

Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Autoren: Jan Hastka (korr), Hermann Heimpel, Georgia Metzgerc
Expertengruppe: N. Gattermann, J. Hastka, H. Heimpel, G. Met
E. Wollmer

1. Definition und Basisinformation

1.1 Definition

Eisenmangel ist definiert als Verminderung des Gesamtkörper Eisens. Eine **Eisenmangelanämie** liegt vor, wenn die Hämoglobinkonzentration eisenmangelbedingt unter den alters-, bzw. geschlechtsspezifischen Normwert absinkt. Dieser beträgt nach WHO 12 g/dl für Frauen und 13 g/dl für Männer.

1.2 Häufigkeit

Der Eisenmangel ist weltweit die häufigste Mangelkrankung des Menschen und mit ca. 80% die häufigste Ursache einer Anämie. Es wird geschätzt, dass weltweit etwa 600 Millionen Menschen an einem Eisenmangel leiden. Die Prävalenz in Europa beträgt 5 - 10%, bei Frauen im gebärfähigen Alter etwa 20%. Weitere Risikogruppen sind Säuglinge und Kleinkinder. Bei Adoleszenten zwischen dem 13. und 15. Lebensjahr wird ein Eisenmangel bei 4 - 8% beobachtet, wobei es sich vor allem um einen Speichereisenmangel ohne Eisenmangelanämie handelt.

1.3 Physiologie des Eisenstoffwechsels

Der normale Körperbestand an Eisen beträgt **3 – 5 g**. Das meiste davon, etwa 3 g stellt das Hämoglobineisen dar. Der Gehalt an Speichereisen beträgt bei Männern 500 – 1000 mg, bei prämenopausalen Frauen 300 – 400 mg. Das Plasmaeisen und das Eisen in den Geweben spielen mit 4 mg, bzw. 8 mg mengenmäßig keine Rolle.

Lebensmittel	Eisen (mg/100 g)
Schweineleber	22,1
Kakaopulver	10,0
Sojabohnen	8,6
Kalbsleber	7,9
Sonnenblumenkerne	6,3
Leberwurst	5,3
Haferflocken	4,6
Spinat	4,1
Rindfleisch	3,2
Schweinefleisch	3,0
Geflügel	2,6

Tab. 1: Eisengehalt einiger Lebensmittel.

Der Eisengehalt des Körpers wird ausschließlich über die Aufnahme geregelt. Eine ausgewogene mitteleuropäische Kost reicht aus, um den täglichen Bedarf zu decken und den physiologischen Eisenverlust, der bei Männern und bei Frauen nach der Menopause bis zu 1 mg beträgt, auszugleichen. Bei Frauen in der Menstruationsperiode ist dies bei einem täglichen Verlust von 1 bis 3 mg nicht immer der Fall. Eine Tagesration enthält etwa 10 – 20 mg Eisen; von dieser Menge werden bedarfsadaptiert 5 – 10% resorbiert. Bei einem Eisenmangel kann der Anteil von aus der Nahrung resorbiertem Eisen bis auf 20 – 30 % ansteigen. Selbst unter diesen Bedingungen bleibt jedoch der größte Teil des Nahrungseisens ungenutzt und wird mit dem Stuhl ausgeschieden.

Das meiste Eisen wird aus Fleisch zur Verfügung gestellt, verglichen dazu ist der Eisenanteil in Milchprodukten, Eiern und dem meisten Gemüse gering (Tab. 1).

Das Eisen wird überwiegend im **Duodenum**, zu einem geringen Teil im oberen Jejunum resorbiert. Es wird sowohl als ionisiertes, als auch als Hämeisen aufgenommen. Ionisiertes Eisen kann in Form von Fe^{2+} oder Fe^{3+} vorliegen; der überwiegende Teil des mit der Nahrung aufgenommenen Eisens liegt in der dreiwertigen Form vor. Da dreiwertiges Eisen nur bei pH Werten unter 3 in Lösung bleibt, wird dessen Aufnahme in die Mukosazelle durch saure oder reduzierende Substanzen wie die Ascorbinsäure gefördert und durch Antazida oder Tannine gehemmt.

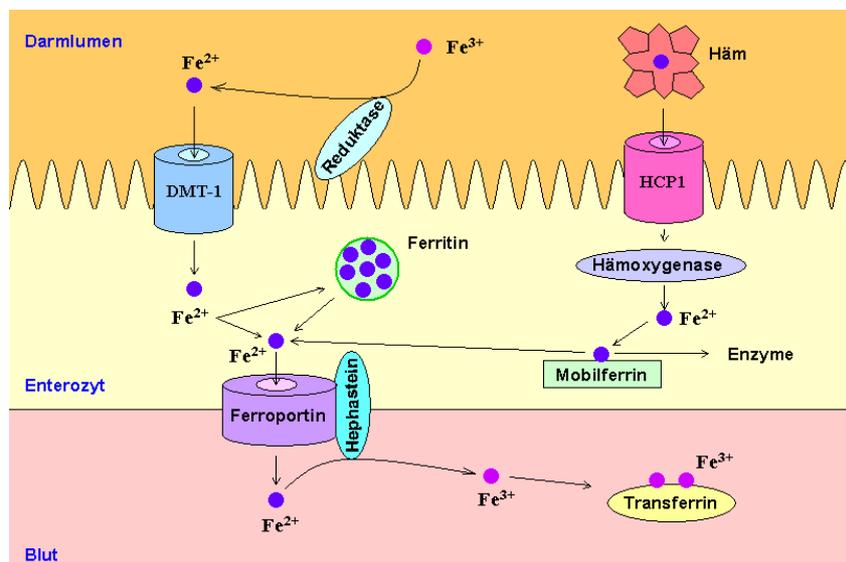


Abb. 1: Eisenresorption. DMT-1: divalent metal transporter 1, HCP1: heme carrier protein 1

Die Aufnahme des anorganischen Eisens in die Mukosazelle erfolgt nicht durch eine einfache Diffusion; ihre Regelung bedarf eines komplexen Transportsystems. Die Passage aus dem Darm lumen durch die apikale Membran der duodenalen

Enterozyten wird pH-abhängig mit Hilfe eines speziellen Eisentransporters, des **DMT-1** (divalent metal transporter 1) bewerkstelligt (Abb.1). Zuvor wird das dreiwertige Nahrungseisen durch eine Reduktase (DCYTB: duodenal cytochrome b) an der luminalen Darmmembran in zweiwertiges Eisen überführt. Der Transport durch die basale Membran der Enterozyten in das Portalblut erfolgt mit Hilfe eines anderen transmembranen Eisentransporters, des **Ferroportin 1**. Bevor das Eisen zu den Geweben transportiert werden kann, muss ein erneuter Valenzwechsel vollzogen werden. Für diesen Valenzwechsel, der zweiwertiges in dreiwertiges Eisen überführt, ist das Hephastein - eine kupferhaltige, transmembrane Ferroxidase an der basolateralen Membran der Enterozyten zuständig.

Die Aufnahme des **Hämeisens** erfolgt über einen Hämrezeptor, HCP1 (heme carrier protein 1), der an der luminalen Oberfläche der Enterozyten das Häm bindet. In der Darmzelle wird das Eisen durch eine Hämoxygenase aus dem Porphyrinring abgespalten und an ein intrazelluläres eisenbindendes Protein, das Mobilferrin abgegeben, um für die Produktion von eisenhaltigen Enzymen zur Verfügung zu stehen und bei Bedarf an den Körper abgegeben werden zu können.

Eine zentrale Rolle bei der Regulation der Eisenaufnahme aus der Nahrung spielt ein in der Leber gebildetes Peptidhormon, das **Hepcidin** (Abb. 2). Hepcidin reduziert durch Herabregulierung des DMT-1 die Eisenaufnahme in die Enterozyten und bremst durch Internalisierung und Degradation des Eisenkanals Ferroportin 1 die Eisenfreisetzung aus den Enterozyten ins portale Blut.

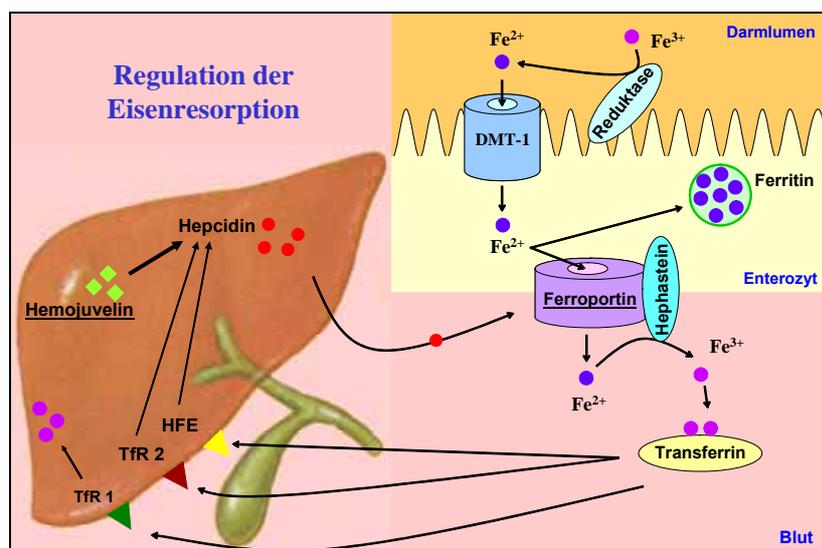


Abb. 2: Regulation der Eisenresorption. DMT-1: divalent metal transporter 1, TfR1 und 2: Transferrinrezeptor 1 und 2; HFE: Hämochromatoseprotein.

Die Produktion und Freisetzung von Hepcidin wird durch Transferrinrezeptoren (TfR1 und TfR2), HFE und Hemojuvelin beeinflusst. Bei einem Eisenmangel, einer Anämie oder Hypoxie wird die Hepcidinproduktion in der Leber vermindert, um die

Eisenaufnahme im Darm zu steigern. Außerdem wird die Expression von DMT-1, DCYTB, Hephastein, Ferroportin 1 und HCP1 in den Enterozyten hochreguliert, um eine höhere Resorption von Eisen zu ermöglichen.

Die Verteilung des aus den Enterozyten stammenden Eisens und der Eisentransport zu eisenspeichernden Zellen, wie Hepatozyten und Makrophagen, erfolgt durch Bindung des zweiwertigen Eisens an **Transferrin**. Das in der Leber gebildete Apotransferrin ist in der Lage, zwei Atome Eisen zu binden. Unter physiologischen Bedingungen sind 16 – 45 % der Transferrinmoleküle im Plasma mit Eisen abgesättigt. Bei einer Eisenüberladung ist die Transferrinsättigung erhöht, bei einem Eisenmangel erniedrigt. Die Aufnahme des Transferrin-gebundenen Eisens in die Zellen wird über spezifische **Transferrinrezeptoren** (TfR1) vermittelt (1). Ihre Dichte hängt vom Eisenbedarf der Zelle ab, dementsprechend weisen Zellen der Erythropoese eine besonders hohe Dichte auf (2). Bei einem Eisenmangel wird die Transferrinrezeptordichte hochreguliert. Jeder Transferrinrezeptor kann vier eisenbeladene Transferrinmoleküle binden. Nach der Bindung wird der gesamte Komplex über Endozytose in die Zelle aufgenommen, das Eisen nach Ansäuerung des Endosoms abgespalten und mit Hilfe des Eisentransporters DMT-1 durch die endosomale Membran ins Zytoplasma befördert. Das eisenfreie Transferrin verlässt die Zelle und kann wieder mit Eisen beladen werden.

Die Speicherung des Eisens erfolgt ebenfalls mit Hilfe eines spezifischen Proteins, des Ferritins. **Ferritin** ist ein wasserlöslicher Komplex, der aus einer äußeren Proteinhülle, dem Apoferritin besteht, in dessen Inneren sich ein kristalliner Kern aus Eisenoxyhydroxid befindet. Das Apoferritin kann bis zu 4500 Eisenoxyhydroxidmoleküle aufnehmen (3). Ferritin kommt in allen Körperzellen wie auch in Körperflüssigkeiten vor, seine Plasmakonzentration korreliert gut mit den Eisenspeichern. An der Eisenspeicherung beteiligt ist auch das Hämosiderin. Bei diesem unlöslichen Protein-Eisen-Komplex, der zu etwa 30 % aus Eisen besteht, handelt es sich um ein Abbauprodukt des Ferritins, das mikroskopisch in den Makrophagen des Knochenmarks, der Leber und der Milz nachgewiesen werden kann.

Um Aufnahme, Speicherung und Verbrauch des Eisens aufeinander abzustimmen verfügt jede Zelle über ein System, das die Verteilung von intrazellulärem Eisen bedarfsgerecht reguliert. Die Regulation erfolgt durch eine Interaktion von speziellen zytoplasmatischen Proteinen, sogenannten „**Iron regulatory proteins**“ (IRP-1 und IRP-2) mit spezifischen RNA-Strukturen, den „**Iron responsive elements**“ (IRE), die sich innerhalb der nichttranslatierten Region der mRNA von Ferritin, DMT-1, TFR1, Transferrin und Aminolävulinsäuresynthetase – dem Schlüsselenzym der Hämbiosynthese befinden (4). Die Bindungsaffinität zwischen IRE und IRP wird insbesondere durch den intrazellulären Eisenbedarf, aber auch durch Radikale und Hypoxie beeinflusst. Auf diesem Wege kann die Translation der obengenannten

Moleküle und somit die Eisenaufnahme und Eisenspeicherung bedarfsadaptiert feinreguliert werden.

1.4 Ursachen des Eisenmangels

Der Eisenmangel entsteht bei einem Missverhältnis zwischen Eisenaufnahme und –bedarf. Dabei kann die Ursache einerseits in der ungenügenden Eisenzufuhr mit der Nahrung, andererseits im gesteigerten Bedarf oder im erhöhten Verlust des Eisens liegen (Tab. 2). Ganz überwiegend entsteht ein Eisenmangel durch einen vermehrten Verlust oder Verbrauch, nur selten durch Resorptionsstörungen.

Der Eisenmangel wird besonders häufig bei **Säuglingen** und **Kleinkindern** beobachtet, bei denen der wachstumsbedingte Eisenbedarf gemessen am Eisenangebot in der Nahrung zu groß ist. Hier sind es vor allem Säuglinge, die mit Milchersatzprodukten aus Kuhmilch ernährt werden, da die Kuhmilch verglichen mit der Muttermilch weniger Eisen enthält, das zudem durch den hohen Phosphatgehalt schlechter resorbiert wird. Durch den Zusatz von Eisen in Babynahrung konnte die Prävalenz des Eisenmangels bei dieser Bevölkerungsgruppe in den Industrieländern deutlich gesenkt werden. Bei **Adoleszenten** können das rasche Wachstum und das Einsetzen der Menarche die Eisenspeicher aufbrauchen.

Blutverlust <ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal: Refluxösophagitis, Hernien, Ulcera, Polypen, Karzinome, chronische Entzündung, Angiodysplasien, M. Osler, u.a.• Menstruation• häufige Blutspende• Dialyse• Urogenitaltumoren• pulmonale Hämosiderose
erhöhter Bedarf <ul style="list-style-type: none">• Schwangerschaft• Wachstum• Hochleistungssport• chronische intravasale Hämolyse, z.B. bei PNH
verminderte Aufnahme <ul style="list-style-type: none">• inadäquate Ernährung• atrophische Gastritis, Achlorhydrie, Magenresektion• Malabsorption, Zöliakie, M. Whipple• chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Tab. 2: Ursachen eines Eisenmangels.

Bei **Frauen** spielt der menstruationsbedingte Eisenverlust die wichtigste Rolle. Bei einer physiologischen Regelblutung gehen etwa 50 ml Blut und somit 25 mg Eisen monatlich verloren. Etwa 15% aller Frauen verlieren durch die Menstruation sogar mehr als 80 ml Blut – wobei starke vaginale Blutungen von den Frauen häufig als

normal eingestuft werden, was die anamnestische Beurteilung durch den Arzt einschränkt (5). Bei Frauen mit einer normalen Menstruation, die einen Eisenmangel entwickeln, scheint die kompensatorische Steigerung der enteralen Eisensubstitution nicht ausreichend zu sein, um den menstruationsbedingten Eisenverlust ausgleichen zu können. In der **Schwangerschaft** besteht durch den kindlichen Bedarf als auch durch die erhöhte mütterliche Erythrozytenmasse ein zusätzlicher Netto-Eisenbedarf von etwa 1000 mg (6). Ein vermehrter Eisenbedarf während der Stillperiode wird in der Regel durch die während der Laktation bestehende Amenorrhoe ausgeglichen.

Bei Nachweis eines Eisenmangels müssen in erster Linie **maligne** und chronisch-entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes ausgeschlossen werden. Unter Einnahme von Warfarin, Aspirin oder anderer nicht-steroidaler Antiphlogistika können auch sonst gesunde Menschen durch chronische gastrointestinale Blutungen einen Eisenmangel entwickeln. Besonders gefährdet sind die **Blutspender** – durch Entnahme von einem halben Liter Blut wird dem Körper etwa 250 mg Eisen entzogen. Um das Risiko eines Eisenmangels zu reduzieren, darf gemäß dem Transfusionsgesetz die jährlich entnommene Blutmenge bei Frauen 2000 ml und bei Männern 3000 ml nicht überschreiten.

Verminderte Aufnahme von Eisen kann Folge einer Diät, einer Anorexie, einer strengen vegetarischen Kost, einer atrophischen oder Helicobacter pylori positiven Gastritis, einer Dauertherapie mit Antazida, einer Gastrektomie oder eines Parasitenbefalls des Darmes sein. In den Entwicklungsländern sind Hakenwurm-Infektionen eine häufige Ursache.

Beim Malassimilationssyndrom tritt ein Eisenmangel in der Regel in Begleitung mit anderen Mangelerscheinungen auf. Mit der Nahrung zugeführtes Vitamin C fördert die Eisenresorption, während Tannine und Phytinsäure im Kaffee und schwarzen Tee als Inhibitoren der Eisenaufnahme gelten.

Eine Lungenhämosiderose und eine chronische Hämoglobinurie als Folge einer intravasalen Hämolyse sind seltene Ursachen eines Eisenmangels (Tab. 2).

2. Diagnostik

2.1 Symptome und Klinik

Die Symptome entsprechen denen bei anderen Anämieformen. Sie sind Folge eines **erhöhten Herzzeitvolumens** und der **Gewebehypoxie**. Die Ausprägung der Symptome ist einerseits von der Schwere der Anämie, andererseits von der Geschwindigkeit der Entstehung abhängig.

Bei langsam entstandenen Anämieformen ist die Kreislaufsymptomatik weniger dramatisch. Eine kompensatorische Verschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve nach rechts erleichtert die Sauerstoffabgabe an das Gewebe. Das klinische Bild der chronischen Anämie wird bestimmt durch Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Tinnitus, Schwäche, Schwindel, Leistungsabfall, Herzklopfen, rascher Pulsanstieg bei Belastung, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen und Kopfschmerzen.

Bei Kindern können sich durch einen schweren chronischen Eisenmangel Wachstumsstörungen, neurologische und **kognitive Defizite** entwickeln, die auch irreversibel sein können (7). Während der Schwangerschaft scheint der fetale Organismus bevorzugt versorgt zu werden. So wird bei einem leichten bis mittelschweren Eisenmangel der Mutter kein signifikanter Abfall der fetalen Hämoglobinkonzentration beobachtet. Eine schwere Eisenmangelanämie der Schwangeren mit einer Hämoglobinkonzentration < 6 g/dl ist jedoch mit einer erhöhten Aborthäufigkeit, Frühgeburtlichkeit, mit fetalen Entwicklungsstörungen und einem erhöhten Risiko für mütterliche Infektionen vergesellschaftet.

Die Blässe der Haut stellt kein zuverlässiges Anämiekriterium dar, da diese auch von der gefäßbedingten Durchblutung und der Pigmentierung abhängt. Ein zuverlässigeres Anämiezeichen ist dagegen die Blässe der Konjunktiven. Bei schwerer Eisenmangelanämie tritt ein blasses Hautkolorit hinzu. Infolge trophischer Störungen entwickelt sich eine vermehrte Brüchigkeit der Fingernägel und Haare, Mundwinkelrhagaden, sowie eine Atrophie der Zungenschleimhaut mit Dysphagie.

2.2 Differentialdiagnose der hypochrom-mikrozytären Anämie

Bei einer hypochrom-mikrozytären Anämie müssen differentialdiagnostisch folgende Erkrankungen berücksichtigt werden (Tab. 3):

- Häm- und Hämoglobinbildungsstörungen
- Anämie der chronischen Erkrankungen (ACD)
- Thalassämiesyndrome und andere hereditäre Hämoglobinopathien
- Hereditäre sideroblastische Anämien
- Erworbenene sideroblastische Anämien bei Vitamin B6-Mangel
- Verwertungsstörung durch Medikamente
- Bleivergiftung

Tab. 3: Differentialdiagnose der mikrozytären Anämien

2.3 Einteilung des Eisenmangels

Es ist nicht sinnvoll von „dem Eisenmangel“ zu sprechen, ohne dessen Ausprägung zu berücksichtigen, da diese aus klinischer Sicht von großer Bedeutung ist. Abhängig vom Schweregrad werden **3 Stadien** unterschieden: Speichereisenmangel,

eisendefizitäre Erythropoese und Eisenmangelanämie (Abb. 3). Der Begriff des prälatenten Eisenmangels sollte nicht mehr verwendet werden.



Abb. 3: Stadien des Eisenmangels.

Eine negative Eisenbilanz führt zunächst zu einem Speichereisenmangel. Im Stadium I sind die Eisenspeicher reduziert, die Erythropoese wird jedoch noch genügend mit Eisen versorgt. Im Stadium II, der **eisendefizitären Erythropoese** (auch als **funktionaler Eisenmangel** bezeichnet) ist die Versorgung der erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark nicht mehr ausreichend, das Hämoglobin liegt jedoch noch im Normbereich. Wird schließlich der Hämoglobinnormwert unterschritten, so liegt das Stadium III des Eisenmangels, die **Eisenmangelanämie** vor.

Bei einem Speichereisenmangel im Stadium I ergeben sich keine funktionellen Nachteile. Auch in diesem Stadium muss die Ursache der negativen Eisenbilanz abgeklärt und ggf. eine Neoplasie des Magen-Darmtraktes als Blutungsquelle ausgeschlossen werden. Bei Übergang in das Stadium II – die **eisendefizitäre Erythropoese** – wird der Eisenmangel zur Erkrankung, indem die Zellen nicht mehr ausreichend mit Eisen versorgt werden können. Im Stadium III ist die mangelhafte Eisenversorgung der Körperzellen bereits so ausgeprägt, dass die Hämoglobin-Normwerte unterschritten wurden.

2.4 Parameter des Eisenstoffwechsels

(Tab. 4).

Blutbild

Die Erythrozyten sind im Stadium II und III typischerweise **hypochrom** (MCH < 28 pg) und **mikrozytär** (MCV < 80 fl). Im Ausstrichpräparat des peripheren Blutes weisen sie charakteristische Veränderungen auf (Abb. 4). Bedingt durch den verminderten Gehalt an Hämoglobin wird die zentrale Aufhellung größer, die Zellen weisen teilweise eine Ringform auf und werden als Anulozyten bezeichnet. Typisch ist auch das Auftreten von sogenannten Zigarrenformen. Die absolute Retikulozytenzahl ist normal oder erniedrigt, bei weiter bestehenden Blutungen als Ausdruck der gesteigerten Regeneration erhöht. Häufig findet sich eine reaktive Vermehrung von Thrombozyten.

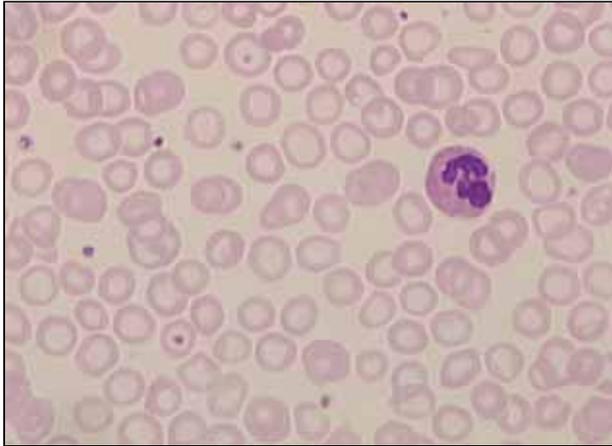


Abb. 4: Ausstrich des peripheren Blutes bei einem Eisenmangel.

Hypochrome Erythrozyten

Einige Blutbildgeräte (Adiva-120, Technicon H1, H2 und H3; Bayer Leverkusen) sind in der Lage, den Hämoglobingehalt in jedem einzelnen Erythrozyten zu messen und den Anteil von hypochromen Erythrozyten (**HYPO**) zu berechnen. Bei Personen ohne Eisenmangel und im Stadium I liegt der Anteil von hypochromen Erythrozyten (Hämoglobingehalt < 28 pg) unter 2,5%, Werte von > **10%** gelten als beweisend für eine eisendefizitäre Erythropoese (2). Der Anstieg der HYPO tritt vor den mikrozytären Veränderungen des Blutbildes auf. Die Bestimmung der hypochromen Erythrozyten gilt als bester Parameter zur Erfassung des Eisenmangels bei rHu-EPO-substituierten **Dialysepatienten** (8).

Retikulozytenhämoglobin

Moderne Blutbildanalysatoren (Adiva-120; Bayer Leverkusen) sind in der Lage, individuelle Retikulozyten hinsichtlich ihres Volumens und ihres Hämoglobingehalts, **CHr** (content of hemoglobin in reticulocytes) zu beurteilen. Dies erlaubt eine Momentaufnahme der Eisenversorgung der Erythropoese, indem nur die gerade gebildete Erythrozytenpopulation ausgewertet wird. CHr-Werte < **26 pg** gelten als beweisend für eine **eisendefizitäre Erythropoese**. Da Retikulozyten nur 1-2 Tage im Blut zirkulieren, ist das CHr im Gegensatz zu der Bestimmung der hypochromen Erythrozyten ein früher Parameter einer eisendefizitären Erythropoese.

Knochenmark

Die Untersuchung eines mit Berliner-Blau gefärbten Knochenmarksausstriches wird bei der Beurteilung des Eisengehaltes als **Goldstandard** angesehen (Abb. 5), wird jedoch zu diesem Zweck nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Die Intensität der Anfärbung von Knochenmarkbröckeln erlaubt die Beurteilung der Eisenspeicher (Abb. 5). Die Anzahl der eisengranulohaltigen Normoblasten, der sogenannten Sideroblasten, ist ein Maß für die Eisenversorgung der Erythropoese. Bei Normalpersonen ohne Eisenmangel betragen die Sideroblastenzahlen 15 – 50 %, bei weniger als 15% liegt eine eisendefizitäre Erythropoese vor.

Die Erythropoese ist bei einem Eisenmangel kompensatorisch gesteigert, das Granulopoese zu Erythropoese (G:E) Verhältnis kann bis zu 1:2 verschoben sein. Vor allem bei chronischen Blutungen ist die Zahl der Megakaryozyten erhöht.

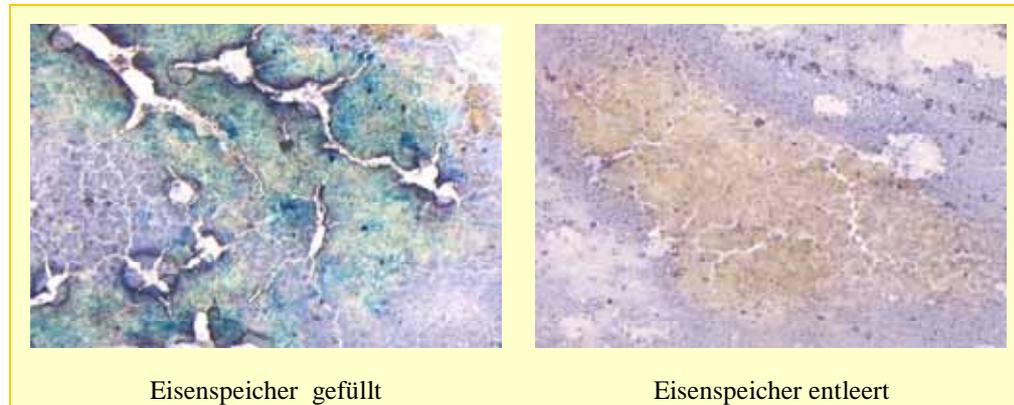


Abb. 5: Berliner-Blau-Färbung des Knochenmarks. Die Intensität der Blaufärbung der Knochenmarkbröckel spiegelt den Eisengehalt in den Speichern wider.

Serumeisen

Das Eisen im Serum ist einem zirkadianen Rhythmus unterworfen und auch bei der Anämie der chronischen Erkrankungen (ACD) erniedrigt. Seine Bestimmung ist daher für Diagnostik des Eisenmangels obsolet.

Ferritin

Die Ferritinkonzentration im Serum korreliert bei ansonsten gesunden Menschen mit dem **Speichereisen**. Ein Speichereisenmangel liegt vor, wenn die Ferritinkonzentration im Serum bei Männern unter 20 µg/l und bei Frauen unter 15 µg/l liegt. Ferritin ist zwar der sensitivste Labormarker, indem der Eisenmangel bereits im Stadium I erfasst wird, die Aussagekraft wird jedoch durch seine Eigenschaft als **Akut-Phase-Protein** eingeschränkt. So führen entzündliche und maligne Erkrankungen, aber auch Lebererkrankungen zu einem Anstieg des Ferritins, wodurch ein bestehender Eisenmangel maskiert werden kann. Bei der Bewertung sollte man sich deshalb vergewissern (BKS, CRP, klinisch), dass keine wesentliche Entzündung vorliegt.

Transferrinsättigung

Die Transferrinsättigung ist ein Maß für das zur Verfügung stehende Funktionseisen und ein Parameter der eisendefizitären Erythropoese. Sie wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Transferrinsättigung [\%]} = \frac{\text{Serumeisen } [\mu\text{mol/l}]}{\text{Transferrin im Serum } [\text{mg/dl}]} \times 398$$

Unter physiologischen Bedingungen sind 16 – 45 % der Transferrinmoleküle im Plasma mit Eisen abgesättigt. Aufgrund epidemiologischer Untersuchungen geht man davon aus, dass bei einer Transferrinsättigung $\leq 15\%$ eine eisendefizitäre Erythropoese vorliegt. Bei akuten und chronischen Entzündungen kann die Transferrinsättigung trotz normaler Eisenspeicher erniedrigt sein. Außerdem unterliegt sie wie das Serumeisen zirkadianen Schwankungen, sie ist daher nur aussagkräftig, wenn sie erhöht oder stark erniedrigt ist.

Lösliche Transferrinrezeptoren

Transferrinrezeptoren in geringer Konzentration finden sich auch frei im Serum. Im Unterschied zum zellulären Transferrinrezeptor handelt es sich bei der löslichen Form um ein Monomer, in 99 % um ein Bruchstück der extrazellulären Domäne. Die Konzentration der löslichen Transferrinrezeptoren (sTfR) hängt einerseits von der Aktivität der Erythropoese, andererseits vom Eisenstatus ab. Hohe sTfR-Werte werden bei gesteigerter Erythropoese (Hämolyse, Thalassämie, Polyzythämia vera), aber auch bei einem Eisenmangel gemessen (2; 6; 9; 10). Dabei werden jedoch erst bei einer **eisendefizitären Erythropoese** erhöhte sTfR-Werte festgestellt, bei einem Speichereisenmangel liegen sie noch im Normbereich. Die praktische Bedeutung der sTfR-Bestimmung liegt insbesondere in der Differentialdiagnose der eisendefizitären Erythropoese. Bei einer Eisenverwertungsstörung im Rahmen einer Anämie der chronischen Erkrankung (**ACD**) werden zumeist normale Werte gemessen. Ein Anstieg des sTfR bei einer ACD weist auf einen zusätzlichen Eisenmangel hin.

Der Einsatz von sTfR in der klinischen Praxis wird durch die Tatsache behindert, dass seine Referenzwerte testabhängig sind, da die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden Kalibratoren unterschiedlicher Herkunft verwenden und diese eine unterschiedliche Transferrinaffinität aufweisen (11; 12). Bei Verwendung des Tina-quant[®] sTfR-Assays von Roche Diagnostics beträgt der Referenzbereich 2,2 – 5,0 mg/l für Männer und 1,9 – 4,4 mg/l für Frauen. Für den Dade Behring Test (BN ProSpec[™] Nephelometer, Marburg) wird ein Referenzbereich von 0,81 – 1,75 mg/l angegeben. Erst durch eine internationale Standardisierung ist eine flächenhafte einheitliche Anwendung dieses Parameters zu erwarten.

TfR-F-Index

Die Sensitivität und Spezifität des löslichen Transferrinrezeptors als Parameter der eisendefizitären Erythropoese kann durch eine parallele Bestimmung von sTfR und Ferritin und durch Ermittlung des sogenannten TfR-F-Index gesteigert werden (13; 14). Der TfR-F-Index entspricht dem Quotienten

$$\text{TfR-F-Index} = \frac{\text{Löslicher Transferrinrezeptor [mg/l]}}{\text{Log Serumferritin [\mu g/l]}}$$

Der Parameter besteht somit aus zwei Variablen, die sensible Marker des Eisenstoffwechsels sind. Durch Bildung des Quotienten entsteht ein Marker, der vom Speichereisen, von der Verfügbarkeit des Eisens in der Erythropoese und von der Aktivität der Erythropoese abhängt. Bei Personen mit einem Speichereisenmangel ist der TfR-F-Index erhöht. Dabei scheint der Parameter nicht nur bei gesunden Personen zu funktionieren, er erlaubt die Diagnose eines Eisenmangels auch bei Patienten mit chronischen Erkrankungen.

Bei der Beurteilung des TfR-F-Index darf man jedoch nicht vergessen, dass dieser Parameter auch vom Ausmaß der Erythropoese abhängt. Dementsprechend weisen auch Erkrankungen mit gesteigerter Erythropoese und normalem oder sogar erhöhtem Speichereisen erhöhte Werte auf.

Nachteilig für den diagnostischen Einsatz des TfR-F-Index sind dessen uneinheitliche Referenzwerte. Da die sTfR-Normwerte assayabhängig sind, ist zwangsläufig auch der Referenzbereich des TfR-F-Index vom verwendeten Testverfahren abhängig. Bei Verwendung des Tina-quant[®] sTfR-Assays von Roche Diagnostics beträgt der Referenzbereich 0,9 – 3,4 für Männer und 0,9 – 3,7 für Frauen.

Zinkprotoporphyrin

In der letzten Phase der Hämsynthese wird unter dem Einfluss des Enzyms Ferrochelatase Eisen in das Protoporphyrin IX eingebaut. Es entsteht das Häm, das sich mit Globin zu Hämoglobin verbindet. Bei einem Eisenmangel gibt es einen alternativen Stoffwechselweg auf dem Zink statt Eisen eingebaut wird, so dass anstatt Häm das Zinkprotoporphyrin (ZPP) entsteht (Abb. 6). Das Zinkprotoporphyrin kann fluorometrisch sehr preiswert gemessen werden, für die Messung wird jedoch ein spezielles Gerät benötigt.

Die intraerythrozytäre ZPP-Konzentration beträgt bei gesunden Männern, Frauen und Kindern aller Altersstufen $\leq 40 \mu\text{mol/mol Häm}$. Personen mit einem Speichereisenmangel weisen normale ZPP-Werte auf, solange die Erythropoese ausreichend mit Eisen versorgt wird. Mit dem Beginn der eisendefizitären Erythropoese steigt die ZPP-Konzentration kontinuierlich an, in schweren Fällen werden Werte bis 1000 $\mu\text{mol/mol Häm}$ beobachtet. Die ZPP-Messung erlaubt damit nicht nur die Erfassung der eisendefizitären Erythropoese, sondern auch deren Quantifizierung (15-17). Allerdings wird nicht nur der Eisenmangel erfasst, sondern auch Eisenverwertungsstörungen bei ACD, bei MDS oder bei einer Bleivergiftung. Das ZPP kann daher als ein Screeningparameter des Eisenstoffwechsels genutzt werden (Abb. 9), nicht aber für die Differentialdiagnose der Anämien.

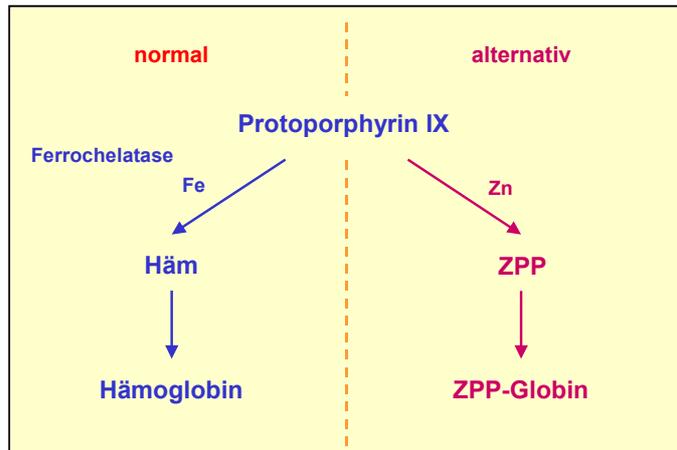


Abb. 6: Entstehung von Zinkprotoporphyrin (ZPP) beim Eisenmangel.

Eisenresorptionstest

Der Eisenresorptionstest ist obsolet. Er reflektiert nicht die Aufnahme des Nahrungseisens und ist für die Ursachenabklärung des Eisenmangels nicht geeignet.

Parameter	Normwert
KM – Speichereisen*	2
KM – Sideroblasten	15 – 50 %
Hämoglobin	Frauen: 12,3 – 15,3 g/dl Männer: 14,0 – 17,5 g/dl
MCV	80 – 96 fl
MCH	28 – 33 pg
hypochrome Erythrozyten	< 2,5 %
Retikulozytenhämoglobin	≥ 26 pg
Serumeisen	Frauen: 6,6 – 26 µmol/l Männer: 11 – 28 µmol /l
Ferritin	Frauen: 15 – 150 µg/l Männer: 30 – 400 µg/l
Transferrin	200 – 400 mg/dl
Transferinsättigung	16 – 45 %
sTfR**	0,81 – 1,75 mg/l
TfR-Index***	Frauen: 0,9 – 3,7 Männer: 0,9 – 3,4
ZPP	≤ 40 µmol/mol Häm

Tab. 4: Referenzwerte einzelner Eisenparameter; * Skala von 0 – 4; ** die Referenzwerte sind testabhängig, hier Dade Behring, Marburg, Deutschland, *** Tinaquant® sTfR-Assays von Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland. KM: Knochenmark.

2.5 Beurteilung des Eisenstatus

Den „besten Eisenparameter“ gibt es nicht. Alle Tests haben ihre Vorteile und ihre speziellen Probleme. Durch Verständnis der einzelnen Parameter und deren gezielten Einsatz kann man sich jedoch ein genaues Bild über den Eisenstatus der untersuchten Person verschaffen. Dabei ist die klinisch wichtige Stadieneinteilung (s.o.) zu beachten. Die einzelnen Tests messen nicht „den Eisenmangel“, sondern sind als Parameter der Eisenspeicher, bzw. der eisen-defizitären Erythropoese zu sehen.

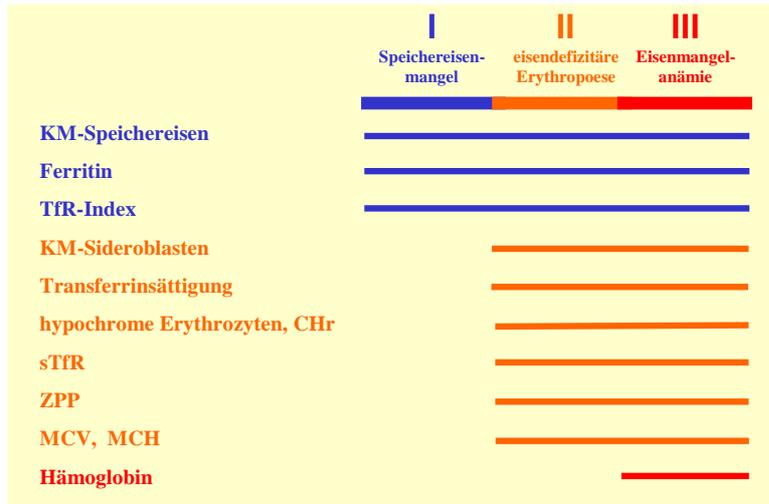


Abb. 7: Sensitivität der verschiedenen Eisenparameter bei der Diagnostik des Eisenmangels.

3. Empfehlungen zur Diagnostik

3.1 Die Wahl des Laborparameters

Die Wahl des eingesetzten Parameters hängt von der klinischen Fragestellung und von der Verfügbarkeit der einzelnen Labortests ab. Als Erstlinien-Parameter des Eisenstoffwechsels wird in der klinischen Praxis das **Serumferritin** verwendet. Durch seine Korrelation mit den Eisenspeichern ist es der sensitivste Test des Eisenstoffwechsels, der im Unterschied zu den anderen Laborparametern bereits einen Speichereisenmangel erfasst. Mit einem diagnostischen Panel bestehend aus Ferritin, MCV und CRP lässt sich ein Eisenmangel als Ursache einer Anämie in den meisten Fällen hinreichend sicher feststellen (Abb. 8).

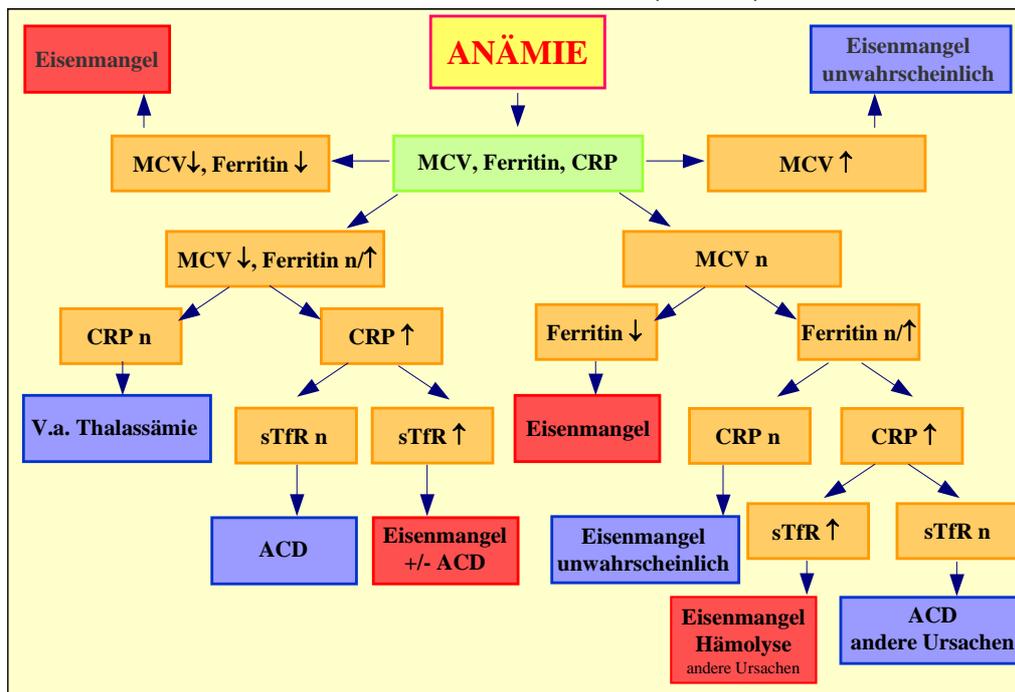


Abb. 8: Empfohlene Folge von Labortests zur Abklärung eines Eisenmangels bei Anämie.

Bei der Interpretation der Ferritinwerte ist immer zu berücksichtigen, dass das Ferritin bei entzündlichen und malignen Erkrankungen, in der Schwangerschaft sowie bei Lebererkrankungen falsch normale oder erhöhte Werte aufweisen und damit einen bestehenden Eisenmangel maskieren kann. In einer solchen klinischen Situation, die bei hämato-/onkologischen Patienten besonders häufig vorkommt, sollte ergänzend zum Ferritin immer einer der Stadium-II-Parameter wie sTfR, ZPP, hypochrome Erythrozyten oder das Retikulozytenhämoglobin bestimmt werden. Diese Parameter erfassen zwar im Gegensatz zum Ferritin den Eisenmangel erst bei einer eisendefizitären Erythropoese, funktionieren jedoch auch bei entzündlichen und malignen Erkrankungen. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang das ZPP. Es erfasst nicht nur den echten Eisenmangel, sondern auch Eisenverwertungsstörungen bei chronischen Entzündungen, Malignomen, Myelodysplasien

oder bei einer Bleivergiftung und kann damit als ein preiswerter Screeningparameter des gesamten Eisenstoffwechsels verwendet werden (Abb. 9).

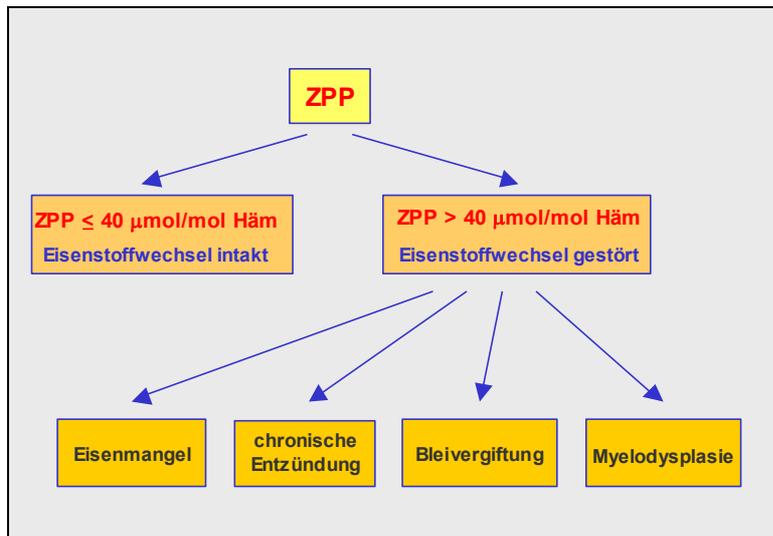


Abb. 9: Zinkprotoporphyrin als Screeningparameter des gesamten Eisenstoffwechsels.

Durch Kombination von Ferritin, Hämoglobin und einem „Stadium-II-Parameter“ kann man den Eisenstoffwechsel einer Person eindeutig beurteilen und bei einem Eisenmangel dessen Stadieneinteilung durchführen (Abb. 10).

	Ferritin	Stadium II Test	Hb
keine Störung	normal	normal	normal
Speichereisenmangel	↓	normal	normal
eisendefizitäre Erythropoese	↓	pathologisch	normal
Eisenmangelanämie	↓	pathologisch	↓

Abb. 10: Beurteilung des Eisenstoffwechsels mit Ferritin, Hämoglobin und einem Parameter der eisendefizitären Erythropoese (Stadium-II-Test).

3.2 Ursachenabklärung

Die Ursache des Eisenmangels (s. 1.4) muss bei jedem Patienten geklärt werden. Wegen klinischer Relevanz muss dabei in erster Linie ein chronischer Blutverlust aus einer neoplastischen Blutungsquelle ausgeschlossen werden. Unter diesem Gesichtspunkt erfolgt eine gezielte **Anamnese**, sowie **körperliche Untersuchung**.

Als Screeningmethode für eine gastrointestinale Blutung ist der Test auf **okkultes Blut** (3x) etabliert. Etwa die Hälfte aller Patienten mit einem Kolonkarzinom weisen jedoch einen negativen Test auf. Daher muss beim Verdacht auf eine chronische gastrointestinale Blutung immer eine endoskopische Abklärung mittels **Gastroskopie** und **Koloskopie** erfolgen. Bei Nachweis einer Makro-/oder Mikrohämaturie, die sich im Urinstatus nachweisen lässt ist eine urologische Abklärung notwendig (Tab. 5).

Anamnese	Ernährung, Blutungen, Medikamente, Blutspenden, Infektionen, Menstruation, Operationen, Stuhlgang, Hämorrhoiden
Körperliche Untersuchung	Inspektion der Analregion, Palpation des Abdomens, rektal-digitale Untersuchung
Laboruntersuchungen	Stuhluntersuchung auf okkultes Blut
Funktionsuntersuchungen	Gastroskopie, Koloskopie, Sonographie des Abdomens
erweiterte Diagnostik	MRT-Sellink, Helicobacter-Atemtest, Bronchoskopie, Endoskopiekapsel

Tab. 5: Ursachenabklärung eines Eisenmangels.

4. Therapie

Das Ziel der Therapie im Stadium II und III ist die nachhaltige Normalisierung der Hämoglobinkonzentration und des Gesamtkörpereisens. Sie besteht in zwei Maßnahmen, die in der Regel parallel eingeleitet werden:

4.1 Beseitigung der Ursache oder Mitursachen

Dazu gehören:

- Beseitigung chronischer Blutverluste, z. B. durch gynäkologische Maßnahmen bei Hypermenorrhoe, vor allem bei Myomen, die Behandlung einer Refluxkrankheit mit Protonenpumpenhemmern, der Ersatz von ASS durch einen Cox-3-Hemmer, Polypenabtragung und Behandlung von Hämorrhoiden, oder die erfolgreiche Behandlung einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung
- Umstellung der Ernährungsgewohnheiten bei streng vegetarischer Ernährung
- Verbesserung der Eisenresorption, bei Nachweis einer Helicobacter pylori positiven Gastritis durch Eradikation (18), bei Malassimilationssyndromen durch deren Behandlung

4.2 Medikamentöse Substitution

4.2.1 Indikation

Jeder Eisenmangel, der das Stadium der eisendefizitären Erythropoese erreicht hat ist eine Indikation zur Eisengabe. Ein Speichereisenmangel sollte nur in der

Schwangerschaft, bei dialysepflichtigen Patienten oder bei Hochleistungssportlern behandelt werden, ebenso bei Patienten mit einer zuvor behandelten Eisenmangelanämie bei erneutem Auftreten eines Speichereisenmangels. Der Eisenbedarf kann nach der folgenden Formel geschätzt werden:

$$\text{Eisenbedarf in mg} = \text{Hb-Defizit (Soll-Hb} - \text{Patientenhämoglobin)} \times 200 + \text{Speichereisen (250 mg)}$$

4.2.1 Orale Eisensubstitution

Nach Möglichkeit soll Eisen oral substituiert werden. Bei Annahme einer Resorptionsquote von 10% errechnet sich die erforderliche orale Eisengabe wie folgt:

$$\text{Erforderliche orale Eisengabe [mg]} = \text{Eisenbedarf [mg]} \times 10$$

Das Hauptproblem der oralen Eisensubstitution liegt in der schlechten Verträglichkeit der Eisenpräparate. Viele Patienten klagen ein bis zwei Stunden nach oraler Aufnahme vor allem bei einer Anfangsdosis von über 50 mg täglich auf nüchternen Magen über **gastrointestinale Beschwerden** und Übelkeit. Diese Beschwerden korrelieren mit dem Anteil an ionisiertem Eisen im oberen Gastrointestinaltrakt und können durch Einnahme mit der Nahrung vermindert werden. Da dadurch jedoch die Resorption des Eisens um bis zu zwei Dritteln vermindert wird, ist eine Einnahme zwischen den Mahlzeiten vorzuziehen. Sind die Beschwerden nach 1-wöchiger Eiseneinnahme immer noch vorhanden, sollte das Eisen zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen mit den Mahlzeiten eingenommen werden. Dabei ist jedoch zu beachten, dass insbesondere adsorbierende und alkalisierende Substanzen die Eisenresorption hemmen. Zu diesen Substanzen gehört Kaffee, Tee, Milch, Oxalate, Phosphate und Antazida. Obstipation und seltener Diarrhoen sind weitere Nebenwirkungen einer oralen Eisensubstitution. Diese Nebenwirkungen erfordern in der Regel keine Dosismodifikation und sollten symptomatisch behandelt werden.

Zur oralen Eisensubstitution stehen zahlreiche Präparate zur Verfügung. Üblicherweise werden **zweiwertige** Eisenpräparate bevorzugt. Diese liegen als Salze vor, entweder als Sulfat, Gluconat, Chlorid oder Fumarat. Der Fe^{2+} -Anteil pro Dragee schwankt in den im Handel befindlichen Präparaten zwischen 25 und 100 mg. Die Eisensubstitution muss über mehrere Monate erfolgen, um das Eisendefizit vollständig auszugleichen.

Therapie von Erwachsenen mit Eisenmangel:

Die Anfangsdosis beträgt **50-100 mg Fe^{2+}** pro Tag. Die Einnahme sollte vorzugsweise nüchtern, mindestens $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde vor oder nach dem Essen erfolgen.

Bei anhaltender Unverträglichkeit sollte nach Ausschöpfen der o.g. Kompromisse zunächst ein anderes Präparat verabreicht werden. Eine Substitution von Eisen sollte mindestens 3 Monate nach Verschwinden der Anämie fortgesetzt werden. In Ausnahmefällen, wie beim M. Osler kann eine lebenslange niedrig-dosierte Eisensubstitution erforderlich sein.

Therapie während der Schwangerschaft:

Eine prophylaktische Substitution von Eisen führt bei noch normalen Hämoglobinwerten lediglich zu einer Verminderung des mütterlichen Risikos eine Eisenmangelanämie während der Schwangerschaft zu entwickeln. Sie ist jedoch nicht mit einer messbaren Verbesserung des maternalen oder fetalen Outcomes assoziiert und wird deshalb nicht generell empfohlen. Eine Eisensubstitution ist erst bei einer Eisenmangelanämie indiziert. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in der Schwangerschaft andere Hämoglobinreferenzwerte gelten. Bedingt durch eine Vermehrung des Plasmavolumens fällt das Hämoglobin während der Schwangerschaft ab, mit dem Nadir im zweiten Trimenon. Als unterer Referenzwert der Hämoglobinkonzentration werden im ersten und im dritten Trimenon 11,0 g/dl, im zweiten Trimenon 10,5 g/dl angesehen. Aufgrund der Risiken eines Eisenmangels für die Entwicklung des Kindes wird bei einem eisenmangelbedingten Hämoglobinabfall unter diese Referenzwerte eine Eisensubstitution empfohlen. Diese soll oral mit 50 – 100 mg Fe²⁺ pro Tag erfolgen(19; 20). Bei einer Hämoglobinkonzentration < 6 g/dl ist aufgrund des signifikant schlechteren fetalen Outcomes eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zu erwägen.

4.2.2 Intravenöse Eisensubstitution

Für Patienten, die zwei verschiedene orale Eisenpräparate nicht vertragen haben, eine Eisenresorptionsstörung aufweisen, oder solche bei denen eine orale Substitution nicht ausreicht, stehen mehrere intravenöse Präparate zur Verfügung. Diese Präparate enthalten jeweils Fe³⁺, jedoch z.T. in unterschiedlichen Komplexen. Der in Deutschland zugelassene dreiwertige Glukonat-Komplex (Ferrlecit[®]) und der Hydroxid-Saccharose-Komplex (Venofer[®]), werden aufgrund der – wenn nur seltenen – lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen bei Eisendextranen (CosmoFer[®]), bevorzugt eingesetzt. Die maximale Tagesdosis für das Ferrlecit[®] beträgt 62,5 mg, für Venofer[®] 200 mg. Bei zu schneller intravenöser Applikation der Eisenpräparate kann sich durch ungebundenes Eisen bei zeitweiser Überladung des eisenbindenden Transferrins eine Flushsymptomatik entwickeln, die durch eine prothahierte Gabe vermieden werden kann. Deshalb soll die intravenöse Eisengabe grundsätzlich als eine Kurzinfusion mit 50 – 250 ml NaCl 0,9% über 10 bis 30 Minuten erfolgen.

Eisensubstitution bei renaler Anämie

Die Pathogenese der renalen Anämie ist multifaktoriell, in erster Linie ist für deren Entstehung ein relativer Erythropoietinmangel verantwortlich. Bei der Therapie der

renalen Anämie spielt die Substitution mit rHu-EPO eine zentrale Rolle. Für das Ansprechen, bzw. für den ökonomischen Einsatz von rHu-EPO ist eine optimale Eisenversorgung der Erythropoese essentiell. Um diese zu gewährleisten, muss eine eisendefizitäre Erythropoese vermieden werden (21). Als bester Indikator einer eisendefizitären Erythropoese, für die im nephrologischen Krankengut der Begriff „**funktionaler Eisenmangel**“ geprägt wurde, gelten hypochrome Erythrozyten (HYPO) > 10 %. Steht dieser Parameter nicht zu Verfügung, so ist bei dieser Patientengruppe ein Ferritinabfall unter 100 µg/l zu vermeiden und ein Ferritinwert von > 200 µg/l anzustreben.

Vor Beginn der rHu-EPO Therapie soll der Ferritinwert mindestens 200 µg/l betragen. Bei Prädialysepatienten und bei Personen mit Peritonealdialyse kann eine orale Substitution versucht werden. Bei dialysepflichtigen Patienten soll die Eisensubstitution generell parenteral erfolgen. Dabei kann sowohl Eisengluconat (Ferrlecit®), als auch Eisensaccharose (Venofer®) verwendet werden. Zur Sicherstellung der Eisenversorgung der Erythropoese sollten in der **Korrekturphase** 1000 mg Fe³⁺ in einem Zeitraum von 6 – 12 Wochen verabreicht werden. Die Substitution erfolgt vorzugsweise während der Dialyse. In der **Erhaltungsphase** beträgt der Eisenbedarf eines Hämodialysepatienten 1 – 3 g/Jahr. Die Erhaltungstherapie soll deshalb mit einer monatlichen Gabe von etwa 100 mg Fe³⁺ beginnen und im weiteren Verlauf dem individuellen Bedarf angepasst werden. Die Erhaltungstherapie kann auf mehrere Dialysen verteilt werden, oder mit Venofer® monatlich erfolgen. Als Verlaufsparemeter soll alle 3 Monate eine Bestimmung des Ferritins und der HYPO erfolgen. Bei einem Ferritinabfall < 100 µg/l, bzw. bei Anstieg der HYPO werden innerhalb der nächsten 2 Wochen 200 – 300 mg Fe³⁺ appliziert und die nachfolgende Erhaltungstherapie intensiviert. Bei einem Ferritinwert > 600 µg/l wird die Erhaltungstherapie für 3 Monate ausgesetzt.

4.3 Monitoring der Eisensupplementierung

Die Wirkung der Eisensubstitution ist 14 Tage nach deren Beginn anhand des Anstiegs der Retikulozyten und des Hämoglobins zu überprüfen. Das Hämoglobin sollte nach 4 Wochen um etwa 2 g/dl angestiegen sein. Weitere Kontrollen erfolgen alle 4 Wochen bis zur Normalisierung des Hämoglobinwertes. Vier Wochen nach der letzten Eiseneinnahme wird eine Bestimmung des Ferritins zur Kontrolle der Eisenspeicher empfohlen. Ziel ist neben der Normalisierung des Hämoglobinwertes ein Ferritinwert von 100 µg/l. Nach Normalisierung des Hämoglobins sind je nach zugrundeliegendem Krankheitsbild Kontrollen von Blutbild und Ferritin in 3-monatlichen Intervallen für ca. 1 Jahr zu empfehlen.

5. Literatur

1. Cheng Y, Zak O, Aisen P, Harrison SC, Walz T. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex. *Cell* 2004;116:565-576.
2. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003;329:9-22.
3. Chasteen ND, Harrison PM. Mineralization in ferritin: an efficient means of iron storage. *J Struct Biol* 1999;126:182-194.
4. Wang J, Pantopoulos K. Conditional derepression of ferritin synthesis in cells expressing a constitutive IRP1 mutant. *Mol Cell Biol* 2002;22:4638-4651.
5. Lennartsson J, Bengtsson C, Hallberg L, Tibblin E. Characteristics of anaemic women. The population study of women in Goteborg 1968-1969. *Scand J Haematol* 1979;22:17-24.
6. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:319-332.
7. Marcus WL. Development of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1992;326:575-576.
8. Bovy C, Gothot A, Delanaye P, Warling X, Krzesinski JM, Beguin Y. Mature erythrocyte parameters as new markers of functional iron deficiency in haemodialysis: sensitivity and specificity. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1156-1162.
9. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986;64:277-281.
10. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor in serum. *Clin Chem* 1994;40:774-776.
11. Kuiper-Kramer EP, van Raan J, Van Eijk HG. A new assay for soluble transferrin receptors in serum: time for standardisation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:793.
12. Kolbe-Busch S, Niederau CM, Reinauer H. Determination of the soluble transferrin receptor in serum: evaluation of two enzyme immunoassay and a particle-enhanced immunonephelometric assay. *Clin Lab* 1999;45:295-304.
13. Matsuda A, Bessho M, Mori S, Takeuchi T, Abe T, Yawata Y, Mori H, Omine M, Nakamura Y, Furusawa S, Maeda T, Haginosita S, Hirasawa Y, Kinugasa E, Akizawa T, Kawakami N, Nagata A, Hirashima K. Diagnostic significance of serum soluble transferrin receptors in various anemic diseases: the first multi-institutional joint study in Japan. *Haematologia (Budap)* 2002;32:225-238.
14. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066-1076.
15. Labbe RF, Vreman HJ, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin: A metabolite with a mission. *Clin Chem* 1999;45:2060-2072.

16. Harthoorn-Lasthuizen EJ, van't Sant P, Lindemans J, Langenhuijsen MM. Serum transferrin receptor and erythrocyte zinc protoporphyrin in patients with anemia. Clin Chem 2000;46:719-722.
17. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Hehlmann R. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. Clin Chem 1994;40:768-773.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Bazzoli F, El Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht III Consensus Report. Gut 2007.
19. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004736.
20. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2006;194:512-519.
21. Fishbane S. Iron supplementation in renal anemia. Semin Nephrol 2006;26:319-324.

6. Anschrift der Autoren

Prof. Dr. med. Jan Hastka
III. Medizinische Klinik Mannheim
Wiesbadener Straße 7-11
D - 68305 Mannheim
e-mail: jan.hastka@med3.ma.uni-heidelberg.de

Prof. emerit. Dr. med. Hermann Heimpel
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin III
Robert-Koch-Str. 8
D - 89081 Ulm
e-mail: hermann.heimpel@uniklinik-ulm.de

PD Dr. med. Georgia Metzgeroth
III. Medizinische Klinik Mannheim
Wiesbadener Straße 7-11
D - 68305 Mannheim
e-mail: georgia.metzgeroth@med3.ma.uni-heidelberg.de