

Eisenmangel und dessen globale Bedeutung

1. Zürcher Eisensymposium

04. April 2008

Zürich

R.M. Schaefer

Innere Medizin D

Universitätsklinikum Münster



Eisen - Haushalt

**Eisen-Speicher
(Ferritin)**
ca. 0,5 - 1,5g Eisen

**Eisen in
Myoglobin und
Fermenten**
ca. 0,5g

**Eisen-
Resorption**
ca. 1mg / Tag

ca.

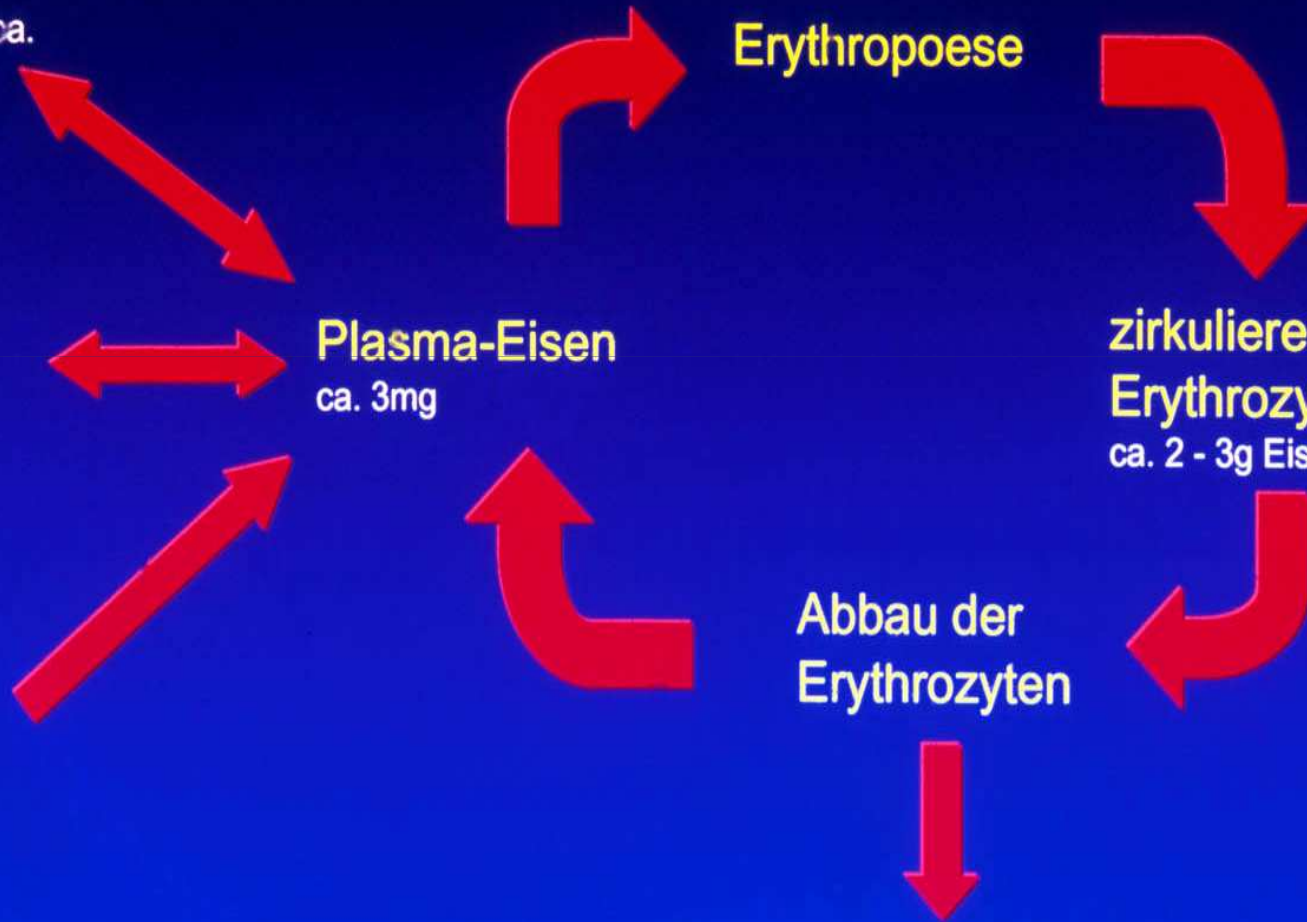
Plasma-Eisen
ca. 3mg

Erythropoese

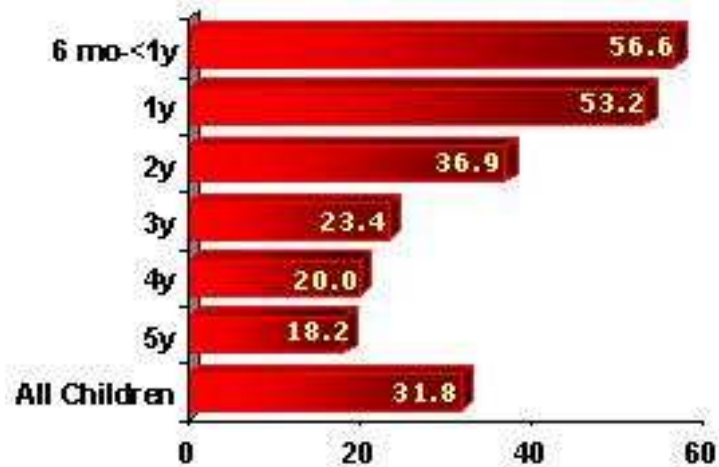
**zirkulierende
Erythrozyten**
ca. 2 - 3g Eisen

**Abbau der
Erythrozyten**

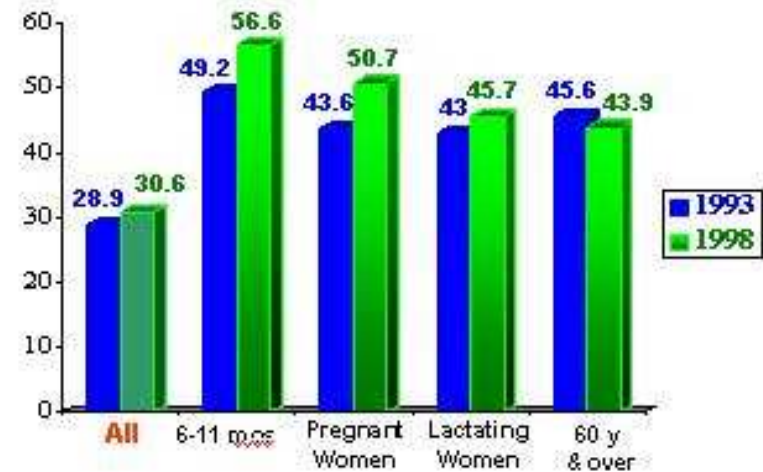
Eisen-Verlust ca. 1mg / Tag



Häufigkeit der Eisenmangelanämie auf den Philippinen



Kinder



Frauen

Häufigkeit des Eisenmangels weltweit

Eisenmangel: 3.5 Milliarden Menschen (50%)

Eisenmangelanämie: ca. 2 Milliarden Menschen (30%)

Häufigster Nährstoffmangelzustand des Menschen

Häufigkeit der Eisenmangelanämie in den USA

Sex/Age group (yrs)	1988–1994			1999–2000		
	No.	%	(95% CI) [†]	No.	%	(95% CI)
Both sexes						
1–2	1,339	9	(6 –11)	319	7	(3–11)
3–5	2,334	3	(2 – 4)	363	5	(2 – 7)
6–11	2,813	2	(1 – 3)	882	4	(1 – 7)
Males						
12–15	691	1 [¶]	(0.1– 2)	547	5 [¶]	(2 – 8)
16–69	6,635	1 [¶]	(0.6– 1)	2,084	2 [¶]	(1 – 3)
≥70	1,437	4	(2 – 3)	381	3 [§]	(2 – 7)
Females**						
12–49	5,982	11	(10 –12)	1,950	12	(10–14)
12–15	786	9	(6 –12)	535	9	(5–12)
16–19	700	11	(7 –14)	466	16	(10–22)
20–49	4,495	11	(10 –13)	949	12	(10–16)
White, non-Hispanic	1,827	8	(7 – 9)	573	10	(7–13)
Black, non-Hispanic	2,021	15	(13 –17)	498	19	(14–24)
Mexican American	1,845	19	(17 –21)	709	22	(17–27)
50–69	2,034	5 [¶]	(4 – 7)	611	9 [¶]	(5 –12)
≥70	1,630	7	(5 – 8)	394	6	(4 – 9)

Center of Disease Control, Atlanta, GA, 2002

Intravenöse Eisentherapie: Israel

TABLE II. Patients' Characteristics

Underlying disease	No. of patients (may exceed 100%)
Crohn disease	3
Nonspecific colitis	2
Peptic disease, erosive gastritis, diaphragmatic hernia	4
Hemorrhoids	4
Angiodysplasia of small bowel	1
Liver cirrhosis ^a	2
Menorrhagias	21
Multiparous woman	1
Pregnancy	6
Idiopathic	1
Renal failure (with and without dialysis)	14
Malabsorption	2
Malignancy of colon	1
Gynecological malignancy	1

^aEsophageal varices, hemorrhoids, coagulopathy, and thrombocytopenia.

Indikationen:

Ausgeprägte Regelblutung: 33%

Chron GI Blutverlust: 17%

Renale Anämie behandelt mit rhEPO

GI Unverträglichkeit

Aggravation chron. entz. Darmerkrank.

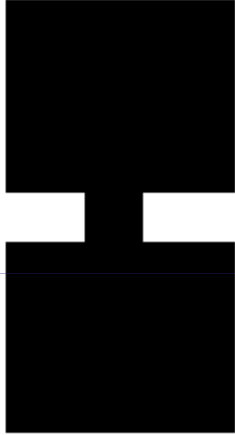
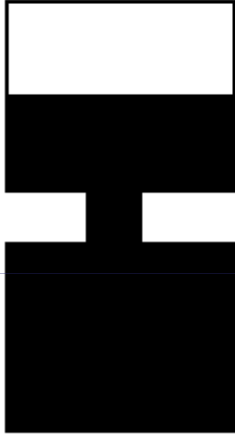
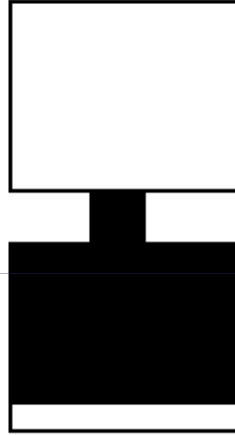
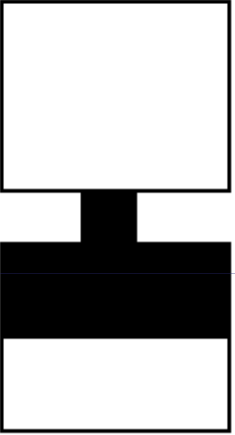
Unzureichende intestinale Resorption

Eisenmangel und Eisenmangelanämie

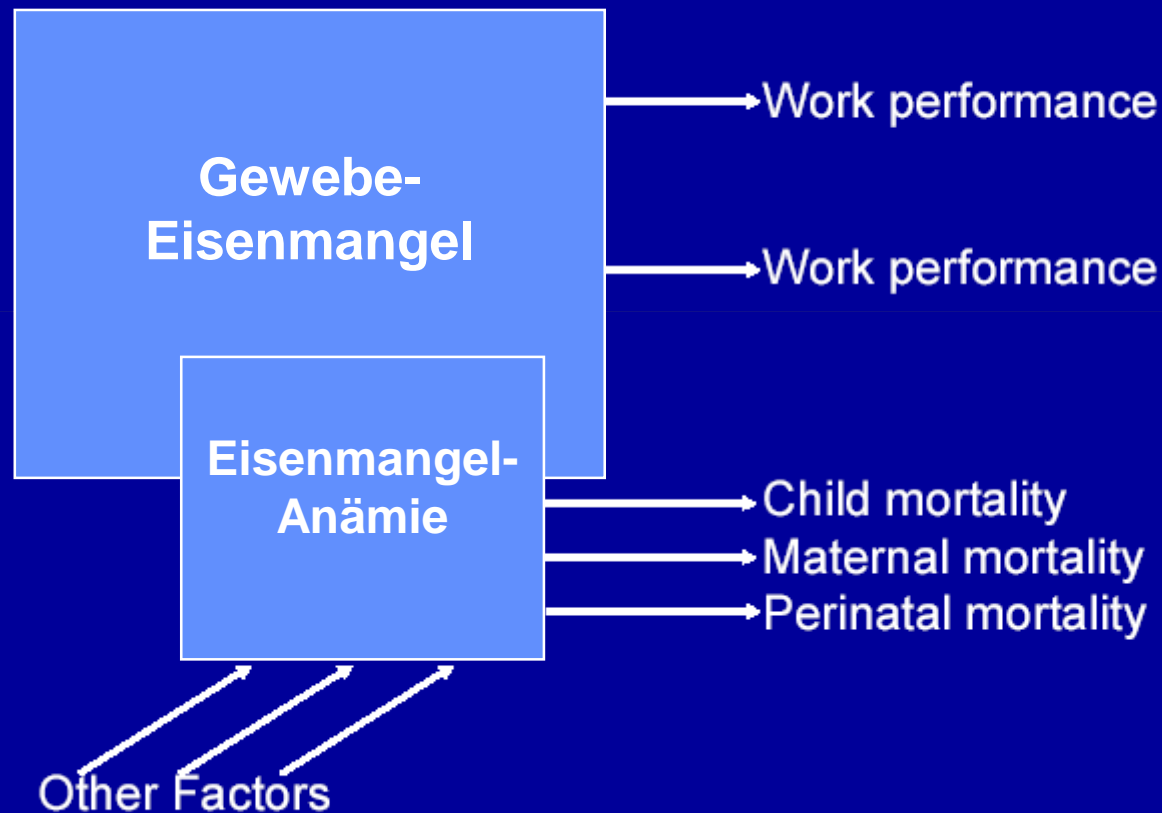
Eisenmangel: Ferritin <20 ng/ml / Hb normal

Fe-Mangelanämie: Ferritin <20 ng/ml / Hb ↓

Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Fe-Reserven (Ferritin, Hämosiderin)				
Erythrozyten- masse				
Stadien	Normal	Fe-Mangel	Erythrozyten- produktion ungenügend	Fe- -Mangel -Anaemie

Eisenmangel und Eisenmangelanämie

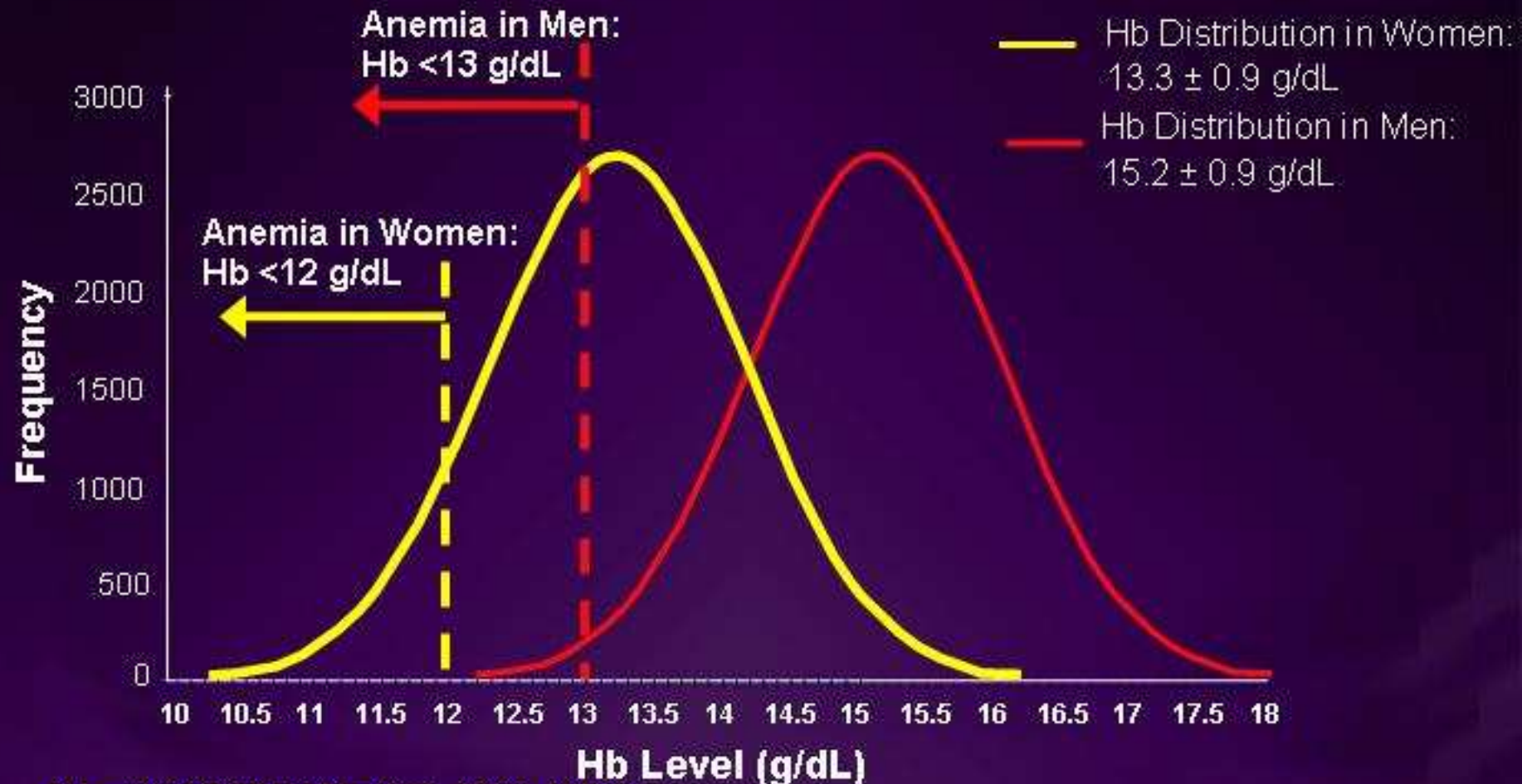


Adapted from: Stoltzfus RJ; J Nutr 2001

Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Die Erkenntnis, dass ein Eisenmangel potentiell gravierende negative Folgen für die Betroffenen haben kann, macht die Identifikation von Personen mit Eisenmangel ebenso wichtig wie die Diagnostik der Eisenmangelanämie.

WHO Definition of Anemia vs. Hb Distribution in General Population



N = 40,000 (NHANES III, 1988-1994)

World Health Organization. Geneva, Switzerland; 2001.

Dallman PR, et al. In: *Iron Nutrition in Health and Disease*. London, UK: John Libbey & Co; 1996:65-74.

Defining anemia at sea level

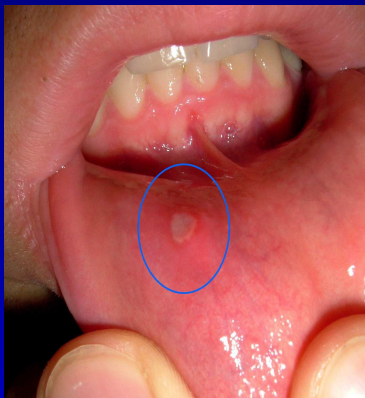
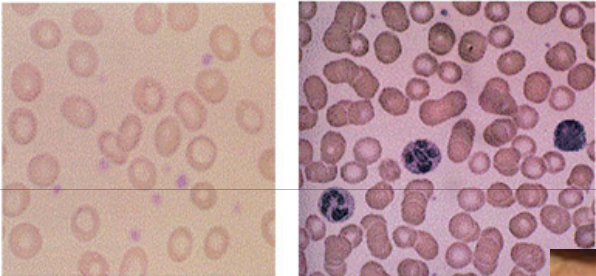
Age or Sex group	Hb below g/dL	Hematocrit below %
Children 6mo-5 y	11.0	33
Children 5-11 y	11.5	34
Children 12-13 y	12.0	36
Non-pregnant women	12.0	36
Pregnant women	11.0	33
Men	13.0	39

Stoltzfus & Dreyfuss; INACG/UNICEF/WHO 1998

Eisenmangel



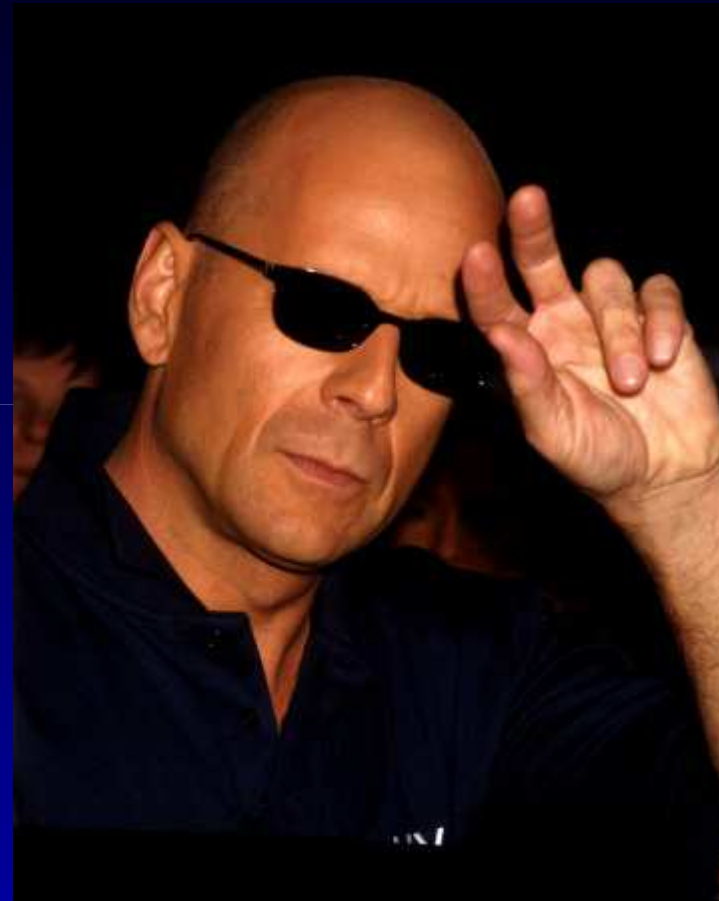
Eisenmangelanämie



Haarausfall: Eisenmangel ausschließen

Dermatologie/Cleveland Clinic:

- Fe-Screen bei allen Pts mit Haarausfall
- Fe-Substitution bei Fe-Mangel (auch ohne Anämie)
- Ziel-Ferritin: 70 ng/ml



Brüchige Fingernägel - nur ein kosmetisches Problem?

- **Pilzinfektion**
- **Schuppenflechte**
- **Schilddrüsenfehlfunktion**
- **Chemotherapie**
- **Eisenmangel**



Restless Legs Syndrom (RLS)

RLS & Eisen:

Fe-Mangel → Senkt Dopamin im ZNS

Schweres RLS → Ferritin ↓

RLS im Alter:

- Ferritin ↓
- Fe-Therapie: 14/15 Pts gebessert
- Benefit um so größer je ↓ Ferritin



Chronische Erschöpfung Eisenmangel & Eisenmangelanämie

**Bei Erschöpfungszuständen
Eisenhaushalt überprüfen:**

Hämoglobin: >12 g/dl

Ferritin: >100 ng/ml



Eisen-Parameter: Zielwerte

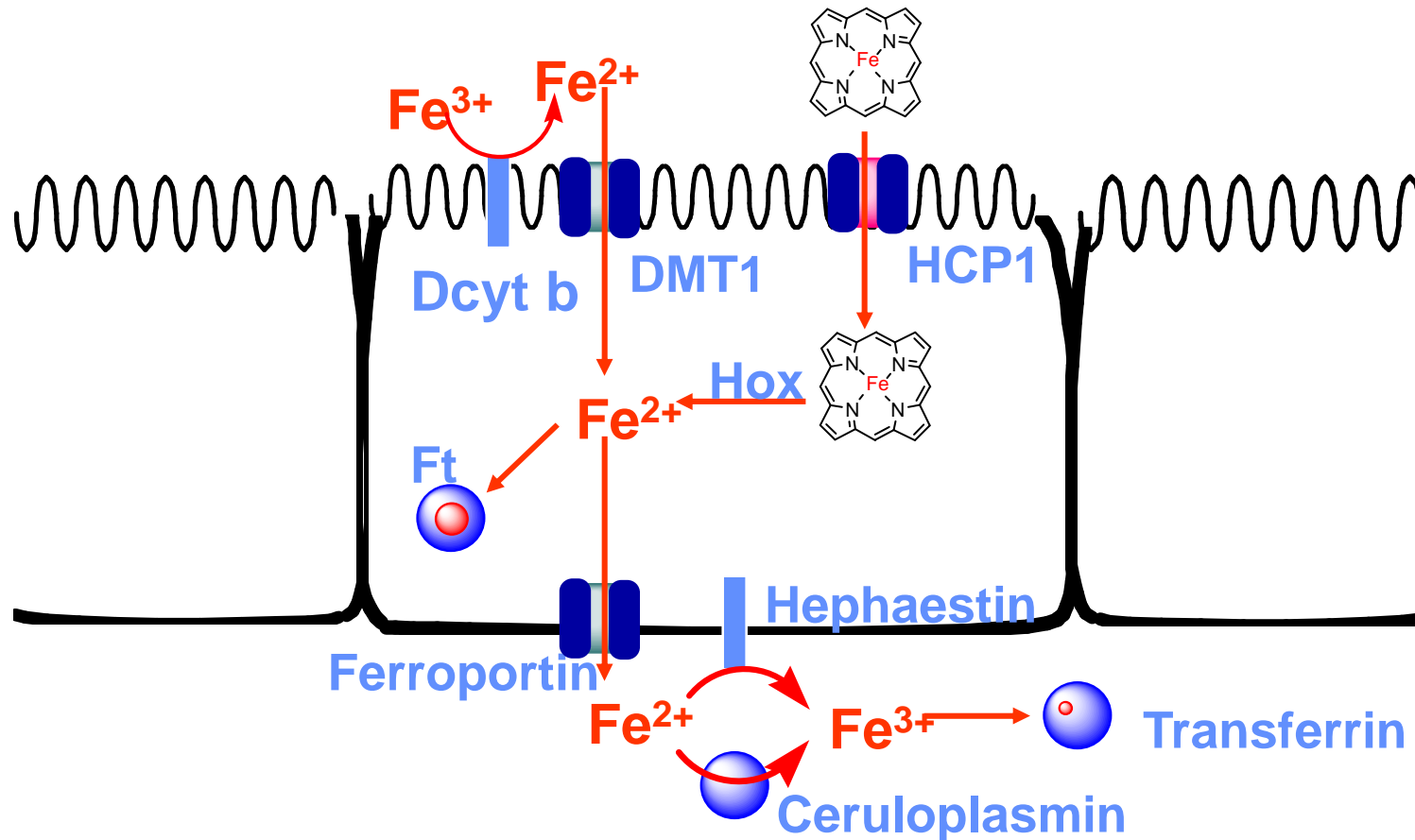
Empfehlungen

Parameter	Optimal	Akzeptabel
Ferritin [$\mu\text{g/l}$]	200–500	100–800
Transferrin saturation [%]	30–40	20–50
Hypochrome Ery [%]	< 2.5	< 10

Nahrungseisen

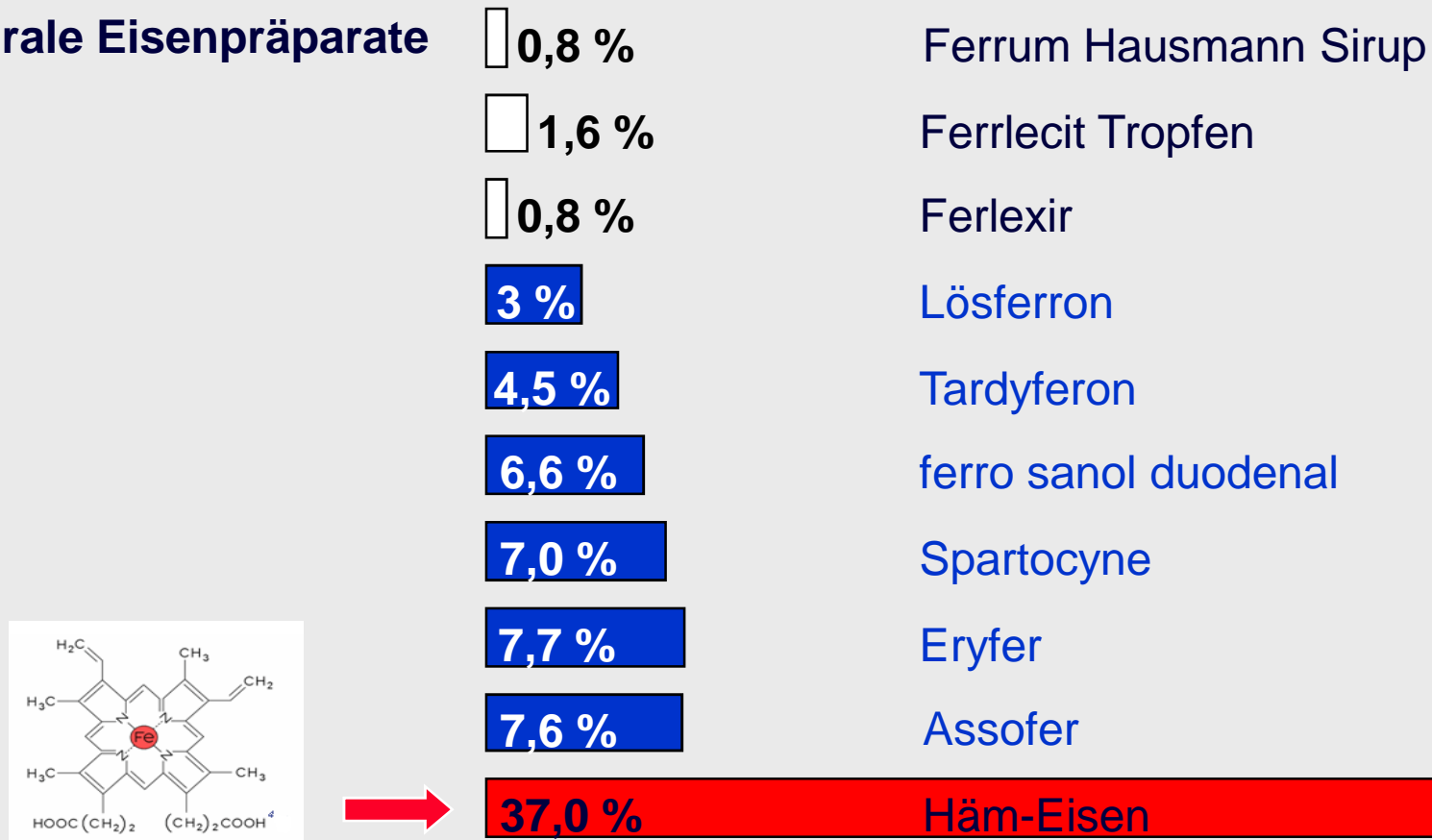
- 2 Arten von Nahrungseisen:
 - **Häm-Eisen**
 - **Nicht-Häm-Eisen**
- Resorption von Häm-Eisen: 30%
- Resorption von Nicht-Häm-Eisen: 1-5%

Aufnahme des Nahrungseisens









Dcyt b: Dodenal cytochrome b; **DMT1:** Divalent metal transporter 1
HPC1: heme carrier protein 1; **Hox:** heme oxidase; **Ft:** Ferritin.


Orale Eisenpräparate



Parenterale Eisen-Präparate 2008

Ferinject[®]

	Iron dextran	Iron gluconate	Iron sucrose
			
Max. single dose	20 mg/kg	62.5 mg	500 mg
Administration time by drip infusion for max. single dose	 6 h +	 30 min.	 3.5 h
Test dose requirement	Yes	-	Yes
Dextran-induced SAE's	Yes	-	-


1000 mg or 15 mg/kg
 15 min.
-
-
+ near physiologic pH and osmolarity

Stationär

Ambulant

Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients

Gabriel Mircescu, Liliana Gârneață, Cristina Căpușă and Nicolae Ursea

'Dr Carol Davila' Teaching Hospital of Nephrology, Bucharest, Romania

- **60 CKD Pts / Alter: 52 J / GFR: 36 ml/min**
- **Baseline-Hb: 9.7 g/dl**
- **Baseline-Ferritin: 98 ng/ml**
- **Baseline TSAT: 22 %**
- **Fe-Saccharose: 200 mg/Mo**
- **Follow-up: 12 Mo**

Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients

Gabriel Mircescu, Liliana Gârneață, Cristina Căpușă and Nicolae Ursea

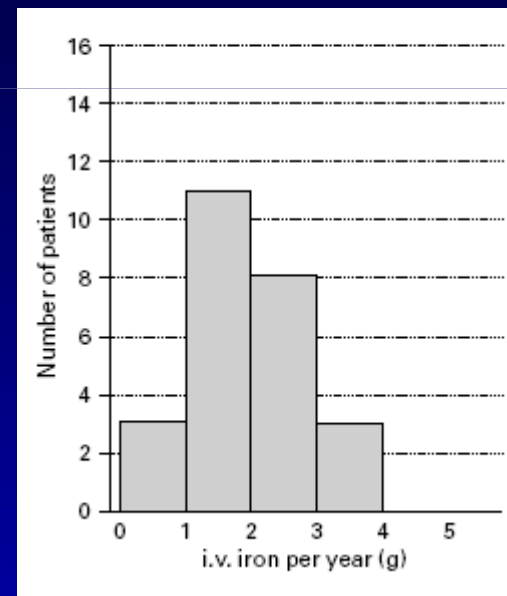
'Dr Carol Davila' Teaching Hospital of Nephrology, Bucharest, Romania

- **Hb: 9.7 → 11.3 g/dl**
- **55 % d. Pts Hb > 11 g/dl**
- **Ferritin: 98 → 443 ng/ml**
- **TSAT: 22 → 34 %**
- **GFR: 36 → 37 ml/min**

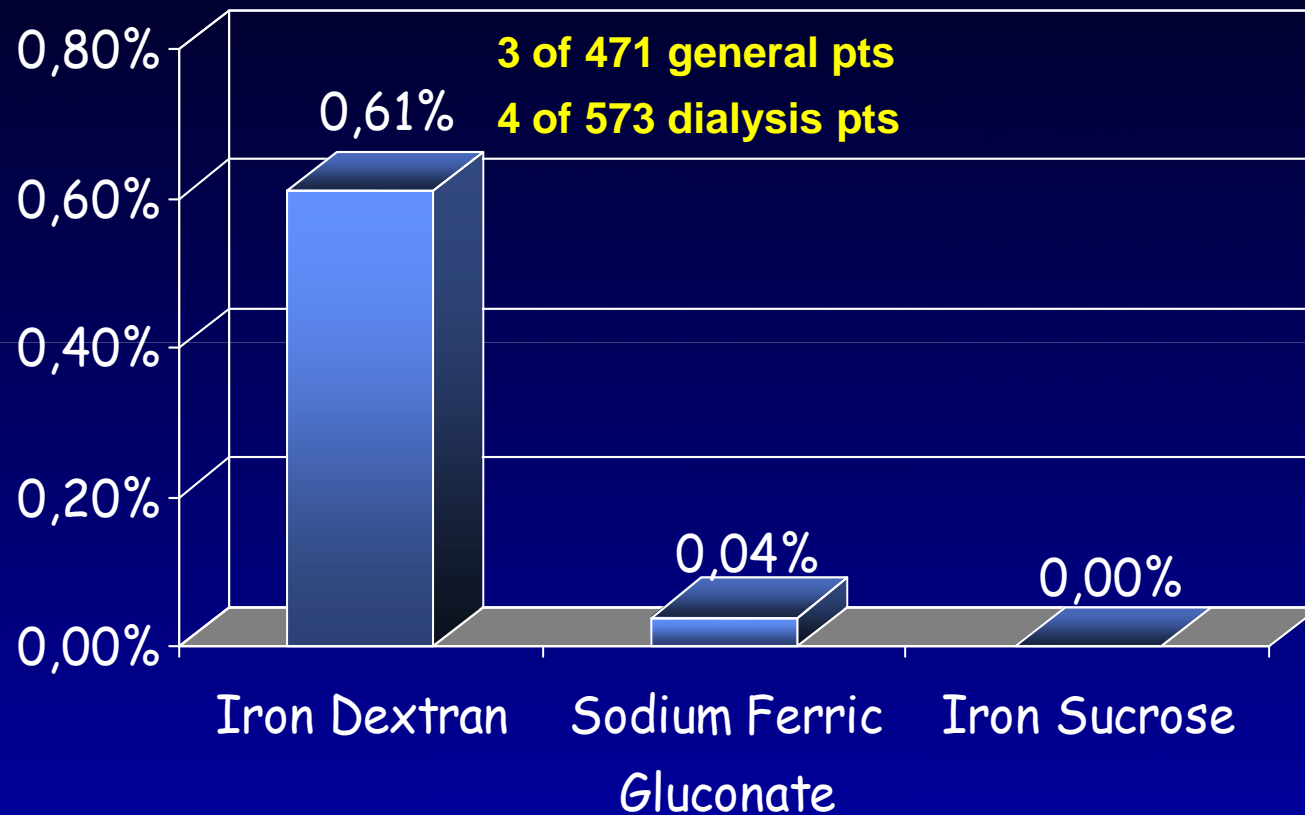
Improved Response to Erythropoietin Therapy with Long-Term Continuous Iron Supplementation

Table 1. Overall results

Parameter	Month 0 (n = 25)	Month 6 (n = 25)	Month 12 (n = 25)	Month 18 (n = 21)
Hemoglobin, g/l	115 ± 10	119 ± 11	118 ± 10	117 ± 8
Hematocrit	0.36 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.36 ± 0.02
Serum iron, µg/l	10.6 ± 3.2	12.1 ± 5.4	14.7 ± 4.6*	14.4 ± 5.4*
TSt, %	26.6 ± 9.0	30.4 ± 13.3	43.6 ± 14.9*,°	41.8 ± 17.2*,°
Serum FE, ng/ml	327 ± 183	327 ± 170	467 ± 152*,°	519 ± 238*,°
EPO dose, U/week	7,920 ± 4,102	7,120 ± 3,468	5,760 ± 3,887*,°	5,368 ± 4,219*,°
EPO dose, U/kg/week	120 ± 60	109 ± 51	87 ± 55*,°	81 ± 59*,°

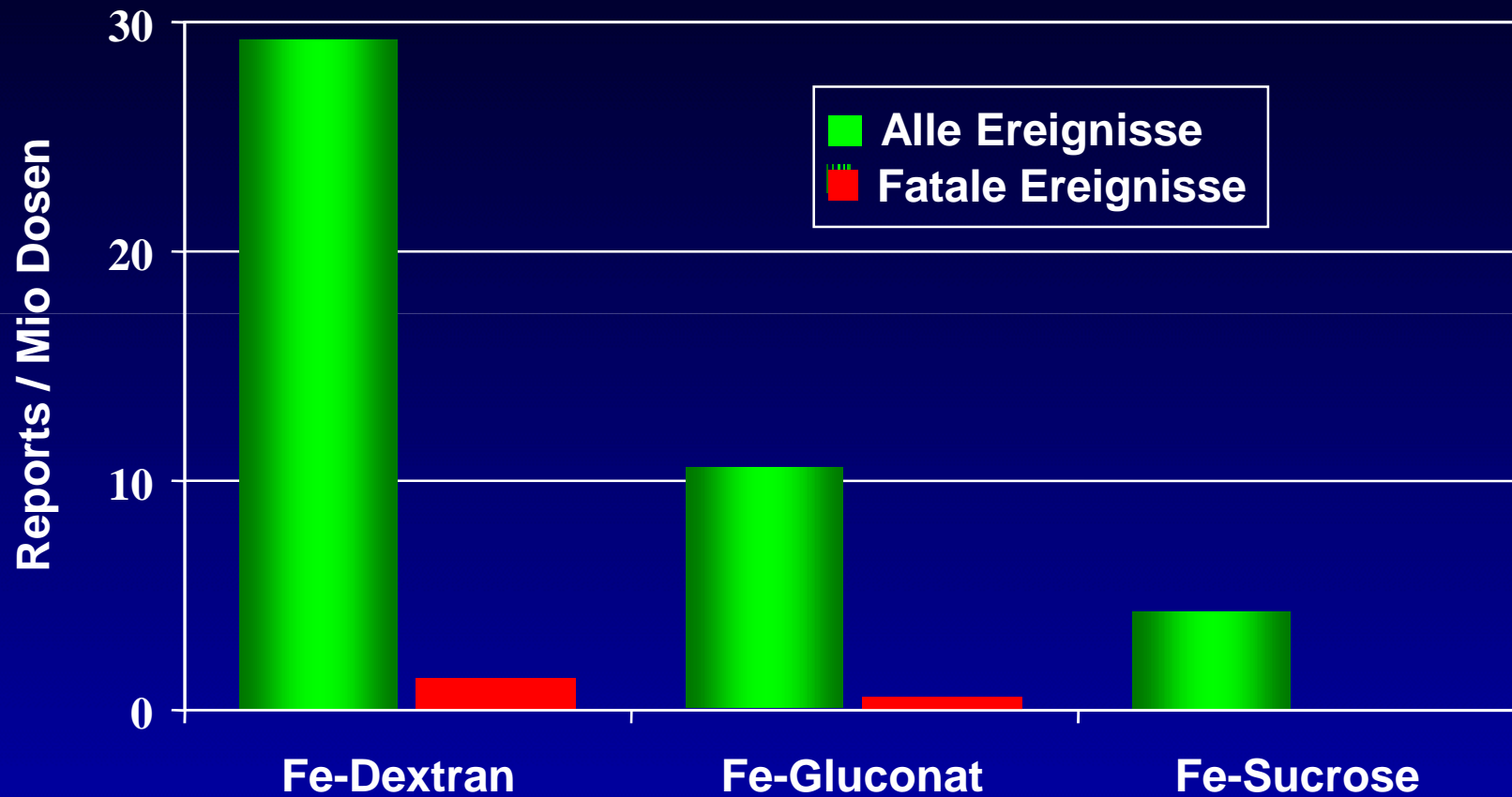


Sicherheit von iv Eisen-Präparaten - Lebensbedrohliche Reaktionen -



Fishbane S, Am J Kidney Dis 41:S18-S26, 2003

Zwischenfälle mit iv Eisenpräparaten



Lebensbedrohliche Ereignisse pro 10,000,000 iv Eisen-Applikationen (USA)

3 Jahre: 1998 – 2000

n = 21,060,000

INFeD: 39 / 10,000,000

Ferrlecit: 37 / 10,000,000

Chertow et al, Nephrol Dial
Transplant, 2004

3 years: 2001 – 2003

n = 30,063,000

INFeD: 33 / 10,000,000

Ferrlecit: 9 / 10,000,000

Venofer: 6 / 10,000,000

Chertow et al, Nephrol Dial
Transplant, 2006

Ferinject: 1000 mg in 15 min

Bolus Injektion

(bis 200 mg iv)



Infusion

(1000 mg in 15 min)

Ferinject: Sicherheit & Verträglichkeit

Meta-Analyse aller Phase III Studien

	Ferinject® (n = 2095)	Oral Iron (n = 834)
	% of Subjects	
One or more drug-related AEs	15.2	26.1
One or more drug-related serious AEs	0.0	0.0
Drug-related AEs at >2% Incidence		
Headache	2.3	2.2
Drug-related AEs at 1-2% Incidence		
Nausea	1.6	5.8
Rash	1.6	0.2
Decreased serum phosphorus (transient, asymptomatic)	1.6	0.0
Local injection site reactions	1.5	0.0
Constipation	1.0	11.3

Eisenmangel: Zusammenfassung

- **Eisenmangel:** Weltweit häufigster Nährstoffmangel
- **Prävalenz Fe-Mangel:** 3.5 Milliarden Betroffene
- **Prävalenz Fe-Mangelanämie:** 2 Milliarden Menschen
- **Schwangere in Entwickl.-Ländern:** 50% anämisch