



AWMF-Register Nr.	025/027	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Anämiediagnostik im Kindesalter

A.E. Kulozik, J. Kunz

Allgemeines (s. hierzu auch Leitlinie 025-021 Eisenmangelanämie, [1])

Für eine rationale und rationelle Diagnostik sind Häufigkeit der Erkrankungen, Bedeutung einer raschen Diagnosestellung und Vermeidung unnötiger Untersuchungen wesentliche Gesichtspunkte. Der abgebildete Algorithmus soll in der klinischen Situation "Kind mit Anämie" helfen, die zugrunde liegende Störung systematisch und schrittweise zu identifizieren und damit eine ungezielte und /oder teure Globaldiagnostik vermeiden. Es muss jedoch betont werden, dass diese Leitlinie ausführlichere Informationsquellen nicht ersetzen will oder kann.

Der Begriff Anämie bezeichnet eine Hämoglobinkonzentration unterhalb des altersentsprechenden Normalbereiches (Tabelle 1). Der Umfang und die Dringlichkeit der diagnostischen Maßnahmen sollten sich nach dem Ausmaß der Anämie, der Dynamik der Erkrankung und der klinischen Symptomatik entsprechend dem hier beschriebenen Algorithmus richten. Die hier dargestellten Algorithmen sind modifiziert nach S. Berman; Pediatric Decision Making; 2nd ed. B.C. Decker, 1991 und repräsentieren das gedankliche Konzept der Maßnahmen und nicht in jedem Fall den optimalen zeitlichen Ablauf.

Tab. 1 Altersentsprechende Normwerte.

Die Werte für die erste Lebenswoche gelten für reife Neugeborene und hängen stark vom Zeitpunkt der Blutentnahme ab: Während das Neugeborene in den ersten Lebenstagen an Gewicht abnimmt, tritt eine Hämokonzentration ein. Aus diesem Grund sind die Normwerte für Hb und Hämatokrit in nach der Geburt entnommenen Blutproben (wie hier angegeben) höher als im Nabelschnurblut.

Die Werte für Hb und MCV für das Alter 14 Tage bis 12 Monate wurden in einer Patientenkohorte erhoben, bei der durch regelmäßige Eisensupplementation und durch Bestimmung des Ferritins und der Transferrinsättigung ein Eisenmangel weitestgehend ausgeschlossen wurde.

Die geschlechtsspezifischen Normwerte unterscheiden sich erst ab der Pubertät und sind daher nur für die Altersgruppen ab 12 Jahre angegeben.

Zusammengestellt aus [2] (1. Lebenswoche, Retikulozyten im ersten Lebensjahr), [3] (Retikulozyten für Alter > 3 Jahre), [4] (Hb und MCV im Säuglingsalter), [5] (Hb und MCV für Alter >12 Monate).

Alter	Hämoglobin (g/dl)		MCV (fl)		Retikulozyten (10 ⁹ /l)
	Mittelwert/	Perzentile 2,5	Mittelwert/	95% RI	
1. Lebenswoche	19,3 / 15,4		109,6 / 101-119		212 / 97-316
14 Tage	16,6 / 13,4		105,3 / 88-122		
1 Monat	13,9 / 10,7		101,3 / 91-111		
2 Monate	11,2 / 9,4		94,8 / 84-105		
4 Monate	12,2 / 10,3		86,7 / 76-97		46 / 25-82
6 Monate	12,6/ 11,1		76,3 / 68-84		45 / 25-82
9 Monate	12,7 / 11,4		77,7 / 70-86		47 / 29-77
1-2 Jahre	12,0/10,2		80,5 / 72,6-88,9		
3-5 Jahre	12,5/10,8		80,8 / 74,2-88		49 / 26-89
6-8 Jahre	12,9/11,3		82,1 / 75,6-88,8		49 / 26-89
9-11 Jahre	13,4/11,6		83,5 / 76,9-90,4		49 / 26-89
	♀	♂	♀	♂	
12-14 Jahre	13,5/ 11,7	14,0 / 12,0	86,3 / 78,6-94	84,1 / 77,2-91,3	49 / 26-89
15-17 Jahre	13,5 / 11,4	15,0 / 12,4	88,1 / 79,5-96,9	86,5 / 78,8-94,7	49 / 26-89

Mikrozytäre Anämie (siehe Abbildung 1)

- A. Die mangelnde Eisenzufuhr ist eine häufige Ursache der mikrozytären Anämie bei Kindern zwischen 6 Monaten und 3 Jahren. Der dadurch verursachte Eisenmangel, definiert durch Ferritinwerte $< 10 \mu\text{g/l}$, kommt bei durchschnittlich 9 % der Kleinkinder zwischen 12 Monaten und 3 Jahren und bei weiblichen Teenagern vor, aber nur 30 % dieser Kinder haben eine Anämie. Umgekehrt ist die Ursache einer Anämie in diesem Alter nur zu 30 % der alimentäre Eisenmangel. Andere häufige Ursachen für Anämien im Kleinkindesalter sind akute, rezidivierende und chronische Infektionen (Infektanämien), die Thalassaemia minor und chronische Krankheiten [1,6,7]. Eine positive Familienanamnese für eine mikrozytäre Anämie ggf. mit Ikterus deutet, insbesondere bei Patienten afrikanischen, mediterranen oder asiatischen Ursprungs, auf eine Hämoglobinopathie hin (α -Thalassämie, β -Thalassämie, Sichelzell- β -Thalassämie, HbE-Thalassämie). Ein chronischer Blutverlust, z. B. gastrointestinal bedingt oder bei Hypermenorrhoe, oder eine Malabsorption (evtl. mit Gedeihstörung einhergehend) und ein erhöhter Bedarf beim Wachstumsschub in der Pubertät kommen als Ursache des Eisenmangels in Frage. Patienten mit einer Trisomie 21 haben ein höheres MCV als ihre Altersgenossen, wodurch ein Eisenmangel verschleiert werden kann [8].
- B. Eine Splenomegalie und auch ein Ikterus (s.o.) deuten auf eine Hämolyse oder eine Thalassaemia major, Kleinwuchs und Entwicklungsverzögerung auf eine chronische Erkrankung hin. In Extremfällen sind auch kardiale Dekompensationszeichen vorhanden.
- C. Beurteilung der Hämoglobinkonzentration und der Erythrozyten-Indices mit Hinblick auf altersentsprechende Normalwerte (siehe Tabelle 1). Das Ferritin sollte als Akut-Phase-Protein mit Abstand zu einem akuten Infekt bestimmt werden und in Kenntnis anderer laborchemischer Entzündungswerte wie CRP bewertet werden. Die Beurteilung der verschiedenen aus MCV, Erythrozytenzahl und RDW berechneten Indizes hat sich für die Unterscheidung zwischen Thalassaemia minor und Eisenmangel als nicht hilfreich erwiesen und ersetzt nicht die Bestimmung des Ferritins und die Hb-Analyse [9]. Erhöhte Retikulozyten weisen auf eine Hämolyse oder Regeneration nach Blutverlust hin.
- D. Bei einer Hb-Konzentration, die mehr als 1,5 g/dl unter dem altersentsprechenden Normalwert liegt, sollte die Verdachtsdiagnose eines Eisenmangels ohne gleichzeitige Untersuchung hinsichtlich anderer Ursachen ausschließlich bei einer entsprechenden Ernährungsanamnese bei einem Kind zwischen 6 Monaten und 3 Jahren, einem nachvollziehbaren chronischen Blutverlust bei älteren Kindern und einer darüber hinausgehenden Anamnese und klinischem Befund ohne Anhalt für andere Ursachen (z.

- B. Malabsorption bei Zöliakie, *Helicobacter pylori*-Gastritis, Lambliasis etc.) einer Mikrozytose oder Anämie gestellt werden. Bei einer ausgeprägten Anämie (Hb >3g/dl unterhalb des altersentsprechenden Normalwertes) ist die Vorstellung in einer pädiatrisch-hämatologischen Spezialambulanz oder bei einem pädiatrischen Hämatologen empfehlenswert. Eine stationäre Einweisung ist in diesen Fällen zu erwägen, bei kardialen Dekompensationszeichen immer indiziert.
- E. Ein Therapieansprechen auf eine orale Eisensubstitution (3-4 mg/kg/die in 1 Einzeldosis[10]) ist der beste funktionelle Beweis für einen alimentären Eisenmangel. Bei ausbleibender Normalisierung muss bei gesicherter Therapieadhärenz nach anderen Ursachen für den Eisenmangel gesucht werden. Beim alimentären Eisenmangel und deutlicher Anämie führt eine orale Substitution in der Regel innerhalb von 5 bis 7 Tagen zur Retikulozytose. Die Dokumentation dieses Retikulozytenzahlanstiegs repräsentiert eine kostengünstige Methode sowohl zur Bestätigung der Diagnose als auch der ausreichenden Therapie. Die Eisensubstitution sollte bis zur Auffüllung der Eisenspeicher, meist über mindestens 12 Wochen, fortgeführt werden. Bei Versagen der Eisensubstitution muss
- F. die Möglichkeit chronischen Blutverlustes oder von Eisenresorptionsstörungen (z. B. Zöliakie, *Helicobacter pylori*-Gastritis, Lambliasis, entzündliche Darmerkrankungen) erwogen werden. In den letzten Jahren wurden zunehmend genetisch bedingte Störungen des Eisenmetabolismus molekular charakterisiert, die zu einer mikrozytären Anämie führen [11]. Die wahrscheinlich häufigste unter diesen insgesamt sehr seltenen hereditären mikrozytären Anämien ist die „iron refractory iron deficiency anemia“, IRIDA. Hier wird durch eine genetisch bedingte supraphysiologische Wirkung des die Eisenhomöostase regulierenden Peptids Hepsidin die enterale Eisenaufnahme und das Recycling des Eisens aus den Makrophagen gestört. Betroffene Patienten präsentieren sich mit dem Bild einer Eisenmangelanämie, die auf enterale Eisengaben nicht anspricht. Die typische Laborkonstellation ist die ausgeprägt mikrozytäre Anämie bei niedrig normalem Ferritin und stark erniedrigter Transferrinsättigung. Parenterale Eisensubstitution führt zu einer Besserung, nicht jedoch Normalisierung des Hämoglobinwertes. Mutationen im TMPRSS6-Gen sind eine mittlerweile gut definierte Ursache für die IRIDA [12] und sollten bei entsprechendem Verdacht gesucht werden. Angeborene Veränderungen können auch das Gen SLC11A2 betreffen, das für den divalenten Metallionentransporter DMT1 kodiert.

G. Die Serumferritinkonzentration ist typischerweise bei der Anämie der chronischen Krankheit erhöht. Die Serumferritinkonzentration kann in der akuten Phase einer Infektion auch beim Eisenmangel normal oder erhöht sein. In diesen Fällen kann die Messung der Serumkonzentration des löslichen Transferrinrezeptors (erniedrigt bei chronischer Krankheit, erhöht bei Eisenmangel) zur Differentialdiagnose beitragen [13,14]. Bei mikrozytärer Anämie und normalem Ferritin können Targetzellen auf eine Thalassämie einschließlich Sichelzell- β -Thalassämie oder auf eine homozygote HbE- oder HbC-Krankheit hinweisen. Das erhöhte HbA₂ ist charakteristisch für die heterozygote β -Thalassämie. Eine Mikrozytose und ein erhöhtes HbA₂ finden sich dann auch bei einem oder beiden Eltern. Bei einer heterozygoten β -Thalassämie beider Eltern sind eine molekulargenetische Diagnostik und eine humangenetische Beratung empfehlenswert. Bei milden Formen der α -Thalassämie ist die Hb-Analyse bis auf ein gelegentlich erniedrigtes HbA₂ meist normal. In diesen Fällen kann die Diagnose nur durch den genetischen Nachweis von Deletionen oder Mutationen gestellt werden [15]. Bei Neugeborenen mit α -Thalassämie zeigt die Hb-Analyse eine Erhöhung des Hb-Bart's und ein vermindertes MCV unter 95 fl [16]. Auch die häufigsten Formen der sehr seltenen sideroblastischen Anämien sind mikrozytär. Sie gehen oft mit einer Eisenüberladung einher.

Normozytäre oder makrozytäre Anämie (siehe Abbildung 2)

- A. Ikterus bei Hämolyse oder Leberkrankheiten; persistierendes oder rezidivierendes Fieber bei chronischer Infektion, juveniler rheumatoider Arthritis, malignen Erkrankungen oder HIV-Infektion; Nasenbluten und Hämatomneigung bei Leukämie, aplastischer Anämie oder HUS; Gehstörungen oder Knochenschmerzen bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA), Leukämie, Neuroblastom oder Sichelzellkrankheit; chronische Diarrhoe bei Malabsorption oder akute Diarrhoe bei HUS; Medikamentenanamnese; Mangel-/Fehlernährung als Hinweis für seltenen Vitamin-B₁₂ oder Folatmangel. Familienanamnese für Anämie, Ikterus, Splenomegalie und Gallensteine als Hinweis für hereditäre hämolytische Erkrankungen oder für eine dyserythropoetische Anämie.
- B. Kleinwuchs bei schwerer chronischer Anämie, Nierenerkrankungen, Hypothyreose, Diamond-Blackfan-Anämie (DBA), Fanconi-Anämie; Mikrocephalie oder andere kongenitale Anomalien bei Fanconi-Anämie, DBA. Zeichen von Systemerkrankungen wie Petechien und Hämatome (Leukämie, aplastische Anämie, HUS), Ikterus bei Hämolyse oder Lebererkrankungen; generalisierte Lymphadenopathie bei JRA,

Leukämie, HIV; Splenomegalie bei Leukämie, hereditärer Sphärozytose, Leberkrankheiten und Sichelzellerkrankung (nur im Kleinkindesalter).

- C. Beurteilung der Hämoglobinkonzentration und der Erythrozyten-Indices entsprechend dem Alter des Patienten (siehe Tabelle 1). Häufige Ursache einer (scheinbaren) Makrozytose ist eine Retikulozytose, beispielsweise bei Regeneration nach Blutverlust oder bei Hämolyse. Eine nicht durch erhöhte Retikulozyten erklärte Makrozytose kann gewertet werden als Hinweis für: megaloblastäre Anämie, aplastische Anämie, Fanconi-Anämie, DBA, myelodysplastisches Syndrom, Leberkrankheiten, Hypothyreose. Die Retikulozytenzahl hilft bei der Differenzierung von Anämien mit erhöhtem peripheren Erythrozytenabbau (Hämolyse) von denen, die durch eine Bildungsstörung verursacht sind. Eine niedrige oder "normale" Retikulozytenzahl bei signifikanter Anämie zeigt eine Bildungsstörung an. Dagegen schließt eine niedrige Retikulozytenzahl die Möglichkeit einer hämolytischen Anämie nicht aus, da hämolytische Anämien in der aplastischen Krise auffallen können. Erhöhte, für das Ausmaß der Anämie jedoch inadäquate Retikulozytenzahlen kommen außerdem bei ineffektiver Erythropoese vor (Thalassaemia maior, kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA I-IV), Vitamin-B₁₂-Mangel, Folsäuremangel, angeborene Vitamin-B₁₂- und Folsäure-Stoffwechselstörungen). Der Blutausschlag sollte auf das Vorliegen von Sichelzellen, Fragmentozyten (u.a. bei HUS, B₁₂-Mangel) und Sphärozyten (hereditäre Sphärozytose, Autoimmunhämolyse) beurteilt werden. Neben den erhöhten Retikulozyten sind erhöhte Konzentrationen von LDH und Bilirubin und eine erniedrigte Haptoglobinkonzentration die wichtigsten Zeichen für das Vorliegen einer hämolytischen Anämie.
- D. Leukopenie und/oder Thrombozytopenie weisen auf eine maligne Infiltration des Knochenmarks, eine aplastische Anämie, einen Vitamin-B₁₂- u./o. Folsäure-Mangel oder eine Vitamin B₁₂- oder Folsäure-Stoffwechselstörung hin. Selten kann ein ausgeprägter Hypersplenismus die Ursache sein.
- E. Vor der Durchführung von Spezialuntersuchungen (Knochenmarkzytologie, Knochenmarkhistologie, Zytogenetik) wird die Vorstellung in einer pädiatrisch-hämatologischen Spezialambulanz oder bei einem pädiatrischen Hämatologen empfohlen.
- F. Die transitorische Erythroblastopenie ist eine recht häufige Erkrankung des Kleinkindalters mit der typischen Befundkonstellation: Kleinkindalter, wenig beeinträchtigter Allgemeinzustand bei stark erniedrigter Hb-Konzentration, vorausgegangener Infekt, keine Hepatosplenomegalie, keine Lymphknotenschwellung, normale Leukozyten- und Thrombozytenzahlen [17].

- G. Die kongenitale Diamond-Blackfan-Anämie ist sehr selten, wird meist im Säuglingsalter als hyporegeneratorische Anämie diagnostiziert und kann mit Skelettanomalien einhergehen [18]. Auch die Thiaminresponsive megaloblastäre Anämie (typischerweise in Kombination mit Innenohrschwerhörigkeit und Diabetes mellitus) und syndromale sideroblastische Anämien (beispielsweise mit Laktatazidose und Myopathie) sind extrem selten.

Hämolytische Anämie (siehe Abbildung 3)

- A. Es ist wichtig, früh die Dynamik der hämolytischen Anämie festzustellen, da eine akute Hämolyse eine dringende Einweisungsdiagnose darstellt. Hinweise schwerer Hämolyse sind Kopfschmerzen, Schwindel, Synkope, Fieber, Bauchschmerzen oder Rückenschmerzen; prolongierter Neugeborenenikterus oder rezidivierender Ikterus weisen auf eine hereditäre Sphärozytose hin. Viruserkrankungen oder Medikamente können als auslösende Faktoren einer hämolytischen Krise wirken. Rezidivierende Infektionen, Arthritis, Hautausschläge oder Schilddrüsenerkrankungen können auf eine Autoimmunhämolyse im Rahmen einer komplexen Autoimmunerkrankung hinweisen. Bei Patienten mit afrikanischen, mediterranen oder asiatischen Vorfahren ist an die Möglichkeit einer Thalassämie, Sichelzellerkrankung oder eines G6PD-Mangels (vor allem bei Knaben, [19]) zu denken. Eine Familienanamnese mit Anämien, Ikterus, Splenektomien oder unerklärten Gallensteinen deutet auf eine hereditäre Sphärozytose.
- B. Dokumentation des kardiopulmonalen Status. Eine Tachypnoe und/oder Tachykardie weisen auf eine rasche Anämisierung mit Schock hin (Autoimmunhämolyse, Sepsis, DIC, Milzsequestration bei Sichelzellerkrankung). Fieber kann ein Hinweis für intravaskuläre Hämolyse, akute Infektion oder Bindegewebskrankheiten sein. Kleinwuchs kommt bei ausgeprägter chronischer Anämie bzw. im Kontext mit anämieassoziierten genetischen Syndromen oder mit einer Autoimmunhämolyse-assoziierten Erkrankung vor. Eine Splenomegalie findet sich häufig bei der Autoimmunhämolyse, bei Thalassämien, bei der hereditären Sphärozytose und bei der Sichelzellkrankheit im Kleinkindesalter (später involutiert die Milz durch multiple Infarkte). Eine rasch zunehmende Splenomegalie bei Sichelzellkrankheit muss als dringender Hinweis für eine Milzsequestration gewertet werden. Petechien und Hämatome kommen bei hämolytischen Mikroangiopathien vor.

- Arthritis oder Hautausschläge können Symptome komplexer Autoimmunerkrankungen sein.
- C. Eine im Teststreifen nachgewiesene Hämoglobinurie deutet auf eine rasche und lebensbedrohliche akute Hämolyse hin und stellt daher eine Einweisungsindikation dar. Eine normale Hämoglobinkonzentration schließt die Möglichkeit einer Hämolyse nicht aus, da eine verstärkte Produktion zur vollständigen Kompensation führen kann. Hämolytische Anämien mit einer Mikrozytose (siehe dort) weisen auf eine Thalassämie oder auf einen koexistierenden Eisenmangel hin. Eine normale oder niedrige Retikulozytenzahl muss bei einer hämolytischen Anämie als Zeichen einer hypoplastischen oder aplastischen Krise gedeutet werden.
- D. Da Coombs-Test negative autoimmunhämolytische Anämien bei Kindern selten sind, schließt ein negativer Coombs-Test mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Autoimmunhämolyse aus.
- E. Differenzierung von Wärme- oder Kälte-Antikörpern und Bestimmung der Antigenspezifität sowie Bestimmung der IgG-, IgM- und / oder C3-Beladung der Erythrozyten. Suche nach kompatiblen Erythrozytenkonzentraten und Vermeidung von Transfusionen, wenn klinisch vertretbar. Meist sind autoimmunhämolytische Anämien bei Kindern infektassoziiert und transitorisch. Eine Neutropenie, Thrombozytopenie, oder positive ANA weisen auf eine systemische Autoimmunerkrankung hin [20].
- F. Sphärozyten und Elliptozyten sind unspezifisch. Entsprechende Befunde bei Verwandten weisen auf eine dominant vererbte hereditäre Sphärozytose oder Elliptozytose hin. Durch die Kombination aus „Acidified-glycerol-lysis-Test“ und EMA-Test kann eine hereditäre Sphärozytose mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden [21]. Alle diese Testverfahren sind bei positivem Coombs-Test nicht aussagekräftig.
- G. Bei Ausschluß eines Eisenmangels und von Leberkrankheiten sind Targetzellen Zeichen einer Hämoglobinopathie [16], Sichelzellen Zeichen einer Sichelzellerkrankung [22]. Die Anämie bei homozygoter Sichelzellerkrankung ist normozytär, bei Sichelzell- β -Thalassämie oder bei gleichzeitigem Vorliegen einer α -Thalassämie liegt eine Mikrozytose vor. Eine quantitative Hämoglobinanalyse und ggf. eine DNA-Analyse sind erforderlich.
- H. Fragmentozyten und/oder erhöhte Nierenretentionswerte, oft vergesellschaftet mit einer Thrombozytopenie, deuten auf einen mikroangiopathischen hämolytischen Prozess hin (HUS, TTP) [23].

- I. Häufigste Differentialdiagnosen in der insgesamt seltenen Gruppe der Coombs-negativen, nicht-spärozytotischen, chronischen hämolytischen Anämien sind Erythrozytenenzymdefekte (am häufigsten Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Pyruvatkinasemangel) und Erythrozytenmembrandefekte (hereditäre Stomatozytose, Xerozytose). Die Diagnosestellung der seltenen Enzym- und Membrandefekte mittels konventioneller Methoden (Erythrozytenenzymmessung, Ektazytometrie) ist wenigen Speziallabors vorbehalten, sie kann im Forschungskontext ggf. durch die für die klinische Routine bislang nicht zugelassenen Methoden der Next-Generation-Sequenzierung abgekürzt werden [24,25].

Bildunterschrift zu Abbildung 3 (Abkürzungserklärungen)

DIC = Disseminierte Intravasale Gerinnung

HUS = Hämolytisch-urämisches Syndrom

PH-A = Pädiatrisch-hämatologische Spezialambulanz/Einrichtung

TTP = Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Literatur

1. Behnisch W, Muckenthaler, M., Kulozik, A. Eisenmangelanämie. GPOH; 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-021.html>
2. Takala TI, Makela E, Suominen P, et al. Blood cell and iron status analytes of preterm and full-term infants from 20 weeks onwards during the first year of life. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2010;48(9):1295-1301.
3. Tarallo P, Humbert JC, Mahassen P, et al. Reticulocytes: biological variations and reference limits. *European journal of haematology* 1994;53(1):11-15.
4. Saarinen UM, Siimes MA. Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation. *The Journal of pediatrics* 1978;92(3):412-416.
5. Zierk J, Arzideh F, Rechenauer T, et al. Age- and sex-specific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence. *Clinical chemistry* 2015;61(7):964-973.
6. Centers for Disease C, Prevention. Iron deficiency--United States, 1999-2000. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2002;51(40):897-899.
7. White KC. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls. *Pediatrics* 2005;115(2):315-320.
8. Dixon NE, Crissman BG, Smith PB, et al. Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics* 2010;157(6):967-971 e961.
9. Nalbantoglu B, Guzel S, Buyukyalcin V, et al. Indices used in differentiation of thalassemia trait from iron deficiency anemia in pediatric population: are they reliable? *Pediatric hematology and oncology* 2012;29(5):472-478.

10. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *The Lancet Haematology* 2017;4(11):e524-e533.
11. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood* 2014;123(25):3873-3886; quiz 4005.
12. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nature genetics* 2008;40(5):569-571.
13. Jain S, Narayan S, Chandra J, et al. Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease. *Indian journal of pediatrics* 2010;77(2):179-183.
14. Turgeon O'Brien H, Blanchet R, Gagne D, et al. Using Soluble Transferrin Receptor and Taking Inflammation into Account When Defining Serum Ferritin Cutoffs Improved the Diagnosis of Iron Deficiency in a Group of Canadian Preschool Inuit Children from Nunavik. *Anemia* 2016;2016:6430214.
15. Cario HuK, E. Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie. 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-017.html>
16. Kulozik A. Thalassämien. In: Gadner G, Niemeyer, Ritter, editor. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Heidelberg Springer Medizin Verlag; 2006.
17. Skeppner G, Wranne L. Transient erythroblastopenia of childhood in Sweden: incidence and findings at the time of diagnosis. *Acta paediatrica* 1993;82(6-7):574-578.
18. Ball SE, McGuckin CP, Jenkins G, et al. Diamond-Blackfan anaemia in the U.K.: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *British journal of haematology* 1996;94(4):645-653.
19. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371(9606):64-74.
20. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011;96(5):655-663.
21. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica* 2012;97(4):516-523.
22. Cario H GR, Jarisch A, Kulozik AE, Kunz JB, Lobitz S. AWMF-Leitlinie 025/016 Sichelzellerkrankheit. 2014. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html>
23. Coppo P, Veyradier A. Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets* 2009;9(1):36-50.
24. Roy NB, Wilson EA, Henderson S, et al. A novel 33-Gene targeted resequencing panel provides accurate, clinical-grade diagnosis and improves patient management for rare inherited anaemias. *British journal of haematology* 2016;175(2):318-330.
25. Del Orbe Barreto R, Arrizabalaga B, De la Hoz AB, et al. Detection of new pathogenic mutations in patients with congenital haemolytic anaemia using next-generation sequencing. *International journal of laboratory hematology* 2016;38(6):629-638.

Verfahren zur Konsensbildung

Erstellung im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Eine Mandatierung der Experten durch die Fachgesellschaften liegt vor.

Autoren:

Andreas E. Kulozik und Joachim Kunz, Heidelberg

Mitglieder der Expertengruppe:

A. Pekrun, Bremen (GPOH); *G. Janka*, Hamburg (ehemals GPOH); *A. E. Kulozik*, Heidelberg (GPOH, DGKJ); *J. Kunz*, Heidelberg (GPOH, DGKJ); *S. Lobitz*, Köln (GPOH, DGKJ); *S. Eber*, München (GPOH); *H. Cario*, Ulm (GPOH, DGKJ)

Aktualisierung 2018

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren eingearbeitet.

Erklärung über Interessenkonflikte

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Bei dieser Leitlinie hat keiner der beteiligten Experten oder Autoren einen Interessenkonflikt hinsichtlich des Gesamtinhaltes oder einzelner Kapitel. Daher gab es auch keine Enthaltungen o.ä. bei der Bewertung der Leitlinieninhalte. Die Angaben zu den Interessenkonflikten wurden von J. Kunz bewertet. Die Bewertung von J. Kunz ist eine Selbstbewertung.

Redaktion

A.E. Kulozik, J. Kunz, G. Janka, S. Lobitz, S. Eber, A. Pekrun, H. Cario

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Leitlinienkoordination

Ursula Creutzig (Hannover) und Thomas Lehrnbecher (Frankfurt)

Vierte Fassung: Mai 2018

Nächste Aktualisierung geplant: Mai 2023

Erstveröffentlichung:	04/2002
Überarbeitung von:	05/2018
Nächste Überprüfung geplant:	05/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online