

RET-H_e in der Routine: Intelligenter Einsatz beim Patienten-Monitoring trägt zur Vermeidung von Bluttransfusionen bei

Die Messung des Hämoglobingehalts von Retikulozyten (RET-H_e) hat in den letzten Jahren ihre klinische Relevanz in der Diagnose funktionellen Eisenmangels und im Therapie-Monitoring bewiesen. Der Einsatz in der Routine ist jedoch bisher eher die Ausnahme geblieben.

Anders im ZorgSaam-Krankenhaus in Terneuzen in den Niederlanden. Dort nutzt man RET-H_e schon seit Jahren im Rahmen eines prä- und post-operativen Überwachungsprogramms für Orthopädie-Patienten. Ziel ist dabei eine schnellere Erholung der Patienten nach operativem Hüft- oder Knieersatz und die Vermeidung potentieller Bluttransfusionen. Verschiedene Behandlungsprotokolle wurden zunächst evaluiert und optimiert und sind seitdem routinemäßig im Einsatz. Seit der Implementierung des Programms in 2004 ist der Einsatz von Blutkonserven in der respektiven Patientengruppe auf nahezu Null gefallen.

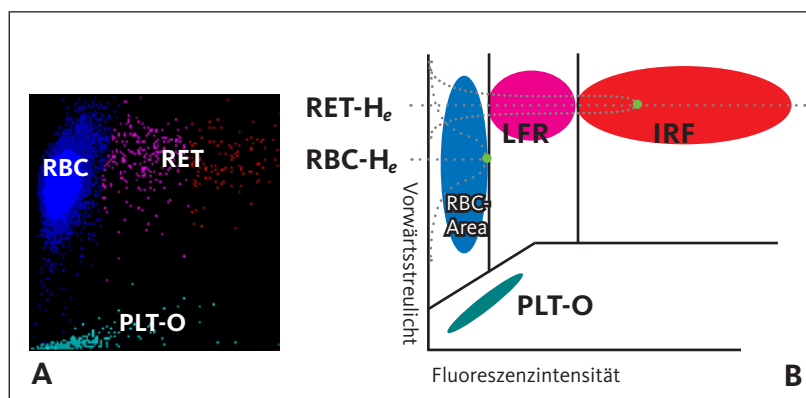
Retikulozyten-Hämoglobin RET-H_e

Die Bestimmung des Hämoglobingehalts von Retikulozyten, RET-H_e (= Reticulocyte Haemoglobin Equivalent), ist ein relativ neuer, kostengünstiger Parameter zur Diagnose und zum Monitoring der Eisenversorgung für die Erythropoese. Eisendefizite oder Veränderungen im Eisenstatus der Erythropoese sind wegen der ca. 120-tägigen Lebenszeit von Erythrozyten mit klassischen hämatologischen Parametern wie HGB, MCV, MCH oder auch mit der Bestimmung hypochromer Erythrozyten (% Hypo) erst spät zu erkennen. Retikulozyten, die Vorstufen der reifen Erythrozyten, werden vom Knochenmark ins periphere Blut geschwemmt und reifen hier in der Regel innerhalb von zwei Tagen zum reifen Erythrozyten aus. Die Bestimmung der Retikulozytenzahl erlaubt daher eine zeitnahe Aussage über die »Quantität« der Erythropoese im Knochenmark. Eine Messung des Hämoglobingehalts der Retikulozyten spiegelt die aktuelle Eisenversorgung der Erythropoese wider und ermöglicht die Beurteilung der »Qualität« der Zellen. Veränderungen im Eisenstatus der Erythropoese können somit wesentlich früher erkannt werden als nur durch die Bestimmung des Hämoglobingehalts »reifer« Erythrozyten, des MCH.

Diagnose von Eisenmangel

Herkömmliche biochemische Marker zur Untersuchung des Eisenstatus, wie Serumeisen, Transferrin oder Ferritin, sind z. B. bei einer Entzündung im Zuge einer Akutphasen-Antwort oder bei vielen anderen Erkrankungen zum Teil so stark beeinflusst, dass eine klinische Interpretation der Ergebnisse erschwert oder unmöglich ist. So weisen z. B. niedrige Ferritinwerte eindeutig auf einen Eisenmangel hin, während normale oder erhöhte Werte hierüber keine eindeutige Aussage zulassen. Bei chronischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, aber auch bei Leberschäden, Tumoren oder bei terminaler Niereninsuffizienz (Dialysepatienten), kann Ferritin auch bei einem Eisenmangel erhöht sein. Die Messung des Hämoglobingehalts der Retikulozyten zeigt jedoch auch bei diesen Krankheiten, ob adäquat Eisen für die Hämoglobinsynthese zur Verfügung steht. Die momentane »Qualität« der Erythropoese kann somit zeitnah erfasst werden und liefert ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnose und dem Monitoring von Eisenmangel-Erkrankungen.

Indikation für die Bestimmung des RET-H_e ist zum Beispiel die Diagnostik des funktionellen Eisenmangels. [5,6,8] Der funktionelle Eisenmangel bezeichnet einen Zustand, in dem zwar im Organismus ausreichend Eisen vorhanden ist, die Eisenspeicher gefüllt sind (Ferritin normal oder erhöht), dieses Eisen aber aufgrund einer Störung des Eisenstoffwechsels bei der Erythropoese nicht in die Zellen gelangt. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Die gängige Therapie bei Eisenmangelanämie, Gabe von Erythropoietin (Epo) zur Induktion der Erythrozytenproduktion, in Kombination mit oralen Eisenpräparaten zum Auffüllen der neu produzierten Zellen, kann hier offensichtlich nicht zum Erfolg führen. Die Gabe von intravenösem Eisen hingegen umgeht einen großen Teil des Eisenstoffwechsels, indem das Eisen direkt in das Blut eingebracht wird, und führt bei funktionellem Eisenmangel viel schneller zum Erfolg. Ein therapeutischer Einsatz von RET-H_e ist hier sehr nützlich, um den Erfolg von Erythropoietin- und/oder Eisentherapie zeitnah zu überwachen.



Die Messung von RET-H_e erfolgt mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie im Retikulozytenkanal der SYSMEX X-CLASS-Geräte in weniger als einer Minute. [7] Abbildung 1 illustriert das Aussehen des Scattergramms.

Abb. 1 Scattergramm des Retikulozytenkanals der SYSMEX X-CLASS, (A) Lage der Fluoreszenzparameter der roten Zellreihe im Scattergramm, (B) schematische Darstellung der Messung von RET-H_e und RBC-H_e (RBC = reife Erythrozyten, RET = Retikulozyten, PLT-O = Fluoreszenz-optische Thrombozyten, LFR = low fluorescence reticulocytes, IRF = immature reticulocyte fraction).

RET-H_e in der Routine

Das ZorgSaam-Krankenhaus Zeeuws-Vlaanderen in Terneuzen in den Niederlanden verwendet schon seit vielen Jahren im dortigen Kliniklabor den Parameter RET-H_e in der Routine. Er ist Teil eines selbstentwickelten Algorithmus zur schnellen und effizienten Diagnose von Anämien^[2]. Doch RET-H_e hat dort seinen Einzug auch in einen klinischen Bereich gehalten.

Bereits 1998 begann man dort, Behandlungsprogramme zu etablieren, die Patienten nach orthopädischen Hüft- und Knieoperationen eine schnellere Erholung ermöglichen sollen. Dies sollte z. B. durch Aufrechterhaltung adäquater Hämoglobin- (HGB) und Eisenwerte und durch die Vermeidung von Bluttransfusionen erreicht werden. Die Nachteile einer Bluttransfusion liegen dabei auf der Hand, denn diese bergen zum einen Risiken, zum anderen ist die Qualität von Erythrozyten in Konzentraten geringer. Ihre Überlebenszeit liegt im Durchschnitt lediglich bei 30 Tagen, und 30 % der Erythrozyten sind bereits in den ersten 24 Stunden aus der Zirkulation verschwunden.

Ein Ansatz für die Vermeidung von Bluttransfusionen war, die körpereigene Erythrozyten-Produktion vor und nach der OP so zu stimulieren, dass die eigene Versorgung ausreicht und keine Gabe von Fremd- oder vorher gewonnenem Eigenblut mehr nötig ist. Nicht alle Patienten sprechen jedoch auf diese Therapie an.

Ergebnisse der Studie

Von Dezember 2004 bis Februar 2006 wurden in einem ersten Screening 240 Patienten vor Hüft- oder Knieoperationen untersucht. Aus diesen wurden diejenigen mit einem zu niedrigen Hämoglobinwert (HGB) gemäß den prä-operativen Protokollen 1A und 1B behandelt. Die Protokolle sind in Tabelle 1 zusammengefasst

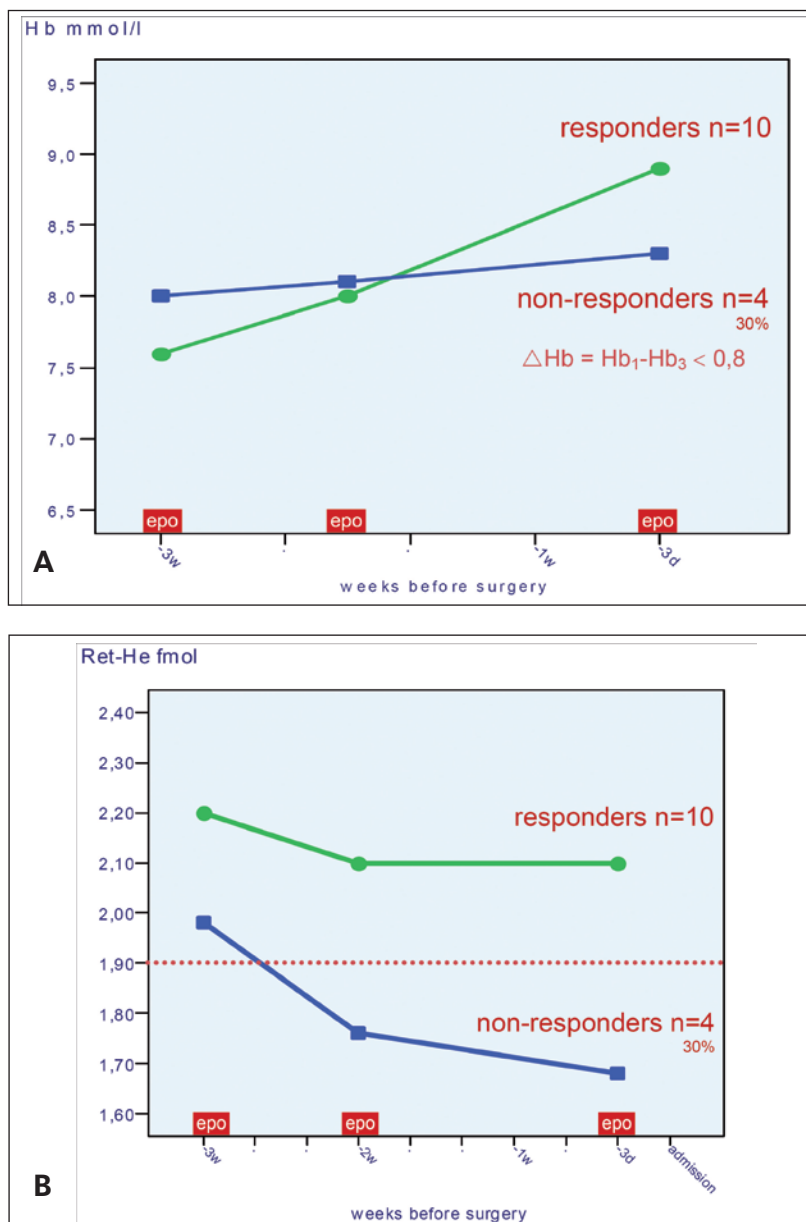
	Protokoll 1A	Protokoll 1B	Protokoll 2
Vorbedingung (HGB)	Anämie ($\leq 8,1$ mmol/L)	Anämie ($\leq 8,1$ mmol/L)	Normal ($> 8,1$ mmol/L)
Startpunkt des Protokolls	3 Wochen vor OP	3 Wochen vor OP	Am Tag der OP
Epo	4x, 1x / Woche	4x, 1x / Woche	-
RET-H _e -Monitoring	4x, je 1 Tag post Epo	4x, je 1 Tag post Epo	Täglich
Orales Eisen	Täglich	Täglich, wenn kein i.v. Eisen	-
i.v. Eisen	-	wenn RET-H _e $< 1,9$ fmol	wenn RET-H _e $< 1,9$ fmol an Tag 3 oder 4
Patienten (n)	14	21	40
Non-Responder	4 (28,5%)	1 (4,8%)	Entf.
Responder	10 (71%)	20 (95%)	Entf.

Tab. 1 Illustration der verschiedenen Behandlungsprotokolle

Protokoll 1A: Zur Früherkennung von Epoetin-»Non-Respondern« mittels RET-H_e

Ziel dieses Protokolls war es, zu evaluieren, wie viele Patienten, die eine prä-operative Anämie zeigten, auf eine Therapie mit Epo ansprechen und ob RET-H_e ein geeigneter Parameter ist, diejenigen, die nicht ansprechen (»Non-Responder«), zu identifizieren. In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die bei der prä-operativen Untersuchung (4 Wochen vorher) einen Hämoglobingehalt von unter 8,1 mmol/L (13,05 g/dL) hatten. Sie erhielten einmal wöchentlich eine Epo-Injektion und täglich Eisen oral. Jeweils einen Tag nach der Epo-Administration erfolgte die Blutabnahme und Messung der erweiterten Parameter sowie der klassischen Parameter des kleinen Blutbilds.

Ergebnisse von Protokoll 1A



Durch Bestimmung der Differenz der HGB-Werte (ΔHb) der Patienten bei der ersten und der dritten Messung wurden retrospektiv diejenigen als »Non-Responder« klassifiziert, die einen Anstieg von weniger als 0,8 mmol/L in diesem Zeitraum aufwiesen (Abb. 2A). Die Analyse der RET-H_e-Messwerte zeigte, dass bei allen Non-Respondern der Wert bereits am zweiten Messzeitpunkt unter einem Grenzwert von 1,9 fmol (ca. 30 pg) lag und sich auch bei keinem der Patienten erholte (Abb. 2B). Der Grenzwert für eine Änderung der Therapie wurde somit auf 1,9 fmol festgelegt und Protokoll 1B wurde aufgestellt.

Abb. 2 (Original-Abbildungen aus dem Artikel von Muusze, Corbey und Ulenkate, *sysmex Journal International*, vol 19, no 1, 2009 (in press)): Verlauf der Parameter Hb (A) und RET-H_e (B) bei Patienten unter Epo-Behandlung gemäß Protokoll 1A.

Protokoll 1B: Monitoring und Administration von i.v. Eisen bei Non-Respondern

In diesem zweiten Protokoll sollte untersucht werden, ob bei Feststellen von Non-Response auf die Epo-Therapie (funktioneller Eisenmangel) der Patient durch eine intravenöse (i.v.) Gabe von Eisen zur Produktion »voller« Retikulozyten zu bringen war. Die Behandlung erfolgte genau wie in Protokoll 1A, allerdings wurde bei den Patienten, die am zweiten Messzeitpunkt – einen Tag nach der zweiten Epo-Injektion – einen RET-H_e-Wert unter 1,9 fmol hatten, eine Gabe von 300 mg Eisen i.v. veranlasst.

Ergebnisse von Protokoll 1B

Die Behandlung der vermeintlichen Non-Responder mit i.v. Eisen führte bei den meisten zu einem Anstieg des RET-H_e und schließlich des HGB-Wertes. Am Ende gab es in der untersuchten Patientenpopulation lediglich einen einzigen Non-Responder (4,8%), also einen Patienten, der trotz der Epo- und Eisen-Therapie keinen Anstieg von HGB in Retikulozyten oder Gesamt-RBC entwickelte. Somit konnte die Anzahl der Non-Responder-Patienten durch den rechtzeitigen Einsatz eines i.v. Eisenpräparates deutlich gesenkt werden.

Protokoll 2: Post-operatives Protokoll

Operationen mit großem Blutverlust haben häufig einen Eisenmangel zur Folge. Der Verlust von 1 L Blut korrespondiert mit einem Verlust von ca. 500 mg Eisen bzw. 1/6 des gesamten Eisens in den Erythrozyten eines Erwachsenen. Dies ist auf natürlichem Wege kaum zu kompensieren. Eine Gabe von oralem Eisen bleibt meist ohne Effekt, da die massive Ausschüttung von Zytokinen durch die Operation die Aufnahme dieses Eisens blockiert. Da durch den Blutverlust aber die Erythropoese stark angeregt wird, können schnell ein Eisenmangel im Knochenmark entstehen und hypochrome Retikulozyten produziert werden. In dieser Studie sollte daher durch genaues Monitoring der Patienten post-operativ untersucht werden, ob durch rechtzeitige Detektion eines Eisenmangels mit RET-H_e und Gabe von i.v. Eisen einer Anämie vorgebeugt und der Erholungsprozess der Patienten beschleunigt werden könnte.

Dafür wurden alle Patienten post-operativ, unabhängig vom HGB-Wert, einem täglichen Monitoring unterzogen, bei dem neben den klassischen Parametern des kleinen Blutbilds, CRP und Ferritin auch RET-H_e bestimmt wurde. Sollte am Tag 3 oder 4 nach der OP noch keine Erholung des RET-H_e-Wertes zu verzeichnen sein, somit keine nachweisliche Erholung der Erythropoese festgestellt werden, so wurde auch hier durch Gabe von i.v. Eisen die Hämoglobinsynthese unterstützt.

Ergebnis von Protokoll 2

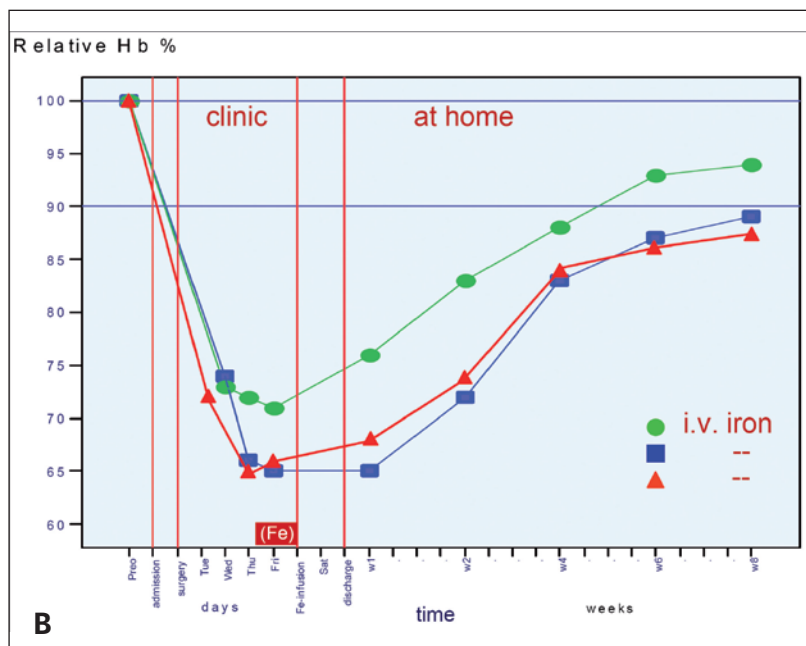
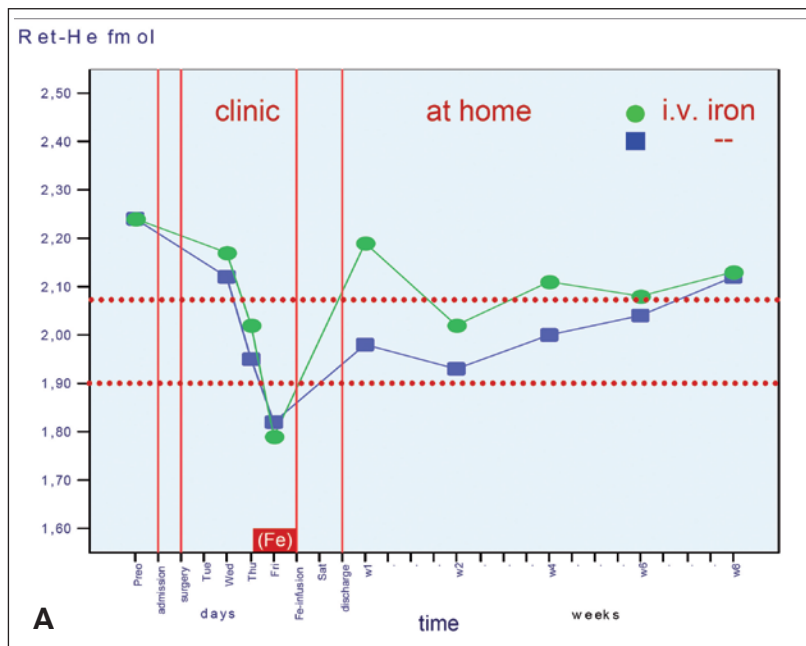


Abb. 3 (Original-Abbildungen aus dem Artikel von Muusze, Corbey und Ulenkate, *sysmex Journal International*, vol 19, no 1, 2009 (in press)): Verlauf der Parameter RET-H_e (A) und Hb (B) bei Patienten unter Epo-Behandlung gemäß Protokoll 2.

Von den 40 untersuchten Patienten wiesen 17 (43%) eine eisendefiziente Erythropoese auf. Zehn von ihnen erhielten eine Eiseninfusion, sieben nicht. Bei beiden Patientengruppen erholten sich die RET-H_e-Werte sehr schnell und stiegen innerhalb von drei Tagen über den Referenzwert von 1,90 fmol (Abb. 3A). Der Hämoglobinwert jedoch erholte sich bei den Patienten mit Eiseninfusion viel schneller und war nach 4-5 Wochen wieder bei 90% des Ausgangswertes (vor OP). Bei den Patienten ohne Eiseninfusion wurde dies im Schnitt erst 8 Wochen nach OP erreicht (Abb. 3B).

Obwohl diese Studie nur an einem relativ kleinen Patientenpool vorgenommen wurde, wurden die Ergebnisse in einen Therapieplan umgesetzt. Seit 2005 werden die Protokolle 1B und 2 routinemäßig eingesetzt. Als Konsequenz ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten stetig zurückgegangen und auf beinahe Null gefallen (Abb. 4).

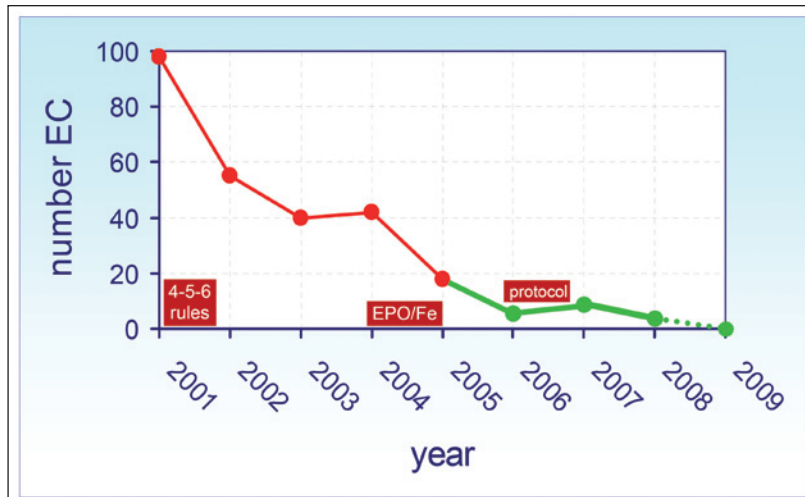


Abb. 4 (Original-Abbildung aus dem Artikel von Muusze, Corbey and Ulenkate, *sysMEX Journal International*, vol 19, no 1, 2009 (in press)): Bluttransfusionen im ZorgSaam Hospital Zeeuws-Vlaanderen: 2001 – 2008.

Der ausführliche Originalartikel zu dieser Studie wird in englischer Sprache in der nächsten Ausgabe des *sysMEX Journal International* publiziert. Eine Online-Version finden Sie vorab kostenfrei auf der Web-Seite der Sysmex Corporation: <http://scientific.sysmex.co.jp/en/>

Wir danken den Autoren, insbesondere Dr. Herman Ulenkate, für ihr Einverständnis für diese Publikation.

Literatur

- [1] Muusze RG, Corbey AMH and Ulenkate HJLM. Protocol for transfusion-free major orthopaedic operations using RET-H_e. *sysMEX Journal International*. 2009; 19(1). In press.
- [2] Muusze RG, Corbey AMH and Ulenkate HJLM. Successful implementation of an anaemia algorithm using RET-H_e at ZorgSaam Hospital Zeeuws-Vlaanderen, the Netherlands. *sysMEX Journal International*. 2008; 18(2): 44-49.
- [3] Muusze RG, Corbey AMH. Protocol voor transfusievrije grote orthopedische operaties. *Ned Tijdschr Orthopaed*. 2006; 13(3):163-172.
- [4] Gombotz H et al. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion*. 2007, 47:1468.
- [5] Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002; 48(7): 1066-1076.
- [6] Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem*. 2003; 49(10): 1573-1578.
- [7] Canals C et al. Clinical utility of the new sysMEX xE-2100 parameter – reticulocyte hemoglobin equivalent – in the diagnosis of anemia. *Haematologica*. 2005; 90(8): 1133-1134.
- [8] Franck S et al. Potential utility of RET-Y in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem*. 2004; 50(7): 1240-1242.