

Eisenmangeldiagnostik

Empfehlungen für die tägliche Praxis

In der Augustausgabe 2016 der Zeitschrift «der informierte arzt» haben die Autoren eine Übersicht zur Therapie des Eisenmangels präsentiert (1). Wie damals bereits angekündigt, soll mit dem vorliegenden Artikel das Thema Eisenmangel abgerundet werden, indem hier auf die diagnostischen Aspekte eingegangen wird. Dabei wird ein praktisches Vorgehen zur Diagnostik und Ursachenabklärung des Eisenmangels präsentiert.

Definition des Eisenmangels und Stadieneinteilung

Der Eisenmangel ist definiert als Verminderung des Gesamtkörper-Eisens. Im praktischen Alltag kann man drei Stadien des Eisenmangels unterscheiden, welche fließend ineinander übergehen (Tab. 1).

Ursachen des Eisenmangels

Grundsätzlich kann man drei Grundursachen des Eisenmangels abgrenzen: 1. verminderte Eisenaufnahme, 2. erhöhter Eisenbedarf und 3. übermässiger Eisenverlust. Tabelle 2 listet die häufigen Ursachen unter diesen drei Gesichtspunkten auf. Die hereditäre Form des Eisenmangels (Iron refractory iron deficiency anaemia, IRIDA, mit einer TMPRSS6-Mutation) ist hingegen selten.

Frauen verlieren durch die normale Menstruation ca. 50 ml Blut pro Monat, was einer Eisenmenge von etwa 25 mg entspricht. Starke Menstruationsblutungen werden von Frauen oft als normal eingestuft, wodurch die Beurteilung erschwert wird. Eine einheitliche Definition der Menorrhagie fehlt. Hinweise dafür sind eine Dauer der Menstruationsblutung von mehr als fünf bis sechs Tagen, Bedarf von mehr als 5 Tampons/Binden pro Tag, Notwendigkeit von Binden zusätzlich zu Tampons oder Abgang von Koageln. Im Falle einer Menorrhagie sollte auch an das Vorhandensein einer Blutungsneigung – zum Beispiel einem milden von Willebrand-Syndrom oder einer Thrombozytenfunktionsstörung – gedacht werden.

Als Ursache für eine verminderte Eisenaufnahme muss – in jedem Alter – auch an eine subklinische Form einer Zöliakie gedacht werden.

TAB. 1 Stadien des Eisenmangels	
Asymptomatischer, latenter Eisenmangel	In diesem Stadium liegt eine Verminderung des Gesamtkörperisens vor ohne Eisenmangel-Symptome respektive ohne Anämie
Symptomatischer Eisenmangel ohne Anämie	Es liegt ein Mangel an Speichereisen vor, wobei die Erythropoese noch nicht beeinträchtigt wird. Die Symptome sind vielfältig und unspezifisch (siehe unten)
Eisenmangel-Anämie	Die Eisenmenge im Körper ist so reduziert, dass die Erythropoese ungenügend mit Eisen versorgt werden kann



Dr. med. Lucas Simeon
Luzern



Dr. med. Axel Rüfer
Luzern

In unklaren Situationen müssen seltene Ursachen in Betracht gezogen werden. So kann Übergewicht durch eine chronische Inflammation die intestinale Eisenresorption hemmen (2). Eine intravasale Hämolyse (z.B. bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie oder Autoimmunhämolyse vom Kältetyp) kann zu einem Eisenverlust über den Urin führen. Intestinale Angiodysplasien bedingt durch einen M. Osler sind oft okkult und führen durch chronischen Blutverlust zu einem Eisenmangel. In diesem Fall ist eine Inspektion des Patienten besonders wichtig, da solche Teleangiektasien überall

TAB. 2 Häufige Ursachen des Eisenmangels	
Reduzierte Eisenaufnahme	<ul style="list-style-type: none"> – Nahrungsbedingt, z. B. bei vegetarischer/vegane Ernährung. – Entzündliche Magen-/Darmerkrankungen wie z.B. atrophe Gastritis, Helicobakter pylori-Infektion, Zöliakie, M. Crohn – St. n. Gastrektomie oder bariatrischer Chirurgie – Therapie mit Protonen-Pumpen-Hemmern
Erhöhter Eisenbedarf	<ul style="list-style-type: none"> – Wachstumsphase in Kindheit und Adoleszenz – Leistungssportler – Schwangerschaft – v.a. im 2. und 3. Trimester. – Normale Menstruationsblutung
Erhöhter Eisenverlust	<ul style="list-style-type: none"> – Gastrointestinaler Blutverlust aufgrund Ulcera, Neoplasien, Inflammation, Angiodysplasien aber auch parasitäre Infektionen – Uro-genitaler Blutverlust bei Menorrhagien, Metrorrhagien, Makrohämaturie – Intravasculäre Hämolyse z. B. im Rahmen mechanischer Herzklappen, Autoimmunhämolyse vom Kältetyp – Systemischer Blutverlust, z. B. durch häufiges Blutspenden, Dialyse – Antikoagulation, Antiaggregation

auftreten können. In vielen Fällen ist der Eisenmangel multikausal, so zum Beispiel bei einer Frau mit normaler Menstruationsblutung und vegetarischer Ernährung.

Symptomatik und Anamnese

Neben seiner Funktion beim Transport und der Speicherung von Sauerstoff ist Eisen ein essenzielles Spurenelement, welches in vielen wichtigen Stoffwechselprozessen notwendig ist, so zum Beispiel bei der DNA-Synthese, Energiegewinnung und Aufrechterhaltung einer normalen Nervenfunktion.

Die Symptome des Eisenmangels sind daher vielfältig, oft unspezifisch und unabhängig vom Vorhandensein einer Anämie. Tabelle 3 listet die häufigen Manifestationen des Eisenmangels auf.

Anamnese

Für die Abklärung des Eisenmangels verwenden wir in unserem Zentrum für Hämatologie einen Fragebogen, welcher die relevanten anamnestischen Punkte enthält. In Tabelle 4 ist dieser adaptiert wiedergegeben.

Labordiagnostik

Blutbildveränderungen beim Eisenmangel

Die mikrozytäre, hypochrome Anämie ist die typische Blutbildveränderung beim Eisenmangel. Je nach Ausmass ist der Übergang von einem normalen Blutbild fließend. Die Anämie ist hyporegenerativ, was sich in einer verminderten Retikulozytenzahl ausdrückt. Verschiedene Analysegeräte können den Hämoglobingehalt der Retikulozyten messen. Das Retikulozyten-Hämoglobin ist ein Parameter für die aktuelle Eisenversorgung der Erythropoese (Tab. 6). CAVE: Auch bei typischen Symptomen darf die mikrozytäre, hypochrome Anämie nicht mit einem Eisenmangel gleichgesetzt werden. Die in Tabelle 5 aufgelisteten Differentialdiagnosen müssen berücksichtigt werden. Je nach Herkunft muss an die Möglichkeit einer Thalassämie gedacht werden, welche sogar mit einer Eisenüberladung einhergehen kann.

An die Differentialdiagnose einer Anämie bei chronischer Entzündung muss gedacht werden bei ausgeprägten oder chronischen inflammatorischen Zuständen wie z. B. Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, etc.), rezidivierende/chronische Infektionen, aber auch bei chronischen Tumorerkrankungen. Dabei kommt es zu einem funktionellen Eisenmangel – das Eisen wird in der Leber und in den Makrophagen gespeichert und ist systemisch weniger verfügbar.

Laborparameter des Eisenhaushalts

Auch wenn der Ferritinwert in den meisten Fällen ausreicht zur Diagnose des Eisenmangels, braucht es in gewissen Situationen weitere Parameter, um den Eisenstatus abzuschätzen. Diese werden in der Folge kurz erläutert. In Tabelle 6 sind die einzelnen Parameter und deren Veränderungen in Abhängigkeit vom Ausmass des Eisenmangels sowie der häufigen Differentialdiagnosen aufgelistet (3, 4).

Ferritin

Ferritin als Speicherprotein des Eisens hat die höchste Sensitivität und Spezifität für die Diagnose des Eisenmangels. Eine erniedrigte Ferritinkonzentration (< 30 µg/L) beweist einen Speichereisenmangel. Weitere Tests sind in dieser Situation nicht notwendig.

Das Serum-Ferritin ist erhöht beim metabolischen Syndrom, bei chronischem Alkoholkonsum, bei inflammatorischen Zuständen sowie bei Leberpathologien (MAIL), was die Interpretation

TAB. 3 Häufige Symptome des Eisenmangels	
Müdigkeit, Leistungsintoleranz, Erschöpfung	
Verminderte Muskelkraft und Ausdauer	
Konzentrationsstörungen, Gedächtnisprobleme	
Depressive Verstimmung	
Schwindel	
Kälteempfindlichkeit	

TAB. 4 Anamnese bei der Abklärung des Eisenmangels	
Allgemein	vegetarische oder vegane Ernährung? Magen-/Darmbeschwerden? Bekannte Zöliakie, chron. entzündliche Darmerkrankungen, etc? Frühere Gastro-/Duodenoskopien, Kolonoskopien? Medikamentenanamnese
Blutungshinweise	Epistaxis, rezidivierend? Hämatemesis? Melaena oder Frischblutabgang ab ano? Makrohämaturie? Blutspender/In?
bei Frauen	Zeitpunkt der Menarche/Menopause Ausmass der Menstruationsblutung (wie viele Tage?) Tampon/Bindenwechsel pro Tag?) Schwangerschaften?
bisherige Eisentherapien	Welche Präparate? Dauer der Therapien? Verträglichkeit?

TAB. 5 Differentialdiagnosen mikrozytäre, hypochrome Anämie	
Eisenmangelanämie	
Anemia of chronic disease (ACD) = Anämie bei chronischer Entzündung	
Thalassämien und andere hereditäre Hämoglobinopathien	
Sideroblastische Anämie (v.a. kongenitale)	
Bleivergiftung	

erschwert. Als Faustregel kann gesagt werden, dass ein Eisenmangel bei einem Serum-Ferritin > 100 µg/L unwahrscheinlich ist. Liegen die Werte im Graubereich müssen weitere Parameter hinzugezogen werden. Dies impliziert, dass mit dem Ferritin gleichzeitig auch eine CRP-Bestimmung und eine Bestimmung der ALAT erfolgen sollten.

Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)

Der Transferrinrezeptor (TfR) ist ein membranständiges Protein, welches Eisen in die Zellen transportiert. Es wird stark auf den Vorläuferzellen der Erythropoese exprimiert und bei Eisenmangel hochreguliert. Der lösliche (soluble) TfR (sTfR) ist eine abgetrennte Untereinheit vom TfR und korreliert mit der Gesamtmenge an Transferrinrezeptoren. Bei einer normal aktiven Erythropoese ist die sTfR-Konzentration ein Mass für die Nachfrage nach Eisen und

wird bei einer eisendefizienten Erythropoese erhöht gemessen. Bei einem Speichereisenmangel kann sie noch im Normbereich liegen. Bei der Interpretation des Wertes muss berücksichtigt werden, dass die sTfR-Konzentration auch von der Aktivität der Erythropoese abhängt. So misst man bei verminderter Erythropoese bei einer Eisenmangelanämie (aber auch nach Chemotherapie, chronische Niereninsuffizienz) verminderte und im Falle einer gesteigerten Erythropoese (hämolytische Anämie, Thalassämie) erhöhte sTfR-Konzentrationen. Ferner zu beachten ist, dass die Normwerte bei verschiedenen Testanbietern variieren können.

sTfR-logFerritin-Index (Ferritin-Index)

Der sTfR-logFerritin-Index entspricht dem Quotienten zwischen der sTfR-Konzentration und dem Logarithmus der Serum-Ferritin-Konzentration. Er erlaubt die Beurteilung eines Eisenmangels bei gleichzeitigem systemischem inflammatorischem Zustand. Auch hier gilt zu beachten, dass die Referenzwerte je nach sTfR-Test unterschiedlich sind.

Der Test kann zusätzlich verfeinert werden, indem das Retikulozyten-Hämoglobin mitberücksichtigt wird, wie dies beim Eisenstoffwechsel-Plot nach Thomas der Fall ist (5,6).

Zinkprotoporphyrin (ZnPP)

Das Häm entsteht nach Einbau von Eisen in das Protoporphyrin. Bei einem Eisenmangel wird anstelle von Eisen, Zink eingebaut, was zu einem Anstieg des ZnPP führt. Bei einer eisendefizienten Erythropoese steigt die Konzentration von ZnPP kontinuierlich an und erlaubt auch deren Quantifizierung. Allerdings steigt die Konzentration auch an bei Eisenverwertungsstörungen wie der Anämie bei chronischer Entzündung, der Thalassämie oder beim myelodysplastischen Syndrom. Der Test ist somit nicht spezifisch für den Eisenmangel und wird nur von wenigen Labors angeboten.

Transferrinsättigung

Die Transferrinsättigung ist das Verhältnis der Serumeisen- zur Transferrinkonzentration, wobei Transferrin das Transportprotein des Eisens im Serum darstellt. Die Transferrinsättigung ist ein Mass für das zur Verfügung stehende Funktionseisen. Sie wird beim Eisenmangel, jedoch auch bei inflammatorischen Zuständen, erniedrigt gemessen.

Da die Transferrinsättigung abhängig ist von der Nahrungsaufnahme muss die Bestimmung in nüchternem Zustand erfolgen, da sonst falsch-normale oder falsch-hohe Werte gemessen werden. In der Abschätzung des Eisenmangels ist der Wert nicht sehr hilfreich. Bei Verdacht auf Hämochromatose ist die Transferrinsättigung hingegen ein etablierter phänotypischer Screening-Parameter.

Serumeisen

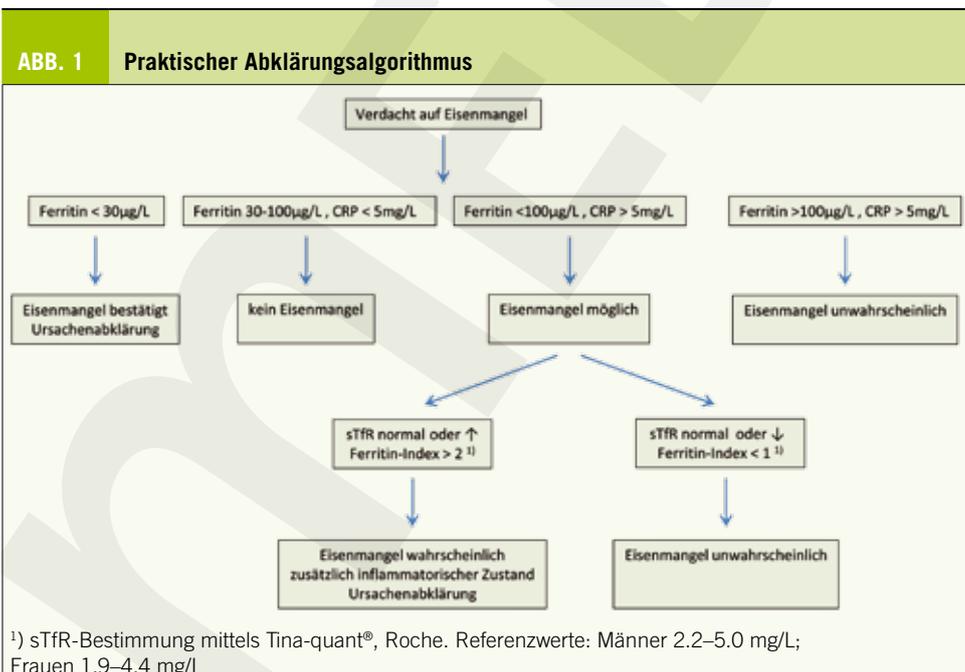
Die Serum-Eisenkonzentration eignet sich nicht zur Abschätzung des Eisenstatus. Sie variiert im Tagesverlauf durch die Nahrungsaufnahme oder ist bei inflammatorischen Zuständen erniedrigt.

Ursachenabklärung

Frauen vor der Menopause, welche mit Anamnese und klinischer Untersuchung keine verdächtigen Befunde für eine Resorptionsstörung oder Blutung aufweisen, müssen nicht weiter abgeklärt werden. Ausnahmen sollen gemacht werden, wenn das Ausmass der Menstruation alleine einen Eisenmangel nicht erklären kann und keine anderen offensichtlichen Faktoren (z.B. vegetarische Ernährung) vorliegen. Im Zweifelsfall sollte eine gynäkologische Beurteilung erfolgen. Alle anderen Patienten mit einem Eisenmangel sollen hinsichtlich Resorptionsstörung oder Blutung

TAB. 6 Laborparameter zur Beurteilung des Eisenstatus					
	Eisenmangel ohne Anämie	Eisenmangel-anämie	ACD ¹	Eisenmangel-anämie + ACD	Thalassämie
Hämoglobin	normal	↓	↓	↓	normal bis ↓
MCV/MCHC	normal	↓	normal bis ↓	↓	↓
Retikulozyten	normal	normal bis ↓	normal bis ↓	↓	normal bis ↑
Retikulozyten-Hb	↓	↓	↓	↓	normal
Ferritin µg/L	<30	meistens <10	normal bis ↑	↓ normal oder ↑	normal oder ↑
sTfR ²	normal oder ↑	normal bis ↓	normal bis ↓	variabel	normal bis ↑
sTfR-logFerritin-Index ³		>3.2	<1	>2	
ZnPP ⁴	normal	↑	↑	↑	↑

¹⁾ Anämie bei chronischer Entzündung; ²⁾ löslicher Transferrinrezeptor; ³⁾ sTfR-Bestimmung mit Tina-quant®, Roche; ⁴⁾ Zink-Protoporphyrin



abgeklärt werden. Als ersten Test empfehlen wir eine Screeninguntersuchung für Zöliakie durchzuführen. Hierfür eignet sich die Bestimmung der Transglutaminase-IgA-Antikörper zusammen mit dem Gesamt-IgA (7). Im Anschluss ist bei jüngeren Patienten die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie empfohlen, wohingegen bei

älteren Patienten aufgrund des Risikos für kolorektale Karzinome primär eine Ileo-Kolonoskopie indiziert ist.

Zudem soll nach einer Makrohämaturie gefragt respektive eine Hämaturie auch mittels Urin-Diagnostik ausgeschlossen werden. Weitere Untersuchungen richten sich nach allfälligen Symptomen.

Take-Home Message

- ◆ Der Eisenmangel kann in drei Stadien unterteilt werden: 1. Asymptomatischer, latenter Eisenmangel; 2. Symptomatischer Eisenmangel ohne Anämie; 3. Eisenmangel-Anämie.
- ◆ Die Diagnose eines Eisenmangels bedarf einer Ursachenabklärung. Die strukturierte Anamnese ist der erste Schritt dazu.
- ◆ Prämenopausale Frauen mit Eisenmangel, welche mit Anamnese und klinischer Untersuchung keine verdächtigen Befunde für eine Resorptionsstörung oder Blutung aufweisen, müssen nicht weiter abgeklärt werden.
- ◆ Bei einem Eisenmangel unklarer Ursache soll ein Zöliakie-Screening niederschwellig durchgeführt werden mittels Bestimmung der Transglutaminase-IgA-Antikörper zusammen mit dem Gesamt-IgA.
- ◆ Die mikrozytäre, hypochrome Anämie ist die typische Blutbildveränderung beim ausgeprägten Eisenmangel. Allerdings müssen wichtige Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden.
- ◆ Ein Serum-Ferritin $< 30 \mu\text{g/L}$ beweist den Speichereisenmangel.
- ◆ Bei einem Ferritin $< 100 \mu\text{g/L}$ und gleichzeitiger Entzündungssituation hilft der Ferritin-Index bei der Beurteilung eines Eisenmangels. Eine Ferritinkonzentration $> 100 \mu\text{g/L}$ macht einen Eisenmangel auch bei Vorliegen einer Entzündung unwahrscheinlich.
- ◆ Das Serumeisen und die Transferrinsättigung eignen sich nicht zur Beurteilung des Speichereisens.

Wann ist eine Hämostaseabklärung indiziert?

Bei Frauen mit unklarer Menorrhagie, welche mit einer Eisenmangelanämie einhergeht und für welche von gynäkologischer Seite keine Erklärung gefunden werden kann, muss auch die Differentialdiagnose einer Blutungsneigung ins Auge gefasst werden. Wenn andere Verdachtsmomente für eine Blutungsneigung vorliegen, wie z.B. eine verstärkte Hämatombildung, soll eine hämostaseologische Abklärung auch bei Fehlen einer Anämie erfolgen.

Dr. med. Lucas Simeon

Dr. med. Axel Rüfer

Abteilung für Hämatologie
Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern 16
lucas.simeon@luks.ch

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. med. W. A. Wuillemin, Chefarzt der Abteilung Hämatologie des Luzerner Kantonsspitals für die Durchsicht des Manuskripts.

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Simeon, L. and A. Rüfer, Eisensubstitution – Empfehlungen für die tägliche Praxis. *Der informierte Arzt*, 2016. 08: p. 20-22.
2. Aigner, E., A. Feldman, and C. Datz, Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients*, 2014. 6(9): p. 3587-600.
3. Herklotz, R. Huber, A, Labordiagnose von Eisenstoffwechselstörungen. *Schweiz Med Forum*, 2010. 10(30-31): p. 500-507.
4. Weiss G., Goodnough LT., Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*, 2005. 352:1011-23.
5. Leers, M.P., Keuren J.F., and Oosterhuis W.P., The value of the Thomas-plot in the diagnostic work up of anemic patients referred by general practitioners. *Int J Lab Hematol*, 2010. 32: p. 572-81.
6. Thomas L., Thomas C., Heimpel H., Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. *Dtsch Arztebl* 2005. 102(9): 580-586
7. Aepli P., Criblez D., Sprue/Zöliakie – eine Krankheit mit vielen Gesichtern. *Schweiz Med Forum*, 2011. 11(49):907-912.
8. Camaschella, C., Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*, 2015. 372(19): p. 1832-43.
9. onkopedia, Eisenmangel und Eisenmangelanämie. *onkopedia leitlinien*, 2011.