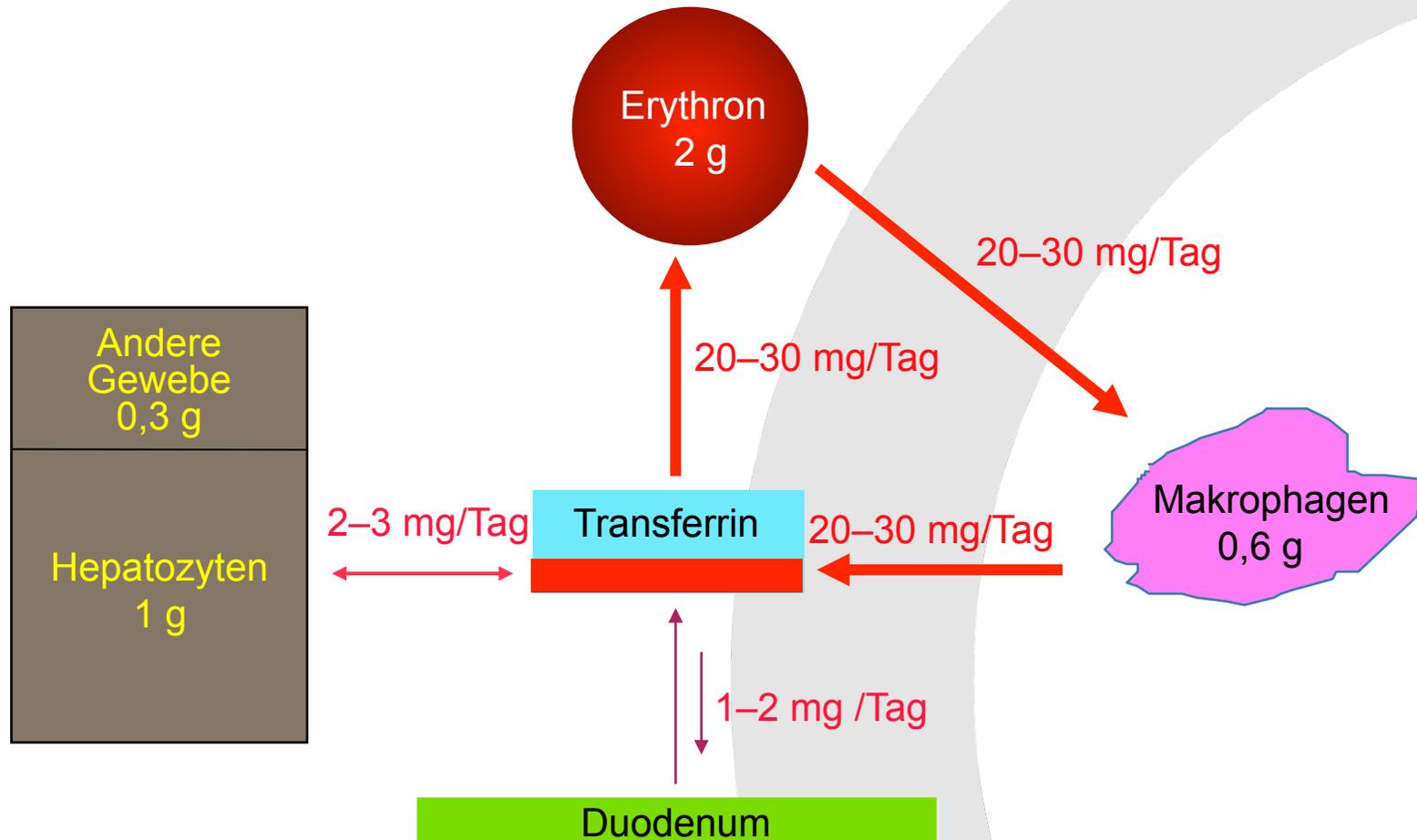


Nemeth, E.: Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization, *Science*, 2004  
Ganz, T.: Molecular Control of Iron Transport, *JASN*, 2007

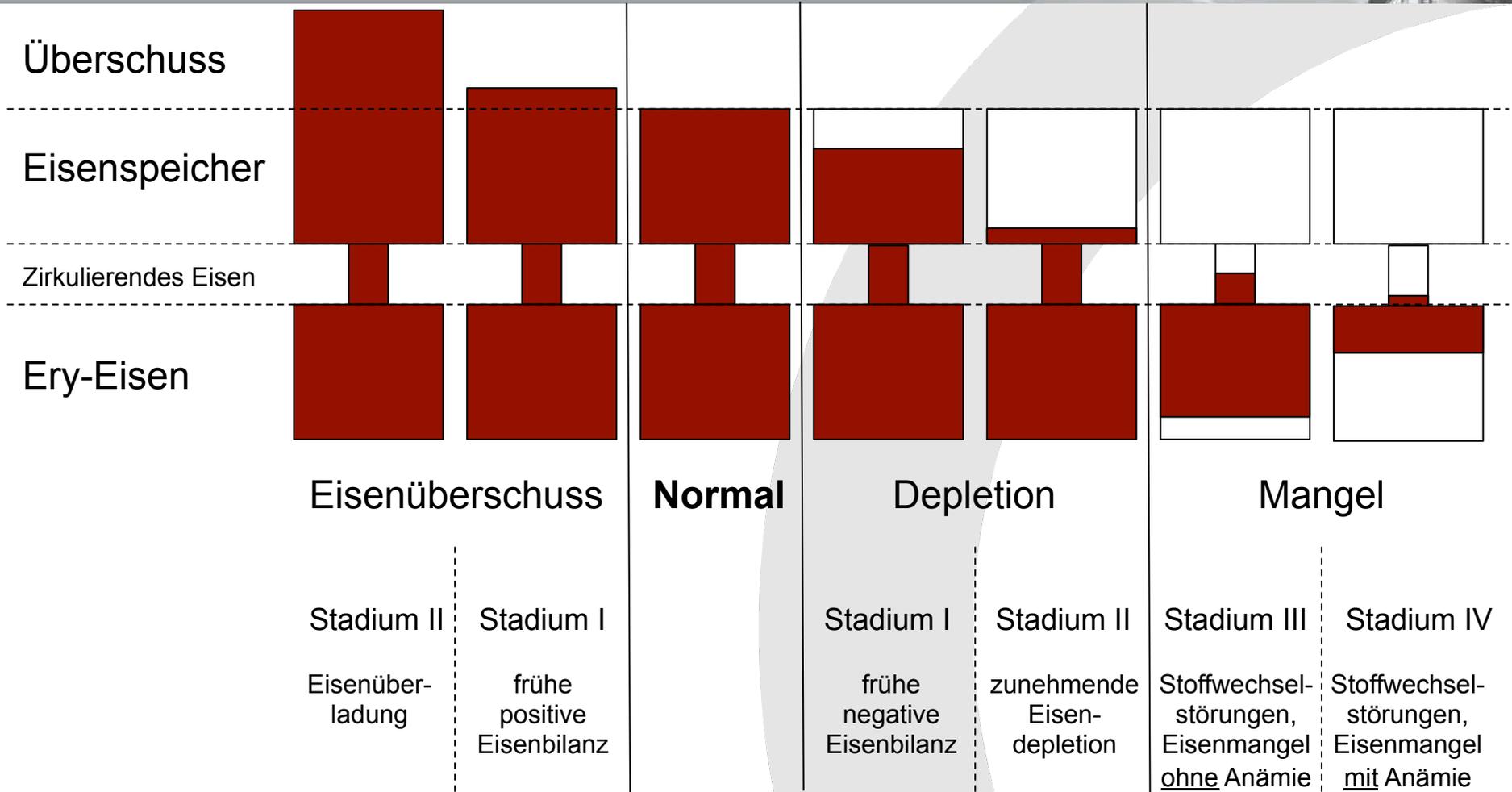


## Take home messages

- Zelluläre Eisen-Homöostase durch IRP
- Körper-Eisen-Homöostase durch Hepcidin



Nach Hershko C. et al., Ann N Y Acad Sci., 1998  
und Porter J., Hematol/Oncol Clin., 2005



In Anlehnung an Herbert, V.: Iron Disorders can Mimic Anything, So Always Test for Them, Blood Reviews, 1992



## Ursachen für Eisenmangel

### Erhöhter Bedarf

- Wachstum
- Menstruation
- Schwangerschaft
- Laktation
- Entbindung

### Verminderte Zufuhr

- Niedriger sozioökonom. Status
- Vegetarischer Lebensstil
- „Unausgewogene“ Ernährung
- Alkoholismus
- Höheres Lebensalter
- Bestimmte ethnische Gruppen

### Erhöhter Verlust

- Menorrhagie
- Gastrointestinale Blutung
- Blutspende
- Postoperativ
- Hämaturie
- Parasiten
- etc.

### Verminderte Absorption

- Diätet. (z.B. Kaffee, Tee, Milch)
- Gastritis, Crohn, Zöliakie
- Medikamente (z.B. Antazida)
- Z.n. Gastrektomie
- Chronisches Nierenversagen



## Ursachen für Eisenmangel

### Erhöhter Bedarf

- **Wachstum**
- Menstruation
- Schwangerschaft
- Laktation
- Entbindung

### Erhöhter Verlust

- Menorrhagie
- **Gastrointestinale Blutung**
- Blutspende
- Postoperativ
- Hämaturie
- **Parasiten (Hakenwürmer)**
- etc.

### Verminderte Zufuhr

- Niedriger sozioökonom. Status
- Vegetarischer Lebensstil
- „Unausgewogene“ Ernährung
- Alkoholismus
- Höheres Lebensalter
- Bestimmte ethnische Gruppen

### Verminderte Absorption

- Diätet. (z.B. Kaffee, Tee, Milch)
- Gastritis, Crohn, Zöliakie
- Medikamente (z.B. Antazida)
- Z.n. Gastrektomie
- Chronisches Nierenversagen



## Ursachen für Eisenmangel

### Erhöhter Bedarf

- Wachstum
- Menstruation
- Schwangerschaft
- Laktation
- Entbindung

**CAVE: Ursache für Eisenmangel  
ist oft multifaktoriell**

### Erhöhter Verlust

- Menorrhagie
- Gastrointestinale Blutung
- Blutspende
- Postoperativ
- Hämaturie
- Parasiten (Hakenwürmer)
- etc.

### Verminderte Zufuhr

- Niedriger sozioökonom. Status
- Vegetarischer Lebensstil
- „Unausgewogene“ Ernährung
- Alkoholismus
- Höheres Lebensalter
- Bestimmte ethnische Gruppen

### Verminderte Absorption

- Diätet. (z.B. Kaffee, Tee, Milch)
- Gastritis, Crohn, Zöliakie
- Medikamente (z.B. Antazida)
- Z.n. Gastrektomie
- Chronisches Nierenversagen



## **Besondere Risikogruppen** (ohne Pathologie)

### **Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren**

schnelles Wachstum, geringe Eisenreserven, relativ geringe Eisenzufuhr

### **Jugendliche in der Pubertät**

Schnelles Wachstum mit hohem Bedarf an Hämoglobin und Myoglobin

### **Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter**

Wegen der Menstruation, insbesondere bei überdurchschnittlichen Blutverlusten

### **Frauen während der Schwangerschaft**

Expandierendes Blutvolumen, Bedarf des Fetus/der Plazenta, Blutverlust während der Geburt



## Anamnese

- Frühgeburtlichkeit
- Mangel-/Fehlernährung
- Blutverlust
- Chronische Erkrankungen
- Eventuell positive Familienanamnese



## Symptome der Eisenmangelanämie

- Blässe
- Müdigkeit
- Lern- und/oder Konzentrationsschwäche
- Mundwinkelrhagaden
- Haarausfall
- Koilonychie
- Atrophische Zunge

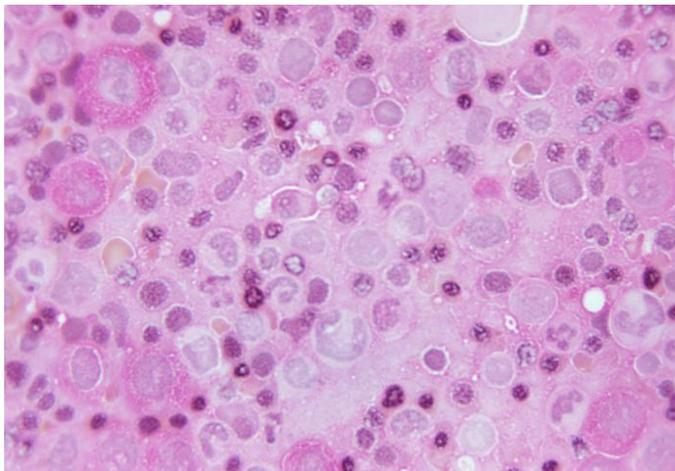


Koilonychie

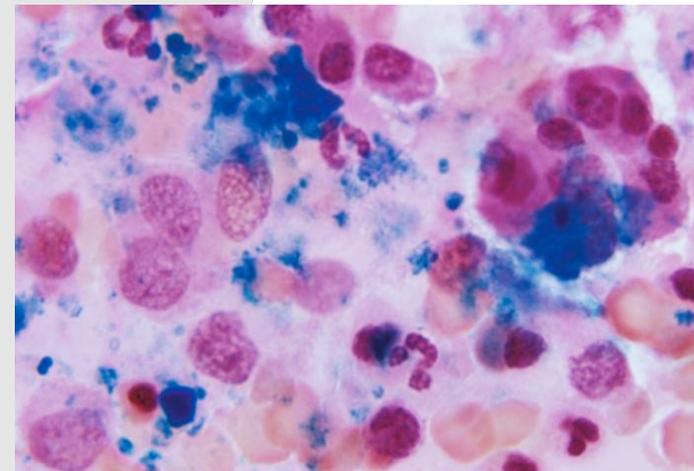


## Laboruntersuchungen

- Einzige solitäre Nachweismethode:  
Knochenmarkpunktion (hier: Berliner-Blau-Färbung)



Eisenmangel



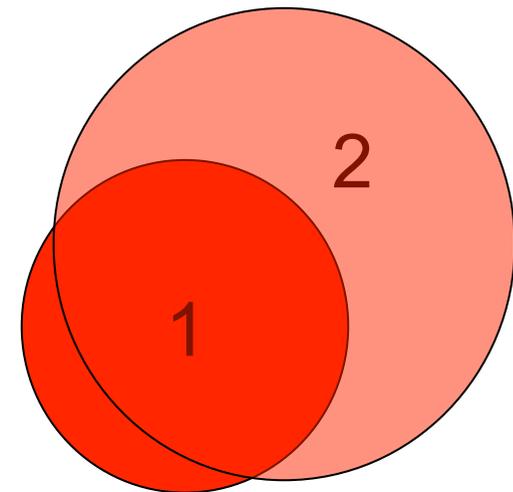
Normalbefund



## Laboruntersuchungen

1. Tests, die auf einen Mangel an **Gesamt-Körpereisen** hinweisen
2. Tests, die auf einen Mangel an Eisen **zur Produktion roter Blutkörperchen** hinweisen

Die Kombination macht's...





## Tests, die auf einen Mangel an Eisen im Körper hinweisen

1. Serum-Eisen ↓
2. Transferrin ↑
3. Transferrin-Sättigung ↓
4. Ferritin (Ft) ↓
5. Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR) ↑
6. sTfR/logFt-Ratio ↑
7. Hepcidin ↓



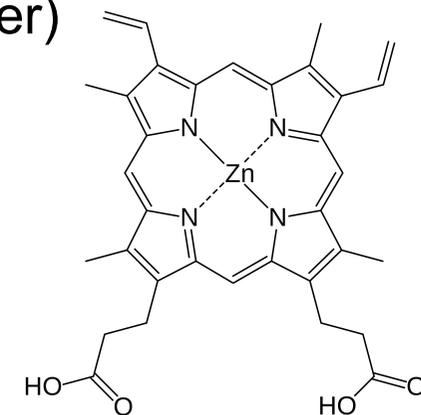
## Tests, die auf einen Mangel an Eisen im Körper hinweisen

1. Serum-Eisen ↓
2. Transferrin ↑
3. Transferrin-Sättigung ↓
4. Ferritin (Ft) ↓
5. Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR) ↑
6. sTfR/logFt-Ratio ↑
7. Hepcidin ↓



## Tests, die auf einen Mangel an Eisen zur Produktion roter Blutkörperchen **hinweisen**

1. Hämoglobin-Wert ↓
2. MCH ↓
3. MCV ↓
4. RDW ↑ (häufig der erste veränderte Parameter)
5. Anteil hypochromer Zellen ↑
6. Retikulozyten ↓
7. Retikulozytenhämoglobin ↓
8. Zink-Protoporphyrin ↑

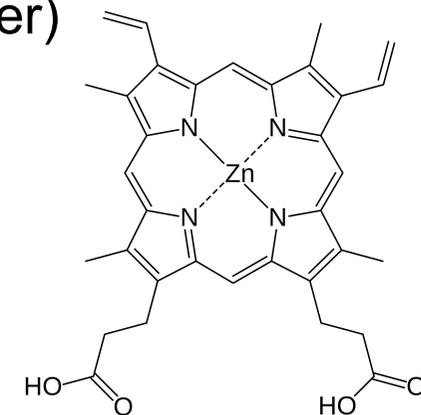


Zink-Protoporphyrin

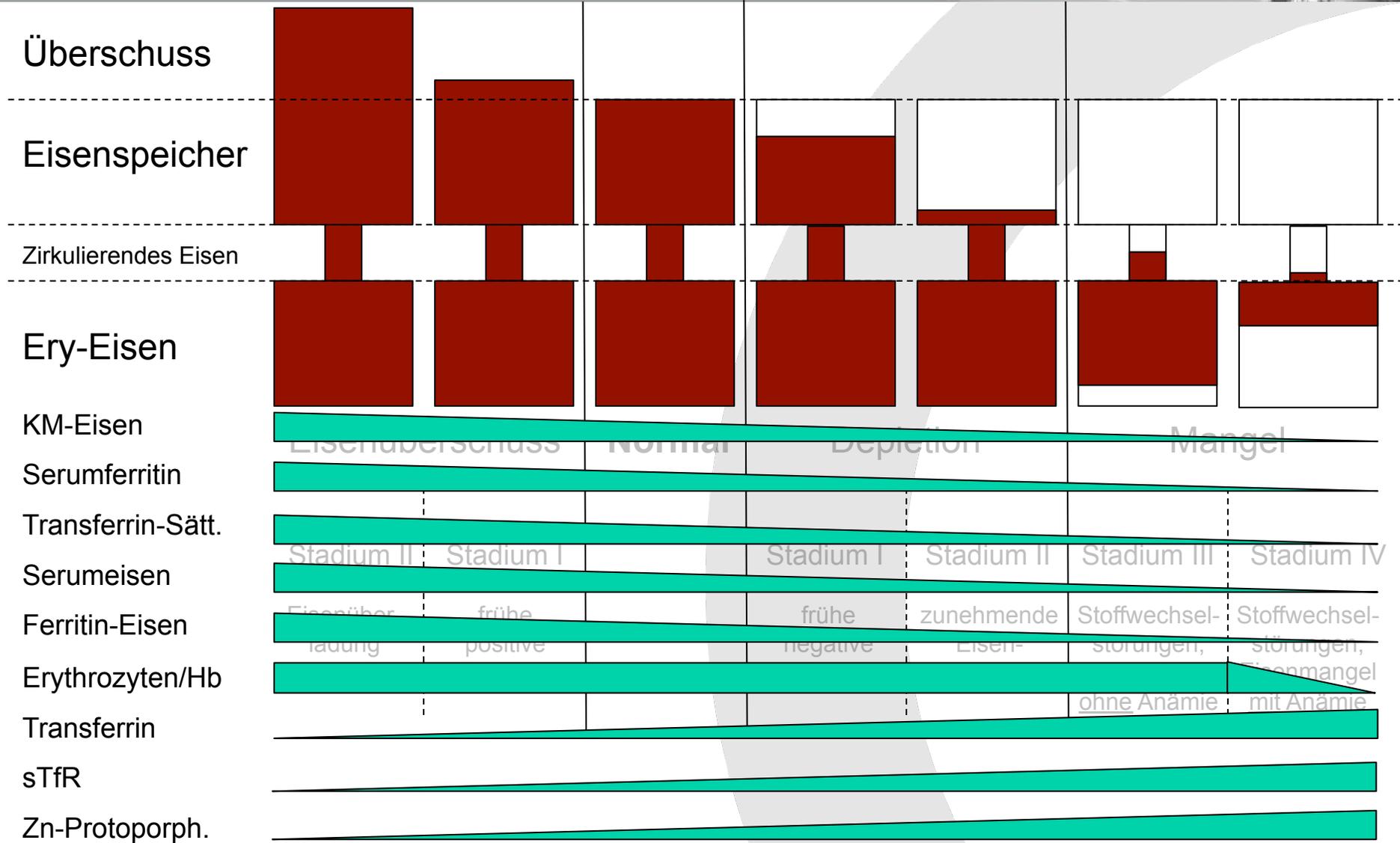


## Tests, die auf einen Mangel an Eisen zur Produktion roter Blutkörperchen **hinweisen**

1. Hämoglobin-Wert ↓
2. MCH ↓
3. MCV ↓
4. RDW ↑ (häufig der erste veränderte Parameter)
5. Anteil hypochromer Zellen ↑
6. Retikulozyten ↓
7. Retikulozytenhämoglobin ↓
8. Zink-Protoporphyrin ↑



Zink-Protoporphyrin





## Differentialdiagnosen

1. Funktioneller Eisenmangel (z.B. ACD (*anemia of chronic disease*) oder chronische Nierenerkrankung während Erythropoetin-Behandlung)
2. Thalassämien und einige andere Hämoglobinopathien
3. Bleiintoxikation
4. Sideroblastische Anämien
5. Angeborene Eisenstoffwechselstörungen, u.a. IRIDA (*iron-refractory iron deficiency anemia*)
6. Pyropoikilozytose



# Therapie

## 1. Ernährungsberatung



# Eisengehalt ausgewählter Lebensmittel

Nahrungsquelle	Eisengehalt [mg/100 g]
Getrocknete Petersilie	97,8
Zimt	38,1
Schweineleber	22,1
Weizenkleie	16
Linsen	6,9
Austern	5,8
Haferflocken	4,6
Spinat	3,5
Putenfleisch	3,0
Rindfleisch	2,9
Schweinefleisch	2,5
Schwarze Johannisbeeren	1,3



## Therapie

1. Ernährungsberatung
  2. ggf. Therapie der Grunderkrankung
  3. Orale Gabe von  $\text{Fe}^{2+}$  (z.B. Eisen(II)-Sulfat, Eisen(II)-Fumarat)
  4. Orale Gabe von  $\text{Fe}^{3+}$  (z.B. Eisen(III)-Hydroxid-Polymaltose-Komplex)
  5. Parenterale Eisengabe (2/3 aller Patienten, die nicht auf eine orale Eisentherapie ansprechen, sprechen auf eine i.v.-Therapie an)
- Bewertung des Therapieansprechens schon nach einer Woche möglich,  
Therapiedauer min. 3 Monate!!!

Bregman: Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia, Am J Hematol, 2012

Barish: Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose (750 mg) in the Treatment of Iron Deficiency Anemia, Anemia 2012

Yasa: Efficacy, Tolerability and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate, Int J Pediatr, 2011



## Therapie

- Vitamin C verbessert zwar die Eisenaufnahme, verursacht aber möglicherweise GI-Toxizität
- Eisenaufnahme auf nüchternen Magen verbessert die Resorption, erhöht aber die Nebenwirkungen und verschlechtert dadurch die Compliance
- Zahlreiche Substanzen verschlechtern die Eisenaufnahme, u.a. Kaffee, Milch, Tee, PPI, viele Antibiotika



## Nebenwirkungen oraler Eisensalze

- Verdauungsbeschwerden
- Übelkeit
- Flatulenz
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Verstopfung
- Stuhlverfärbung
- Aktivierung chron. entzündl. Darmerkrankungen



## Nebenwirkungen von parenteralem Eisen

- Anaphylaktoide Reaktionen mit Übelkeit, Hypotonie, Tachykardie, thorakalen Schmerzen etc.
- Anaphylaktische Reaktionen
- Möglicherweise erhöhte Rate bakterieller Infektionen



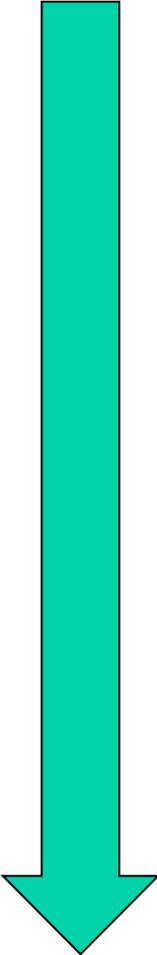
# Genetisch determinierter Eisenmangel

## Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA)

- autosomal-rezessiv vererbt
- *TMPRSS6* (kodiert Transmembran-Protease)
- Folge: chronische Erhöhung des Plasma-Hepcidin-Spiegels
- Verminderte Eisenresorption
- Verminderte Eisen-Re-Utilisation



## Dennoch bleibt der häufigste Fall...

- 
1. Vorstellung wegen mikrozytärer Anämie
  2. Typische Anamnese
  3. Körperliche Untersuchung
  4. Blutbild mit Ery-Indizes und Ferritin
  5. Anisozytose (RDW > 14,5%), MCV, MCH und Ret-Hb niedrig & Ferritin erniedrigt
  6. V.a. Eisenmangelanämie
  7. Behandlungsversuch
  8. Normalisierung
  9. Keine weiteren Maßnahmen



## Take home message

Man kann auch Läuse und Flöhe haben!!!

**Kombinationen von Eisenmangel mit anderen  
Anämie-Ursachen sind extrem häufig!**



**HÄMATOLOGIE HEUTE**  
**ULM**



**Vielen Dank!!!!!!!!!!!!**

Save the date...



# HÄMATOLOGIE HEUTE BERLIN

10. bis 12. April 2014

Registrieren Sie sich unter [www.haematologie-heute.de](http://www.haematologie-heute.de) für unseren Newsletter!

## Themen im kommenden Jahr:

Neugeborenenenscreening auf Sichelzellkrankheiten

Neue Leitlinie „Sichelzellkrankheit“

Fanconi-Anämie ::: Enzymopathien

HSCT bei nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen

Sekundäre Eisenüberladung: Update zum Monitoring und zur Therapie

Patientenschulung bei chronischen Erkrankungen

Thrombozytopenien und Thrombozytopathien