

Diplomarbeit

**VERGLEICH HERKÖMMLICHER UND NEUER  
PARAMETER ZUR DIAGNOSTIK VON  
EISENMANGELZUSTÄNDEN**

eingereicht von

**Franziska Lydia Zeschick**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Klinischen Institut für Medizinische und Chemische  
Labordiagnostik**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. MBA LL.M. Dietmar Enko**

**Priv.-Doz. Mag. Dr.scient.med. Andreas Meinitzer**

Graz, 04.07.2019

### **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 04.07.2019

Franziska Lydia Zeschick eh

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Zusammenfassung.....	V
Abstract.....	VI
Einleitung.....	1
Eisenstoffwechsel.....	1
Funktion des Eisens und seine Verteilung im menschlichen Körper .....	1
Eisenresorption .....	1
Eisenregulation .....	3
Transport des Eisens .....	5
Eisenmangel und Eisenmangelzustände.....	5
Stadien des klassischen Eisenmangels .....	6
Stadium I: Speichereisenmangel.....	6
Stadium II: Eisendefizitäre Erythropoese.....	7
Stadium III: Eisenmangelanämie .....	7
Funktioneller Eisenmangel.....	7
Anämie bei chronischer Erkrankung .....	9
Begriffsklärung der Eisenmangelzustände.....	11
Methoden .....	13
Ergebnisse .....	14
Laborparameter des Eisenmangels.....	14
Blutbild .....	14
Hämoglobin .....	14
MCV und MCH .....	14
Biochemische Marker.....	15
Serumeisen .....	15
Ferritin .....	15
Transferrin und Transferrinsättigung.....	16
Neue Marker .....	16
Löslicher Transferrinrezeptor und Ferritinindex .....	16

Retikulozytenhämoglobin.....	18
Anteil an hypochromen Erythrozyten.....	19
Zinkprotoporphyrin.....	20
Hepcidin.....	21
Thomas Plot.....	23
Eisenmangeldiagnostik bei gesunden Personen .....	25
Eisenmangeldiagnostik bei Patientinnen und Patienten mit akuter Infektion oder mit chronischer Erkrankung .....	27
Akute Infektion .....	27
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen .....	27
Herzinsuffizienz.....	28
Nierenerkrankungen.....	28
Diskussion .....	31
Reflexion der Studienlage mit Ausblick für weitere Forschungsfragen .....	31
Löslicher Transferrinrezeptor und Ferritinindex.....	32
Retikulozytenhämoglobin .....	33
Anteil an hypochromen Erythrozyten .....	33
Zinkprotoporphyrin .....	34
Hepcidin .....	34
Empfehlung für die Abklärung von Eisenmangelzuständen in der allgemeinmedizinischen Praxis.....	35
Literaturverzeichnis .....	38

## Abkürzungsverzeichnis

%HYPO	Anteil an hypochromen Erythrozyten
ACD	Anämie bei chronischer Erkrankung
AUC	Area under the curve
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
EM	Eisenmangel
EMA	Eisenmangelanämie
ESA	Erythropoese-stimulierende Substanz
Fe	Eisen
H	Wasserstoff
HbA1c	Hämoglobin A1c
Hg	Hämoglobin
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IRE	Eisenrestriktive Erythropoese
IREL	Eisenregulierendes Element
IRIDA	Iron-refractory iron deficiency anemia
IRP	Eisenregulierendes Protein
MCH	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
NO	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OR	Odds-Ratio
Ret-He	Retikulozytenhämoglobin
r-HuEPO	Rekombinantes humanes Erythropoetin
ROC	Receiver Operating Characteristics
SH	Sulfhydryl
sTfR	Löslicher Transferrinrezeptor
TfS	Transferrinsättigung
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
ZnPP	Zinkprotoporphyrin

## Zusammenfassung

Weltweit stellt der Eisenmangel die häufigste Mangelerscheinung dar und ist in 80 % der Fälle die Ursache einer Anämie. Die laborchemische Diagnostik nimmt eine tragende Rolle in der Erkennung und Behandlung von Eisenmangelzuständen bei chronisch kranken oder auch gesunden Personen ein. Die herkömmlichen Diagnostikparameter wie Serumeisen, Ferritin und Transferrin weisen jedoch aufgrund ihrer Entzündungsabhängigkeit Limitationen auf. Neue Parameter wie der lösliche Transferrinrezeptor, das Retikulozytenhämoglobin, das Zinkprotoporphyrin, der Anteil an hypochromen Erythrozyten und das Hepcidin sind Gegenstand aktueller Forschung, können diese Limitationen überwinden und schaffen somit neue Möglichkeiten in der Diagnostik von Eisenmangelzuständen. Die Wahl des richtigen Laborparameters richtet sich stark nach der klinischen Präsentation, dem Vorliegen einer akuten Infektion und einer eventuell bestehenden chronischen Grunderkrankung. Ein individualisiertes diagnostisches Vorgehen kann eine verlässliche und effiziente Ermittlung des Eisenstatus ermöglichen. So kann beispielsweise bei gesunden Personen das Retikulozytenhämoglobin eine eisenrestriktive Erythropoese aufdecken. Um jedoch einen Speichereisenmangel zu ermitteln, stellt nach wie vor der Ferritinwert die einzige diagnostische Möglichkeit dar. Bei komplizierten Fragestellungen, als auch bei der Anämie der chronischen Erkrankung bietet es sich an, den Thomas Plot zur grafischen Darstellung des Eisenstatus heranzuziehen. In der vorliegenden Arbeit werden die Vor- und Nachteile der aufgeführten Parameter aufgezeigt und deren studienprobten Spezifitäten und Sensitivitäten zusammengetragen.

## Abstract

Iron deficiency is the most frequently occurring deficiency symptom worldwide. With a share of 80 % it is also the leading cause for anemia. Laboratory diagnostic approach has a substantial role in diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia for chronically diseases as well as otherwise healthy patients. The influence of inflammation on traditional parameters like serum iron, ferritin or transferrin raises limitations for their use. New parameters like soluble transferrin receptor, reticulocyte hemoglobin, zinc protoporphyrin, percentage of hypochromic red cells and hepcidin are subject of current research and are able to avoid those limitations, creating new possibilities in diagnostic methods for iron deficiency. The choice of the adequate parameter depends strongly on clinical presentation, presence of acute infection and possible chronic diseases. An individualized diagnostic procedure provides a reliable and efficient evaluation of the iron status. For example, reticulocyte hemoglobin can detect iron-restricted erythropoiesis. To identify storage iron deficiency however, the only possible parameter is still ferritin. More complicated problems as well as iron deficiency in chronically diseased patients benefit from using the Thomas Plot for graphical display of the iron status. The following thesis highlights the pros and cons of all listed parameters. Furthermore, their specificities and sensitivities are presented.

## Einleitung

### Eisenstoffwechsel

#### Funktion des Eisens und seine Verteilung im menschlichen Körper

Der Gesamtkörperbestand an Eisen beim Erwachsenen beträgt laut Herold<sup>1</sup> bei einem 70 kg schweren Mann etwa 3,5 g und bei einer 60 kg schweren Frau etwa 2,1 g. Ca. 70 % des körpereigenen Eisens befinden sich im Hämoglobin, also in den Erythrozyten. Hier spielt sich auch die Hauptaufgabe des Eisens im menschlichen Körper ab: Die Beteiligung am Transport von Sauerstoff im Hämoglobin. Weitere 12 % des Eisens befinden sich ebenfalls in seiner Funktion als Sauerstoffbinder im Myoglobin, im Knochenmark und in eisenhaltigen Enzymen.<sup>1</sup> Das Speichereisen bildet 18 % des Gesamteisens. Man findet es in einzelnen Zellen innerhalb des Gewebes, wie zum Beispiel in der Leber und innerhalb des Monozyten-Makrophagen-Systems.<sup>1</sup> Das Eisen liegt innerhalb der Zellen an Apoferritin gebunden und als Ferritin oder Hämosiderin gespeichert vor.<sup>2</sup> Das Transporteisen stellt das an Transferrin gebundene Eisen dar und macht 0,1 % des Eisenbestandes aus.<sup>1</sup>

Neben seiner essentiellen Rolle als Zentralatom in den Porphyrinen Hämoglobin und Myoglobin erfüllt das Eisen auch eine wichtige Aufgabe im Rahmen der Atmungskette: Es nimmt an vielen Redoxreaktionen teil.<sup>2</sup> Da das Eisen zwischen seinem zweiwertigen und dreiwertigen Zustand wechseln kann, eignet es sich hierfür gut als Elektronenüberträger.<sup>2</sup>

#### Eisenresorption

Das über die Nahrung aufgenommene Eisen wird hauptsächlich im Duodenum resorbiert. Täglich nimmt der menschliche Körper circa 10 bis 15 mg Eisen mit der Nahrung zu sich, davon wird allerdings nur 1 mg im Dünndarm resorbiert.<sup>2</sup> Der Eisenverlust über Fäzes, Urin und Schweiß pro Tag beträgt beim Mann ca. 1 mg, bei der Frau, bedingt durch die Menstruation ca. 2 mg, und bei Schwangeren bis zu 3 mg.<sup>3</sup> Im Fleisch liegt Eisen gebunden an Häm vor und kann dadurch unkompliziert über einen Häm-Rezeptor, den HCP1-Rezeptor (Hem Carrier Protein 1), aufgenommen werden. Eine Hämoxygenase entfernt das Häm aus

dem Porphyrinring.<sup>4</sup> In anderen Lebensmitteln liegt Eisen allerdings meistens in seiner dreiwertigen Form vor. Da es in diesem Zustand nicht resorbiert werden kann, muss es zuerst in der luminalen Zellmembran der Enterozyten in seine zweiwertige Form reduziert werden.<sup>2</sup> Dies geschieht mit Hilfe der Ferrireduktase (Abbildung 1). Anschließend wird es über den divalenten Metalltransporter (DMT-1) in den Enterozyten aufgenommen und an Ferritin gebunden.<sup>2</sup> Da es sich bei diesem Transporter um einen elektrogenen  $\text{Fe}^{2+}$ - $\text{H}^+$ -Symport-Carrier handelt, verbessert ein saurer Chymus die Eisenaufnahme einerseits durch den erhöhten  $\text{H}^+$ -Gradienten und andererseits durch das Freisetzen von Nahrungseisen aus Komplexen.<sup>3</sup> Ebenso können Vitamin C und SH-Gruppen-haltige Aminosäuren das Eisen in seine zweiwertige Form reduzieren und somit die intestinale Resorption steigern.<sup>2</sup>

Über Ferroportin kann das Eisen den Enterozyten basolateral wieder verlassen. Das zweiwertige Eisen wird von einer transmembranen Ferroxidase, dem Hephastein, wiederum in seine dreiwertige Form konvertiert. An Transferrin gebunden kann Eisen nun im Blutkreislauf zirkulieren.<sup>2</sup>

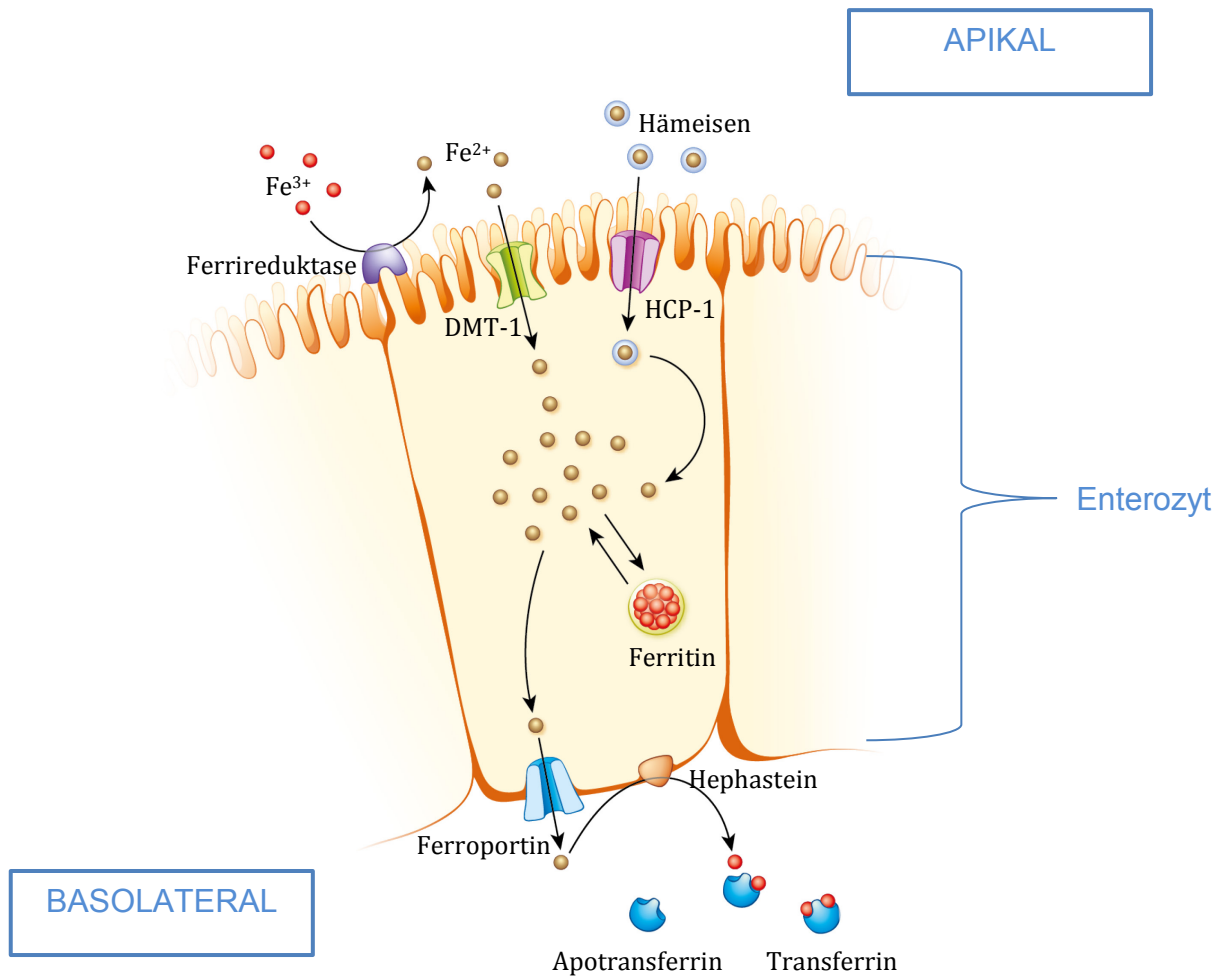


Abbildung 1: Die Eisenresorption. Modifiziert nach [www.ironatlas.com](http://www.ironatlas.com)<sup>4</sup>. DMT-1: divalenter Metalltransporter 1; Fe: Eisen; HCP-1: Hem Carrier Protein 1.

Die „Hauptwege“ des Eisens liegen jedoch nicht in der Aufnahme und Ausscheidung in und aus dem Körper, sondern in der Synthese und dem Abbau von Hämoglobin.<sup>5</sup> Täglich werden 6 bis 7 g Hämoglobin gebildet. Dafür notwendig sind 30 bis 40 mg Eisen, welches aus der Mauserung alter Erythrozyten gewonnen wird.<sup>6</sup>

### Eisenregulation

Prinzipiell kann die Eisenmenge durch zwei Mechanismen angepasst werden. Zum einen über die Regulation der intestinalen Resorption und zum anderen über die Rückgewinnung von Eisen durch die Makrophagen des retikulohistiozytären Systems.<sup>1</sup>

Eine entscheidende Rolle in der Regulation der Eisenhomöostase spielt das Protein Hepcidin. Hepcidin blockiert den membranständigen Eisenexporter Ferroportin und verhindert somit den Transport von Ferritin aus dem Enterozyten oder dem Makrophagen in die Blutlaufbahn.<sup>7</sup> Auch der luminal lokalisierte Rezeptor DMT-1 wird gehemmt und senkt so die aus dem Darmlumen aufgenommene Eisenmenge.<sup>8</sup> Ist die Transferrinsättigung im Blut erhöht oder sind die Eisenspeicher in der Leber gefüllt, wird vermehrt Hepcidin in der Leber gebildet. Bei einem Mangel an Eisen, bei Anämie oder Hypoxie, wird weniger Hepcidin in der Leber produziert. Ist der Eisenmangel chronisch, so wird die Hepcidinsynthese herunterreguliert, sodass die bis zu dreifache Menge an Eisen aus dem Darm absorbiert werden kann. Allerdings können dadurch nur leichte Eisenverluste kompensiert werden. Bei großen, chronischen Blutverlusten wird das im Knochenmark gebildete Hormon Erythroferron gebildet, welches wiederum die Synthese von Hepcidin stark hemmt, um dem Organismus somit möglichst viel Eisen für die Erythropoese bereitzustellen.<sup>8</sup>

**KLINIK:** IRIDA (Iron-refractory iron deficiency anemia) ist eine genetisch bedingte Störung, bei welcher durch eine Mutation einer Hydrolase das Abschalten der Hepcidinexpression verhindert wird. Daher bleibt die Eisenaufnahme gering.<sup>7</sup> Eine Behandlung mit oraler Eisensubstitution führt zu keiner Hämoglobinerhöhung. Diese Störung ist äußerst selten. Genaue Daten zur Epidemiologie fehlen jedoch. Möglicherweise ist sie jedoch unterdiagnostiziert, da die Symptomatik mild ausgeprägt ist und differenzialdiagnostisch leicht eine ungenügende Compliance der oralen Eisensubstitution angenommen wird.<sup>9</sup>

Eine weitere Anämieform ist die Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD). Hierbei bewirken bestimmte Entzündungsmediatoren wie z.B. Interleukin-6 eine Stimulierung der Hepcidinsynthese und führen so zu einem niedrigen Serum-Eisen. Die Gabe von Hepcidinantagonisten könnte die „fälschlicherweise“ erhöhten Hepcidinwerte senken.<sup>7</sup>

Auf zellulärer Ebene reguliert jede kernhaltige Zelle ihren Eisenstoffwechsel abhängig von der systemischen Eisenhomöostase. Dies geschieht mittels zytoplasmatischer Eisenregulationsproteine, genannt IRPs (eisenregulierende

Proteine). Bei einem Eisenmangel binden die IRPs mit höherer Affinität an posttranskriptionale eisenregulierende Elemente (IRELs). Diese messenger RNAs kodieren für die Synthese von Ferritin, Transferrin und den Transferrinrezeptor 1. Neben dem Eisenmangel wird die Bindung von IRP an IREL auch durch NO und oxidativen Stress gesteuert. Die Aktivität der zellulären Eisenregulation spielt bisher keine Rolle in der Labordiagnostik.<sup>10</sup>

### **Transport des Eisens**

Um den Austausch von Eisen zwischen den Enterozyten, den Erythroblasten und den Speicherkompartimenten zu ermöglichen, muss das Eisen gebunden an das Transportprotein Transferrin in der Blutlaufbahn zirkulieren.<sup>11</sup>

Nach der Resorption aus dem Darmlumen liegt das Eisen als Ferritin im Enterozyten vor. Um diesen wiederum verlassen zu können, muss das Eisen an der basalen Membran der Enterozyten über den Transporter Ferroportin geleitet werden. Anschließend wird das Eisen an der basolateralen Membran mittels Hephastein vom zweiwertigen in den dreiwertigen Zustand überführt. Nun kann das Eisen an das Transportprotein gebunden werden und auf diese Weise Eisen zu den Zielzellen transportiert werden.<sup>11</sup> Der Hauptabnehmer sind die erythropoetischen Vorläuferzellen, denn sie benötigen das Eisen zwingend für die Erythropoese. Auch die Leberzellen, Nierenzellen und Muskelzellen haben einen nennenswerten Eisenbedarf. Jede menschliche Zelle besitzt Transferrinrezeptoren. Das Transferrin bindet an diesen Rezeptor, der Komplex wird internalisiert und Eisen gelangt in die Zelle. Das „übrig gebliebene“ Apotransferrin gelangt zurück in die Blutbahn und kann wiederum Eisen aufnehmen, transportieren und an verschiedenste Zellen abgeben.<sup>5</sup>

### **Eisenmangel und Eisenmangelzustände**

Weltweit ist der Eisenmangel die häufigste Mangelerkrankung und mit 80 % die häufigste Ursache für eine Anämie.<sup>11</sup> Laut Camaschella<sup>12</sup> sind weltweit 2 Milliarden Menschen von einem Eisenmangel betroffen. Dank Präventionsprogrammen in den letzten drei Jahrzehnten konnte die Prävalenz des Eisenmangels gesenkt werden. Im Jahre 2015 war die Prävalenz in Zentral- und Westafrika sowie in Südasien am höchsten. In Europa beträgt die Prävalenz 5 bis 10 % und bei gebärfähigen Frauen sogar 20 %.<sup>11</sup>

Es bestehen Unterschiede in den Ursachen des Eisenmangels zwischen Entwicklungsländern und Industrieländern. In den Entwicklungsländern führen vor allem eine ungenügende Nahrungsaufnahme und Blutverluste aufgrund von Wurmbesiedlung im Verdauungstrakt zu einem Eisenmangel. In den Industrieländern sind spezielle Essgewohnheiten, wie vegetarische Ernährung, aber auch chronische Blutverluste und Malabsorptionsstörungen die Hauptursache.<sup>12</sup>

Von einem Eisenmangel spricht man, wenn die Gesamteisenmenge im Körper erniedrigt ist. Prinzipiell werden drei Stadien (I bis III) entsprechend der Schwere des Eisenmangels unterschieden.<sup>13,14</sup> Mittels Messung des Hämoglobins wird eine EMA (Eisenmangelanämie) acht Wochen nach Entleerung der Speichereisenreserve manifest.<sup>15</sup>

### Stadien des klassischen Eisenmangels

#### Stadium I: Speichereisenmangel

Im Stadium I des Eisenmangels liegt eine erschöpfte Reserve der Körpereisenspeicher vor. Dazu kommt es aufgrund einer verminderten Eisenaufnahme oder einem erhöhten Eisenverlust. Zu diesem Zeitpunkt ist die Erythropoese noch nicht eisendefizient und funktioniert daher noch normal. Mit zunehmendem Eisenmangel ändert sich dies und es folgt der Übergang Stadium II, welches man als eisendefizitäre Erythropoese bezeichnet.<sup>12</sup>

#### [LABORPARAMETER]

Der Indikator für ein erniedrigtes Speichereisen ist das Ferritin. Werte unter 30 ug/L gelten sowohl bei Männern als auch bei Frauen beweisend für einen unzureichenden Eisenspeicher.<sup>13</sup> Der Ferritinwert ist der sensitivste und spezifische Test für einen Eisenmangel.<sup>12</sup> Dies gilt jedoch nur für unkomplizierte Fälle, sprich wenn keine akute oder chronische Infektion oder andere chronische Erkrankungen vorliegen.<sup>13</sup> Liegt eine Entzündung vor, befindet sich der Grenzwert für Ferritin bei unter 100 ug/L. Noch höhere Grenzwerte gelten bei vorliegender Herzinsuffizienz (< 300 ug/L).<sup>12</sup> Im Stadium I sind Hämoglobin und Retikulozytenzahl noch normal.<sup>14</sup>

## Stadium II: Eisendefizitäre Erythropoese

Im weiteren Verlauf sind die Eisendepots entleert und die Versorgung der Erythropoese mit Eisen ist unzureichend. Die Hämoglobinwerte sinken daher schon diskret, es besteht allerdings noch keine Anämie.

### [LABORPARAMETER]

Der indirekte Indikator für eine eisendefizitäre Erythropoese ist eine erniedrigte Transferrinsättigung. Das Transferrin kann normal oder leicht erhöht sein. Der lösliche Transferrinrezeptor und das Zinkprotoporphyrin sind erhöht. Das Ferritin ist erniedrigt. Die Retikulozyten sind bereits vermindert und das Hämoglobin noch normal.<sup>14</sup>

## Stadium III: Eisenmangelanämie

Der Übergang in das dritte Stadium ist dadurch gekennzeichnet, dass keine suffiziente Hämoglobinsynthese mehr möglich ist. Zu Beginn ist die Anämie noch normochrom und normozytär, wird dann aber mit Fortschreiten des Eisenmangels hypochrom und mikrozytär.<sup>13</sup> So hatten beispielsweise in einer Studie von Leers et al.<sup>16</sup> 71 % der Untersuchten mit Anämie ein normales mittleres korpuskuläres Volumen (MCV). Diese Tatsache spricht dafür, dass eine mikrozytäre Anämie ein spätes Zeichen für einen Eisenmangel ist.

### [LABORPARAMETER]

Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, ZnPP (Zinkprotoporphyrin) und sTfR (löslicher Transferrinrezeptor) verstärken sich in ihrer Ausprägung entsprechend der Charakteristik von Stadium II. Da es aber nun zur Anämie kommt, sinkt das Hämoglobin unter den Normwert. Entsprechend der hypochromen, mikrozytären Anämie fallen MCH (mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt) und MCV ab.<sup>13</sup>

## Funktioneller Eisenmangel

Beim funktionellen Eisenmangel sind die Eisenspeicher per se nicht ausgeschöpft. Allerdings ist die Eisenmenge nicht ausreichend groß, um die Erythropoese mit Eisen zu versorgen. In der Literatur wird der Begriff des funktionellen Eisenmangels uneinheitlich und teilweise widersprüchlich behandelt. Nach Thomas et al.<sup>6</sup> kommt es bei einer gesteigerten Erythropoese, z.B. im Rahmen einer therapeutischen Gabe von Erythropoetin mit ungenügender Verabreichung

von Eisen, zu einem funktionellen Eisenmangel. Herklotz und Huber<sup>13</sup> hingegen beschreiben den funktionellen Eisenmangel als zunehmende Eisenverarmung und setzen den Zustand gleich mit dem Eisenmangel im Stadium II. An anderer Stelle jedoch geben Herklotz und Huber<sup>13</sup> an: „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.“<sup>13</sup> Camaschella<sup>12</sup> beschreibt den funktionellen Eisenmangel als insuffiziente Mobilisation von Eisen für die Erythropoese aufgrund einer gesteigerten Eisennachfrage, bedingt z.B. durch Gabe von ESA (erythropoese-stimulierende Substanz).

Im Rahmen dieser Arbeit wird der funktionelle Eisenmangel anhand des Thomas Plots definiert. Definitionsgemäß liegt ein funktioneller Eisenmangel dann vor, wenn das Ret-He (Retikulozytenhämoglobin) unter 28 pg liegt. Dazu kann es kommen, wenn:

1. das Speichereisen so weit aufgebracht ist, dass es zur klassischen Eisenmangelanämie (mit Mangel an Funktionseisen) kommt.
2. das Speichereisen normal ist, aber bedingt durch pathophysiologische Mechanismen, wie z.B. durch Sequestrierung oder erhöhte Erythropoeseaktivität, die Eisenversorgung der Erythropoese nicht ausreicht (z.B. bei ACD oder unter Therapie mit rekombinantem humanem Erythropoetin).

Eine eindeutige Klärung des Begriffs „funktioneller Eisenmangel“ und vor allem dessen Ätiologie wären für das Verständnis und die daraus resultierende Handhabung der labordiagnostischen Anforderungen in der Allgemeinpraxis von essentiellen Wert.

#### [LABORPARAMETER]

Ein früher und aktueller Marker des funktionellen Eisenmangels ist ein erniedrigtes Ret-He (< 28 pg). Ein weniger zeitnaher Parameter ist der Anteil hypochromer Erythrozyten (%HYPO). Werte über 10 % sprechen für einen Mangel an Funktionseisen.<sup>13</sup>

## Anämie bei chronischer Erkrankung

Die Anämie bei chronischer Erkrankung zeichnet sich durch eine hypoproliferative Anämie aus, welche aufgrund einer akuten oder chronischen entzündlichen Erkrankung entsteht. Zu den Ursachen zählen Infektionen, Malignome, chronische Nieren- und Herzerkrankungen und Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis, der systemische Lupus erythematodes oder die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.<sup>18</sup>

Nach der „klassischen“ Eisenmangelanämie ist diese Anämieform die zweithäufigste Ursache für eine Anämie. Die durch die Entzündung entstandenen Zytokine (z.B. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ ) hemmen die Erythropoese: Dabei wird die Proliferation erythrozytärer Vorläuferzellen gestört und die Lebensdauer der Erythrozyten ist verkürzt. Außerdem wird verhältnismäßig zu wenig Erythropoetin gebildet und die Eisenmobilisation ist gestört. Der zugrundeliegende Mechanismus der gestörten Eisenmobilisation beruht auf der durch Interleukin-6 herbeigeführten erhöhten Hepsidinsynthese<sup>F1</sup>. Die duodenale Eisenresorption wird gehemmt und Eisen im retikuloendothelialen System zurückgehalten („Eisen-Trapping“).<sup>13,17,18</sup> Die Pathophysiologie der ACD wird in Abbildung 2 veranschaulicht. Thomas L und Thomas C<sup>10</sup> beschreiben diesen Mechanismus als eisenrestriktive Erythropoese (IRE), welche auch als Eisensequestrationssyndrom bezeichnet wird. Geht durch Blutungen kein Eisen verloren, so bleibt die Erythropoese anfangs normozytär und normochrom, die Erythrozytenzahl ist allerdings erniedrigt.

### [LABORPARAMETER]

Das Ferritin ist normal oder erhöht, Transferrin ist erniedrigt oder normal, TfS (Transferrinsättigung) ist erniedrigt, sTfR ist normal, sTfR/log ferritin ist erniedrigt und die Zytokine sind erhöht.<sup>18</sup>

---

<sup>F1</sup>Warum bewirkt Interleukin-6 eine erhöhte Hepsidinsynthese? Man vermutet, dass das Eisen in den Zellen gehalten wird, um Bakterien das Eisen zu entziehen, da diese Eisen für ihr Wachstum benötigen.<sup>19</sup>

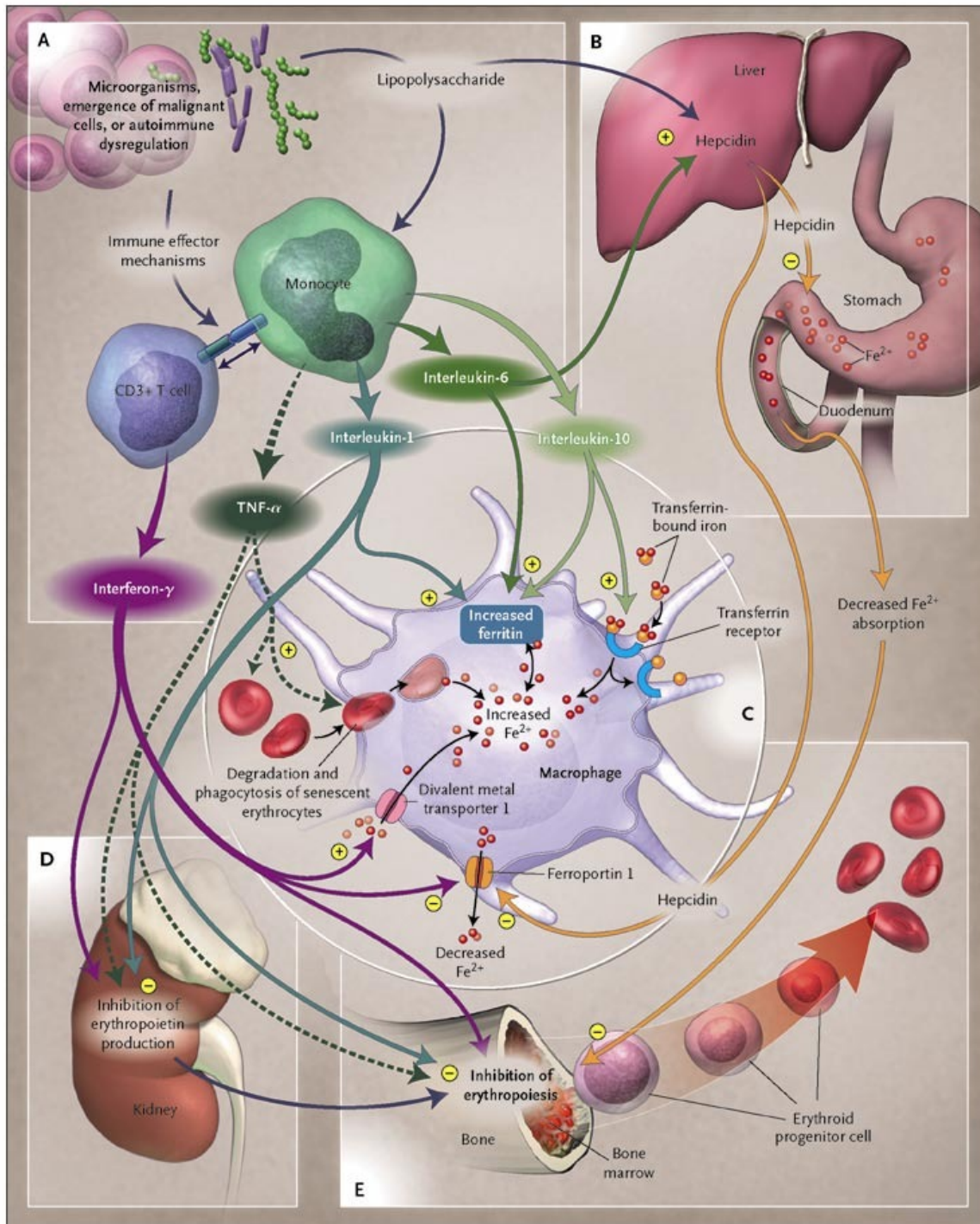


Abbildung 2: Pathophysiologie der Anämie bei chronischer Erkrankung. Entnommen aus Weiss und Goodnough<sup>18</sup>.

## Begriffsklärung der Eisenmangelzustände

In den Fachzeitschriften wird eine Einteilung in die drei Stadien des Eisenmangels jedoch nicht vorgenommen. Die Verwendung der Begriffe ist sehr uneinheitlich. So wird meist zwischen einem Eisenmangel und einer Eisenmangelanämie unterschieden, weitgehend übertragbar auf Stadium I und Stadium III. Das zweite Stadium, die eisenrestriktive Erythropoese beschreibt den Übergang dieser zwei Zustände. Dieser wird oft auch in missverständlicher Weise als funktioneller Eisenmangel beschrieben. Um eine praktikable Einteilung der verschiedenen Eisenmangelzustände für diese Arbeit zu konstruieren, wurden die Begriffszuordnungen von Thomas L und Thomas C<sup>10</sup> und Camaschella<sup>12</sup> zusammengeführt (Tabelle 1).

<b>Thomas L &amp; Thomas C<sup>10</sup></b>	<b>Camaschella<sup>12</sup></b>	<b>Anmerkung</b>
Subklinischer Eisenmangel	Eisenmangel	Beide definieren: Keine Anämie, Ferritin vermindert (< 30 µg/L) und TfS normal (≥ 16 %)
Funktioneller Eisenmangel	Funktioneller Eisenmangel	Beide definieren: Ferritin normal, Ret-He vermindert
Eisenrestriktive Erythropoese (IRE)	Eisenrestriktive Erythropoese (IRE)	Für Thomas L und Thomas C <sup>10</sup> ist die Ursache der IRE die ACD. Für Camaschella <sup>12</sup> ist IRE „a reduced supply of iron for the purpose of erythropoiesis, regardless of the level of iron stores, which are usually replete.“
	ACD	Thomas L und Thomas C <sup>10</sup> setzen ACD und IRE gleich. Camaschella <sup>12</sup> beschreibt ACD als multifaktorielle Anämie bedingt durch Zytokinerhöhung, Hcpidinerhöhung und veränderte Eisenhomöostase.
Totaler Eisenmangel	Eisenmangelanämie	Beide definieren: mikrozytäre, hypochrome Anämie, Ferritin vermindert (< 10 µg/L laut Camaschella <sup>12</sup> und ≤ 15 µg/L laut Thomas L und Thomas C <sup>10</sup> ), TfS vermindert (< 16 % laut Camaschella <sup>12</sup> und Thomas L und Thomas C <sup>10</sup> ).

*Tabelle 1:* Zusammenführung der Begriffszuordnungen von Eisenmangelzuständen nach Thomas L und Thomas C<sup>10</sup> und nach Camaschella<sup>12</sup>. ACD: Anämie bei chronischer Erkrankung; IRE: Eisenrestriktive Erythropoese; Ret-He: Retikulozytenhämoglobin; TfS: Transferrinsättigung.

Im Weiteren werden die von Camaschella<sup>12</sup> verwendeten Begriffe verwendet. Die IRE wird demnach als zugrundeliegender Mechanismus der ACD aufgefasst. Die beiden Begriffe werden daher in der Arbeit aus labordiagnostischer Sicht gleichgesetzt. In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 2) werden ausgewählte Labormessgrößen und deren Veränderung bei Eisenmangelzuständen dargestellt.

	Eisenmangel	Funktioneller Eisenmangel	EMA	ACD	EMA und ACD
<b>Ferritin</b>	↓↓ < 30 ug/L	↓↓	↓↓	n-↑	↓↓ -n
<b>Transferrin</b>	n	n-↑	↑↑	↓↓ -n	↓↓
<b>TfS</b>	n	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
<b>ZnPP</b>	n	↑↑	↑↑↑	↑	↑
<b>sTfR</b>	n	↑↑	↑↑↑	n	n-↑
<b>Hämoglobin</b>	n	n	↓↓	↓↓	↓↓
<b>MCV</b>	n	n	↓↓ < 80 fl	↓↓ -n	↓↓
<b>MCH</b>	n	n	↓↓ < 27 pg	↓↓ -n	↓↓
<b>sTfR/log ferritin</b>			Hoch (> 2)	Tief (< 1)	Hoch (> 2)
<b>Zytokine</b>				↑	↑
<b>Ret-He</b>	↓↓ < 25 pg	↓↓ < 29 pg	↓↓↓	n-↓	↓↓
<b>%HYPO</b>	n	↓↓	↓↓	↓↓ -n	

*Tabelle 2:* Ausgewählte Labormessgrößen und deren Veränderungen bei Eisenmangelzuständen. Modifiziert nach Herklotz und Huber<sup>13</sup>; Weiss und Goodnough<sup>18</sup>; Camaschella<sup>12</sup>; Stein und Dignass<sup>20</sup>. %HYPO: Anteil hypochromer Erythrozyten; ACD: Anämie bei chronischer Erkrankung; EMA: Eisenmangelanämie; MCH: Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt; MCV: Mittleres korpuskuläres Volumen; n: Normal;

Ret-He: Retikulozytenhämoglobin; sTfR: Löslicher Transferrinrezeptor; TfS: Transferrinsättigung; ZnPP: Zinkprotoporphyrin.

## Methoden

Zu Beginn dieser Arbeit wurde ein intensives Einlesen in die Thematik und eine umfassende Literaturrecherche angestellt. Die Informationen wurden hauptsächlich über medizinische Datenbanken wie PubMed und OvidSP sowie über Google Scholar generiert. Bei der Suche mit diesen Datenbanken wurde insbesondere darauf Wert gelegt, dass die Studien möglichst aktuell und von guter wissenschaftlicher Qualität sind. Darüber hinaus wurden die Grundkenntnisse über den Eisenstoffwechsel und die gängigen labordiagnostischen Parameter anhand von Fachbüchern der Medizinischen Bibliothek Graz erlangt. Die genannten Quellen finden einen gemeinsamen und sich ergänzenden Einfluss in der gesamten Arbeit.

Die Arbeit gliedert sich in drei Hauptabschnitte. Im ersten Abschnitt, der Einleitung, werden ein Überblick und eine Wissensvermittlung bezüglich des physiologischen Eisenstoffwechsels und dem pathophysiologischen Zustand des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie gegeben. In der Einleitung werden sowohl die herkömmlichen als auch die neuen Parameter erstmals erwähnt und ihre Veränderung bei einem Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie dargestellt. Eine weitere Vertiefung und Erläuterung dieser Parameter erfolgt im zweiten Abschnitt, dem Ergebnisteil. Hier findet eine genaue Darstellung der herkömmlichen und neuen Parameter statt. Vorteile und Limitationen der Anwendung und Aussagekraft selbiger werden angeführt. Zusätzlich sollen ausgewählte Studien die Sensitivitäten und Spezifitäten einzelner Parameter aufzeigen. Zuletzt wird der Thomas Plot vorgestellt, ein diagnostisches Diagramm zur Zuordnung des Eisenmangels in verschiedenen Zuständen. Im Diskussionsteil der Arbeit nimmt die Autorin Stellung zur Herangehensweise der Eisenmangeldiagnostik im Setting der praktizierenden Allgemeinärztin und des praktizierenden Allgemeinarztes. Es werden eigene Empfehlungen ausgesprochen, welche auf Basis der Erkenntnisse im Ergebnisteil evaluiert

wurden. Zudem soll ein Ausblick auf neue labordiagnostische Parameter gegeben werden.

## Ergebnisse

### Laborparameter des Eisenmangels

#### Blutbild

##### Hämoglobin

Hämoglobin ist das Transportprotein von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>. Es besteht aus einem Proteinanteil, dem Globin, welches wiederum aus vier Aminosäureketten, den Globinketten, besteht. Jede der vier Globinketten wird von einer Hämgruppe, einem Porphyrinring mit zentralem Fe<sup>2+</sup>-Atom, umgeben.<sup>8</sup> Täglich bildet ein erwachsener Mensch circa 6 bis 7 g Hämoglobin. Für diese Menge werden in etwa 30 bis 40 mg Eisen benötigt. Das Eisen stammt aus der Mauserung alter Erythrozyten. Werden weniger Blutzellen gebildet als eliminiert, so resultiert daraus eine verminderte Hämoglobinkonzentration. Ab einem gewissen Grenzwert spricht man von Anämie.<sup>6</sup>

Laut WHO-Kriterien liegt der Grenzwert für Männer bei 13 g/dL, bei Frauen bei 12 g/dL und bei Schwangeren und Kindern bis 6 Jahre bei 11 g/dL. Diese Grenzwerte werden aber nicht einheitlich verwendet. So legten beispielsweise Leers et al.<sup>16</sup> in ihrer Studie die Grenzwerte für Männer bei < 14 g/dL und für Frauen bei < 12 g/dL fest. Ab dem 65. Lebensjahr sinken die Hämoglobinwerte bei Männern physiologischerweise ab, bei Frauen jedoch nicht. Dies wird in den WHO-Kriterien allerdings nicht berücksichtigt.<sup>21</sup>

##### MCV und MCH

MCV und MCH sind bei einem Eisenmangel prinzipiell erniedrigt. Man spricht bei MCV-Werten < 80 fl von einer mikrozytären und bei MCH-Werten < 28 pg von einer hypochromen Anämie. Eine signifikante MCV-Verminderung stellt sich allerdings erst bei einem Hämoglobinabfall von 10 % dar. Dieser präsentiert sich erst 6 bis 12 Wochen nach der Entleerung der Eisenspeicher. Daher kann mittels dieser Parameter nur ein manifester Eisenmangel (Stadium III) diagnostiziert werden. Prälatente und latente Eisenmangelzustände bleiben unerkannt.<sup>22</sup> Um bereits frühe Einschränkungen der Erythropoese durch Eisenmangel zu erkennen,

kann mittels moderner Hämatologieanalysatoren das Retikulozytenhämoglobin bestimmt werden.<sup>6</sup>

## Biochemische Marker

### Serumeisen

Lange Zeit wurde ein Eisenmangel anhand des Serumeisens diagnostiziert. Die Ermittlung des Eisenstatus ist jedoch mit diesem Parameter nicht zulässig, da das Serumeisen erheblichen physiologischen Schwankungen unterliegt. Zu diesen zählen unter anderem Tageszeit und Ernährung. Ebenso kann er bereits bei einfachen Virusinfektionen innerhalb kurzer Zeit stark abfallen. Auch bei der ACD ist das Serumeisen erniedrigt.<sup>21</sup> Relevant ist der Serumeisenwert dennoch für die Berechnung der Transferrinsättigung und um eine Eisenresorptionsstörung mittels eines Eisenresorptionstestes nachzuweisen.<sup>13</sup> Die Normwerte liegen bei 10 - 30  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>12</sup>

### Ferritin

Eisen wird intrazellulär an Ferritin gebunden, nicht nur zum Zweck der Speicherung, sondern auch um die Zelle vor den toxischen Effekten von ionisiertem Eisen zu schützen. Dank der stabilen Korrelation zwischen Ferritin im Plasma und der Menge an gespeichertem Eisen (1  $\mu\text{g/L}$  Ferritin im Plasma entspricht circa 10 mg Speichereisen), lässt sich so gut ein Speichereisenmangel nachweisen. Ferritinwerte von  $< 30 \mu\text{g/L}$  sind laut Herklotz und Huber<sup>13</sup> beweisend für einen ungenügenden Eisenspeicher. Konzentrationen zwischen 30 und 50  $\mu\text{g/L}$  befinden sich in der Grauzone. Laut Fießl<sup>21</sup> sprechen Werte  $< 15 \mu\text{g/L}$  für komplett entleerte Eisenspeicher und sind somit beweisend für einen Speichereisenmangel. Allerdings kann man beim Vorliegen eines normalen oder erhöhten Ferritins einen Eisenmangel nicht ausschließen, da Ferritin auch ein Akutphaseprotein ist und daher bei Entzündungen, Leberschäden oder Tumorerkrankungen erhöht ist. Ein eventuell vorliegender Eisenmangel wird somit maskiert.<sup>21</sup> Die Normwerte liegen nach Camaschella<sup>12</sup> für Frauen bei 20 bis 300  $\mu\text{g/L}$  und für Männer bei 40 bis 300  $\mu\text{g/L}$ . Bei einer bestehenden Herzinsuffizienz sollte das Ferritin in jedem Fall über 100  $\mu\text{g/L}$  betragen.<sup>23</sup> Bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz liegt der Grenzwert bereits bei 300  $\mu\text{g/L}$ <sup>24</sup> und bei Niereninsuffizienz ohne Dialysepflicht bei 200  $\mu\text{g/L}$ .<sup>10</sup> Camaschella<sup>12</sup> setzt den

Grenzwert nach Macdougall et al.<sup>25</sup> auf 300 µg/L für Personen mit Herz- oder Niereninsuffizienz, wenn die TfS unter 30 % liegt.

### Transferrin und Transferrinsättigung

Das Transferrin transportiert Eisen über das Blut an die Zielzellen. Jedes Transferrin kann maximal zwei Fe<sup>3+</sup>-Ionen binden. Normalerweise sind circa 20 - 30 % des Serumtransferrins mit Eisen gesättigt. Diese Sättigung des Transferrins berechnet man aus dem Quotienten von Eisen- und Transferrinkonzentration. Eine Transferrinsättigung von < 16 % spricht für eine unzureichende Versorgung der Erythropoese mit Eisen.<sup>6,26</sup> Die Transferrinkonzentration wird über den Eisengehalt, besonders der Leberzellen, kontrolliert. Nimmt der Eisengehalt ab, so wird mehr Transferrin synthetisiert, ist der Eisengehalt erhöht, wird weniger Transferrin gebildet. Auch wenn kein Speichereisen mehr vorhanden ist, versucht der Organismus kompensatorisch die Transferrinsynthese zu erhöhen, um das Plasmagesamteisen konstant zu halten. Dadurch erniedrigt sich schließlich die Transferrinsättigung. Aus diesem Grund ist die TfS auch ein indirekter Indikator für einen funktionellen Eisenmangel. In der Klinik wird die TfS häufig als ausschließlicher Parameter für den Nachweis eines funktionellen Eisenmangels herangezogen.<sup>13</sup> Allerdings stellt die TfS keine ausreichend sensitive Größe dar. Sie kann durchaus trotz zunehmender Schwere eines Eisenmangels nur wenig absinken. Bei der Anämie chronischer Erkrankungen zeigen sich beispielweise nur mäßig erniedrigte Werte, da Transferrin ein negativer Akutphasenparameter ist. Zusätzlich unterliegt die TfS, ebenso wie das Serumeisen nahrungsabhängigen und zirkadianen Schwankungen.<sup>13</sup> Normwerte liegen nach Camaschella<sup>12</sup> zwischen 16 und 45 %.

### Neue Marker

#### Löslicher Transferrinrezeptor und Ferritinindex

Der lösliche Transferrinrezeptor ist ein proteolytisch gespaltenes Bruchstück des membranständigen Transferrinrezeptors. Die Menge von sTfR im Plasma korreliert direkt mit der Menge an zellulären Transferrinrezeptoren.<sup>13</sup> Wenn die Erythropoese nicht durch mangelnde Eisenversorgung limitiert ist, korreliert die Konzentration an sTfR direkt mit der Erythropoeserate. Zu einer Erhöhung des sTfR kommt es bei einem Eisenmangel, da dann mehr Rezeptoren synthetisiert werden.<sup>5</sup> Aber auch wenn die Gesamtanzahl an erythrozytären Vorläuferzellen

erhöht ist, also bei erhöhter Erythropoeseaktivität (z.B. bei hämolytischer Anämie und bei ACD), findet sich eine Erhöhung dieser Rezeptoren und somit ein „falsch“ positives Ergebnis für einen Eisenmangel.<sup>5</sup> Im Gegensatz zu Ferritin und Transferrin verhält sich der sTfR unabhängig von akuten und chronischen Infektionen. Er dient daher als geeigneter Indikator eines funktionellen Eisenmangels. Erniedrigte Werte resultieren aus einer Hypoplasie des Knochenmarks, welche oft bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder aplastischer Anämie anzutreffen ist.<sup>13</sup> Außerdem unterscheiden sich die sTfR-Konzentrationen im Gegensatz zu den Ferritinwerten zwischen Männern und Frauen nicht. Ein Nachteil bei diesem Wert ist, dass es keine standardisierten Normwerte gibt, da die Ergebnisse von dem verwendeten Test abhängen. So liegt der Grenzwert für einen Eisenmangel nach dem *Dade-Behring-Test* für Männer und für Frauen bei > 1,8 mg/L. Nach dem *Roche-Test* liegt der Grenzwert für Frauen bei > 4,4 mg/L und für Männer bei > 5,0 mg/L.<sup>6</sup>

Den Ferritinindex errechnet man aus folgender Formel: 
$$\frac{sTfR}{\log ferritin}$$

Er ist ebenso wie der sTfR Indikator für die Eisenversorgung der Erythropoese. Besonders hilfreich ist der Ferritinindex bei nicht anämischen Patientinnen und Patienten und bei Personen mit ACD und gleichzeitiger Eisenmangelanämie. Zusammen mit dem Hämoglobingehalt der Retikulozyten kann in einem diagnostischen Diagramm, dem Thomas Plot, eine Klassifizierung des Eisenmangels in verschiedene Zustände vorgenommen werden.<sup>6</sup> Jedoch verhalten sich die Grenzwerte, genauso wie beim sTfR, herstellerspezifisch. Enko et al.<sup>27</sup> bestätigten den Ferritinindex als Parameter mit dem besten positiven prädiktiven Wert um einen funktionellen Eisenmangel nachzuweisen, unabhängig davon, ob eine Akutphasereaktion vorlag oder nicht.

Shin et al.<sup>28</sup> versuchten Patientinnen und Patienten mit ACD von solchen mit EMA zu unterscheiden. Dabei erwies sich bezogen auf die Einzeltests der sTfR als weniger genau (AUC = 0,944) als Ferritin alleine (AUC = 0,989). Dies änderte sich jedoch, wenn die Ferritinwerte im Graubereich (10 - 100 µg/L) lagen. In diesem Fall erzielte der sTfR als Einzeltest den besten Prädiktivwert (AUC = 0,931). Unter den Nicht-Einzeltests erzielte der Ferritinindex den höchsten Prädiktivwert sowohl

für eindeutige (AUC = 0,994) als auch im Graubereich (AUC = 0,962) liegende Ferritinwerte.

Braga et al.<sup>29</sup> veröffentlichten 2014 einen Review über die Brauchbarkeit von sTfR bei komplizierter Anämie. Die Kriterien der betrachteten Studien waren die folgenden: Vorliegen einer komplizierten Anämie, Diagnostik der EMA mittels Knochenmarkbiopsie, Erhebung von sTfR und Ferritin und binäre Daten. Nur sechs Studien erfüllten diese Kriterien. Aufgrund der hohen Heterogenität der Ergebnisse und Studienprotokolle, der unterschiedlich gewählten Grenzwerte und zuletzt wegen der geringen Anzahl einbezogener Studien konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden. Dieser Umstand zeigt, dass es immer noch an sicheren Daten zur Diagnostik von EMA in komplizierten Fällen mittels sTfR mangelt.<sup>29</sup> Zwei Jahre zuvor veröffentlichten Infusino et al.<sup>30</sup> eine Metaanalyse betreffend der EMA-Diagnostik mittels sTfR und Ferritinindex. Die Einschlusskriterien waren hierbei weniger streng und die Qualität der Studien häufig nicht zufriedenstellend. Für die Unterscheidung von EMA und ACD erbrachte der sTfR eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 75 % (AUC = 0,912). Für den Ferritinindex konnte aufgrund der geringen Stichgröße nur die Odds-Ratio bestimmt werden (OR = 9,5). Für sTfR lag die Odds-Ratio bei 22,9. Diese Studienlage gibt Hinweise darauf, dass beide Parameter geeignet sind zwischen ACD und EMA zu unterscheiden, jedoch der sTfR als Einzelmarker mehr Aussagekraft besitzt.<sup>30</sup>

### Retikulozytenhämoglobin

Der Hämoglobingehalt der Retikulozyten ist ein zeitnaher Marker eines funktionellen Eisenmangels, da die Reifungszeit des Erythroblasten zum Retikulozyten nur wenige Tage beträgt. Ein Eisendefizit der Retikulozyten, welche anschließend für ein bis zwei Tage im Blut zirkulieren, wird somit unmittelbar diagnostizierbar.<sup>6</sup> Abhängig vom Hersteller des Testverfahrens wird die Messgröße CHR oder Ret-He genannt. Normwerte liegen in einem Bereich von 28 - 35 pg. Werte < 28 pg zeigen einen funktionellen Eisenmangel an. Aber auch wenn der CHR- bzw. Ret-He-Wert unter den MCH-Wert fällt, besteht ein funktioneller Eisenmangel. Anwendung findet diese Messgröße auch bei

Patientinnen und Patienten in der Frühphase einer Therapie mit Erythropoetin. Es kann dabei evaluiert werden, ob eine zusätzliche Eisengabe erforderlich ist.<sup>6</sup>

Yasumichi et al.<sup>31</sup> untersuchten die Brauchbarkeit von Ret-He zur Diagnose eines Eisenmangels. Sie legten den Grenzwert für einen Eisenmangel bei einem Ferritinwert < 12 µg/L fest und stellten vier Gruppen auf: Personen mit EMA, Personen mit Eisenmangel, eine Kontrollgruppe und eine Gruppe von Personen mit Anämie und ohne Eisenmangel. Der Grenzwert für Ret-He wurde auf 28,5 pg festgesetzt. Personen in der Gruppe mit EMA hatten signifikant niedrigere Ret-He-Werte als Personen in der Kontrollgruppe. Außerdem korrelierte das Ret-He mit Ferritin in der EMA- und in der Eisenmangelgruppe. Die Spezifität und Sensitivität lagen bei 90 % und 68 % (AUC = 0,902). Für TfS und sTfR lagen die AUCs bei 0,917 und 0,821. Somit erwies sich das Ret-He als akkurater Parameter für den Nachweis eines Eisenmangels.<sup>31</sup>

#### Anteil an hypochromen Erythrozyten

Der Anteil an hypochromen Erythrozyten (%HYPO) ist ein direkter Indikator für einen funktionellen Eisenmangel. Bei einem Wert über 5 % kann man davon ausgehen, dass seit mehreren Wochen eine eisenrestriktive Erythropoese besteht.<sup>15</sup> Auch bei einem totalen Eisenmangel ist %HYPO erhöht. Da die Erythrozyten eine durchschnittliche Lebensspanne von 120 Tage haben, liefert der %HYPO Informationen über die Eisenversorgung der letzten drei bis vier Monate.<sup>32</sup> Rehu et al.<sup>33</sup> untersuchten in ihrer Studie die diagnostische Genauigkeit zur Differenzierung einer Eisenmangelanämie von einer ACD mittels %HYPO und Ret-He. Es zeigte sich, dass mittels beider Parameter eine EMA und eine ACD eindeutig unterschieden werden konnten. %HYPO war in den Gruppen der ACD und der EMA signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Außerdem war %HYPO in der Gruppe der EMA signifikant höher als in der Gruppe der ACD. Die folgende Tabelle 3 zeigt die AUCs, sowie Spezifität und Sensitivität für %HYPO und für Ret-He.<sup>33</sup>

		AUC	Konfidenzintervall (95%)	Grenzwert	Spezifität	Sensitivität
<b>EMA vs. Kontrollgruppe</b>	%HYPO	0,99	0,98 - 1,01	> 0,9	<b>92,6</b>	<b>94,9</b>
	Ret-He	0,95	0,91 - 0,98	< 30,8	<b>90,5</b>	<b>82,8</b>
<b>ACD vs. Kontrollgruppe</b>	%HYPO	0,85	0,78 - 0,91	> 0,9	<b>92,6</b>	<b>50,6</b>
	Ret-He	0,65	0,57 - 0,73	< 30,9	<b>90,5</b>	<b>34,9</b>
<b>EMA vs. ACD</b>	%HYPO	0,88	0,82 - 0,95	< 2,0	<b>92,3</b>	<b>61,2</b>
	Ret-He	0,83	0,77 - 0,89	> 31,8	<b>91,4</b>	<b>55,0</b>

*Tabelle 3:* Spezifitäten und Sensitivitäten von %HYPO im Vergleich in EMA vs. Kontrollgruppe, ACD vs. Kontrollgruppe und EMA vs. ACD. %HYPO: Anteil hypochromer Erythrozyten; ACD: Anämie bei chronischer Erkrankung; AUC: Area under the curve; EMA: Eisenmangelanämie; Ret-He: Retikulozytenhämoglobin.

Aus dieser Darstellung wird ersichtlich, dass die Spezifität für alle Gruppenvergleiche sehr hoch ist. Auch die Sensitivität für die Gruppe EMA vs. Kontrollgruppe ist mit 94,9 % hoch. Allerdings ist sie für den Vergleich ACD vs. Kontrollgruppe mit 50,6 % und für EMA vs. ACD mit 61,2 % sehr gering.<sup>33</sup>

Urrechaga et al.<sup>34</sup> untersuchten wie verlässlich %HYPO den Eisenstatus unter Entzündung ermitteln kann. In die Untersuchung eingeschlossen wurden 90 gesunde Kontrollpersonen, 91 Personen mit EMA, 65 Personen mit CKD, 57 Personen mit ACD und 28 Personen mit ACD und EMA. Der Eisenmangel wurde mit einem Grenzwert von sTfR > 1,55 mg/L definiert. Daraus ergaben sich folgende Ergebnisse: Sensitivität = 91,5 % und Spezifität = 80,9 % (AUC = 0,929) bei einem Cut-Off von %HYPO von 3,6 %.<sup>34</sup>

### Zinkprotoporphyrin

Der letzte Schritt der Hämbildung besteht im Einbau von Fe<sup>2+</sup>-Ionen in das Protoporphyrin IX. Steht jedoch kein Eisen zur Verfügung, so wird stattdessen Zink in das Protoporphyrin IX eingebaut und es entsteht vermehrt Zinkprotoporphyrin.<sup>21</sup> Ein erhöhtes ZnPP zeigt daher eine eisendefiziente

Erythropoese und somit einen funktionellen Eisenmangel an. ZnPP-Werte  $> 80$   $\mu\text{mol/mol}$  Häm zeigen eine klinisch manifeste Eisenmangelanämie an.<sup>35</sup>

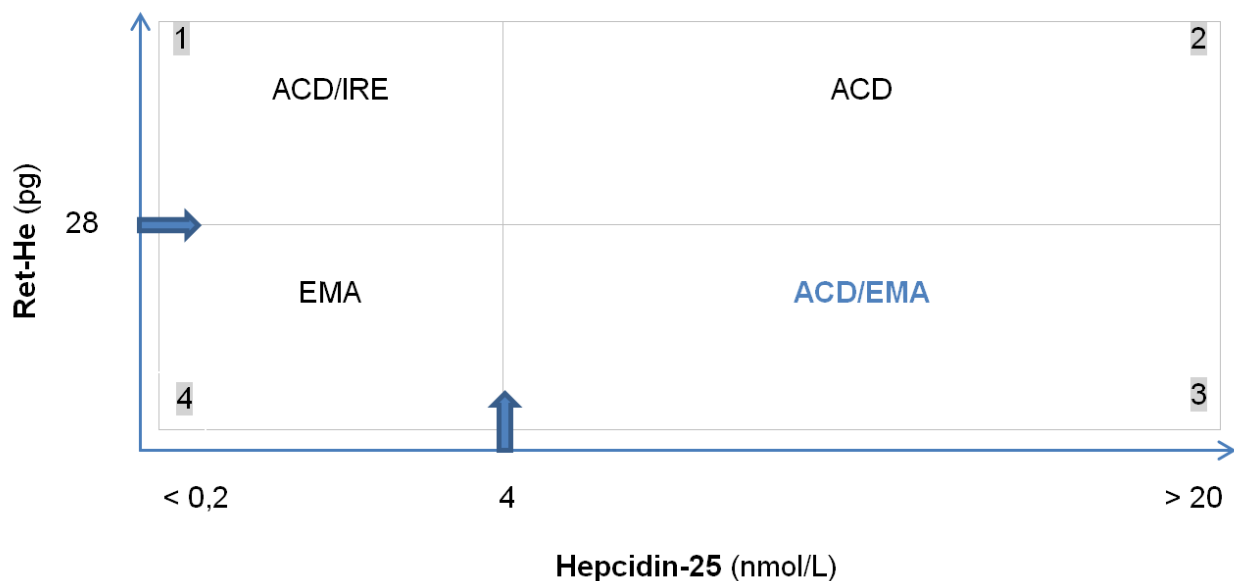
Dabei muss aber beachtet werden: Auch bei der ACD oder der Thalassämie steigen die ZnPP-Werte an, sodass die Spezifität für einen Eisenmangel gering ist.<sup>13</sup> Das ZnPP ist kein zeitnaher Marker für einen Eisenmangel. Ein reiner Speichereisenmangel wird logischerweise nicht gemessen. Aber auch ein funktioneller Eisenmangel wird zeitverzögert erfasst, da wiederum die Erythrozyten und nicht wie beim Ret-He die Retikulozyten für die Analyse herangezogen werden.<sup>13</sup> Das ZnPP sollte nicht als alleiniger diagnostischer Parameter verwendet werden. Jedoch eignet es sich gut, um den Therapieverlauf zu kontrollieren, wenn eine Diagnose bereits gestellt wurde.<sup>36</sup>

Metzgeroth et al.<sup>37</sup> verglichen die diagnostische Genauigkeit von sTfR und ZnPP. Der sTfR gilt als sensitivster Parameter einer eisendefizienten Erythropoese. Er ist jedoch auch bei einer gesteigerten Erythropoese erhöht. Bei einer Eisenmangelanämie zeigten sich stark erhöhte sTfR-Werte, welche sehr gut mit denen des ZnPPs korrelierten ( $r = 0,86$ ;  $P < 0,0001$ ). Außerdem war das ZnPP bei der Diagnose eines Eisenmangels ohne Anämie der sensitivere Test. So konnten Patientinnen und Patienten mit einer eisendefizitären Erythropoese verlässlich identifiziert werden, auch wenn das Hämoglobin noch im Normalbereich lag.<sup>37</sup> Bei einer milden Ausprägung der eisendefizitären Erythropoese (ZnPP =  $40 - 70$   $\mu\text{mol/mol}$  Häm) war der sTfR-Wert nur in 25 % der Fälle erhöht. Mehrheitlich erhöhte sTfR-Werte zeigten sich erst bei einem fortgeschrittenen Eisendefizit von Znpp  $> 70$   $\mu\text{mol/mol}$  Häm.<sup>37</sup>

### Hepcidin

Das Hepcidin spielt eine zentrale Rolle in der Eisenhomöostase. Bei einem Eisenmangel kommt es zu einer Verminderung des Hepcidins, da das Protein den Eisenexport der Enterozyten hemmt und daher die Eisenaufnahme aus der Nahrung und den Eisentransport aus den Makrophagen in die Blutlaufbahn mindert.<sup>38,39</sup> Bei einem Eisenmangel liegen die Hepcidin-25-Werte  $< 1$  nmol/L. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Entzündung ist ein Eisenmangel bereits bei  $< 4$  nmol/L wahrscheinlich. Bei der ACD sind die Hepcidinwerte erhöht, da die bei dem

Krankheitsbild vorliegenden Entzündungsmediatoren die Hepsidinsynthese stimulieren. Bei der ACD findet man Werte  $> 4 \text{ nmol/L}$ .<sup>15</sup> Daher eignet sich dieser Parameter zur Differenzierung von EMA und ACD. Allerdings eignet sich Hepsidin nicht für die Unterscheidung von EMA und ACD mit gleichzeitiger EMA. Hierfür kann die Kombination aus Hepsidin-25 und Ret-He zur Beurteilung herangezogen werden, da Hepsidin-25 ein Marker der Eisenverfügbarkeit ist und Ret-He ein Indikator für den Eisenbedarf der Erythropese.<sup>15</sup>



**Abbildung 3:** Einteilung von EMA und ACD und deren Kombination in Quadranten mittels Ret-He und Hepsidin-25. In Quadrant 1 ist die Eisenzufuhr bereits vermindert, aber die roten Blutzellen sind noch nicht hypochrom. Modifiziert nach Thomas.<sup>15</sup> ACD: Anämie bei chronischer Erkrankung; EMA: Eisenmangelanämie; IRE: Eisenrestriktive Erythropese; Ret-He: Retikulozytenhämoglobin.

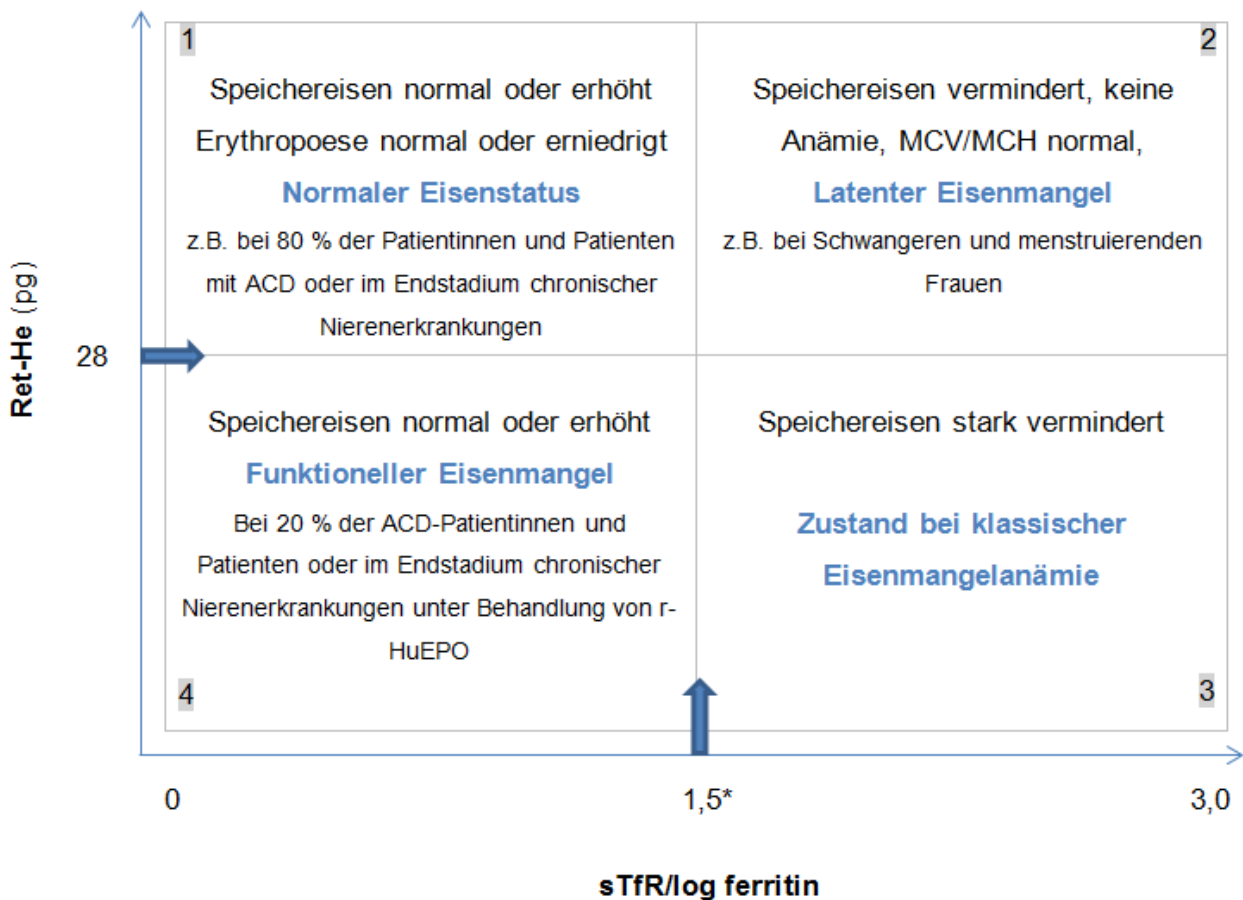
Röhrig et al.<sup>38</sup> untersuchten die Brauchbarkeit zur Unterscheidung einer ACD von einer EMA mittels Hepsidin in einem geriatrischen Kollektiv. Sie wiesen einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,003$ ) der Serumhepsidinspiegel zwischen der Gruppe mit ACD und einer gesunden Kontrollgruppe nach. Die Unterschiede zwischen den Gruppen mit ACD, mit EMA und mit ACD/EMA waren knapp nicht signifikant, aber die Werte verhielten sich entsprechend der erwarteten Tendenz zueinander ( $ACD > ACD/EMA > EMA > \text{Kontrollgruppe}$ ).

Enko et al.<sup>40</sup> verglichen 2015 in einer Studie den Nutzen von Hepcidin als diagnostischer Marker für einen funktionellen Eisenmangel mit dem Thomas Plot. Patienten mit ACD und gleichzeitigem funktionellem Eisenmangel wiesen die höchsten Hepcidinwerte auf, gefolgt von der Gruppe ohne Eisenmangel, der Gruppe mit latentem Eisenmangel und der Gruppe mit funktionellem Eisenmangel ohne ACD. Unabhängig vom CRP (C-reaktives Protein), war der positive prädiktive Wert eines funktionellen Eisenmangels mittels sTfR und Ferritinindex höher als mittels Hepcidin und Ferritin. Demnach ist Hepcidin für den Nachweis eines funktionellen Eisenmangels wenig geeignet.<sup>40</sup>

### Thomas Plot

Der Thomas Plot dient der diagnostischen Einteilung des Eisenmangels in verschiedene Kategorien. Im Rahmen einer normo- oder hypoproliferativen Erythropoese erlaubt der Thomas Plot die Unterscheidung einer klassischen Eisenmangelanämie von einer ACD und einem kombinierten Auftreten einer Eisenmangelanämie mit ACD.<sup>32,6</sup> Hierbei werden zwei Parameter in das Diagramm eingebunden: Das Retikulozytenhämoglobin als Indikator des Eisenbedarfs der Erythropoese und der Ferritinindex als Marker der Eisenversorgung.<sup>6</sup> Der Grenzwert verschiebt sich, wenn ein CRP über 0,5 mg/dL vorliegt. Prinzipiell werden beim Thomas Plot vier Quadranten unterschieden, was eine Zuordnung zu den jeweiligen Zuständen erlaubt (Abbildung 4).<sup>32</sup>

Der Thomas Plot hat neben seiner diagnostischen Bedeutung auch einen Einfluss auf die Therapieentscheidung. Dank der Zuordnung kann eine Differenzierung zwischen Patientinnen und Patienten vorgenommen werden, welche eine Gabe von Eisen oder aber von r-HuEPO oder von beidem benötigen (Tabelle 4). Bei Personen, welche eine Therapie mit r-HuEPO erhalten, eignet sich der Thomas Plot dazu, die erythropoetische Aktivität, einen funktionellen Eisenmangel und einen adäquat gefüllten Eisenspeicher zu überwachen.<sup>32,6</sup>



\*Grenzwert:

1,5 wenn CRP < 0,5 mg/dL

0,8 wenn CRP > 0,5 mg/dL

*Abbildung 4:* Thomas Plot modifiziert nach Thomas et al.<sup>6</sup> und Enko et al.<sup>27</sup>. ACD: Anämie bei chronischer Erkrankung; CRP: C-reaktives Protein; MCH: Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt; MCV: Mittleres korpuskuläres Volumen; Ret-He: Retikulozytenhämoglobin; r-HuEPO: rekombinantes humanes Erythropoetin; sTfR: löslicher Transferrinrezeptor.

	Eisenstatus	Therapie
<b>Quadrant 1</b>	ACD Hypoproliferative Erythropoese	Erythropoetin
<b>Quadrant 2</b>	Latenter Eisenmangel	Eisen oral
<b>Quadrant 3</b>	Klassische Eisenmangelanämie	Eisen oral
<b>Quadrant 4</b>	Funktioneller Eisenmangel ACD	Erythropoetin + Eisen i.v.

*Tabelle 4:* Therapie von Eisenmangelzuständen auf Basis der Zuordnung in Quadranten des Thomas Plot. Modifiziert nach Halwachs-Baumann<sup>41</sup>. ACD: Anämie bei chronischer Erkrankung.

Leers et al.<sup>16</sup> untersuchten den diagnostischen Wert des Thomas Plot. Dazu unterteilten sie 204 anämische Patientinnen und Patienten in zwei Gruppen. Bei der Gruppe, in welcher der Thomas Plot nicht zum Einsatz kam, wurde bei 32 % der 133 Untersuchten kein Hinweis für den Grund der Anämie gefunden. Diese Zahl konnte bei der anderen Gruppe, welche mit dem Thomas Plot untersucht wurde, auf 14 % der insgesamt 204 untersuchten Patientinnen und Patienten minimiert werden.

### Eisenmangeldiagnostik bei gesunden Personen

*„Die Eisenmangelanämie ist keine Diagnose, sondern ein Symptom. Zentral bei der Eisenmangelanämie ist daher immer eine Ursachenforschung.“*

Zitat aus Renz<sup>42</sup>, Seite 175

Noch vor der labordiagnostischen Abklärung sollte immer eine ausführliche Anamnese stattfinden, um die Ursache eines Eisenmangels oder einer Eisenmangelanämie zu ermitteln oder eingrenzen zu können. Bei jungen, gesunden Frauen ist die häufigste Ursache eine Hypermenorrhoe. Die folgende

Tabelle 5 zeigt verschiedene zugrundeliegende Faktoren, welche zu erhöhten Eisenverlusten, einem erhöhten Eisenbedarf oder zu einer verminderten Eisenaufnahme führen.<sup>42</sup>

Erhöhter Eisenverlust			Erhöhter Eisenbedarf	Verminderte Eisenaufnahme	
Urogenitaltrakt	Gastrointestinaltrakt	Sonstiges		Resorptionsstörungen	
Menstruation, Genitaltumore, urologische Neoplasien	Neoplasien, Angiodysplasien, chronisch entzündliche Erkrankungen	Dialyse, intravasale Hämolysen, pulmonale Siderose	Gravidität, Wachstum, Hochleistungssport	Chronisch atrophische Gastritis, Magenresektion, M. Whipple, M. Crohn, Zöliakie	Falsche Ernährung

*Tabelle 5:* Mögliche Ursachen einer Eisenmangelanämie.<sup>42</sup>

Bei unkomplizierten Fällen, wenn keine Entzündungen, Tumorerkrankungen, Nierenerkrankungen etc. vorliegen, werden standardmäßig Ferritin und ein kleines Blutbild bestimmt. Ein erniedrigtes Ferritin ist beweisend für einen Eisenmangel.<sup>21</sup> Erniedrigte Transferrin- und TfS-Werte bestätigen einen Eisenmangel, aber auch sie sind ebenso wie das Ferritin entzündungsabhängig. Außerdem unterliegt die Bestimmung der TfS den gleichen Einflussfaktoren wie die Bestimmung des Serumeisens.<sup>43</sup>

Da aber ein asymptomatisches Entzündungsgeschehen vorliegen kann, ist die Kenntnis des CRP-Spiegels notwendig.<sup>14</sup> In den meisten Fällen lässt sich so ein Eisenmangel mittels Ferritin, MCV und CRP als Ursache einer Anämie sicher feststellen.<sup>11</sup> Im Falle eines erhöhten CRPs sollte zusätzlich der sTfR-Wert mitbestimmt werden.<sup>11,21</sup> Ein erhöhtes sTfR würde dann für eine EMA sprechen, ein sTfR-Wert im Normalbereich für eine ACD. Herklotz und Huber<sup>13</sup> empfehlen in

diesem Fall die Erfassung einer oder mehrerer Messgrößen des funktionellen Eisenmangels wie sTfR, ZnPP, %HYPO oder Ret-He.

## **Eisenmangeldiagnostik bei Patientinnen und Patienten mit akuter Infektion oder mit chronischer Erkrankung**

### **Akute Infektion**

Vor allem Kinder leiden häufig unter akuten Infektionen. El-Gendy et al.<sup>44</sup> untersuchten den Nutzen von sTfR und Ferritinindex zur Diagnostik von Eisenmangel bei Kindern mit akutem Infekt. Sie konnten zeigen, dass beide Parameter in der Gruppe von Kindern mit Eisenmangelanämie und in der Gruppe von Kindern mit Infektion und Eisenmangel signifikant höher waren, als in der Gruppe von Kindern mit alleinigem Infekt oder in der gesunden Kontrollgruppe. Für sTfR lag die AUC bei 0,913 und für den Ferritinindex bei 0,986.<sup>44</sup>

### **Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen**

Bei Personen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist der Eisenmangel der häufigste Mangelzustand. Etwa 30 % der Betroffenen weisen einen Eisenmangel und eine Anämie auf. Die Kombination aus Eisenmangel und ACD tritt häufig auf.<sup>45</sup> Daher ist ein systematisches Screening auf Eisenmangel für diese Patientengruppe wünschenswert. In Remission sollte der Eisenstatus (Screening-Parameter: Blutbild, Ferritin, CRP) zumindest alle 12 Monate und bei akuter Erkrankung alle 3 Monate ermittelt werden.<sup>45</sup> Ursachen für den Eisenmangel sind zum einen ein erhöhter Verlust durch intestinale Blutungen und eine Malabsorption von Eisen und zum anderen eine ACD oder eine Kombination aus beidem.<sup>46</sup> Von Haehling et al.<sup>24</sup> empfehlen die Bestimmung von Blutbild, Ferritin, CRP und TfS als Verlaufsparemeter. Ohne Krankheitsaktivität wird ein Eisenmangel ab einem Ferritin < 30 µg/L oder einer TfS < 20 % definiert. Während akuter Entzündungen (CRP > 5 mg/L) bereits ab einem Ferritin < 100 µg/L und TfS < 20 %. Zur weiteren Abklärung können auch sTfR und Ferritinindex mitbestimmt werden. Laut Gasche et al.<sup>46</sup> spricht bei einer vorliegenden Entzündung ein Ferritinwert < 100 µg/L und eine TfS < 16 % für das Vorliegen einer ACD. Wenn das Ferritin zwischen 30 und 100 µg/L liegt, ist ein Eisenmangel mit gleichzeitigem Auftreten einer ACD wahrscheinlich.

Oustamanolakis et al.<sup>47</sup> verglichen in ihrer Studie verschiedene Marker, unter anderem Hepcidin, sTfR und Ferritinindex, zur Diagnose einer EMA bei 100 CED-Patientinnen und -Patienten. Mit einer Sensitivität und Spezifität von 91 % und 92 % (AUC = 0,95) erwies sich der Ferritinindex als bester Marker. Der sTfR alleine erbrachte eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 80 % (AUC = 0,86). Hepcidin lieferte eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von nur 52 % (AUC = 0,62).

Bei der Interpretation des MCV ist zusätzlich zu beachten, dass eine Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin einen Anstieg des MCV bewirken.<sup>24</sup>

### **Herzinsuffizienz**

Der Eisenmangel stellt eine wichtige und behandlungsrelevante Komorbidität bei chronischer Herzinsuffizienz dar. Laut Klip et al.<sup>48</sup> weisen bis zu 50 %, laut Cohen-Solal et al.<sup>49</sup> 30 – 50 % der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz einen Eisenmangel auf. Außerdem stellt ein Eisenmangel, mit und ohne Anämie, einen signifikanten und unabhängigen Prädiktor für die Mortalität und Morbidität dar. So empfehlen die ESC-Leitlinien bei jeder Patientin und jedem Patienten mit Herzinsuffizienz einen Eisenstatus zu erheben und bei entsprechender Indikation eine intravenöse Behandlung mit Eisencarboxymaltose zu beginnen, unabhängig davon ob eine Anämie vorliegt oder nicht. Daher ist es wichtig, einen Eisenmangel bereits vor dem Eintreten einer Anämie zu diagnostizieren.<sup>48</sup> Denn schon in einem frühen Stadium des Eisenmangels ist der Eisengehalt der Kardiomyozyten bei herzinsuffizienten Personen erniedrigt und die mitochondriale Aktivität beeinträchtigt. Es kommt zu einer verminderten Herzfunktion und reduzierter körperlicher und kardialer Leistungsfähigkeit. Diagnostisch als nachgewiesen gilt ein Eisenmangel bei gleichzeitiger Herzinsuffizienz, wenn das Ferritin unter 100 µg/L liegt, oder wenn das Ferritin sich bei gleichzeitiger TfS < 20 % zwischen 100 und 299 µg/L befindet.<sup>23,49</sup>

### **Nierenerkrankungen**

Die anhaltende Entzündung ist ein charakteristischer Zustand bei chronischer Niereninsuffizienz, unter anderem bedingt durch die Urämie und die Dialyse selbst. Daher ist auch hier die Ermittlung und Interpretation des Eisenstatus

schwierig. Außerdem leiden chronisch niereninsuffiziente Patientinnen und Patienten an einer normochromen und normozytären Anämie, da aufgrund des Nierenversagens zu wenig Erythropoetin produziert wird. Die Lebensspanne der Erythrozyten ist verkürzt und zusätzlich kommt es zu Blutverlusten während der Hämodialyse.<sup>39</sup> Die folgende Tabelle 6 zeigt die empfohlenen Grenzwerte für Ferritin und TfS.

Organisation (Jahr)	Herkunft	EM/EMA	Empfohlene			
			EM-Grenzwerte Ferritin (µg/L)		TfS (%)	
			OH	MH	OH	MH
<b>KDOQI (2007)</b>	USA	EM/EMA	≤ 100	≤ 200	≤ 20	≤ 20
<b>CSN (2008)</b>	Kanada	EM/EMA	≤ 100	≤ 200	≤ 20	≤ 20
<b>JSDT (2008)</b>	Japan	EM/EMA	≤ 100	≤ 100	≤ 20	≤ 20
<b>KDIGO (2012)</b>	International	EM/EMA	≤ 500	≤ 500	≤ 30	≤ 30
<b>ERBP (2016)</b>	Europa	EM/EMA	< 100	< 100	< 20	< 20
<b>KHA-CARI (2013)</b>	Australien	EM	< 100	< 100	< 20	< 20
<b>TPG (1996)</b>	Taiwan	EM/EMA	≤ 300	≤ 300	≤ 30	≤ 30
<b>NICE (2015)</b>	Großbritannien	EM/EMA	≤ 100	≤ 100	≤ 20	≤ 20
<b>UKRA (2017)</b>	Großbritannien	EM/EMA	≤ 100	≤ 100	≤ 20	≤ 20

*Tabelle 6:* Empfohlene Grenzwerte für Ferritin und die Transferrinsättigung bei chronisch niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten mit Hämodialyse (MH) und ohne Hämodialyse (OH).<sup>39</sup> Da Ferritin und TfS jedoch als positiver und negativer Akutphasenparameter agieren, ist ihr diagnostischer Wert für den Eisenmangel beschränkt.<sup>39</sup> CSN: Canadian Society of Nephrology; EM: Eisenmangel; EMA: Eisenmangelanämie; ERBP: European Renal Best Practice; JSDT: The Japanese Society for Dialysis Therapy; KDIGO: The Kidney Disease, Improving Global Outcomes; KDOQI: The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KHA-CARI: Kidney Health Australia-Caring for Australians with Renal Impairment; MH: Mit Hämodialyse; NICE: The National Institute for Health and Care Excellence; OH: Ohne Hämodialyse; TfS: Transferrinsättigung; TPG: Taiwan Practice Guidelines; UKRA: United Kingdom Renal Association.

Die Interpretation des sTfR ist bei gleichzeitiger Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESA) erschwert. Der Wert repräsentiert bei Patientinnen und Patienten unter Gabe von ESA mehr die erythropoetische Aktivität als eine eisenrestriktive Erythropoese. Die Diagnostik mittels sTfR ist daher anderen neuen Parametern wie dem Ret-He und %HYPO unterlegen.<sup>39</sup> Bei niereninsuffizienten Personen, welche eine ESA-Therapie erhalten, zeigt sich ein %HYPO-Wert von  $\geq 6\%$  als überlegener Parameter im Vergleich zu sTfR, ZnPP und Ferritin, um eisensuffiziente von eisendefizienten Patientinnen und Patienten zu unterscheiden.<sup>36</sup>

Mitsuiki et al.<sup>50</sup> ermittelten in ihrer Studie die Spezifität und Sensitivität von Ret-He im Vergleich zu Ferritin und TfS. Die untersuchte Gruppe von niereninsuffizienten Personen mit Hämodialyse (n = 27) erfüllte folgende Kriterien: Hämatokrit < 30 %, seit 3 Monaten Therapie mit r-HuEPO, keine Eisentherapie in den vergangenen 3 Monaten, nach Beginn der Eisentherapie unveränderte Gabe an r-HuEPO und Eisen. Anschließend wurde die Differenz zwischen dem Hämatokrit zu Beginn und dem Hämatokrit nach Woche 4 bis 8 ermittelt. Personen mit einer Differenz > 3 % (n = 17) wurden als eisendefizitär kategorisiert. Personen mit einer Differenz < 3 % (n = 10) wurden als eisensuffizient eingestuft. Daraus folgend wurden die Parameter Hämatokrit, Ferritin, TfS und Ret-He zwischen den Gruppen verglichen (Tabelle 7). Mit einem Grenzwert von 32 pg erzielten sie eine 100 %ige Sensitivität und eine 90 %ige Spezifität. Die AUC für Ret-He war deutlich größer als für TfS und Ferritin.<sup>50</sup>

Parameter	ROC	Spezifität (%)	Sensitivität (%)
<b>Ret-He &lt; 32 pg</b>	0,950 ± 0,057	<b>90</b>	<b>100</b>
<b>TfS &lt; 20 %</b>	0,676 ± 0,103	<b>100</b>	<b>35</b>
<b>TfS &lt; 30 %</b>	0,762 ± 0,102	<b>70</b>	<b>82</b>
<b>Ferritin &lt; 100 µg/L</b>	0,591 ± 0,090	<b>60</b>	<b>65</b>

*Tabelle 7: Spezifitäten und Sensitivitäten von Ret-He im Vergleich zu TfS und Ferritin.<sup>50</sup>*

Ret-He: Retikulozytenhämoglobin; ROC: Receiver Operating Characteristics; TfS: Transferrinsättigung.

Muhammad et al.<sup>51</sup> verglichen 258 dunkelhäutige Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz aber ohne Hämodialyse mit einer gesunden Kontrollgruppe (n = 141). Der Grenzwert für Ret-He lag hier bei 28 pg. Sie erzielten eine Sensitivität von 62,6 % und eine Spezifität von 80,2 %. Die Sensitivität und Spezifität eine Eisenmangelanämie bei chronisch insuffizienten Personen mittels %HYPO (> 5 %) zu diagnostizieren lag bei 73,6 % und 44,3 %. Außerdem stellten sie fest, dass eine Kombination aus Ret-He und %HYPO im Vergleich zum alleinigen Ret-He-Wert keinen diagnostischen Mehrwert brachte.<sup>51</sup>

## **Diskussion**

### **Reflexion der Studienlage mit Ausblick für weitere Forschungsfragen**

Auffallend im Rahmen der Studienrecherche und -analyse war, dass sich viele Studien mit der Unterscheidung von EMA und ACD bzw. EMA/ACD befassten. Weniger Fokus wurde auf eine möglichst frühe Erkennung eines Eisenmangels ohne Anämie gelegt. Es wurden somit hauptsächlich komplizierte Fälle betrachtet. Unkomplizierte Fälle, wie sie häufig in der Allgemeinpraxis vorkommen, waren weniger Gegenstand der Forschung. Gerade für die Allgemeinmedizinerin und den Allgemeinmediziner wäre es von Vorteil, mehr Informationen über den Einsatz der neuen Parameter für ein „allgemein gesundes“ Patientenkollektiv zu erlangen. Interessant wäre hier zum Beispiel die Frage, ob in einem allgemeinmedizinischen Patientenkollektiv das Ret-He gegenüber dem Standardparameter Ferritin in seinem Nutzen als überlegen, als unterlegen oder als gleichwertig einzuschätzen ist.

Interessanterweise besitzen die neuen Parameter in der Forschung zur Eisendiagnostik und -therapie bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz keinen Stellenwert. Das diagnostische Vorgehen beschränkt sich hier auf die Ermittlung von Hb, Ferritin und TfS. Da gerade bei diesem Patientenkollektiv ein Eisenmangel schwere Folgen hat, wäre es umso hilfreicher den Eisenstatus

möglichst zuverlässig zu ermitteln. Zukünftige Studien in dieser Patientengruppe wären daher hilfreich.

Eine sowohl theoretische als auch praktische Problematik ergibt sich bei der Definition und dem Verständnis des funktionellen Eisenmangels. So wird von manchen Autoren der funktionelle Eisenmangel als Fortschreiten des Speichereisenmangels hin zur eisendefizienten Erythropoese verstanden, von anderen Autoren wird er als pathophysiologische Entwicklung, bedingt durch eine ACD bei gleichzeitig gefüllten Speichereisenbeständen, aufgefasst. Für eine einheitliche Definitionsklärung sprechen sowohl die angestrebte Vereinheitlichung der Studien, als auch das allgemeinmedizinische Verständnis und das daraus resultierende therapeutische Behandlungsvorgehen.

### **Löslicher Transferrinrezeptor und Ferritinindex**

Die Forschungsfrage bezüglich des sTfR und des Ferritinindex fokussiert sich in vielen Studien hauptsächlich auf die Unterscheidung von EMA und ACD. Diese Studien weisen zwar eine recht hohe Heterogenität auf, jedoch liegen die Spezifitäten und Sensitivitäten in einem annehmbaren Bereich. Ein großer Vorteil ist dessen Entzündungsunabhängigkeit, wobei Kasvosve et al.<sup>52</sup> in seiner Studie zeigten, dass der sTfR von einer generellen Entzündung nicht unbeeinflusst bleibt. Diese Widersprüchlichkeit beschreibt den immer noch uneinheitlichen Konsensus, könnte jedoch auch die relativ variablen Spezifitäten und Sensitivitäten miterklären. Weitere Studien, welche die bereits gefestigte Meinung über den entzündungsunabhängigen sTfR in Frage stellen würden, wären von essentiellstem Wert. Weitere Limitationen des sTfR sind dessen hohe Kosten und die uneinheitlichen Grenzwerte, welche zudem herstellerspezifisch sind. Eine Vereinheitlichung würde sowohl die Forschung als auch die Handhabung für praktizierende Ärztinnen und Ärzte erleichtern. Der Ferritinindex hat sich als vorteilsbringender Zusatz erwiesen und wird auch von Kasvosve et al.<sup>52</sup> als aussagekräftiger bewertet. In der Kombination mit Ret-He und CRP können so anhand des Thomas Plot komplizierte Fälle gut diagnostiziert und therapiert werden.

## Retikulozytenhämoglobin

Vorteile des Ret-He sind einerseits, dass eine gute Studienlage besteht und andererseits Spezifität und Sensitivität in einem ausreichenden Maß vorliegen. Es kann bei großen Patientenpopulationen, auch bei solchen mit chronischen Erkrankungen, angewandt werden. Zudem kann es einfach aus EDTA-Blut ermittelt werden und die Kosten sind im Vergleich zu den anderen Parametern relativ gering. Da das Ret-He einen funktionellen Eisenmangel bereits kurz nach dessen Entstehung messen kann, handelt es sich um einen sehr zeitnahen Parameter. Bei komplizierteren Fragestellungen kann es in Kombination mit Ferritin, sTfR und CRP weiterverwendet und zu einem Thomas Plot vervollständigt werden.

Für zukünftige Forschungsfragen wäre es interessant zu wissen, inwiefern sich das Ret-He beim Eisenmangel ohne Anämie verhält. Camaschella<sup>12</sup> gibt tabellarisch an, dass das Ret-He bei einem Eisenmangel unter 25 pg liegt (der Grenzwert für einen funktionellen Eisenmangel liegt bei < 28 bzw. < 29 pg). Dies wird jedoch nicht weiter erklärt und widerspricht dem Umstand, dass im Stadium des Eisenmangels noch genug Eisen für die Erythropoese zur Verfügung steht. Weitere Studien, welche das Ret-He im Verlauf eines progredienten Eisenmangels beobachten würden, könnten einen wichtigen Mehrwert für die Diagnostik erbringen.

In diesem Zusammenhang könnte eventuell auch die Genauigkeit des Ret-He erhöht werden, indem man das Ret-He ins Verhältnis zur Retikulozytenzahl setzt.

$$\frac{\text{Ret - He in pg}}{\text{Retikulozytenzahl in G/L}}$$

So würde beispielsweise ein normaler Wert des Ret-He von 32 pg bei einer normalen Retikulozytenzahl von 60 g/L ein Verhältnis  $0,53 \frac{\text{pg}}{\text{g/L}}$  ergeben.

## Anteil an hypochromen Erythrozyten

Der %HYPO verhält sich zum Ret-He wie der HbA1c zur Glukose. Er repräsentiert die Eisenversorgung der Erythropoese der letzten 120 Tage und ist daher kein zeitnaher Parameter, repräsentiert aber dafür den Eisenstatus der letzten drei

Monate. Um eine ACD oder eine EMA zu diagnostizieren, reichen die Spezifität und Sensitivität von %HYPO an die von Ret-He heran. Die Anwendung und Brauchbarkeit des %HYPO ergibt sich daher aus der klinischen Fragestellung, ob das Interesse in der Beurteilung der aktuellen Situation der Eisenversorgung liegt oder aber in der Eisensituation der letzten drei bis vier Monate.

### Zinkprotoporphyrin

Der ZnPP-Wert kann eine eisendefizitäre Erythropoese diagnostizieren, er sollte jedoch nicht als alleiniger Parameter für den Eisenstatus herangezogen werden. Studien zur Brauchbarkeit des ZnPP als Einzelparameter für die Eisenmangeldiagnostik bei Blutspenderinnen und Blutspendern erbrachten keine ausreichende Vorhersagekraft mittels des ZnPPs.<sup>35,53</sup> Schotten et al.<sup>35</sup> schlagen vor, zusätzlich zur Messung des Hämoglobins das ZnPP zu ermitteln, um Personen mit eventuellem funktionellem Eisenmangel zu identifizieren. Für den Speichereisenmangel bleiben der Hämoglobinwert<sup>35</sup> und der Ferritinwert<sup>53</sup> jedoch unerlässlich. Bezüglich der Labordiagnostik einer eisendefizitären Erythropoese wäre eine Vergleichsstudie von Ret-He und ZnPP richtungsweisend. So könnte auch eine Kombination dieser beiden Parameter zusammen mit dem Hämoglobin eine genauere Angabe über den zeitlichen Verlauf des Eisenmangels liefern.

### Hepcidin

Der Nutzen des Hepcidins liegt vor allem in der Unterscheidung einer ACD von einer EMA. Zusammen mit dem Ret-He kann hier eine Einteilung in einen der vier Quadranten ACD, EMA, EMA/ACD und eisendefiziente Erythropoese vorgenommen werden.<sup>15</sup> Enko<sup>40</sup> et al. stellten jedoch fest, dass zur Identifizierung eines funktionellen Eisenmangels die Diagnostik mittels sTfR und Ferritinindex zuverlässiger ist als mittels Hepcidin und Ferritin. Der Stellenwert von Hepcidin für die Diagnostik von reinen Eisenmangelzuständen ist eher niedrig. Für die Abklärung komplizierter Fälle wäre nach der Recherche dieser Arbeit der Thomas Plot vorzuziehen.

## Empfehlung für die Abklärung von Eisenmangelzuständen in der allgemeinmedizinischen Praxis

*„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.“*

Zitat aus Herklotz und Huber<sup>13</sup>, Seite 501

Im Folgenden werden drei hypothetische Patientenfälle, wie sie sich in der allgemeinmedizinischen Praxis präsentieren könnten, vorgestellt.

*Fall 1: Es stellt sich eine Patientin vor, welche anamnestisch starke Regelblutungen angibt und sich vegetarisch ernährt, jedoch bestehen keine Symptome einer Anämie.*

In diesem Fall könnte es sinnvoll sein, einen Eisenmangel abzuklären. Ein Speichereisenmangel lässt sich durch den Ferritinwert leicht ermitteln. Dennoch empfiehlt es sich gleichzeitig das CRP zu messen, um die diagnostische Aussagekraft des Ferritins zu bestätigen oder aber anzuzweifeln. Außerdem sollte zur Anämieabklärung immer das Blutbild, inklusive der Retikulozytenzahl bestimmt werden. Ab Stadium II, also wenn die Erythropoese bereits eisendefizient ist, aber noch keine Anämie vorliegt, kann ein Eisenmangel anhand der neuen Parameter ermittelt werden. Hier bieten sich der sTfR oder das Ret-He an. Aufgrund der geringeren Kosten des Ret-He und der guten Spezifität und Sensitivität empfiehlt es sich, diesen Parameter zu bestimmen. Auch bei einem erhöhten CRP ist der Parameter aussagekräftig.

*Fall 2: Ein Patient mit Niereninsuffizienz stellt sich in der Allgemeinpraxis vor. Er berichtet über Müdigkeit und Leistungsabfall.*

Bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Entzündungen, einer CED, einer Niereninsuffizienz oder einem Tumorleiden sollte neben dem Blutbild von Anfang an das Ret-He als Diagnoseparameter bestimmt werden. Besteht der Verdacht auf eine ACD, so sollte zusätzlich der sTfR und das Ferritin sowie das CRP herangezogen werden. Aus diesen Werten kann dann ein Thomas Plot erstellt

werden. Daraus lässt sich ermitteln, welcher Eisenmangelzustand vorliegt und die Therapie mittels Eisen oder Erythropoetin kann direkt abgelesen werden.

*Fall 3: Ein langjähriger Patient mit bekannter Herzinsuffizienz stellt sich zur Routinekontrolle in der allgemeinmedizinischen Praxis vor. Er berichtet über keine Symptome der Anämie. Er fühlt sich etwas weniger leistungsfähig.*

Für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz bewirkt ein Eisenmangel, unabhängig davon ob eine Anämie vorliegt oder nicht, signifikante negative Auswirkungen hinsichtlich Morbidität und Mortalität. Der Eisenstatus sollte in dieser Patientenpopulation unbedingt abgeklärt werden. Aufgrund der nicht existenten Studienlage über die neuen Parameter zur Eisenmangeldiagnostik bei Personen mit Herzinsuffizienz sollten hier die ESC-Leitlinien angewandt werden. Diese erfordern die Abklärung von Hämoglobin, Ferritin und Transferrinsättigung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es derzeit für die Eisenmangeldiagnostik keinen einzelnen, universal anwendbaren Parameter gibt. Die Wahl des richtigen Diagnostikparameters ergibt sich aus der klinischen Präsentation, dem Vorliegen einer chronischen Erkrankung oder einer akuten Infektion. Weist die Patientin oder der Patient keine relevante Erkrankung (CED, rheumatoide Arthritis, Herz- oder Niereninsuffizienz, Neoplasien, metabolisches Syndrom, chronischer Alkoholismus, Lebererkrankungen etc.) auf, so genügt im Normalfall neben der Erhebung des kleinen Blutbilds die Ermittlung des Ferritinwertes. Um eine akute Infektion mit zu erfassen sollte in Verbindung mit Ferritin immer das CRP erhoben werden. Ist das CRP im Normalbereich, so kann man davon ausgehen, dass das Ferritin unbeeinflusst ist. Als frühester Indikator eines Eisenmangels kann Ferritin als einziger Parameter sowohl unter den herkömmlichen als auch unter den neuen Parametern einen Speichereisenmangel (Stadium I) nachweisen. Liegt gesichert eine akute Infektion bei einer ansonsten gesunden Person vor, kann direkt das Ret-He bestimmt werden, um eine eisendefiziente Erythropoese zu erfassen. Das Ret-He hat sich im Vergleich mit dem sTfR als valider Parameter herausgestellt. Da der sTfR mit höheren finanziellen Kosten verbunden ist und seine Interpretation und Vergleichbarkeit aufgrund der uneinheitlichen und herstellerspezifischen Grenzwerte erschwert ist, wäre in diesem Fall die Ermittlung des Ret-He vorzuziehen. Bei Patientinnen und

Patienten mit chronischen Erkrankungen und Entzündungen sollte zur Eisenabklärung ein Thomas Plot erstellt werden. Zwar ist dieser aufwändiger und kostenintensiver. Er erlaubt jedoch eine genaue Zuordnung in die vier Quadranten, anhand derer sich auch sogleich die Therapie bestimmen lässt.

## Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold G; 2019.
2. Horn F. Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012.
3. Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 8. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012.
4. Vifor Pharma. The Iron Metabolism. Ironatlas 2019. Available at: <http://www.ironatlas.com/en/resources.html>. Accessed February 11, 2019.
5. Worwood M. Serum transferrin receptor assays and their application. *Ann Clin Biochem* 2002;39:221-230.
6. Thomas L, Thomas C, Heimpel H. Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. *Deutsches Ärzteblatt* 2015;102(9):580-586.
7. Nielsen P. Hepcidin- das Schlüsselenzym im Eisenhaushalt. *MMW-Fortschritte der Medizin* 2018;160(13):20-21.
8. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C et al. Duale Reihe Innere Medizin. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018.
9. Orphanet. Rare disease platform 2019. Available at: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=18680&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=IRIDA&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheitsgruppe=IRIDA-Syndrom&title=IRIDA-Syndrom&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=18680&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=IRIDA&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit(n)/Krankheitsgruppe=IRIDA-Syndrom&title=IRIDA-Syndrom&search=Disease_Search_Simple). Accessed January 20, 2019.
10. Thomas L, Thomas C. Mangelnde Eisenverfügbarkeit: Welche Laboruntersuchungen anfordern und wie klinisch interpretieren? Iron availability : which laboratory tests to choose, how to assess the results? *J Lab Med* 2017;41(6):273-284.
11. DGHO- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien : Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Available at: <https://repository.publisso.de/resource/fri:6400490/data>. Accessed January 28, 2018.
12. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 2015;372:1832-1843.

13. Herklotz R, Huber A. Labordiagnose von Eisenstoffwechselstörungen. Schweiz Med Forum 2010;10(30-21):500-507.
14. Zeeh, J. Anämie im Alter: In drei Schritten zum Ziel. MMW-Fortschritte der Medizin 2016;158(20):59-64.
15. Thomas L. Labor und Diagnose. 8.Auflage. Frankfurt am Main: TH-Books; 2012.
16. Leers MPG, Keuren JFW, Oosterhuis WP. The value of the Thomas-plot in the diagnostic work up of anemic patients referred by general practitioners. International Journal of Laboratory Hematology 2010;32(6):572-581.
17. Brunner-Agter S, Huber AR. Anämie der chronischen Krankheiten. Der informierte Arzt 2015;2:40-42.
18. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. N Engl J Med 2005;352:1011-1023.
19. Sedlackova T, Racek J, Rajdl D et al. Relationship between hepcidin and ferritin in haemodialysed patients. Wiener klinische Wochenschrift 2013;125:448-452.
20. Stein J, Dignass AU. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease- a practical approach. Annals of Gastroenterology 2013;26:104-113.
21. Füleßl HS. Rationale Diagnostik bei Anämie. MMW- Fortschritte der Medizin 2011;153(23):69-73.
22. Thomas L, Thomas C. Anämien bei Eisenmangel und Störungen im Eisenstoffwechsel. DMW- Deutsche Medizinische Wochenschrift 2002;127(30):1591-1594.
23. Erdmann E, Bauersachs J, Doehner W et al. Eisenmangel bei Herzinsuffizienz- neuer Diagnose-Therapie-Algorithmus, evidenzgeprüft und praktikabel. MMW- Fortschritte der Medizin 2018;160(4):8-11.
24. Von Haehling S, Ottenjann H, Anker SD. Eisenmangel. Erkennen und Behandeln. Der Internist 2017;58:627-638.
25. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29:2075-2084.
26. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis.

- American Journal of Clinical Nutrition 2017;106:1559-1566.
27. Enko D, Wagner H, Kriegshäuser G. Assessment of human iron status : A cross-sectional study comparing the clinical utility of different laboratory biomarkers and definitions of iron deficiency in daily practice. *Clinical Biochemistry* 2015; 48(13-14):891-896.
  28. Shin DH, Kim HS, Park MJ et al. Utility of access soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index in diagnosing iron deficiency anemia. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 2015;45(4):396-402.
  29. Braga F, Infusino I, Alberto D et al. Soluble transferrin receptor in complicated anemia. *Clinica Chimica Acta* 2014;431:143-147.
  30. Infusino I, Braga F, Dolci A et al. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index for the Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia. *Am J Clin Pathol* 2012;138:642-649.
  31. Yasumichi T, Katsuya I, Yoshie K et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. *Int J Hematol* 2017;106:116-125.
  32. Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The Diagnostic Plot. *Medical Oncology* 2006;23(1):23-36.
  33. Rehu M, Ahonen S, Punnonen K. The diagnostic accuracy of the percentage of hypochromic red blood cells (%HYPOm) and cellular hemoglobin in reticulocytes (CHr) in differentiating iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases. *Clinica Chimica Acta* 2011;412(19-20):1809-1813.
  34. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Percentage of hypochromic erythrocytes as a potential marker of iron availability. *Clin Chem Lab Med* 2012,50(4):685-687.
  35. Schotten N, Zalpuri S, Pasker-de Jong PCM et al. Utility of zinc protoporphyrin in management of whole blood donors. *Transfusion* 2018;58:692-700.
  36. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British Journal of Haematology* 2013;161:639-648.
  37. Metzgeroth G, Adelbeger V, Dorn-Beineke A et al. Soluble transferrin receptor and zinc protoporphyrin- competitors or efficient partners? *Eur J*

- Haematol 2005;75:309-317.
38. Röhrig G, Rappl G, Vahldick B et al. Serumhepcidin bei Eisenmangelanämie und Anämie chronischer Erkrankungen im geriatrischen Kollektiv. *Z Gerontol Geriat* 2014;47:51-56.
  39. Ueda N, Tajasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2018;10(9):1173.
  40. Enko D, Wagner H, Kriegshäuser G et al. Hepcidin-25 vs. conventional clinical biomarkers in the diagnosis of functional iron deficiency. *European Journal of Haematology* 2015;95:507-513.
  41. Halwachs-Baumann G. *Labormedizin. Klinik- Praxis- Fallbeispiele*. 2. Auflage. Wien, New York: Springer; 2011.
  42. Renz H. *Praktische Labordiagnostik. Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, Klinischen Chemie und Hämatologie*. 3. Auflage. Berlin, Boston: De Gruyter; 2018.
  43. ONKODIN. *Onkologie, Hämatologie- Daten und Informationen*. Hartmut L 2017. Available at: <https://www.onkodin.de/e8/e7248/e7312/e7318/>. Accessed February 18, 2019.
  44. El-Gendy FM, El-Hawy MA, Rizk MS et al. Value of Soluble Transferrin Receptors and sTfR/log Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency Accompanied by Acute Infection. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018;34(1):104-109.
  45. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015;9(3):211-222.
  46. Gasche C, Evstatiev R, Haas T et al. Diagnose und Behandlung von Eisenmangel und Anämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Konsensus der österreichischen Arbeitsgruppe für CED. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011;49(5):627–632.
  47. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE. Soluble transferrin receptor-ferritin index is the most efficient marker for the diagnosis of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:158-159.
  48. Klip IT, Comin-Colet J, Voors A et al. Iron deficiency in chronic heart failure : An international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165(4):575-582.

49. Cohen-Solal A, Leclercq C, Mebazaa A et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. *Archives of Cardiovascular Disease* 2014;107:563-571.
50. Mitsuiki K, Harada A, Miyata Y. Assessment of iron deficiency in chronic hemodialysis patients: investigation of cutoff values for reticulocyte hemoglobin content. *Clinical and experimental nephrology* 2003;7(1):52-57.
51. Muhammad Nalado A, Mahlangu JN, Duarte R et al. Utility of reticulocyte haemoglobin content and percentage hypochromic red cells as markers of iron deficiency anaemia among black CKD patients in South Africa 2018;13(10):1-12.
52. Kasvosve I, Gomo ZAR, Nathoo KJ et al. Association of serum transferrin receptor concentration with markers of inflammation in Zimbabwean children. *Clinica Chimica Acta* 2006;371:130-136.
53. Gammon RR, Kozel T, Morel P et al. Evaluation of Iron Stores by Zinc Protoporphyrin Analysis in Blood Donors. *Laboratory Medicine* 2018;00:1-6.