

## Eisenmangel - Diagnostik und Therapie anhand des „Thomas-Plots“

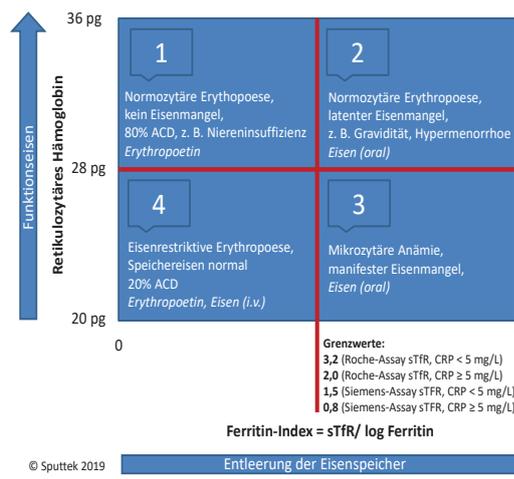
Bei der herkömmlichen Bestimmung von hämatologischen und Eisenstoffwechsel-Parametern ist vielfach (eine Studie berichtet z. B. von 32%) eine Differenzierung der Ursache einer gefundenen Anämie nicht möglich. Dieser Prozentsatz lässt sich aber bei Anwendung des „Thomas-Plots“ auf 14% reduzieren [1, 2]. Die aus dem „Thomas-Plot“ resultierenden Behandlungsvorschläge der Anämie haben sich auch bei Krebspatienten bewährt [3]. Dafür ist beim nüchternen Patienten die Bestimmung des Ferritins, des löslichen Transferrinrezeptors, des retikulozytären Hämoglobins und des CRP erforderlich. Für die Untersuchung werden 2 mL Serum und 2 mL EDTA-Blut benötigt. Bei initialer Beurteilung und kontinuierlicher Überwachung anhand des „Thomas-Plots“ kann ein Eisenmangel zuverlässig erkannt und ggf. auch effektiv therapiert werden, wobei gleichzeitig die Gefahr einer Eisenüberladung minimiert wird.

### Eisen, Transferrin & Transferrin-Sättigung (TfS)

Lang etablierte Parameter zur Quantifizierung eines Eisenmangels sind zum einen das Serum-Eisen und das Transferrin, aus denen sich die Transferrin-Sättigung (TfS) berechnen lässt. Im Fall eines Eisenmangels steigt das Transferrin an und die Eisen-Konzentration fällt ab, woraus sich eine Erniedrigung der TfS ergibt. Das im Serum gemessene Eisen ist jedoch ein sehr unzuverlässiger Parameter, da es aufgrund der Abhängigkeit von der Tageszeit, der Nahrungsaufnahme und dem Resorptionsverhalten (gefördert z. B. durch Vitamin C, gehemmt z. B. durch Polyphenole in Tee oder Kaffee) eine große intraindividuelle Variabilität aufweist. Weiterhin nimmt das Transferrin als negatives Akute-Phase-Protein in einer Akute-Phase-Reaktion (z. B. bei Inflammation) ab, und wenn gleichzeitig auch die Eisen-Konzentration fällt, so kann eine unauffällige TfS resultieren, wobei dadurch ein Eisenmangel übersehen werden kann.

### Ferritin

Ein besserer Marker ist das plasmatische Ferritin, das mit dem intrazellulären Ferritin in Beziehung steht und so Aufschluss über das Speichereisen gibt. Es weist allerdings einen großen Mangel auf: Als akute-Phase-Protein (z. B. bei Inflammation) steigt das Ferritin an, so dass ein



**Abb. 1:** „Thomas-Plot“ zur Beurteilung des Eisenstatus [1, 12]: Der Ferritin-Index (Ordinate) ist ein Maß für das Eisenangebot, das retikuläre Hämoglobin (Abszisse) ist ein Maß für den Eisenbedarf der Erythropoese. Cave: Die Grenze für ein mangelndes Eisenangebot liegt niedriger, wenn eine Inflammation vorliegt (CRP ≥ 5 mg/L). Darüber hinaus spielt auch noch eine Rolle, welcher Assay zur Bestimmung des löslichen Transferrin-Rezeptors (sTfR) angewandt wurde.

Patienten mit einer Anämie der chronischen Erkrankung (ACD) finden sich zu > 95% in den Quadranten 1 und 4 wieder, wobei diejenigen mit Eisen-restriktiver Erythropoese oder mangelndem Funktionseisen im Quadranten 4 liegen und diejenigen ohne diese Defizite im Quadranten 1. Patienten mit latentem Eisenmangel (= Eisenmangel ohne Anämie) befinden sich in Quadrant 2, diejenigen mit klassischem Eisenmangel in Quadrant 3. Behandlungsvorschläge kursiv.

Mangel an Speichereisen in solchen Situationen übersehen werden kann, gleiches gilt für Tumorpatienten. Umgekehrt kann bei Kindern, Jugendlichen im Wachstumsschub, bei Ausdauersportlern, bei menstruierenden Frauen und bei Mehrfachblutspendern die Eisenversorgung noch ausreichend sein, obwohl das Ferritin niedrige Werte aufweist [4].

### Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR)

Ein weiterer sehr hilfreicher Parameter ist der lösliche Transferrin-Rezeptor (sTfR): Er wird an der Oberfläche erythropoetischer Zellen exprimiert (und Teile davon gelangen von dort ins Blut), die einen hohen Eisenbedarf aufweisen. Im Gegensatz zum Ferritin bleibt der sTfR nämlich

solange stabil, bis die Speichereisen-Reserve soweit abgesunken ist, dass die Erythropoese gefährdet ist, was bei gesteigerter Erythropoese und/oder Eisenmangel der Fall sein kann: Ferritin ist zu diesem Zeitpunkt bereits unter seinen Referenzbereichswert abgefallen [5]. Besonders wichtig ist aber: Die Konzentration des sTfR ändert sich nicht bei Inflammation. Zudem ist seine Sensitivität höher als die der Transferrin-Sättigung (TfS), des Zinkprotoporphyrins und reagiert deutlich vor einem eisenmangelinduzierten Abfall des MCV- bzw. MCH-Wertes. Bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie und bei solchen mit erniedrigtem MCH kann die sTfR-Konzentration wegen der im erythroblastären Kompartiment bei ineffektiver Erythropo-

ese vermehrt vorhandenen Zellen bis zu 8-fach erhöht sein [6]. Aus dem gleichen Grund kann der sTfR auch bei Patienten mit autoimmunhämolytischer Anämie oder hereditärer Sphärozytose 3-5-fach erhöht sein. In der Schwangerschaft sind erhöhte sTfR-Werte im 1. und 2. Trimenon hinweisend auf einen Eisenmangel, im letzten Trimenon spiegeln sie nur eine gesteigerte Erythropoese wieder [7]. Eine Erhöhung des sTfR bei nachgewiesenem Vitamin B12-Mangel beruht auf einer ineffektiven Erythropoese. Diese Erhöhung ist aber reversibel, sobald der Vitaminmangel entsprechend therapiert wird [8].

### Ferritin-Index (sTfR/log Ferritin)

Weder aus dem Eisenbedarf allein (quantifiziert anhand des sTfR) noch aus dem Zustand der Eisenspeicher (gemessen anhand des Ferritins) kann also auf einen funktionellen Eisenmangel (= Eisen-Gehalt in biologisch aktiven Verbindungen wie Hämoglobin, Myoglobin und in eisenhaltigen Enzymen) geschlossen werden. Denn beim Funktionseisen-Mangel kann einerseits die Situation vorliegen, dass im Organismus zwar ausreichend Eisen vorhanden ist, die Eisenspeicher also gefüllt sind (Ferritin normal oder erhöht), dieses Eisen aber aufgrund einer Störung des Eisenstoffwechsels nicht in die Zellen gelangt. Andererseits kann bei einer überstimulierten Erythropoese (maximale Steigerung 8-fach) der Eisenbedarf die Eisenfreisetzung aus den Speichern sowie den Transport zum Knochenmark durch Transferrin (maximale Steigerung 3-fach) überschreiten [9]; diese Situation kann z. B. auch durch die Anwendung von Erythropoetin hervorgerufen werden. Um den aus solchen Konstellationen resultierenden Problemen zu begegnen, wurde der Ferritin-Index eingeführt, der als Quotient des Bedarfs (gemessen anhand des löslichen Transferrin-Rezeptors, sTfR) und des Eisenspeichers (anhand des dekadischen Logarithmus des Serum-Ferritins) gebildet wird (= sTfR/log Ferritin) [10]. *Nota bene:* Auch der Ferritin-Index weist wegen des darin enthaltenen Ferritins die Schwäche auf, dass er bei einem Anstieg des Ferritins als Akute-Phase-Protein (s.o.) fällt. Dies muss bei der Interpretation z. B. im Falle einer Inflammation (verifi-

zierbar durch CRP-Bestimmung, s.u.) berücksichtigt werden. Die Werte, die für den sTfR erhalten werden, variieren herstellerabhängig (Roche, Siemens) und sind entsprechend bei der Erstellung des Thomas-Plots (s.u.) zu berücksichtigen.

### Anämie der chronischen Erkrankung

Die Situation wird weiterhin dadurch nicht einfacher, dass im Falle einer Inflammation, Infektion oder bei Tumor-Erkrankungen bestimmte Zytokine (z. B. IL6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  und Interferon- $\gamma$ ) freigesetzt werden. Diese unterdrücken u. a. auch die Erythropoetin-Synthese, TNF $\alpha$  induziert sogar die Apoptose der erythropoetischen Vorläuferzellen [11]. Dieser Zustand einer hypoproliferativen Erythropoese wird als Anämie der chronischen Erkrankung (anemia of chronic disease, ACD) bezeichnet, die Aussagekraft des sTfR und des Ferritin-Indexes sind dabei eingeschränkt. Hier beträgt die Sensitivität des sTfR zur Erkennung eines Funktionseisenmangels nur 65% [12].

### Retikulozytäres Hämoglobin

Die früheste Diagnose eines Eisenmangels ist durch die Bestimmung des Hämoglobingehaltes der Retikulozyten möglich. Die dabei verwendeten Bezeichnungen für diesen Parameter, die herstellerepezifisch auf unterschiedliche Weise erfasst werden, lauten entweder CHr (Siemens-Assay) oder RET-He (Roche-Assay), die Angabe erfolgt in pg [13], und beide Parameter sind klinisch gleich effektiv. Ein Wert unterhalb von 28 pg zeigt eine Eisen-restriktive Erythropoese an. Bei Dialysepatienten beträgt dieser Grenzwert 29 pg [14]. Auch wenn der MHC-Wert der Erythrozyten größer als der Hämoglobingehalt der Retikulozyten wird, liegt eine eisenrestriktive Erythropoese bzw. ein Funktionseisenmangel vor [12].

### Thomas-Plot

Thomas & Thomas haben die sich aus den 3 zuvor genannten Parametern (retikulozytäres Hämoglobin, Ferritin, sTfR) ergebenden Informationen zum Thomas-Plot zusammengefügt [1]. Das Diagramm, in dessen 4 Quadranten 4 unterschiedliche Situationen des Eisenstatus

abgebildet werden, erlaubt die Beurteilung, das Monitoring und die Therapie des Eisenstatus (Abb. 1). Dafür müssen die folgenden 4 Parameter ermittelt werden:

1. Ferritin,
2. Löslicher Transferrin-Rezeptor,
3. Retikulozytäres Hämoglobin (RetHb oder CHR),
4. CRP.

Auf der Abszisse ist die Konzentration des retikulozytären Hämoglobins aufgetragen: Als Grenzwert für eine Eisenrestriktive Erythropoese sind 28 pg anzusehen [1]. Auf der Ordinate findet sich der Ferritin-Index, wobei Werte oberhalb von 3,2 ohne Inflammation und über 2,0 mit Inflammation ein mangelndes Eisengebot darstellen. Diese Werte gelten für die Bestimmung des sTfR mit dem Roche-Assay. Wird dieser mit dem Siemens-System gemessen, so betragen die Grenzwerte des Ferritin-Index 1,5 (ohne Inflammation) bzw. 0,8 (bei Inflammation).

Ob eine Inflammation vorliegt, wird anhand des CRP-Wertes entschieden: Liegt dieser unterhalb von 5 mg/L, so liegt keine Inflammation vor.

Für die 4 Quadranten des Thomas-Plots - definiert anhand des retikulozytären Hämoglobins, des Ferritin-Indexes und dem Vorliegen einer Inflammation (CRP) - gelten herstellerabhängig die folgenden Definitionen und Beurteilungen:

#### Thomas-Plot, 1. Quadrant:

28 pg  $\geq$  Retikulozytäres Hb < 36 pg

- CRP < 5 mg/L und sTfR/log Ferritin  $\leq$  3,2 (Roche-Assay)
- CRP < 5 mg/L und sTfR/log Ferritin  $\leq$  1,5 (Siemens-Assay)
- CRP  $\geq$  5 mg/L und sTfR/log Ferritin  $\leq$  2,0 (Roche-Assay)
- CRP  $\geq$  5 mg/L und sTfR/log Ferritin  $\leq$  0,8 (Siemens-Assay)

Hier liegt eine normozytäre Erythropoese vor, es besteht kein Eisenmangel, dies kann bei ca. 80% der Patienten mit ACD (= anemia of chronic disease), Krebs oder chronischer Dialyse auftreten. Liegen diese Erkrankungen vor, so erscheint

eine Therapie mit Erythropoetin (dessen Synthese unterdrückt ist) sinnvoll.

**Thomas-Plot, 2. Quadrant:**

28 pg ≥ Retikulozytäres Hb < 36 pg

- CRP < 5 mg/L und sTfR/log Ferritin > 3,2 (Roche-Assay)
- CRP < 5 mg/L und sTfR/log Ferritin > 1,5 (Siemens-Assay)
- CRP ≥ 5 mg/L und sTfR/log Ferritin > 2,0 (Roche-Assay)
- CRP ≥ 5 mg/L und sTfR/log Ferritin > 0,8 (Siemens-Assay)

Hier liegt noch eine normozytäre Erythropoese vor, da das Funktionseisen noch ausreicht. Das Speichereisen ist jedoch bereits vermindert, also macht eine orale Eisentherapie Sinn. In diesem Quadranten finden sich einerseits Patienten, die aus dem 1. Quadranten kommen und im Verlauf ihrer Erkrankung einen latenten Eisenmangel entwickeln, weil sich das Speichereisen verringert. Es kann sich aber auch um Patienten handeln, die aus dem 3. Quadranten kommen und sich gerade in einer Übergangsphase befinden, in der sie ihre Eisenspeicher wieder auffüllen. Drittens kommen solche Patienten für diesen Quadranten infrage, die eine hyperproliferative Erythropoese aufweisen, welche auf eine vorangegangene akute Blutung, eine hämolytische Anämie, eine Hypermenorrhoe oder die Spätphase einer Schwangerschaft zurückzuführen ist.

**Thomas-Plot, 3. Quadrant:**

20 pg < Retikulozytäres Hb < 28 pg

- CRP < 5 mg/L und sTfR/log Ferritin > 3,2 (Roche-Assay)
- CRP < 5 mg/L und sTfR/log Ferritin > 1,5 (Siemens-Assay)
- CRP ≥ 5 mg/L und sTfR/log Ferritin > 2,0 (Roche-Assay)
- CRP ≥ 5 mg/L und sTfR/log Ferritin > 0,8 (Siemens-Assay)

Mikrozytäre „klassische“ Eisenmangelanämie. Die Eisenspeicher sind entleert, die Hämoglobinisierung der Retikulozyten ist unzureichend. Eine orale Eisentherapie ist sinnvoll.

**Thomas-Plot, 4. Quadrant:**

20 pg < Retikulozytäres Hb < 28 pg

- CRP < 5 mg/L und sTfR/log Ferritin ≤ 3,2 (Roche-Assay)
- CRP < 5 mg/L und sTfR/log Ferritin ≤ 1,5 (Siemens-Assay)
- CRP ≥ 5 mg/L und sTfR/log Ferritin ≤ 2,0 (Roche-Assay)
- CRP ≥ 5 mg/L und sTfR/log Ferritin ≤ 0,8 (Siemens-Assay)

Eisenrestriktive Erythropoese. Das Funktionseisen ist (bei ausreichendem Speichereisen) vermindert, dies kann bei ca. 20% der Patienten mit ACD (= anemia of chronic disease) auftreten. Eine parenterale Therapie mit Eisen und Erythropoetin (dessen Synthese unterdrückt ist) erscheint sinnvoll. Hinweis: In den meisten Fällen finden sich in diesem Bereich auch die Patienten mit einer β-Thalassämie wieder.

**Literatur**

1. Thomas L, in: Labor und Diagnose (Hrsg.: L. Thomas), S. 852-861, 8. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main (2012)
2. Leers MP, Keuren JF, Oosterhuis WP: The value of the Thomasplot in the diagnostic work up of anemic patients referred by general practitioners. *Int J Lab Hematol* 2010;32:572-581.
3. Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S, Wiegand J, Rohrberg R, Eggert J, Breuer F, Tessen HW, Eustermann H, Thomas L: A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2010;19:261-269.
4. Thomas L, Thomas C, Anämie bei Eisenmangel und Störungen im Eisenstoffwechsel. *Dtsch Med Wschr* 2002;127:1591-1594.
5. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD: Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75:1870-1876.
6. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA: Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990;75:102-107.

7. Choi JW, Im MW, Pai SH: Serum transferrin receptor concentrations during normal pregnancy. *Clin Chem* 2000;46:725-727.
8. Carmel R, Skikne BS: Serum transferrin receptor in the megaloblastic anemia of cobalamin deficiency. *Eur J Haematol* 1992;49:246-250.
9. Thomas L, in: Labor und Diagnose (Hrsg.: L. Thomas), S. 455-460, 8. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main (2012)
10. Punnonen K, Irljala K, Rajamäki A: Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-1057.
11. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD: Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood* 2002;100:474-482.
12. Thomas C, Thomas L: Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066-1076.
13. Thomas L, Franck S, Messinger M, Linssen J, Thomé M, Thomas C: Reticulocyte hemoglobin measurement - Comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1193-1202.
14. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J: A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:2406-2411.



Stand: 7/2024

