

Diagnostic et traitement oral de l'anémie ferriprive

Question

Lors de la préparation des examens pour le FMH de pédiatrie et lors de discussion avec des pédiatres praticiens, j'ai constaté que le thème «diagnostic et traitement oral de l'anémie ferriprive» était actuellement sujet à controverse:

1. Dans le diagnostic d'une anémie ferriprive, l'anamnèse a naturellement un rôle essentiel. Quel est le meilleur marqueur des réserves de fer? Certains hématologues affirment que la ferritine est le meilleur, d'autres recommandent la détermination du fer et de la capacité de fixation (= transferrine).
2. Choix de la préparation: Fe^{++} ou Fe^{+++} ? Longtemps, nous avons traité les anémies ferriprives exclusivement par des préparations de fer ferreux (p.ex. Aktiferrin® ou Résoferon®), en affirmant que les préparations de Fe^{+++} n'étaient pas résorbées par l'intestin. Récemment, beaucoup de médecins recommandent un traitement avec des préparations de Fe^{+++} (p.ex. Maltofer®). La confusion est si grande que l'an dernier, j'ai dû éliminer quelques questions de l'examen écrit.

M. Bianchetti, Bern

Réponse

1. L'anémie ferriprive est une anémie microcytaire hypochrome secondaire à un déficit du fer de l'organisme,

témoignant d'une période prolongée de balance de fer négative. Le déficit en fer se développe en plusieurs étapes qui sont caractérisées par des marqueurs biologiques propres à chaque stade:

- a) d'abord par la diminution de la ferritine. La ferritine circulante étant en équilibre avec celle qui est présente dans les tissus, son taux reflète le niveau des réserves de fer dans l'organisme. Elle peut cependant, en tant que protéine de la phase aiguë, être élevée en cas d'inflammation, d'infection ou de néoplasie. A ce stade les autres marqueurs sont encore normaux,
 - b) puis par la diminution du fer sérique avec augmentation de la capacité totale de fixation du fer ou de la transferrine
 - c) enfin par l'apparition d'une anémie microcytaire puis hypochrome.
2. Dans l'alimentation, le fer se trouve sous forme de fer ferrique (Fe^{+++}) peu soluble, moins bien absorbé, de fer ferreux (Fe^{++}) plus soluble, mieux absorbé et de fer lié à l'hème, (hémoglobine, myoglobine) dont l'absorption est la plus efficace. Au niveau de la bordure en brosse du duodénum une ferriréductase réduit le fer ferrique en fer ferreux. La biodisponibilité du fer et son absorption sont augmentées par l'acidité du pH, la présence de vitamine C, qui réduit le Fe^{+++} en Fe^{++} , d'acides aminés et d'acides

organiques (lactate, pyruvate) qui chélatent le fer. Le pH alcalin, l'oxalate et les phytates diminuent la solubilité et l'absorption du fer.

A l'exception du Maltofer® qui contient du Fe^{+++} , les préparations médicinales orales disponibles en Suisse contiennent du Fe^{++} , habituellement sous forme de sels (sulfate, fumarate, gluconate, chlorure) seuls ou associés à d'autres substances favorisant l'absorption du fer, essentiellement de l'acide ascorbique.

Traditionnellement la préférence thérapeutique est donnée au sulfate ferreux mieux absorbé. Une seule préparation liquide de sulfate ferreux (Actiferrine® gouttes) est actuellement disponible pour les nourrissons ou petits enfants. Cependant la présentation de cette solution n'est guère pratique (nombre de gouttes à administrer) pour des enfants de plus d'un an, si bien que d'autres préparations sont fréquemment utilisées pour cet âge: Ferrascorbin® gouttes (chlorure de Fe^{++} , acide ascorbique) ou Maltofer® gouttes ou sirop (hydroxyde de Fe^{+++} , polymaltose). D'après certains auteurs le complexe Fe^{+++} -polymaltose est aussi bien absorbé et mieux toléré du point de vue digestif que les sels ferreux. La montée de l'hémoglobine étant cependant moins rapide, ils concluent que «le sulfate ferreux reste le traitement de choix malgré une incidence plus élevée d'effets secondaires gastro-intestinaux et que, pour des patients ne nécessitant pas une substitution rapide ou plus sujets à des effets secondaires gastro-intestinaux, le complexe Fe^{+++} -polymaltose peut être plus approprié en améliorant la com-

pliance au traitement». Le débat reste ouvert! Le recours au Loesfer® (gluconate ferreux, acide ascorbique) en comprimés effervescents peut être également envisagé chez le petit enfant. Il faut se souvenir que les préparations liquides peuvent colorer les dents; ceci peut être évité en plaçant la solution sur l'arrière de la langue. Pour les enfants plus grands de nombreuses préparations de sulfate ferreux, en comprimés ou dragées, sont à disposition: Ferro-Gradumet®, Ferro sanoi® duodénal, Kendural®, Resoferon®, Tardyferon®.

Aussi important que la forme galénique est le mode d'administration du médicament! Le fer est mieux absorbé mais moins bien toléré, en particulier les formes liquides, par un estomac et un intestin vides. Il faut donc essayer d'administrer le traitement avant un repas. Lors de mauvaise tolérance digestive, une fragmentation ou une diminution des doses, l'administration pendant un repas, en évitant la prise concomitante de lait, peuvent être recommandées. L'efficacité du traitement (3–5 mg de fer/kg/j) doit être contrôlée par la crise réticulocytaire survenant entre 7 et 10 jours ou, plus simplement, par l'augmentation de l'hémoglobine de plus de 10g/L après un mois. En cas de réponse le traitement doit être poursuivi pour une durée de 2–3 mois afin de reconstituer les réserves en fer. En cas de non réponse, il faut s'assurer de la bonne compliance, évoquer une malabsorption (anticorps anti-gliadine) envisager la possibilité de perte en cours dépassant l'apport, voire reconsidérer le diagnostic,. Enfin en cas d'échec d'un traitement oral

le recours à l'administration de fer i.v. peut être indiqué et préféré à la voie i.m. La préparation Venofer® (hydroxyde de Fe⁺⁺⁺ - saccharose sans dextran) est très bien tolérée.

Références

- N. C. Andrews. Disorders of Iron Metabolism. N Engl J Med 1999; 341: 1986–95.
- Disorders of Iron Metabolism in Nathan and Oski: Hematology of Infancy and Childhood 1998: 424–42.
- R.J. Langstaff et al. Treatment of iron-deficiency anaemia... Br J Clin Res 1993; 4: 191–98.

H. Kuchler, Sion

Diagnose und perorale Behandlung der Eisenmangelanämie

Frage

Anlässlich der Vorbereitung der schriftlichen Facharztprüfung Pädiatrie und auch anlässlich einiger Gespräche mit praktizierenden Kinderärzten habe ich festgestellt, dass das Thema Diagnose und perorale Behandlung der Eisenmangelanämie heutzutage kontrovers ist.

1. Die Anamnese spielt selbstverständlich in der Diagnose der Eisenmangelanämie eine wesentliche Rolle. Welches ist der beste biochemische Marker der Eisenreserven? Hämatologen behaupten, Ferritin sei das Beste. Andere empfehlen jedoch die Bestimmung von Eisen und Eisenbindungskapazität (= Transferrin).
2. Wahl der Präparate: Fe^{2+} oder Fe^{3+} ? Lange haben wir die Eisenmangelanämie ausschliesslich mit Fe^{2+} -Präparaten (Beispiel: Aktiferrin® oder Resoferon®) behandelt. Dies in der Annahme, dass Fe^{3+} -Präparate vom Darm nicht aufgenommen werden. Neuerdings empfehlen viele Ärzte die Behandlung mit Fe^{3+} -Präparaten (Beispiel: Maltofer®). Die Konfusion ist so gross, dass ich letztes Jahr gezwungen war, einige Fragen der schriftlichen Prüfung zu eliminieren.

M. Bianchetti, Bern

Antwort

1. Die Eisenmangelanämie ist eine hypochrome, mikrozytäre Anämie als Folge einer länger dauernden negati-

ven Eisenbilanz. Mit der Entwicklung des Eisenmangels treten in verschiedenen Phasen charakteristische Veränderungen von Laborparametern auf:

- a) Ferritin: Das zirkulierende (messbare) Ferritin steht im Gleichgewicht mit dem Ferritingehalt im Gewebe und spiegelt somit den Eisengehalt des Organismus wider. Als erstes messbares Zeichen eines Eisenmangels findet sich eine Verminderung des Ferritins; die anderen Marker sind zu diesem Zeitpunkt noch normal. Zu beachten ist jedoch, dass Ferritin als Akutphasenprotein im Rahmen von entzündlichen, infektiösen und neoplastischen Erkrankungen erhöht sein kann.
 - b) Eisen und Transferrin: Bei Fortbestehen einer negativen Eisenbilanz findet sich in der Folge ein erniedrigtes Serum-Eisen, einhergehend mit einer Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität (Transferrin).
 - c) Anämie: Letztlich tritt eine mikrozytäre Anämie auf im Verlauf mit Hypochromie.
2. In Nahrungsmitteln liegt Eisen in seiner 3-wertigen (Fe^{3+}) und 2-wertigen Form (Fe^{2+}) sowie gebunden (Hämoglobin, Myoglobin) vor. Die Löslichkeit und Resorption von Fe^{2+} ist besser im Vergleich zur 3-wertigen Form; am besten resorbiert wird jedoch das gebundene Eisen. Eine Reduktase im Bereich der Duodenalschleimhaut (Bürstensaum) reduziert Fe^{3+} zu Fe^{2+} .

Die Bioverfügbarkeit von Eisen ist bei saurem pH besser, ebenso führt das Vorhandensein von Vitamin C (Reduktion von Fe^{3+} zu Fe^{2+}) und von Aminosäuren sowie organischen Säuren wie Laktat und Pyruvat (Chelatbildung) zu einer gesteigerten Resorption. Die Löslichkeit und Resorption werden dagegen durch alkalische pH-Werte sowie Oxalat und Phytate vermindert.

Mit Ausnahme von Maltofer® (Fe^{3+}) enthalten die in der Schweiz verfügbaren oralen Eisenpräparate die 2-wertige Form. Dabei liegt das Eisen zumeist als Salz (Sulfat, Fumarat, Gluconat, Chlorid) vor; teilweise zusammen mit Substanzen zur Verbesserung der Resorption (vor allem Ascorbinsäure).

Klassischerweise werden die besser resorbierbaren Eisensulfate (Fe^{2+}) zur Therapie der Eisenmangelanämie bevorzugt. Für Säuglinge steht derzeit ein einziges derartiges Präparat in Tropfenform (Aktiferrin®) zur Verfügung. Aufgrund der Anzahl zu verabreichender Tropfen ist Aktiferrin® jedoch für grössere Kinder wenig geeignet, weshalb bei diesen oft anderweitige Produkte eingesetzt werden: Ferrascorbin®-Tropfen (Fe^{2+} -Chlorid, Ascorbinsäure) oder Maltofer®-Tropfen beziehungsweise -Sirup (Fe^{3+} -Hydroxid, Polymaltose). Im Vergleich zu Fe^{2+} -Salzen, wird der Komplex Fe^{3+} -Polymaltose gemäss einiger Autoren gleich gut resorbiert, dagegen im Gastrointestinaltrakt besser toleriert. Der Anstieg der Hämoglobin-Konzentration ist jedoch langsamer, so dass diese Autoren folgern: « Fe^{2+} -Salze bleiben die Therapie der Wahl, trotz häufigerem Auftreten gastrointestinaler Ne-

benwirkungen. Bei Patienten, die nicht einer raschen Substitution bedürfen oder die zum Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen neigen, kann die Verabreichung von Fe⁺⁺⁺-Polymaltose zur Verbesserung der Compliance angebracht sein. Die Diskussion bleibt jedoch offen!

Für kleine Kinder kann auch die Verabreichung von Loesfer®-Brausetabletten (Fe⁺⁺-Gluconat, Ascorbinsäure) in Betracht gezogen werden. Beim Verschreiben dieser Medikamente ist zu beachten, dass flüssige Eisenpräparate zu einer Verfärbung der Zähne führen können. Durch Verabreichung möglichst weit hinten im Mund kann dies vermieden werden. Für grosse Kinder stehen schliesslich eine Vielzahl von Präparaten mit Fe⁺⁺-Sulfat in Form von Tabletten oder Dragées zur Verfügung: Ferro-Gradumet®, Ferro sanol® duodenal, Kendural®, Resoferon®, Tardyferon®.

Nicht nur die galenische Form, sondern auch der Verabreichungsmodus ist für die Resorption von Eisen von Bedeutung! Im nüchternen Zustand ist die Resorption besser, die Toleranz (vor allem der flüssigen Präparate) ist dagegen eingeschränkt. Primär ist jedoch die Verabreichung vor den Mahlzeiten anzustreben. Bei Beschwerden soll versucht werden, die Dosen aufzuteilen; allenfalls muss sogar eine Reduktion erfolgen. In solchen Fällen ist auch die Einnahme zu den Mahlzeiten – jedoch unter Vermeidung der gleichzeitigen Einnahme von Milch – zu empfehlen. Die Wirkung der Therapie (3–5 mg Eisen/kg/Tag) soll anhand der «Retikulozytenkrise» (nach 7–10 Behandlungstagen) oder des Hb-Anstieges (>10 g/l nach einem Monat) überprüft

werden. Zur Wiederherstellung der Eisenreserven muss die Therapie während insgesamt 2–3 Monaten fortgesetzt werden.

Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie muss die regelmässige Einnahme (Compliance) überprüft, das Vorliegen einer Malabsorption oder andauernder Verluste in Betracht gezogen und allenfalls die Diagnose reevaluiert werden.

Beim Versagen der peroralen Therapie kann letztlich die parenterale (bevorzugt intravenöse) Verabreichung angezeigt sein. Venofer® (Fe⁺⁺⁺-Hydroxid-Saccharose ohne Dextran) zeigt dabei eine sehr gute Verträglichkeit.

H. Kuchler, Sion

Übersetzung: R. v. Vigier, Bern