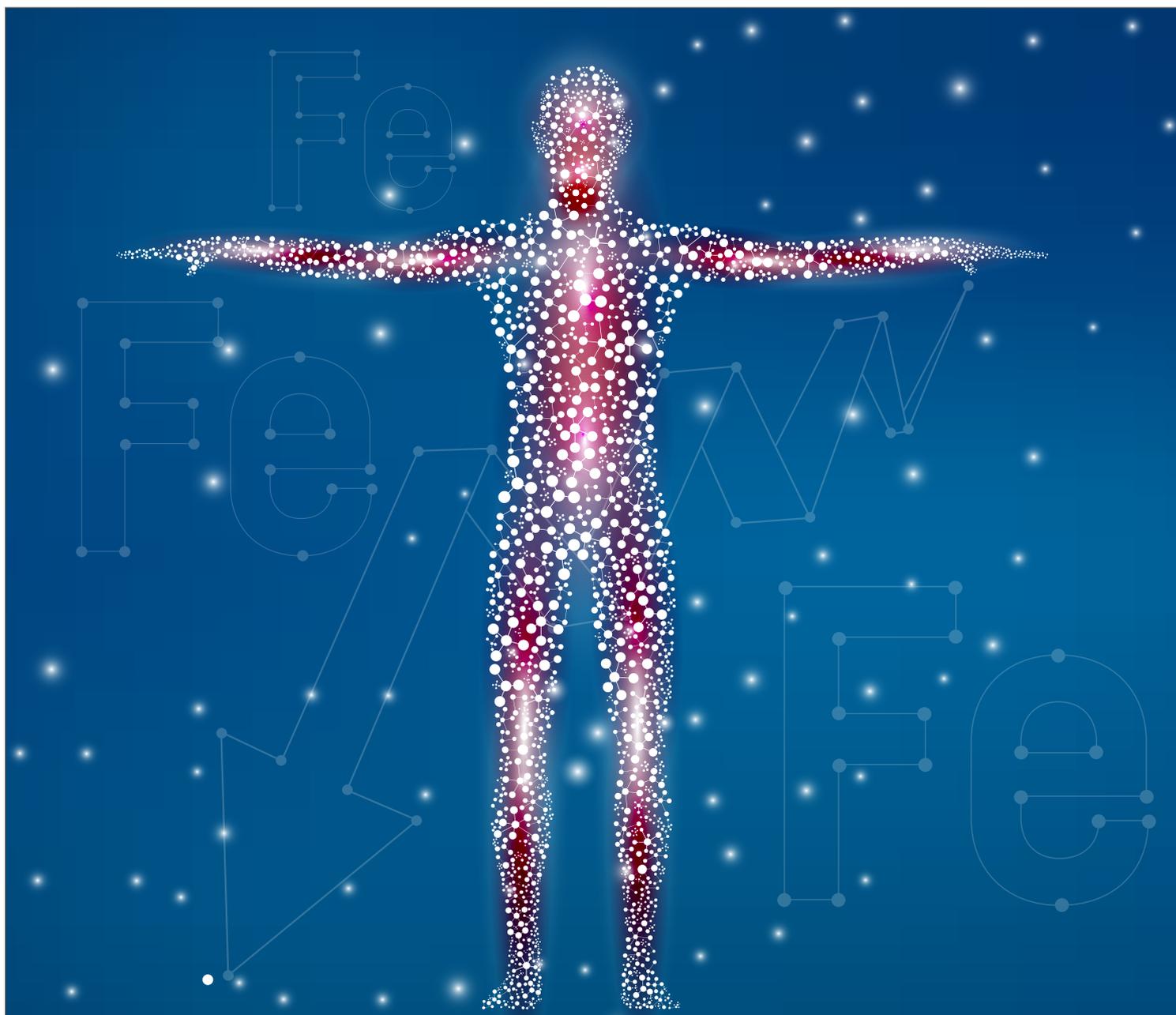


EISENMANGEL

EIN AKTUELLER LEITFADEN FÜR DIE DIAGNOSTIK



// EISENMANGEL IST DIE HÄUFIGSTE MANGELERKRANKUNG DES MENSCHEN. IHN FRÜHZEITIG ZU ERKENNEN IST NICHT TRIVIAL.

DARUM GEHT'S

- Der Eisenmangel ohne Anämie ist weit häufiger als angenommen und wird aufgrund seiner untypischen Klinik regelmäßig unterdiagnostiziert.
- Ein idealer singulärer Eisenparameter existiert nicht. Besteht der Verdacht auf einen Eisenmangel, ist die Kombination mehrerer Eisenparameter erforderlich, um eine Bewertung des Eisenstatus eines Patienten vornehmen zu können.
- Als effiziente Basisdiagnostik zur Beurteilung des Eisenstatus empfiehlt sich die Kombination aus jeweils einem sensitiven Indikator für Speichereisen, Funktionseisen, Entzündungsprozesse sowie einem Indikator für den Schweregrad des Eisenmangels. Dies leisten die Parameter kleines Blutbild, Ferritin, CRP und Löslicher Transferrin-Rezeptor.

EISENMANGEL

Eisen (Fe) ist, noch vor Silizium, das am häufigsten vorkommende Element auf der Erde. Wir leben quasi auf einem Eisen-Silizium Planeten.

Paradoxerweise leidet aber nahezu ein Drittel der Weltbevölkerung an Erkrankungen, die mit einem Eisenmangel assoziiert sind. Im Vordergrund steht hierbei die Anämie.

In Europa beträgt die Prävalenz des Eisenmangels 5–10 %. Bei Frauen im gebärfähigen Alter beträgt sie bis 20 %. Weitere Risikogruppen sind Säuglinge, Kleinkinder und Adoleszenten [1, 2].

Hinzu kommt im letzten Jahrzehnt ein dynamisch wachsender Anteil von Vegetariern und Veganern. Deutschland belegt laut einer aktuellen Allensbach-Umfrage mit 8 % Vegetariern den Spitzenplatz in Europa [3].

WANN LIEGT EIN EISENMANGEL VOR?

Der Eisenmangel ist definiert als Verminderung des Gesamtkörpereisens. Er ist mit ca. 80 % die bei weitem häufigste Ursache einer Anämie. Eine Anämie liegt nach WHO vor, wenn die Hämoglobinkonzentration bei Frauen 12 g/dl und bei Männern 13 g/dl unterschreitet.

Die Ursachen des Eisenmangels sind vielfältig. Einige Individuen sind aber besonders gefährdet einen Eisenmangel zu entwickeln.

Personen mit erhöhtem Risiko für einen Eisenmangel sind:

- Frauen im reproduktionsfähigen Alter
- Vegetarier/Veganer
- Kinder in Wachstum und Pubertät
- Sportler
- Blutspender

JE NACH SCHWEREGRAD LÄSST SICH DER EISENMANGEL IN DREI STADIEN EINTEILEN:

- Stadium I Speichereisenmangel
- Stadium II funktioneller Eisenmangel, Transporteisenmangel
- Stadium III Anämie (mikrozytär-hypochrom)

Bei den Stadien I und II spricht man von Eisenmangel ohne Anämie oder „subanämischem Eisenmangel“.

BEI WELCHEN SYMPTOMEN MUSS MAN AN EINEN EISENMANGEL DENKEN?

Der Eisenmangel ohne Anämie (Stadium I und II) ist viel häufiger als angenommen und wird aufgrund seiner untypischen Klinik regelmäßig unterdiagnostiziert. Führende Symptome dieses subanämischen Eisenmangels beim Erwachsenen sind anhaltende Müdigkeit, Leistungsverlust sowie Haarausfall.

Das Leitsymptom des ausgeprägten Eisenmangels (Stadium III) ist, neben einer Reihe weiterer diskreter klinischer Symptome, die mikrozytäre hypochrome Anämie.

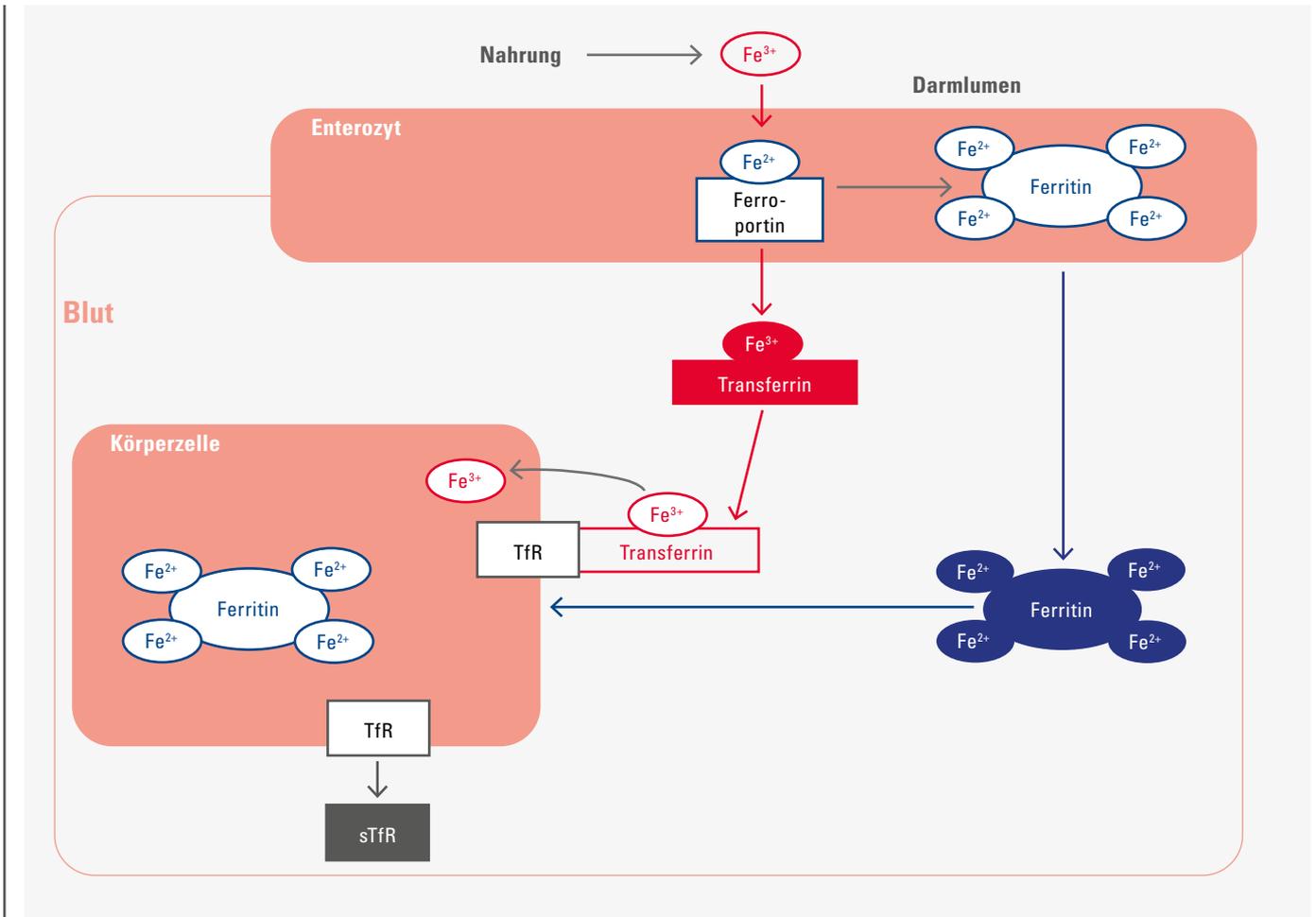


ABB. 1 Transportwege des Körpereisens. In der Eisenmangel-Diagnostik verwendete Parameter sind als gefüllte Symbole hervorgehoben.

Symptome des Subanämischen Eisenmangels bei Erwachsenen finden sich bereits im Frühstadium:

- Anhaltende Müdigkeit, Leistungsverlust (Fatigue-Syndrome)
- Haarausfall

Symptome des Eisenmangels bei Erwachsenen:

- Anämie (mikrozytär-hypochrom)
- blasse Konjunktiven und Haut
- Brüchigkeit der Nägel
- Mundwinkelrhagaden
- Trockene Haut

Symptome des Eisenmangels beim Kind:

- Wachstumsstörungen
- Neurologische Defizite
- Kognitive Defizite

SPEICHEREISEN – TRANSPORTEISEN – FUNKTIONSEISEN

Nahrung ist die ausschließliche Eisenquelle für den menschlichen Körper. Das meiste Eisen wird durch Fleischverzehr aufgenommen. Verglichen hierzu ist der Eisenanteil in Milchprodukten, Eiern und den meisten Gemüsesorten eher gering.

Einmal im Darm aufgenommen, geht Eisen zwei Wege: Zum einen wird es als Speichereisen in Form von Ferritin in alle Körperflüssigkeiten und Körperzellen verteilt (ABB. 1).

Zum andern wird Eisen, gebunden an das Transport-Protein Transferrin, auf dem Blutweg zu den eisenverwertenden Körperzellen transportiert („Transporteisen“).

Die spezifische Aufnahme des an Transferrin gebundenen Eisens in die Zellen wird über den Transferrin-Rezeptor (TfR) vermittelt.

Eine lösliche Variante des Transferrin-Rezeptors wird dabei kontinuierlich in den Blutkreislauf freigesetzt und lässt sich im Serum nachweisen (sog. solubler Transferrin-Rezeptor, sTfR).

Bei Eisenmangel wird die Transferrin-Rezeptordichte in den erythropoetischen Zellen frühzeitig hochreguliert. Dies führt zu einem Anstieg des sTfR im Serum bereits vor dem Entstehen einer Anämie. Die sTfR-Serumkonzentration ist somit ein empfindliches Maß für die Eisenversorgung der Erythropoese.

Der überwiegende Teil des Körpereisens (ca. 80 %) liegt als sog. Funktionseisen vor, wobei es hauptsächlich im Hämoglobin funktionell genutzt wird.

EMPFEHLUNGEN ZUR LABORDIAGNOSTIK

In der täglichen klinischen Praxis zielt die rationale Labordiagnostik des Eisenmangels auf die Beantwortung von drei wesentlichen Fragen ab:

- Besteht ein Eisenmangel?
- Handelt es sich um einen Speichereisenmangel oder einen entzündungsbedingten Funktionseisenmangel?
- Liegt bereits eine Eisenmangelanämie vor (Stadium III)?

Ein idealer singulärer „Eisenparameter“ existiert leider nicht. Auch lässt sich nicht jede dieser drei Fragen jeweils mit einem einzelnen Laborparameter verlässlich beantworten. Erschwerend kommt hinzu, dass jeder verfügbare Eisenparameter tote Winkel aufweist und Interpretationsfallen birgt.

Besteht der Verdacht auf einen Eisenmangel, ist daher die Kombination mehrerer Eisenparameter erforderlich, um eine belastbare Bewertung des Eisenstatus eines Patienten vornehmen zu können.

Empfehlenswert ist an erster Stelle eine gebündelte Basisdiagnostik. Diese kann je nach klinischer Situation zeitgleich, oder gestaffelt, mit einer weiterführenden Diagnostik verbunden werden.

TAB. 1 // GEBÜNDELTE BASISDIAGNOSTIK DES EISENMANGELS

Ferritin	→ Indikator für Speichereisenmangel
sTfR	→ Indikator für Funktionseisenmangel
CRP	→ Indikator für Entzündungsgeschehen
Blutbild	→ Indikator für Schweregrad (Anämie?)

A. GEBÜNDELTE BASISDIAGNOSTIK: FERRITIN – STFR – CRP – BLUTBILD

Als effiziente Basisdiagnostik zur Beurteilung des Eisenstatus empfiehlt sich die Kombination aus jeweils einem sensitiven Indikator für Speichereisen, Funktionseisen, Entzündungsprozesse sowie einem Indikator für den Schweregrad des Eisenmangels.

Dies leisten die Parameter Ferritin, löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR), C-reaktives Protein (CRP) und kleines Blutbild.

Durch die Bündelung dieser vier nicht-redundanten Parameter lassen sich die oben gestellten Fragen zum Eisenstatus in einem Untersuchungsgang verlässlich beantworten.

FERRITIN

Ferritin ist der sensitivste Labormarker, der einen Speichereisenmangel bereits in der Frühphase (Stadium I) erfasst (ABB. 2). Es korreliert direkt mit dem vorhandenen Speichereisen und fungiert somit als globaler Screening-Parameter für die Körpereisenbelastung.

Blinder Fleck:

Die Aussagekraft von Ferritin wird durch seine Eigenschaft als Akute-Phase-Protein eingeschränkt. So führen entzündliche und maligne Erkrankungen, aber auch Schwangerschaft und Lebererkrankungen zu einem Anstieg des Ferritins, wodurch ein bestehender Speichereisenmangel zu falschnormalen Ferritinwerten führt und somit maskiert werden kann. Daher sind Ferritin-Werte grundsätzlich nur vor dem Hintergrund einer gleichzeitigen Bestimmung von CRP aussagekräftig.

STFR

Ein Mangel an Funktionseisen wird durch Ferritin nicht erfasst. Dies leistet der lösliche Transferrin-Rezeptor (sTfR). Erhöhte sTfR-Serumwerte werden bereits im Stadium der eisendefizitären Erythropoese bei noch normalem Hb vorgefunden [4, 5] (ABB. 2). Bei manifester Anämie erlaubt die sTfR-Bestimmung die Unterscheidung zwischen Speichereisenmangel und Funktionseisenmangel (Entzündung, Malignom), da bei letzterem meist noch normale sTfR-Werte gefunden werden.

Ein Anstieg des sTfR bei einer chronischen Entzündung weist ferner auf einen zusätzlichen Speichereisenmangel hin, also einer Kombination von Speichereisenmangel und Eisenverwertungsstörung. Der sTfR ist zudem eine wichtige Kerngröße zur Berechnung des Ferritin-Indexes.

CRP

Als hochsensitiver Entzündungsmarker gestattet CRP die wichtige Unterscheidung zwischen einem Speichereisenmangel (CRP normal) und einem durch Entzündungen oder Malignome hervorgerufenen Funktionseisenmangel (CRP erhöht) (ABB. 3). Im Fall der klassischen Konstellation (vermindertes Ferritin/normales CRP/kein Hinweis auf ein Malignom) ist die Diagnose Speichereisenmangel einfach zu stellen.

Cave Ferritin:

Bei erhöhtem CRP ist die Aussagekraft von Ferritin, das entzündungsbedingt ansteigt, eingeschränkt. Wie oben erwähnt, kann dadurch ein vorliegender Speichereisenmangel zu falschnormalen Ferritinwerten führen.

In dieser Konstellation ist der **Ferritin-Index** (ABB. 3), der den löslichen TfR miteinbezieht (s. u.), weiterführend. Er errechnet sich aus dem Quotienten von sTfR/Logarithmus von Ferritin, also dem Verhältnis Funktionseisen-Indikator zu Speichereisen-Indikator. Der Zusatznutzen des Ferritin-Indexes liegt darin, dass der Cut-off das gleichzeitige Vorhandensein einer Akute-Phase-Reaktion mitberücksichtigt. Dies bedeutet, bei erhöhtem CRP ist der Cut-off für den Ferritin-Index als Indikator eines Eisenmangels tiefer als bei normalem CRP.

BLUTBILD

Das Blutbild liefert die sofortige Differenzierung zwischen einem subanämischen Eisenmangel (Stadium I und II) und dem Vollbild des Eisenmangels mit seiner charakteristischen hypochromen, mikrozytären Anämie. Die Höhe des Hb-Wertes definiert den Schweregrad einer Eisenmangelanämie und bestimmt über die Art und Dringlichkeit des therapeutischen Vorgehens.

Zudem zeigt das Blutbild im Fall des Vorliegens eines Entzündungsprozesses oder Tumors, ob eine sog. Anemia of Chronic Disorder (ACD) vorliegt.

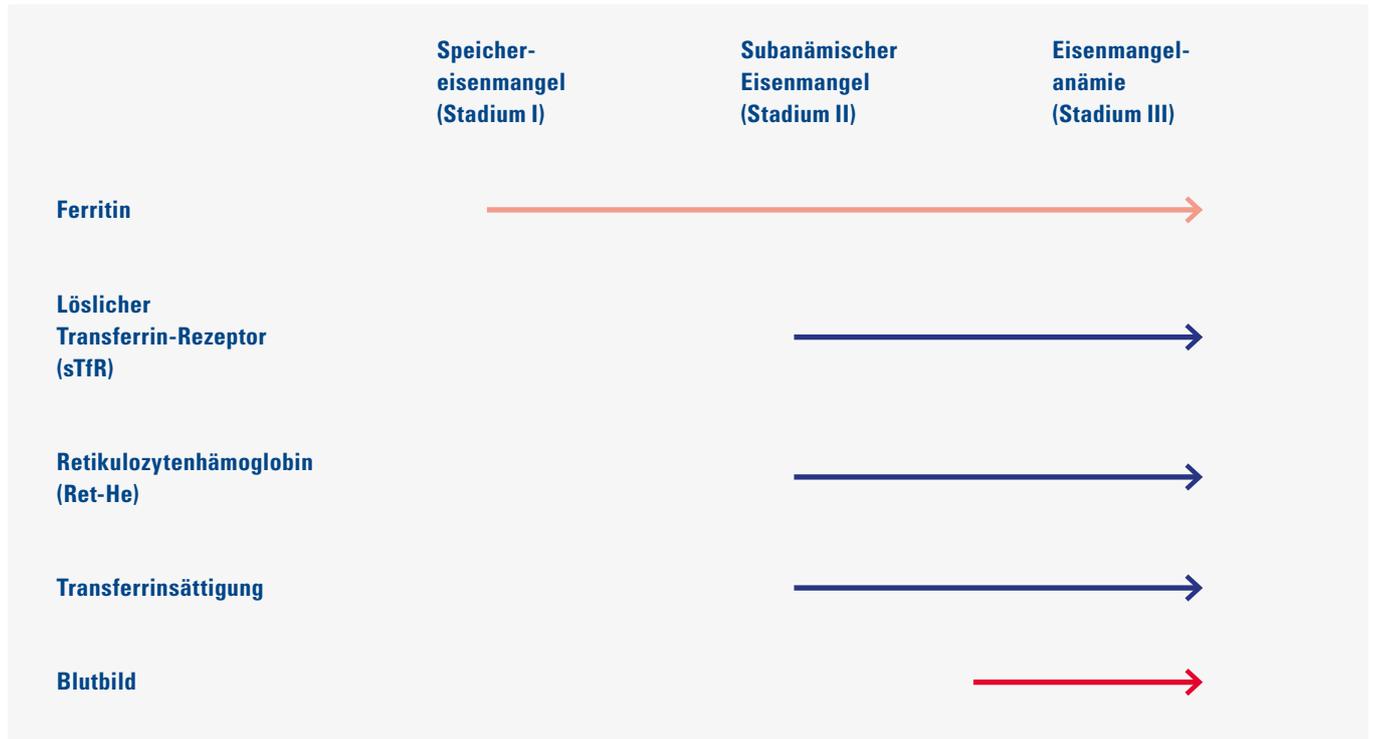


ABB. 2 Stadiumabhängiges Ansprechen von Labormarkern des Eisenmangels
TfR = Transferrin-Rezeptor; sTfR = löslicher Transferrin-Rezeptor

B. WEITERFÜHRENDE DIAGNOSTIK: TRANSFERRINSÄTTIGUNG – RETIKULOZYTENHÄMOGLOBIN (RET-HE)

Die erweiterte Eisendiagnostik fokussiert auf die funktionelle Bewertung der Erythropoese-Effizienz und des Eisentransports.

Damit wird die wichtige Differenzialdiagnose Speichereisenmangel vs. Eisenverwertungsstörung weiter vorangetrieben, unabhängig vom Vorliegen einer Anämie.

Ein geeigneter Parameter hierfür ist das Retikulozytenhämoglobin (Ret-He), mit dessen Hilfe eine eisendefizitäre Erythropoese bereits vor Manifestation einer Anämie diagnostiziert werden kann (ABB. 2).

Weiterhin kann die Transferrinsättigung Aufschluss auf das Vorliegen eines dysfunktionalen Eisentransports liefern.

TRANSFERRINSÄTTIGUNG

Das Serumprotein Transferrin vermittelt den Eisentransport zu den peripheren Körperzellen. Die Sättigung von Transferrin mit Fe³⁺ (Transferrinsättigung) ist ein Maß für das verfügbare Funktionseisen.

Unter physiologischen Bedingungen ist ca. ein Drittel aller Transferrinmoleküle im Plasma mit Eisen abgesättigt. Bei Eisenmangel sinkt dieser Sättigungsanteil.

Die Transferrinsättigung unterliegt allerdings, ähnlich wie das Serumeisen, zirkadianen Schwankungen und ist nur dann uneingeschränkt aussagekräftig, wenn sie stark erniedrigt ist.

RETIKULOZYTENHÄMOGLOBIN (RET-HE) UND THERAPIEÜBERWACHUNG

Die Bestimmung von Ret-He erlaubt zum einen eine Momentaufnahme der Eisenversorgung der Erythropoese über die vergangenen letzten 3–4 Tage.

Da Retikulozyten nur kurz im Blut zirkulieren, fungiert Ret-He somit als früher Sensor einer eisendefizitären Erythropoese bei Erwachsenen und insbesondere bei Kindern [6–8] (ABB. 2).

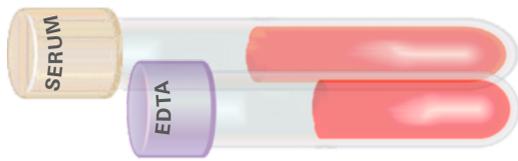
Zum andern erweist sich Ret-He wegen seiner hohen Dynamik als sehr vorteilhafter Marker zur zeitnahen Erfolgskontrolle bei Eisensubstitution, da es bereits wenige Tage nach Therapiebeginn ansteigt oder zum raschen Nachweis eines Eisenmangels unter Erythropoietin-Therapie.

Ein weiterer wichtiger Vorteil von Ret-He ist, dass es, im Gegensatz zu Ferritin, nicht durch Entzündungsprozesse oder Malignome verfälscht wird.

Cave Eisen!

Die Bestimmung des Eisenspiegels im Serum im Rahmen der Eisenmangel-Diagnostik ist nicht zielführend und obsolet. Serumeisen unterliegt einer zirkadianen Rhythmik und hängt stark von der vorherigen Nahrungsaufnahme ab. Tägliche Schwankungen betragen bis zu 20 %.

Die hohe Volatilität und Störanfälligkeit von Serumeisen verbieten demnach dessen Verwendung in der Eisenmangel-Diagnostik.



Messung: ■ Ferritin ■ sTfR ■ CRP ■ kl. BB (Hb)
 +
 Berechnung: Ferritin-Index

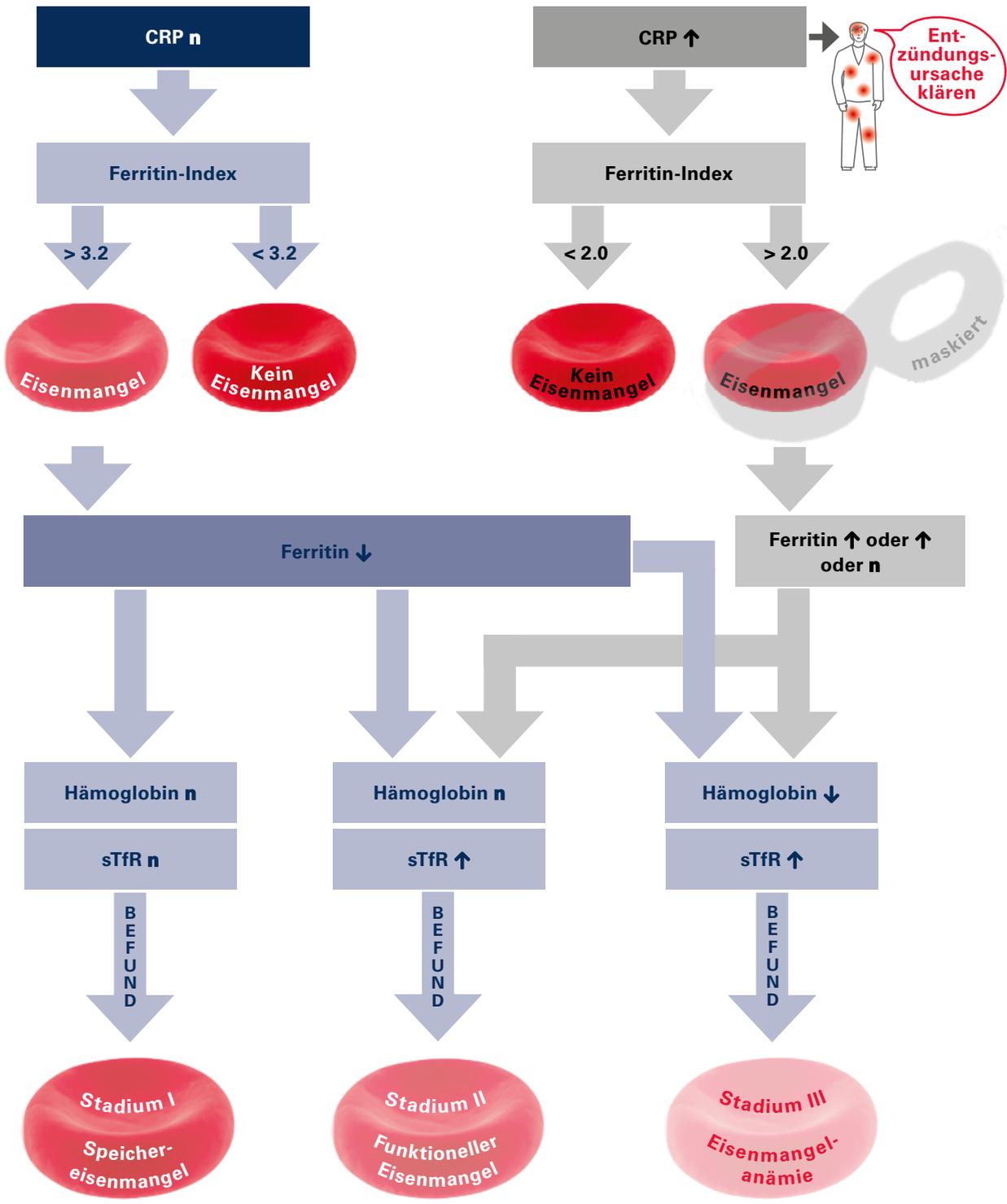
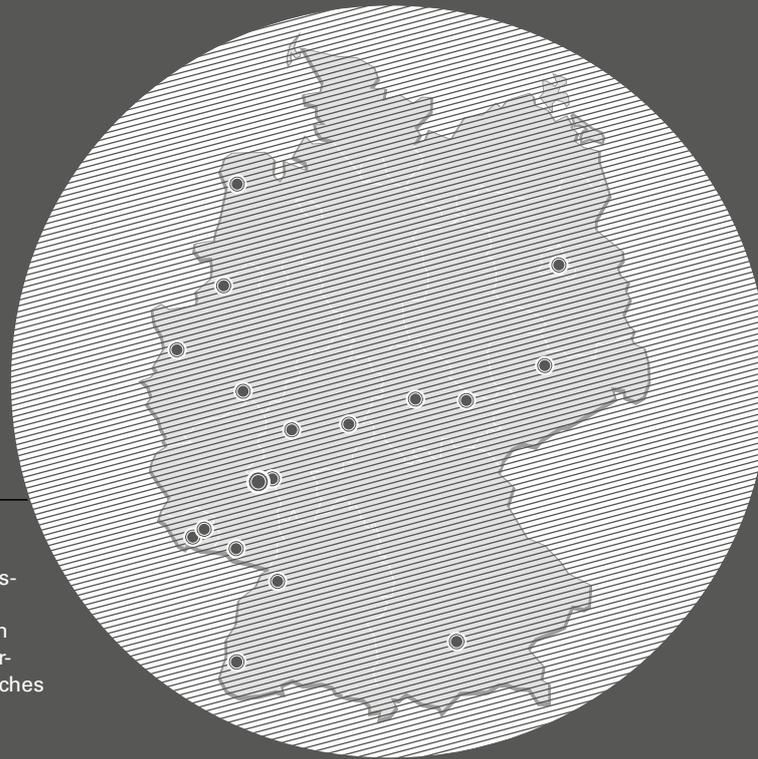


ABB. 3 Diagnose-Algorithmus bei Eisenmangel. sTfR = löslicher Transferrin-Rezeptor

QUELLENANGABEN / LITERATUR

1. WHO, <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en>, 2014.
2. DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie): Eisenmangel und Eisenmangelanämie, Leitlinie, 2011.
3. www.vebu.de/lifestyle/anzahl-der-vegetarierinnen
4. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 329: 9–22, 2003.
5. Punnonen K, Irljala K, Rajamaki A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor in serum. *Clin Chem* 40:774–776, 1994.
6. Brugnara C., Zurakowski D., Dicanzio J., Boyd T. & Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 281:2225–2230, 1999.
7. Thomas L, Thomas C, Heimpel H. Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen: Retikulozytenhämoglobin und löslicher Transferrinrezeptor. *Dtsch Arztebl* 102:A-580 / B-488 / C-455, 2005.
8. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol* 83:307–310, 2008.



LABOR | NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an 19 Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

REGIONALLABORE

BERLIN

Lützowstraße 89/ 90
10785 Berlin
T +49 30 48526100
F +49 30 48526275

FREIBURG

Berliner Allee 2
79110 Freiburg
T +49 761 4000650
F +49 761 40006510

GIESSEN

Rudolf-Diesel-Straße 4
35394 Gießen
T +49 641 300210
F +49 641 30021100

INGELHEIM

Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
T +49 6132 7810
F +49 6132 781214

JENA

Orlaweg 2
07743 Jena
T +49 3641 40130
F +49 3641 401338

KARLSFELD

Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
T +49 8131 5940
F +49 8131 594109

KARLSRUHE

Am Rüppurrer Schloß 1
76199 Karlsruhe
T +49 721 6277500
F +49 721 6277900

MAINZ

Wallstraße 3-5
55122 Mainz
T +49 6131 576080
F +49 6131 5760844

MOERS

Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
T +49 2841 1060
F +49 2841 10618

SAARBRÜCKEN

Winterberg 1
66119 Saarbrücken
T +49 681 88379133
F +49 681 88379142

ST. INGBERT

Otto-Kaiser-Straße 8a
66386 St. Ingbert
T +49 6894 9550100
F +49 6894 9550109

WEHNRATH

Albert-Einstein-Straße 13
51580 Wehnrath
T +49 2265 9929-0
F +49 2265 9929-99