Labordiagnose von Eisenstoffwechselstörungen

Roberto Herklotz, Andreas Huber

Quintessenz

- Ein Ferritin <30 µg/l beweist sowohl bei Frauen als auch bei Männern einen ungenügenden Eisenspeicher und somit einen Speichereisenmangel. Werte zwischen 30 und 50 µg/l entsprechen einer Grauzone. Ein tiefes Ferritin ermöglicht jedoch keinen Rückschluss, ob die Erythropoese durch den Eisenmangel beeinträchtigt ist oder nicht.
- Ein funktioneller Eisenmangel (Synonym: Mangel an Funktionseisen) tritt auf, sobald die Eisenversorgung der Organe und Gewebe ungenügend ist. Er lässt sich am besten durch Zeichen einer eisendefizienten Erythropoese erkennen. Ein funktioneller Eisenmangel muss nicht unbedingt auf dem Boden eines Speichereisenmangels, sondern kann auch bei aufgefülltem Eisenspeicher wie im Rahmen einer Eisenverteilungsstörung oder eines stark erhöhten Eisenumsatzes entstehen.
- Bei entleertem Eisenspeicher gibt die Erhöhung des Zink-Protoporphyrins (ZnPP) und des löslichen Transferrin-Rezeptors (sTfR) sehr verlässlich einen funktionellen Eisenmangel und somit das Ausmass einer eisendefizienten Erythropoese wieder. ZnPP und sTfR erlauben Frühstadien eines Eisenmangels zu erkennen, bevor eine Anämie eintritt (Eisenmangel ohne Anämie).
- Unspezifische, nicht Reserveeisen-bezogene Erhöhungen des Ferritins sind häufig und können einen Eisenmangel maskieren. Dies trifft bei akuten und chronisch-entzündlichen Zuständen, aber auch bei Hepatopathien zu. Der Eisenstatus kann in solchen Situationen nur mit der Bestimmung von ZnPP bzw. sTfR weiter abgeklärt werden. Ein Speichereisenmangel kann jedoch bei entzündlichen Zuständen ab Ferritinwerten >100 µg/l in der Regel ausgeschlossen werden.
- Das unterschiedliche Verhalten von ZnPP und sTfR bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen ermöglicht es, unabhängig vom Ferritinwert zwischen Eisenmangel oder Eisenverteilungsstörung oder einer Kombination aus diesen zu unterscheiden. Die Pathogenese einer Eisenstoffwechselstörung bzw. einer Anämie kann dadurch aufgeklärt werden, dass ein erhöhtes ZnPP mit einem normalen sTfR bei einer Anämie bei chronischer Erkrankung anzutreffen ist, eine Erhöhung von beiden dagegen bei einem Eisenmangel vorkommt.
- Für die Abklärung von Eisenstoffwechselstörungen bzw. für den Nachweis eines Eisenmangels existiert nicht «der Marker». Jede Labormessgrösse besitzt andere Eigenschaften, da jede von ihnen unterschiedliche biochemische Abläufe beschreibt. Häufig ist der kombinierte Einsatz mehrerer Messgrössen nötig, um eine richtige Einschätzung der Eisenstoffwechsellage vorzunehmen.

Einleitung

Der Eisenmangel ist im medizinischen Praxisalltag die am häufigsten angetroffene Ursache einer Anämie. Laboruntersuchungen nehmen in der Abklärung von Eisenstoffwechselstörungen und somit des Eisenmangels eine zentrale Bedeutung ein. Obschon sich der Eisengehalt im Körper in den meisten Fällen durch die Bestimmung des Ferritins abschätzen lässt, gibt auch ein tiefes Ferritin keinen sicheren Aufschluss über die Ursache einer Anämie. Diese stellt lediglich ein Symptom dar und kann auf komplexeren Eisenstoffwechselstörungen als dem «blossen» Eisenmangel beruhen. Dies ist insbesondere der Fall beim Vorliegen einer Entzündung oder einer Infektion und beim gleichzeitigen Auftreten einer weiteren hämatologischen Erkrankung.

Als eigentliche Eisenstoffwechselstörungen werden der Eisenmangel, die Eisenverteilungs- und die Eisenverwertungsstörungen erkannt. Da das Hämoglobin ~$^2/_3$ des Körpereisens enthält, sind Störungen im Eisenstoffwechsel häufig mit einer beeinträchtigten Erythropoese verknüpft. Nichteisenbedingte Krankheiten der Erythrozyten haben ihrerseits auch einen Einfluss auf den Eisenstoffwechsel.

Der vorliegende Artikel beschreibt Vor- und Nachteile der herkömmlichen Messgrössen für die Abklärung von Eisenstoffwechselstörungen und stellt ihnen die diagnostische Aussagekraft neuerer gegenüber. Es wird aufgezeigt, wie der gezielte Einsatz von Laborbestimmungen die pathogenetische Einteilung von Eisenstoffwechselstörungen und die sensitive Erfassung ihrer Frühstadien ermöglicht. Die daraus gewonnenen Er-

Roberto Herklotz

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Abkürzungen

ACD	Anämie bei chronischer Erkrankung
MCH	Mittleres zelluläres Hämoglobin
MCV	Mittleres Zellvolumen
RDW	Erythrozytenverteilungsbreite
r-HuEPO	Humanes rekombinantes Erythropoietin
RPI	Reticulocytes Production Index
sTfR	Löslicher Transferrin-Rezeptor
TfS	Transferrinsättigung
ZnPP	Zink-Protoporphyrin

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 498 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

kenntnisse können zur Abklärung der Ursachen einer hämatologischen Erkrankung beitragen.

Eisenmangel, Eisenverteilungs- und Eisenverwertungsstörungen

Ein *Eisenmangel* liegt vor, wenn die totale Eisenmenge im Körper erniedrigt ist. Die Entwicklung eines Eisenmangels durchläuft drei Stadien zunehmenden Schweregrades. Zuerst führt eine verminderte Eisenaufnahme bzw. ein erhöhter Eisenverlust zur Erschöpfung der Körpereisenreserven. Die Erythropoese ist dabei noch nicht beeinflusst, es wird von einem *Speichereisenmangel* (Stadium I) gesprochen. Mit zunehmender Eisenverarmung tritt zusätzlich ein *funktioneller Eisenmangel* (Synonym: Mangel an Funktionseisen) auf, welcher aufgrund der ungenügenden Versorgung der erythrozytären Vorläuferzellen mit Eisen durch eine eisendefiziente Erythropoese gekennzeichnet ist (Stadium II). Nur durch Regulationsmechanismen des Körpers kann eine normale Hämoglobinmenge aufrechterhalten werden. Als Folge der Eisenverarmung verschiedener Gewebe können schon klinisch spezifische Allgemeinsymptome des Mangels an Funktionseisen wie verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, kognitive Störungen, gestörte Thermoregulation und Ermüdung auftreten. Schliesslich ist keine normale Hämoglobinsynthese mehr gewährleistet. Es tritt die *Eisenmangelanämie* auf, die zuerst normochrom, normozytär ist (Stadium IIIa) und erst bei weit fortgeschrittenem Eisenmangel hypochrom, mikrozytär wird (Stadium IIIb).
Bei chronischen oder akuten entzündlichen Erkrankungen (Autoimmunerkrankungen, Infektionen und Neoplasien) kommt es durch Zytokine vermittelt zu einer gestörten Proliferation von erythrozytären Vorläuferzellen, zu einer inadäquat niedrigen Produktion von Erythropoietin, zu einer verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten und zu einer gestörten Eisenmobilisation für die Erythropoese. Die beeinträchtigte Mobilisation beruht auf einer herabgesetzten duodenalen Eisenresorption und auf der vermehrten Aufnahme mit Zurückhalten des Eisens im retikuloendothelialen System (RES-Block). Der im Rahmen dieser *Eisenverteilungsstörung* entstehende *funktionelle Eisenmangel* – trotz gefüllter Eisenspeicher – ist in der Pathogenese der Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD) massgeblich beteiligt. Die ACD ist in der Regel normochrom, normozytär. Mit zunehmendem funktionellem Eisenmangel wandelt sie sich jedoch in eine hypochrome, mikrozytäre Anämie um.
Obschon die verminderte Produktion des Erythropoietins und die Hemmung der Erythropoese durch urämische Stoffe massgeblich zur Entstehung einer renalen Anämie beitragen, teilt diese auch einige Eigenschaften der ACD. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann sich eine chronische Aktivierung des Immunsystems aus dem Kontakt von dessen Zellen mit den Dialysemembranen oder aus häufigen Episoden von Infektionen oder aus beidem ergeben, was die Bildung einer Eisenverteilungsstörung auslösen kann. Bedingt durch die auf die Dialysebehandlung bezogenen Blutverluste und durch die beeinträchtigte intestinale Eisenresorption bei Urämie entwickeln Hämodialysepatienten zusätzlich zu einem funktionellen Eisenmangel nicht selten auch einen absoluten Eisenmangel.
In den letzten Jahren hat der Einsatz von r-HuEPO nicht nur in der Therapie der renalen Anämie, sondern auch für die symptomatische Behandlung der ACD stark zugenommen. Die häufigste Ursache einer suboptimalen Antwort einer Therapie mit r-HuEPO ist die Entstehung eines funktionellen Eisenmangels. Die eisendefiziente Erythropoese kann aus einem absoluten Eisenmangel resultieren, aber häufiger ist es die Unfähigkeit des Körpers, dem Knochenmark trotz genügenden Eisenspeichers adäquate Eisenmengen für die Erythropoese sicherzustellen. Die Entwicklung einer sogenannten «iron restricted erythropoiesis» unter r-HuEPO ist nicht nur Patienten mit renaler Anämie oder ACD vorbehalten. Auch bei gesunden Personen mit gefülltem Eisenspeicher wurde gezeigt, dass bei einer mehr als dreifachen Stimulation der Erythropoese die limitierte Kapazität des Eisenumsatzes den gesteigerten Eisenbedarf für die Blutbildung nicht mehr unterstützen kann.

Messgrössen in der Abklärung von Eisenstoffwechselstörungen

Als biochemische Messgrössen des Eisenstoffwechsels werden Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, löslicher Transferrinrezeptor und Zink-Protoporphyrin (Tab. 1) verwendet. Zusätzlich zu den Erythrozytenindizes bieten moderne Hämatologiegeräte ebenfalls neue Möglichkeiten in der Diagnostik von Eisenstoffwechselstörungen an. Viele Studien versuchten, den besten Marker für den Nachweis eines Eisenmangels bzw. für die Beurteilung der Eisenstoffwechsellage zu identifizieren. Diesen «besten» Marker gibt es nicht. Unterschiede in der diagnostischen Wertigkeit zwischen den verschiedenen Messgrössen des Eisenstoffwechsels kommen dadurch zustande, dass jeder von ihnen einen unterschiedlichen biochemischen Ablauf beschreibt. Bevor die labordiagnostische Abklärung der Eisenstoffwechselstörungen abgehandelt wird, sollen zuerst die obgenannten Messgrössen kurz beschrieben werden.

Eisen, Transferrin und Transferrinsättigung

Die Eisenkonzentration im Serum unterliegt einer grossen Schwankungsbreite (Variationskoeffizient innerhalb des Tages 10–20%, von Tag zu Tag 20–30%). Sie ist stark von der Nahrungsaufnahme abhängig und kann sich innerhalb von zehn Minuten verändern. Unabhängig vom Körpereisenstatus ist das Eisen bei akuten Entzündungen oder chronischen Erkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis, maligne Tumoren) erniedrigt und bei Hämolysen (*in vivo* und *in vitro*) erhöht. Aus diesen Gründen wird die Eisenkonzentration im Serum zur Abschätzung des Körpereisenstatus als obsolet angesehen. Im klinischen Alltag ist die Eisenbestimmung nur noch im Rahmen der Berechnung der Transferrinsättigung und zum Nachweis einer Eisenresorptionsstörung mittels des Eisenresorptionstests berechtigt.

Tabelle 1. Übersicht über gängige Labormessgrössen bei verschiedenen Störungen des Eisenstoffwechsels.

	Eisenmangel			Anämie bei chronischer Erkrankung	Thalassaemia minor
	Stadium I	Stadium II	Stadium III		
KM-Hämosiderin	0	0	0	↑–n	↑–n
KM-Sideroblasten	n	↓	↓	↓	n
Ferritin	↓	↓	↓	n–↑	n–↑
Eisen	n	n–↓	↓	↓	n
Transferrin	n	n–↑	↑	n–↓	n
TfS	n	↓	↓	n–↓	n
ZnPP	n	↑	↑↑	↑	n(–↑)
sTfR	n	↑	↑↑	↓	n(–↑)
Hämoglobin	n	n	↓	↓	↓–n
MCV	n	n	↓–n	n–↓	↓
MCH	n	n	↓–n	n–↓	↓
RDW	n	n	↑	n	n(–↑)
Hypo%	n	↓	↓	↓–n	↓↓

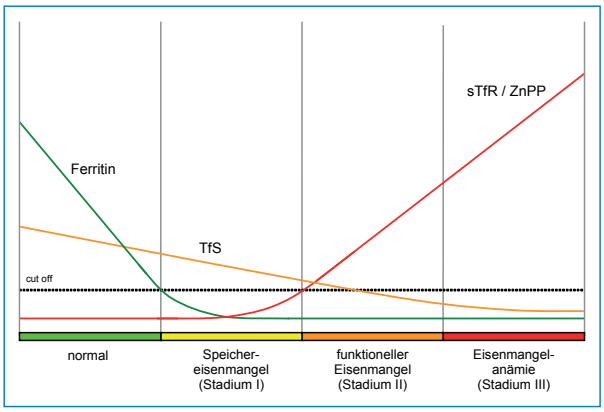


Abbildung 1
Schematische Darstellung des Verlaufs der verschiedenen Labormessgrössen bei progressivem Eisenmangel.

Eisen wird im Plasma nicht frei, sondern gebunden an Transferrin transportiert. Jedes Transferrinmolekül kann maximal zwei Fe^{3+}-Ionen binden, entsprechend 1,25 mg Eisen pro Gramm Transferrin. Die Transferrinsättigung (TfS) ist der Quotient aus Eisen- und Transferrinkonzentration und wird in % angegeben. Die Transferrinkonzentration im Plasma wird vom Eisengehalt der Gewebe, insbesondere der Hepatozyten, kontrolliert. Ist deren Eisengehalt niedrig, wird die Transferrinsynthese gesteigert, ist er hoch, erfolgt eine verminderte Bildung. Steht kein Speichereisen mehr zur Verfügung, so dass es zu einer beeinträchtigten Erythropoese kommt, wird durch den kompensatorischen Versuch, den Gesamteisengehalt im Plasma solange wie möglich konstant zu halten, vermehrt Transferrin gebildet. Die TfS nimmt folglich ab. Eine erniedrigte TfS ist somit als Messgrösse eines verminderten Eisentransportes indirekt auch ein Indikator für einen funktionellen Eisenmangel. Bei Gesunden beträgt die TfS 20–45%. Eine TfS unter 15% gilt als nahezu beweisend für einen Mangel an funktionellem Eisen.
Es muss jedoch festgehalten werden, dass die TfS kein sensitiver Parameter für die Diagnose eines funktionellen Eisenmangels ist. Sie fällt erst unter 15%, wenn bei entleerter Speichereisenreserve das Hämoglobin gegenüber dem Ausgangswert um 20 g/l abgefallen ist. Darüber hinaus kann die TfS mit zunehmender Schwere des Eisenmangels nur unerheblich absinken, deswegen kann sie nicht für die Schätzung des Ausmasses eines funktionellen Eisenmangels herangezogen werden (Abb. 1 📷). Die Sensitivität der TfS für einen funktionellen Eisenmangel bei einer ACD wird dadurch herabgesetzt, dass Transferrin – als negativer Reaktant der akuten Phasereaktion – bei akuten und chronischen Entzündungen mässige Konzentrationserniedrigungen aufweist. Ausserdem unterliegt die TfS wie das Serumeisen zirkadianen Schwankungen. Die TfS wird trotzdem in der Klinik als derjenige Marker betrachtet, der die Eisenversorgung für die Erythropoese aufzeigt, und wird somit fast als ausschliessliche Grösse für den Nachweis des funktionellen Eisenmangels verwendet. Neuere Parameter (s. unten) helfen jedoch, die Verlässlichkeit der Erkennung eines funktionellen Eisenmangels zu erhöhen.

Ferritin

Die Funktion von Ferritin besteht in der Speicherung von Eisen bei gleichzeitigem Schutz der Zelle vor toxischen Effekten durch ionisiertes Eisen. Die gute Korrelation des Ferritins mit der Menge an Speichereisen – 1 µg/l Ferritin im Plasma entspricht 8–10 mg Speichereisen – macht daraus die Messgrösse für den Nachweis eines *Speichereisenmangels*. Eine Ferritinkonzentration <30 µg/l sowohl bei Frauen als auch bei Männern gilt als beweisend für einen ungenügenden Eisenspeicher. Ein tiefer Ferritinwert beweist zwar einen Speichereisenmangel, nicht aber eine beeinträchtigte Erythropoese und erlaubt deshalb nicht zu beurteilen, ob eine Anämie auf einen Eisenmangel zurückzuführen ist.
Unspezifische, nicht Reserveeisen-bezogene Erhöhungen der Ferritinkonzentration sind häufig und können zur Maskierung eines Eisenmangels führen. So steigt Ferritin als Akutphasenprotein bei akuten und chro-

nisch-entzündlichen Zuständen (maligne Erkrankungen, chronische Infektionen, Autoimmunerkrankungen) an. Nach abgeheilten akuten Infektionen können Ferritinanstiege bis zu fünf Wochen anhalten. Zusätzlich werden erhöhte Ferritinwerte bei Hepatopathien beobachtet. In den genannten Fällen, aber auch einige Wochen nach i.v.-Verabreichung eines Eisenpräparates, hat die Ferritinkonzentration keinen Zusammenhang mehr mit den Eisenreserven. Ein Eisenmangel kann vorhanden sein, obwohl der Ferritinwert im Normalbereich liegt.

Zinkprotoporphyrin: eine funktionelle Messgrösse der eisendefizienten Erythropoese

Die Ferrochelatase katalysiert den Endschritt der Hämsynthese, den Einbau von Fe^{2+}-Ionen in das Protoporphyrin IX, unter Bildung von Häm. Wenn die Eisenzufuhr für die Erythropoese vermindert ist, werden als Ersatz für das Eisen Zink in Protoporphyrin IX eingebaut. Dadurch entsteht anstelle von Häm vermehrt Zinkprotoporphyrin (ZnPP). Ein erhöhtes ZnPP ist Indikator dafür, dass den Zellen nicht genügend Eisen für die Hämsynthese zur Verfügung gestellt wird. ZnPP gibt somit eine eisendefiziente Erythropoese, einen funktionellen Eisenmangel, an, indem es ein mangelndes Eisenangebot anzeigt.

ZnPP kann in den Erythrozyten aus EDTA-Blut mit einem einfachen und schnellen fluorometrischen Verfahren sehr preiswert bestimmt werden. Die Resultate werden in µmol ZnPP pro mol Häm angegeben. Bei einem ausschliesslichen Speichereisenmangel werden normale ZnPP-Werte <50 µmol/mol Häm verzeichnet, da das Eisenangebot für die Erythropoese noch genügt. Sobald eine eisendefiziente Erythropoese eintritt, wird vermehrt ZnPP gebildet. Bei einer klinisch manifesten Eisenmangelanämie liegen die ZnPP-Werte bei >80 µmol/mol (Abb. 1). Da das ZnPP in den Erythrozyten lokalisiert ist, verändert es sich nur, wenn die Erythrozyten durch neu gebildete ersetzt werden. Ein funktioneller Eisenmangel wird somit durch das ZnPP einerseits sehr sensitiv erkannt, andererseits aber nur verzögert wiedergegeben.

Ein ungenügendes Eisenangebot für die Erythropoese kann nicht nur von einem Eisenmangel, sondern auch von einer Eisenverteilungsstörung (ACD) oder von dyserythropoetischen Zuständen (myelodysplastisches Syndrom, Bleivergiftung, β-Thalassaemia major) herrühren. Bei solchen Erkrankungen finden sich meist ZnPP-Werte von <80 µmol/mol Häm. Werte von >100 µmol/mol Häm werden nur bei sehr schweren Zuständen erreicht. Folglich zeigt das ZnPP bei Werten von 50 bis 80 µmol/mol in einem unselektierten Patientengut nur eine mittelmässige Spezifität für einen Eisenmangel aufgrund eines entleerten Speichers. Bei Werten von 100 bis 150 µmol/mol Häm liegt die Spezifität von ZnPP für den Eisenmangel aber schon bei 97%, bei Werten >150 µmol/mol Häm beträgt sie annähernd 100%.

Das ZnPP kann somit als Messgrösse der Endpunktkontrolle der Hämsynthese angesehen werden, welche einen funktionellen Eisenmangel jeglicher Genese sensitiv angibt. Ein normaler ZnPP-Wert schliesst deshalb eine klinisch relevante Eisenstoffwechselstörung weitgehend aus.

Löslicher Transferrinrezeptor: eine funktionelle Messgrösse des erhöhten Eisenbedarfs

Der Transferrinrezeptor ist ein Transmembranprotein, welches mit Eisen beladenes Transferrin an die Zelloberfläche bindet und in das Zellinnere transportiert. Die Bedeutung des Transferrinrezeptors besteht in der Versorgung der Zellen mit Eisen, er ist somit in besonders hoher Dichte auf den erythropoietischen Vorläuferzellen exprimiert. Der im Serum nachweisbare lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) ist ein proteolytisch abgetrenntes Bruchstück des zellulären Transferrinrezeptors. Die Konzentration des sTfR korreliert mit der Gesamtmenge membranständiger Transferrinrezeptoren. Diese ist abhängig von der Anzahl der erythrozytären Vorstufen und der Versorgung des Organismus mit Eisen. Die Menge an sTfR ist deshalb ein Indikator für die Eisennachfrage durch das Knochenmark, welche die aktuelle Erythropoeseaktivität bzw. deren Eisenbedarf widerspiegelt.

Die wichtigste Determinante der sTfR-Konzentration ist die erythropoetische Aktivität des Knochenmarks. Erniedrigte sTfR-Konzentrationen werden bei Hypoplasie des Knochenmarks angetroffen, wie dies bei chronischer Niereninsuffizienz, bei aplastischen Anämien oder nach intensiver Chemotherapie der Fall ist. Ein Konzentrationsminimum von 8-mal weniger als die durchschnittlichen normalen sTfR-Werte – entsprechend dem Beitrag der nicht-erythropoetischen Gewebe am sTfR-Spiegel – wird erreicht, wenn die Erythropoese völlig fehlt. Erhöhte sTfR-Konzentrationen, bis 20-mal mehr als die Norm, werden bei Zuständen stimulierter Erythropoese gesehen, wie z.B. bei hämolytischen Anämien, bei schwereren thalassämischen Syndromen, bei megaloblastischen Anämien oder bei myelodysplastischen Syndromen.

Der sTfR ist ausschliesslich eine Messgrösse der erythropoetischen Aktivität, wenn die Eisenspeicher vorhanden und ausreichend sind. Sobald diese ausgeschöpft sind und nicht mehr genügend Eisen für den Bedarf der Erythropoese zu Verfügung steht, wird die Expression des Transferrinrezeptors aufreguliert, was zu einer Erhöhung der Rezeptordichte auf den erythrozytären Vorstufen führt. Daraus folgt ein dem Eisenbedarf proportionaler Anstieg des sTfR (Abb. 1). Somit und analog dem ZnPP gibt der sTfR einen funktionellen Eisenmangel aufgrund eines entleerten Speichers an. Allerdings zeigen ZnPP und sTfR unterschiedliche Verhalten bei Eisenverteilungsstörungen. Dabei besteht nämlich – obwohl eine eisendefiziente Erythropoese vorliegt und als Folge davon das ZnPP erhöht ist (s. oben) – kein erhöhter Eisenbedarf der erythrozytären Vorstufen, und deshalb wird die Konzentration des sTfR nicht wesentlich beeinflusst. Ein Anstieg des sTfR bei einer ACD weist auf einen zusätzlichen Eisenmangel hin.

Der Beitrag der Hämatologieautomaten

Die erythrozytären Indizes, MCV und MCH, ermöglichen eine verhältnismässig spezifische Erkennung nur von ausgeprägten Eisenstoffwechselstörungen, da sie erst bei fortgeschrittener Anämie absinken. Neuerdings können mit neueren hämatologischen Messprinzipien jedoch zelluläre Eigenschaften erkannt werden, die zur

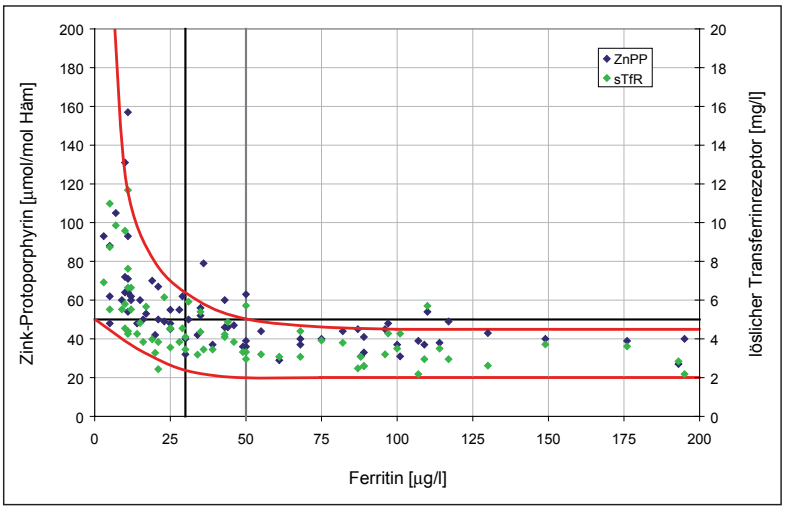


Abbildung 2
Verhalten der Messgrössen für die Erfassung eines funktionellen Eisenmangels in Funktion des Ferritins bei Abwesenheit einer Entzündung. Die Zunahme der Messwerte von Zink-Protoporphyrin und löslichem Transferrinrezeptor wird erst bei Ferritinwerten <50 mg/l verzeichnet (graue Linie). Die schwarzen Linien stellen die obere und die untere Referenzbereichsgrenze für das ZnPP und den sTfR bzw. für das Ferritin dar (eigene Daten).

Definition von neuen hämatologischen Messgrössen geführt haben, welche einen funktionellen Eisenmangel und damit auch frühe Stadien eines Eisenmangels identifizieren können.

Die Hämatologie-Analysenautomaten der Advia-Reihe (Siemens Diagnostics, Eschborn, Deutschland) sind in der Lage, zu den mittleren Eigenschaften der gesamten Erythrozytenpopulation (MCV und MCH) zusätzlich noch den individuellen Hämoglobingehalt der einzelnen Erythrozyten zu erfassen. Der hämatologische Index, der diese Eigenschaft wiedergibt, wird als Hypo% bezeichnet und misst den Anteil an hypochromen Erythrozyten (in % bezogen auf die Gesamterythrozytenzahl). Aufgrund der erythrozytären Lebensdauer von 120 Tagen liefert der Hypo%-Index analog dem ZnPP Informationen über die Eisenversorgung der Erythropoese während der vergangenen Monate. Ein normaler Hypo%-Wert (<5%) zusammen mit einem erniedrigten Ferritin zeigt einen Speichereisenmangel an. Leicht erhöhte Hypo%-Werte (5–10%) weisen auf eine zusätzlich beeinträchtigte Erythropoese hin. Bei einer Eisenmangelanämie werden eindeutig erhöhte Werte (>10%) angetroffen.

In den letzten Jahren hat sich im Rahmen einer physiologischen Einteilung der Anämien die Bestimmung der Retikulozytenzahl als Ausdruck der erythropoetischen Aktivität stark durchgesetzt. Im Zusammenhang mit der Retikulozytenzählung bieten die hämatologischen Analysensysteme der XE-Reihe (Sysmex, Kobe, Japan) und die Advia-Hämatologiegeräte weitere Indizes, welche einen Mangel an Funktionseisen früh anzeigen. Als Basis für diese Bestimmungen wird die kurze Verweildauer der Retikulozyten in der Zirkulation ausgenutzt (1–2 Tage). Diese zwei Geräte erfassen ähnlich dem MCH bei den reifen Erythrozyten den mittleren korpuskulären Hämoglobingehalt in den Retikulozyten, der als CHr (Advia) bzw. Ret-He (XE) bezeichnet wird. Der CHr und der Ret-He geben an, wie adäquat die Eisenversorgung der Erythropoese im Moment ist. Hypochrome Retikulozyten (<28 pg) sind ein Index für eine eisendefiziente Erythropoese. Bei Gesunden beträgt das Verhältnis zwischen CHr und MCH >1. Ein kürzlich entstandener funktioneller Eisenmangel wird durch eine Inversion dieses Verhältnisses auf Werte <1 sichtbar. Umgekehrt kann bei einem Eisenmangel durch einen Anstieg des CHr ein Ansprechen auf eine Eisentherapie frühzeitig dokumentiert werden.

Labordiagnostische Abklärung von Eisenstoffwechselstörungen

Ein unentbehrlicher Bestandteil in der labordiagnostischen Abklärung von Eisenstoffwechselstörungen ist nach wie vor das kleine rote Blutbild. Die übliche Einteilung der Anämien findet aufgrund der Beurteilung von MCV bzw. MCH sowie RDW (Anisozytose) statt. Die erythropoetische Aktivität soll anhand der Retikulozytenmessung und des daraus gerechneten RPI *(Reticulocytes Production Index)* beurteilt werden. Primäre Störungen des Eisenstoffwechsels sind durch erniedrigte Retikulozytenzahl und RPI als Zeichen einer hyporegenerativen Erythropoese gekennzeichnet. Das diagnostische Panel zum Einstieg in die Abklärung eines Eisenmangels bzw. einer Eisenstoffwechselstörung muss durch die Bestimmung von Ferritin, CRP und ALT vervollständigt werden. Eine optimale Einschätzung des Eisenstatus lässt sich jedoch erst vornehmen, wenn der spezifische Marker des Eisenspeichermangels, das Ferritin, in Kombination mit einem sensitiven Marker für den Mangel an Funktionseisen, d.h. ZnPP, sTfR oder Hypo%, gemessen wird.

Eisenstatus bei tiefem Ferritin: nur ein Eisenmangel?

Eine Ferritinkonzentration von <30 µg/l sowohl bei Frauen als auch bei Männern gilt immer – egal ob eine Akutphasereaktion vorliegt oder nicht – als beweisend für einen Speichereisenmangel. Werte zwischen 30 und 50 µg/l liegen in einer Grauzone. Bei fehlender Anämie bzw. unauffälligem Hämogramm kann die Messung eines erhöhten ZnPP-Wertes eine eisendefiziente Erythropoese beweisen. Die Diagnose eines Mangels an Funktionseisen und allfällige symptomatische Beschwerden eines Eisenmangels ohne Anämie können dadurch objektiviert werden (Abb. 2).

Eine Anämie mit einem erniedrigten Ferritinwert ist in den meisten Fällen durch einen Eisenmangel bedingt. Ein erniedrigter Ferritinwert allein gibt jedoch keinen Aufschluss darüber, ob eine eisendefiziente Erythropoese vorliegt oder ob die Anämie andere Gründe hat. Einige Messgrössen zur Diagnose einer Eisenmangelanämie berücksichtigen den Schweregrad des Eisenmangels. Dies gilt für die Marker des funktionellen Eisenmangels (ZnPP, sTfR und Hypo%) und erst im Spätstadium der Eisenmangelanämie auch für die erythrozytären Indizes (MCV und MCH), nicht jedoch für die Transferrinsättigung. Mit dem Beginn einer eisendefizienten Erythropoese steigt das ZnPP von 40 µmol/mol Häm kontinuierlich an, bis – in schweren, vor allem bei Kindern anzutreffenden Fällen – auf Werte >1000 µmol/

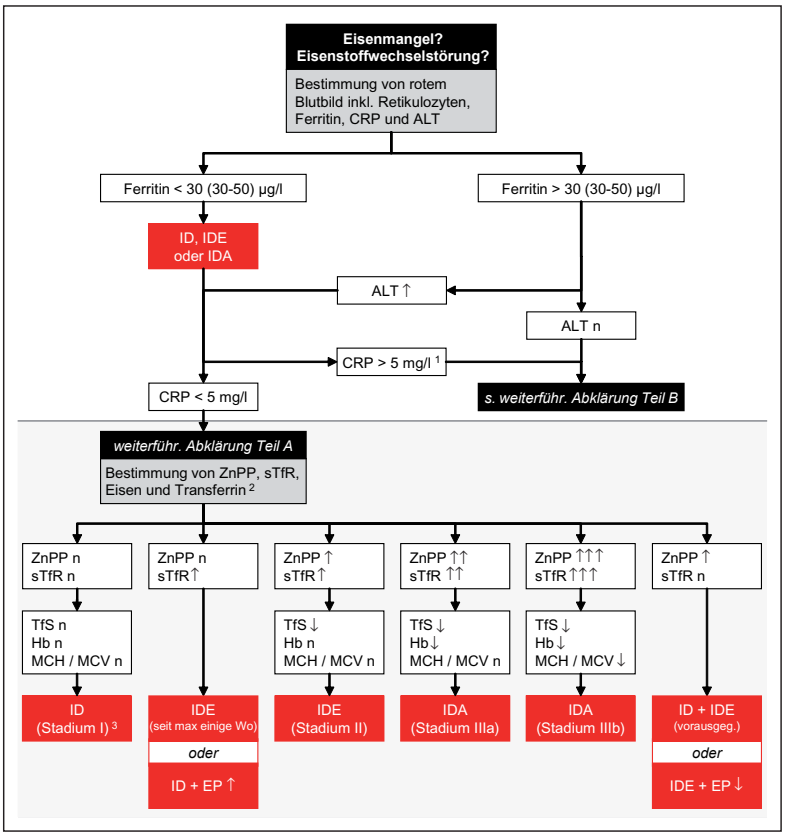
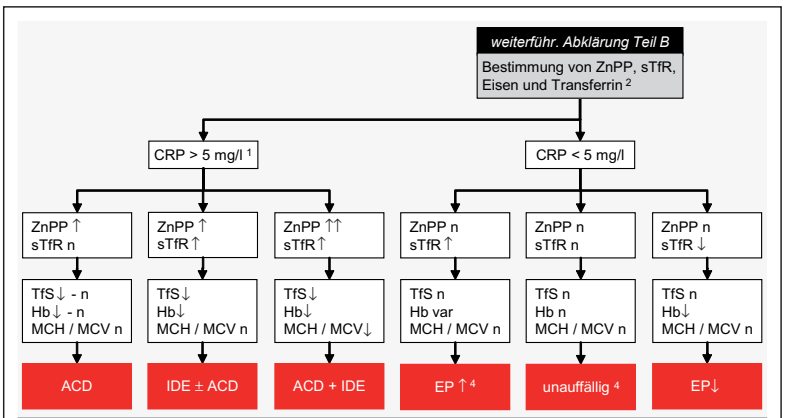


Abbildung 3
Algorithmus für die Abklärung von Eisenstoffwechselstörungen: Grundabklärung und weiterführende Abklärung bei tiefem Ferritin (Legende: s. Abb. 4).



[1] CRP↑ oder sonstige Zeichen einer chronischen Entzündung (BSR↑, klinisch)
[2] Nachbestellung aus Material für die Grundabklärung möglich
[3] Falls ALT↑ und Ferritin > 30 µg/l, keine Aussage bezüglich Speichereisenmangel (ID) möglich
[4] Falls Hb↓ - n und MCH / MCV↓, Vorliegen einer Thalassämie wahrscheinlich

Legende

ID (Stadium I)	Iron Deficiency (Speichereisenmangel)
IDE (Stadium II)	Iron deficient Erythropoiesis (funktioneller Eisenmangel, Eisenmangel ohne Anämie)
IDA (Stadium IIIa/b)	Iron deficient Anemia (Eisenmangelanämie) ohne/mit Hypochromie/Mikrozytose
EP↑	Erythropoiese gesteigert (u. a. Hämolyse) → Retikulozytenzahl beachten!
EP↓	Erythropoiese vermindert
ZnPP	Zink-Protoporphyrin
sTfR	löslicher Transferrinrezeptor
TfS	Transferrinsättigung

Abbildung 4
Algorithmus für die Abklärung von Eisenstoffwechselstörungen: weiterführende Abklärung bei normalem Ferritin oder erhöhtem CRP.

mol Häm. Die ZnPP-Messung erlaubt damit nicht nur die Erfassung einer eisendefizienten Erythropoese, sondern auch deren Quantifizierung (Abb. 3). Bei hypochromen mikrozytären Eisenmangelanämien korreliert die Zunahme der ZnPP-Werte eng mit der Abnahme des MCH, MCV und mit der Hypo%-Zunahme. Obwohl im Spätstadium der Eisenmangelanämie selbst das Hämoglobin, das MCV und der MCH Aufschluss über die Schwere der Veränderungen im Eisenstoffwechsel geben, weist keine dieser Messgrössen die Spezifität des ZnPP bei der Erfassung einer eisendefizienten Erythropoese auf. Falls eine Thalassämie vorliegt, sind MCH, MCV und Hypo% nämlich in ihrer Aussagekraft bezüglich der Eisenstoffwechsellage begrenzt. Dieser scheinbare Nachteil kann für die Differentialdiagnose zwischen Thalassämie und Eisenmangel genutzt werden. Aus der Beurteilung der Diskrepanz zwischen Ausmass der Hypochromie (MCH) und Erhöhung des ZnPP kann gut vorhergesagt werden, ob ausschliesslich eine Thalassämie oder ob zusätzlich zu dieser ein Eisenmangel der Hypochromie zugrunde liegt (Abb. 5).

Eisenstatus bei normalem Ferritin: Differentialdiagnose mit den Messgrössen des funktionellen Eisenmangels

Ein tiefer Ferritinwert beweist einen Speichereisenmangel, ein normaler oder erhöhter Wert erlaubt keinen Aufschluss über die Eisenstoffwechsellage ohne zusätzliche Laboruntersuchungen. Die Aussagekraft eines normalen Ferritins wird dadurch eingeschränkt, dass das Ferritin als Akutphaseprotein bei entzündlichen und malignen Erkrankungen, aber auch bei hepatozellulärem Schaden ansteigt, wodurch die gemessenen Ferritinkonzentrationen keine verlässliche Beziehung mehr mit den Speichereisenreserven haben und deshalb ein Eisenmangel maskiert werden kann. Bei der Bewertung eines Ferritinwertes sollte man sich deshalb vergewissern (Blutsenkungsreaktion, CRP, klinisch), dass keine wesentliche Entzündung vorliegt.

Bei fehlenden Zeichen einer Entzündung machen Ferritinwerte >50 µg/l eine primäre Störung des Eisenstoffwechsels unwahrscheinlich, und nur falls eine Hypochromie und/oder eine Mikrozytose mit oder ohne Anämie vorhanden sind, ist der zusätzliche Einsatz von ZnPP sinnvoll. Normale ZnPP-Werte würden dann für das Vorliegen einer Thalassämie sprechen.

Sobald hingegen eine Situation vermutet wird, bei welcher der Ferritinwert nicht mehr die Speichereisenreserven eines Patienten verlässlich angibt, sollte ergänzend zum Ferritin immer eine oder mehrere Messgrössen für die Erfassung eines funktionellen Eisenmangels wie sTfR, ZnPP, Hypo% oder CHr bestimmt werden (Abb. 4). Zur Wahl der einzusetzenden Messgrössen sollen die kinetischen Eigenschaften der erwähnten Messgrössen miteinbezogen werden: Für lang zurückliegende Störungen im Eisenstoffwechsel – bei den meisten ACD und renalen Anämien – ist der Einsatz des ZnPP und des sTfR vorzuziehen, für kürzlich eingetretene Veränderungen sind eher das Hypo% oder das CHr bzw. Ret-He anzuwenden. Letztere haben deswegen vor allem in der Steuerung der intravenösen Eisensubstitution bei r-HuEPO-Therapie eine Sonderstellung als Messgrössen für die Erfassung eines funktionellen Eisenmangels gewonnen (s. unten).

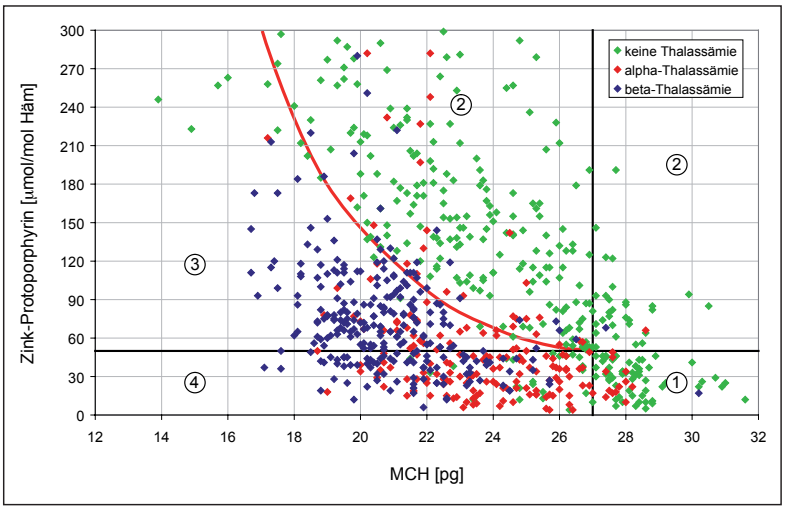


Abbildung 5
Differentialdiagnose zwischen Thalassämie und Eisenmangel anhand Zink-Protoporphyrin und MCH. Im Diagramm sind 4 unterschiedliche Zonen erkennbar: **1)** normal, **2)** eisendefiziente Erythropoese, **3)** Thalassämie und funktioneller Eisenmangel und **4)** ausschliesslich Thalassämie. Die schwarzen Linien stellen die obere und die untere Referenzbereichsgrenze für das ZnPP und das MCH dar. Die rote Linie trennt ideell die Zonen, wo ausschliesslich ein funktioneller Eisenmangel vorliegt oder wo zusätzlich zu diesem eine Thalassämie zu erwarten ist (eigene Daten).

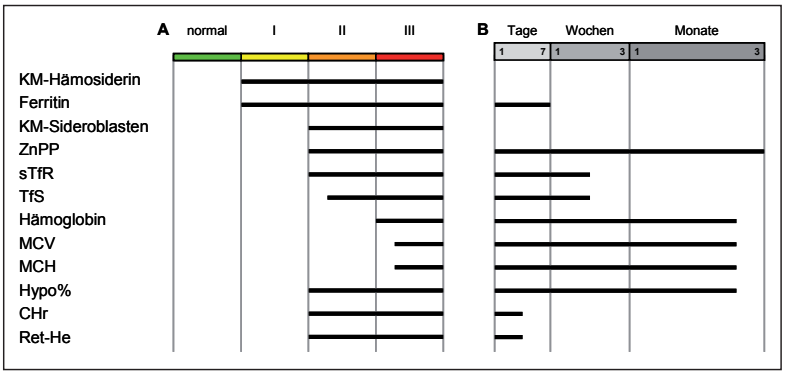


Abbildung 6
Messgrössen des Eisenstoffwechsels. **A.** Diagnostische Sensitivität je nach Stadium des Eisenmangels. **B.** Geschwindigkeit des Ansprechens auf Veränderungen im Eisenstoffwechsel.

Das ZnPP als Messgrösse der Endpunktkontrolle der Erythropoese eignet sich bei chronischen Entzündungen besonders gut für die globale Schätzung der Ausprägung eines funktionellen Eisenmangels und die dadurch bedingte Störung der Erythrozytenbildung. Das ZnPP gilt daher als preiswerter Screeningparameter der gesamten Eisenstoffwechsellage, erlaubt jedoch nicht zwischen Eisenverteilungsstörung und Eisenmangel zu differenzieren. Die sTfR-Konzentrationen weichen bei chronischen Erkrankungen – solange kein zusätzlicher Eisenmangel vorliegt, besteht kein erhöhter Eisenbedarf der Erythroblasten – nicht stark von der Norm ab. Die Konstellation eines erhöhten ZnPP mit einem normalen sTfR weist deshalb auf das ausschliessliche Vorkommen einer Eisenverteilungsstörung und somit auf eine ACD auf.

Die ersten Zeichen eines zusätzlichen Eisenmangels bei einer ACD sind das vermehrte Auftreten von Mikrozyten. Dem Mangel an Eisen wird von den Erythroblasten durch die vermehrte Expression des Transferrinrezeptors entgegengewirkt, was eine Zunahme der sTfR-Konzentration im peripheren Blut bewirkt. Bei Ferritinwerten >50 µg/l und Zeichen einer chronischen Entzündung spricht die Konstellation eines erhöhten ZnPP mit einem erhöhten sTfR für eine ACD mit zusätzlichem (absolutem) Eisenmangel. Der sTfR erlaubt somit auch bei chronischen entzündlichen Erkrankungen zwischen einem funktionellen Eisenmangel bei Eisenverteilungsstörung und einem Mangel an Funktionseisen aufgrund entleerter Eisenspeicher zu differenzieren.

Eisenstatus bei Therapie mit r-HuEPO: Erfassung der «iron restricted erythropoiesis»

Für das Ansprechen bzw. für den ökonomischen Einsatz von r-HuEPO ist eine optimale Eisenversorgung der Erythropoese essentiell. Um diese zu gewährleisten, muss eine eisendefiziente Erythropoese vermieden werden. Unter der Wirkung von r-HuEPO befindet sich der Eisenumsatz in einer extrem dynamischen Situation, wobei eine neue Entität von funktionellem Eisenmangel, die «iron restricted erythropoiesis», angetroffen wird. Bei einem Eisenmangel fällt die TfS erst unter 15%, wenn die Eisenspeicher erschöpft sind. Hingegen werden zwei Wochen nach einer vierfachen Stimulation der Erythropoese mit r-HuEPO eine Halbierung der TfS, ein Abfall der Retikulozytenzahl und das Auftreten von hypochromen Erythrozyten sogar in Anwesenheit von an sich verfügbarem Eisenspeicher beobachtet. Folglich stellt die Erfassung einer eingeschränkten Eisenversorgung der Erythropoese während der r-HuEPO-Therapie eine zusätzliche Herausforderung dar.

Vor Beginn der r-HuEPO-Therapie soll der Ferritinwert idealerweise >200 µg/l betragen, um genügende Speichereisenreserven sicherzustellen. Eine eisendefiziente Erythropoese kann mit dem ZnPP oder mit dem sTfR festgestellt werden. Die mit einem absoluten Eisenmangel verbundene Zunahme des sTfR könnte dennoch innerhalb des Normalbereichs bleiben, da Patienten, die eine r-HuEPO-Therapie benötigen, niedrigere sTfR-Konzentrationen – resultierend aus der Hypoplasie des Knochenmarks – haben können. Da das ZnPP nur zeitlich verzögert Änderungen im Eisenstoffwechsel angibt (s. oben), eignet es sich bei Patienten unter r-HuEPO-Therapie nur für die Wiedergabe der durchschnittlichen Eisenversorgung der Erythropoese über die letzten Monate und nicht für die Beurteilung eines aktuell entstehenden funktionellen Eisenmangels.

Kurz zurückliegende Veränderungen im Eisenstoffwechsel werden in der Korrektur- oder Erhaltungsphase einer r-HuEPO-Therapie am besten durch das Hypo% oder das CHr bzw. Ret-He aufgedeckt. Es ist belegt, dass Hypo% einen beginnenden funktionellen Eisenmangel sowohl bei Patienten als auch bei gesunden Probanden, die mit r-HuEPO behandelt werden, schon früh anzeigen kann, wobei Patienten mit einem Hypo% >5–10% von einer Eisensupplementation profitieren. Als Alternative zu Hypo% kann das CHr oder das Ret-He gemessen werden: Ein Hämoglobingehalt der Retikulozyten <29 pg mit den Advia- bzw. <28 pg mit den XE-Geräten zeigt einen funktionellen Eisenmangel an. Steht keine dieser hämatologischen Messgrössen

für die Erfassung eines funktionellen Eisenmangels zu Verfügung, wird die Messung der TfS – trotz bescheidener Aussagekraft – weiterhin empfohlen, um die Eisenumsatzlage zu ermitteln. Werte <20% (Zielwert: 30–40%) sollen eine eingeschränkte Eisenversorgung wiedergeben. Während der r-HuEPO-Therapie ist ein Ferritinabfall <100 µg/l zu vermeiden und ein Ferritinspiegel von 200 bis 500 µg/l anzustreben. Bei einem Ferritinwert >600 µg/l wird die Eisensupplementation für drei Monate ausgesetzt.

Die Verlaufskontrolle des Eisenstatus während der Erhaltungstherapie mit r-HuEPO erfolgt durch die regelmässige Bestimmung (alle 1–3 Monate) des Ferritins sowie des Hypo%, des CHr bzw. des Ret-He oder der TfS. Die Blutentnahme für die Bestimmung des Eisenstatus muss mindestens eine Woche nach Verabreichung jeglicher i.v.-Eisenpräparate stattfinden.

Überwachung der Eisensubstitution: Kinetik der Eisenstatusmessgrössen

Die einzelnen Parameter sprechen auf Veränderungen im Eisenstoffwechsel zeitlich unterschiedlich an (Abb. 6). Bei Einleitung einer Eisensubstitution zeigt ein Anstieg der Retikulozyten am schnellsten ein Ansprechen auf die Therapie an. Nach 14 Tagen kann die Wirkung der Substitution anhand der Retikulozytenzahl und des Hämoglobins überprüft werden. Das Hämoglobin sollte nach vier Wochen um etwa 20 g/l angestiegen sein. Weitere Kontrollen sollen alle vier Wochen bis zur Normalisierung des Hämoglobinwertes erfolgen. Während des Wiederauffüllens des Eisenspeichers schwanken die Ferritinwerte im unteren Bereich der Normwerte. Eine Bestimmung des Ferritins zur Kontrolle der Eisenspeicher ist deshalb erst vier Wochen nach dem Absetzen der Therapie empfohlen. Ferritinwerte >100 µg/l zeigen einen normalisierten Eisenspeicher an. Die Indizes MCV und MCH normalisieren sich erst, wenn die mikrozytären, hypochromen Erythrozyten ihren Lebenszyklus vollendet haben und aus dem peripheren Blut eliminiert worden sind. Aus demselben Grund erfassen in der Reihenfolge ZnPP, Hypo% und sTfR mit abnehmendem Zeitfenster einen Durchschnittszustand des funktionellen Eisenmangels. Dieselben Überlegungen gelten umgekehrt bei der Entstehung eines Eisenmangels.

Korrespondenz:
Dipl. pharm. Roberto Herklotz
FAMH Klinische Chemie und FAMH Hämatologie
Abteilungsleiter Klinische Chemie
Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital Aarau AG
CH-5001 Aarau
roberto.herklotz@ksa.ch

Literatur

– Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. Blood. 2000;96:823–33.
– Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Reiter A, Hehlmann R. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense? Clin Chem. 1996;42:718–24.
– Martius F. Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen? Schweiz Med Forum. 2009;9(15–16):294–9.
– Metzgeroth G, Adelberger V, Dorn-Beineke A, Kuhn C, Schatz M, Maywald O, Bertsch T, Wisser H, Hehlmann R, Hastka J. Soluble transferrin receptor and zinc protoporphyrin – competitors or efficient partners? Eur J Haematol. 2005;75:309–17.
– Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bassi A, Faccini GB, Bedogna V, Gammaro L, Brocco G, Restivo G, Bernich P, Lupo A, Maschio G. The role of iron status in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:1416–23.

Eine weiterführende Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

Labordiagnose von Eisenstoffwechselstörungen / Diagnostic de laboratoire des troubles du métabolisme du fer

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. Hematology. 2003;40–61.
2 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352:1011–23.
3 Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. Blood. 2000;96:823–33.
4 Herklotz R, Risch L, Huber AR. Neue und alte Parameter in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen. Therapeutische Umschau. 2004;61(2):93–102.
5 Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. Clin Chim Acta. 2003;329:9–22.
6 Kuiper-Kramer EP, van Raan J, Van Eijk HG. A new assay for soluble transferring receptors in serum: time for standardisation. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997;35:793.
7 Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18:319–32.
8 Metzgeroth G, Adelberger V, Dorn-Beineke A, Kuhn C, Schatz M, Maywald O, et al. Soluble transferrin receptor and zinc protoporphyrin – competitors or efficient partners? Eur J Haematol. 2005;75:309–17.
9 Labbe RF, Vreman HJ, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin: A metabolite with a mission. Clin Chem. 1999;45:2060–72.
10 Labbe RF, Dewanji A. Iron assessment tests: transferrin receptor vis-à-vis zinc protoporphyrin. Clin Biochem. 2004;37:165–74.
11 Harthoorn-Lasthuizen EJ, van't Sant P, Lindemans J, Langenhuijsen MM. Serum transferrin receptor and erythrocyte zinc protoporphyrin in patients with anemia. Clin Chem. 2000;46:719–22.
12 Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Hehlmann R. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. Clin Chem. 1994;40:768–73.
13 Martius F. Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen? Nicht hämatologische Auswirkungen des Eisenmangels: Welche sind belegt, wann kommen sie zum tragen? Schweiz Med Forum. 2009;9:294–9.
14 Verdon F, Burnand B, Fallab Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomized placebo controlled trial. BMJ. 2003;326:1124–6.
15 Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor in serum. Clin Chem. 1994;40:774–6.
16 Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood. 1997;89:1052–7.
17 Bovy C, Gothot A, Delanaye P, Warling X, Krzesinski JM, Beguin Y. Mature erythrocyte parameters as new markers of functional iron deficiency in haemodialysis: sensitivity and specificity. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:1156–62.
18 National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. Am J Kidney Dis. 2001;37(suppl 1):182–238.
19 Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bassi A, Faccini GB, Bedogna V, et al. The role of iron status in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:1416–23.
20 Bourquin V, Martin PY. Behandlung bei chronischem Nierenversagen. Schweiz Med Forum. 2006;6:794–803.
21 Fishbane S. Iron supplementation in renal anemia. Semin Nephrol. 2006;26:319–24.