



Anämie / Eisenstoffwechsel

4-Felder-Diagramm

Für eine Anämiediagnostik kann neben der Morphologie im Diff.-BB die Retikulozytenzahl aufschlussreich sein, da niedrige Werte auf eine gedrosselte Erythropoese (z.B. Myelodysplastisches Syndrom) und erhöhte Retikulozytenwerte auf einen vermehrten Verbrauch (Blutung, Hämolyse) hinweisen.

I. Eisenmangelanämie

Bei Verdacht auf Eisenmangelanämie ist zunächst die Bestimmung von Ferritin und CRP sinnvoll. Da Ferritin ein Akute-Phase-Protein ist, kann über die zusätzliche Messung von CRP ein falsch normaler Ferritinwert bei Eisenmangel erkannt werden (hohes CRP). Lassen diese Parameter keine eindeutige Zuordnung zu, so sind der lösliche Transferrinrezeptor und CHR (s.u.) zu bestimmen. Ggf. sind Vit.B12/ Folsäure richtungweisend, da im Alter eine Anämie häufig multifaktoriell bedingt sein kann.

II. Anämie infolge chronischer Erkrankungen (ACD)

(bei Tumor, Entzündung, Infektion, Autoimmunerkrankung, Niereninsuffizienz, hepatozellulärer Erkrankung, Alkoholismus):

Bei dieser Anämieform hemmen Entzündungs-Zytokine die Erythropoese (Weiss G. N Engl J Med 2005). Da bei solchen Akute-Phase-Reaktionen Ferritin erhöht und Transferrin erniedrigt und damit ihre diagnostische Aussage begrenzt ist, wird hier der lösliche Transferrinrezeptor im Serum (sTfR) und das Retikulozyten-Hb (CHR) empfohlen.

Der **Transferrinrezeptor** auf der Zellmembran sorgt für die zelluläre Aufnahme von Eisen und wird bei Eisenmangel oder gesteigerter Erythropoese hoch reguliert. Hohe Werte des löslichen Transferrinrezeptors zeigen deshalb einen funktionellen Eisenmangel unabhängig von einer etwaigen Entzündungsreaktion an. Bei hypoproliferativer Erythropoese, z.B. renaler Anämie, ist sTfR erniedrigt.

Eine verbesserte Aussage hat der **Quotient sTfR/log Ferritin**, der als **Ferritinindex** bezeichnet wird und am besten mit der Berliner-Blau-Färbung des Knochenmarkes (Speichereisenreserve) korreliert.

Die Messung von CHR ist mit modernen Analysengeräten möglich. Da Retikulozyten nur ein bis zwei Tage zirkulieren, reagiert der Anteil des **Hämoglobins im Retikulozyten (CHR)** zeitnah auf eine Einschränkung der Eisenversorgung, während die üblichen Blutbildparameter (MCH, MCV) erst nach Wochen bis Monaten eine Veränderung anzeigen. CHR-Werte unter 28pg weisen auf einen funktionellen Eisenmangel hin. Die abnormal kleinen und hämoglobinarmeren Erythrozyten (**%HYPO**) zeigen zwar ebenfalls einen funktionellen Eisenmangel an, reagieren im Vergleich zu CHR aber deutlich später.

Die Auswertung von CRP, CHR und Ferritinindex erfolgt im **4-Felder-Diagramm** (Thomas L. Dt Ärztebl 2005). Gegenüber einer alleinigen Ferritinbestimmung zeigt das 4-Felder-Diagramm beispielsweise bei der Anämie im letzten Trimenon einer **Schwangerschaft**, dass deutlich weniger Schwangere einer Eisensubstitution bedürfen.

Prof. Dr. med. Lothar Röcker
Dr. med. Imme Maute
Dr. med. Hans-Ulrich Altenkirch
Ärzte für Laboratoriumsmedizin
Dr. med. Maryam Chahin
Ärztin für Laboratoriumsmedizin,
Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie
Dagmar Emrich
Ärztin für Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie

und Kollegen

Mecklenburgische Straße 28
14197 Berlin

Telefon 030.820 93-0
Fax 030.820 93-301
webmaster@labor28.de
www.labor28.de



Marker des Eisenmangels:

Ferritin / CRP

Speichereisenreserve

lösl. Transferrinrezeptor (sTfR) bzw. Ferritinindex:

Eisenversorgung der Erythropoese

Retikulozyten-Hämoglobin (CHR) < 28 pg:

Funktioneller Eisenmangel

4-Felder-Diagramm:

Indikationen

- Klassifizierung des Eisenstatus zur DD einer Anämie
- Erythropoetin- und Eisen-Therapie

Material

2ml Serum und EDTA-Blut (CRP, Ferritin, sTfR, CHR)

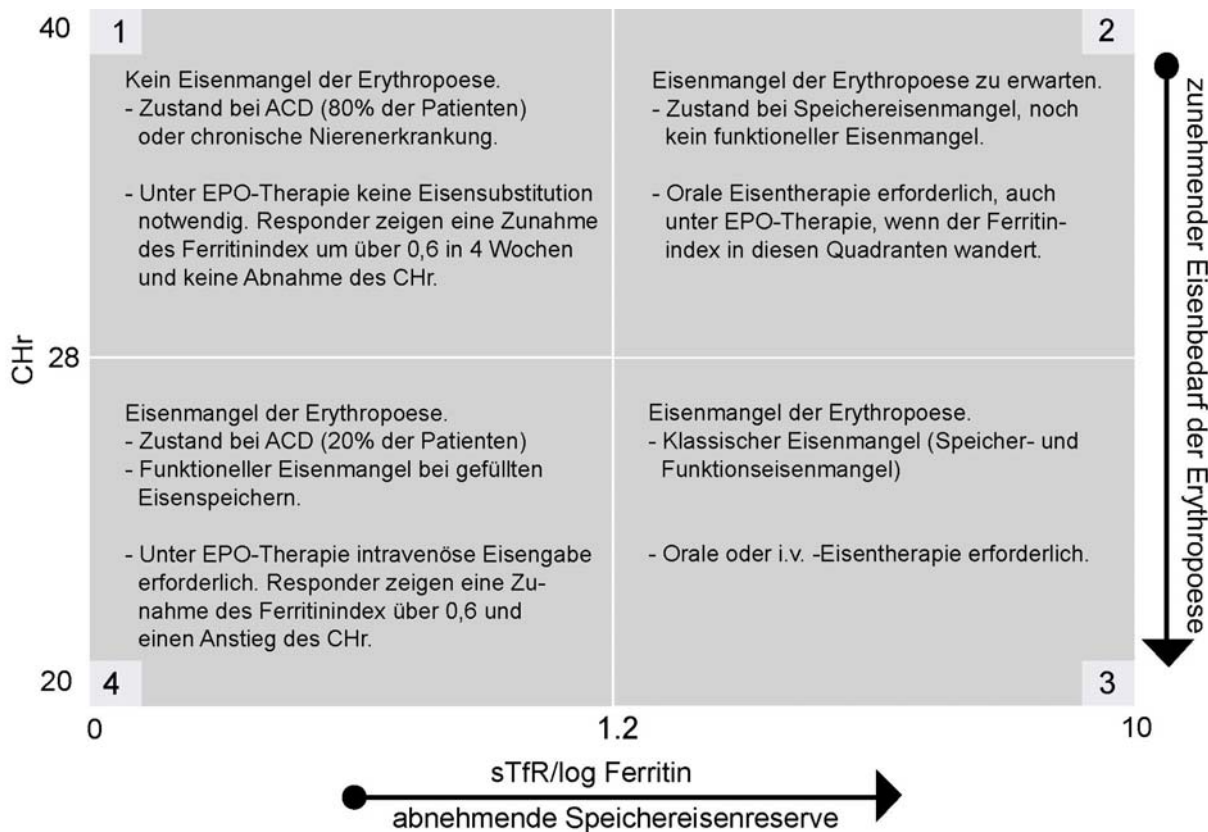
Obsoleete Methodik:

Eisenbestimmung

Kein Stellenwert in der Anämie-Diagnostik

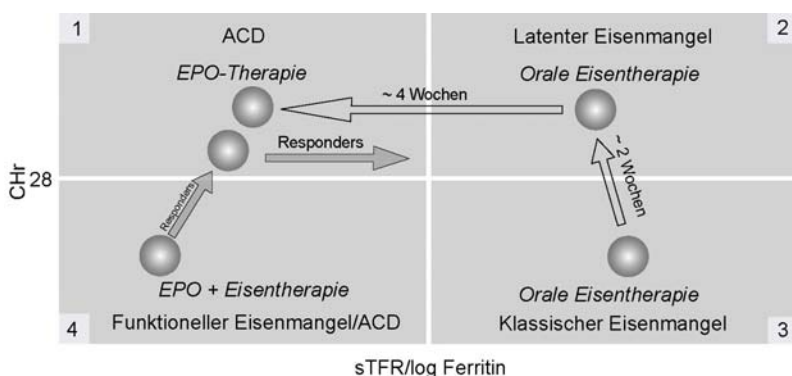
Transferrinsättigung

Bei Anämie infolge chron. Erkrankung kein Indikator der Eisenversorgung (negatives Akute-Phase-Protein).



Klassifizierung des Eisenmangels: CRP, Ferritin und löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) sowie Retikulozyten-Hb (CHr) werden gemessen. Der berechnete Punkt wird auf dem Laborbefund im 4-Felder-Diagramm grafisch dargestellt und kommentiert.

- Liegt das Retikulozyten-Hb (CHr) unter 28 pg, ist der Eisenbedarf der Erythropoese nicht gedeckt (funktioneller Eisenmangel).
- Ist der Ferritinindex (sTfR/log Ferritin) oberhalb 1,2, ist die Eisenversorgung der Erythropoese reduziert. Liegt eine Akute-Phase-Reaktion vor (CRP > 5mg/dl für mindestens 14 Tage), verschiebt sich der Entscheidungswert des Ferritinindex von 1,2 auf 0,8 (auch im Ausdruck des Diagramms).



Therapiekontrolle:

Bei **Eisentherapie** wird bei oraler Gabe eine Kontrolle nach 4 Wochen empfohlen (bzw. nach 2 Wochen bei i.v.-Verabreichung). Der Punkt im Diagramm eines Patienten wird unter adäquater Eisentherapie innerhalb von ca. 2 Wochen vom Quadrant 3 (Q3) nach Q2 und dann nach ca. 4 bis 20 Wochen von Q2 nach Q1 wandern.

Wird eine **EPO-Therapie** begonnen (Q1 oder Q4) werden Kontrollen nach 2, 4, 8 und 12 Wochen empfohlen.

Eine Therapie spricht an, wenn der Ferritinindex nach 2–4 Wochen gegenüber dem Vorbefund um 0,25 angestiegen ist (Responder). Anderenfalls kann die EPO-Dosis erhöht werden. Unter optimalen therapeutischen Bedingungen steigt das Hb auf über 10 g/dl und CHr um 2pg an bzw. wird über 28 pg gemessen. Ist der CHR-Anstieg nach 2-4 Wochen unter 2pg oder bleibt der Ferritinindex unter 1,5 (bzw. 0,8), sollte zusätzlich Eisen i.v. gegeben werden. Wenn der Hb-Anstieg unter 1 g/dl bleibt, ist entweder die EPO-Dosis zu erhöhen oder die EPO-Therapie zu beenden (Thomas C, The Diagnostic Plot, Medical Oncology, 2006).

Grenzen des Verfahrens: Bei hyperproliferativer Erythropoese (MDS, Hämolyse, Schwangerschaft) kann der Punkt statt im Quadranten 1 (Q1) in Q2 gelegen sein (sTfR-Anstieg). Bei Patient mit β -Thalassämie liegt der Punkt in Q4, obwohl kein funktioneller Eisenmangel besteht. Ist eine Anämie durch eine Chemotherapie bedingt, kann CHr unadäquat hoch gemessen werden. Die Messungengenauigkeit von CHr nimmt zu, wenn die Gesamtretikulozytenzahl sehr niedrig ist.