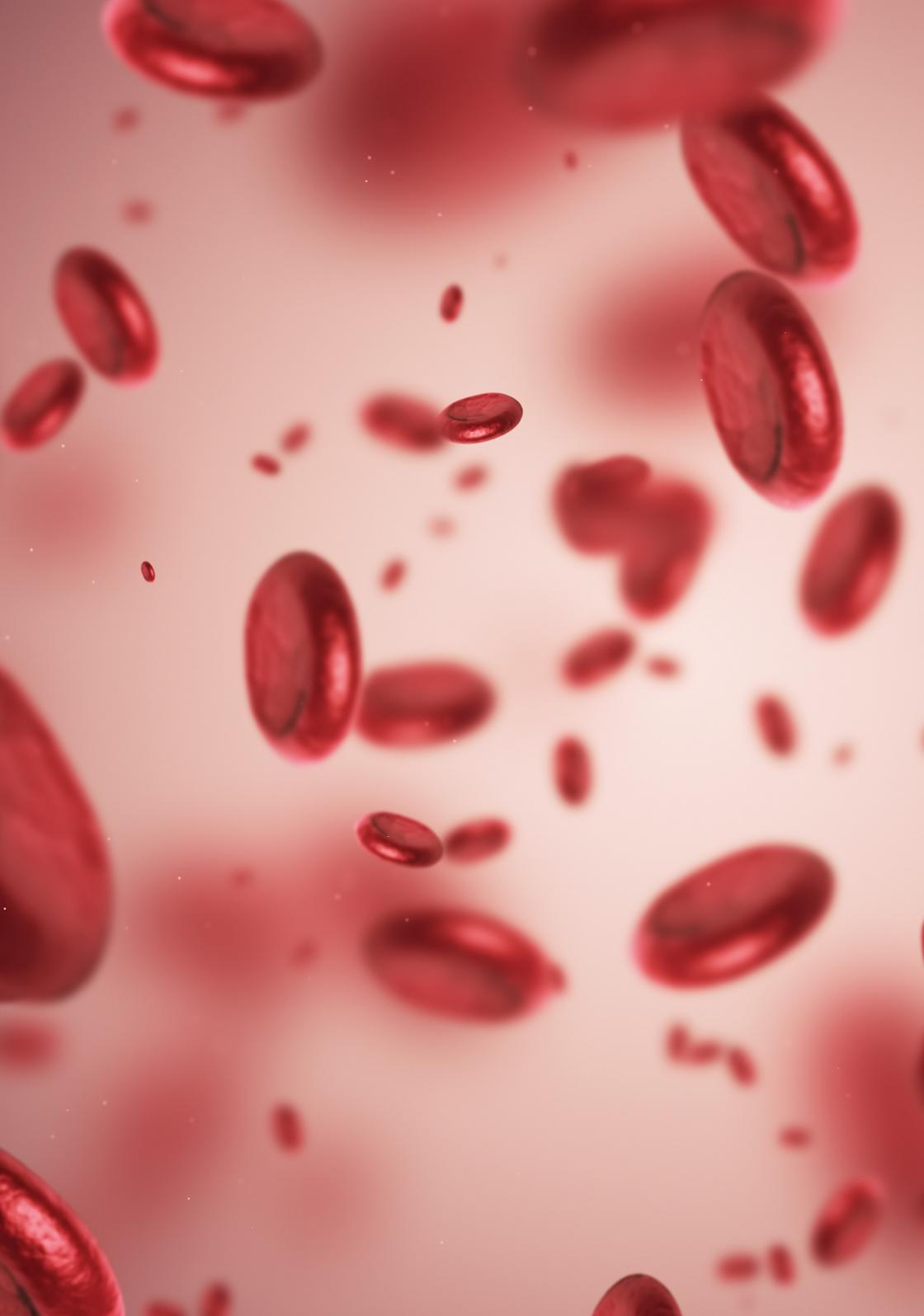


Hepcidin-25

Eine wertvolle Ergänzung in der
Differentialdiagnose der Anämie

**labor
team**



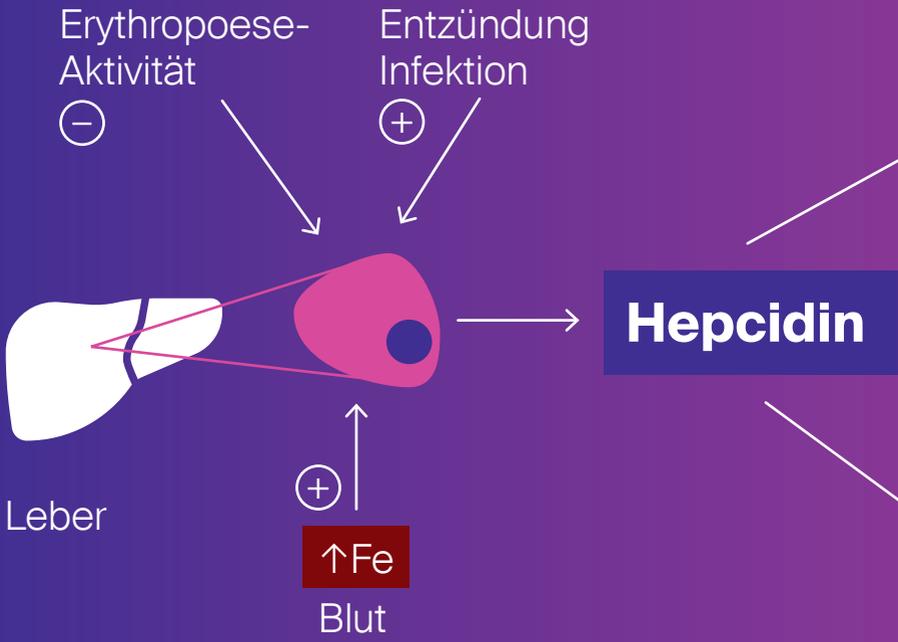
Die Anämie wird gemäss der WHO-Definition anhand eines einzigen Parameters, der Hämoglobinkonzentration, definiert. Um eine Anämie jedoch erfolgreich und zielgerichtet behandeln zu können, stellen sich eine Vielzahl differentialdiagnostischer Fragen.

Damit die Ursache einer Anämie aufgeklärt werden kann, bedarf es eines ganzen Bündels von Tests. Hepcidin-25, ein entscheidender Regulator der Eisenhomöostase, ist ein wertvoller Parameter, um insbesondere die Eisenmangelanämie (iron deficiency anemia, IDA) von der Anämie bei chronischer Erkrankung (anemia of chronic disease, ACD) zu unterscheiden.

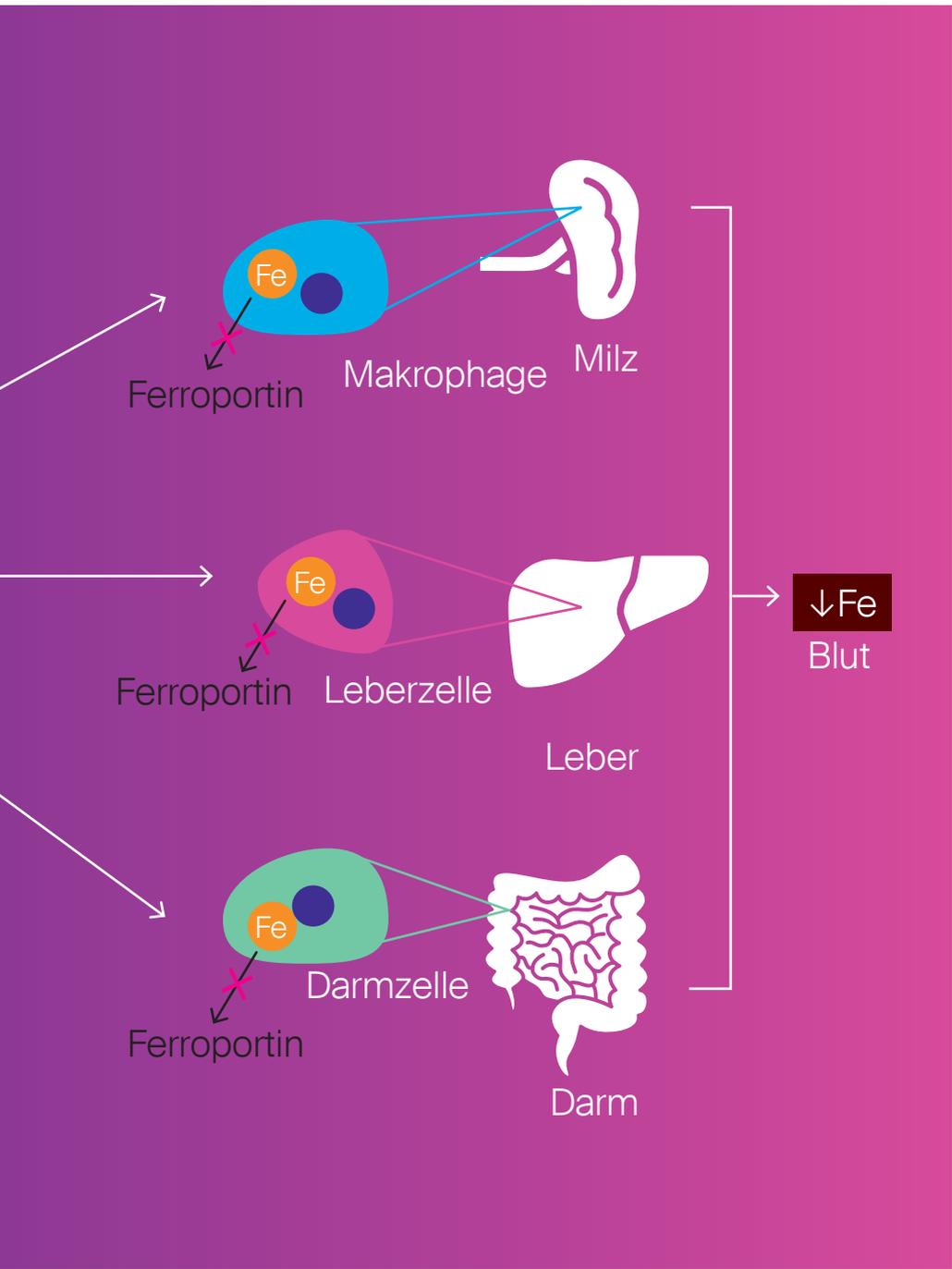
Wirkung von Hepcidin-25

Hepcidin-25 ist ein von der Leber produziertes Peptidhormon, welches für die Resorption und Verfügbarkeit von Eisen eine zentrale Rolle spielt. Steigt der Hepcidin-25-Spiegel, werden die Eisenflüsse ins Plasma an drei Stellen zusehends blockiert: 1) Abnahme der Eisenabsorption aus dem Duodenum, 2) reduzierte Eisenfreisetzung aus dem retikuloendothelialen System (RES), 3) reduzierte Mobilisierung von gespeichertem Eisen aus den Zellen, v.a. den Hepatozyten.

Diese Effekte sind auf die Hepcidin-Ferroportin-Interaktion zurückzuführen: Ferroportin ist ein in Makrophagen, Darm, Leber, Milz, Nieren, Herz und Plazenta vorkommendes Membrantransportprotein, welches den Transport von intrazellulärem Eisen in das Blut bewirkt. Bindet Hepcidin-25 an das Ferroportin, wird dieses in das Zellinnere transportiert und degradiert, womit die Zelle das Eisen nicht mehr abgeben kann.



Anmerkung: Adaptiert aus Fillebeen et al. (2020, S. 2).





Neben dem Effekt auf die Eisenhomöostase zeigt Hepcidin-25 eine antibakterielle Wirkung, worauf die Namensgebung dieses Peptids zurückzuführen ist (hepatic bactericidal protein). Bei Entzündungen und Infektionen ist Hepcidin-25 als Akutphaseprotein durch das hinaufregulierte Hepcidin-Gen *Hamp* erhöht. Die damit verbundene Sequestration des Eisens in die Makrophagen scheint die Abwehr gegenüber pathogenen Mikroben zu verstärken, da bestimmte Mikroorganismen auf Eisen angewiesen sind.

Regulation

Die Hepcidin-Produktion wird durch den Eisenstatus, die Erythropoese und Entzündungen sowie Infektionen reguliert: Hohe Eisenkonzentrationen in Plasma und Leber führen zu einer erhöhten Hepcidin-Produktion. Bei gesteigerter Erythropoese-Aktivität sinkt der Hepcidin-Spiegel, damit die Eisenversorgung für die Erythropoese sichergestellt werden kann. Bei Entzündungen und Infektionen ist Hepcidin als Akutphaseprotein erhöht und limitiert die Verfügbarkeit von extrazellulärem Eisen für die Mikroben.

Hepcidin in der Anämie-Diagnostik

Obwohl Hepcidin schon im Jahr 2001 entdeckt wurde und dieses eine entscheidende Rolle in der Eisenhomöostase spielt, wird die Hepcidin-Bestimmung nur vereinzelt angeboten. Die Messung von Hepcidin mittels klassischer immunologischer Methoden (z.B. ELISA) ist bei verschiedenen Isoformen mit unterschiedlichen biologischen Wirkungen und divergierenden antigenetischen Eigenschaften nicht sinnvoll. Die Versuche, kostengünstige Immunoassays zu produzieren, sind weitgehend gescheitert, da mit dieser Methode das Hepcidin-25 bisher nicht isoliert bestimmt werden konnte. Andere Isoformen, wie z.B. das Hepcidin-20, scheinen den Eisenstoffwechsel nicht signifikant zu beeinflussen. Die auf Massenspektrometrie basierende Methode (LC-MS) kann Hepcidin-25 jedoch verlässlich nachweisen. Weil das dafür benötigte Equipment und Knowhow nur in wenigen Laboren vorhanden ist, hat sich Hepcidin-25 als weit verbreiteter Parameter in der Anämiediagnostik bisher noch nicht durchgesetzt. Die bei uns implementierte Hepcidin-Bestimmung, welche an unserem Standort in Goldach in der täglichen Routine durchgeführt wird, basiert auf dieser Methode.

Differenzierung zwischen IDA und ACD

Die Differenzierung zwischen verschiedenen Anämieformen ist anspruchsvoll. Bei Anämie chronischer Erkrankungen (ACD), latentem Eisenmangel und Eisenmangelanämie sind Symptome wie Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Blässe, Schwindel oder Kopfschmerzen nicht spezifisch. Die Anämien IDA und ACD sind in der Regel mikrozytär und hypochrom. Da diese zudem die zwei häufigsten Anämieformen darstellen, ist deren Differentialdiagnose für den Praxisalltag von zentraler Bedeutung. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass Hepcidin der sensitivste Marker sein könnte, um eine bessere Diskriminierung der IDA (niedrige Spiegel) von einer ACD (hohe Spiegel) zu erzielen.

ACD ist eine durch chronische Entzündung erworbene Anämieform. Zytokine führen einerseits zu einer reduzierten EPO-Produktion. Andererseits bewirkt insbesondere die IL-6 Stimulation einen erhöhten Hepcidin-Spiegel, was die Verfügbarkeit von Eisen einschränkt. Im Gegensatz dazu ist bei IDA die Hepcidinkonzentration vermindert. Mit ACD assoziierte Erkrankungen sind z.B. Infektionen, Tumorerkrankungen, chronisch entzündliche Erkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes (SLE), Vaskulitis, Colitis ulcerosa, Kollagenose, Sarkoidose, andere Autoimmunerkrankungen oder Herzinsuffizienz.

Komplexer werden die differentialdiagnostischen Fragestellungen, wenn eine ACD über Jahre persistiert. Denn dann kann sich aufgrund der durch Hepcidin vermittelten reduzierten Eisenresorption aus dem Darm ein absoluter Eisenmangel/IDA entwickeln. Bei dieser als ACD/IDA bezeichneten Mischform liegen tiefere Hepcidin-25-Werte vor als bei «reinen» ACD-Fällen, jedoch höhere als bei einer



«reinen» IDA. Liegen erhöhte Hepcidin-25-Konzentrationen vor, kann dies ein Hinweis auf eine ACD sein. Aber auch bei chronischen Nierenerkrankungen (Anämie bei Niereninsuffizienz ACKD), bei Eisensubstitution, Bluttransfusion, erhöhten Eisenspeichern oder aufgrund genetischer Faktoren (TMPRSS6 Varianten) kann Hepcidin erhöht sein.

Herabgesetzte Hepcidin-25-Konzentrationen sind mit IDA assoziiert. Tiefe Werte treten beispielsweise auf bei: erhöhtem Eisenbedarf (z.B. Schwangerschaft, Pubertät), Blutverlust (z.B. Hypermenorrhoe, Geburt, Operationen, Blutspende, intestinale Geschwüre), Eisenmalabsorption (z.B. chronische Gastritis, Zöliakie, Magenbypass, Mangelernährung), Hypoxie, medikamentöser Stimulation der Erythropoese, chronischen Lebererkrankungen, Alkoholmissbrauch, genetischen Faktoren (Varianten in HH Genen) oder erhöhten Testosteron- oder Östrogenwerten. Die prämenopausalen Werte sind entsprechend tiefer als die postmenopausalen.

Laborparameter	ID ohne Anämie	IDA	ACD	ACD/IDA
Hb	Normal	Tief	Tief	Tief
MCV/MCH	Tief	Tief	Normal / Tief	Tief
Entzündungsmarker	Tief	Tief	Erhöht	Erhöht
Ferritin	Tief	Tief	Normal / Erhöht	Normal
Transferrinsättigung	Tief	Tief	Tief	Tief
Hepcidin-25	Tief	Tief	Erhöht	Normal

ACD, Anämie chronischer Erkrankungen; ID, Eisenmangel; IDA, Eisenmangelanämie

Anmerkung: Adaptiert aus Cullis (2013, S. 195).



Präanalytik

Die Präanalytik hat einen entscheidenden Einfluss auf die Befundinterpretation. Aufgrund der zirkadianen Hepcidin-Konzentration (morgens tiefer als nachmittags) empfiehlt sich eine vormittägliche Probenentnahme in nüchternem Zustand. Zudem sollte einige Tage vor der Probenentnahme auf intensiven Sport und Fastendiäten verzichtet werden, da dies den Hepcidin-Spiegel kurzfristig erhöht.

Profilnummer	8243
Preis	CHF 78.30
	Pflichtleistung
Material & Menge	Serum, 1 ml
Ausführungsdauer	1 Tag



labor team w ag
Blumeneggstrasse 55
9403 Goldach
+41 71 844 45 45
info@team-w.ch
www.laborteam.ch

M14710/0523