



## Technische Neuerung im LADR Laborzentrum Neuruppin Anämie bei Patienten mit chronischen Nieren- erkrankungen: Diagnostik und Therapiekontrolle

### Hypochrome Erythrozyten

HYPO% (Siemens Advia) vs. %HYPO-He (Sysmex)

### Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent

CHr (Siemens Advia) vs. RET-He (Sysmex)

Etwas 50% der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz leiden an einer Anämie im Stadium III, d.h. es besteht eine bereits deutlich verminderte Hämoglobinkonzentration, die Lebensqualität ist durch die Anämie eingeschränkt.

Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (CKD) sind die Ursachen der Anämie vielfältig: Mangel an Erythropoetin, chronische Entzündungsreaktionen, Blutverlust, gestörte Eisenresorption und -utilisation spielen hier eine Rolle. Der Einsatz von Erythropoetin und die i.v. verfügbaren Eisenpräparate können die Anämie-Behandlung bei Patienten mit CKD verbessern, das Eisendefizit ausgleichen und somit die Lebensqualität der Patienten verbessern.

Zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen bzw. zur Steuerung einer Erythropoetin-Behandlung und der dazu notwendigen Eisensubstitution bei chronisch niereninsuffizienten Patienten werden Laborparameter benötigt, die unabhängig von Akut-Phase-Reaktionen und funktionellem Eisenmangel den Eisenstoffwechsel der Erythropoese abbilden. Durch konsequente Untersuchung dieser Parameter im Verlauf können die Risiken einer Erythropoetin-Behandlung oder einer Eisenüberladung vermieden werden.

Herkömmliche biochemische Marker für die Beurteilung des Eisenstatus, wie Serum-eisen, Transferrin oder Ferritin, werden während der Akute-Phase-Reaktion z. B. bei entzündlichen Erkrankungen oder chronischer Niereninsuffizienz, aber auch in

Gegenwart anderer schwerer Erkrankungen, so stark gestört, dass eine klinische Interpretation der Messergebnisse schwierig oder unmöglich ist <sup>[1]</sup>.

Für die Kontrolle der Eisenverfügbarkeit der Erythropoese stehen seit einiger Zeit sehr gute Marker zur Verfügung, die an Hämatologiesystemen im Rahmen eines Blutbildes (z.B. Großes Blutbild + Retikulozyten) bzw. im Serumröhrchen (sTfr) mitgemessen werden können: Diese Tests umfassen den **Hämoglobingehalt der Retikulozyten**, den **Anteil hypochromer Erythrozyten** sowie den **löslichen („soluble“) Transferrinrezeptor(sTfr)** <sup>[2]</sup>.

In Ihrem Labor in Neuruppin wurde der **Hämoglobingehalt in den Retikulozyten (CHr)** und der **Anteil hypochromer Erythrozyten (HYPO%)** bisher von einem Siemens Advia berichtet.

Die beiden Parameter (HYPO% und CHr) korrelieren sehr gut mit den Parametern **Prozent hypochrome Erythrozyten (%HYPO-He)** und **Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent (RET-He)**, wie sie ab sofort an Geräten der Firma Sysmex ermittelt werden (Sysmex Deutschland).

### Hintergrund

Die Lebensdauer der zirkulierenden Erythrozyten beträgt ca. 120 Tage. Daher werden mit Hilfe der klassischen Hämatologie-Parameter, wie Hämoglobinkonzentration (HGB), mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen (MCV) und mittlerer

korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH), Eisenmangelzustände und Veränderungen der Eisenversorgung der Erythrozytopoese erst spät erkannt.

Retikulozyten, die Vorläuferzellen der reifen Erythrozyten, werden im Knochenmark gebildet und in den Blutkreislauf ausgeschwemmt. Im peripheren Blut entwickelt sich der Retikulozyt in der Regel innerhalb von zwei Tagen zum reifen Erythrozyten. Die Bestimmung der Retikulozytenzahl liefert somit sehr zeitnahe quantitative Informationen über die Erythrozytopoese im Knochenmark. Hohe Retikulozytenzahlen bedeuten eine Hyperregeneration der Erythropoese im Knochenmark.

### **Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent (RET-He)**

Die Bestimmung des Hämoglobingehalts der Retikulozyten (**RET-He**) gibt Auskunft über die **aktuelle Eisenversorgung der Erythropoese** und ermöglicht dadurch eine „qualitative“ Beurteilung der Zellen, sodass Veränderungen des Eisenstatus frühzeitig identifiziert werden können, als durch Bestimmung des Hämoglobingehalts der reifen Erythrozyten.

#### **Referenzbereich**

Der Referenzbereich für **RET-He** liegt bei ca. 28-35 pg [-1,77-2,22 fmol].  
Bei unter 28 pg [1,77 fmol] liegt ein Eisenmangel vor.

### **Anteil hypochromer Erythrozyten (%HYPO-He)**

Der Parameter **%HYPO-He** bezeichnet den prozentualen Anteil der Erythrozyten mit einem Hämoglobin-Gehalt < 17pg pro Zelle und wird im Retikulozytenkanal des Hämatologiegerätes ermittelt. Aufgrund der ca. 120-tägigen Lebenszeit der Erythrozyten verändert sich dieser Wert verhältnismäßig langsam. Er spiegelt die **Eisenversorgung der Erythropoese über die letzten 3-4 Monate** wieder und ist damit ein guter Langzeitparameter.

#### **Referenzbereich:**

**%HYPO-He** : 0,1-0,5% (m) und 0,1 – 1,1% (f) <sup>[3]</sup>  
bzw. 0,0 – 0,6% (f, m) <sup>[4]</sup>

Die Bestimmung der beiden Parameter **RET-He** und **%HYPO-He** ermöglicht eine optimale Abstimmung zwischen Erythropoetin- und Eisengabe. Durch eine bedarfsgerechte Eisensubstitution kann eine Verbesserung des Therapiemanagements und eine Kostensenkung erreicht werden.

Die Parameter **%HYPO-He** (Sysmex XE-5000 oder Sysmex XN-Serie) und **HYPO%** (Siemens Advia) ermöglichen eine Langzeitkontrolle des Eisenstatus der Erythropoese, da beide anzeigen, wie viele Erythrozyten einen Mangel an Hämoglobin aufweisen. Unterschiedlich ist jedoch die „Berechnung“ dieser beiden Parameter. Während der **HYPO%** die Hämoglobin-Konzentration als Bewertungsgrundlage heranzieht, misst das Sysmex Hämatologiesystem den Hämoglobin-Gehalt jeder einzelnen Zelle und ermittelt den prozentualen Anteil der hypochromen Erythrozyten anhand der Menge an Erythrozyten mit einem Hämoglobin-Gehalt von weniger als 17 pg im Verhältnis zum Anteil aller Erythrozyten.

Studien konnten zeigen, dass der Parameter **%HYPO-He** eine sehr gute Stabilität aufweist und selbst bei alten Blutproben bzw. längerer Lagerung bei Raumtemperatur nahezu unverändert bleibt. Eine Technologie hingegen, die die Hämoglobin-Konzentration der Zelle bewertet, wird mit steigendem Probenalter den Anteil hypochromer Erythrozyten stark überschätzen.

#### **Erklärung**

Der Hämoglobin-Gehalt ist unabhängig von der Zellgröße bzw. des Zellvolumens (MCV), wohingegen die Hämoglobin-Konzentration einer Zelle naturgemäß volumenabhängig ist. Nimmt der MCV nach Blutabnahme stetig zu (alte Blutzellen quellen auf), wird die Hämoglobin-Konzentration der Zelle entsprechend fallen. Der Anteil der Zellen mit niedriger Hämoglobin-Konzentration wird dadurch stark ansteigen und falsch positive Werte können resultieren. Der Wert **%HYPO-He** zeigt hingegen sehr stabile Ergebnisse, da das Volumen keinen Einfluss auf die Messgröße hat.

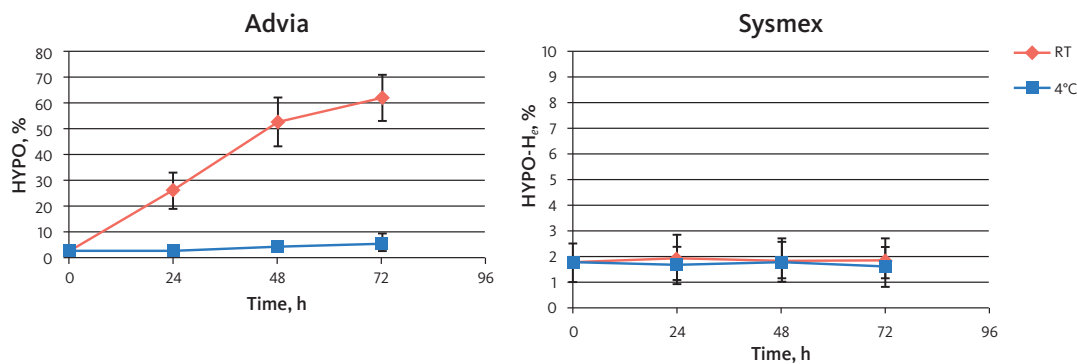


Abb. 1: Stabilität der Parameter HYP0% und %HYPO-He, gemessen mit dem Advia 2120 (Siemens) und dem XE-5000 (Sysmex) in Proben, die bei Raumtemperatur oder gekühlt gelagert wurden [5].

Der mit dem Sysmex-Gerät gemessene Parameter %HYPO-He wies im Vergleich zu dem mit dem Siemens-Gerät gemessenen Parameter HYP0% bis zu 72 Stunden eine erheblich bessere Zeitstabilität in Proben auf, die bei Raumtemperatur bzw. gekühlt gelagert wurden. Beide normochromen Patientengruppen (n = 14) führten zu signifikanten Ergebnissen. In Anbetracht der niedrigen Stabilität von HYP0% und der geringeren Reproduzierbarkeit in den ersten Stunden nach der Venenpunktion/ Probenaufnahme, haben wir uns entschlossen, für die Bestimmung einer Hypochromie in Vollblutproben den Parameter %HYPO-He zu verwenden. Bei fachlichen Rückfragen sprechen Sie uns gerne an.

#### Literatur:

- [1] Butarello M et al: Diagnosis of iron deficiency in patients undergoing hemodialysis. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(6):949-54.
- [2] Goodnough, L.T., Nemeth, E., & Ganz, T (2010). Detection, evaluation and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 116, 4754-4761.
- [3] Thomas C, Thomas L: Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066-1076.
- [4] Eloisa Urrechaga, Luis Borque and Jesús F. Escanero (2012). Assessing Iron Status in CKD Patients: New Laboratory Parameters, *Chronic Kidney Disease*, Prof. Monika Gööz (Ed.), ISBN: 978-953-51-0171-0, InTech.
- [5] Stabilität der Parameter %HYPO-He und HYP0%. *Xtra Vol.* 18.2 2014, Nr.06

#### Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)

Erythropoetische Vorläuferzellen haben zur Eisenaufnahme an ihrer Oberfläche eine Struktur, an die das Eisen-beladene Transferrin andocken kann, den Transferrinrezeptor. Je größer der „Eisenhunger“ der Erythropoese wird, umso stärker exprimieren die Erythrozyten-Vorstufen diesen Rezeptor an Ihrer Zelloberfläche. Da die Transferrinrezeptoren von der Zellmembran kontinuierlich abgeworfen werden und als **lösliche Transferrinrezeptoren (sTfR**, „soluble transferrin receptor“) in das Plasma übertreten, ist die Konzentration des sTfR im Serum ein sehr empfindlicher und früher Indikator der Eisenversorgung der Erythropoese. Ein erhöhter Wert kennzeichnet einen Eisenmangel.

**Referenzbereich:**  
sTfR: 0,83 -1,76 mg/l




Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum  
Baden-Baden**  
T: 07221 2117-0

**LADR Laborzentrum  
Hannover**  
T: 0511 90136-0

**LADR Laborzentrum  
Paderborn**  
T: 05251 288 187-0

**LADR Der Laborverbund  
Dr. Kramer & Kollegen GbR**

Lauenburger Straße 67  
21502 Geesthacht  
T: 04152 803-0  
F: 04152 803-369  
interesse@LADR.de

**LADR Laborzentrum  
Berlin**  
T: 030 301187-0

**LADR Laborzentrum  
Leer**  
T: 0491 45459-0

**LADR Laborzentrum  
Plön**  
T: 04522 504-0

Die LADR GbR dient  
ausschließlich der  
Präsentation des LADR  
Laborverbundes unab-  
hängiger LADR Einzel-  
gesellschaften.

**LADR Laborzentrum  
Braunschweig**  
T: 0531 31076-100

**Hormonzentrum  
Münster**  
T: 0251 87113-23

**LADR Laborzentrum  
Recklinghausen**  
T: 02361 3000-0

**LADR Laborzentrum  
Bremen**  
T: 0421 4307-300

**LADR Laborzentrum  
Neuruppin**  
T: 03391 3501-0

**LADR Zentrallabor  
Dr. Kramer & Kollegen**  
T: 04152 803-0

**LADR Laborzentrum  
Büdelstorf**  
T: 04331 70820-20

**LADR Laborzentrum  
Nord-West**  
T: 05923 9887-100

**Partner des Laborverbundes:  
LIS Labor im Sommershof  
Köln | T: 0221 935556-0**

**Weitere Fachinformatio-  
nen unter: [www.LADR.de/  
informationen](http://www.LADR.de/informationen)**