

Anaesthesist

<https://doi.org/10.1007/s00101-020-00870-y>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

C. Hönemann¹ · O. Hagemann¹ · D. Doll² · M. M. L. Luedi³ · M. L. Ruebsam⁴ · P. Meybohm⁵¹ Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Marienhospital Vechta gGmbH, Lehrauftrag an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster, Uniklinikum Münster, Vechta, Deutschland² Abteilung für Proktochirurgie, Marienhospital Vechta gGmbH, Vechta, Deutschland³ Department of Anaesthesiology and Pain Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Schweiz⁴ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland⁵ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent als diagnostischer Marker der aktuellen Eisendefizienz

Alter Wein in neuen Schläuchen

Einleitung

Mehr als 30 % der heutigen Weltbevölkerung leiden unter einer Anämie mit global relevanten medizinischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen [1]. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die Anämie als ein Zustand beschrieben, bei dem entweder die Zahl der roten Blutkörperchen zu niedrig ist oder die Fähigkeit, Sauerstoff zu transportieren, zur Deckung der physiologischen Bedürfnisse ineffizient ist [2]. In Zahlen ausgedrückt: Hämoglobin(Hb)-Konzentrationen <13 g/dl (8 mmol/l) für Männer, Hb <12 g/dl (7,4 mmol/l) für Frauen oder <11 g/dl (6,8 mmol/l) für schwangere Frauen gelten als Indikator für eine Anämie [2]. Mit mindestens 50 % ist der Eisenmangel die häufigste Ursache einer Anämie. Weltweit ist der Eisenmangel die häufigste Mangelkrankung der Menschen. Es wird geschätzt, dass weltweit etwa 2 Mrd. Menschen an einem Eisenmangel leiden. Die Prävalenz in Europa beträgt 5–10 % und bei Frauen im gebärfähigen Alter etwa 20 %. Weitere Risikogruppen sind Säuglinge und Kleinkinder [3]. Dabei ist Eisen für alle lebenden Zellen

ein lebenswichtiges Spurenelement. Als ein elementarer Bestandteil zahlreicher Enzyme spielt es eine Schlüsselrolle bei vielen Stoffwechselfvorgängen und ist damit auch für den menschlichen Organismus unentbehrlich. Ein Mangel an Eisen bzw. eine Störung seiner Verwertung hat dementsprechend Auswirkungen auf den gesamten Organismus und ist die pathophysiologische Grundlage vieler klassischer klinischer Symptome und Befunde, die nahezu alle medizinischen Fachgebiete betreffen können. Von ganz überragender Bedeutung sind Störungen des Eisenstoffwechsels jedoch für die Hämatologie, da sie zwangsläufig die Hämproduktion beeinträchtigen und früher oder später die Entwicklung einer Anämie zur Folge haben. Abhängig vom Schweregrad werden 3 Stadien unterschieden: Speichereisenmangel („iron deficiency“, ID), eisendefizitäre Erythropoese („iron-deficient erythropoiesis“, latenter Eisenmangel) und Eisenmangelanämie („iron deficiency anemia“, IDA). Eine negative Eisenbilanz führt zunächst zu einem Speichereisenmangel (Stadium I). Dabei sind die Eisenspeicher reduziert, die Erythropoese wird jedoch noch genügend mit Eisen versorgt. Im

Stadium der eisendefizitären Erythropoese (Stadium II) ist die Versorgung der erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark nicht mehr ausreichend, die Hämoglobinkonzentration ist jedoch noch im Normbereich. Wird schließlich der Hämoglobinnormwert unterschritten, liegt eine Eisenmangelanämie vor (Stadium III des Eisenmangels; [4]).

Die Symptome einer Anämie wie Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Tachykardie und Kopfschmerzen sind häufig mild, wirken sich jedoch schwerwiegend auf die Lebensqualität aus. Auch eine ständig unzureichende Sauerstoffversorgung durch eine unentdeckte und/oder unbehandelte Anämie kann die Organfunktion stark beeinträchtigen. Die rechtzeitige Erkennung einer Blutarmut sowie die Diagnose einer Anämie in einer frühen Phase könnten dazu beitragen, rechtzeitig Gegenmaßnahmen zu ergreifen, und sind daher sehr wichtig. Anämie an sich ist keine Krankheit, sondern ein Symptom, das auf verschiedene pathologische Zustände zurückzuführen ist, die zu noch schwereren Symptomen führen können. Umso wichtiger ist eine frühzeitige Erkennung, insbesondere präoperativ im Rahmen des Patient Blood

Management [1] sowie der Konzepte „Prähabilitation“ [5] und „Enhanced Recovery After Surgery“ (ERAS, [6]). Patient Blood Management ist fokussiert auf ein umfassendes Anämiemanagement, die Minimierung (unnötiger) iatrogenen Blutverluste und die Ausschöpfung der natürlichen Anämietoleranz mit rationalem Einsatz von Erythrozytenkonzentrattransfusionen. Um dem „Frailty“-Syndrom entgegenzuwirken, wird die Evidenz einer Prähabilitation bei Patienten mit Gebrechlichkeit überprüft, einschließlich der Frage, ob die mit der Operation verbundenen Risiken und Ergebnisse durch eine umfassende geriatrische Beurteilung geändert werden können. Im sog. ERAS-Konzept wurden die Leitlinien für das Screening des Ernährungszustands entwickelt, um Patienten zu identifizieren, bei denen das Risiko für unerwünschte Ergebnisse aufgrund von Unterernährung besteht. Des Weiteren wurden optimale Methoden zur Bereitstellung von Ernährungsunterstützung sowie zu präoperativer und postoperativer Optimierung des Ernährungszustands entwickelt.

Diagnose von Eisenmangel

Die Referenzmethode zur Beurteilung der Eisenvorräte im Knochenmark und zum Nachweis von Eisenmangel ist die Preußisch-Blau-Färbung [7, 8]. Diese Methode erfordert jedoch eine Knochenmarkaspiration, eine invasive und schmerzhafteste Prozedur.

Alternativ werden Serumferritinspiegel und die Transferrinsättigung (TSAT) als gute Indikatoren für einen Eisenmangel angesehen [7]. Herkömmliche biochemische Marker zur Untersuchung des Eisenstatus, wie Transferrin oder Ferritin, sind aber z. B. bei einer Entzündung im Zuge einer Akute-Phase-Antwort, von Tumorerkrankungen oder chronischen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises z. T. 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 die Ferritinkonzentration auch bei einem Eisenmangel erhöht sein [9, 10]. Zudem kann TSAT durch die zirkadianen Schwankungen des Serumeisens beeinflusst werden. Die Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors („soluble transferrin receptor“, sTfR) gehört zur Anämiediagnostik bei komplizierten Fällen. Der sTfR-Wert wird nicht isoliert, sondern gemeinsam mit Serumtransferrin, Serumferritin und der Retikulozytenzahl mit dem Retikulozytenhämoglobin beurteilt. Mit dem sTfR-Wert kann der aktuelle Eisenbedarf abgeschätzt werden, während die Ferritinkonzentration die vorhandenen Eisenspeicher widerspiegelt. Beide Werte zusammen liefern ein genaueres Bild des Eisenstatus, der mithilfe des sTfR-Index (sTfR-Konzentration/log Ferritinkonzentration) auch quantifiziert werden kann.

Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent

Bedeutung und Indikation zur Bestimmung

Eisendefizite oder Veränderungen im Eisenstatus der Erythropoese sind wegen der ca. 120-tägigen Lebenszeit von Erythrozyten mit klassischen hämatologischen Parametern wie Hämoglobin (HB), mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittlerer zellulärer Hämoglobingehalt (MCH) oder auch mit der Bestimmung hypochromer Erythrozyten (%-Hypo) erst relativ spät zu erkennen. Die Bestimmung des Hämoglobingehalts von Retikulozyten, RET-He („reticulocyte haemoglobin equivalent“), ist ein Parameter zur Diagnose und zum Monitoring der Eisenversorgung im Rahmen der Erythropoese. Dieser Parameter zeigt sich unabhängig von der akuten Phase einer Entzündungsreaktion. Retikulozyten sind die Vorstufen der reifen Erythrozyten, werden vom Knochenmark ins periphere Blut ausgeschwemmt und reifen hier innerhalb von 2 Tagen zum 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 im Rahmen der Erythropoese können somit wesentlich früher erkannt werden als nur durch die Bestimmung des Hämoglobingehalts „reifer“ Erythrozyten, des MCH.

Messtechnologie

Die Messung von RET-He erfolgt innerhalb der Blutbildbestimmung (Ethylen-diamintetraessigsäure[EDTA]-Monovette) an einem Hämatologie-Analysator mithilfe der Fluoreszenzdurchflusszytometrie in weniger als 1 min [11].

Bei der Durchflusszytometrie werden Zellen und Partikel beim Durchtritt durch eine sehr kleine Durchflusszelle untersucht. Zunächst wird die Blutprobe angesaugt und mengenmäßig aufgeteilt, um dann in einem vordefinierten Verhältnis verdünnt und mit einem proprietären Fluoreszenzfarbstoff, der spezifisch an Nukleinsäuren bindet, angefärbt zu werden. Als Nächstes wird die Probe in die Durchflusszelle transportiert und mit dem Lichtstrahl eines Halbleiterlasers bestrahlt. Durch die Auswertung der 3 unterschiedlichen entstehenden Signale können die Zellen separiert werden:

- Vorwärtsstreulicht (Vorwärtsstreuung oder „forward scatter“ [FSC]),
- Seitwärtsstreulicht (Seitwärtsstreuung oder „side scatter“ [SSC]),
- Seitwärtsfluoreszenzlicht (Seitwärtsfluoreszenz oder „side fluorescence light“ [SFL]).

Die Intensität der Vorwärtsstreuung lässt Rückschlüsse auf das Zellvolumen zu, die Seitwärtsstreuung liefert Informationen über die Zellbestandteile wie den Kern und die Granula, und an der Seitwärtsfluoreszenz kann die Menge der in der Zelle vorliegenden DNA und RNA abgelesen werden. Ein erhöhter Nukleinsäuregehalt von Zellen (DNA oder RNA) entspricht einem erhöhten Fluoreszenzsignal. Zellen, die ähnliche stoffliche und

C. Hönemann · O. Hagemann · D. Doll · M. M. L. Luedi · M. L. Ruebsam · P. Meybohm

Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent als diagnostischer Marker der aktuellen Eisendefizienz. Alter Wein in neuen Schläuchen

Zusammenfassung

Das Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent (RET-He) wird als Biomarker für die Diagnostik und das Monitoring einer Eisendefizienz vorgestellt. Der Marker ist unabhängig von der akuten Phase und kann binnen weniger Minuten durch ein Blutbild bestimmt werden. Eisendefizienz oder Veränderungen im Eisenstatus der Erythropoese sind wegen der ca. 120-tägigen Lebenszeit von Erythrozyten mit klassischen hämatologischen Parametern wie Hämoglobin, mittleres korpuskuläres Volumen, mittlerer zellulärer Hämoglobingehalt oder auch mit der Bestimmung hypochromer Erythrozyten (%-Hypo) erst relativ spät zu erkennen. Das RET-He ist ein Biomarker zur Diagnose und

zum Monitoring der Eisenversorgung für die Erythropoese. Retikulozyten, die Vorstufen der reifen Erythrozyten, werden vom Knochenmark ins periphere Blut geschwemmt und reifen hier innerhalb von 2 Tagen zum reifen Erythrozyten aus. Die Bestimmung der Retikulozytenzahl erlaubt daher eine zeitnahe Aussage über die Erythropoese. Eine Messung des Hämoglobingehalts der Retikulozyten spiegelt somit den aktuellen Eisenmetabolismus der Erythropoese wider und ermöglicht die Beurteilung der „Qualität“ der Zellen. Veränderungen im Eisenstatus der Erythropoese könnten wesentlich frühzeitiger erkannt werden. Es wird empfohlen, RET-He als routinemäßig zu erhebenden

präoperativen Marker einer latenten Anämie zu etablieren, um Risikopatienten kostengünstig zu identifizieren. Im Sinne einer perioperativen Prähabilitation und des Konzepts der „Enhanced Recovery After Surgery“ (ERAS) könnten Patienten mit einer Eisendefizienz frühzeitig proaktiv behandelt werden, um Komplikationen vorzubeugen und verlängerte Krankenhausaufenthalte zu verhindern.

Schlüsselwörter

Eisenmangelanämie · Biomarker · Erythropoese · Patient Blood Management · „Enhanced Recovery After Surgery“

Reticulocyte hemoglobin equivalent as a diagnostic marker for the current iron deficiency. Old wine in new bottles

Abstract

The reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-He) is presented as a biomarker for the diagnostics and monitoring of iron deficiency. The marker is independent of the acute phase and can be determined within a few minutes by a blood count. Due to the approximately 120-day lifetime of erythrocytes, iron deficiency and changes in the iron status of erythropoiesis can first be recognized at a relatively late stage using classical hematological parameters, such as hemoglobin, mean corpuscular volume, mean cellular hemoglobin content and also with determination of hypochromic erythrocytes (% hypo). The RET-He is a cost-effective parameter for the diagnosis and monitoring

of the iron supply for erythropoiesis. Reticulocytes, the precursors of mature erythrocytes, are washed out of the bone marrow into the peripheral blood and normally mature within 2 days to mature erythrocytes. The determination of the reticulocyte number therefore enables a timely statement about erythropoiesis. A measurement of the hemoglobin content of reticulocytes therefore reflects the actual iron metabolism of erythropoiesis and enables assessment of the quality of the cells. Changes in the iron status of erythropoiesis can thus be detected much earlier than by determining only the hemoglobin content of mature erythrocytes, i.e. the mean cellular hemoglobin content. It

is recommended that the evaluation of RET-He should be carried out as an inexpensive routine preoperative marker of latent anemia in order to identify patients at risk. In the sense of a perioperative prehabilitation and the enhanced recovery after surgery (ERAS) concept, patients with iron deficiency can be treated proactively at an early stage in order to prevent complications and extended hospital stays.

Keywords

Iron deficiency anemia · Biomarker · Erythropoiesis · Patient blood management · Enhanced recovery after surgery

chemische Eigenschaften besitzen, bilden in einem speziellen Diagramm, dem Scattergramm (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland), eine Punktwolke (Abb. 1).

Erkennung eines latenten Eisenmangels

Latenter und subklinischer Eisenmangel (ID) sind medizinische Zustände, die einen Eisenmangel ohne das Vorliegen einer Anämie beschreiben. Ohne Eisen-

supplementierung führen diese Zustände jedoch innerhalb weniger Wochen oder Monate zur Entwicklung von einer Eisenmangelanämie (IDA) und sind daher eine der häufigsten Ursachen für eine Anämie. Insbesondere bei schwangeren Frauen ist die ID von entscheidender Bedeutung, da die Entwicklung von ID in hohem Maß mit Komplikationen bei Müttern und Neugeborenen verbunden ist.

Auch bei Kindern und Säuglingen ist die Inzidenz von ID häufig und führt

häufig zu einer klinischen Manifestation als IDA. Aus diesen Gründen ist gerade präoperativ eine frühzeitige Erkennung einer latenten und subklinischen ID erforderlich, um Ernährungsänderungen oder eine Medikamentenergänzung einzuleiten, die die Entwicklung der IDA verhindern können [12].

In diesem Zusammenhang zeigte sich das Ret-He zur Vorhersage eines Eisenmangels als wertvoller Parameter und wurde in verschiedenen Patientenkohorten untersucht. In einer Studie an 501

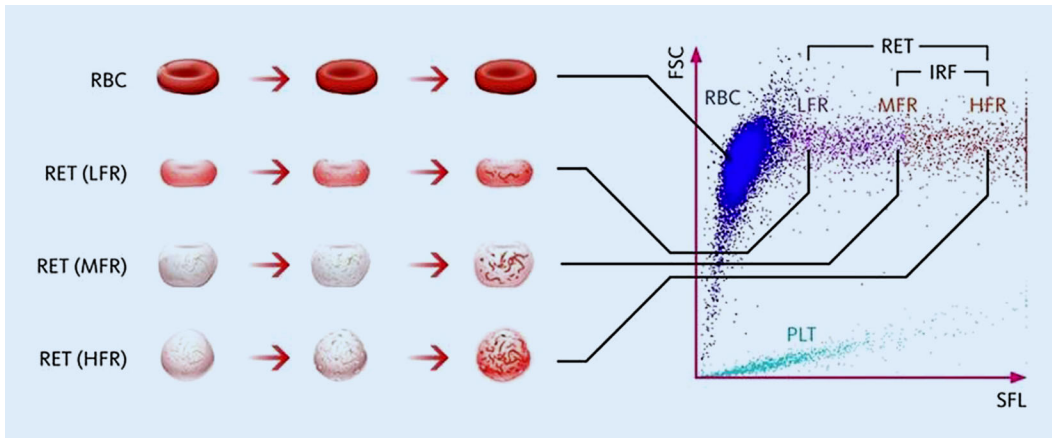


Abb. 1 ▲ Retikulozyten (RET)-Scattergramm, Durchflusszytometrie. y-Achse Vorwärtsstreuung (FSC), x-Achse Seitwärtsfluoreszenz (SFL). Retikulozyten und Retikulozytenreifeparameter, dargestellt sind Zellen unter der Reagenzwirkung. RBC, „red blood cells“, LFR, „low fluorescence ratio“, MFR, „medium fluorescence ratio“, HFR, „high fluorescence ratio“, IRF, „immature reticulocyte fraction“, PLT, „platelets“. (Scattergramm der XN-Serie RET-Kanal; ©, all rights reserved, mit freundlicher Genehmigung der Fa. SYSMEX)

Blutspendern wurde beobachtet, dass das RET-He eine mit dem sTfR vergleichbare Fähigkeit zur Identifizierung latenter ID besitzt. Die Parameter sTfR und Ret-He detektierten einen latenten Eisenmangel bei 148 bzw. 135 Spendern. Das RET-He hatte im Vergleich zum sTfR eine Sensitivität von 92,7%, eine Spezifität von 97,16%, einen „positive predictive value“ (PPV) von 93,1% und einen „negative predictive value“ (NPV) von 96,3%. Serumferritin, „total iron binding capacity“ (TIBC) und Serumeisen hatten eine vergleichsweise geringere Sensitivität von 87,16%, 79,7% bzw. 77,7% [13].

Auch bei prämenopausalen und schwangeren Frauen zeigte RET-He signifikante Unterschiede zwischen ID- und Nicht-ID-Personen und erwies sich als nützlich bei der Diagnose einer subklinischen ID [7, 8]. Im Gegensatz zu biochemischen Eisenmarkern, die teuer und ungenauer sind, kann der Einsatz von RET-He ein kostengünstiges und schnelles „screening tool“ für die Beurteilung der subklinischen/latenten ID in verschiedenen Patientenkohorten bieten.

Mehta et al. untersuchten die Fähigkeit von RET-He und Serumferritin, Knochenmarkeisen in IDA bei einer erwachsenen Patientenkohorte zu bestimmen. Es fanden sich eine hohe Korrelation der Ergebnisse von RET-He und Serumferritin ($r = 0,786$; $p < 0,0001$) sowie eine nahezu gleichwertige Vorhersagekraft des RET-He von Knochenmarkeisen-

speichern mit einer „area under the curve“ (AUC) von 0,89 im Vergleich zu 0,89 für Serumferritin [10].

In der Studie von Butarello et al. wurden die analytische Leistung und die diagnostische Effizienz der Parameter HYPO-He (Prozentsatz hypochromer Erythrozyten mit einem Hämoglobingehalt < 17 pg) und RET-He bewertet, um Eisenmangelpatienten mit oder ohne Anämie (IDA bzw. ID) zu identifizieren. Mit einer Sensitivität von 93,1% und einer Spezifität von 95,1% besaß RET-He („Cut-off“-Wert 30,6 pg) eine bemerkenswerte Fähigkeit zur Identifizierung von IDA und schnitt etwas besser ab als HYPO-He (Cut-off-Wert 0,9%), das 84,5% und 95,7% für Sensitivität bzw. Spezifität erreichte [9]. Eine wichtige Rolle in der Differenzialdiagnostik der Anämie schreibt Butarello et al. den Erythrozytenindizes zu. Diese Indizes ergeben sich durch die Berechnung aus den hämatologischen Messgrößen, wie z. B. Erythrozytenzahl, Hb-Konzentration und Hämatokrit. Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass die Kombination der Erythrozytenindizes mit den Retikulozytenparametern (insbesondere RET-He) eine vielversprechende Möglichkeit zur IDA-Erkennung und zur Beurteilung der Eisenspeicher im Knochenmark ist. Die Retikulozytenparameter sind von der Akute-Phase-Reaktion nicht betroffen [14, 15] und weisen eine wesentlich geringere biolo-

gische Variabilität als TSAT und Ferritin auf [16].

Klinischer Nutzen erweiterter RBC-Parameter bei der Behandlung von Anämien chronischer Erkrankungen

Differenzierung einer IDA von einer Anämie chronischer Erkrankungen

Die Anämie chronischer Erkrankungen (ACD) ist die zweithäufigste Art von Anämie weltweit [17]. In den meisten Fällen entwickelt sich eine ACD als normozytäre Form; dies bedeutet, dass die MCV-Werte nicht beeinflusst werden. Die Unterscheidung zwischen IDA, ACD und einer Kombination von ACD und IDA ist jedoch schwierig. Da RET-He ein nützlicher Parameter für den Nachweis von ID und IDA in verschiedenen Patientenkohorten ist, unterstützt es auch die Unterscheidung zwischen IDA- und ACD-Patienten. Die Studie von Canals et al. berichtet zunächst über signifikante Unterschiede der RET-He-Werte von IDA- und ACD-Patienten [11]. Später wurde die Fähigkeit des RET-He, IDA von ACD zu unterscheiden, von Urrechaga et al. gezeigt. Interessanterweise wiesen nicht nur RET-He, sondern auch HYPO-He auf signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Eisenmangel, chronischen Nierenerkrankungen und Hämodialy-

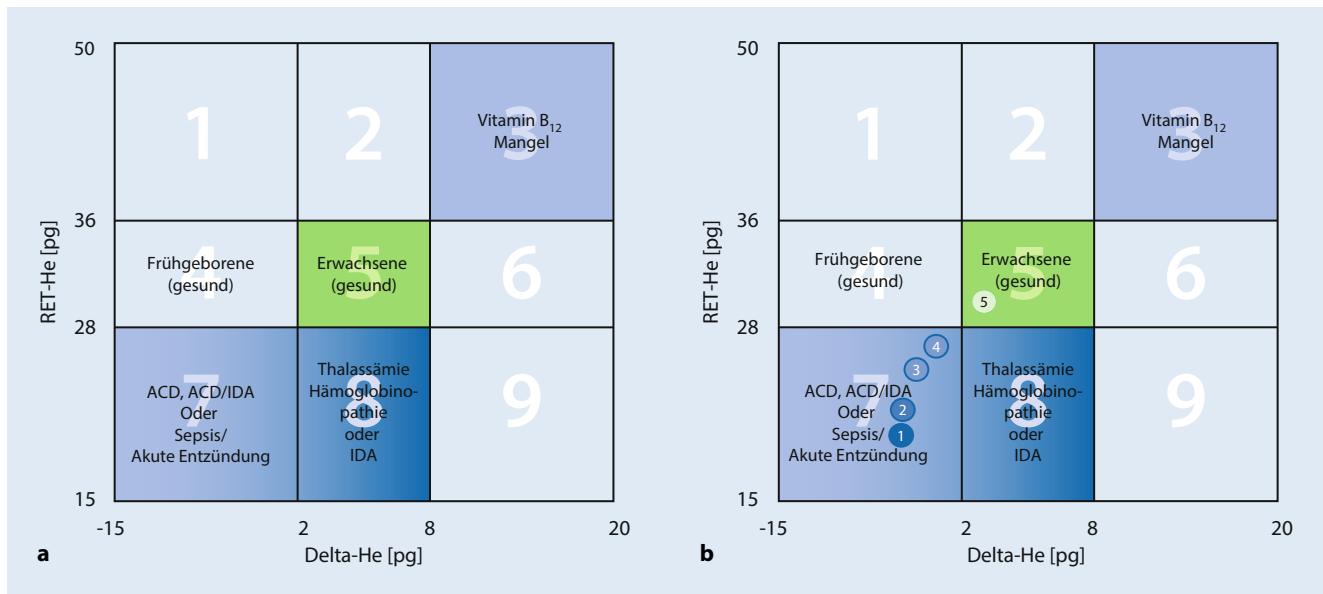


Abb. 2 ▲ Verwendung des Haema-Plots zur Behandlung verschiedener krankheitsspezifischer Anämietypen; Erklärungen s. Text. *ACD* Anämie chronischer Erkrankungen, *IDA* „iron deficiency anemia“ (Eisenmangelanämie), *RET-He* Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent, Δ -*He* Differenz zwischen dem Hb-Gehalt der Retikulozyten und Erythrozyten. (Angepasst und modifiziert aus Weimann et al. [21])

sepatienten hin. Die Ergebnisse in der IDA-Gruppe spiegelten den Zustand des Eisenmangels (niedrige Ferritinkonzentration), die geringe Eisenverfügbarkeit (niedriger MCH-Wert) und hoher Prozentsatz hypochromer roter Blutkörperchen [%-Hypo-He] und die eisenbeschränkte Erythropoese (niedriger Ret-He-Wert wider). Bei Patienten mit Hämodialyse oder einer chronischen Nierenerkrankung zeigte der Retikulozytenanteil eine erhöhte Erythropoese, die aufgrund der Behandlung (Ret-He-Konzentration über 30 pg) und eine gute Eisenverfügbarkeit aufrechterhalten wurde, MCH-Wert innerhalb des Referenzbereichs und %-Hypo-He-Wert leicht erhöht. Die Ergebnisse der „Receiver-operating-characteristic“ (ROC)-Kurven-Analyse zur Diagnose eines Eisenmangels (Goldstandard sTfR >21 nM) waren wie folgt: Ret-He-AUC 0,935, Cut-off-Wert 29,8 pg, Sensitivität 90,7 %, Spezifität 83,1 %; % Hypo-He-AUC 0,925, Cut-off-Wert 3,5 %, Sensitivität 87,3 %, Spezifität 88,0 % [18].

Neben RET-He ist auch Δ -He als nützlicher Parameter bei der Behandlung von Anämie im Zusammenhang mit chronischen Krankheiten in den Fokus gerückt. Δ -He stellt den Unterschied zwischen dem Hb-Gehalt von Retikulozyten und

Erythrozyten dar und spiegelt somit den Trend des Eiseneinbaus in erythrozytären Vorläuferzellen wider. Darüber hinaus liefert es eine Abschätzung des funktionell verfügbaren Eisens und konnte mit entzündlichen Prozessen assoziiert werden [19, 20]. Es wurde gezeigt, dass Δ -He-Werte zwischen gesunden Personen und ACD-/IDA-Patienten signifikant unterschiedlich sind. Das RET-He unterschied Kontrollpatienten klar von Patienten mit ACD/IDA oder IDA [21].

Differenzierung von ACD- und Sepsispatienten

In der Studie von Weimann et al. wurde die Beziehung zwischen Ret-He als Marker für einen funktionellen Eisenmangel und Δ -He als Marker für eine gestörte Hämoglobinisierung neu gebildeter Retikulozyten dargestellt, die während entzündlicher Prozesse auftritt. Interessanterweise konnten beide, Δ -He und RET-He, ACD- und Sepsispatienten unterscheiden, die eine Therapie erhielten oder nicht erhielten, was sie zu wertvollen Parametern der Therapieüberwachung macht. Durch die Kombination von Δ -He und RET-He entwickelten Weimann et al. den „Haema-Plot“, um die Grundursache krankheitsbedingter

Anämietypen unter entzündlichen Bedingungen zu entschlüsseln, die Effizienz der Therapie zu überwachen und das Therapieansprechen eines Patienten zu zeigen [21]. Der Haema-Plot (Abb. 2a) ist ein Diagramm mit 9 Feldern, die RET-He- und Δ -He-Werte mit korrelierenden Referenzwerten für beide Biomarker kombiniert. Die Felder sind fortlaufend von 1 bis 9 nummeriert, und die Patienten können krankheitsspezifischen Felder zugeordnet werden. In Abb. 2b findet sich ein Beispiel für die Verwendung von RET-He-/ Δ -He-Werten zur Überwachung des Krankheitsverlaufs bei einem Patienten mit schwerer Nierenerkrankung. Der Ausgangspunkt für die Erstdiagnose war zum Zeitpunkt 1 im Abschn. 7 (ACD, IDA, Sepsis). Nach Beginn der Behandlung näherten sich die Werte über die Zeitpunkte 2 bis 4 (weiterhin Abschn. 7) und erreichten schließlich zum Zeitpunkt 5 Abschn. 5, d. h. im Bereich für gesunde Erwachsene.

Diskussion

Für eine sinnvolle und erfolgreiche präoperative Anämiediagnostik und -therapie ist eine möglichst frühe Identifizierung/ein möglichst frühes Screening der Patienten erforderlich. Hierdurch lässt

sich der Patient bei vorliegendem Eisenmangel mit/ohne Anämie einer effektiven Eisensubstitution im Rahmen des Patient Blood Management zuführen.

Die Bestimmung des Hb-Gehalts von Retikulozyten, RET-He, ist ein kostengünstiger Parameter zur Diagnose und zum Monitoring der Eisenversorgung für die Erythropoese. Die Bestimmung der Retikulozytenzahl erlaubt 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 frühzeitig erkannt werden. ...

In vielen Krankenhäusern stehen diese Messmethoden zwar bereits zur Verfügung und werden aber aktuell kaum beachtet bzw. angewendet, da eine differenzierte Anämiediagnostik z. B. durch Bestimmung von Ferritin, TSAT, Eisen etc. zwangsläufig die Laborkosten erhöht. In der ersten Säule des Patient Blood Management, in der präoperativen Anämiediagnostik, könnte die Messung des RET-He eine wertvolle Option darstellen, belaufen sich doch die aktuellen Kosten für diesen Parameter je nach Häufigkeit der Bestimmung auf ca. 0,70–1,00 €. Im Gegensatz entstehen deutlich höhere Kosten (lt. GOÄ) für die Bestimmung des Ferritins von 17,76 € und der TSAT von 6,71 €. Weitere Untersuchungen sind zwingend erforderlich, um den Stellenwert von RET-He im Rahmen des Patient Blood Management zu analysieren.

Fazit für die Praxis

- Es wird empfohlen, das Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent (RET-He) als routinemäßig zu erhebenden präoperativen Marker einer latenten Anämie zu etablieren, um Risikopatienten kostengünstig zu identifizieren.
- Im Sinne einer perioperativen Prähabilitation und des Konzepts der „Enhanced Recovery After Surgery“ (ERAS) könnten Patienten mit einer Eisendefizienz frühzeitig proaktiv behandelt werden, um Komplikationen

vorzubeugen und verlängerte Krankenhausaufenthalte zu verhindern.

Korrespondenzadresse

PD Dr. C. Hönemann

Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Marienhospital Vechta gGmbH, Lehrauftrag an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster, Uniklinikum Münster Marienstr. 6–8, 49377 Vechta, Deutschland christian.hoenemann@kh-vec.de

Danksagung. Wir bedanken uns bei den Mitarbeiterinnen Frau Wohlfahrt und Frau Behrens von der Fa. Sysmex, Norderstedt, Deutschland für die Graphiken.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Hönemann hat von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und dem Wissenschaftlichen Verein zur Förderung der klinisch angewandten Forschung in der Intensivmedizin (WIVIME, V. Bremen) Aufwandsentschädigungen für die Vorbereitung wissenschaftlicher Vorträge und Erstattung für Reise- und Übernachtungskosten erhalten sowie Erstattungen von Teilnahmegebühren für Kongresse. Weiterhin erhielt er Honorare, Reise- und Übernachtungskosten von Dräger Medical AG, Lübeck, Deutschland und ViforPharma GmbH, München, Deutschland. P. Meybohm bekam für die Durchführung von klinischen Studien Gelder von der B. Braun Melsungen AG, der CSL Behring GmbH, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG; ME 3559/1-1, ME 3559/3-1), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der European Society of Anaesthesiology (ESA), der Fresenius Kabi GmbH, der International Anaesthesia Research Society (IARS), der Pfizer Pharma GmbH und der ViforPharma GmbH. Er erhielt Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Vorträgen, Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse sowie Reise- und Übernachtungskosten von der Abbott GmbH & Co KG, der Aesculap Akademie GmbH, der B. Braun Melsungen AG, der CSL Behring GmbH, der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), dem DRK Blutspendedienst West, dem DRK Blutspendedienst Baden Württemberg-Hessen, der European Society of Anaesthesiology (ESA), der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), der Fresenius Kabi GmbH, der HCCM Consulting GmbH, der Heinen+Löwenstein GmbH, dem Interdisziplinären Arbeitskreis Hämotherapie (IAKH), der PharmaCosmos, der Siemens Healthcare sowie von der ViforPharma GmbH. O. Hagemann, D. Doll, M.M.L. Luedi und M.L. Ruebsam geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Meybohm P et al (2017) Patient blood management bundles to facilitate implementation. *Anasth Intensivmed* 2017(58):16–29
2. WHO (2011) Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. Zugegriffen: 8. Okt. 2020
3. McLean E, Cogswell M, Egli I et al (2009) Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr* 12(2009):444–454. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>
4. Onkopedia Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Eisenmangel und Eisenmangelanämie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@guideline/html/index.html>. Zugegriffen: 23. Okt. 2020
5. Norris CM, Close JCT (2020) Prehabilitation for the frailty syndrome: improving outcomes for our most vulnerable patients. *Anesth Analg* 130(6):1524–1533
6. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC et al (2020) Perioperative Quality Initiative (POQI) 2 Workgroup. American society for enhanced recovery and Perioperative quality initiative joint consensus statement on nutrition screening and therapy within a surgical enhanced recovery pathway. *Anesth Analg* 126(6):1883–1895
7. Levy S et al (2018) The clinical utility of new reticulocyte and erythrocyte parameters on the Sysmex XN 9000 for iron deficiency in pregnant patients. *Int J Lab Hematol* 40(6):683–690
8. Urrechaga E et al (2016) Clinical value of Hypochromia markers in the detection of latent iron deficiency in nonanemic premenopausal women. *J Clin Lab Anal* 30(5):623–627
9. Buttarello M et al (2016) Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 54(12):1939–1945
10. Mehta S et al (2016) Reticulocyte hemoglobin visa-vis serum ferritin as a marker of bone marrow iron store in iron deficiency anemia. *J Assoc Physicians India* 64:38–42
11. Canals C et al (2005) Clinical utility of the new Sysmex XE 2100 parameter—reticulocyte hemoglobin equivalent—in the diagnosis of anemia. *Haematologica* 90:1133–1134
12. Ullrich C et al (2005) Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA* 294(8):924
13. Tiwari AK et al (2018) Applying newer parameter Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) to assess latent iron deficiency (LID) in blood donors-study at a tertiary care hospital in India. *Vox Sang* 113(7):639–646
14. Thomas L et al (2005) Reticulocyte hemoglobin measurement—Comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 43(11):1193–1202
15. Thomas C et al (2002) Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 48(7):1066–1076
16. Van Wyck DB et al (2010) Analytical and biological variation in measures of anemia and iron status in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 56(3):540–546

-
17. Chaparro CM, Suchdev PS (2019) Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 1450(1):15–31
 18. Urrechaga E et al (2013) Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability. *Int J Lab Hematol* 35(2):144–149
 19. Danielson K et al (2014) Delta-He: A novel marker of inflammation predicting mortality and ESA response in peritoneal dialysis patients. *Clin Kidney J* 7(3):275–281
 20. De Mast Q et al (2009) Mild increases in serum hepcidin and interleukin-6 concentrations impair iron incorporation in haemoglobin during an experimental human malaria infection. *Br J Haematol* 145(5):657–664
 21. Weimann A et al (2016) Delta-He, Ret-He and a new diagnostic plot for differential diagnosis and therapy monitoring of patients suffering from various disease-specific types of anemia. *Clin Lab* 62(4):667–677