UNIKLINIK RWTH AACHEN
Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation (Med. Klinik IV)

II. Symposium der nicht-malignen Hämatologie

Eisen-, Folsäure- & VitaminB12-Mangel(-Anämie)

Jens Panse

Klinik für Onkologie, Hämatologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation

Uniklinik RWTH Aachen

Anämie - Global

- > 2 Milliarden Menschen haben nach WHO Kriterien eine Anämie
- jährlich 115.000 *maternal deaths* und 591.000 *peri-natal deaths* aufgrund von Anämiefolgen
- 293 Mio Vorschulkinder, 56 Mio Schwangere, 468 Mio nicht-schwangere Frauen sind anämisch

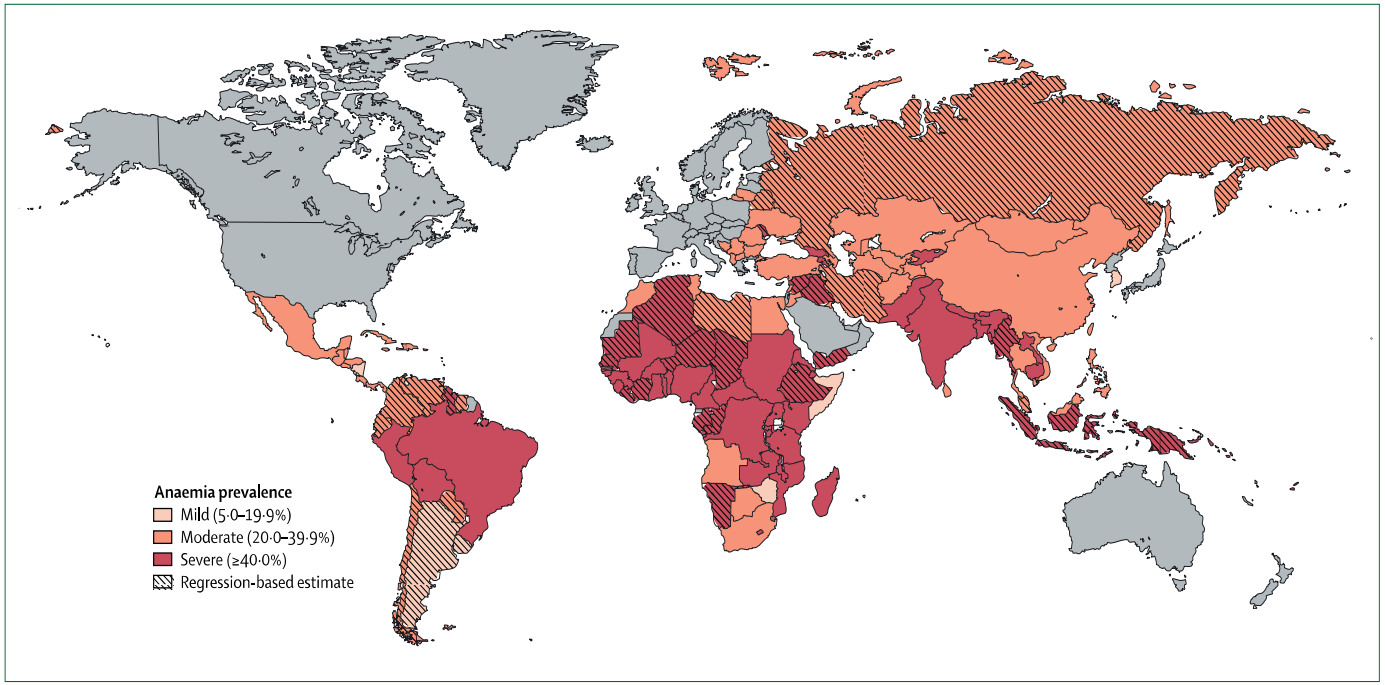


Figure 1: Global prevalence of anaemia in children of preschool age (0–5 years)
Adapted from reference 6

The Lancet, Vol 378, 2011

Anämie - Global

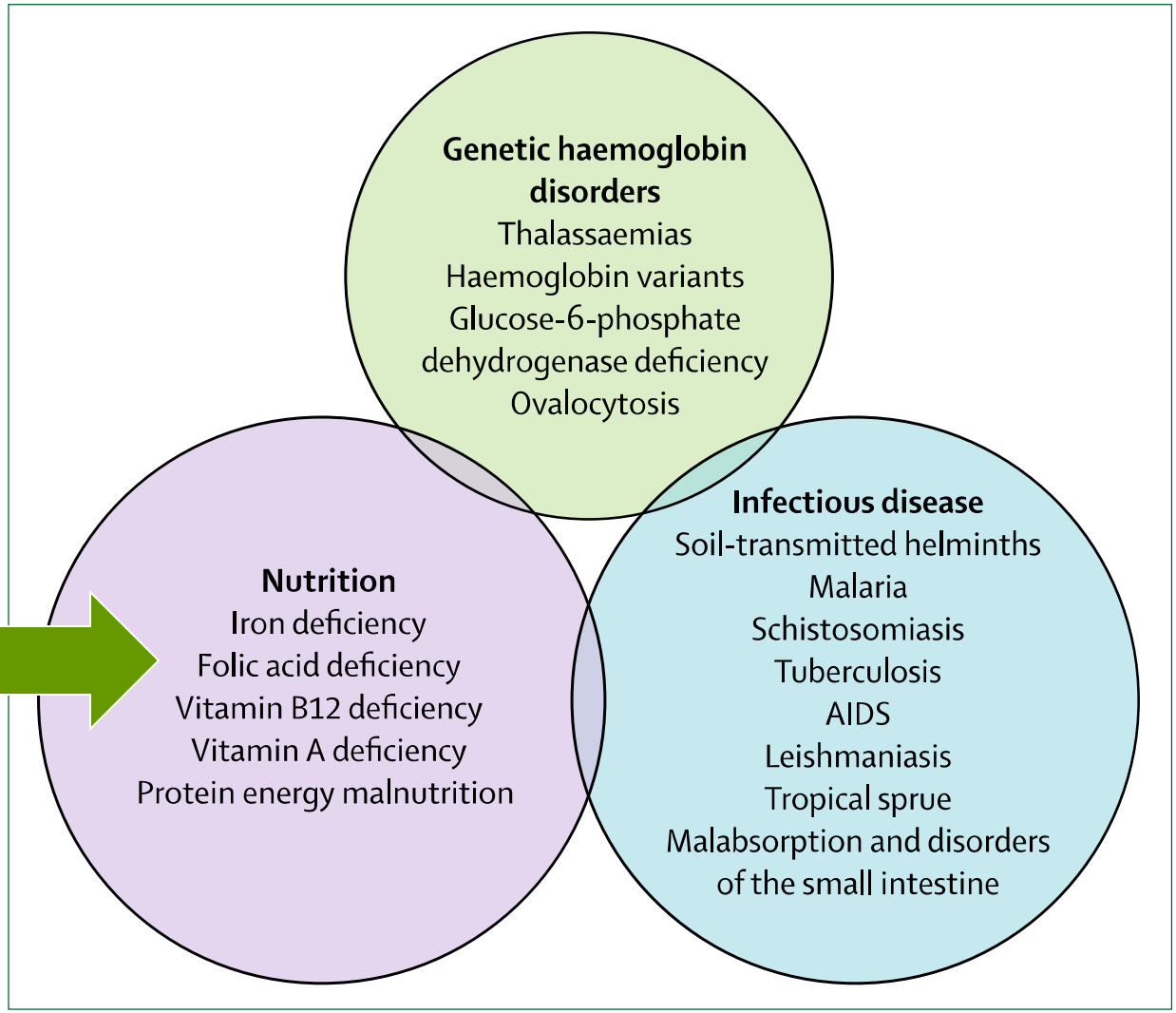


Figure 3: **Causes of anaemia in countries with low or middle incomes**[5]

The Lancet, Vol 378, 2011

Anämie – Europa/USA

- nach WHO Angaben Prävalenz ca. 10%[1]
- im Alter zunehmend[2]
  - 10-11% bei > 65 Jährigen
  - 20-26% bei > 85 Jährigen
- bei Älteren etwa
  - 1/3 ACD
  - 1/3 Eisen/Folsäure/VitB12-Mangel
  - 1/3 unklar
  - (30-50% multifaktoriell)[3,4]

[1]http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/; [2]Busti F et al. 2014; Frontiers in Phamacology Vol 5 (83) 1-9; [3]Guralnik J.M. et al 2004; Blood 104, 2263-2268; [4]Petrosyan I et al 2012 Eur J Int Med 23; 524-528

Anämiefolgen – Europa (prä-operativ)

British Journal of Anaesthesia 113 (3): 416–23 (2014)
Advance Access publication 14 May 2014 · doi:10.1093/bja/aeu098

BJA

Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients

D. M. Baron[1], H. Hochrieser[2], M. Posch[2], B. Metnitz[3], A. Rhodes[4]*, R. P. Moreno[5], R. M. Pearse[6] and P. Metnitz[1]*, for the European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials Groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology

[1] Department of Anaesthesia, General Intensive Care and Pain Management and [2] Center for Medical Statistics, Informatics, and Intelligent Systems, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
[3] Austrian Center for Documentation and Quality Management in Intensive Care Med
[4] Intensive Care Medicine, St Georges Healthcare NHS Trust and St Georges University
[5] UCINC, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisbon, Portu
[6] Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of Lo
* Corresponding authors. E-mail: philipp@metnitz.biz (P.M.); andrewrhodes@nhs.net

Editor's key points

- Anaemia is now recognized as an important and modifiable risk factor for surgery.
- This study confirms the strong relationship between anaemia and both mortality and greater resource use after surgery.
- The independent risks of anaemia and the consequential greater use of red cell transfusion require further study.
- Whether or not correction of anaemia can improve patient outcome requires a definitive large trial.

Background. Retrospective studies sugg
poor outcomes after surgery. The objecti
patterns of intensive care resource use f
and non-neurological in-patient surgery.

Methods. We performed a secondary
perioperative care and survival in 28
undergoing in-patient surgery during a 7
collected for in-hospital mortality, durat
and intensive care resource use. Multivar
understand the effects of preoperative ho

Results. We included 39 309 patients i
prevalence in both men and women (31.
showed that patients with severe [odds
moderate [1.99 (1.67–2.37)] anaemia h
normal preoperative Hb concentrations. F
postoperative admission to intensive care
than in those with normal Hb concentrati

Conclusions. Anaemia is common among
and is associated with poor clinical outco

Clinical trial registration. NCT01203605 (

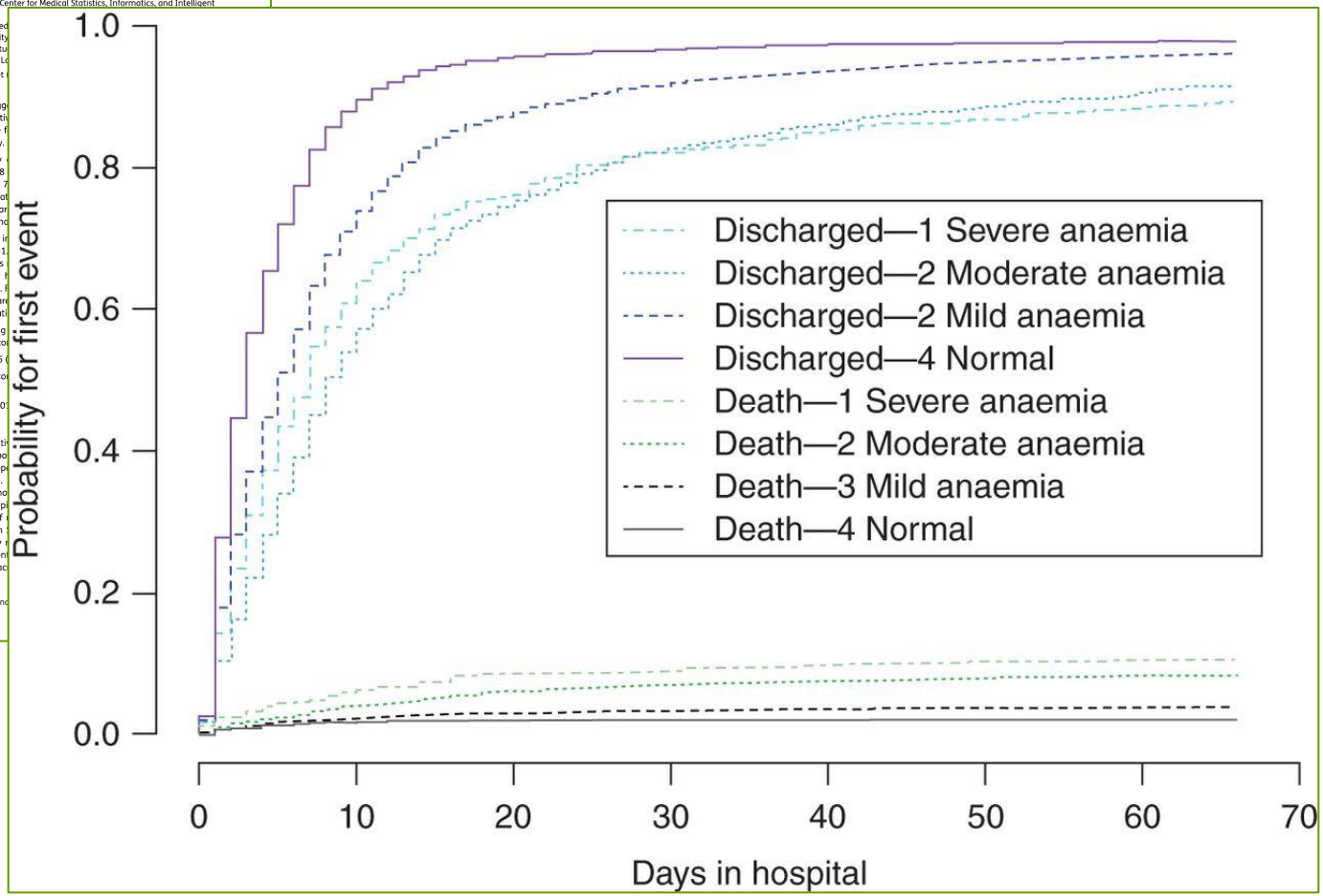
Keywords: anaemia; assessment, outco
studies; mortality determinants

Accepted for publication: 5 November 20

Abnormal preoperative haemoglobin (Hb) concentrations are associated with increased perioperative morbidity and mortality in patients undergoing cardiac[1–4] and non-cardiac surgery.[5–10] Anaemia has a particularly high prevalence, and growing evidence suggests that red blood cell transfusions used to treat anaemia contribute to increased perioperative morbidity and mortality.[1 11–15] Additionally, acute treatment of anaemia with red blood cell transfusion results in increased cost when compared with preoperative elevation of Hb concentration with iron or erythropoietin substitution.[16–18] Several large-scale retrospective studies have reported that preoperati
30 day po
that preop
outcome.
Until no
of in-hospi
cohort of
European
mortality r
for patient
surgery ac

© The Author [2014]. Published by Oxford University Press on behalf of the British Journ
For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

N=39309, 28 Länder EU
Anämieprävalenz: M 31,1%, F 26,5%

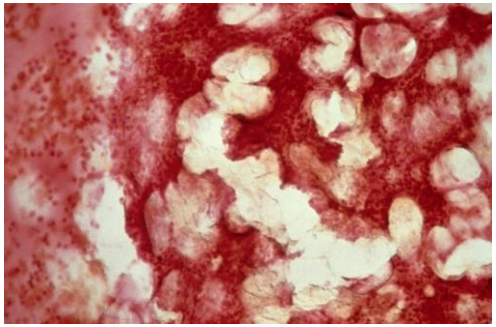


Eisenmangel

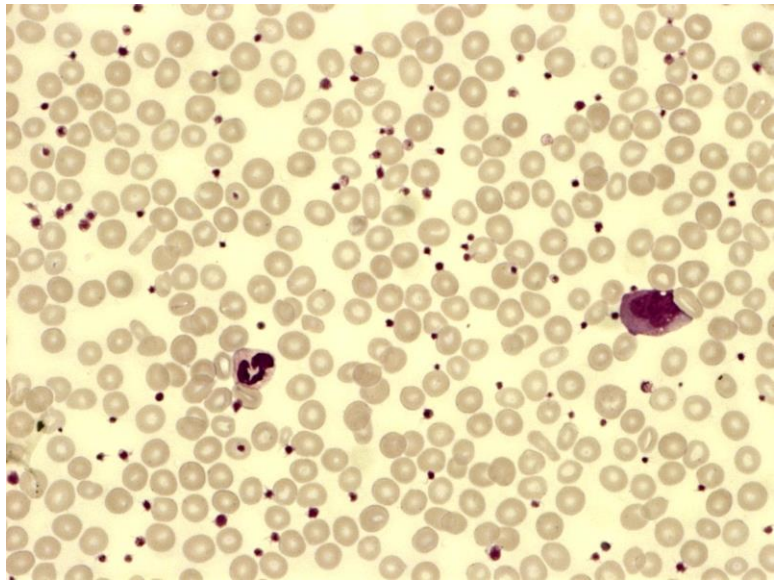
Koilonychie

Glossitis

Rhagaden



Eisenfärbung
(„Berliner Blau“)



© Wellcome Images

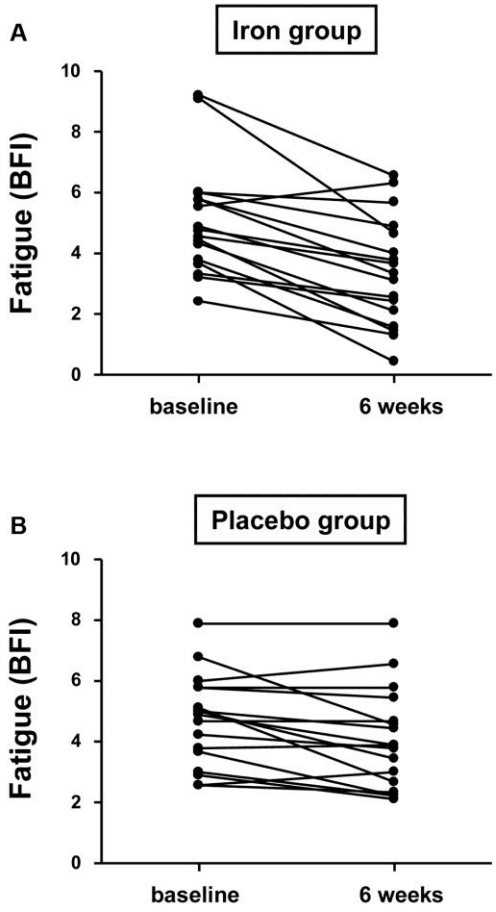
Eisenmangel

blood

Prepublished online June 24, 2011;
doi:10.1182/blood-2011-04-346304

Intravenous iron for the treatment of fatigue in non-anemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration

Pierre-Alexandre Krayenbuehl, Edouard Battegay, Christian Breymann, Joerg Furrer and Georg Schulthess

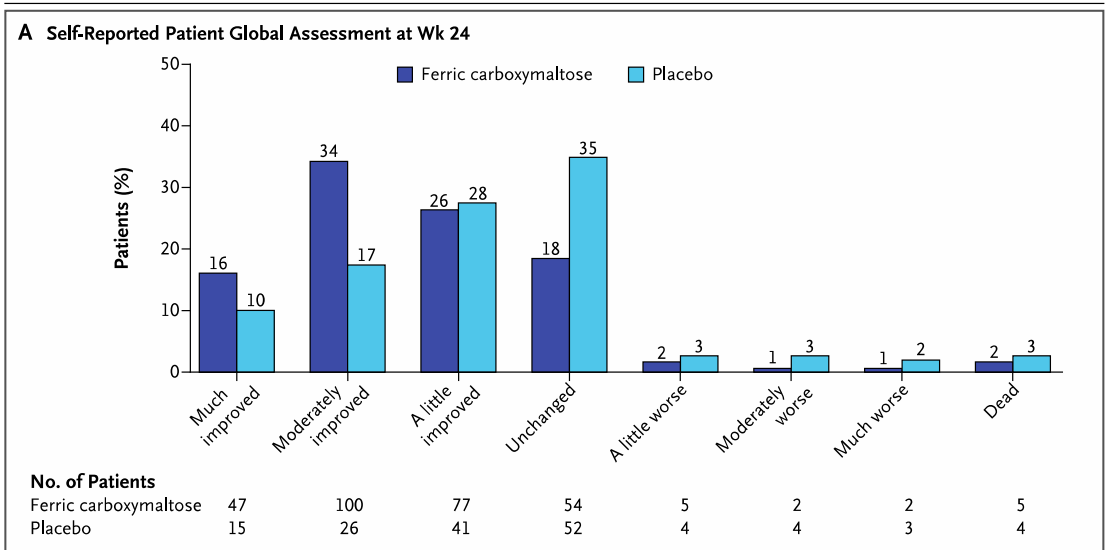


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Josep Comin Colet, M.D.,
Gerasimos Filippatos, M.D., Ronnie Willenheimer, M.D.,
Kenneth Dickstein, M.D., Ph.D., Helmut Drexler, M.D.,*
Thomas F. Lüscher, M.D., Boris Bart, M.D., Waldemar Banasiak, M.D., Ph.D.,
Joanna Niegowska, M.D., Bridget-Anne Kirwan, Ph.D., Claudio Mori, M.D.,
Barbara von Eisenhart Rothe, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D.,
Philip A. Poole-Wilson, M.D.,* and Piotr Ponikowski, M.D., Ph.D.,
for the FAIR-HF Trial Investigators†



Krayenbuehl P et al. Blood 2011;118:3222-3227

Eisenmangel – Herzinsuffizienz

European Heart Journal Advance Access published November 20, 2014

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu385

FASTTRACK ESC HOT LINE
Heart failure/cardiomyopathy

Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†

Piotr Ponikowski[1,2]*, Dirk J. van Veldhuisen[3], Josep Comin-Colet[4], Georg Ertl[5,6], Michel Komajda[7], Viacheslav Mareev[8], Theresa McDonagh[9], Alexander Parkhomenko[10], Luigi Tavazzi[11], Victoria Levesque[12], Claudio Mori[12], Bernard Roubert[12], Gerasimos Filippatos[13], Frank Ruschitzka[14], and Stefan D. Anker[15], for the CONFIRM-HF Investigators

[1]Department of Heart Diseases, Medical University, Wroclaw, Poland; [2]Department of Cardiology, Center for Heart Diseases, Clinical Military Hospital, Weigla 5/7, 53-114, Wroclaw, Poland; [3]Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; [4]Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM, Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain; [5]Department of Internal Medicine I, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany; [6]Comprehensive Heart Failure Center, University of Würzburg, Würzburg, Germany; [7]CHU Pitié-Salpêtrière, Institut de Cardiologie, Paris, France; [8]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; [9]Department of Cardiology, Ninewells Hospital, Dundee, Scotland, UK; [10]Ukrainian Shalimov Institute of Cardiology, 5, Narodnogo Opolchenia St, Kiev 03151, Ukraine; [11]Maria Cecilia Hospital, GVM Care & Research – IRCS Health Science Foundation, Cotignola, Italy; [12]Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland; [13]Athens University Hospital Attikon, Athens, Greece; [14]Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Switzerland; and [15]Department of Innovative Clinical Trials, University Medical Centre Göttingen, Göttingen, Germany

Revised 5 August 2014; revised 18 August 2014; accepted 21 August 2014

This paper was guest edited by Prof. Karl Swedberg, Sahlgrenska University Hospital/Östra (karl.swedberg@hjl.gu.se).

Aim The aim of this study was to evaluate the benefits and safety of long-term i.v. iron therapy in iron-deficient patients with heart failure (HF).

Methods and results CONFIRM-HF was a multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial that enrolled 304 ambulatory symptomatic HF patients with left ventricular ejection fraction ≤ 45%, elevated natriuretic peptides, and iron deficiency (ferritin , 100 ng/mL or 100–300 ng/mL if transferrin saturation , 20%). Patients were randomized 1 : 1 to treatment with i.v. iron, as ferric carboxymaltose (FCM, n ¼ 152) or placebo (saline, n ¼ 152) for 52 weeks. The primary end-point was the change in 6-min-walk-test (6MWT) distance from baseline to Week 24. Secondary end-points included changes in New York Heart Association (NYHA) class, Patient Global Assessment (PGA), 6MWT distance, health-related quality of life (QoL), Fatigue Score at Weeks 6, 12, 24, 36, and 52 and the effect of FCM on the rate of hospitalization for worsening HF. Treatment with FCM significantly prolonged 6MWT distance at Week 24 (difference FCM vs. placebo: 33+ 11 m, P¼ 0.002). The treatment effect of FCM was consistent in all subgroups and was sustained to Week 52 (difference FCM vs. placebo: 36+ 11 m, P, 0.001). Throughout the study, an improvement in NYHA class, PGA, QoL, and Fatigue Score in patients treated with FCM was detected with statistical significance observed from Week 24 onwards. Treatment with FCM was associated with a significant reduction in the risk of hospitalizations for worsening HF [hazard ratio (95% confidence interval): 0.39 (0.19–0.82), P¼ 0.009]. The number of deaths (FCM: 12, placebo: 14 deaths) and the incidence of adverse events were comparable between both groups.

Conclusion Treatment of symptomatic, iron-deficient HF patients with FCM over a 1-year period resulted in sustainable improvement in functional capacity, symptoms, and QoL and may be associated with risk reduction of hospitalization for worsening HF (ClinicalTrials.gov number NCT01453608).

Keywords Heart failure † Iron deficiency † Ferric carboxymaltose

* Corresponding author. Tel: +48 71 7800237, Fax: +48 71 7800228, Email: piotrponikowski@wp.pl

† See Supplementary material online, for list of study groups involved and investigator institutions recruiting patients.

& The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Downloaded from by guest on December 16, 2014

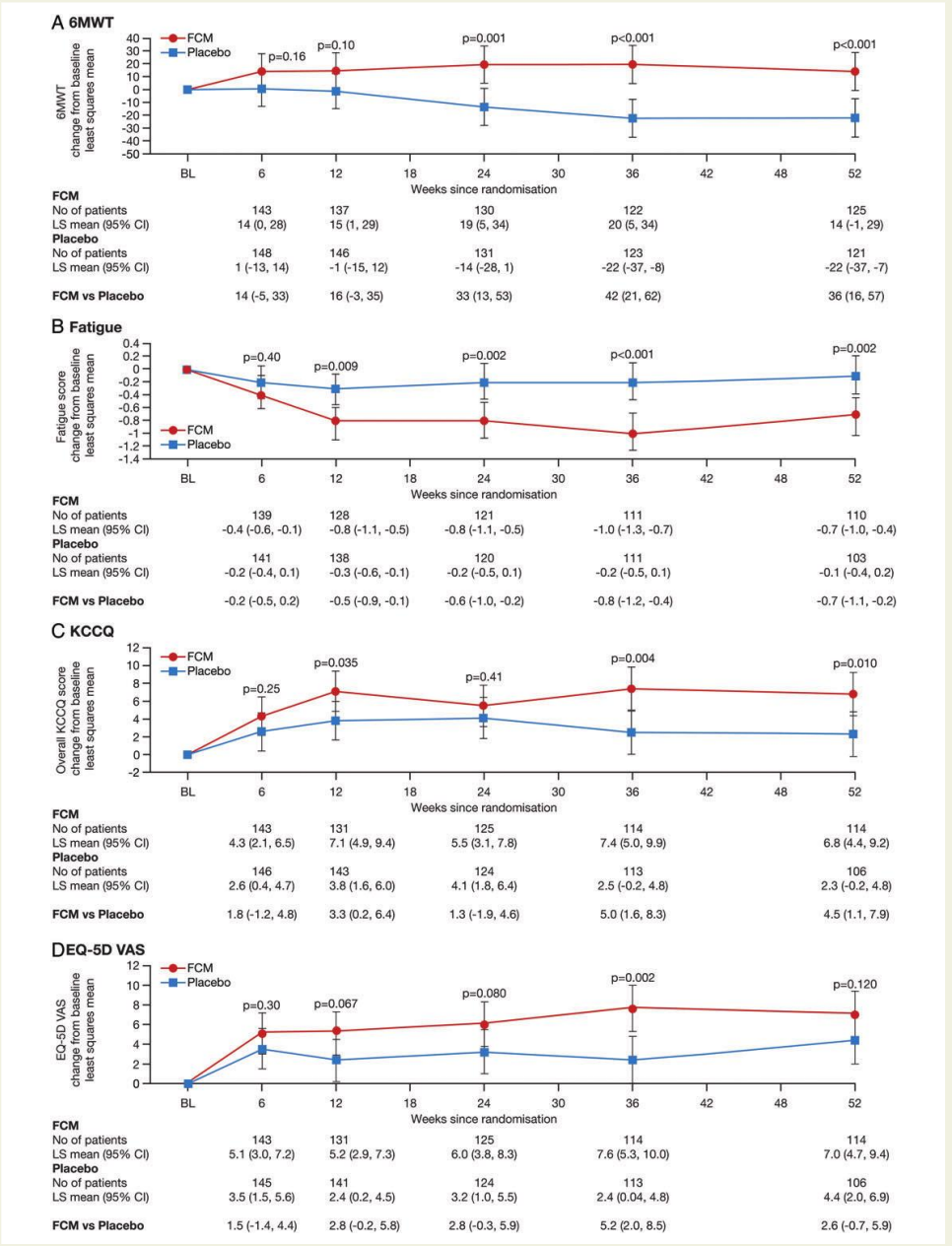


Figure 3 6-Min Walk Test, Fatigue and Quality of Life Score over Time (full-analysis set). Shown are data across the study period using a repeat measures model for the changes (least squares mean with the 95% confidence intervals on the 6-min walk test (*A*), Fatigue score (assessed using a 10-point visual analogue fatigue scale, ranging from 1 for no fatigue to 10 for very severe fatigue) shown in (*B*), Kansas City Cardiomyopathy questionnaire (KCCQ) score (on which the overall score ranges from 0 to 100, with a higher score indicating a better QoL) shown in (*C*), and the European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Visual Analogue Scale (on which the score ranges from 0 to 100, with higher scores indicating better health) shown in (*D*).

Eisenmangelanämie BRD

Versorgungssituation von Pati
Eisenmangelanämie in Deut
Dr. Tilman Steinmetz[1], Timo Schumacher[2], Dorian Maier[3], Dr. Christi
[1]Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Köln; [2]Facharztpraxis für Allgemeinmedizin, Schwanew

1. Hintergrund und Ziele

Der Eisenmangel ist weltweit die häufigste Mangelerkrankung des Menschen und mit ca. 80% die häufigste Ursache einer Anämie.[1] In einer Marktforschungsstudie wurde untersucht, mit welcher Häufigkeit und Symptomatik von Eisenmangel/-anämie durch niedergelassene Ärzte in Deutschland wahrgenommen werden und welche Diagnostik und Therapie dann am ehesten geplant wird.

2. Methodik

649 Allgemeinmediziner, Praktiker und Internisten (API) wurden zwischen Februar und Juli 2013 persönlich von Mitarbeitern der Vifor Pharma in einem halbstrukturierten Interview über eine spezielle iPad-Applikation zu ihrem diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Verdacht auf Eisenmangelanämie beziehungsweise bei bestätigter Diagnose befragt. Insgesamt wurden 27 Detailfragen beantwortet, welche die teilnehmenden Ärzte vorab durch Analyse Ihrer Patientenakten vorbereitet hatten, um so die Fragen basierend auf den konkreten Zahlen des letzten Quartals beantworten zu können. Die Daten wurden anonymisiert und gesamthaft für ganz Deutschland ausgewertet.

3. Ergebnisse

Patientenstruktur:

Die Ärzte gaben an, pro

Eisenmangelanämie zu

Häufigkeit primärer

Abb. 1: Eisenmangelan
26% der Patienten wu

Diagnostik:

Häufigkeit, mit der

Abb. 2: In der Wahrneh
Vordergrund [n=649 A

Standard-Laborpara

Abb. 3: Parameter zum
entzündlichen Situatio

Therapie:

Primäre Behandlung

Abb. 4: Asymptomatisc
bei symptomatischer Eisenmangelanämie wird in vielen Fällen i.v. Eisen eingesetzt [n jeweils = 649 API].

Behandlung der Eise

Abb. 5: Intravenöses Ei
(das trifft auch auf API

Kriterien bei der Wal

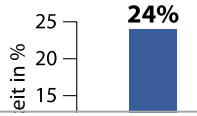
20. – 29. April 2014, Wiesbaden

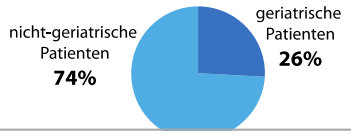
3. Ergebnisse

Patientenstruktur:

Die Ärzte gaben an, pro Quartal im Mittel 29,3 (Median: 20; Range: 1 – 242) Patienten mit Eisenmangelanämie zu behandeln.

Häufigkeit primärer Ursachen für eine Eisenmangelanämie:





Standard-Laborparameter zur Verifizierung der Diagnose Eisenmangelanämie:

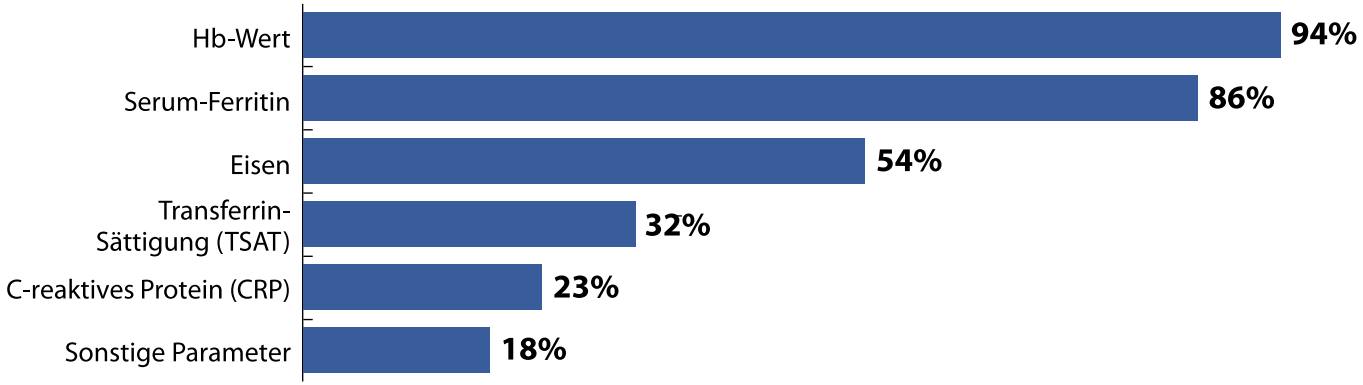
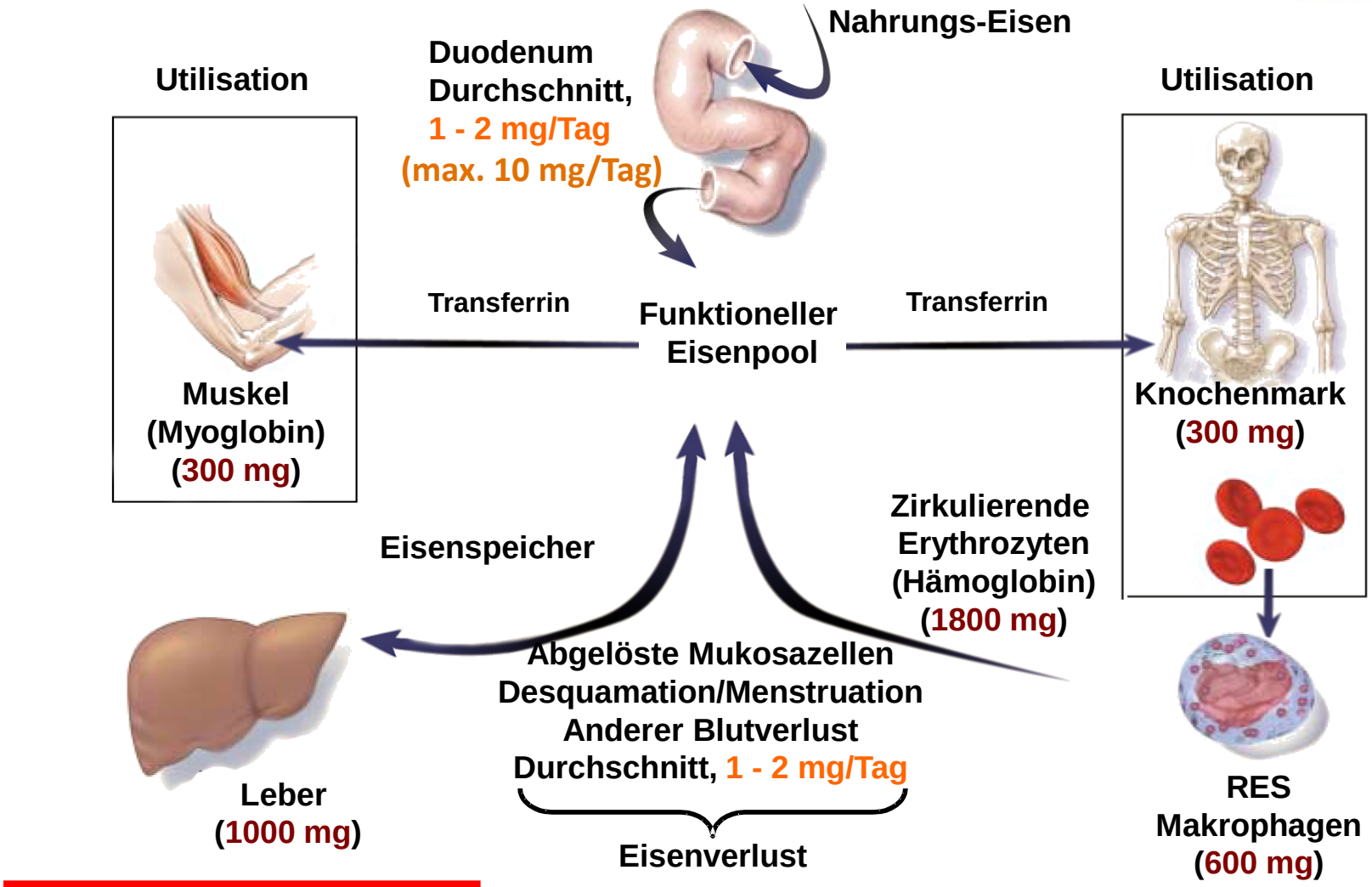


Abb. 3: Parameter zum Nachweis eines funktionellen Eisenmangels im Zusammenhang mit einer entzündlichen Situation finden in der Diagnostik nur selten Berücksichtigung [n=649 API].



1 ml Blut = 0,4 mg Eisen

1 L Blut = 400 mg Eisen

nach Andrews NC. N Engl J Med 1999;341:1986-1995

Zufuhr

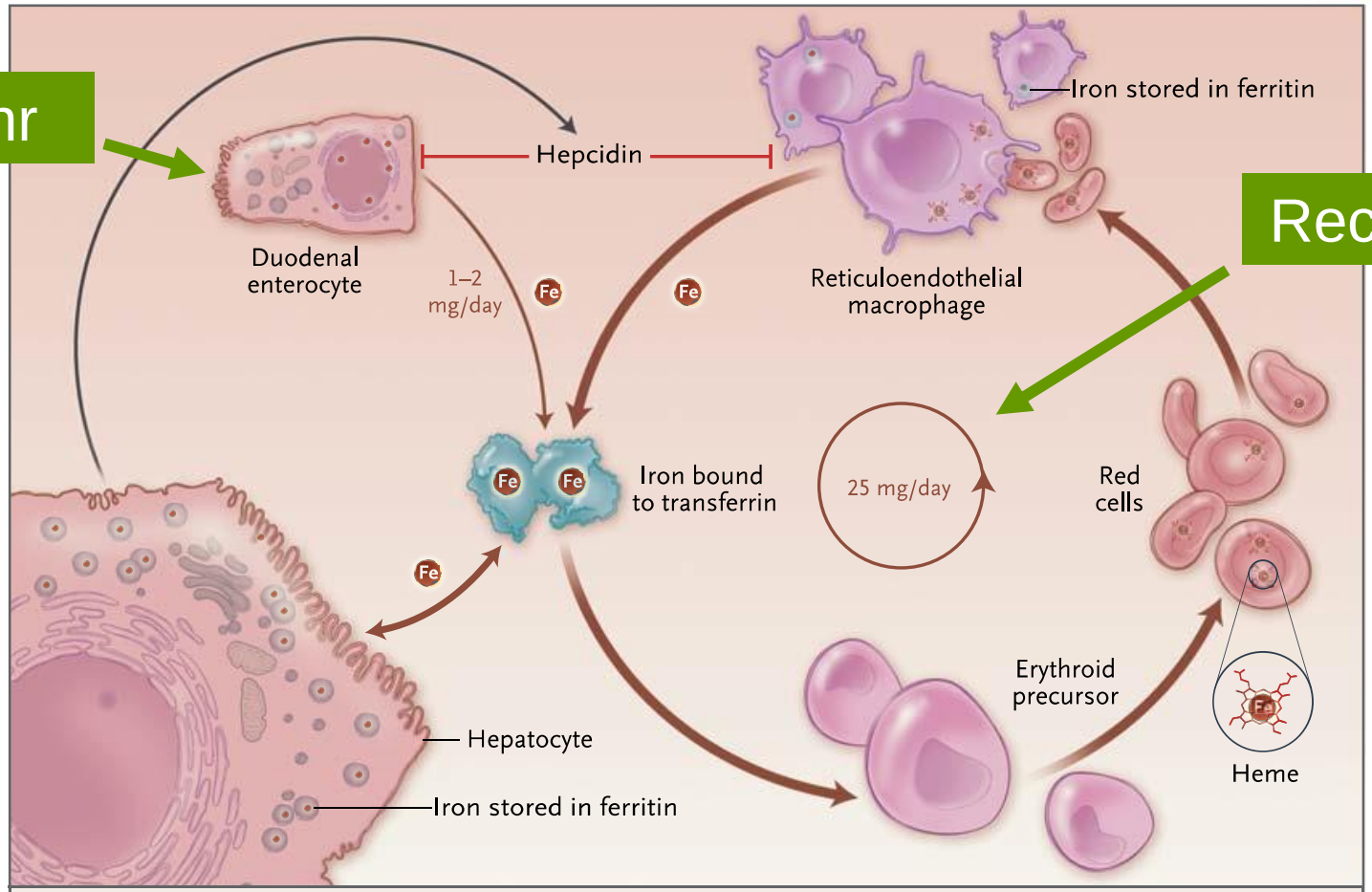


Figure 1. Iron Cycle.

Duodenal enterocytes absorb approximately 1 to 2 mg of iron per day to offset losses. Absorbed iron circulates bound to transferrin and is used primarily by erythroid precursors in the synthesis of heme. Reticuloendothelial macrophages clear senescent erythrocytes and release the iron from heme to export it to the circulation or store it in ferritin. Hepatocytes are another site of iron storage as ferritin and the principal site of production of the peptide hormone hepcidin. Hepcidin blocks the release of iron from enterocytes and reticuloendothelial macrophages by degrading the iron exporter ferroportin.

Eisenmangel – Ursachen (BRD)

- erhöhter Bedarf
  - Menstruation, Wachstum, Schwangerschaft
- Pathologischer Blutverlust
  - GI-Blutung, urogenitale Blutungen, Blutungen aus Respirationstrakt, Blutspenden, Hämolyse (PNH!)
- Mangelernährung
- Störung von Resorption, Transport, Speicherung

Eisenmangel

Eisenmangel**anämie**
(absoluter Eisenmangel)

Eisendefizitäre Erythropoese
(funktioneller/relativer Eisenmangel)

HYPO > 10%

Speichereisenmangel

CHr < 26pg

HYPO: Hypochrome Erythrozyten, CHr: Eisengehalt der Retikulozyten

Hastka J, Heimpel H, Metzgeroth G 2011, Onkopedia-Leitlinien, Goodnough L.T. et al 2012, Transfusion 52; 1584-1592

Eisenmangel - Parameter

Parameter	Normwert	Anmerkung
Eisen	Bestimmung obsolet	nur zur Bestimmung der Transferrinsättigung notwendig
Transferrinsättigung	16-45%	nur bei starker Erniedrigung aussagekräftig
MCV/MCH	80-96 fl/28-33pg	erst bei manifestem Eisenmangel auffällig
Ferritin	F > 15µg/L M > 30 µg/L > 65 J. > 50 µg/L*	Erfassung der Speichereisenreserve, Akutphaseprotein, erhöht bei Lebererkrankungen, SS, Entzündung, Malignom
Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)	testabhängig	Erhöhte Werte auch bei gesteigerter Erythropoese (z.B. Hämolyse), ↑sTfR bei ACD = zusätzlicher Eisenmangel
Anteil hypochromer Erythrozyten (HYPO)	< 2.5%	gut geeignet zur Eisenmangelerfassung bei Dialysepatienten unter EPO-Therapie
Retikulozytenhämoglobin CHr (Bayer Diagnostics) Re-He (Sysmex)	> 28 pg	zeitnaher Parameter zur Erfassung von eisendefizienter Erythropoese (funktioneller Eisenmangel)
Zinkprotoporphyrin (ZPP)	< 40 µmol/mol Häm	Screeningparameter für eisendefiziente Erythropoese

$$\text{Transferrinsättigung [\%]} = \frac{\text{Serumeisen [µmol/l]}}{\text{Transferrin im Serum [mg/dl]}} \times 398$$

*Joosten E et al. 1991, Am J Med 09; 653-654

Ferritinindex

MEDIZIN

Lothar Thomas[1]
Christian Thomas[2]
Hermann Heimpel[3]

Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen

Retikulozytenhämoglobin und löslicher Transferrinrezeptor

Zusammenfassung

Zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen werden neben den Blutbild die biochemischen Marker Transferrin, Transferrinsättigung und Ferritin bestimmt. Diese Marker sind jedoch relativ unempfindlich zur Erkennung eines funktionellen Eisenmangels bei der Anämie chronischer Erkrankungen und unter Therapie mit rekombinantem Erythropoetin (r-HuEPO). Der lösliche Transferrinrezeptor und von diesem abgeleitete Parameter wie der Ferritinindex sind neue biochemische Marker zur Diagnostik des Eisenmangels. Ein neuer hämatologischer Marker, der Hämoglobingehalt der Retikulozyten, ist früher Indikator des Eisenbedarfs der Erythropoese, speziell in Situationen des Eisenmangels, bei denen die biochemischen Marker nicht genügend aussagekräftig sind. Die Kombination des Retikulozytenhämoglobins als Indikator des Eisenbedarfs der Erythropoese mit dem Ferritinindex als Marker der Eisenzufuhr in einem diagnostischen Diagramm ermöglicht die Klassifizierung des Eisenmangels in vier Stadien. Je nachdem, in welchem Feld des Diagramms die Daten des Patienten plaziert sind, kann eine therapeutische Entscheidung hinsichtlich oraler Eisentherapie und/oder r-HuEPO-Therapie getroffen und der therapeutische Erfolg kontrolliert werden.

Schlüsselwörter: Anämie, Retikulozytenhämoglobin, Transferrinrezeptor, Eisenmangel, Erythropoetin, Diagnosestellung

Summary

New Parameters for the Diagnosis of Iron-Deficient States – Reticulocyte Hemoglobin Content and the Soluble Transferrin Receptor

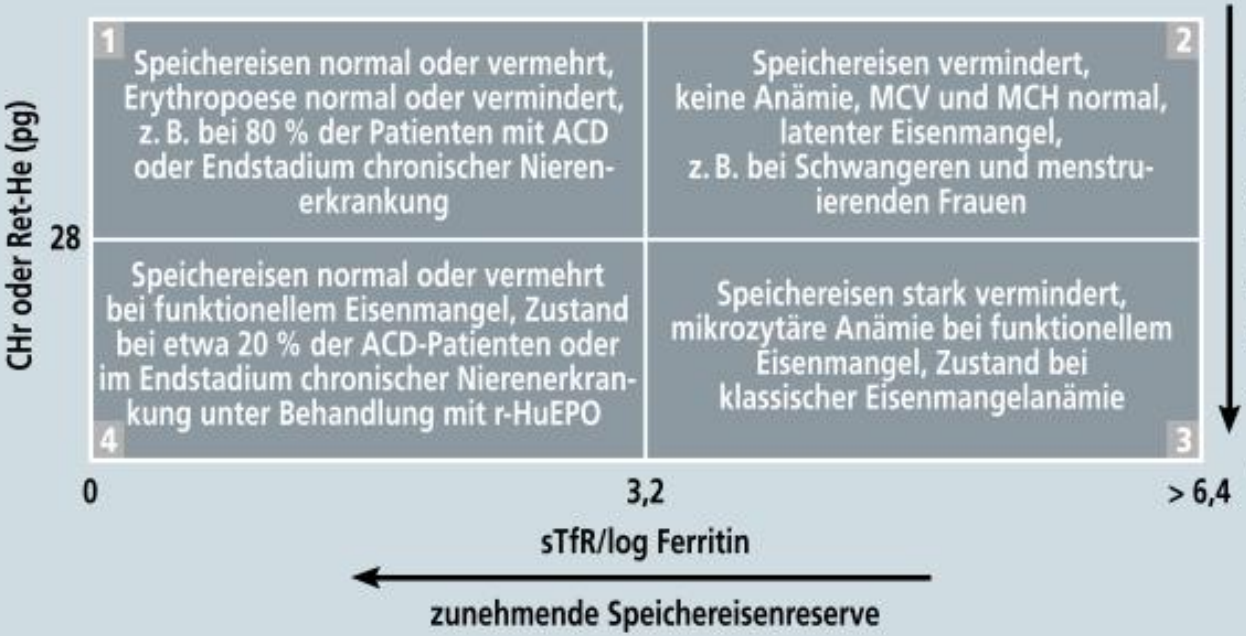
For the detection of iron-deficient states the complete blood count and biochemical markers of iron metabolism including serum transferrin, transferrin saturation and serum ferritin are used. These markers are relatively insensitive in diagnosing functional iron deficiency in conditions such as anemia of chronic disorders (ACD) and in monitoring the response to r-HuEPO therapy. The serum circulating soluble transferrin receptor as well as various ratios like the ferritin-index are new biochemical markers for evaluation of the iron status. The presence of a reduced content of reticulocyte hemoglobin is an indicator of early stages of iron demand of the erythropoiesis before the development of anemia, especially in cases where the biochemical markers are not informative. The combination of the ferritin-index, a biochemical marker for iron supply to erythropoiesis, with the hemoglobin content of reticulocytes in a diagnostic plot offers the advantage of classification of iron deficiency into four states. On the basis of placement of individual patients in this plot, decisions can be made on the suitability of either iron replacement and/or r-HuEPO therapy. In addition the therapeutic response can be monitored.

Key words: anemia, reticulocyte hemoglobin content, transferrin receptor, iron deficiency, erythropoetin

Der Eisenstoffwechsel wird von der Erythropoese bestimmt. Für die Menge von etwa 6 bis 7 g Hämoglobin, die ein gesunder Erwachsener täglich bildet, werden etwa 30 bis 40 mg Eisen benötigt. Dieses Eisen stammt aus der Mauserung gealterter Erythrozyten, deren Hämoglobineisen nach Abbau in den Makrophagen dem Körpereisenpool wieder zur Verfügung steht. Die Hämoglobinkonzentration des Blutes ist das Ergebnis der Bildung und Entfernung roter Blutzellen aus der Zirkulation. Unterschreitet die Bildungsrate nach Ausschöpfung der kompensatorischen Möglichkeiten der Blutbildung die Eliminationsrate, resultiert eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration. Unterschreitet diese einen bestimmten Grenzwert, wird dieser Zustand als Anämie bezeichnet. Etwa 70 Prozent des Gesamtkörpereisens von im Mittel 3 g bei der Frau und 4 g beim Mann sind Bestandteil des dynamischen Prozesses der Erythropoese (1) (*Grafik 1*). 0,5 bis 1g des Gesamtkörpereisens sind als Speichereisen im retikuloendothelialen System und in den Hepatozyten lokalisiert. Das Eisen liegt dort intrazellulär an Apoferritin gebunden und als Ferritin oder Hämosiderin gespeichert vor. Im Überschuss gebildetes Apoferritin wird von der Zelle in den Kreislauf abgegeben. Bei der Ferritinbestimmung im Serum wird Apoferritin gemessen und als Serumferritin angegeben. 1µg Ferritin/L Serum ist repräsentativ für etwa 10 mg gespeichertes Eisen (20). Eine unter den Wert von 10 bis 30 µg/L erniedrigte Serumferritinkonzentrati-

Klinikum Nürnberg Nord, Laboratoriumsmedizin (Leiter Prof. Dr. med. Lothar Thomas), Nürnberg
[1] Urologische Klinik und Poliklinik (Leiter: Prof. Dr. med. Joachim Wolfgang Thüroff), Universität Mainz
[2] Abteilung Innere Medizin III (Leiter: Prof. Dr. med. em. Hermann Heimpel), Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Ulm

Grafik 2



Der Ferritinindex, berechnet aus dem Quotienten sTfR (mg/L)/log Ferritin (µg/L), ist der Marker der Eisenversorgung und auf der Abszisse angegeben. Ein Ferritinindex > 3,2 zeigt eine unzureichende Eisenversorgung an, ein Wert darunter eine ausreichende. Liegt eine Akute-Phase-Reaktion vor (CRP-Wert > 5 mg/L), verschiebt sich bei gleicher Interpretation der Entscheidungswert des Ferritinindexes von 3,2 nach 2,0. Der Wert des Ferritinindexes ist abhängig vom Hersteller des sTfR-Reagenzes. Für das sTfR-Reagenz von Roche-Diagnostics gelten die angegebenen Werte, für sTfR-Reagenz von Dade-Behring ein Wert von 1,5 bei Patienten ohne Akute-Phase-Reaktion und von 0,8 bei einem CRP > 5 mg/L. Der Hämoglobingehalt der Retikulozyten (Angabe in pg) ist Indikator des Eisenbedarfs der Erythropoese. Ein Retikulozytenhämoglobin < 28 pg zeigt an, dass der Bedarf nicht gedeckt wird (funktioneller Eisenmangel) ein Wert darüber schließt den funktionellen Eisenmangel aus. CHr bzw. Ret-He, Hämoglobingehalt des Retikulozyten in pg (CHr und Ret-He werden synonym benutzt in Abhängigkeit vom Hämatologieanalyzer); ACD-Patienten, Patienten mit Anämie chronischer Erkrankungen; sTfR/log Ferritin, Quotient löslicher Transferrinrezeptor/Logarithmus Ferritin; r-HuEPO, rekombinantes Erythropoetin

Diagnostisches Diagramm zur Klassifizierung des Eisenmangels in verschiedene Zustände

Regelblutung

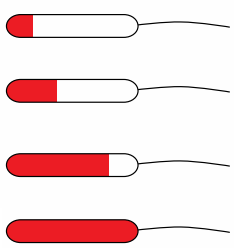
Alter: _____ Jahre Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

○ Kontrazeptiva (Pille) ○ Intrauterin-Pessar (Spirale) ○ Zwischenblutungen

Tampon-/Binden-Typ nach Saugfähigkeit
(siehe Packung)

oder = Typ 1 oder = Typ 2 oder = Typ 3

Füllung der Hygieneprodukte

	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5		Tag 6		Tag 7		Tag 8	
	Anzahl	Typ	Anzahl	Typ	Anzahl	Typ	Anzahl	Typ	Anzahl	Typ	Anzahl	Typ	Anzahl	Typ	Anzahl	Typ
																

Nach Hershko C & Camaschella C 2014 Blood 123, 326-333

Unexplained iron refractory IDA

Table 1. Main diagnostic categories and coexistent findings in 300 consecutive IDA patients

Diagnosis	Autoimmune gastritis	*H pylori**	Menorrhagia	Gastrointestinal lesions	Celiac	Negative
n (%)	77 (26)	57 (19)	96 (32)	31 (10)	14 (5)	21 (7)
Mean age ± 1 SD, y	41 ± 16	37 ± 19	39 ± 10	60 ± 14	39 ± 14	33 ± 13
Gender, M/F	14/63	17/40	0/96	13/18	3/15	2/21
Main diagnosis alone	26	57	39	21	11	21
H pylori	39	—	57	10	2	0
Menorrhagia	11	0	—	0	1	0
Gastrointestinal lesions	1	0	0	—	0	0
Aspirin or NSAID	9	3	1	7	0	1
Refractory to oral iron, %	69	68	38	47	100	10

Main diagnostic categories and coexistent findings in 300 consecutive IDA patients referred for hematologic evaluation (Hershko et al[15]).
*One hundred sixty-five total *H pylori*.

Table 4. Proposed diagnostic workup for unexplained or refractory IDA

	H pylori	Autoimmune gastritis	Celiac disease	IRIDA
Screening	*H pylori* IgG antibodies or fecal antigen	Serum gastrin anti-parietal Abs anti-intrinsic factor Abs	TTG IgA Abs	Suggestive history and clinical assessment
Advanced	Urease breath test gastroscopy and biopsies (optional)	Gastroscopy and biopsies (recommended)	Duodenal biopsy, HLA screening for DQ2 or DQ8 genotypes	Sequencing of the TMPRSS6 gene
Response to specific treatment	*H pylori* eradication	NA	Gluten-free diet	NA

NA, not applicable.

Hershko C & Camashella C Blood (2014) 123; 326-333

Eisenmangel – Ältere (geriatrische Patienten)

- n = 386, 83.6 ± 6,9 Jahre[1]
  - 66.3 % mit Anämie, 85% mild (Hb > 9,5 g/dl)
  - 65% IDA (2/3 ACD)
  - 6% VitB12/Folsäuremangel
  - 19% Niereninsuffizienz
  - 10% unklar

Geriatrische Klinik
BRD 2011

[1]Geisel T. et al., Anemia. 2014;2014:932486.;

Eisenmangel – Ältere (geriatrische Patienten)

Anemia in the elderly Pang and Schrier

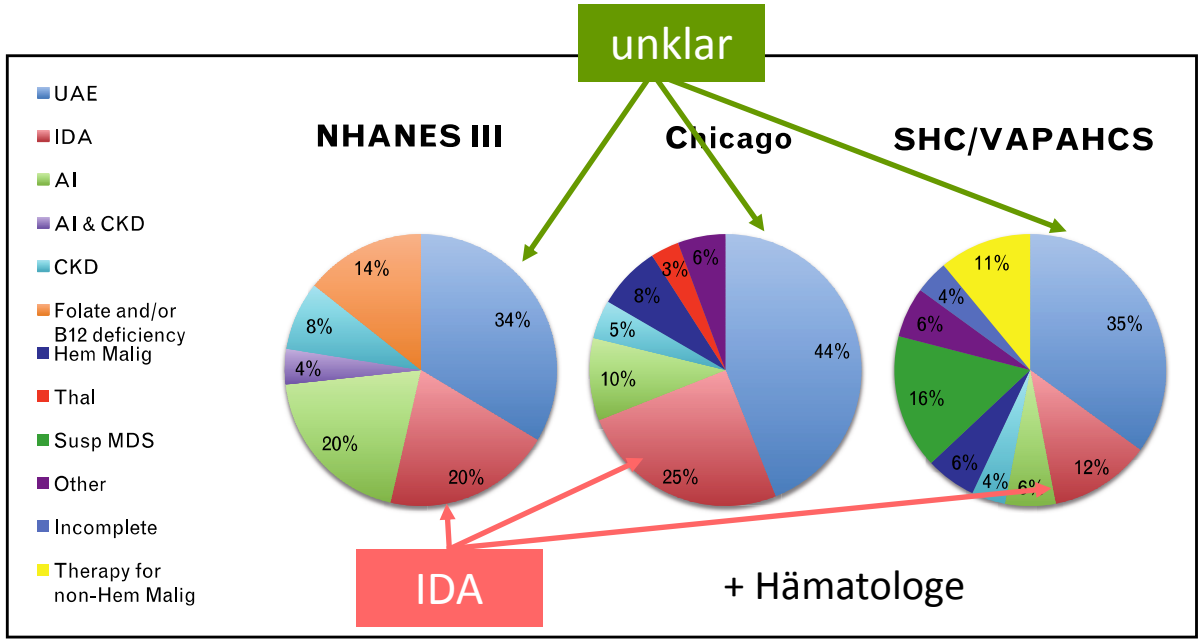


FIGURE 1. Prevalence of anemia in the elderly by cause identified in three studies. Studies shown are NHANES III [6], Chicago [18▪], and SHC/VAPAHCS [19▪]. AI, anemia of inflammation; CKD, anemia secondary to renal disease; Hem Malig, hematologic malignancy; IDA, iron-deficiency anemia; Susp MDS, suspicious for myelodysplastic syndrome; Thal, thalassemia; UAE, unexplained anemia of the elderly.

Pang W & Schrier SL 2012 Curr Opin Hematol 19: 133-140

Eisenmangel - Workup

Busti F et al. 2014; Frontiers in Phamacology Vol 5 (83) 1-9

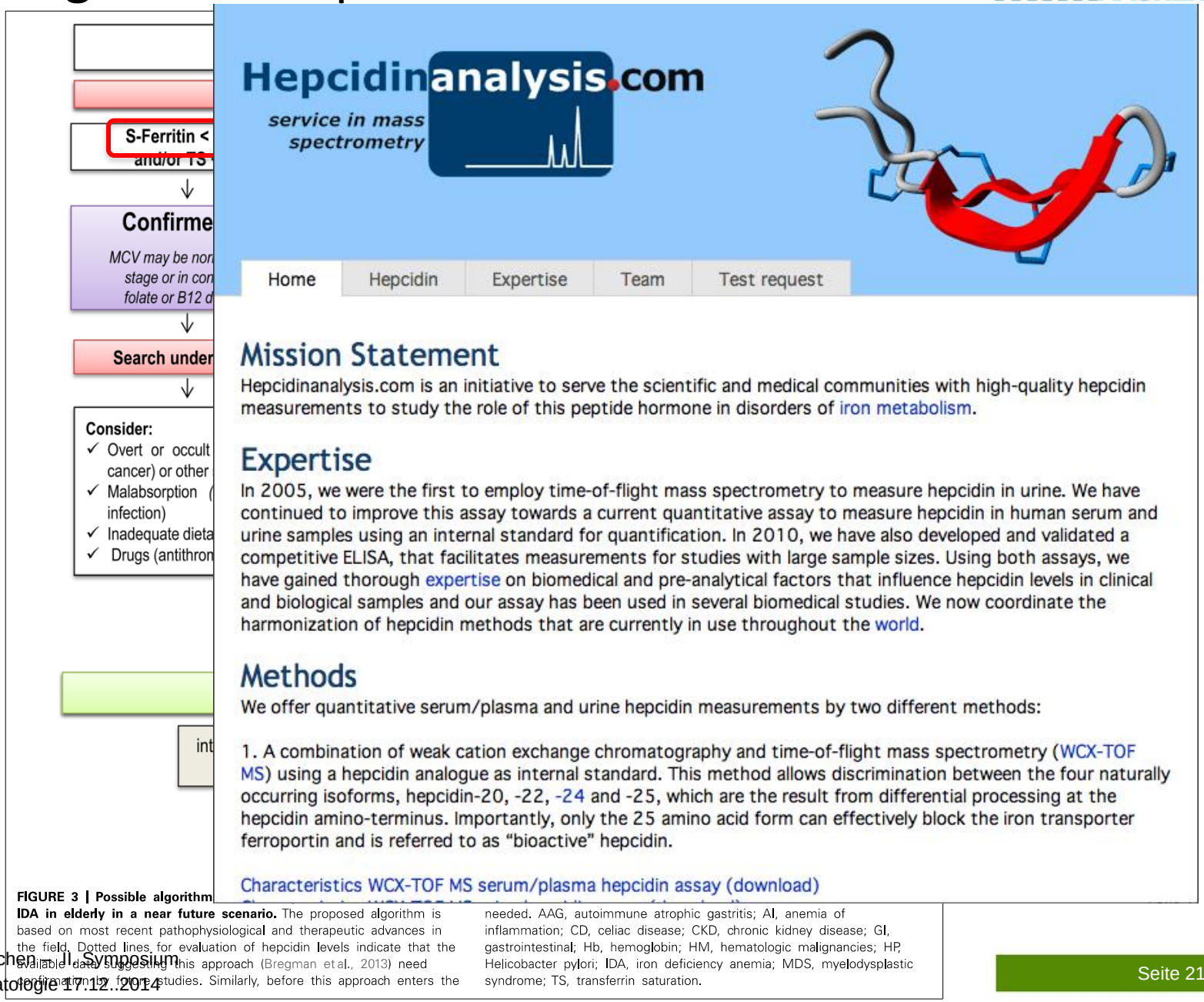


FIGURE 3 | Possible algorithm
IDA in elderly in a near future scenario. The proposed algorithm is based on most recent pathophysiological and therapeutic advances in the field. Dotted lines, for evaluation of hepcidin levels indicate that the available data suggesting this approach (Bregman et al., 2013) need confirmation by future studies. Similarly, before this approach enters the needed. AAG, autoimmune atrophic gastritis; AI, anemia of inflammation; CD, celiac disease; CKD, chronic kidney disease; GI, gastrointestinal; Hb, hemoglobin; HM, hematologic malignancies; HP, Helicobacter pylori; IDA, iron deficiency anemia; MDS, myelodysplastic syndrome; TS, transferrin saturation.

Eisenmangel - Therapie

- meist orale Therapie möglich

  (Eisensuccinat, Eisenlaktat, Eisenfumarat, Eisenglycinat, Eisenglutamat, Eisenglukonat)

- nie ohne vorherige Abklärung der Ursache!

- Bedarf: Eisen (mg) = KG in kg x Hb-Defizit x 3,5

  Frau mit 60 kg KG und Hb gemessen 8 g/dl (Zielwert 14 g/l)

  60 x 6 x 3,5 = 1260 mg; tgl. Resorption maximal 10 mg

  ≈ 130 Tage, d.h. ca. 3 – 4 Monate !

  Faustregel: Eisensubstitution so lange weiter, wie bis zum Erreichen des Ziel-Hb, also im vorliegenden Fall gut ½ Jahr!

Erster Hinweis auf erfolgreiche Therapie: Retikulozytenanstieg

Eisenmangel – Therapie oral

Präparat	Dosis (mg/Tag)	n	Alter	Hb (g/dl)	Fe-util (mg/d)
Eryfer® (Fe(II)-Sulfat)	100	20	45.3 ± 5.7	10.2 ± 1.4	11.0 ± 4.8
ferro sanol® duodenal (Fe(II)-Glycin-Sulfat)	100	56	45.1 ± 17.5	10.7 ± 1.7	11.1 ± 5.6
Ferrokapsul® (Fe(II)-Fumarat)	115	10	42.2 ± 15.7	10.0 ± 1.9	5.29 ± 2.63
Tardyferon® (Fe(II)-Sulfat retard)	80	27	50.3 ± 17.9	10.2 ± 1.5	11.7 ± 6.6
Ferrum Hausmann® Saft (Fe(III)-Hydroxid-Polymaltose-Komplex)	100 nüchtern	3	50.3 ± 17.9	10.4 ± 0.7	2.38 ± 0.65
	200 nüchtern	5	47.4 ± 20.4	8.6 ± 1.3	3.40 ± 2.97
Ferrum Hausmann® Sirup (Fe(III)-Hydroxid-Polymaltose-Komplex)	100 mg mit den Mahlzeiten	8	41.6 ± 12.4	11.8 ±1.1	4.10 ± 1.80

aus: Peter Nielsen Diagnostik und Therapie von Eisenmangel UniMed 2009

Eisenmangel – i.v. Therapie

VERSCHÄRFTE EMPFEHLUNGEN BEZÜGLICH DES RISIKOS SCHWERER ÜBEREMPFINDLICHKEITSREAKTIONEN AUF EISEN-PRÄPARATE ZUR INTRAVENÖSEN APPLIKATION

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor!
Sehr geehrte Frau Apothekerin, sehr geehrter Herr Apotheker!

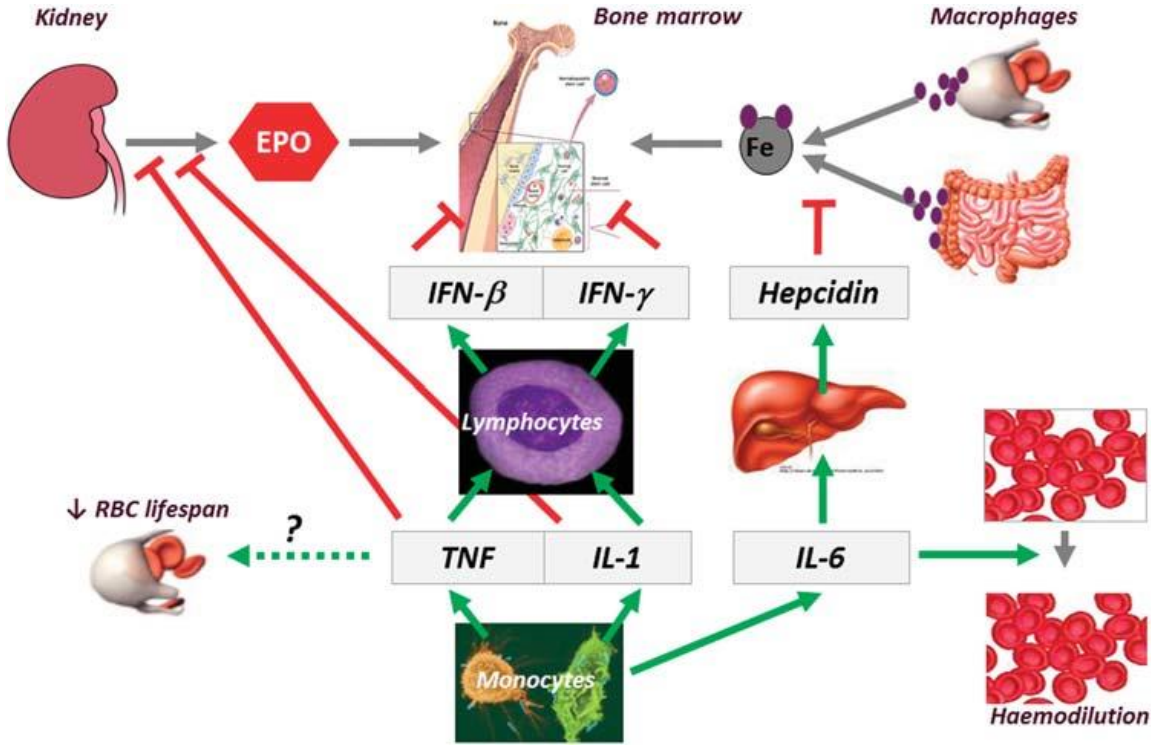
Zusammenfassung

- dreiwertiger Glukonat-Komplex (Ferrlecit®) max. Tagesdosis 62,5 mg
- Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®) max. Tagesdosis 1000 mg
- Hydroxid-Saccharose-Komplex (Venofer®) max. Tagesdosis 200 mg
- zu schnelle i.v. Applikation -> Flushsymptomatik -> protrahierte Gabe.

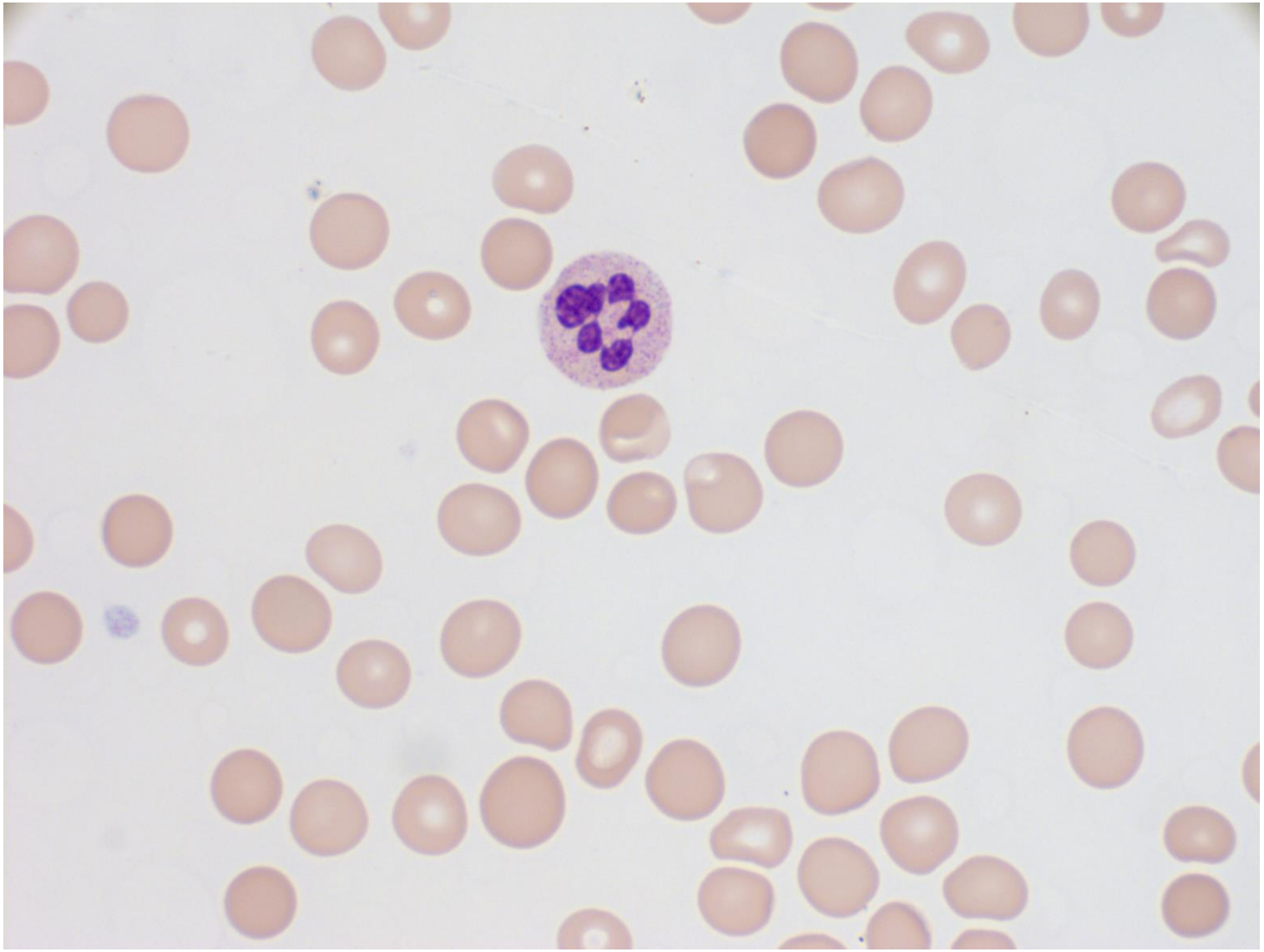
- **Um das Risiko zu minimieren, sollten Eisen-Präparate zur i. v. Applikation entsprechend den jeweiligen Angaben im Abschnitt „Dosierung" der Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden.**
- **i. v.-Eisen sollte nur dann angewendet werden, wenn in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen geschulte Fachkräfte sowie eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unverzüglich verfügbar sind.**
- **Jeder Arzt sollte seine Patienten vor jeder Behandlung über das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion aufklären. Die Patienten sind über die relevanten Symptome zu informieren und dazu aufzufordern, sich bei Auftreten einer solchen Reaktion sofort in ärztliche Behandlung zu begeben.**
- **Die Patienten sollten während und bis mindestens 30 Minuten nach jeder i. v. Applikation einer eisenhaltigen Injektionslösung sorgfältig auf Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen hin überwacht werden.**
- **Eisen-Präparate zur i. v. Applikation sollten nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Die Behandlung sollte auf das zweite und dritte Trimenon begrenzt werden, sofern der Nutzen der Therapie eindeutig die potentiellen Risiken für die Mutter und den Fötus überwiegt. Die Risiken für den Fötus können schwerwiegend sein, einschließlich einer fötalen Sauerstoffunterversorgung bis zur Anoxie.**

Eisenmangel – Krebspatienten

- Prävalenz hoch (39% bei Beginn Ctx-Therapie, 68% innerhalb 6-Monaten)[1]
- 65% höheres Sterberisiko bei Krebspatienten mit Anämie[2]
- Kontrolle Eisenstatus vor Beginn Ctx und *vor jedem Zyklus*[3]
- CAVE iv-Eisen Interaktion mit Anthrazyklinen, Platin haltigen Therapien



[1]Eur J Cancer 2004; 40: 2293-2306; [2]Cancer 2001; 91: 2214-2221; [3]Ann Oncol 2012; 23: 1954-1962



Makrozytäre Anämie

- Alkoholismus, Hepatopathie,
- Refraktäre Anämie (MDS),
- Artefakte (Kälteagglutinine, Hyperglykämie, Leukozytose),
- Hypothyreose, Hämolyse, Splenektomie, ...
- Medikamente: Valproat, Phenytoin, Cotrimoxazol, Metformin

- Megaloblastäre Anämie
  - Vitamin B12-Mangel
  - Folsäuremangel
  - Zytostatika (MTX) + HIV-Medikation (Stavudine, Lamivudine, Zidovudine)
  - hereditär (selten!)

Makrozytäre Anämie

- MCV > 100 fl in ca 3% der Bevölkerung[1]
- nur 10% der Patienten mit VitB12-Mangel sind anämisch[2]
- Lachgas-Missbrauch seltene aber gefährliche VitB12-Mangel-Ursache[3]
- etwa 35% mit C2-Abusus und Makrozytose haben Folsäuremangel[4]

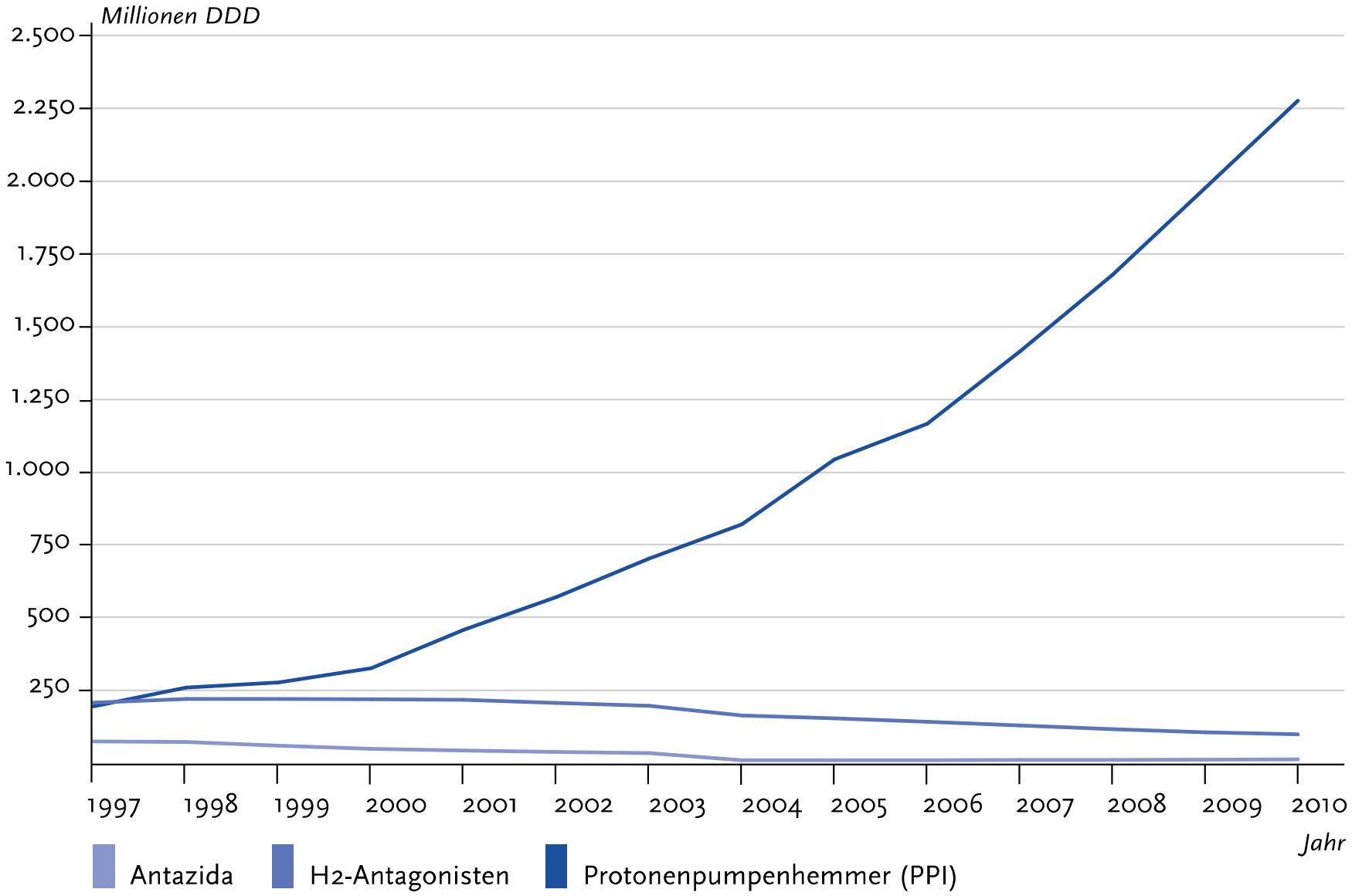
TABELLE

Risikopopulationen mit hoher Frequenz eines Vitamin-B_{12}-Mangels, die regelmäßig (alle 2 bis 3 Jahre) getestet werden sollten

Gruppe	Ursachen und Bemerkungen
vegetarische, vegane und makrobiotische Diät	niedrige Vitamin-B_{12}-Aufnahme mit der Nahrung
neugeborene und gestillte Kleinkinder von sich vegetarisch ernährenden Müttern	niedrige Vitamin-B_{12}-Aufnahme mit der Muttermilch
alte Menschen	perniziöse Anämie, Achlorhydrie, durch gastrointestinale Erkrankungen verursachte Malabsorption (Magen-/Darm-Operationen, Gastritis, H. pylori, Atrophie, bakterielle Überwucherung des Darmes, Alkohol)
neurodegenerative und -psychiatrische Erkrankungen	Neuropathien, Demenz, M. Alzheimer, kognitive Störungen, Schizophrenie
chronisch atrophische Corpus-Gastritis	Malabsorption von Vitamin B_{12}; M. Crohn
Erkrankungen des terminalen Ileums	Lymphome des Ileums, Ileumresektion, bakterielle Überwucherung des Ileums
makrozytäre Anämie	niedrige Vitamin-B_{12}-Aufnahme oder perniziöse Anämie
chronischer Alkoholismus	niedrige Vitamin-B_{12}-Aufnahme, Störung der Vitamin-B_{12}-Absorption
Medikamente	Protonenpumpen-Hemmer, H_2-Rezeptorantagonisten, Lachgas-Inhalation
Aids-assoziierte Myelopathie	abnormale Vitamin-B_{12}-abhängige Transmethylierung

[1]Seppä K et al., J Stud Alcohol 1996; 57(1): 97-100; [2]Chui CH et al., Nutrition 2001;17: 917-920 [3]Miller NA et al., Am J Emerg Med 2004; 22: 124; Kaferle J et al., Am Fam Phys 2009; 79(3): 203-208; Deutsches Ärzteblatt ▪ Jg. 105 ▪ Heft 40 ▪ 3. Oktober 2008

Abbildung 12
Entwicklung der Verordnungsmengen verschiedener Ulkustherapeutika in der GKV von 1997 bis 2010, in Millionen definierten Tagesdosen/DDD (Angaben in den für Deutschland 2006 aktualisierten DDD)
Quelle: [166, 167]



Megaloblastäre Anämie

	VitaminB12-Mangel	Folsäuremangel
Rolle, Zufuhr	Co-Enzym DNA-Synthese 2 µg/Tag, Speicher 3 mg (Mangel nach 3-5 Jahren)	DNA-Synthese (Methylierung) 100 µg/Tag, Speicher 5-10 mg (Mangel nach 2-4 Monaten)
Ursache	verminderte Resorption	inadäquate Zufuhr
	Autoimmunerkrankung (Perniziosa) Atrophische Gastritis, PPI Ileumresektion, CED Bakt. Fehlbesiedlung	Diät zu langes Kochen Leberschaden / Alkoholiker erhöhter Bedarf (Schwangerschaft)
Klinik	Anämie, ineffektive Erypoese (LDH, Bili ⇧) Neuopathie (peripher und zentral) Atrophie Mundschleimhaut und Mukosa →Diarrhoe	Anämie, ineffektive Erypoese (LDH, Bili ⇧) **keine** Neuropathie Mangelernährung → VitC, Eisen, VitK, Alkoholneuropathie

Megaloblastäre Anämie

	VitaminB12-Mangel	Folsäuremangel
Diagnose	VitB12-Spiegel* LDH, Bili Methymalonat⇧, Homozystein ⇧	Folsäure im Erythrozyten LDH, Bili Homozystein ⇧
Therapie	Vit B12 i.m, s.c. (oder oral)	Folsäure oral
CAVE	Falsch niedrige Befunde bei ausgeprägtem Folsäuremangel → immer Bestimmung von VitB12 und Folsäure	Folsäureprophylaxe in der Schwangerschaft!

*normwertiger Vitamin B12 Spiegel schließt Vitamin B12 Mangel NICHT aus

Table 2. Laboratory Testing in Vitamin B_{12} Deficiency.*

Test	Sensitivity	Specificity	Comments
Measurement to detect deficiency			
Serum vitamin B_{12} <200 pg/ml or laboratory cutoff level	65–95% for proven clinical deficiency†; 50% for detecting elevated level of methylmalonic acid	50–60% for clinical response†; 80% for detecting elevated level of methylmalonic acid	Current vitamin B_{12} assays are especially problematic in patients with anti–intrinsic factor antibodies
Serum vitamin B_{12} <350 pg/ml	90%	…vated level of methylmalonic acid	
Holotranscobalamin <20 to 45 pmol/liter‡	Insufficient data on sensitivity for clinical deficiency; 46–89% for detecting elevated level of methylmalonic acid	Insufficient data on specificity for clinical deficiency; 28–96% for detecting elevated level of methylmalonic acid	Levels of holotranscobalamin increase in renal failure; superior to measurement of total vitamin B_{12} in pregnancy, when the total level decreases
Serum methylmalonic acid >400 nmol/liter§	98% for clinical deficiency	…cal response in patients with modest elevation of level of methylmalonic acid (300–1000 nmol/liter)¶	Renal failure and volume depletion may increase level of serum methylmalonic acid, but rarely to >1000 nmol/liter
Serum or plasma total homocysteine >21 μmol/liter	96% for clinical deficiency	…so increased in clinical folate deficiency and renal insufficiency	
Test to determine cause of deficiency‖			
Pernicious anemia			
Anti–intrinsic factor antibodies	50%	100%	Must be tested >7 days after vitamin B_{12} injection to prevent false positive result
Anti–parietal-cell antibodies	80%	50–100%	
Atrophic body gastritis (antral sparing)**			
Fasting high serum gastrin level (>100 pmol/liter)	85%		
Vitamin B_{12} absorption test			Schilling test no longer available
Increase in serum holotranscobalamin level after oral loading	Unknown	Unknown	Promising preclinical data, but still experimental

kein Goldstandardlabortest für VitB12/Folsäuremangel verfügbar!

* To convert the values for vitamin B_{12} to picomoles per liter, multiply by 0.7378.
† Available assays are largely chemiluminescent microparticle immunoassays performed with the use of automated analyzers that in general show higher values than the radiodilution and microbiologic assays used in past studies of clinically confirmed deficiency.[4,22,24,26] Thus, these tests are likely to have lower sensitivities and specificities than the older assays.
‡ The holotranscobalamin assay has been studied widely in Europe[27-30] but is not yet commercially available in the United States. The appropriate lower end of the reference range is still under debate.[33] The values for sensitivity and specificity are reviewed in Heil et al.[29]
§ Urinary methylmalonic acid has not been extensively studied, but values greater than 2.5 μmol per millimole of creatinine suggest deficiency.
¶ Elevated levels of methylmalonic acid fall with vitamin B_{12} therapy, but an associated clinical response is highly variable, depending largely on the presence of vitamin B_{12}–related disease.
‖ Evidence of a causal pathologic process does not confirm coexisting B_{12} deficiency, since underlying gastrointestinal disease may predate the deficiency by many years.
** The relationship between atrophic body gastritis (autoimmune gastritis) and infection with *Helicobacter pylori* is variable. Antral sparing is a type of atrophic body gastritis in which the cells in the antrum can produce high levels of gastrin.
†† There is malabsorption if clinically proven vitamin B_{12} deficiency is present in a patient who eats meat, receives multivitamin therapy, or both.

VitB12-Mangel Therapie

Deutschland (DKG)

1. - 3. Woche:	Hydroxycobolamin 1 mg i.m. sechs Injektionen
ab. 4. Woche:	Hydroxycobolamin 1 mg i.m. alle sechs Monate

USA

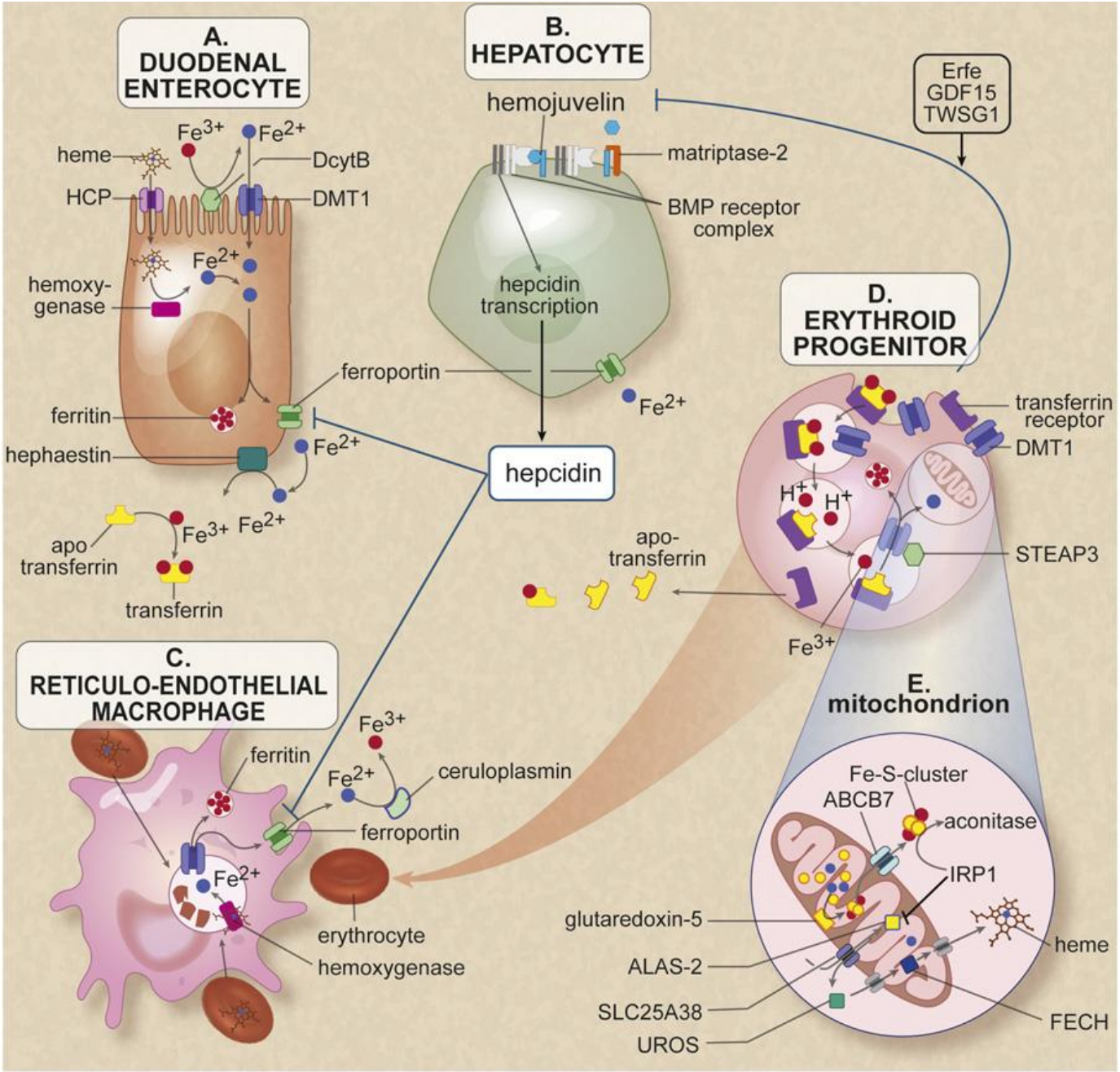
1. Woche:	Hydroxycobolamin 1 g i.m tgl.
2. – 5(8). Woche:	Hydroxycobolamin 1 g i.m. wöchentlich
ab 3. Monat:	Hydroxycobolamin 1 g i.m. monatlich

Dänemark

1. Monat	Hydroxycobolamin 1 g i.m. wöchentlich
2. Monat:	Hydroxycobolamin 1 g i.m. jeden 2. Monat

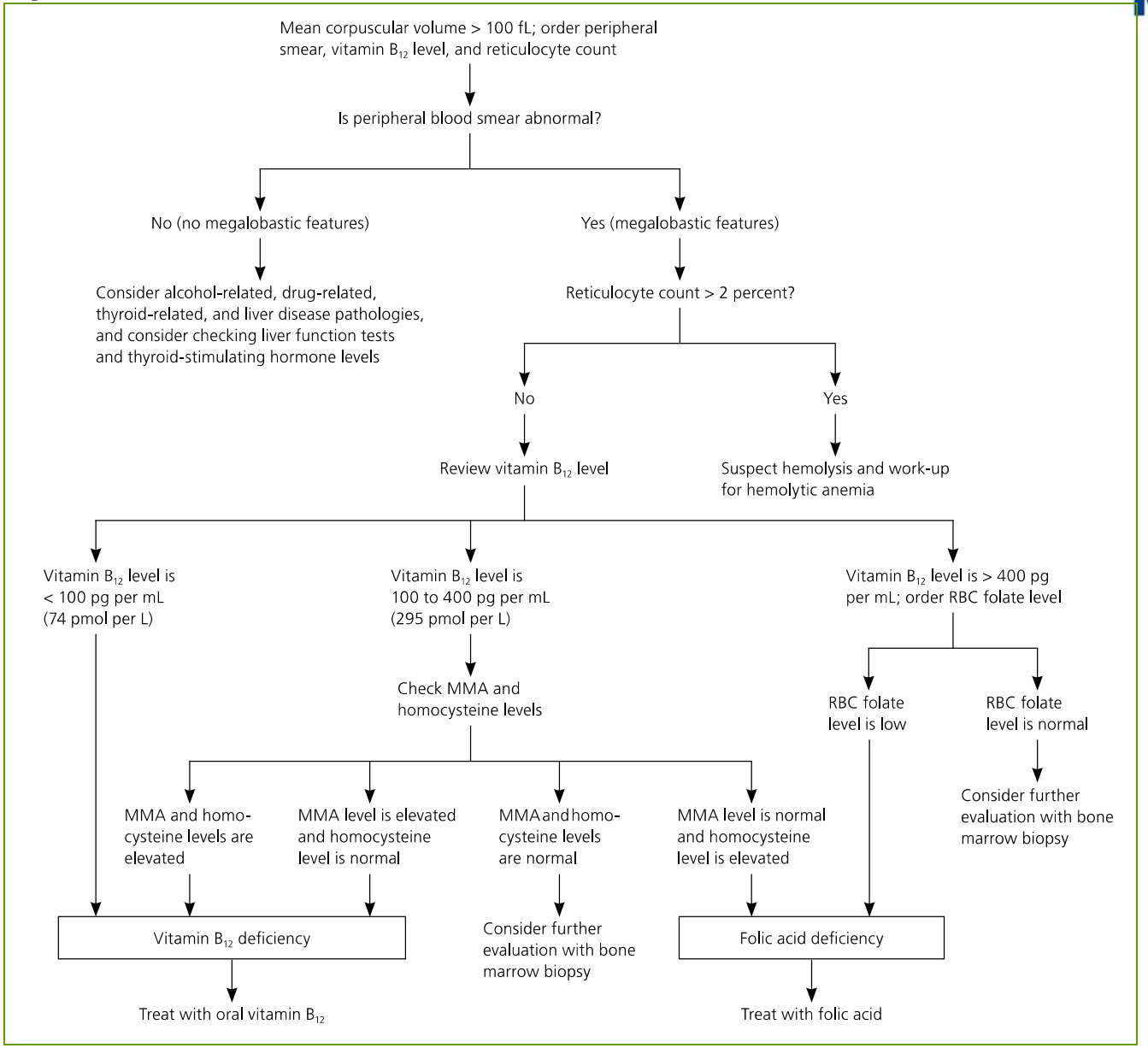
ODER 500 – 2000 µg oral täglich

FRAGEN ?



Donker AE et al., Blood 2014; 123:3873-3886

Makrozytäre Anämie



Kaferle J et al., Am Fam Phys 2009; 79(3): 203-208