

Saskia Brunner-Agten<sup>1</sup>, Andreas Huber<sup>2</sup>

# Übung in Bayes' Theorem: Welche Normwerte gelten für Eisen?

**Um Therapieentscheidungen zu treffen, werden oft Laborwerte erhoben. Diese sollen helfen, gesund von krank resp. therapiebedürftig von nicht therapiebedürftig zu unterscheiden. In diesem Artikel werden Sinnhaftigkeit von Normalwerten diskutiert und der Einsatz von Referenzintervallen resp. die Berechnung von Wahrscheinlichkeiten erläutert. Am Beispiel von üblichen Eisenstoffwechselfparametern werden ein paar praktische, alltägliche Fragestellungen diskutiert.**

## Sinn und Unsinn von Referenzintervallen

Referenzintervalle werden in einem aufwendigen und standardisierten Verfahren erhoben [1]. Sie hängen von verschiedenen Faktoren ab wie Geschlecht, Rasse, Alter, allenfalls der prävalenten Population (z.B. die Bevölkerung im Einzugsgebiet des Testers), Eigenschaften der Analysenmethode (Gerät, Reagenzien) und vieles mehr. Deshalb variieren diese Werte oft sehr. Eine Projektgruppe der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) versucht nun, die Methoden und Werte zu standardisieren oder wenigstens zu «harmonisieren», damit sie vergleichbarer werden. Es kommt auch darauf an, was der Arzt, Patient, Beamte, Versicherer, Jurist oder sogar die Gesellschaft mit dem Wert will. Will man keinen Kranken verpassen, so resultiert daraus, dass man den Wert tief ansetzt, aber gleichzeitig viele falsch Positive (Kranke) generiert. Will man nur schwer Kranke erfassen, setzt man den Wert höher an, womit aber viele, weniger stark Betroffene verpasst werden. War es früher zu Buddenbrocks [2] Zeiten nobel, blass, synkopisch und gemiedert zu sein, dürften tiefe Eisenwerte durchaus gesellschaftsfähig gewesen sein. In den USA will man kein «Redneck» (Bauer, Arbeiter, der viel im

Freien ist) sein. Die Oberschicht leidet lieber an Vitamin-D-Mangel und ist auch blass, anämisch, eisendefizient. Vielleicht brauchen wir auch solide Normwerte, um uns gegen unsinnige Therapiewünsche der Patientinnen zu wehren. Gerade in der Schweiz findet eine übermässige Eisensubstitution [3] statt – die moderne Frau will 150% aktiv sein, schlank, aber natürlich auch vegan. Die resultierenden Beschwerden wie Stress, Müdigkeit, Konzentrationsmangel, Leistungseinbruch und Depressionen sind unspezifisch und können auf viele Ursachen zurückgeführt werden. Oft sind sie psychogener Natur [4]. Es ist aber viel einfacher, sich etwas Eisen einzuverleiben, am

## Exercice sur le théorème de Bayes: quelles sont les normes en vigueur pour le fer?

Il n'existe pas malheureusement le paramètre du fer et la norme (l'intervalle de référence), mais une évaluation clinique, une prise en compte de probabilités et l'établissement de diagnostics différentiels. En fin de compte, tout dépend de ce qu'on veut obtenir avec cette valeur. Nous parlons ici de valeurs de décision. Il est également utile de toujours relever au fil du temps les mêmes paramètres chez le même patient. Ainsi une femme qui se sent absolument bien dans la durée avec 15 µg/l de ferritine ne sera pas traitée, même si ce taux est en dessous de la valeur de référence. C'est seulement si cette valeur baisse encore qu'il conviendra d'envisager un traitement. On détermine pour chaque patient ses propres valeurs de référence. Il existe des formules pour définir si la différence entre deux valeurs est significative. Le bruit autour de la thérapie consistant à traiter les patients carencés en fer ne présentant pas d'anémie (stade 2) est sans doute une raison de s'intéresser aux «normes concernant le fer». Il existe certaines études, dont quelques-unes sont toutes nouvelles, qui démontrent la survenue de carences en fer fonctionnelles (stade 2) et qui indiquent le bénéfice engendré par un apport en fer. En Suisse, cela a incontestablement pris des formes quasi irrationnelles largement diffusées, en particulier la substitution par intraveineuse.

liebsten mit einer kurzen Injektion, und schon ist alles wieder besser.

## Bayes' Theorem und Serum-Ferritin

Spezifität und Sensitivität reichen für den klinischen Alltag nicht. Wollen wir

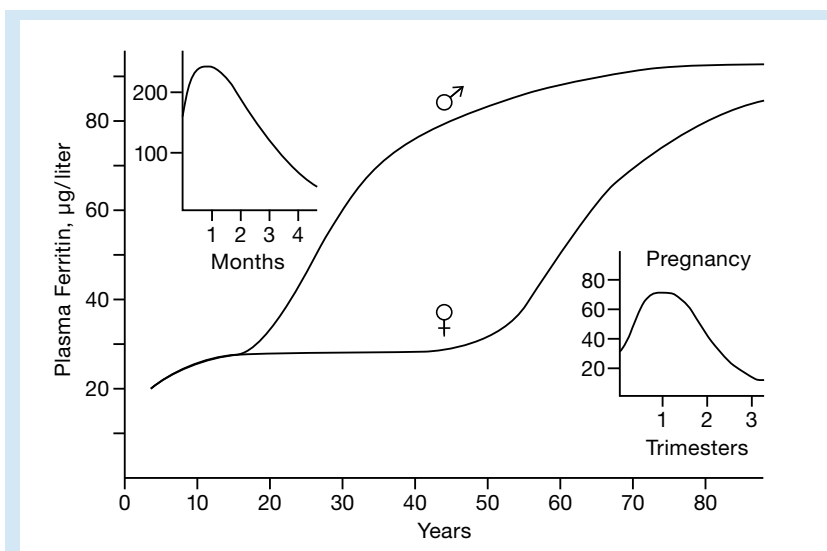


Abb. 1: Plasma Ferritin in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Schwangerschaft (aus Finch et al., 13)

<sup>1</sup> Dr. sc. nat. Saskia Brunner-Agten, Verantwortliche FAMH, Labor Salamin, Sierre  
<sup>2</sup> Prof. em. Dr. med. Andreas Huber, Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau



unseren Patientinnen etwas Gutes tun, nehmen wir Vortestwahrscheinlichkeiten, machen einen Labortest auf einem guten Gerät und berechnen daraus die Nachtestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen oder Fehlen einer Krankheit, auf Neudeutsch PPV oder NPV (positive predictive value oder negative predictive value). Untenstehende Tabelle 1 eignet sich gut, das eben Gesagte am Eisenspeichermarker Ferritin zu demonstrieren. Je nach Vortestwahrscheinlichkeit (hier in % ausgedrückt) eines Patienten mit Verdachtssymptomen Eisenmangel und einem gemessenen Resultat lässt sich eine entsprechende Nachtestwahrscheinlichkeit berechnen, womit dann auch ein Eisenmangel gefunden wird. Bei tiefer Vortestwahrscheinlichkeit ist selbst ein tiefes Ferritin seltener mit Eisenmangel (rot) assoziiert oder bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit kann auch ein relativ hoher Ferritinwert noch mit einem Eisenmangel (blau) vergesellschaftet sein. Anstelle der Wahrscheinlichkeit in % können auch Scores genommen werden. Hilfreich ist es, Wahrscheinlichkeiten als likely hood ratios (L.R.) auszudrücken. Tabelle 2 zeigt ein publiziertes Beispiel in dem die L.R. eines Eisenmangels mittels Vortestwahrscheinlichkeit und Ferritinkonzentration oder Transferrinsättigung bestimmt wird. Als Faustregel gilt: L.R.-Werte über 5 (besser 10) oder unter 0.5 (lieber 0.1) sind als positiv respektive negativ zu betrachten (Tab. 2).

### Wertigkeit von Eisenparametern

Es gibt eine Anzahl älterer und neuerer Eisenparameter, die gut validiert sind, darunter zuvorderst Ferritin. Es ist ein Biomarker für das Speichereisen und nicht für funktionellen Eisenmangel und auch kein Beweis für Eisenmangelanämie. Ferritin schwankt über Alter und Schwangerschaft sehr (Abb. 1). Eine weitere Problematik besteht in der Tatsache, dass Ferritin ein positives Akutphasenprotein ist und bei Entzündungen ansteigt, was falsch negative Resultate gibt. Auch gibt es leichte Anstiege bei Leberschaden oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, was ebenfalls zu falsch normalen Eisenspeichererresultaten führt. Man kann versuchen, mittels CRP eine Entzündung auszuschliessen. Thomas

hat einen Plot publiziert [5], mit welchem diese Problematik gelöst werden soll. Es müssen aber weitere Parameter wie löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) gemessen werden. Anlehnend an eine Publikation von Fehr [6], weitere Studien und meine Erfahrung sind bei Ferritin >50 µg/l die Eisenspeicher ausreichend und bei Ferritin <30 µg/l ungenügend gefüllt. Das gilt gleichermassen für Frauen und Männer, egal was die verschiedenen Labore als ihre Referenzwerte mitliefern. Dazwischen ist eine Grauzone. Für Kinder und Jugendliche haben wir in einem Konsensuspapier entsprechende Werte publiziert [7]. Die Transferrinsättigung (Transferrin und Fe<sup>2+</sup>) hat auch ihren Platz in der Routinediagnostik. Die Präzision ist aber gering wegen der grossen zirkadianen und anderweitig bedingten Schwankung. Werte unter 20% sind mit leeren Eisenspeichern assoziiert [8]. Zink-Protoporphyrin (ZnPP) ist ein guter Parameter, der aber bei uns wenig zum Einsatz kommt und wenig angeboten wird. ZnPP steigt bei Eisenmangel an, bleibt

bei Thalassämien im Normalbereich und steigt bei Entzündungen nur wenig an. Er eignet sich deshalb zur Differenzierung mikrozytärer Anämien wie Thalassämien und Anämien der chronischen Entzündung (ACD). Auch kann man ZnPP gut gebrauchen, um leere Eisenspeicher (Stadium 1 des Eisenmangels) vom funktionellen Eisenmangel ohne Anämie (Stadium 2) abzutrennen. ZnPP steigt erst im Stadium 2 über den Normwert an. Das volle Bild des Eisenmangels (Stadium 3) ist ja dann die Eisenmangelanämie (IDA) und die lässt sich bekanntlich ordentlich gut bestimmen (cave Pseudoanämie, Verdünnungsanämie bei Schwangerschaft, Herzinsuffizienz, Leistungssportlern, Infusionen, etc.). Der sTfR bringt in etwas dasselbe wie das ZnPP, ist aber teuer und nicht standardisiert (verschiedene Werte je nach Hersteller). Neuer und allenfalls von Nutzen ist Hcpidin, ein Eisenregulator [9], der bei Eisenmangel sinkt und bei Entzündung ansteigt. Nützlich ist er am ehesten bei der Differenzialdiagnose ACD vs. ACD plus IDA.

Aus den Vortestwahrscheinlichkeiten (VWT) und den gemessenen Ferritinwerten rechnet sich die NTW				
TAB. 1	tief 5–20%	mittel 40–60%	hoch 80–95%	Gesamt 36%
<b>VWT</b>				
<b>Ferritin</b>	<b>Nachtestwahrscheinlichkeit in %</b>			
>100 µg/l	0.6–3	8–16	34–71	7
45–100	2–10	24–41	39–90	21
18–44	14–44	68–82	93–98	64
<18	69–91	97–98	99–99.9	96

Die rot markierten Zahlen sind als Beispiele im Text erwähnt (aus Guyatt et al., 12).

Ausgehend von einer VWT kann mittels Ferritin oder TfS eine likelihood ratio (L.R.) abgelesen werden.			
TAB. 2	Vortestwahrscheinlichkeit %	Ferritin µg/l	L.R.
	7	>100	0.13
	20	45–100	0.46
	67	18–44	3.12
	95	<44	41.47
	Vortestwahrscheinlichkeit %	Transferinsättigung %	
	14	>21	0.28
	24	8–21	0.57
	45	5–7	1.43
	90	<5	16.51

(aus Guyatt et al, 12)



Laborseits sollte immer ein Hämogramm bestimmt werden, am besten mit Retikulozytenzahl. So hat man eine gute Auskunft über die Hämatopoese und kann Hämoglobin, MCV, RDW in die Eisenthematik mit einbeziehen.

Zusammenfassend gibt es leider nicht den Eisenparameter und den Normwert (das Referenzintervall), sondern klinische Einschätzung, Hantieren mit Wahrscheinlichkeiten, und differenzialdiagnostische Überlegungen müssen konsequent angewendet werden. Es kommt letztlich immer darauf an, was man mit dem Wert erreichen will. Wir sprechen hier von Entscheidungswerten (decision values), d.h. ab welchem Wert eine Massnahme ergriffen wird. Weiter hilfreich ist es auch, über die Zeit vom gleichen Patienten repetitiv denselben Parameter zu erheben. So muss eine Frau, die sich mit 15 µg/l Ferritin über Zeit absolut wohlfühlt, nicht therapiert werden, selbst wenn ihr Wert unter dem Referenzwert liegt. Erst bei einem noch tieferen Wert muss eine Therapie ins Auge gefasst werden. Wir sprechen bei dieser Methode von reference change value [10]. Man legt so für jeden Patienten seine eigenen Referenzwerte fest. Es gibt

Formeln, um zu entscheiden, ob zwei Werte signifikant unterschiedlich sind. Der Therapiehype, Patienten mit Eisenmangel ohne Anämie (Stadium 2) zu behandeln, ist zweifelsohne ein Grund, sich mit den Normwerten von Eisen zu befassen. Es gibt zwar einige, teils auch neuere Studien [11], die das Vorkommen von funktionellem Eisenmangel (Stadium 2) aufzeigen und einen entsprechenden Nutzen durch Eisenzufuhr dokumentieren. Allerdings haben solche Zufuhren in der Schweiz epidemische, kaum mehr rationale Formen angenommen, insbesondere die i.v.-Substitution. Gerade im Herbst liessen sich die Eisenspeicher ganz billig, angenehm und sehr effizient auffüllen. Man(n) und vor allem Frau esse doch dann und wann wieder eine Blutwurst. So kann dem Arzt (und der Patientin) der Normwert des Ferritins eigentlich Wurst sein.

#### Take-home-Message

- Referenzintervalle stellen aufwendig ermittelte Werte dar, die eine definierte Normalpopulation beschreiben
- Hilfreich sind Entscheidungswerte, die Massnahmen unterstützen oder verhindern

- Mit dem Bayes-Theorem wird ausgehend von Vortestwahrscheinlichkeiten und dem aktuellen Messwert eine Nachtestwahrscheinlichkeit berechnet oder geschätzt
- Diverse Eisenparameter haben verschiedene Eigenschaften und erlauben unterschiedliche Aussagen
- Es gibt den Normwert und den Eisenparameter nicht

Korrespondenz  
Andreas.Huber@ksa.ch

Der Artikel ist auch in «der informierte @rzt» erschienen. Besten Dank an medinfo.

#### Take-home-Message

- Les intervalles de référence représentent des valeurs déterminées avec précision décrivant une population normale définie
- Sont utiles les valeurs de décision soutenant ou empêchant les mesures
- Avec le théorème de Bayes, on part des probabilités liées au test préliminaire et de la valeur de la mesure en cours pour calculer ou estimer les probabilités liées au test a posteriori
- Plusieurs paramètres du fer ont des propriétés différentes et permettent diverses interprétations
- Il n'existe pas de norme en vigueur ni de paramètre du fer

#### Literatur

1. Solberg HE, Stamm D. IFCC recommendation: The theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *J Automat Chem* 1991;13(5):231-4. doi: 10.1155/S146392469100038X.
2. Mann T, Buddenbrooks; 1901.
3. Giger M, Achermann R. Ambulante Eisensubstitution in der Schweiz – Kostensteigerung infolge venöser Applikation. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2013;107(4-5):320-6. doi: 10.1016/j.zefq.2012.12.023.
4. Baumann K, Krayenbuhl P. Müdigkeit. *Praxis (Bern 1994)* 2009; 98(9):465-71. doi: 10.1024/1661-8157.98.9.465.
5. Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol* 2006;23(1):23-36. doi: 10.1385/MO:23:1:23.
6. Fehr J, Favrat B, Schleiffenbaum B, Krayenbuhl P A, Kapanci C, von Orelli F. Diagnostic et traitement de la carence en fer sans anémie. *Rev Med Suisse* 2009;5:2229-34
7. Clénin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J et al. Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14196. doi: 10.4414/smw.2015.14196.
8. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin Saturation: A Body Iron Biomarker. *Adv Clin Chem* 2016;75:71-97. doi: 10.1016/bs.acc.2016.03.002.
9. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hepcidin: regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep* 2015;35(3). doi: 10.1042/BSR20150014.
10. O'Kane MJ, Lopez B. Explaining laboratory test results to patients: what the clinician needs to know. *BMJ* 2015;351:h5552. doi: 10.1136/bmj.h5552.
11. Drygalski A von, Adamson JW. Ironing out fatigue. *Blood* 2011;118(12):3191-2. doi: 10.1182/blood-2011-07-366120.
12. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990; 88(3):205-9.
13. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, Huebbers HA. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med.* 1986 Nov;145(5):657-63.