

Der aktuelle Fall des Halbjahres: Therapiemonitoring des Eisenmangels bei einer Colitis Ulcerosa

Eisenmangel ist weltweit die häufigste Ursache für Anämien. Die Gründe für einen Eisenmangel können vielfältig sein. Man kann hier grundsätzlich folgende fünf Ursachen unterscheiden:

Der Eisenmangel kann in einer verminderten Zufuhr mit der Nahrung begründet sein, beispielsweise bei Vegetariern.

Auch eine verminderte Eisenaufnahme (Eisenresorptionsstörung) durch den Magen-Darm-Trakt kann eine Rolle spielen, zum Beispiel als Folge von Magenoperationen oder bei entzündlichen Darmerkrankungen.

Ein gesteigerter Eisenbedarf besteht in der Schwangerschaft und der Stillzeit, im Wachstum und bei Sportlern.

Eine häufige Ursache für einen Eisenmangel ist eine immer wieder auftretende Blutung. Hierzu zählen die Monatsblutungen der Frau und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie zum Beispiel Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, die zu rezidivierenden ernsten Blutverlusten führen können.

Eine erst vor wenigen Jahren beschriebene Form des Eisenmangels ist der so genannte funktionelle Eisenmangel. Hier sind die Eisenspeicher des Körpers zwar gefüllt, aber das gespeicherte Eisen steht der Hämoglobinsynthese nicht aus-

reichend zur Verfügung. Ein funktioneller Eisenmangel tritt häufig im Zusammenhang mit der Anämie bei chronischen Erkrankungen (anaemia of chronic disease, ACD) auf. Eine ACD beobachtet man bei Infektionen, chronischen Entzündungen, wie rheumatische Arthritis und entzündliche Darmerkrankungen, aber auch bei Tumoren und bei terminalem Nierenversagen. Der funktionelle Eisenmangel ist schwierig zu diagnostizieren, weil die klassischen Laborparameter wie Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung nur eingeschränkt verwendbar sind.

Im vorliegenden Fall wird eine 69-jährige Patientin beschrieben, die seit mehreren Jahren an einer Colitis Ulcerosa leidet. Die Colitis Ulcerosa ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die vom Mastdarm ausgeht und sich auf den gesamten Dickdarm ausbreiten kann. Zu den wichtigsten Symptomen gehören Leibschmerzen, häufiger Durchfall und blutiger Stuhl. Durch den chronisch rezidivierenden Blutverlust kann es daher auch zu einer ernsten Anämie kommen, die die Lebensqualität dieser Patienten stärker als die zu Grunde liegende Darmerkrankung einschränken kann.

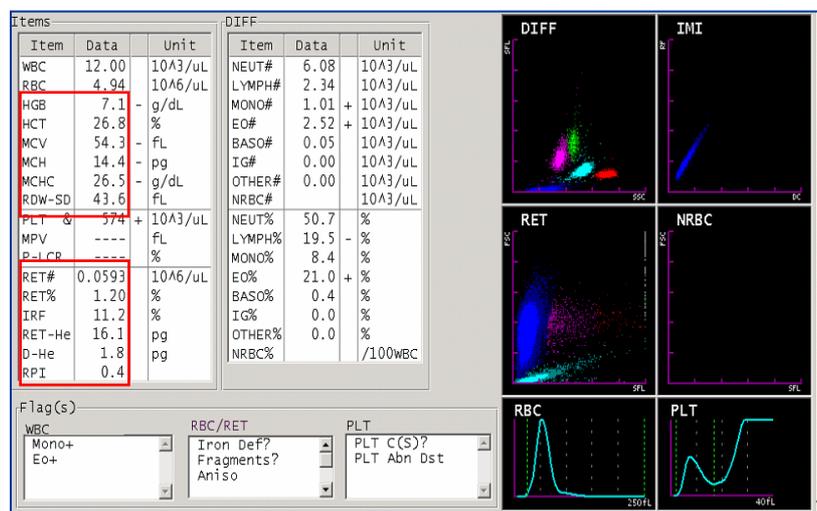


Abb. 1: Befund einer Patientin die seit mehreren Jahren an einer Colitis Ulcerosa leidet, vor Beginn einer Eisentherapie. Erstellt am Hämatologieautomaten XE-2100 mit RET-MASTER Software

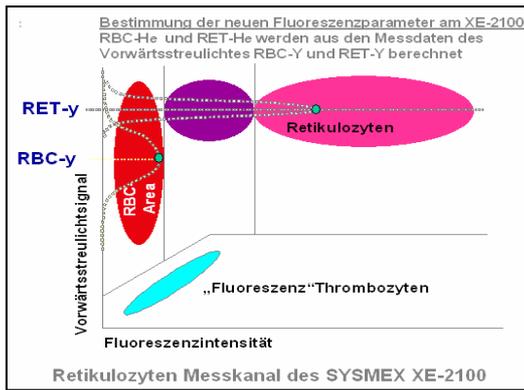


Abb. 2: RET-H_e Bestimmung am XE-2100

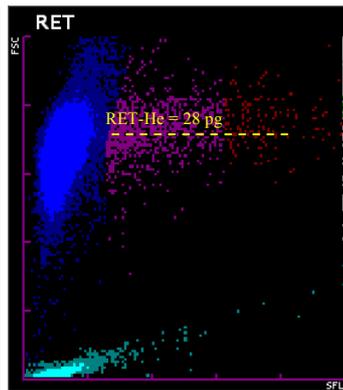


Abb. 3: Retikulozyten-Scattergramm mit normalem RET-H_e

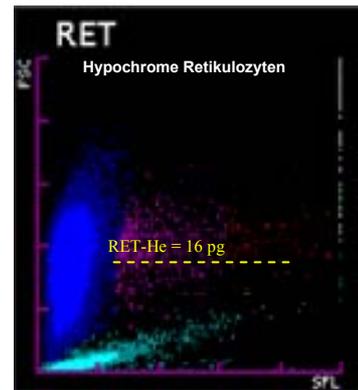


Abb. 4: Retikulozyten-Scattergramm mit stark erniedrigtem RET-H_e

Bei dieser Patientin wurden am XE-2100 neben dem klassischen Blutbild auch der Hämoglobingehalt der Retikulozyten (RET-H_e) und die Differenz zwischen dem Retikulozyten-Hämoglobin (RET-H_e) und dem Erythrozyten-Hämoglobin (D-H_e) bestimmt (Abb. 1). Der Parameter RET-H_e spiegelt die aktuelle Eisenversorgung der Erythropoese im Knochenmark wider. Er ist ein spezifischer Marker, um einen Eisenmangel in der Erythropoese zeitnah zu erkennen. Das D-H_e ist ein sensibler Indikator, um eine Veränderung der Eisenbereitstellung für die Hämoglobinsynthese anzuzeigen. Diese neuen Parameter können mit einer speziellen Software, dem XE RET-MASTER, bestimmt werden (Abb. 2-4).

Referenzbereich RET-H_e: 28 – 35 pg

Zusätzlich zum Blutbild liegen die Ergebnisse der Serumtests Ferritin, löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) und des CRP, sowie ein weiterer Retikulozytenparameter eines anderen Hämatologieanalysers, der

prozentuale Anteil hypochromer Erythrozyten (% Hypo), vor. Das Blutbild zeigt eine hypochrome Anämie. Die Ursache des Eisenmangels bei dieser Patientin kann eine immer wieder auftretende Blutung sein oder aufgrund der chronischen Entzündung im Darm auch auf eine ungenügende Eisenresorption der Darmschleimhaut hinweisen.

Zusätzlich sollte jedoch abgeklärt werden, ob die Patientin durch ihre chronische Entzündung einen funktionellen Eisenmangel entwickelt hat.

Eine Unterscheidung des funktionellen Eisenmangels vom klassischen Eisenmangel (unzureichende Eisenzufuhr, mangelnde Eisenaufnahme, Blutungen oder gesteigerter Eisenbedarf) ist bei einer akuten oder chronischen Entzündung mit klassischen Serumtests jedoch nicht so einfach.

Der Beweis für einen „echten“ Eisenmangel (Erschöpfung der Eisenspeicher) ist ein Ferritinwert < 12 - 15 µg/l. Normale oder erhöhte Ferritinkonzentrationen liefern bei erhöhtem CRP keine Aussage, ob

das vorhandene Eisen auch zur Hämoglobinsynthese im Rahmen der Erythropoese verfügbar ist. Auch die Parameter Transferrin und die Transferrin-Sättigung sind bei akuten oder chronischen Entzündungen nicht ausreichend spezifisch.

Seit einiger Zeit steht dem Kliniker jedoch zur Diagnose des funktionellen Eisenmangels bei Anämien chronischer Erkrankung das so genannte „Thomas-Diagramm“ zur Verfügung. Dies ist ein ausgezeichnetes Hilfsmittel zur Abgrenzung des funktionellen vom klassischen Eisenmangel und ermöglicht auch die Überwachung der Eisen- und/oder Erythropoetintherapie. In diesem Diagramm (Abb. 5) wird das Retikulozyten-Hämoglobin gegen den sTfR/ log Ferritin-Index in ein Koordinatensystem eingetragen, das aus 4 Quadranten besteht. Mit dem Retikulozyten-Hämoglobin kann die Eisenbereitstellung für die Hämoglobinsynthese und mit dem sTfR/ log Ferritin-Index der Eisenspeicher auch bei einer akuten oder chronischen Entzündung spezifischer beurteilt werden.

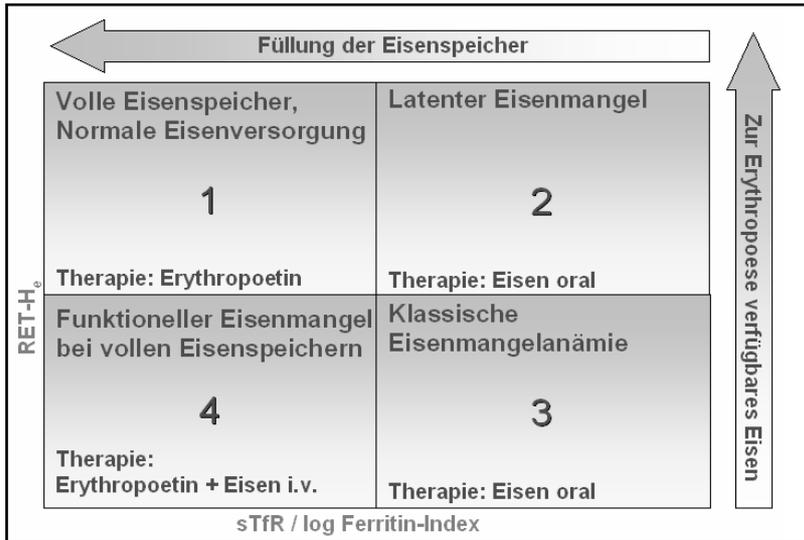


Abb. 5: Thomas C, Thomas L: "Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency". Clin Chem 2002; 48:1066-1076/ modifiziert

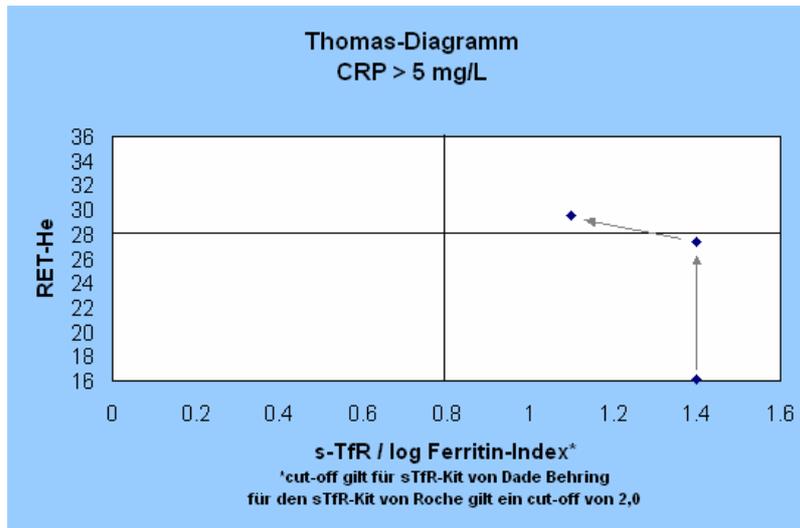


Abb. 6 und 7: Das „Thomas-Diagramm“ unter Verwendung bei erhöhtem CRP (CRP >5 mg/L) und unter Berücksichtigung der Bereichsgrenzen des Testkits für sTfR der Firma Dade Behring

Im dargestellten Fall ist der Ferritinwert vor Beginn der Therapie normal, obwohl die Patientin an einer hypochromen Anämie leidet. Bei der entzündlichen Darmerkrankung, die durch den erhöhten CRP Wert bestätigt wird, kann die Anä-

mie durch einen funktionellen Eisenmangel verursacht sein, oder sie ist durch einen „echten“ Eisenmangel auf Grund von Blutungen und /oder ungenügender Eisenresorption entstanden. Zur Abklärung des funktionellen

Eisenmangels wurde das Retikulozyten Hämoglobin gemessen, der sTfR/ log Ferritin-Index berechnet und in das „Thomas-Diagramm“ eingetragen (Abb. 6 und 7). Hierdurch konnte ein funktioneller Eisenmangel bei dieser Patientin ausgeschlossen werden.

Die Eisensubstitution erfolgte in diesem Fall jedoch intravenös, da durch die chronisch-entzündliche Darmerkrankung die Eisenresorption im Duodenum häufig herabgesetzt ist.

Am dritten Tag nach Therapiebeginn zeigt das klassische Blutbild und der Anteil der hypochromen Erythrozyten noch wenig oder gar keine Veränderung (Abb. 8). Diese Parameter sind daher für eine zeitnahe Therapieüberwachung ungeeignet.

Die Berechnung des s-TfR /log Ferritin-Index bei der Patientin mit Colitis Ulcerosa ergab folgende Werte:

- Tag 0: 1.4
- Tag 3: 1,4
- Tag 9: 1.1

Der Hämoglobingehalt der Retikulozyten, der die aktuelle Eisenversorgung im Knochenmark widerspiegelt, steigt dagegen schon jetzt deutlich an und zeigt, dass der Körper das zusätzlich zugeführte Eisen für die Hämoglobinsynthese nutzt.

Das Delta-H_e (D-H_e), d. h. die Differenz zwischen dem Retikulozyten- und dem Erythrozyten-Hämoglobin, wird deshalb größer und ist in diesem Fall ein sensitiver Marker für den Erfolg der Eisentherapie.

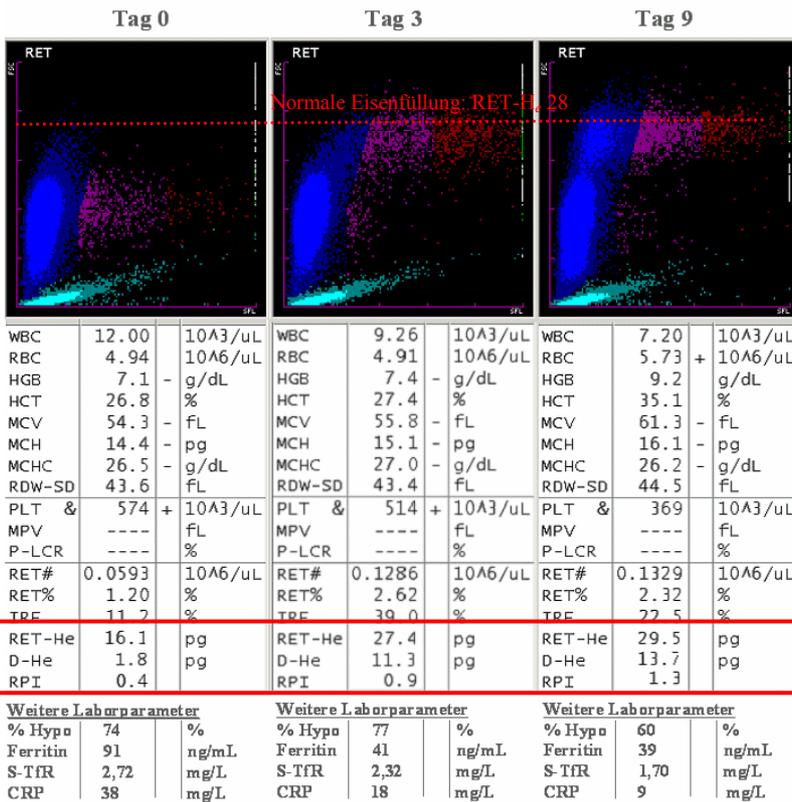


Abb. 8: Kummulativbefunde vor und nach der intravenösen Eisensubstitution

Nutzt man das „Thomas-Diagramm“ zur Therapieüberwachung, sieht man, dass die Daten vom 3. Quadranten in den 2. Quadranten wandern und mit zunehmender Füllung der Eisenspeicher und gleichzeitiger Verfügbarkeit des Funktionseisens in das 1. Quadrat gelangen werden, bevor die Anämie erfolgreich behandelt ist. (Abb. 9)

Die Bestimmung des Eisenstatus mittels diagnostischem Diagramm wird als Basisuntersuchung zur Fragestellung der erforderlichen Eisen- oder Erythropoetinsupplementation empfohlen. Eine weitere Untersuchung zur Kontrolle der Therapie sollte nach 10 bis 14 Ta-

gen erfolgen.³ Zu diesem Thema ist im Deutschen Ärzteblatt (Deutsches Ärzteblatt 102(9) A580-A586) ein Übersichtsartikel von L. Thomas, C. Thomas und H. Heimpel erschienen. Dieser Artikel beschreibt den Nutzen der Bestimmung des Hämoglobingehaltes von Retikulozyten bei der Diagnostik der Eisenstoffwechselstörungen bei Anämien. Der Artikel ist kostenlos im Internet auf der Website des Deutschen Ärzteblattes verfügbar: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=45682>

Literatur:

1. Thomas C, Thomas L: Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem 2002, 48: 1066.
2. Franck S, Linssen J, Messinger M, Thomas L: Potential utility of RET-Y in the diagnosis of Iron-restricted erythropoiesis. Clin Chem 2004, 50: 1240.
3. Thomas L, Thomas C, Heimpel H: Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. Deutsches Ärzteblatt 2005,102: A-580
4. Hinzmann R: Iron metabolism, iron deficiency and anaemia – from diagnosis to treatment and monitoring. Sysmex Journ. I 2003, 13: 65