

## Eisenstoffwechselfeldiagnostik bei Anämie Einsatz neuer diagnostischer Parameter

### Allgemeine Grundlagen

Der Eisenstoffwechsel im Organismus wird im wesentlichen von der Erythropoese bestimmt. Eisen stellt das zentrale Atom des Hämoglobins dar; darüber hinaus nimmt es aber auch in weiteren Stoffwechselprozessen (Myoglobin, verschiedene Enzymsysteme) wichtige Aufgaben wahr. Der Haupteisenanteil bei der Erythropoese stammt aus dem Abbau der alten Erythrozyten: das aus dem Hämoglobin stammende Eisen wird dem Körpereisenpool wieder zur Verfügung gestellt. Etwa zwei Drittel des Gesamtkörpereisens sind Bestandteil dieses dynamischen Prozesses von Hämoglobinauf- und -abbau. Die normale tägliche Eisenaufnahme über den Darm beträgt nur 1-2 mg, die gleiche Menge wird vom Körper auch wieder ausgeschieden. Die Aufnahme geschieht über verschiedene Rezeptormoleküle der Duodenalmukosa überwiegend in der Fe<sup>2+</sup>-Form bzw. das Häm-Eisen der Nahrung und wird durch weitere Proteine wie bspw. das **Hepcidin-Ferroportin-System**, welches jedoch bisher keine diagnostische Bedeutung erlangt hat, reguliert. Grundsätzlich gilt: Freies Eisen ist toxisch. Der Gesamtkörpereisenbestand beträgt ca. 3 - 4 g.

### Physiologie bis zur Diagnostik

Der größte Anteil des Körpereisens befindet sich in den Erythrozyten. Bei der Zellneubildung wird es dem Knochenmark aus den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES), dem Ort der Speichereisenreserve, zur Verfügung gestellt, es liegt dort intrazellulär an Ferritin gebunden vor. Im Serum gemessenes **Ferritin spiegelt** unter normalen Verhältnissen den **Eisenspeicherhalt der Zellen wider** und zeigt somit den Gehalt an Gesamtkörpereisen an. Transportiert wird das Eisen im Blut immer über Transferrin. In die Zellen gelangt es über einen Rezeptor auf der Membranoberfläche, dem Transferrinrezeptor. Wird von den Zellen mehr Eisen benötigt, werden mehr Transferrin-Rezeptor-Moleküle auf der Zelloberfläche gebildet, so dass mehr eisenbeladenes Transferrin andocken kann. Die Transferrinrezeptormoleküle werden ebenfalls ins Plasma abgegeben, ihre Menge spiegelt somit den Eisenbedarf bzw. die **Eisenversorgung der Erythropoese („Eisensog“)** wider und kann als sog. **löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR)** im Blut bestimmt werden.

Kommt es über längere Zeit zu einer Einschränkung der Eisenversorgung der Erythropoese, ist dies anhand des Hämoglobinwertes, des mittleren zellulären Volumens und der mittleren zellulären Hämoglobinkonzentration zu erkennen. Eine frühe Eisenunterversorgung können diese Parameter aufgrund der 120-tägigen Erythrozytenlebenszeit aber nicht anzeigen. Hier bieten neue Parameter Abhilfe: die Bestimmung des **Hämoglobingehalts der Retikulozyten**, als **früher und aktueller Marker des funktionellen Eisenmangels**, da die Reifung vom Erythroblasten zum Retikulozyten nur kurz ist und die Zirkulation der Retikulozyten im peripheren Blut nur ein bis zwei Tage beträgt. Der Hämoglobingehalt der Retikulozyten ist ein noch empfindlicherer Marker („Echtzeitparameter der Hämoglobinisierung“) der Erythropoese als die Bestimmung der **hypochromen Erythrozyten**.

Der **Retikulozyten-Produktionsindex (RPI)** gibt Ihnen einen Anhalt, ob die Erythropoese der aktuellen Situation (Überwindung der anämischen Lage) angemessen ist.

Mit dem sogenannten **Delta-Hämoglobin** (Differenz des Hämoglobingehalts der Retikulozyten und der Erythrozyten) ist eine sehr zeitnahe Diagnostik der gestörten Hämoglobinisierung im Rahmen von „Akute-Phase-Reaktionen“ möglich. Bereits Stunden nach Beginn derselben verringert sich das Delta-Hämoglobin und sinkt unter den Referenzwert; nahezu ebenso schnell zeigt ein Anstieg die Überwindung der Situation an, was teilweise auf Intensivstationen zum zeitnahen und preisgünstigen Monitoring genutzt wird.

Der wichtigste Parameter zur Diagnostik einer **Eisenmangelanämie** ist das **Ferritin**: Erniedrigte Serumferritinkonzentration zeigt immer eine Verminderung des Speichereisens und somit ein erniedrigtes Gesamtkörpereisen an. Dies **gilt allerdings nur bei sonst Gesunden und unkomplizierten Eisenmangelzuständen!** Sobald andere Gegebenheiten vorliegen, ist die alleinige Ferritinbestimmung aufgrund der Eigenschaft als sog. Akute-Phase-Protein kein verlässlicher Parameter mehr, z. B.: Entzündungen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Lebererkrankungen, Tumore, Alkoholismus, Hypothyreose, Einnahme oraler Kontrazeptiva. Hier kann es zur sogenannten „**Anämie chronischer Erkrankungen**“ kommen. Ohne die Parallelbestimmung des CRPs als Marker der Akute-Phase-Reaktion ist die Interpretation des Ferritins oder des Ferritin-Indexes oftmals nicht eindeutig möglich.

In solchen Fällen ist die Anämiediagnostik komplexer und es bedarf **mehrerer Parameter**, um **die Lage des Eisenstoffwechsels** eindeutig zu bestimmen:

- **Blutbild**
- **Ferritin**
- **CRP**
- **Löslicher Transferrinrezeptor**
- **Ferritin-Index**
- **Retikulozyten-Hämoglobin (Ret-Hb)**
- **Hypochrome Erythrozyten**
- **Retikulozyten-Produktionsindex (RPI)**
- **Delta-Hämoglobin (Delta-Hb)**

Zusammen geben diese Parameter ein klares Bild der Eisenstoffwechselstörung wider. Anhand der Messwerte lässt sich entscheiden, ob die Gabe von Eisen notwendig ist oder ob womöglich eine Erythropoetingabe indiziert erscheint. Gleichzeitig kann mit diesen Parametern auch der Therapieerfolg optimal und frühzeitig kontrolliert werden!

Die Bestimmung des Serumeisens ist in der Anämiediagnostik ein unsicherer Parameter, da es zu vielen Einflüssen unterliegt, große inter- wie auch intraindividuelle Schwankungen aufweist und deswegen keine eindeutigen diagnostischen Rückschlüsse zulässt. Somit ist auch die Bestimmung der Transferrinsättigung, bei der ja der Eisenwert mit einfließt, nur begrenzt aussagefähig.

Besonders zu beachten ist der Umstand, dass bei vielen der neuen Parameter nicht nur alters- und geschlechtsabhängige sondern auch deutliche, firmenabhängige Unterschiede existieren und Sie sich an unseren Referenzwertangaben orientieren müssen.

Es ist auch immer zu bedenken, dass hypochrom-mikrozytäre Anämien zwar das „klassische“ Erscheinungsbild eines Eisenmangels sind (z. B. durch Blutungen, vermindertes Angebot), jedoch erst eine Spätmanifestation darstellen. Vorher können durchaus schon klinische Zeichen in den Stadien des sog. **prälatenten** und **latenten Eisenmangels** in Form unklarer Müdigkeit, Antriebslosigkeit o. ä. auftreten. Diese frühen Zustände können aber bereits labordiagnostisch mit den oben genannten Markern des Eisenstoffwechsels bzw. der Erythropoese (exemplarisch seien hier das Ferritin sowie der lösliche Transferrinrezeptor genannt) erkannt werden.

Weiterhin zeigen sich aber auch andere hämatologische Erkrankungen wie Thalassämien oder etliche andere Hämoglobinopathien mit dem Bild der hypochrom-mikrozytären Anämie, bei denen der Reflex „hypochrom-mikrozytär also Eisengabe“ eher zu einer Eisenüberladung verschiedener Organe/Gewebe als weitere Komplikation der Grunderkrankungen als zu einem Hämoglobinanstieg führt.

Auch hier dienen die o. g. Parameter zu einer weiteren Klärung der Situation und einer optimierten Therapie.

Weitere Informationen finden Sie auch in unserer Laborinformation „Neuerungen in der Hämatologie“ vom März 2014.

#### Material

- 1 Serummonovette
- 1 EDTA-Blut

Für die erweiterten Erythrozyten-/Retikulozytenauswertungen muss als Basis immer ein „großes Differenzial-Blutbild“ sowie die „Retikulozytenzählung“ plus der gewünschten Parameter (Ret-Hb, hypochrome Erythrozyten, Delta-Hb, RPI) angefordert werden. Nur so können über unsere hinterlegten Algorithmen die entsprechenden Parameter berechnet werden.

#### Abrechnung

Alle Leistungen sind über GKV und PKV abrechenbar. Bitte beachten Sie, dass bei Versicherten der gesetzlichen Krankenkassen die Möglichkeit des Einsatzes von Budgetbefreiungsziffern besteht, insbesondere bei der Diagnostik der Anämie chronischer Erkrankungen (Rheumatologie, Tumore, Dialyse ....)

#### Literatur

Deutsches Ärzteblatt, Ausg. A, 4. März 2005, S. 580-586; L. Thomas, C. Thomas, H. Heimpel: Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen.

Fuchs R, Staib P, Brümmendorf T; Manual Hämatologie 2014, 24. Auflage 2014, Nora-Verlag GmbH.