

Aus dem Institut für Klinische Chemie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Neumaier)

Retrospektive Analyse der Anämiediagnostik
an einem Krankenhaus der Maximalversorgung in Stuttgart

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Daniela Meiser, geb. Stindt

aus
Bremen
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Orth

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG.....	2
1.1 Epidemiologie.....	2
1.1.1 Prävalenz.....	2
1.1.2 Besondere Patientengruppen.....	2
1.2 Ätiologie und Charakteristika.....	3
1.2.1 Eisenmangelanämie.....	3
1.2.2 Anämie der chronischen Erkrankungen.....	3
1.3 Stellenwert der Labordiagnostik.....	6
1.3.1 Herkömmliche Eisenparameter.....	6
1.3.2 Rote Zellen Indices.....	8
1.3.3 Neue Eisenparameter.....	8
1.3.4 Thomas-Plot.....	11
1.4 Aktuelle Problematik.....	12
1.5 Zielsetzung.....	13
2 MATERIAL UND METHODEN.....	14
2.1 Studienformat.....	14
2.2 Material.....	14
2.2.1 Laborparameter.....	14
2.2.2 Datengenerierung.....	15
2.2.3 Patientenkollektiv.....	15
2.2.4 Aufbereitung der Daten.....	15
2.3 Referenzbereiche.....	16
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.3.2 Manuelle Kategorisierung in Anämieursachen.....	17
2.3.3 Kategorisierung in Anämieursachen durch Thomas-Plot.....	18
2.4 Datenauswertung.....	19

3	ERGEBNISSE	20
3.1	Deskription des Patientenkollektivs	20
3.2	Manuelle Einteilung in Anämieursachen.....	21
3.2.1	Übersicht der Laborparameter	22
3.3	Diagnostischer Nutzen des Thomas-Plots.....	23
3.3.1	Vergleich manuelle Zuordnung und Zuordnung durch Thomas-Plot .	23
3.3.2	Subgruppenanalyse der manuell nicht sicher zuzuordnenden Fälle..	25
3.3.3	Diagnostische Genauigkeit der einzelnen Laborparameter	29
3.3.4	Subgruppenanalyse der unterschiedlich zugeordneten Fälle	30
4	DISKUSSION	31
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	31
4.2	Diskussion der Methodik	32
4.3	Diskussion der Ergebnisse	34
4.3.1	Diskussion des Patientenkollektivs und diagnostischen Vorgehens..	34
4.3.2	Diskussion der Laborparameter.....	37
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	41
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	44
6	LITERATURVERZEICHNIS	46
7	LEBENS LAUF	52
8	DANKSAGUNG	53

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACD	anemia of chronic disease (Anämie der chronischen Erkrankungen)
APR	Akute-Phase-Reaktion
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
bzw.	beziehungsweise
CI	confidence interval (Konfidenzintervall)
CKD	chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
CRP	C-reaktives Protein
Epo	Erythropoetin
ESA(s)	Erythrozyten-stimulierende Substanz(en)
FID	functional iron deficiency (funktioneller Eisenmangel)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HYPO	hypochrome Erythrozyten
IDA	iron deficiency anemia (Eisenmangelanämie)
IL	Interleukin
IQR	interquartile range (Quartilabstand)
KMP	Knochenmarkpunktion
LDH	Laktatdehydrogenase
LIS	Laborinformationssystem
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
o.g.	oben genannt(e)
RES	retikuloendotheliales System
Ret-H _e	Retikulozyten-Hämoglobin
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	standard deviation (Standardabweichung)
sTfR	soluble transferrin receptor (löslicher Transferrinrezeptor)
TSAT	transferrin saturation (Transferrinsättigung)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Prävalenz

Nach Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegt die weltweite Prävalenz von Anämien bei rund 25 % (WHO, 2008). Definiert wird diese laut WHO durch einen Hämoglobin (Hb) - Wert < 12 g/dl bei Frauen und < 13 g/dl bei Männern (WHO, 2011). Überdurchschnittlich häufig betroffen sind Kinder im Vorschulalter mit einer Prävalenz von 47 %, gefolgt von schwangeren Frauen mit 42 %. Von den über 60-Jährigen haben circa 24 % eine Anämie. Am Seltensten betroffen sind Männer mit einer Prävalenz von rund 13 % (WHO, 2008).

Die häufigste Ursache für Anämien weltweit ist in mindestens 50 % der Fälle Eisenmangel, welcher damit als weltweit häufigste Mangelkrankung des Menschen gilt. In Europa wird die Prävalenz des Eisenmangels auf 5-10 % geschätzt, bei Frauen im gebärfähigen Alter auf 20 % (Onkopedia, 2018). In den USA haben rund 10 % der Frauen im gebärfähigen Alter einen Eisenmangel, 2-5 % davon mit einer Anämie einhergehend (Looker et al., 1997).

Daneben treten Anämien häufig im Rahmen chronischer und inflammatorischer Erkrankungen als komplexes Symptom mit multifaktorieller Genese auf. Die sogenannte Anämie der chronischen Erkrankung (Anemia of Chronic Disease; ACD) ist die zweithäufigste Anämie nach der Eisenmangelanämie, bei hospitalisierten Patienten wahrscheinlich sogar die häufigste (Weiss und Goodnough, 2005).

1.1.2 Besondere Patientengruppen

Insbesondere bei Krebspatienten stellen symptomatische Anämien eine häufige Komplikation dar. Diese sind mit einem negativen Effekt auf die Lebensqualität assoziiert und stellen einen wichtigen Faktor für tumorbedingte Fatigue sowie einen negativen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar. (Ludwig et al., 2013; Schrijvers et al., 2010). Ursächlich für die Anämie kann sowohl die Tumorerkrankung selbst als auch die tumorgerichtete Therapie sein (AWMF, 2017). Je nach Tumortyp

und -stadium liegt die Prävalenz bei rund 30 - 50 %, unter Chemo- bzw. Radiochemotherapie bei bis zu 75 % (Knight et al., 2004; Link und Schmitz, 2013; Ludwig et al., 2004). Besonders häufig betroffen sind Patienten mit Lungenkrebs (77 - 83 %) und gynäkologischen Tumoren (77 %) (Ludwig et al., 2004).

Die Prävalenz von Anämien bei chronischer Nierenerkrankung ist bereits im Stadium I doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung. Mit abnehmender glomerulärer Filtrationsrate (GFR) steigt die Prävalenz im Stadium V auf bis zu 55 % (Stauffer und Fan, 2014; Webster et al., 2017). Ähnlich der Tumorpatienten geht eine Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz mit einer verringerten Lebensqualität, höherem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, höheren Hospitalisierungsraten und einer erhöhten Mortalität einher (Keith et al., 2004; Lefebvre et al., 2006; Locatelli et al., 2004; Wong et al., 2019).

1.2 Ätiologie und Charakteristika

1.2.1 Eisenmangelanämie

Charakteristisch für die klassische Eisenmangelanämie (IDA) ist eine hypochrome, mikrozytäre Anämie. Eine negative Eisenbilanz führt zunächst zum Abbau der Eisenspeicher, was sich in einem erniedrigten Ferritin bei noch normwertigem Hämoglobin widerspiegelt. Klinisch besteht in diesem Fall ein latenter Eisenmangel (Stadium I). Im Folgenden kommt es bei anhaltendem Eisenmangel zu einer eisendefizitären Erythropoese mit Abnahme des Hämoglobingehaltes innerhalb der Erythrozyten. Dies resultiert in einem verminderten mittleren korpuskulären Hämoglobingehalt (MCH) und einer Reduktion des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) (Stadium II). Kann nicht mehr genügend Hämoglobin produziert werden, mündet dies schließlich in einer manifesten Eisenmangelanämie mit erniedrigtem Hämoglobin (Stadium III) (Metzgeroth und Hastka, 2015).

1.2.2 Anämie der chronischen Erkrankungen

Der Begriff „ACD“ beinhaltet Krankheitsbilder mit infektiöser, autoimmuner oder maligner Genese, die durch eine Aktivierung des Immunsystems charakterisiert sind

(Camaschella, 2017; Means und Krantz, 1992). Als Prototyp der ACD gilt die Anämie bei rheumatoider Arthritis, die bei 30 - 60 % der betroffenen Patienten nachweisbar ist (Metzgeroth und Hastka, 2015). Seit Kurzem kann eine ACD per Definition aber auch im Rahmen einer chronischen Herz- oder Lungenerkrankung bzw. bei Adipositas auftreten (Weiss et al., 2019).

Charakteristisch für eine ACD ist eine milde bis moderate normochrome und normozytäre Anämie (Hb 8,0 - 9,5 g/dl), welche sich hierdurch von der hypochromen, mikrozytären IDA unterscheidet (Camaschella, 2015). Die Anämie reflektiert dabei die Schwere der Grunderkrankung und ist bei erfolgreicher Behandlung derselbigen im Verlauf potenziell reversibel (Camaschella, 2017).

Die Pathophysiologie der ACD ist weitaus komplexer als die der IDA und beruht auf zahlreichen immunvermittelten Reaktionen durch Zytokine, Heparin sowie Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) (Weiss und Goodnough, 2005). Die drei wichtigsten Pathomechanismen werden im Folgenden erläutert.

Veränderungen der Eisenhomöostase

Ähnlich der Eisenmangelanämie liegt auch bei der ACD oftmals eine Imbalance zwischen Eisenbedarf des Knochenmarks und der aktuellen Eisenversorgung vor. Dieser Zustand wird als funktioneller Eisenmangel (FID) definiert (Fillet et al., 1989). Während bei der IDA ein absolutes Eisendefizit vorliegt, steht bei der ACD eine Eisenverwertungsstörung im Vordergrund. Eine zentrale Rolle spielt dabei das in der Leber gebildete Heparin. Dieses hemmt durch Bindung an das Transportprotein Ferroportin 1 dessen Aktivität. Ferroportin 1 ist sowohl für den Transport von Eisen von der Basalmembran der Enterozyten ins Blut als auch aus den Makrophagen ins Blut verantwortlich (Steinbicker und Muckenthaler, 2013; Weiss und Goodnough, 2005). Physiologisch kommt es bei Mangelzuständen im Sinne einer Eisenunterversorgung, Anämie oder Hypoxie zu einer Drosselung der Heparinproduktion, sodass mehr Eisen aus dem Darm aufgenommen und aus den Makrophagen freigesetzt werden kann. Andererseits bewirkt das Heparin bei einer Eisenübersorgung, aber auch im Rahmen einer Entzündungsreaktion, die Internalisierung sowie Degradation des Ferroportins. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Aufnahme und Retention von Eisen in den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) (Ganz und Nemeth, 2012; Metzgeroth und Hastka, 2015). Unter den zahlreichen Zytokinen scheint das Interleukin (IL) - 6 bei Entzündungsreaktionen die führende Rolle in der

Hepcidinproduktion durch Stimulation der Hepatozyten einzunehmen (Nemeth et al., 2004).

Neben der Hepcidin-vermittelten Eisenretention existieren einige weitere Mechanismen, um dem Entzündungsprozess Eisen zu entziehen. Beispielsweise induzieren die Zytokine IL-1, IL-6, IL-10 und TNF- α eine Eisenaufnahme des aus den alternden Erythrozyten frei werdenden Eisens in die Makrophagen über eine Transferrinrezeptor-vermittelte Endozytose (Nairz et al., 2017). Sobald das Eisen über die Makrophagen in die Zellen aufgenommen wurde, wird es an das Ferritin gebunden gespeichert. Durch dessen Funktion als Akute-Phase-Protein wird die Expression während einer Entzündungskonstellation ebenfalls massiv gesteigert. Laborchemisch spiegelt sich dies in erhöhten Ferritinwerten im Serum wieder (Metzgeroth und Hastka, 2015).

In erster Linie dienen die Abwehrmechanismen dem Entzug des lebenswichtigen Eisens für den Entzündungsprozess. Dieses kann wiederum trotz voller Eisenspeicher auch nicht für die Erythropoese mobilisiert werden (Onkopedia, 2018). Durch diese für die ACD charakteristischen Veränderungen im Eisenstoffwechsel wurden die Begriffe „Hypoferrämie“ und „Hyperferritinämie“ geprägt (Weiss et al., 2019).

Suppression der erythropoetischen Aktivität

Bei Patienten mit ACD können relevant niedrigere Erythropoetin (Epo) - Spiegel gemessen werden als der Grad der Anämie dies vermuten lassen würde. Zum einen werden die Epo-produzierenden Zellen in den Nieren direkt durch freie Radikale beschädigt (Jelkmann, 2011). Zum anderen führt sowohl eine reduzierte Produktion als auch eine verringerte biologische Aktivität des Hormones Erythropoetin zu einer gedrosselten Aktivität des Knochenmarks. Zurückgeführt wird dies auf den inhibitorischen Effekt des IL-1 auf die physiologisch gesteigerte Transkription des Erythropoetins durch Hypoxie (La Ferla et al., 2002). Zusätzlich vermindern Zytokine die Sensitivität der erythropoiden Vorläuferzellen auf den stimulierenden Effekt von Erythropoetin (Cazzola et al., 1996).

Neben der Auswirkung auf den Erythropoetin-Stoffwechsel greifen zahlreiche Entzündungsmediatoren auch direkt in den erythropoetischen Vorgang ein. Durch deren Fähigkeit zur Induktion freier Radikale werden die erythropoiden Vorläuferzellen vorzeitig der Apoptose zugeführt (Papadaki et al., 2002; Weiss und Goodnough, 2005).

Diese Prozesse sind zunächst hepcidin- und eisenunabhängig (Weiss et al., 2019). Allerdings führt ein zusätzlicher echter Eisenmangel durch einen negativen Feedbackmechanismus zu einer verminderten Expression des Erythropoetinrezeptors, was die Erythropoese zusätzlich drosselt und die Anämie verstärkt (Khalil et al., 2018).

Verkürzte Lebensspanne der roten Zellen

Eine zytokinstimulierte Phagozytose der Erythrozyten durch in Hepatozyten und der Milz ansässigen Makrophagen führt zu einem frühzeitigen Abbau der Erythrozyten. Normalerweise spielt dieser Vorgang eine eher untergeordnete Rolle bei einer chronischen Anämie. Dagegen spielt er eine entscheidende Rolle im Rahmen einer akuten Infektion oder schweren Sepsis mit massiver Zytokinfreisetzung. Innerhalb weniger Stunden bis Tagen kommt es durch Phagozytose, Hämolyse oder Pooling der Erythrozyten zu einem relevanten Hb-Abfall (Weiss et al., 2019).

Ein Sonderfall der ACD ist die Anämie bei chronischer Nierenerkrankung. Die erniedrigte Epo-Produktion sowie der antiproliferative Effekt der urämischen Toxine tragen entscheidend zur Anämie bei. Im Rahmen einer Niereninsuffizienz im Endstadium kommt es zusätzlich zu einer chronischen Entzündung durch Kontaktaktivierung der Immunzellen durch Dialysemembranen und durch gehäufte Infektionen (Weiss und Goodnough, 2005). Wird in diesem Fall die Erythropoese durch die Gabe von Erythrozyten-stimulierenden Substanzen (ESAs) angeregt, kann die Eisenversorgung der gesteigerten Erythropoese nicht standhalten, wodurch ebenfalls eine Eisenmangelsituation bzw. ein funktioneller Eisenmangel entsteht (Fillet et al., 1989; Thomas et al., 2005).

1.3 Stellenwert der Labordiagnostik

1.3.1 Herkömmliche Eisenparameter

Die Knochenmarkpunktion wird als Goldstandard zur Beurteilung des Körpereisengehaltes angesehen. Aufgrund der Invasivität spielt diese jedoch im klinischen Alltag zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels keine Rolle (Camaschella, 2017; Onkopedia, 2018).

Die Diagnostik einer IDA bei ansonsten gesunden Patienten ist vergleichsweise einfach und basiert auf der Bestimmung einiger weniger Laborparameter. Dagegen ist die Diagnostik eines echten oder funktionellen Eisenmangels im Kontext einer ACD erschwert und kann nicht anhand eines einzelnen Laborparameters gestellt werden (Camaschella, 2015).

Ferritin

Das im Serum messbare Ferritin ist prinzipiell der sensitivste und kosteneffektivste Laborparameter zur Diagnostik eines Eisenmangels, da dieser bereits im Stadium I erfasst werden kann (DeLoughery, 2014; Onkopedia, 2018). Sowohl die Sensitivität als auch Spezifität sind stark abhängig vom Cut-off Wert. In der Literatur existieren diesbezüglich uneinheitliche Referenzbereiche. Häufig wird bei Erwachsenen ein Wert < 12 oder < 15 ng/ml herangezogen, um vollständig entleerte Eisenspeicher zu beschreiben (Sensitivität 41 %, Spezifität 96 %) (Guyatt et al., 1992; Metzgeroth und Hastka, 2015; Onkopedia, 2018; Skikne et al., 2011). Andere Autoren verwenden einen Ferritinwert < 30 ng/ml zur Beschreibung leerer Eisenspeicher. Letzterer korrelierte in mehreren Studien gut mit dem Eisengehalt in den Berliner Blau- gefärbten Knochenmarkausstrichen (Camaschella, 2015; Mast et al., 1998).

Die Aussagekraft des Ferritins ist jedoch durch seine Eigenschaft als Akute-Phase-Protein limitiert. Demnach ist Ferritin nicht nur ein schlechter Parameter bei Entzündungen, Infektionen und Autoimmunerkrankungen, sondern verliert auch seine diagnostische Aussagekraft im Rahmen hepatozellulärer Erkrankungen, Alkoholismus, Hypothyreose und Einnahme oraler Kontrazeptiva (Onkopedia, 2018; Thomas et al., 2005; Weiss und Goodnough, 2005). Charakteristisch für eine ACD sind normale oder erhöhte Ferritinwerte > 100 ng/ml. Ein zusätzlicher echter Eisenmangel wird daher häufig maskiert, weshalb der Cut-off Wert deutlich höher angesetzt werden muss (Camaschella, 2017). Auch hier existieren in der Literatur unterschiedliche Angaben. Manche Autoren empfehlen einen Ferritinwert < 70 oder 80 ng/ml (Garcia-Casal et al., 2018; Guyatt et al., 1992), andere Autoren Werte < 100 ng/ml, im Rahmen einer Herzinsuffizienz sogar < 300 ng/ml, um leere Eisenspeicher zu definieren (Anker et al., 2009).

Eisen/Transferrinsättigung

Das Serumeisen und die Transferrinsättigung (TSAT) sind unabhängig von den Eisenspeichern ein Maß für das zur Verfügung stehende Eisen für die Erythropoese (Camaschella, 2017).

Zur Diagnostik eines Eisenmangels wird ein TSAT Cut-off Wert $< 16 \%$ herangezogen (Beutler und Waalen, 2006; Camaschella, 2015; Metzgeroth und Hastka, 2015). Beide Parameter reagieren jedoch ebenfalls empfindlich auf Entzündungsreaktionen. Als negatives Akute-Phase-Protein ist die TSAT unabhängig vom Eisenstoffwechsel erniedrigt, weshalb der klinische Nutzen bei chronisch kranken und multimorbiden Patienten eingeschränkt ist (Camaschella, 2017; Onkopedia, 2018). Ein zusätzlicher limitierender Faktor sind die nutritiven und tagesbedingten Schwankungen des Serumeisens. Aus diesem Grund ist die alleinige Eisenbestimmung zur Diagnostik einer IDA obsolet, allerdings geht die unzuverlässige Bestimmung auch in die Berechnung der TSAT mit ein (Heimpel et al., 2003; Metzgeroth und Hastka, 2015).

1.3.2 Rote Zellen Indices

Bei anhaltender eisendefizitärer Erythropoese werden mikrozytäre und hypochrome Erythrozyten produziert, was sich in erniedrigten MCV- und MCH-Werten widerspiegelt. Beide Werte sind jedoch von eingeschränkt diagnostischem Wert, da Veränderungen aufgrund der Erythrozytenlebensdauer von rund 120 Tagen nur sehr langsam eintreten (Heimpel et al., 2003; Onkopedia, 2018).

Dagegen ist das Retikulozyten-Hämoglobin (Ret- H_e) ein Maß für die Menge des zur Verfügung stehenden Eisens für die Erythropoese innerhalb der letzten drei bis vier Tage. Dies macht es zu einem frühen und zuverlässigen Marker eines Eisendefizits, weshalb es häufig als „Goldstandard“ zur Diagnostik eines funktionellen Eisenmangels gewertet wird. Dieser funktionelle Eisenmangel besteht, wenn das Ret- H_e auf Werte $< 28 \text{ pg}$ abfällt (Brugnara, 2000; Thomas et al., 2006; Thomas und Thomas, 2002).

1.3.3 Neue Eisenparameter

Das Ret- H_e gewann als Parameter zur Beurteilung des aktuellen Eisenbedarfs der Erythropoese, insbesondere von Patienten unter Epo-Substitution, in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung (Camaschella, 2017; Thomas et al., 2005).

Allerdings kann bei erniedrigtem Ret-He keine Aussage getroffen werden, ob ein echter Eisenmangel oder aber eine Eisenverwertungsstörung vorliegt. Mit dem Ziel der zuverlässigen Beurteilung der Eisenspeicher wurden deswegen weitere Laborparameter etabliert.

Löslicher Transferrinrezeptor

Der Transferrinrezeptor auf der Zellmembran hat die Funktion, das durch Transferrin transportierte Eisen in die Zelle aufzunehmen. Etwa 80 Prozent dieser Rezeptoren sind im Knochenmark auf den Vorläuferzellen der Erythropoese lokalisiert. Monomere des Transferrinrezeptors werden kontinuierlich von der Zellmembran abgeworfen und sind dadurch als lösliche Transferrinrezeptoren (sTfR, „soluble transferrin receptor“) im Plasma messbar. Bei einer eisendefizitären Erythropoese wird die Zahl der Rezeptoren auf der Membran hochreguliert. Folglich ist der sTfR bei Eisenmangel erhöht und fungiert damit als Indikator der Eisenversorgung der Erythropoese (Skikne et al., 1990).

Die wichtigste Determinante der sTfR-Werte ist allerdings nicht der Eisenmangel per se, sondern die erythropoetische Aktivität des Knochenmarks (Beguin, 2003). Die Serumkonzentration wird neben der Rezeptordichte durch die Anzahl der Erythroblasten bestimmt. Erhöht ist der sTfR daher auch im Rahmen hyperproliferativer Aktivität des Knochenmarks, z.B. bei hämolytischen Anämien, Thalassämien und Polyzythämien. Vermindert ist die sTfR-Konzentration hingegen bei aplastischer Anämie, nach starker Chemotherapie, Hypertransfusion und anderen Zuständen mit hypoproliferativer Erythropoese wie der renalen Anämie (Beguin, 2003; Thomas et al., 2005).

Eine Meta-Analyse hinsichtlich des diagnostischen Nutzens des sTfR ergab, dass dieser eine hohe Sensitivität (86 %) und Spezifität (75 %) zur Diagnostik einer IDA aufweist (Infusino et al., 2012); insgesamt aber niedriger als ein Ferritin Cut-off Wert < 30 ng/ml (Camaschella, 2015; Mast et al., 1998). Zur Diagnostik einer IDA ohne Begleiterkrankungen wird der sTfR daher grundsätzlich nicht benötigt.

Uneinigkeit besteht jedoch hinsichtlich des diagnostischen Nutzens des sTfR im Rahmen einer Entzündungskonstellation zur Differenzierung zwischen einer IDA und ACD und insbesondere einer ACD mit Eisenverwertungsstörung.

Bei einer IDA und ACD mit Eisenverwertungsstörung konnten signifikant höhere sTfR-Werte als bei einer reinen ACD gemessen werden (Skikne et al., 2011). Ein Anstieg

des sTfR bei einer ACD weist somit auf ein zusätzliches Eisendefizit hin (Metzgeroth und Hastka, 2015; Onkopedia, 2018). Allerdings lagen die Werte mit kombinierter ACD/FID, abhängig von der Schwere der Entzündungsreaktion, nur im oberen Normbereich, was wiederum auf das stark hypoproliferative Knochenmark zurückzuführen ist (Thomas und Thomas, 2002). Die Werte können daher nur interpretiert werden, wenn eine Aussage über die generelle Aktivität des Knochenmarkes getroffen werden kann (Beguin, 2003).

Ein weiteres Problem in der Anwendung des sTfR ist das Fehlen eines internationalen Standards der Messmethode und folglich fehlenden einheitlichen Referenzbereichen. Die Messergebnisse korrelieren zwar recht gut, ein direkter Vergleich ist jedoch schwierig (Onkopedia, 2018; Shin et al., 2015; Thomas und Thomas, 2002).

sTfR-Ferritin-Index

Um die Aussagekraft des sTfR zu steigern, wurde der sog. sTfR-Ferritin-Index, ein Quotient aus dem sTfR und dem dekadischen Logarithmus des Ferritins eingeführt (Metzgeroth und Hastka, 2015). Sein Wert korreliert gut mit dem Goldstandard zur Messung der Speichereisenreserve, der Berliner-Blau-Färbung von Knochenmarkgewebe (Punnonen et al., 1997). Mehrere Autoren kommen daher zu dem Ergebnis, dass die Ratio den höchsten diagnostischen Nutzen mit einer Sensitivität von 88 % aufweist um einen Eisenmangel auch im Rahmen einer ACD diagnostizieren zu können (Punnonen et al., 1997; Rimon et al., 2002; Weiss und Goodnough, 2005). Die Aussagekraft des Parameters wird nur zu einem kleinen Anteil durch Inflammation beeinflusst, da der Logarithmus des Ferritins zur Berechnung benutzt wird und daher weniger ins Gewicht fällt (Thomas et al., 2006). Es wird sich das Verhältnis zu Nutzen gemacht, dass sTfR-Werte bei einer IDA erhöht und bei einer ACD normal sind. Dahingegen sind die Ferritinwerte bei einer IDA erniedrigt und bei einer ACD erhöht.

Aufgrund der oben genannten (o.g.) fehlenden standardisierten Messmethode des sTfR mangelt es auch hier an einheitlichen Referenzbereichen, was wiederum die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien maßgeblich einschränkt (Beguin, 2003; Camaschella, 2017).

1.3.4 Thomas-Plot

Anfang der 2000er Jahre wurde ein diagnostisches Diagramm entwickelt, um verschiedene Zustände des Eisenstoffwechsels diagnostizieren zu können. Im sogenannten Thomas-Plot wird auf der Abszisse der Ferritinindex als Marker der Eisenversorgung in Beziehung zum Ret-He als Indikator des Eisenbedarfs der Erythropoese auf der Ordinate gesetzt (Thomas et al., 2005). Anhand der Lage des Datenpunktes können dabei vier Stadien des Eisenstoffwechsels identifiziert werden (Abbildung 1-1) (Thomas und Thomas, 2002):

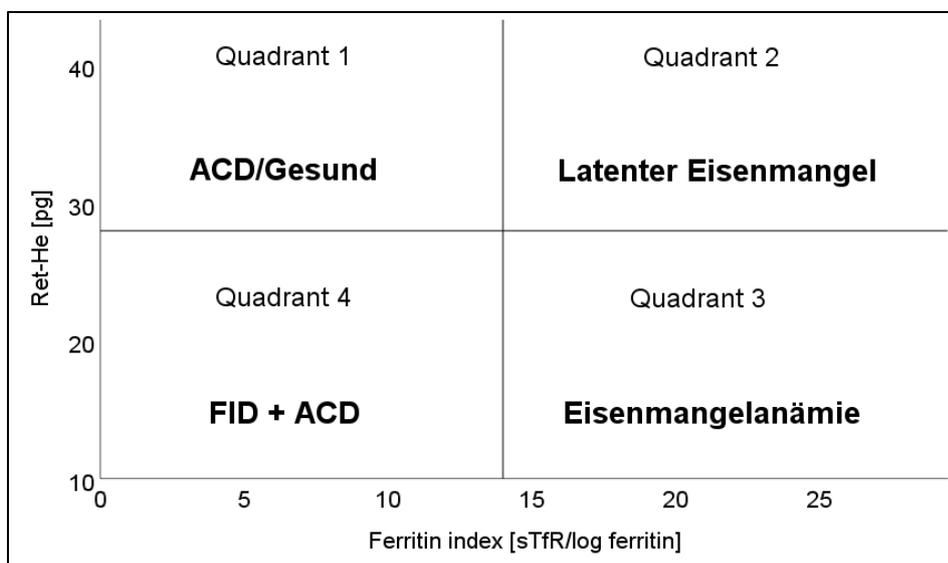


Abbildung 1-1 Schematische Darstellung des diagnostischen Diagramms (Thomas-Plot) mit seinen vier Quadranten zur Definition verschiedener Zustände des Eisenstoffwechsels. Als Cut-off Werte dienen die hausinternen Referenzwerte, welche sich auf die sTfR-Messung mittels UniCel DxI 800 der Firma Beckman Coulter Inc. beziehen. Cut-off Wert Ferritinindex: 14, Ret-He: 28 pg. ACD = Anemia of Chronic Disease, FID = funktioneller Eisenmangel, Ret-He = Retikulozyten-Hämoglobin, sTfR = löslicher Transferrinrezeptor

Quadrant 1: Ein niedriger Ferritinindex spricht für ein normales oder vermehrtes Speichereisen. Bei zusätzlich ausgeglichenem Ret-He besteht kein Anhalt für eine Störung im Eisenstoffwechsel. Die Erythropoese kann normal oder vermindert sein. Bei erniedrigtem Hämoglobinwert besteht ein Zustand wie er typisch ist für 80 Prozent der Patienten mit ACD, beispielsweise bei chronischer Niereninsuffizienz, rheumatischer Erkrankung oder Tumorerkrankung.

Quadrant 2: Als Indikator für verminderte Eisenspeicher ist der Ferritinindex erhöht. Allerdings ist die aktuelle Eisenversorgung der Erythropoese noch ausgeglichen. Dieser Zustand beschreibt einen latenten Eisenmangel wie er für Kinder im Wachstumsschub, bei Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangeren oder häufigen

Blutspendern typisch ist. Aufgrund erhöhter sTfR-Werte werden aber auch Patienten mit hyperproliferativer Erythropoese diesem Quadranten zugeordnet.

Quadrant 3: Dieser Quadrant repräsentiert die klassische IDA mit leeren Eisenspeichern und eisendefizitärer Erythropoese.

Quadrant 4: Obwohl die Eisenspeicher gefüllt sind, kann das Eisen aufgrund einer Eisenverwertungsstörung bzw. funktionellen Eisenmangels nicht für die Erythropoese mobilisiert werden. Etwa 20 Prozent der Patienten mit ACD sind in diesem Quadranten platziert. Bei dem überwiegenden Anteil der Patienten ist das C-reaktive Protein (CRP) erhöht.

1.4 Aktuelle Problematik

Sowohl die klinischen Symptome einer ACD als auch einer IDA sind durch Fatigue, körperliche Schwäche und verminderte geistige Leistungsfähigkeit gekennzeichnet (Camaschella, 2015). Ein Eisenmangel behindert die Funktion der Mitochondrien, den Zellstoffwechsel, die Enzymaktivitäten und die Synthese von Neurotransmittern (Muckenthaler et al., 2017). Des Weiteren konnte aufgezeigt werden, dass Eisenmangel eine erhöhte Infektanfälligkeit und ein Herzversagen, aber auch ein Restless-leg Syndrom verursachen kann (Camaschella, 2015; Cleland et al., 2016). Zahlreiche Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine Substitutionstherapie zu einer relevanten Verbesserung der Symptome, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungsprofil führen kann (Anker et al., 2009; Haddad et al., 2017). Umso wichtiger erscheint die zeitnahe und verlässliche Diagnostik von Eisenmangelzuständen. Gerade im Falle einer vorliegenden ACD werden die o.g. Symptome oftmals der zugrunde liegenden Erkrankung zugeschrieben. Eine weiterführende Diagnostik hinsichtlich des Vorliegens eines funktionellen Eisenmangels bleibt daher in vielen Fällen aus (Weiss et al., 2019).

Die diagnostische Herausforderung besteht deswegen darin, ein Eisendefizit im Kontext einer ACD diagnostisch zuverlässig zu erkennen. Bei Vorliegen eines echten Eisenmangels müssen diese Patienten einer gesonderten Diagnostik und Therapie zugeführt werden (Weiss und Goodnough, 2005). Die Prävalenz eines echten Eisenmangels schwankt mit Angaben zwischen 20 und 85 %. Gründe für den Eisenmangel können begleitende krankheitsabhängige oder unabhängige

gastrointestinale bzw. urogenitale Blutungen, iatrogene Blutentnahmen und Blutverluste im Rahmen therapeutischer Maßnahmen, wie z.B. Hämodialyse, sein (Camaschella, 2015; Cappellini et al., 2017; Punnonen et al., 1997; Weiss und Goodnough, 2005).

1.5 Zielsetzung

Ziel dieser Untersuchung war es, die Prävalenz von Anämien an einem Krankenhaus der Maximalversorgung retrospektiv zu erfassen und die Diagnostik anhand der herkömmlichen Eisenparameter sowie mit Hilfe des Thomas-Plots zu vergleichen und zu bewerten. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass dieser Vergleich bisher hauptsächlich unter Studienbedingungen bzw. in Studien mit vergleichsweise niedrigen Fallzahlen und zumeist unter Ausschluss von Patienten mit onkologischer Grunderkrankung, mit chronischer Niereninsuffizienz oder unter Dialyse erfolgte.

In dieser Arbeit waren oben genannte Komorbiditäten zunächst explizit kein Ausschlusskriterium. Die Heterogenität der Patientenkohorte entsprach somit den klinischen Arbeitsbedingungen. Auf diese Weise konnte evaluiert werden, ob die „neuen“ Parameter im Klinikalltag praktikabel und von diagnostischer Aussagekraft sind bzw. einen Mehrwert besitzen. Der Thomas-Plot kann seit Dezember 2016 an dem untersuchten Krankenhaus angefordert werden. Langfristig sollen die Ergebnisse dieser Studie einen Beitrag zur Optimierung der Anämiediagnostik und -therapie liefern. Neben einer verbesserten Patientenversorgung beinhaltet dies auch wirtschaftliche Aspekte im Hinblick auf den bedarfsgerechten Einsatz von Erythrozytenkonzentraten, von intravenösen Eisenpräparaten und Erythrozytenstimulierenden Substanzen.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit bezieht sich auf die Diagnostik von Anämien, welche als Symptom im Rahmen einer chronischen Erkrankung auftreten bzw. auf einen funktionellen Eisenmangel zurückzuführen sind. Daneben existieren zahlreiche andere Anämieursachen, beispielweise die Gruppe der hämolytischen Anämien, hämatologischen Neoplasien, Vitaminmangel oder Hämoglobinopathien. Die Diagnostik bzw. Therapien derselbigen sind nicht Teil dieser Arbeit und werden deshalb nicht tiefergehend betrachtet.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienformat

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit positivem Votum durch die Ethikkommission II der Universität Heidelberg (Medizinische Fakultät Mannheim).

Die Studie wurde am Marienhospital Stuttgart (Böheimstraße 37, 70199 Stuttgart, Institut für Laboratoriumsmedizin, Leitung: PD Dr. med. Matthias Orth) durchgeführt.

Für die Datengenerierung erfolgte am 05.09.2018 eine systematische und anonymisierte Abfrage von Patienten- und Labordaten aus dem hauseigenen Laborinformationssystem (LIS) LabCentre (i-solutions Health, Mannheim).

Der Analysezeitraum erstreckte sich vom 19. Dezember 2016 bis zum 04. September 2018.

2.2 Material

2.2.1 Laborparameter

Folgende EDTA-Blutparameter wurden für die Analyse herangezogen: Hämoglobin, Erythrozyten, MCV, MCH, Leukozyten, Thrombozyten und das Retikulozyten-He. Die Bestimmung der Blutbildparameter erfolgte durch den XN-2000 (Sysmex Corporation, Hamburg, Deutschland).

Daneben wurden folgende Serumparameter ausgewertet: Ferritin, Transferrin, Eisen, daraus abgeleitet die Transferrinsättigung, CRP, Kreatinin, Laktatdehydrogenase (LDH), Vitamin B12 und der sTfR. Die Bestimmung des Eisens, der LDH, des Kreatinins sowie des CRPs erfolgte mittels Architect ci8200 der Firma Abbott (Wiesbaden, Deutschland). Die Bestimmungen des Ferritins, des sTfR sowie Vitamin B12 wurden mittels automatisiertem Immunoassay durch das Gerät UniCel DxI 800, die des Transferrins durch Image (beide Beckman Coulter Inc., Krefeld, Deutschland) durchgeführt. Der Ferritinindex wurde anhand der Formel $sTfR / \log \text{ Ferritin}$ berechnet. Log bezieht sich auf den Logarithmus zur Basis 10.

2.2.2 Datengenerierung

Die Suchmaske des LIS wurde nach den einzelnen Laborparametern über den in Kapitel 2.1 benannten Zeitraum gefiltert, die Werte anschließend als Textdatei exportiert und in Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) konvertiert. Analog wurden für jeden Laborparameter einzelne Excel-Tabellen generiert, die pro Zeile neben den gewünschten Laborparametern jeweils auch Informationen zum Zeitpunkt der Analyse, dem Gerätenamen, Patientenalter, -geschlecht und -identität lieferten.

2.2.3 Patientenkollektiv

Die Datenabfrage erfasste zunächst die Laborwerte sämtlicher Patienten, deren Blut im Institut untersucht wurde. Hierzu gehörten Patienten aller im Haus ansässigen Fachabteilungen, die entweder stationär oder ambulant behandelt wurden. Daneben wurden am Institut Blutproben externer Praxen analysiert, u.a. einer mit dem Haus kooperierenden, nephrologischen Gemeinschaftspraxis (Nierenzentrum Marienpark, Eierstraße 46, 70199 Stuttgart) mit rund 150 Dialysepatienten pro Quartal.

Für die Studie wurden ausschließlich Daten volljähriger Patienten herangezogen. Weitere Einschränkungen wurden primär nicht vorgenommen, um ein realitätsnahes Abbild einer Patientenkohorte an einem städtischen Krankenhaus der Maximalversorgung zu gewinnen.

2.2.4 Aufbereitung der Daten

Die weitere Bearbeitung und Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Statistics Version 25.0 (IBM, Chicago, IL, USA). Die einzelnen Datensätze wurden hierfür aus Excel importiert und mit Hilfe der Schlüsselvariable „Patienten-ID“ zu einem Datensatz zusammengefügt. Die Patienten-ID wird nur einmalig vergeben und einem Patienten dauerhaft zugeteilt. Dadurch konnten die Werte dateiübergreifend eindeutig einem Patienten zugeordnet werden. Bei mehreren Bestimmungen pro Patient wurde zusätzlich das Patientenalter in Tagen für eine eindeutige Zuordnung benötigt.

Im Weiteren sollte pro Patient ein Datensatz ausgewertet werden. Grundsätzlich wurden hierfür die chronologisch ersten Werte herangezogen (sog. "first value"). Bei

unvollständigen Datensätzen, insbesondere in Bezug auf die Parameter des Thomas-Plots, wurde der chronologisch erste vollständige Fall ausgewählt.

2.3 Referenzbereiche

Der weiteren Einteilung und Auswertung wurden die laborinternen Messeinheiten und Referenzwerte, bis auf Ausnahme für das Ferritin, zu Grunde gelegt. Diese können der Tabelle 2-1 entnommen werden. Für das Ferritin wurde analog der Literatur bei Frauen ein Cut-off Wert < 10 ng/ml und bei Männern ein Wert < 15 ng/ml herangezogen, um leere Eisenspeicher zu definieren.

Tabelle 2-1: Referenzbereiche der einzelnen Laborparameter. MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittleres korpuskuläres Hämoglobin, Ret-H_e = Retikulozyten-Hämoglobin, sTfR = löslicher Transferrinrezeptor, LDH = Laktatdehydrogenase, CRP = C-reaktives Protein.

	Einheit	Geschlecht	Referenzbereich
Hämoglobin	g/dl	m	13,0 - 17,5
		w	12,0 - 16,0
MCV	fl		80 - 96
MCH	pg		28 - 33
Erythrozyten	Mio/ μ l	m	4,5 - 5,9
		w	4,1 - 5,1
Leukozyten	Tsd/ μ l		3,5 - 9,8
Thrombozyten	Tsd/ μ l		130 - 400
Retikulozyten	%		0,7 - 2,5
Ferritin	ng/ml	m	22 - 275
		w	5 - 204
Transferrin	mg/dl		202 - 336
Transferrinsättigung	%		16 - 45
Serumeisen	μ g/dl	m	40 - 120
		w	39 - 149
Ret-H _e	pg		> 28
sTfR	nmol/l		12,16 - 27,25
Vitamin B12	pg/ml		187 - 883
LDH	U/l	m	135 - 225
		w	135 - 214
Kreatinin	mg/dl	m	0,7 - 1,3
		w	0,6 - 1,1
CRP	mg/l		< 10

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in die weitere Auswertung war, neben des Vorliegens eines kompletten kleinen Blutbildes, die datumsgleiche und vollständige Bestimmung der herkömmlichen Serumeisenparameter.

Patienten wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, wenn das Ferritin bei über 1000 ng/ml bzw. die Transferrinsättigung bei über 50 % lag. In diesen Fällen konnte nur anhand der Laborparameter und ohne Einsicht in die Patientenakte nicht weiter differenziert werden, ob eine iatrogene Eisenüberladung vorlag oder diese im Rahmen einer hämatologischen Grunderkrankung (z.B. hämolytische Anämie, Hämochromatose, myelodysplastisches Syndrom) bedingt war.

Des Weiteren wurden Fälle mit einem MCV > 96 fl ohne Ausschluss eines Vitamin B12-Mangels sowie Fälle mit einem nachgewiesenen Vitamin B12-Mangel nicht berücksichtigt. Eine Bi- oder Trizytopenie als Hinweise für das Vorliegen einer hämatologischen Grunderkrankung bzw. kürzlich durchgeführter Chemotherapie war aufgrund fehlender Zusatzinformationen ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Hämatologische Neoplasien und ein Vitamin B12 Mangel gehen unabhängig vom Eisenstatus mit erhöhten sTfR-Werten einher (Beguin et al., 1993; Carmel und Skikne, 1992).

Dialysepflichtige und onkologische Patienten mit soliden Tumoren wurden explizit mit einbezogen, sofern sie nicht durch die eben genannten Kriterien exkludiert wurden.

2.3.2 Manuelle Kategorisierung in Anämieursachen

Analog zu den Quadranten des Thomas-Plots (Abbildung 1-1) sollte möglichst jeder Fall einer dieser vier Kategorien zugeordnet werden. Nach WHO-Kriterien wurde eine Anämie bei Frauen durch einen Hb-Wert < 12 g/dl und bei Männern < 13 g/dl charakterisiert. Um später den diagnostischen Mehrwert des Thomas-Plots evaluieren zu können, wurde die Untersucherin für die Parameter sTfR, Ferritinindex und Ret-H_e geblindet. Anhand der Parameter des kleinen Blutbildes, der herkömmlichen Serumeisenparameter sowie Zusatzinformationen durch CRP, LDH, Retikulozyten, Kreatinin und Eisender erfolgte eine manuelle Zuordnung anhand der folgenden Bedingungen:

1. Klassische Eisenmangelanämie (Quadrant 3)
 - Ferritin < 10 ng/ml (Frauen) bzw. < 15 ng/ml (Männer)
 - Ferritin < 100 ng/ml und TSAT < 15% (wenn CRP < 10 mg/l)
2. Latenter Eisenmangel (Quadrant 2)
 - Hb im Normbereich, aber Ferritin < 10 ng/ml (Frauen) bzw. < 15 ng/ml (Männer)
3. Anemia of Chronic Disease (Quadrant 1)
 - MCV und MCH im Normbereich, Retikulozyten im Normbereich, Ferritin > 10 bzw. 15 ng/ml, Transferrinsättigung im Bereich > 15 und < 50%, Hinweise für Infektion/Inflammation (CRP > 10 mg/l), Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,3 mg/dl) oder onkologische Grunderkrankung
4. Anemia of Chronic Disease mit Eisenverwertungsstörung (Quadrant 4)
 - MCV und/oder MCH erniedrigt, TSAT < 15% bei normwertigem CRP und Leukozyten, Ferritin normal oder erhöht, zusätzlich Niereninsuffizienz oder onkologische Grunderkrankung als Indikator für das Vorliegen einer ACD

Fälle, die anhand dieser Kriterien nicht zugeordnet werden konnten, wurden in folgende Kategorien einsortiert:

5. Gesund oder mögliche chronische Erkrankung ohne derzeitige Anämie
 - sowohl Hb als auch MCH, MCV, Ferritin und TSAT im Normbereich, CRP und Kreatinin normal oder erhöht
6. keine eindeutige Zuordnung möglich
 - Ferritin normal oder erhöht bei gleichzeitig erniedrigter Transferrinsättigung und erhöhtem CRP als Zeichen einer akuten-Phase-Reaktion; zusätzlich MCV/MCH erniedrigt

2.3.3 Kategorisierung in Anämieursachen durch Thomas-Plot

Nach der manuellen Einteilung in Anämieursachen anhand der herkömmlichen Eisenparameter erfolgte unter Hinzunahme des Ret-He sowie des sTfR eine automatische Zuteilung zu einem Quadranten im Thomas-Plot (Abbildung 1-1) anhand der in Tabelle 2-1 vorgegebenen Bewertungsgrenzen.

2.4 Datenauswertung

Der Datensatz wurde primär deskriptiv analysiert, um Aussagen zur Prävalenz sowie zu Alters- und Geschlechtsverteilungen von Anämien in der vorliegenden Kohorte treffen zu können. Zur Beurteilung der Daten hinsichtlich des Vorliegens einer Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov Test angewandt. Normalverteilte Daten wurden durch den Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), nicht-normalverteilte Daten durch den Median und Quartilabstand (IQR) (25. und 75. Perzentile) beschrieben. Für nominale Variablen wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil dargestellt.

Mit Hilfe von Kreuztabellen wurden die Ergebnisse der manuellen Zuteilung und der des Thomas-Plots verglichen und quantifiziert. Bei abweichenden Zuteilungen wurden die entsprechenden Fälle erneut in Subgruppen explorativ analysiert, wodurch Muster und Gemeinsamkeiten identifiziert werden sollten. Mit dem gleichen Ziel wurden die manuell nicht sicher zu klassifizierenden Fälle gesondert ausgewertet.

Wertausprägungen einzelner Laborparameter innerhalb der Anämiekategorien wurden graphisch mittels Box-Whisker-Plots dargestellt. Hierbei wurde zwischen den eindeutigen Fällen (manuelle Zuteilung und Thomas-Plot identisch) und den manuell nicht sicher zuzuordnenden Fällen unterschieden. Zur weiteren Beurteilung, inwiefern ein Laborparameter eine IDA von einer ACD zu unterscheiden vermag, wurden die richtig-positiven gegen die falsch-positiven Fälle in Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurven aufgetragen. Anschließend erfolgte die Berechnung der Fläche unterhalb der Kurve (AUC = "area under the curve") mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls als Maß für die diagnostische Genauigkeit des jeweiligen Parameters zur Differenzierung zwischen einer IDA und einer ACD. Auch hier wurden die eindeutigen und nicht sicher zu klassifizierenden Fälle separat ausgewertet und miteinander verglichen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskription des Patientenkollektivs

Im Untersuchungszeitraum vom 19.12.2016 bis zum 04.09.2018 wurde bei insgesamt 70.956 Patienten ein kleines Blutbild bestimmt. Das mediane Alter des gesamten Patientenkollektivs lag bei 55 Jahren (IQR 36 - 73; Spannweite 18 - 105 Jahre), hiervon 40 % männlichen und 60 % weiblichen Geschlechts.

Der Abbildung 3-1 ist zu entnehmen, dass rund ein Drittel der Patienten nach WHO-Kriterien eine Anämie aufwies. Hier lag das mediane Alter mit 62 Jahren (IQR 41 - 80; Spannweite 18 - 105 Jahre) etwas höher als in der gesamten Population. Der männliche Anteil betrug 37 %, der weibliche 63 %.

Bei 2211 der 20.589 Patienten mit Anämie (10,7 %) erfolgte eine weiterführende Diagnostik mittels Bestimmung der Serumeisenparameter; hiervon bei 895 Patienten zusätzlich durch die Durchführung des Thomas-Plots. Bei Patienten ohne Anämie wurde in 1.534 von 50.367 Fällen (3 %) eine weiterführende Diagnostik veranlasst. Insgesamt konnten so 3.745 vollständige Fälle hinsichtlich der Eisenparameter bzw. hiervon 1.721 Fälle mit durchgeführtem Thomas-Plot in die weitere Auswertung eingeschlossen werden. Das mediane Alter dieser Patientenkohorte lag bei 71 Jahren (IQR 55 - 79, Spannweite 18 - 105 Jahre), hierunter 48 % männliche und 52 % weibliche Patienten.

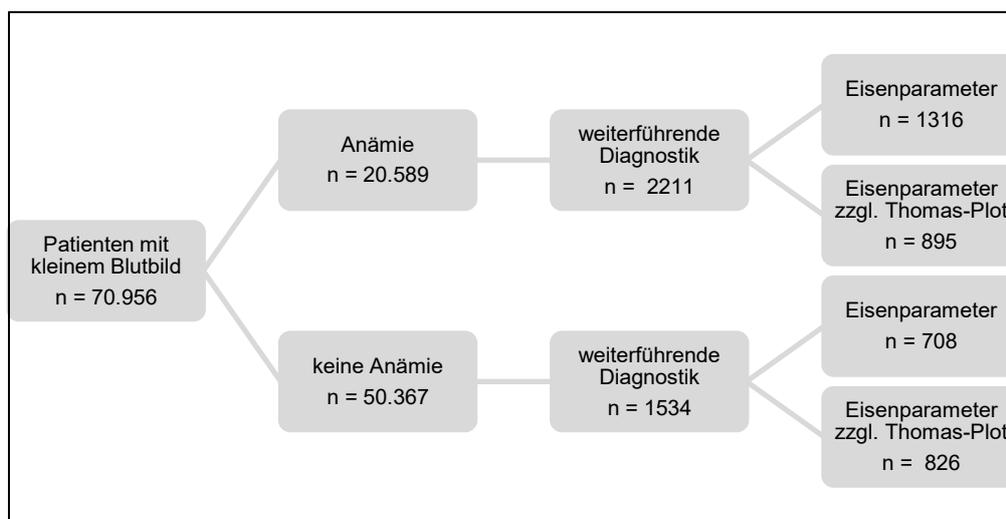


Abbildung 3-1: Flow-Chart mit Darstellung der durchgeführten Labordiagnostik vom 19.12.2016 bis zum 04.09.2018. n = Anzahl der Patienten, zzgl. = zuzüglich. Aus Gründen der Übersicht wurde auf die Darstellung der Felder „keine weiterführende Diagnostik an dritter Position verzichtet.

In jeweils rund 40 % der Fälle veranlassten die nephrologische Praxis sowie die Kliniken der Inneren Medizin einschließlich der Notaufnahme die weiterführende Diagnostik. Die restlichen 20 % entfielen auf andere am Haus ansässige Fachabteilungen und Sprechstunden sowie mit dem Haus kooperierende ambulante Einrichtungen.

Bei der Anforderung des Thomas-Plots entfiel der weitaus größte Teil auf die nephrologische Praxis mit rund 70 %, gefolgt von den Abteilungen der Inneren Medizin (28 %). In anderen Fachabteilungen wurde der Thomas-Plot nur vereinzelt angefordert (s. Abbildung 3-2).

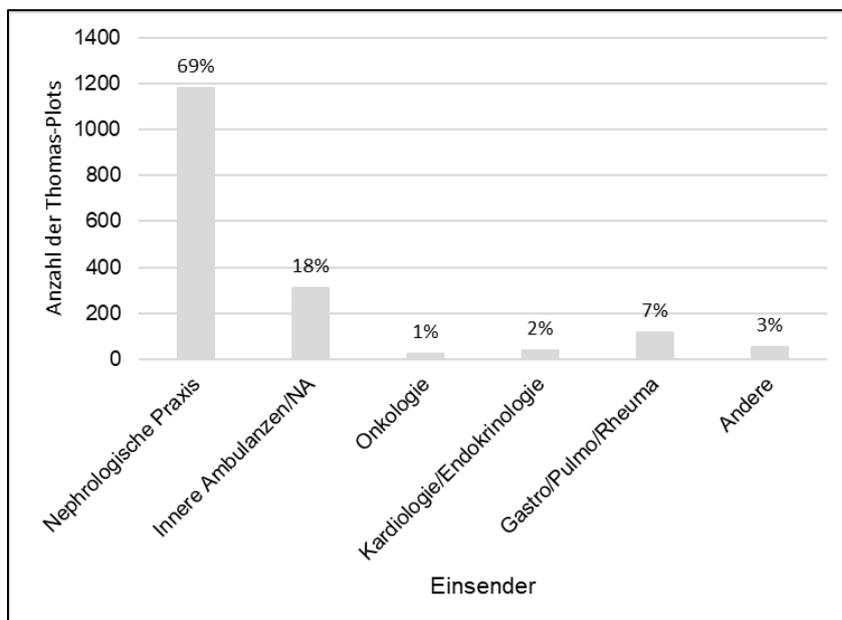


Abbildung 3-2: Anzahl der durchgeführten Thomas-Plots aufgeteilt nach Einsender im Analysezeitraum vom 19.12.16 bis 04.09.2018. NA = Notaufnahme, Gastro = Gastroenterologie, Pulmo = Pulmologie, Rheuma = Rheumatologie.

3.2 Manuelle Einteilung in Anämieursachen

Das Ergebnis der Zuordnung der 3745 Fälle zu den in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Anämiekategorien unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Kap. 2.3.1) ist in Tabelle 3-1 dargestellt. In einem zweiten Schritt erfolgte eine weitere Unterteilung hinsichtlich der Durchführung des Thomas-Plots.

Auffällig war der große Anteil von 30 %, welcher zum Analysezeitpunkt keine Anämie aufwies. Trotzdem wurde in mehr als dieser Hälfte der Fälle der Thomas-Plot durchgeführt. Die Mehrzahl dieser Fälle waren ambulant geführte nephrologische Patienten, bei denen zum Therapiemonitoring der Dialysepatienten unter EPO- und

Eisensubstitution regelmäßig die Eisenparameter inklusive Thomas-Plot bestimmt wurden.

Tabelle 3-1: Ergebnis der manuellen Zuteilung anhand der herkömmlichen Eisenparameter mit Angabe der absoluten Anzahl [n] und des prozentualen Anteils [%]. Anschließend weitere Aufteilung, ob der Thomas-Plot durchgeführt wurde. IDA = Eisenmangelanämie, lat. = latenter, ACD = Anemia of Chronic Disease, ACD + FID = Anemia of Chronic Disease mit funktionellem Eisenmangel.

Manuelle Zuteilung anhand der herkömmlichen Eisenparameter		Gesamt		Thomas-Plot	
		[n]	[%]	ja [n]	nein [n]
Kategorien	IDA	356	9,5	127	229
	lat. Eisenmangel	82	2,2	46	36
	ACD	617	16,5	377	240
	ACD + FID	12	0,3	9	3
	keine Anämie	1123	30,0	606	517
	nicht sicher	764	20,4	294	470
	ausgeschlossen	791	21,1	-	-
Gesamt		3745	100,0	1459	

Im klinischen Setting war die ACD mit 16 % am häufigsten, gefolgt von der klassischen Eisenmangelanämie mit rund 10 %. Entgegen der Erwartung war die ACD mit vermuteter zusätzlicher Eisenverwertungsstörung mit 0,3 % sehr selten. Allerdings konnte zu diesem Zeitpunkt der Analyse noch keine Aussage getroffen werden, wie viele Fälle anhand der herkömmlichen Eisenparameter möglicherweise übersehen wurden.

In 764 von 3745 Fällen (20,4 %) war anhand der herkömmlichen Eisenparameter keine eindeutige Zuordnung möglich. Bei 294 dieser 764 Fälle (38,5 %) erfolgte eine weitere Differenzierung mittels Thomas-Plot.

Rund 20 % der Fälle mit weiterführender Anämiediagnostik mussten ausgeschlossen werden. Mehrheitlich lag dies an deutlich abnormalen Laborwerten, die ohne klinische Zusatzinformation nicht verwertet werden konnten. So wurde in 65 Fällen bei einer makrozytären Anämie mit einem MCV > 96 fl kein Vitamin B12 Mangel ausgeschlossen. Die Anzahl der zu verwertenden Thomas-Plots sank damit von 1721 auf 1459.

3.2.1 Übersicht der Laborparameter

Alle getesteten Laborparameter zeigten eine Nicht-Normalverteilung. Die einzelnen Ergebnisse, aufgeteilt nach Anämiekategorien anhand der manuellen Zuteilung und

geblindet für die Parameter des Thomas-Plots, sind in Tabelle 3-2 mit Angabe des Medians sowie des IQR dargestellt.

Während das Durchschnittsalter im gesamten Patientenkollektiv bei rund 55 Jahren lag (s. Kap. 3.1), traf dies in der weiterführenden Anämiediagnostik nur auf die Gruppe „latenter Eisenmangel“ zu. Die Patienten mit einer IDA oder ACD waren mit knapp 70 Jahren deutlich älter.

Von besonderem Interesse waren die Charakteristika der nicht eindeutigen Fälle. Hierbei handelte es sich um anämische Patienten (Hb-Median 10,2 g/dl, IQR 8,9 – 11,7) mit normozytärer (MCV-Median 83,5 fl, IQR 79,3 - 87,9), eher hypochromer (MCH-Median 27,6 pg, IQR 26,0 - 29,3) Anämie. Das Ferritin lag im Normbereich bzw. war leicht erhöht (Median 188 ng/ml; IQR 47,25 - 252), die Transferrinsättigung war erniedrigt bzw. im niedrig-normalen Bereich (Median 14,5 %; IQR 10,1 - 21,2). Beide Parameter erwiesen sich bei zusätzlicher Entzündungskonstellation (CRP-Median 30 mg/l; IQR 8,8 - 82,1) allerdings als nicht aussagekräftig. Eine sichere Differenzierung zwischen einer ACD, IDA bzw. einer Eisenverwertungsstörung war anhand der herkömmlichen Parameter nicht möglich.

3.3 Diagnostischer Nutzen des Thomas-Plots

3.3.1 Vergleich manuelle Zuordnung und Zuordnung durch Thomas-Plot

Nach der Einteilung anhand der herkömmlichen Eisenparameter erfolgte durch Hinzunahme der Parameter sTfR, Ferritinindex und Ret-Hb in 1459 Fällen eine automatische und eindeutige Zuordnung zu einem Quadranten im Thomas-Plot (Abbildung 3-3). Bereits visuell ist ersichtlich, dass ähnlich der manuellen Zuteilung der weitaus größte Teil Quadrant 1 (ACD/gesund) zugeordnet werden konnte, gefolgt von Quadrant 2 (latenter Eisenmangel), Quadrant 3 (IDA) und Quadrant 4 (ACD + Eisenverwertungsstörung). Auffällig war, analog der manuellen Zuteilung, der geringe Anteil an Patienten mit kombinierter ACD und Eisenverwertungsstörung.

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der getesteten Laborparameter, unterteilt nach manueller Zuordnung zu einer Anämiekategorie, gebündelt für den Ret-Hb und sTfR. Angabe des Medians sowie des IQR. IDA = Eisenmangelanämie, ACD = Anemia of Chronic Disease, ACD + FID = Anemia of Chronic Disease mit funktionellem Eisenmangel (Eisenverwertungsstörung), MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittleres korpuskuläres Hämoglobin, CRP = C-reaktives Protein, Ret-H_e = Retikulozyten-Hämoglobin, sTfR = löslicher Transferrinrezeptor

Anämiekategorie	Anzahl [n]	Medianes Alter [Jahre]	Hämoglobin		Erythrozyten		MCV		MCH		CRP	
			Median [g/dl]	25./75. Perzentile	Median [Mio/μl]	25./75. Perzentile	Median [fl]	25./75. Perzentile	Median [pg]	25./75. Perzentile	Median [ng/ml]	25./75. Perzentile
IDA	356	67	10	8,3 10,9	4,0	3,5 4,4	77,5	72,1 83,1	25,5	22,4 27,9	3,7	1,3 7,4
ACD	617	73	11,0	9,8 11,7	3,7	3,3 3,9	89,7	86,3 93,3	29,8	28,7 31,1	5,7	1,9 18,4
ACD + FID	12	70	10,1	8,5 11,1	3,7	3,1 4,7	87,1	75,0 89,8	27,8	23,3 29,3	4,0	1,8 7,2
latenter Eisenmangel	82	51	13,1	12,5 13,9	4,7	4,4 4,9	84,9	82,4 88,5	28,5	26,8 29,5	1,4	0,7 3,6
gesund bzw. chronische Erkrankung ohne derzeitige Anämie	1123	60	13,9	13,2 14,9	4,7	4,4 5,0	87,6	85,0 90,4	29,8	28,9 30,7	1,7	0,8 4,3
nicht sicher zuzuordnen	764	69	10,2	8,9 11,7	3,8	3,3 4,3	83,5	79,3 87,9	27,6	26,0 29,3	30,1	8,8 82,1
ausgeschlossen	791	69	10,6	8,7 12,9	3,6	3,0 4,3	89,7	84,3 95,6	30,2	28,3 32,0	8,2	2,3 34,5

Anämiekategorie	Anzahl [n]	Ferritin		Transferrin		Transferrinsättigung		Eisen		Ret-H _e		sTfR		Ferritinindex [sTfR/log Ferritin]	
		Median [ng/ml]	25./75. Perzentile	Median [mg/dl]	25./75. Perzentile	Median [%]	25./75. Perzentile	Median [μg/dl]	25./75. Perzentile	Median [pg]	25./75. Perzentile	Median [nmol/l]	25./75. Perzentile	Median	25./75. Perzentile
IDA	356	10,5	6,5 17,3	304	265 343	7,02	4,27 10,85	30	19 41	24	20 29	34,07	26,12 44,94	32,84	22,88 52,30
ACD	617	129,0	58,8 306,0	192	154 230	25,80	20,90 32,50	69	53 85	32	31 34	17,06	14,17 20,93	8,66	6,65 11,24
ACD + FID	12	36,2	29,9 77,2	237	219 315	12,20	7,87 14,05	37	33 46	29	24 31	21,62	19,74 25,33	13,31	10,79 17,82
latenter Eisenmangel	82	11,5	9,4 20,4	299	265 338	13,70	11,20 21,25	59	45 78	32	30 33	22,00	18,58 25,33	19,12	16,42 23,68
gesund bzw. chronische Erkrankung ohne derzeitige Anämie	1123	84,7	45,5 157,0	233	212 258	28,60	22,90 35,10	95	76 115	33	32 34	16,44	14,08 19,59	8,83	7,27 10,91
nicht sicher zuzuordnen	764	108,0	47,45 252,0	194	153 236	14,50	10,10 21,20	38	25 60	29	27 31	22,49	17,55 30,34	12,15	8,62 17,41
ausgeschlossen	791	197,0	76,2 468,0	179	137 222	33,20	18,60 56,70	78	48 132	33	30 35	17,46	13,28 25,21	8,23	5,74 11,62

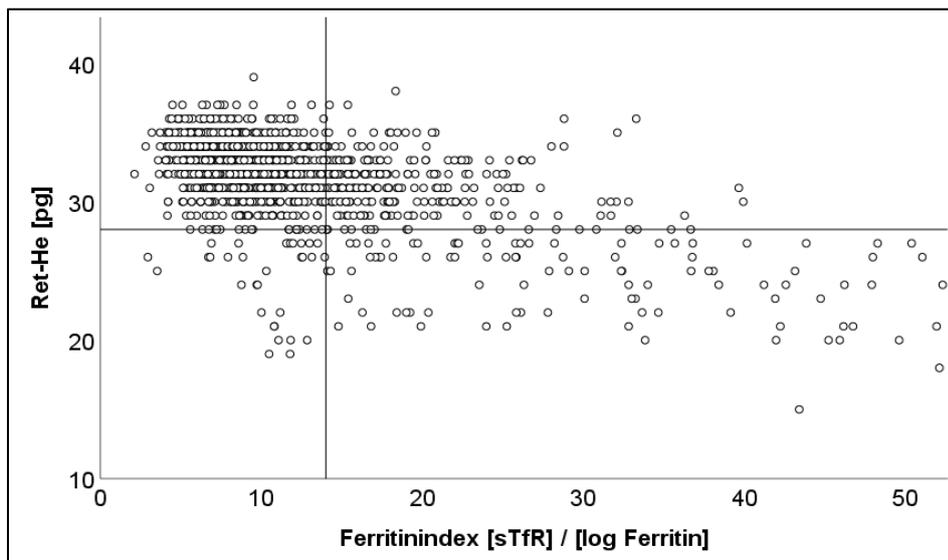


Abbildung 3-3: Einteilung aller 1459 Fälle zu einem Quadranten im Thomas-Plot. Cut-off-Wert für den Ferritinindex: 14, Cut-off-Wert für den Ret-Hb: 28 pg. Quadrant links oben: ACD, Quadrant rechts oben: latenter Eisenmangel, Quadrant rechts unten: IDA, Quadrant links unten: ACD + IDA.

Anhand einer Kreuztabelle (Tabelle 3-3) wurden die Ergebnisse der manuellen und der automatischen Zuteilung anhand des Thomas-Plots miteinander verglichen, In 1.014 der insgesamt 1.459 Fälle (rund 70 %) war die manuelle Zuordnung identisch zum Thomas-Plot. Neben den 294 Fällen (20 %), die manuell nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, fielen die restlichen 151 Fälle (10 %) nach manueller Zuordnung und Anwendung des Thomas-Plots nicht in die gleiche Kategorie.

Tabelle 3-3: Kreuztabelle der Zuordnung anhand der herkömmlichen Eisenparameter und durch Anwendung Thomas-Plot. Fett gedruckte Zahlen: Manuelle Zuteilung identisch zur des Thomas-Plots. Unterstrichene Zahlen: Manuelle Zuteilung abweichend zu der des Thomas-Plots. IDA = Eisenmangelanämie, lat. = latenter, ACD = Anemia of Chronic Disease, ACD + FID = Anemia of Chronic Disease mit funktionellem Eisenmangel (Eisenverwertungsstörung)

		Zuordnung durch Anwendung Thomas-Plot				Gesamt
		IDA	Lat. Eisenmangel	ACD / gesund	ACD + FID	
Zuordnung anhand der herkömmlichen Eisenparameter	IDA	77	<u>50</u>	0	0	127
	lat. Eisenmangel	<u>5</u>	39	<u>2</u>	0	46
	ACD	<u>1</u>	<u>35</u>	341	0	377
	ACD + FID	0	<u>5</u>	<u>1</u>	3	9
	gesund bzw. chronische Erkrankung ohne derzeitige Anämie	0	<u>52</u>	554	0	606
	nicht sicher zuzuordnen	43	80	142	29	294
Gesamt		126	261	1040	32	1459

3.3.2 Subgruppenanalyse der manuell nicht sicher zuzuordnenden Fälle

Nach Anwendung des Thomas-Plots auf die 294 anhand der herkömmlichen Eisenparameter nicht sicher zuzuordnenden Fälle (Tabelle 3-3) wurde in 142 Fällen (48,3 %) eine ACD (Quadrant 1), in 80 Fällen (27,2 %) ein latenter Eisenmangel bzw. in 43 Fällen (14,6 %) eine IDA (Quadrant 2 und 3) und in 29 Fällen (10 %) eine ACD mit Eisenverwertungsstörung (Quadrant 4) diagnostiziert (s. auch graphische Darstellung in Abbildung 3-4).

Zwei Drittel der Patienten, bei denen ein latenter Eisenmangel diagnostiziert wurde, wiesen trotzdem eine Anämie auf. Dies betraf mit 75 % hauptsächlich nephrologische Patienten.

Eine ACD mit zusätzlicher Eisenverwertungsstörung war mit insgesamt 32 der 853 anämischen Fälle (4 %) sehr selten. Jedoch konnten nur drei dieser Fälle (9,4 %) anhand der herkömmlichen Eisenparameter richtig zugeordnet werden. In 29 Fällen wäre ohne den Thomas-Plot keine Zuordnung möglich gewesen.

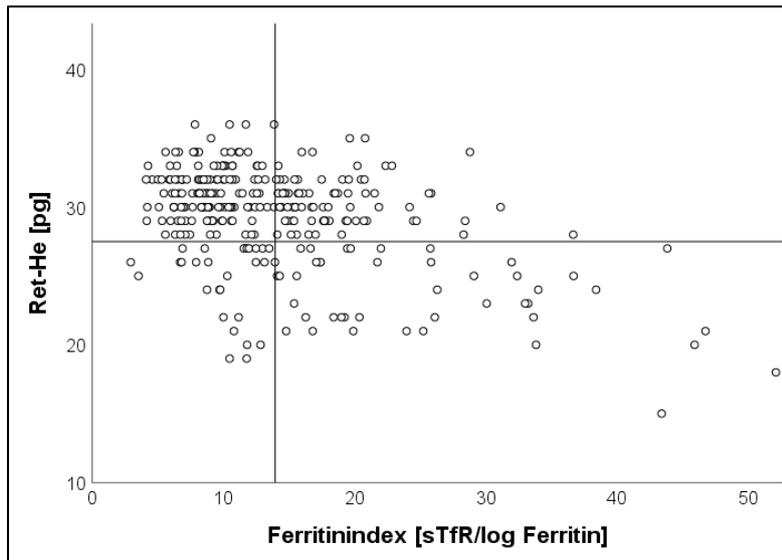
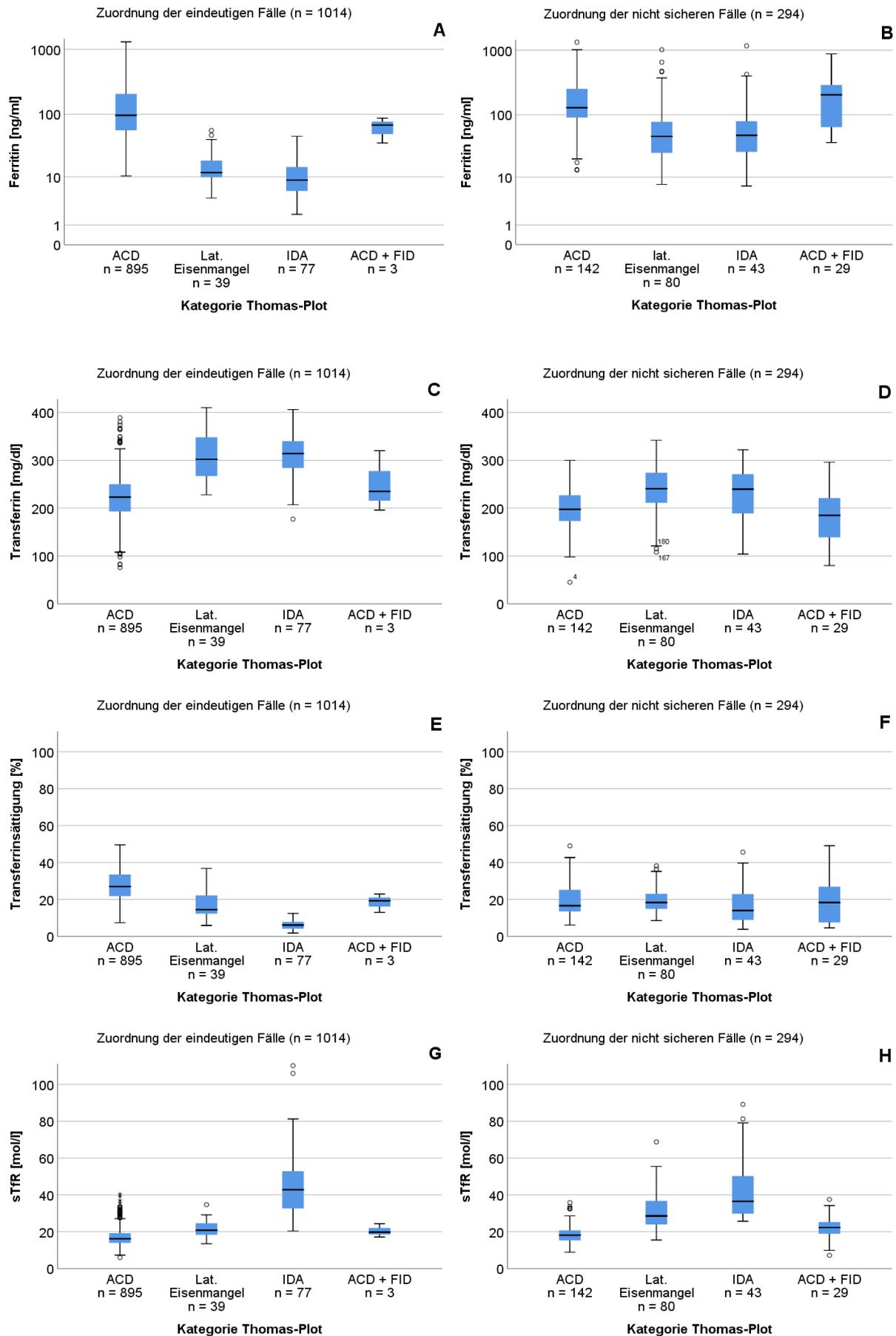


Abbildung 3-4: Thomas-Plot der 294 Fälle, die anhand der herkömmlichen Eisenparameter nicht sicher einer Kategorie zugeordnet werden konnten. Ret-Hb = Retikulozyten-Hämoglobin, sTfR = löslicher Transferrinrezeptor.

Exemplarisch wurden in der Abbildung 3-5 mittels Box-Whisker-Plots die unterschiedlichen Wertausprägungen über die vier Anämiekategorien für das Ferritin, das Transferrin, die TSAT, den sTfR und den Ferritinindex dargestellt. Hierbei wurde zwischen den eindeutigen Fällen (manuelle Zuordnung und Thomas-Plot identisch) (linke Spalte) sowie den manuell nicht sicher zu klassifizierenden Fällen (rechte Spalte) unterschieden.

Während die Ferritinwerte erwartungsgemäß bei den eindeutigen Fällen im Rahmen einer eisendefizitären Situation erniedrigt waren [A], liegen die Werte bei den nicht sicheren Fällen fast durchgehend im Normbereich bzw. darüber [B]. Im Nachhinein ist auch bei den nicht sicheren Fällen zu erkennen, dass die Ferritinwerte bei Eisenmangel durchschnittlich niedriger ausfielen als bei einer ACD. Trotzdem war anhand des Ferritinwertes aufgrund der größeren Spannweiten und dadurch bedingten Überschneidungen keine sichere Zuordnung zu einer Anämiekategorie möglich.

Ähnliches ließ sich auch beim Transferrin beobachten. In beiden Gruppen waren die Werte bei Eisenmangelzuständen tendenziell höher als bei einer ACD, allerdings fielen die Unterschiede bei den nicht sicheren Fällen [D] deutlich geringer sowie mit größeren Überschneidungen zwischen den einzelnen Kategorien aus.



Fortsetzung der Abbildung auf der nächsten Seite

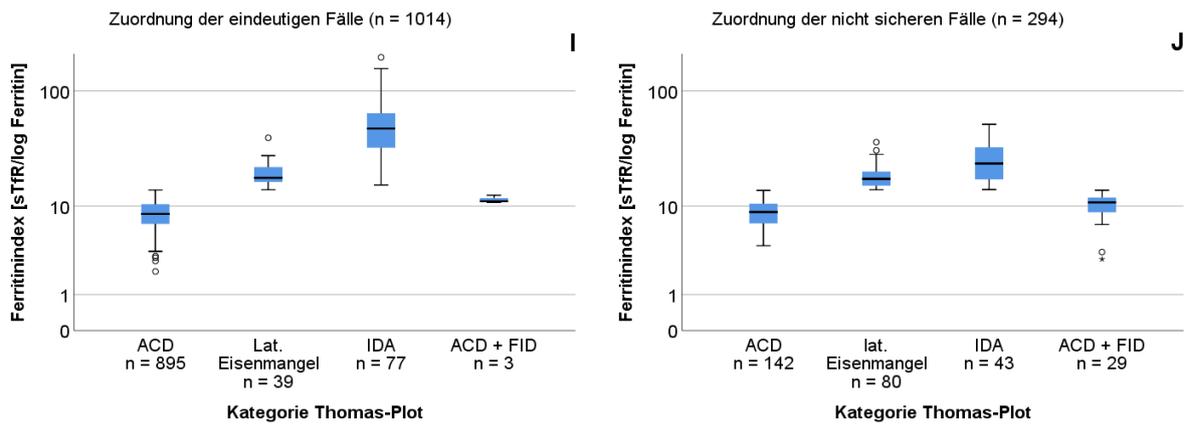


Abbildung 3-5: Box-Whisker-Plots zur Darstellung der unterschiedlichen Wertausprägungen über die vier Anämiekategorien für das Ferritin [A;B], das Transferrin [C;D], die TSAT [E;F], den sTfR [G;H] und den Ferritinindex [I;J]. Unterscheidung zwischen den eindeutigen Fällen (manuelle Zuordnung und Thomas-Plot identisch) in der linken Spalte und den nicht sicheren Fällen in der rechten Spalte. Die Boxen repräsentieren die 25. und 75. Perzentile, die Whiskers die 5. und 95. Perzentile. Zur besseren Übersicht logarithmische Auftragung der Ordinate für das Ferritin und den Ferritinindex. ACD = Anemia of Chronic Disease, lat. = latenter, ACD + IDA = Anemia of Chronic Disease mit funktionellem Eisenmangel (Eisenverwertungsstörung), sTfR = löslicher Transferrinrezeptor.

Während sich die Transferrinsättigung bei normwertigem CRP zwischen Eisenmangelzuständen und einer ACD unterschied [E], waren die Unterschiede im Rahmen einer akuten-Phase-Reaktion (APR) über alle Kategorien hinweg nahezu aufgehoben [F].

Die Verteilung der Mediane und IQRs des löslichen Transferrinrezeptors [G; H] waren in beiden Gruppen ähnlich; bei Eisenmangel erhöht, bei einer ACD eher im Normbereich. Überschneidungen innerhalb der Kategorien gab es zumindest im IQR-Bereich unabhängig des Vorliegens einer Entzündungskonstellation nicht. Damit scheint der sTfR zur Unterscheidung eines Eisenmangelzustandes von einer ACD besser geeignet zu sein als die herkömmlichen Eisenparameter.

Zur sicheren Unterscheidung zwischen einer IDA und ACD wurde in der vorliegenden Arbeit der Ferritinindex mit seinen Bemessungsgrenzen zur Überprüfung der manuellen Zuordnung als „Goldstandard“ herangezogen. Folglich bestanden diesbezüglich eindeutige Unterschiede zwischen Eisenmangelzuständen und einer ACD [I; J]. Auffällig war jedoch, dass der Median und die IQR bei einer IDA in der Gruppe der eindeutigen Fälle deutlich höher lagen als in der Gruppe der nicht sicheren Fälle.

3.3.3 Diagnostische Genauigkeit der einzelnen Laborparameter

Mit Hilfe von ROC-Kurven wurde mittels den daraus abgeleiteten AUCs die diagnostische Genauigkeit der einzelnen Laborparameter zur Differenzierung einer IDA von einer ACD quantifiziert. Hierzu wurde erneut zwischen den eindeutigen Fällen und den primär nicht sicher zu klassifizierenden Fällen unterschieden.

In Tabelle 3-3 wird ersichtlich, dass bei den eindeutigen Fällen der Ferritinindex mit einer AUC von 0,969 die höchste diagnostische Genauigkeit aufweist, gefolgt vom Ferritin (AUC 0,958) und der Transferrinsättigung (AUC 0,931).

Tabelle 3-3: Area under curve (AUC) und 95 % - Konfidenzintervall der einzelnen Laborparameter zur Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit zur Differenzierung zwischen einer IDA und ACD, aufgeteilt in eindeutige (manuelle Zuordnung und Thomas-Plot identisch) und nicht sichere Fälle. CI = Konfidenzintervall, sTfR = löslicher Transferrinrezeptor, Ret-H_e = Retikulozyten-Hämoglobin, MCH = mittleres korpuskuläres Hämoglobin, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen

Laborparameter	eindeutige Fälle		nicht sichere Fälle	
	AUC	95%-CI	AUC	95%-CI
sTfR / log Ferritin	0,969	0,96 - 0,979	0,917	0,882 - 0,951
Ferritin	0,958	0,948 - 0,969	0,691	0,600 - 0,782
Transferrinsättigung	0,931	0,912 - 0,949	0,628	0,513 - 0,742
sTfR	0,884	0,858 - 0,911	0,897	0,860 - 0,933
RetH _e	0,883	0,859 - 0,908	0,957	0,933 - 0,982
Transferrin	0,856	0,823 - 0,889	0,571	0,469 - 0,673
Eisen	0,852	0,825 - 0,878	0,596	0,481 - 0,711
MCH	0,831	0,8 - 0,863	0,711	0,603 - 0,819
MCV	0,83	0,797 - 0,862	0,67	0,56 - 0,781

Bei den nicht sicheren Fällen dagegen spielten das Ferritin mit einer AUC von lediglich 0,691 sowie die Transferrinsättigung (AUC 0,628) nur eine untergeordnete Rolle. Die diagnostische Genauigkeit der anderen Parameter (Transferrin, Eisen, MCV, MCH) war bereits bei den eindeutigen Fällen am niedrigsten (AUCs zwischen 0,83 und 0,86), fiel aber in der Gruppe der nicht eindeutigen Fälle mit AUCs zwischen 0,57 und 0,71 nochmals deutlich geringer aus. Dagegen gewann in der Gruppe der uneindeutigen Fälle der Ret-H_e (AUC 0,957) an Bedeutung. Zusammen mit dem Ferritinindex (AUC 0,917) zeigten beide die höchste diagnostische Genauigkeit zur Unterscheidung einer IDA von einer ACD. Die diagnostische Genauigkeit des sTfR war mit einer AUC von rund 0,89 in beiden Gruppen ähnlich.

3.3.4 Subgruppenanalyse der unterschiedlich zugeordneten Fälle

151 Fälle (10,3%) fielen nach manueller Zuordnung und Anwendung des Thomas-Plots nicht in die gleiche Kategorie (s. unterstrichene Zahlen in Tabelle 3-3). Hiervon wurden 142 Fälle (94 %) durch den Thomas-Plot in die Kategorie „latenter Eisenmangel“ verschoben.

In 50 von 127 Fällen (39,4%) bestand laut Thomas-Plot kein manifester, sondern nur ein latenter Eisenmangel. Da die Ferritinindices durch leere Eisenspeicher in beiden Kategorien erhöht sind, beruhte die abweichende Zuordnung allein auf dem Wert des Ret-He. Normalerweise besteht bei einem latenten Eisenmangel keine Hb-relevante Anämie. Bei den hier vorliegenden Fällen handelte es sich allerdings durchgehend um anämische sowie mit rund 90 % überwiegend um nephrologische Patienten. Unabhängig von der Zuteilung zu Quadrant 2 oder zu Quadrant 3 besteht insbesondere bei Dialysepatienten die therapeutische Konsequenz in der parenteralen Eisensubstitution.

87 Fälle wurden durch Anwendung des Thomas-Plots von der Kategorie ACD (Quadrant 1) in die Kategorie latenter Eisenmangel (Quadrant 2) verschoben. Demnach wäre bei Patienten ohne Anämie in 52 von 554 Fällen (9,4%) kein latenter Eisenmangel diagnostiziert worden. Bei bestehender Anämie im Rahmen einer chronischen Erkrankung wäre in 35 von 377 Fällen (9,3%) ohne den Thomas-Plot ein latenter Eisenmangel, in einem Fall sogar ein manifester Eisenmangel übersehen worden. Insbesondere bei dialysepflichtigen Patienten hat dies eine Konsequenz, da in diesem Fall die intravenöse Eisengabe empfohlen wird. 76 dieser 87 Patienten waren nephrologische Patienten.

In sieben von 39 Fällen bestand laut Thomas-Plot kein latenter Eisenmangel, sondern in zwei Fällen eine ACD bzw. in fünf Fällen ein manifester Eisenmangel. Eine therapeutische Konsequenz hat dies nur in den erstgenannten Fällen, da eine intravenöse Eisengabe in Quadrant 1 nicht indiziert ist.

Insgesamt änderte sich damit in 96 der unterschiedlich zugeordneten Fälle (63,6 %) durch Anwendung des Thomas-Plots die therapeutische Empfehlung. Allerdings muss diese Zahl aufgrund der fehlenden klinischen Informationen zu Diagnosen und vorangegangenen Therapien mit Einschränkung betrachtet werden.

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit sollte die Anämiediagnostik anhand der herkömmlichen Eisenparameter sowie neuerer hämatologischer Marker, insbesondere dem aus dem Ferritinindex und dem Ret- H_e abgeleiteten Thomas-Plot, evaluiert werden. Für die Auswertung des Untersuchungszeitraumes von Dezember 2016 bis September 2018 standen insgesamt 3745 Datensätze unterschiedlicher Patienten mit vollständigen Eisenparametern bzw. 1721 Thomas-Plots zu Verfügung.

Die häufigste Ursache für eine Anämie im untersuchten Patientenkollektiv war eine ACD, gefolgt von einer Eisenmangelanämie und latentem Eisenmangel. Eine ACD mit zusätzlicher Eisenverwertungsstörung war überraschenderweise mit insgesamt 32 Fällen (2,2 %) sehr selten.

In 70 % der Fälle war die manuelle Zuteilung anhand der herkömmlichen Eisenparameter identisch zu der automatischen Zuteilung des Thomas-Plots, in 10 % wich die Zuteilung ab. In den restlichen 20 % der Fälle war zumeist aufgrund erhöhter CRP-Werte anhand der herkömmlichen Eisenparameter keine sichere Zuteilung möglich. Mit Hilfe von Box-Whisker-Plots und Berechnung von AUCs konnte aufgezeigt werden, dass insbesondere das Ferritin bei fehlender Entzündungsreaktion ein zuverlässiger Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen ist (AUC 0,958). Im Rahmen einer Entzündungsreaktion erwiesen sich dagegen der Ferritinindex (AUC 0,917) und der Ret- H_e (AUC 0,957) als zuverlässigere Marker.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse kritisch reflektiert werden. Dazu wird zunächst auf die Stärken und Schwächen der angewandten Methodik eingegangen, um schließlich Aussagen über die Repräsentativität der Studienpopulation und damit der Ergebnisse treffen zu können. Anschließend erfolgt ein Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur. Abschließend werden die Relevanz und die Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Praxis und Forschung erörtert.

4.2 Diskussion der Methodik

Die Ergebnisse retrospektiver Studien (Latein: retrospectare = zurückblicken) dienen zur Generierung von Hypothesen bzw. liefern empirische Evidenz zur Stärkung von Hypothesen. Ein Nachteil ist jedoch, dass das Belegen von Kausalzusammenhängen aufgrund von Bias und sog. Cofunder nicht möglich ist (Euser et al., 2009). Schwerpunkt dieser Arbeit war es, bestehende Hypothesen hinsichtlich der zuverlässigsten Anämiediagnostik kritisch auf deren klinischen Nutzen zu überprüfen. Die retrospektive Analyse und Bewertung der Routine-Labordiagnostik an einem Krankenhaus der Maximalversorgung über einen Zeitraum von rund 20 Monaten schien hierfür passend zu sein.

Ein Nachteil dieser retrospektiven Auswertung besteht in der nicht vorhandenen Standardisierung der Blutentnahmen, da diese nicht im Rahmen einer Studie, sondern in der Routinediagnostik abgenommen wurden. Die Vergleichbarkeit bzw. Aussagekraft kann daher durch fehlende Nüchternblutentnahmen sowie unterschiedlicher Entnahmezeitpunkte und Lagerzeiten eingeschränkt sein. Dies betrifft insbesondere die TSAT, dessen Berechnung durch die nutritiven und zirkadianen Schwankungen des Serumeisens beeinflusst wird (Heimpel et al., 2003). Allerdings sind standardisierte Blutentnahmen im klinischen Alltag nur bei sehr speziellen Fragestellungen üblich und mit erheblichem organisatorischem Aufwand verbunden. Die Heterogenität der Entnahmezeitpunkte und Lagerungszeiten sind somit für Beantwortung der Frage nach dem klinischen Nutzen der Laborparameter von erheblicher Relevanz.

Eine weitere Verzerrung der Daten ist möglicherweise dadurch bedingt, dass im Falle von Mehrfachbestimmungen bei einem Patienten nicht der chronologisch erste Datensatz herangezogen wurde, sondern der erste, möglichst vollständige. Dadurch könnte es zu Verzerrungen der Werte durch bereits zwischenzeitlich eingeleitete Therapien gekommen sein, die der Untersucherin nicht bekannt waren. Allerdings entspricht auch dieses Szenario der klinischen Realität. Oftmals wird bei stationären Patienten, sofern die Anämie nicht der Aufnahmegrund ist, eine tiefergehende Anämiediagnostik erst im Verlauf des Aufenthaltes initiiert. Bei der Interpretation der Ergebnisse helfen allerdings klinische Informationen zu Diagnosen und Therapien entscheidend weiter. Aus diesem Grund wurden Patienten mit einer Eisenüberladung, fehlendem Ausschluss eines Vitamin B12 Mangels sowie Patienten mit einer Bi- oder

Trizytopenie aufgrund zahlreicher möglicher Differenzialdiagnosen von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Allein die Angaben zu Patientenalter und Einsender ohne nähere Informationen zu Diagnosen und vorherigen Therapien reichten in diesen Fällen nicht aus, um die Werte sinnvoll interpretieren zu können. Dies führte dazu, dass 791 Datensätze (20 %) bzw. 262 Thomas-Plots (15 %) nicht weiter ausgewertet werden konnten (s. Tabelle 3-1). Eine leichte Verzerrung der Ergebnisse kann deswegen nicht ausgeschlossen werden. Letztlich wird hierdurch verdeutlicht, dass eine zuverlässige Interpretation von Laborwerten eines einzelnen Patienten zumeist nur unter Einbeziehung sämtlicher zur Verfügung stehender Patienteninformationen möglich ist. In zukünftigen Studien sollte dies daher berücksichtigt werden.

Die Einteilung in Anämieursachen erfolgte in dieser Studie durch eine einzelne Assistenzärztin in fortgeschrittener Weiterbildung für den Facharzt Innere Medizin. Von einigen Autoren wird der Vergleich mit dem Eisenstatus im Knochenmark als Goldstandard zur Evaluation von Eisenparametern gefordert (Braga et al., 2014). Studien, in denen dieser Vergleich erfolgte, sind zum einen selektiv und weisen zum anderen aufgrund der Invasivität und der Kosten eine maximale Fallzahl von 176 Patienten auf (Hanif et al., 2005). Zudem wird mehrfach kritisiert, dass selbst die Definition des Eisenstatus im Berliner Blau gefärbten Knochenmark untersucherabhängig und somit nicht objektiv ist (Braga et al., 2014; Koulaouzidis et al., 2009).

Zur Stärkung der Objektivität ohne Durchführung einer Knochenmarkpunktion wurde in einer vergleichbaren zu der hier vorliegenden Studie die Einteilung der Patienten durch zwei unabhängige Untersucher vorgenommen (Leers et al., 2010). Allerdings blieb unklar, welche Kriterien der Auswertung zu Grunde gelegt wurden. Anderweitig wurde der Einteilung eine mehrfach kritisierte „etablierte Meinung und Praxis zur Diagnose und Klassifikation von Anämien“ (Skikne et al., 2011) zu Grunde gelegt ohne näher auf Untersucher und Kriterien einzugehen. In anderen Studien dagegen erfolgte die Einteilung anhand vorher festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien mit klaren Cut-off Werten (Shin et al., 2015; Suega et al., 2019). Ein solches Vorgehen erschien in der vorliegenden Studie zur Optimierung der Objektivität am Geeignetsten. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Zuteilung zumindest zum Teil durch die vorhandenen Zusatzinformationen wie Alter und Kenntnisse des Einsenders subjektiv beeinflusst wurde.

Bis auf eine Ausnahme wurden für die Einteilung die laborinternen Referenzwerte herangezogen. Beim Ferritin wird laborintern bei Frauen ein Cut-off-Wert < 5 ng/ml, bei Männern < 22 ng/ml genutzt, was den 95% des Referenzkollektivs entspricht. Insbesondere der Wert bei Frauen erschien im Hinblick auf die in der Literatur gängigen Cut-off Werte eines Eisenmangels von < 10 bis < 30 ng/ml zu streng. Stattdessen wurden leere Eisenspeicher bei Frauen mit einem Ferritinwert < 10 ng/ml und bei Männern < 15 ng/ml definiert.

Anhand der vorliegenden Daten sollte die Prävalenz von Anämien retrospektiv erfasst und die Diagnostik anhand der herkömmlichen Eisenparameter sowie mit Hilfe des Thomas-Plots verglichen und bewertet werden. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden primär deskriptive Methoden einschließlich Häufigkeitsverteilungen, Kreuztabellen, Box-Whisker-Plots und ROC-Analysen zur Berechnung der AUC gewählt. Die hieraus resultierende „explorative“ Darstellung der Ergebnisse kann hinsichtlich der fehlenden statistischen Signifikanztestung kritisiert werden. Auf diese wurde allerdings aufgrund durchgängig nicht-normalverteilter Daten, unterschiedlich ausgeprägter Fehlervarianzen und ungleicher Stichprobengrößen im Hinblick auf die eingeschränkte Aussagekraft und steigender Wahrscheinlichkeit für zufällige Ergebnisse verzichtet. Insbesondere beim multiplen Testen, was aufgrund der zahlreichen Wertausprägungen nötig gewesen wäre, steigt die Wahrscheinlichkeit rein zufälliger Ergebnisse (Victor et al., 2010). Stattdessen erschien eine kritische Überprüfung der Unterschiede auf klinische und therapeutische Relevanz durch logische Überlegungen sinnvoller (du Prel et al., 2010).

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Diskussion des Patientenkollektivs und diagnostischen Vorgehens

Durch die systematische Datenbankabfrage sämtlicher am Institut analysierter Blutproben inklusive stationärer/ambulanter Fälle, junger/alter sowie kranker/gesunder Patienten in diesem Zeitraum ist anzunehmen, dass zu Beginn der Datenanalyse mit knapp 71.000 Patienten ein repräsentatives Abbild der Gesamtbevölkerung vorlag.

Die Prävalenz einer Anämie lag ähnlich den Untersuchungen der WHO bei rund einem Drittel (WHO, 2008). Während weltweit, Kinder ausgenommen, Frauen im gebärfähigen Alter am häufigsten von einer Anämie betroffen sind, lag das mediane

Alter der anämischen Patienten in der Studienkohorte bei 62 Jahren. Zurückzuführen ist dies auf die höhere Lebenserwartung in Industrienationen und die mit dem Alter steigende (stationäre) Behandlungshäufigkeit. Das mediane Alter des gesamten Patientenkollektivs mit 55 Jahren deckt sich mit Untersuchungen des statistischen Bundesamtes, wonach das Durchschnittsalter stationär behandelter Patienten im Jahr 2017 bei 55,1 Jahren lag (Schelhase, 2019).

Durch die Datenabfrage wurden zwar zahlreiche Datensätze generiert, allerdings waren viele hiervon unvollständig und damit nicht zu verwerten. In nur 10,7 % der Fälle mit Anämie ist eine weiterführende und vollständige Diagnostik hinsichtlich des Eisenstoffwechsels erfolgt. Das mediane Alter dieser Patienten lag mit 71 Jahren deutlich über dem des gesamten Patientenkollektivs, was auf den überwiegenden Anteil internistischer Patienten in dieser Gruppe zurückzuführen ist. Gründe für die nur spärliche Rate an weiterführender Diagnostik bleiben unklar. Möglicherweise liegt dies zu einem daran, dass eine nur mild ausgeprägte Anämie ohne klinische Symptome mit Hb-Werten zwischen 10 und 12 g/dl akzeptiert wird. Ludwig et al. stellten in ihrem europäischen Survey zur Prävalenz und Behandlung von Anämien bei onkologischen Patienten fest, dass der mediane Hb bei 9,7 g/dl lag, bevor eine Anämie-spezifische Therapie eingeleitet wurde (Ludwig et al., 2004). Des Weiteren ist der Grund für eine stationäre Behandlung zumeist ein anderer. Demnach sind Herzinsuffizienz, gefolgt von Vorhofflattern/-flimmern, Femurfraktur und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) die häufigsten Gründe für eine stationäre Aufnahme von Patienten über 65 Jahren (Schelhase, 2019). In manch anderen Fällen war die Ursache ggf. schon bekannt bzw. die Anämiediagnostik gehört nicht zum jeweiligen Fachgebiet. Dies legen die Zahlen der weiterführenden Anämiediagnostik dar: je 40 % wurden durch die Kliniken der Inneren Medizin sowie der nephrologischen Praxis veranlasst, nur 20 % durch nicht-internistische Abteilungen.

Während sich die Anämiediagnostik weitestgehend auf das Fächer der Inneren Medizin beschränkte, belief sich der Anteil der durchgeführten Thomas-Plots allein durch die nephrologische Praxis auf 70 %. Überraschend niedrig waren die Anteile der durchgeführten Thomas-Plots bei den onkologischen Patienten mit nur einem Prozent sowie bei den rheumatologischen Patienten mit sieben Prozent. Gerade im Hinblick auf eine zu erwartende ACD mit zusätzlicher Eisenverwertungsstörung bei diesen

Patientengruppen mit einem Anteil von rund 20% (Thomas et al., 2005) wäre ein höherer Anteil dieser Patienten zur Beurteilung des klinischen Nutzens wünschenswert gewesen.

Obwohl insgesamt 20 % der Fälle anhand der herkömmlichen Eisenparameter nicht sicher zugeordnet werden konnten, wurde bei nur 295 dieser 764 Fälle (38,5 %) eine weiterführende Diagnostik veranlasst. Möglicherweise haben bei einigen klinische Zusatzinformationen bei der Interpretation der Ergebnisse weitergeholfen, allerdings ist zu bezweifeln, ob dies in mehr als 60 % der Fälle möglich war.

Auffällig waren dagegen die 826 Thomas-Plots, die trotz fehlender Anämie veranlasst wurden und damit knapp die Hälfte (48 %) aller Untersuchungen bilden. Während bei einigen Patienten zu wenig Diagnostik veranlasst wurde, handelt es sich hierbei in den meisten Fällen um eine Überdiagnostik, da der Thomas-Plot bei ausgeglichenem Hämoglobin keinen diagnostischen Mehrwert darstellt. Ausgenommen sind Patienten, bei denen hierdurch ein latenter Eisenmangel diagnostiziert wird, der anschließend auch behandelt wird. Dies trifft auf einen zu erwartenden erhöhten Eisenbedarf zu, beispielsweise im Rahmen einer Schwangerschaft oder einer gesteigerten Erythropoese nach Epo-Gabe (Thomas et al., 2005). Der Routine-Einsatz im Sinne eines Screeninginstrumentes kann aufgrund des fehlenden Mehrwertes jedoch kritisch hinterfragt werden.

Abschließend lässt sich über das Patientenkollektiv festhalten, dass dieses primär repräsentativ war. Die weitere Analyse offenbarte allerdings, dass eine weiterführende Anämiediagnostik fast ausschließlich in der Inneren Medizin erfolgte und Thomas-Plots hauptsächlich durch die nephrologische Praxis angefordert wurden. Demzufolge liegt bei dem hohen Anteil nephrologischer Patienten ein Bias vor, was die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich des generellen klinischen Nutzens des Thomas-Plots limitiert. Trotzdem kann das Ergebnis dieser retrospektiven Analyse dazu beitragen, dass der Anämiediagnostik zukünftig mehr Beachtung geschenkt wird. Zur Beurteilung des generellen klinischen Nutzens des Thomas-Plots sind weitere Studien mit ähnlich großen Patientenkohorten notwendig. Unterschiedliche Fachabteilungen sollten dabei möglichst gleichmäßig repräsentiert sein.

4.3.2 Diskussion der Laborparameter

Ähnlich den Ergebnissen der Literatur war die ACD im klinischen Setting die häufigste Ursache für eine Anämie, gefolgt von der Eisenmangelanämie (Weiss und Goodnough, 2005). Der Anteil der anämischen Patienten mit einer ACD und zusätzlicher Eisenverwertungsstörung (Quadrant 4 im Thomas-Plot) war mit insgesamt 32 Fällen (4 %) sehr selten, wohingegen der Anteil in anderen Studien bei rund 10 % (Leers et al., 2010) bzw. 20 % (Thomas und Thomas, 2002) lag. Zurückzuführen ist dies einerseits auf den bereits erwähnten Bias hinsichtlich des hohen Anteils nephrologischer Patienten, andererseits aber auch auf eine unvollständige Diagnostik in 470 weiteren unsicheren Fällen. In 29 der 294 unsicheren Fälle (10 %) wäre ohne den Thomas-Plot eine ACD mit Eisenverwertungsstörung übersehen worden. Davon ausgehend, dass bei den anderen unklaren Fällen ca. weitere 10 % nicht erkannt wurden, liegt der zu erwartende Anteil bei rund 50 zusätzlichen Fällen mit ACD und Eisenverwertungsstörung.

Des Weiteren sind die Abweichungen vermutlich auch auf die unterschiedlichen Studiendesigns zurückzuführen. Beide zitierte Studien waren prospektive Studien, in denen die Blutentnahmen standardisiert vor therapeutischen Maßnahmen erfolgten. Im Idealfall wurde bei einigen Patienten der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt der Bestimmung ein (Funktions-)Eisenmangel bereits therapeutisch ausgeglichen, sodass der Datenpunkt in Quadrant 1 lokalisiert wurde.

Insgesamt erwiesen sich die herkömmlichen Eisenparameter bei fehlender Entzündungsreaktion als zuverlässige Marker in der Anämiediagnostik. Die nicht sicheren Fälle ausgenommen, war die manuelle Zuteilung in 87 % identisch zu der des Thomas-Plots. In einer bereits 1992 großangelegten Review konnten Guyatt et. al. zeigen, dass die AUC des Ferritins zur Diagnostik einer IDA mit 0,95 sehr hoch lag (Guyatt et al., 1992). In der vorliegenden Studie konnte mit einer AUC von 0,958 ein vergleichbarer Wert für das Ferritin ermittelt werden, welcher damit die höchste diagnostische Genauigkeit bei den sicheren Fällen aufwies.

Aufgrund der sehr niedrig gewählten Cut-off Werte für das Ferritin von < 10 und < 15 ng/ml verwundert es nicht, dass die AUC bei den nicht sicheren Fällen und zumeist einhergehender Entzündungsreaktion auf 0,691 abfiel. Ziel weiterführender Untersuchungen könnte es daher sein, eine Anhebung der Bewertungsgrenzen des Ferritins in Abhängigkeit der jeweiligen Grunderkrankung (s. Kapitel 1.3.1)

vorzunehmen. Hierdurch könnte die Frage beantwortet werden, ob zur Steigerung der diagnostischen Aussagekraft ggf. eine automatische Anpassung der Bewertungsgrenzen bei CRP-Erhöhung im LIS vorgenommen werden sollte.

In 151 Fällen war die manuelle Zuordnung nicht identisch zu der Zuteilung des Thomas-Plots; hiervon wurden 142 in die Kategorie latenter Eisenmangel verschoben. Zunächst mag es paradox erscheinen, dass bei 50 Patienten anhand der herkömmlichen Eisenparameter ein manifester, anhand des Thomas-Plots aber nur ein latenter Eisenmangel besteht. Aufgrund fehlender klinischer Informationen kann hinsichtlich der Gründe keine definitive Aussage getroffen werden. Dennoch ist anzunehmen, dass das Diagramm in einigen Fällen nicht nur zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen, sondern als therapeutisches Diagramm dient, um den Erfolg bereits eingeleiteter Eisensubstitutionen frühzeitig überprüfen zu können. Demnach sollte sich der Datenpunkt nach eingeleiteter Eisensubstitution nach 10 Tagen von Quadrant 3 nach Quadrant 2 verschieben und innerhalb von 4-6 Wochen in Quadrant 1 (aufgefüllte Eisenspeicher) lokalisiert sein (Thomas et al., 2006). Der Mehrwert besteht hier also nicht in der primären Diagnostik, sondern in der frühzeitigen Erfolgskontrolle einer Substitutionstherapie.

87 Fälle, hiervon 52 ohne und 35 Patienten mit Anämie, wurden von Quadrant 1 (gesund/ACD) in Quadrant 2 (latenter Eisenmangel) verschoben. Die Interpretation dieser Verschiebungen insbesondere bei den nicht-anämischen Patienten ohne klinische Zusatzinformationen ist schwierig. Bei gesunden Patienten mit normwertigem Hb reicht normalerweise das Ferritin aus, um einen Speichereisenmangel zu diagnostizieren. Patienten mit ACD können einen echten Eisenmangel entwickeln, ebenso Dialysepatienten unter Erythropoetin-Substitution. In diesen Fällen bestünde ein diagnostischer Mehrwert, da anhand der herkömmlichen Eisenparameter ein latenter Eisenmangel nicht erkannt worden wäre. Möglicherweise liegt aber hier nur eine Verschiebung in den Quadranten 2 vor, weil zuvor ESAs verabreicht wurden und ein erhöhter sTfR nicht auf einen Eisenmangel, sondern auf ein stimuliertes Knochenmark zurückzuführen ist (Thomas und Thomas, 2002). Ohne klinische Zusatzinformationen hinsichtlich der durchgeführten Therapie kann deshalb keine sichere Aussage getroffen werden. Dies verdeutlicht die Fehleranfälligkeit der Interpretation von Laborergebnissen ohne detaillierte klinische Informationen.

Die Studiendaten zum diagnostischen Nutzen des sTfR und des Ferritinindex sind insgesamt wenig robust und sehr uneinheitlich. Einerseits liegt dies an den kleinen Fallzahlen im zwei- oder niedrig dreistelligen Bereich. Andererseits scheitern aussagekräftige Reviews und Metaanalysen an der nicht möglichen Vergleichbarkeit der Studien, was unterschiedlichen Analysemethoden und Referenzbereichen geschuldet ist (Braga et al., 2014; Infusino et al., 2012; Koulaouzidis et al., 2009). Bereits 1998 wurde durch Skikne ein internationaler Standard zur Messung des sTfR propagiert, der aber bis heute nicht umgesetzt wurde (Skikne, 1998).

Ende der 90er bzw. Anfang der 2000er Jahre wurden einige Studien zur Evaluation der diagnostischen Genauigkeit der Eisenparameter inklusive des sTfR und des Ferritinindex durchgeführt. Als Referenz diente jeweils das Berliner Blau gefärbte Knochenmark. Die Ergebnisse sind sehr uneinheitlich. Punnonen et. al erhielten in ihrer Studie an 129 Patienten eine AUC von 0,98 für den sTfR und von 1,00 für den Ferritinindex (Punnonen et al., 1997). Means et al. rekrutierten 145 anämische Patienten, darunter 87 mit Malignomen und Lebererkrankungen. Unabhängig der Grunderkrankung lagen ähnlich den hier vorliegenden Ergebnissen die Mittelwerte für den sTfR im Gegensatz zum Ferritin und der TSAT als einzige im Normalbereich bei vollen Eisenspeichern und über dem Referenzbereich bei leeren Eisenspeichern. Trotzdem wurden 29% der Patienten mit leeren Eisenspeichern durch den Ferritinindex nicht abgebildet. (Means et al., 1999).

Durch den zusätzlichen Einsatz des Ferritinindex im Vergleich zu den herkömmlichen Eisenparametern stieg in der Studie von Rimon et al. die Sensitivität zur Diagnostik einer IDA von 16 auf 88%. Allerdings schloss ein normaler Ferritinindex einen Eisenmangel ebenfalls nicht aus. (Rimon et al., 2002).

Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse schlussfolgerten Koulaouzidis et al. in ihrem Review, dass vor dem weiteren Einsatz des sTfR und des Ferritinindex eine prospektive, multizentrische Studie mit Knochenmarkpunktionen als Goldstandard sowie festen Ein- und Ausschlusskriterien wünschenswert sei (Koulaouzidis et al., 2009). Eine 2012 durch Infusino et. al durchgeführte Meta-Analyse lieferte nur eingeschränkt verwertbare Ergebnisse, da die zur Verfügung stehenden Studien nur wenige Teilnehmer beinhalteten und ein Vergleich aufgrund verschiedener Analysemethoden, Ein- und Ausschlusskriterien sowie unterschiedlichen Stichprobengrößen kaum möglich war. Letztlich kamen sie zu dem Ergebnis, dass

sowohl der sTfR als auch der Ferritinindex hilfreich zur Unterscheidung einer ACD von einer IDA sein können. Die AUC des sTfR lag bei 0,912, allerdings mit großem Konfidenzintervall. Eine ROC-Analyse für den Ferritinindex konnte bei nur wenigen geeigneten Studien nicht durchgeführt werden (Infusino et al., 2012). Generell wird dem Ferritinindex eine höhere diagnostische Genauigkeit zugeschrieben als dem sTfR (Beguin, 2003; Koulaouzidis et al., 2009; Krawiec und Pac-Kozuchowska, 2019; Matsuda et al., 2002; Punnonen et al., 1997), was sich auch in dieser Studie bestätigte.

Anders als die Mehrheit der Autoren verwendeten Thomas und Thomas nicht den Befund der Knochenmarkpunktion als Goldstandard zur Definition eines funktionellen Eisenmangels, sondern einen Ret-Hb < 28 pg sowie einen Anteil hypochromer Erythrozyten (HYPO) > 5 %. Für die Etablierung des diagnostischen Diagramms wurden knapp 600 Patienten aus unterschiedlichen Fachabteilungen rekrutiert. Analog den hier vorliegenden Ergebnissen waren die berechneten AUCs für das Ferritin und den Ferritinindex ohne Akute-Phase-Reaktion (APR) höher. Der Ferritinindex erwies sich als der beste Marker zur Diagnostik eines funktionellen Eisenmangels (AUC ohne APR 0,88, mit APR 0,74).

Der Anteil der Patienten mit Datenpunkt in Quadrant 4 war bei Thomas und Thomas deutlich höher, was am Ehesten auf die frühzeitige Diagnostik (24 h nach Aufnahme) zurückzuführen ist. Die meisten Patienten mit ACD, sowohl durch Tumor als auch durch andere Gründe bedingt, waren ebenfalls in Quadrant 1 lokalisiert (Thomas und Thomas, 2002). Allerdings ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse schwierig, da Thomas und Thomas zwar drei Analysemethoden zur Bestimmung des sTfR miteinander verglichen, die hier angewandte Messmethode (Beckman Coulter) allerdings nicht untersucht wurde.

Auffällig erscheint die Häufigkeit, mit der in der Literatur der TSAT eine entscheidende Rolle in der Definition eines Eisenmangelzustandes bzw. in Therapieempfehlungen zugeschrieben wird. Demnach wird sowohl bei onkologischen Patienten als auch bei Patienten mit renaler Anämie unabhängig des Vorliegens einer APR eine TSAT < 20 % zur Definition einer eisendefizitären Erythropoese herangezogen und eine intravenöse Eisensubstitution empfohlen (Ludwig et al., 2013; Onkopedia, 2018). Dieses Vorgehen muss kritisch hinterfragt werden, insbesondere vor dem Hintergrund, dass auch bei

der Mehrheit der Fälle mit APR in der vorliegenden Studie keine Eisenmangelsituation vorlag, obwohl der TSAT-Median bei 14,5 % lag.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

In der Literatur wurde der Thomas-Plot bereits als Goldstandard zur Diagnostik komplexer Eisenmangelzustände diskutiert (Brugnara, 2002). Zur Ernennung als Goldstandard fehlen jedoch weiterhin standardisierte, vergleichbare Analysemethoden und große, multizentrische Studien. Die Einführung eines rekombinanten sTfR WHO-Referenzreagenz würde den diagnostischen Wert des sTfR und folglich auch des Ferritinindex erhöhen (Harms und Kaiser, 2015).

In der Mehrheit der Fälle scheinen die herkömmlichen Eisenparameter im klinischen Alltag zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen hinreichend effektiv zu sein (70 % identische Zuordnung). In 20 % der Fälle erwies sich der Thomas-Plot jedoch als sinnvoll, um zumindest Anämieursachen bei komplexen Fällen näher eingrenzen zu können. In 10 % der Fälle lieferte er Zusatzinformationen, die im Kontext der Vordiagnosen und -therapien bewertet werden müssen. Durch die Kombination aus dem Ferritinindex als Marker der Eisenspeicher und dem Ret-Hb als Marker der Eisenversorgung der Erythropoese ist der Thomas-Plot ein frühes und sensitives diagnostisches Mittel zur Erkennung von Änderungen im Eisenstoffwechsel, auf welche frühzeitig therapeutisch reagiert werden kann. Dies trifft insbesondere auf Dialysepatienten unter Therapie mit ESAs zu. Allein durch die Bestimmung des Ret-H_e konnte der Einsatz intravenösen Eisens im Vergleich zur Bestimmung des Ferritins und der TSAT reduziert werden (Fishbane et al., 2001).

Entscheidend zur ganzheitlichen Beurteilung des Eisenstoffwechsels bei komplizierten Anämien ist allerdings nicht die isolierte Betrachtung der Laborwerte, sondern der Einbezug sämtlicher klinischer Informationen zu Diagnosen und Vortherapien.

Inwiefern sich der Thomas-Plot beispielsweise explizit bei onkologischen oder rheumatologischen Patienten als diagnostisches und therapeutisches Diagramm eignet, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht beurteilt werden. In den letzten Jahren wurde bei onkologischen Patienten mehrfach die nicht immer leitliniengerechte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und im Gegenzug dazu der eher zurückhaltende Einsatz von ESAs und intravenösem Eisen kritisiert (Aapro et al.,

2017). Vermutlich ist dies zum Teil auf diagnostische Unsicherheiten zurückzuführen, wodurch die Indikation für den Einsatz von ESAs und intravenösem Eisen zu selten gestellt wird. Internationale Leitlinien (European Society for Medical Oncology, American Society for Hematology, American Society for Clinical Oncology) unterstützen den Einsatz von ESAs bei Tumorpatienten unter Chemotherapie (Aapro et al., 2018; Bohlius et al., 2019). Eine häufigere Anwendung des Thomas-Plots könnte hierbei zu einer effizienteren Diagnostik und Therapie führen, allerdings bedarf es hier weiterer Studien.

Des Weiteren ist die Diagnostik von Eisenstoffwechselstörungen nicht nur bei chronisch kranken Patienten erschwert, sondern beispielsweise auch im Rahmen einer Schwangerschaft. Der relative Anstieg des Plasmavolumens reduziert den Hb, wodurch eine Anämie möglicherweise nur vorgetäuscht wird. Zusätzlich kann die Diagnostik durch erhöhte Ferritinwerte im Rahmen einer Schwangerschaft zusätzlich erschwert werden (Cao und O'Brien, 2013). Weyers et al konnten aufzeigen, dass der Thomas-Plot bei schwangeren Frauen zur Detektion von Eisenmangelzuständen von diagnostischem Mehrwert ist (Weyers et al., 2016). Insofern sollte der Einsatz des Thomas-Plot auch bei nicht-internistischen Krankheitsbildern weiter evaluiert werden.

In Anbetracht der entscheidenden Rolle von Hepcidin im Eisenstoffwechsel rückte dessen Bestimmung in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der Forschung (Harms und Kaiser, 2015). In einer Studie mit 155 anämischen Patienten untersuchten Thomas et al., inwiefern die Bestimmung von Hepcidin-25 die Klassifikation von Eisenmangelzuständen verbessern kann. Das Hepcidin-25 ist kein Marker der eisendefizitären Erythropoese, sondern ein Marker der Eisenversorgung und -retention. Die Kombination aus Hepcidin-25 und Ret- H_e (Hepcidin-25 Plot) erwies sich dabei als hilfreich zur Differenzierung der unterschiedlichen Zustände des Eisenstoffwechsels. Während Hepcidin-25 ein real-time Marker für die Eisenversorgung der Erythropoese ist (reagiert innerhalb von Stunden auf Veränderungen des hämatologischen Status), ist der Ferritinindex ein zeitverzögerter Marker, welcher erst innerhalb von Tagen reagiert (Thomas et al., 2011). Daher hätte das Hepcidin-25 Potenzial, den Ferritinindex im Thomas-Plot zu ersetzen. Dies ist auch durch die Limitationen des Ferritinindex bei einigen Erkrankungen wie der CLL (Metzgeroth et al., 2009) sowie der zweifachen Beeinflussung des Index durch

Eisenmangelzustände und durch die erythropoetische Aktivität (Thomas et al., 2011) bedingt.

Die Hepcidin-25 Bestimmung könnte zukünftig als mögliche Alternative oder Ergänzung der Diagnostik dienen, allerdings sind auch hier zunächst weitere Studien sowie eine Standardisierung der Messmethodik erforderlich (Harms und Kaiser, 2015).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Eisenmangel ist in mindestens 50 % der Fälle die häufigste Ursache einer Anämie. Die Diagnostik ist bei jungen Patienten ohne Komorbiditäten durch Bestimmung des Blutbilds und des Ferritins vergleichsweise einfach. Hingegen sind sowohl die Diagnostik als auch die Therapie von Eisenstoffwechselstörungen erschwert, wenn diese im Rahmen einer renalen Anämie oder in Kombination mit akut bzw. chronisch entzündlichen Erkrankungen, Infektionen oder malignen Tumoren auftreten. Die herkömmlichen Eisenparameter (Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung) sind aufgrund komplexer Veränderungen im Eisenstoffwechsel in diesen Fällen unempfindliche Marker und daher nur eingeschränkt verwertbar. Zur differenzierteren Diagnostik eines funktionellen Eisenmangels existieren seit einigen Jahren weitere hämatologische Marker. Hierzu gehören unter anderem der lösliche Transferrinrezeptor und von diesem abgeleitet der Ferritinindex als Indikator der Speichereisenreserve sowie das Retikulozyten-Hämoglobin als Indikator des aktuellen Eisenbedarfs der Erythropoese. Kombiniert man beide Biomarker, erhält man eine Algorithmen-basierte, automatische Bewertung („Thomas Plot“) zur Klassifizierung und Bewertung einer Anämie.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Anämiediagnostik an einem Krankenhaus der Maximalversorgung retrospektiv untersucht und bewertet werden. Hierzu wurden die Prävalenzen von Anämien analog der Quadranten im Thomas-Plot zunächst erfasst und die Diagnostik anhand der herkömmlichen Eisenparameter und des Thomas-Plots verglichen. Abschließend sollten Aussagen über den diagnostischen Mehrwert des Thomas-Plots im klinischen Alltag getroffen werden.

Zur Beantwortung dieser Fragen erfolgte eine systematische Datenabfrage aus dem laborinternen Informationssystem. Für die weitere Auswertung wurden primär deskriptive Methoden einschließlich Häufigkeitsverteilungen, Kreuztabellen, Box-Whisker-Plots und Receiver Operating Characteristic-Analysen zur Berechnung der Fläche unter der Kurve gewählt.

Für den Untersuchungszeitraum von Dezember 2016 bis September 2018 standen insgesamt 3745 Datensätze unterschiedlicher Patienten mit vollständigen Eisenparametern bzw. 1721 Thomas-Plots zu Verfügung.

Die häufigste Ursache für eine Anämie im untersuchten Patientenkollektiv war eine ACD, gefolgt von einer Eisenmangelanämie und latentem Eisenmangel. Eine ACD mit zusätzlicher Eisenverwertungsstörung war überraschenderweise mit insgesamt 32 Fällen (2,2 %) sehr selten.

In 70 % der Fälle war die manuelle Zuteilung anhand der herkömmlichen Eisenparameter identisch zu der automatischen Zuteilung des Thomas-Plots, in 10 % wich die Zuteilung ab. In den restlichen 20 % der Fälle war zumeist aufgrund einer Entzündungskonstellation anhand der herkömmlichen Eisenparameter keine sichere Zuteilung zur einer Anämiekategorie möglich. In diesen Fällen konnten mit Hilfe des Thomas-Plot die Ursachen näher eingegrenzt werden. Bei fehlender Entzündungsreaktion erwies sich insbesondere das Ferritin als ein zuverlässiger Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen (AUC 0,958). Im Rahmen einer Entzündungsreaktion waren die herkömmlichen Eisenparameter jedoch häufig nicht aussagekräftig. Hier gewannen der Ferritinindex (AUC 0,917) und der Ret-He (AUC 0,957) an Bedeutung. Durch die Kombination aus dem Ferritinindex als Marker der Eisenspeicher und dem Ret-He als Marker der Eisenversorgung der Erythropoese konnten mit Hilfe des Thomas-Plot komplexe Anämien näher eingegrenzt werden. Zudem kann auf Änderungen im Eisenstoffwechsel frühzeitig therapeutisch reagiert werden.

In der vorliegenden Patientenkohorte wurde eine weiterführende Anämiediagnostik fast ausschließlich in den Abteilungen der Inneren Medizin veranlasst und Thomas-Plots hauptsächlich durch eine nephrologische Praxis angefordert. Demzufolge liegt bei dem hohen Anteil nephrologischer Patienten ein Bias vor, was die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich des generellen klinischen Nutzens des Thomas-Plots limitiert. Eine Ernennung des Thomas-Plots zum Goldstandard der erweiterten Anämiediagnostik ist zudem aktuell aufgrund fehlender internationaler Referenzbereiche und standardisierter Analysemethoden problematisch. Zur Beurteilung des diagnostischen und therapeutischen Mehrwertes sowie Etablierung internationaler Standards bedarf es auch zukünftig weiterer Studien mit ähnlich großen Patientenkohorten unter Einbezug sämtlicher klinischer Informationen zu Diagnosen und Vortherapien.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Aapro, M., Beguin, Y., Bokemeyer, C., Dicato, M., Gascon, P., Glaspy, J., Hofmann, A., Link, H., Littlewood, T., Ludwig, H., Osterborg, A., Pronzato, P., Santini, V., Schrijvers, D., Stauder, R., Jordan, K., Herrstedt, J. (2018). Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 29, iv96-iv110.

Aapro, M., von Haehling, S., Jelkmann, W., Link, H., Meybohm, P., Seiler, S., Zacharowski, K. (2017). Anämie- und Blutmanagement: Neubewertung in verschiedenen Indikationen. *Dtsch Arztebl International* 114, -29-.

Anker, S.D., Comin Colet, J., Filippatos, G., Willenheimer, R., Dickstein, K., Drexler, H., Luscher, T.F., Bart, B., Banasiak, W., Niegowska, J., Kirwan, B.A., Mori, C., von Eisenhart Rothe, B., Pocock, S.J., Poole-Wilson, P.A., Ponikowski, P. (2009). Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 361, 2436-2448.

AWMF (2017): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1 – April 2017. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf, Stand: 16.09.2019.

Beguin, Y. (2003). Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 329, 9-22.

Beguin, Y., Lampertz, S., De Groote, D., Igot, D., Malaise, M., Fillet, G. (1993). Soluble CD23 and other receptors (CD4, CD8, CD25, CD71) in serum of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 7, 2019-2025.

Beutler, E., Waalen, J. (2006). The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 107, 1747-1750.

Bohlius, J., Bohlke, K., Castelli, R., Djulbegovic, B., Lustberg, M.B., Martino, M., Mountzios, G., Peswani, N., Porter, L., Tanaka, T.N., Trifiro, G., Yang, H., Lazo-Langner, A. (2019). Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 37, 1336-1351.

Braga, F., Infusino, I., Dolci, A., Panteghini, M. (2014). Soluble transferrin receptor in complicated anemia. *Clin Chim Acta* 431, 143-147.

Brugnara, C. (2000). Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 37, 93-130.

Brugnara, C. (2002). A hematologic "gold standard" for iron-deficient states? *Clin Chem* 48, 981-982.

Camaschella, C. (2015). Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 372, 1832-1843.

Camaschella, C. (2017). New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev* 31, 225-233.

Cao, C., O'Brien, K.O. (2013). Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev* 71, 35-51.

Cappellini, M.D., Comin-Colet, J., de Francisco, A., Dignass, A., Doehner, W., Lam, C.S., Macdougall, I.C., Rogler, G., Camaschella, C., Kadir, R., Kassebaum, N.J., Spahn, D.R., Taher, A.T., Musallam, K.M., Group, I.C. (2017). Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 92, 1068-1078.

Carmel, R., Skikne, B.S. (1992). Serum transferrin receptor in the megaloblastic anemia of cobalamin deficiency. *Eur J Haematol* 49, 246-250.

Cazzola, M., Ponchio, L., de Benedetti, F., Ravelli, A., Rosti, V., Beguin, Y., Invernizzi, R., Barosi, G., Martini, A. (1996). Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 87, 4824-4830.

Cleland, J.G., Zhang, J., Pellicori, P., Dicken, B., Dierckx, R., Shoaib, A., Wong, K., Rigby, A., Goode, K., Clark, A.L. (2016). Prevalence and Outcomes of Anemia and Hematinic Deficiencies in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiol* 1, 539-547.

DeLoughery, T.G. (2014). Microcytic anemia. *N Engl J Med* 371, 1324-1331.

du Prel, J.B., Rohrig, B., Hommel, G., Blettner, M. (2010). Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 107, 343-348.

Euser, A.M., Zoccali, C., Jager, K.J., Dekker, F.W. (2009). Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract* 113, c214-217.

Fillet, G., Beguin, Y., Baldelli, L. (1989). Model of reticuloendothelial iron metabolism in humans: abnormal behavior in idiopathic hemochromatosis and in inflammation. *Blood* 74, 844-851.

Fishbane, S., Shapiro, W., Dutka, P., Valenzuela, O.F., Faubert, J. (2001). A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 60, 2406-2411.

Ganz, T., Nemeth, E. (2012). Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 1823, 1434-1443.

Garcia-Casal, M.N., Pasricha, S.R., Martinez, R.X., Lopez-Perez, L., Pena-Rosas, J.P. (2018). Are Current Serum and Plasma Ferritin Cut-offs for Iron Deficiency and Overload Accurate and Reflecting Iron Status? A Systematic Review. *Arch Med Res* 49, 405-417.

Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Ali, M., Willan, A., McIlroy, W., Patterson, C. (1992). Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 7, 145-153.

Haddad, S., Wang, Y., Galy, B., Korf-Klingebiel, M., Hirsch, V., Baru, A.M., Rostami, F., Reboll, M.R., Heineke, J., Flogel, U., Groos, S., Renner, A., Toischer, K., Zimmermann, F., Engeli, S., Jordan, J., Bauersachs, J., Hentze, M.W., Wollert, K.C., Kempf, T. (2017). Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J* 38, 362-372.

Hanif, E., Ayyub, M., Anwar, M., Ali, W., Bashir, M. (2005). Evaluation of serum transferrin receptor concentration in diagnosing and differentiating iron deficiency anaemia from anaemia of chronic disorders. *J Pak Med Assoc* 55, 13-16.

- Harms, K., Kaiser, T. (2015). Beyond soluble transferrin receptor: old challenges and new horizons. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29, 799-810.
- Heimpel, H., Riedel, M., Wennauer, R., Thomas, L. (2003). Die Plasmaeisenbestimmung – nützlich, unnötig oder irreführend? *Med Klin (Munich)* 98, 104-107.
- Infusino, I., Braga, F., Dolci, A., Panteghini, M. (2012). Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol* 138, 642-649.
- Jelkmann, W. (2011). Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 589, 1251-1258.
- Keith, D.S., Nichols, G.A., Gullion, C.M., Brown, J.B., Smith, D.H. (2004). Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164, 659-663.
- Khalil, S., Delehanty, L., Grado, S., Holy, M., White, Z., 3rd, Freeman, K., Kurita, R., Nakamura, Y., Bullock, G., Goldfarb, A. (2018). Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor. *J Exp Med* 215, 661-679.
- Knight, K., Wade, S., Balducci, L. (2004). Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 116 Suppl 7A, 11s-26s.
- Koulaouzidis, A., Said, E., Cottier, R., Saeed, A.A. (2009). Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 18, 345-352.
- Krawiec, P., Pac-Kozuchowska, E. (2019). Soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor/log ferritin index in diagnosis of iron deficiency anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 51, 352-357.
- La Ferla, K., Reimann, C., Jelkmann, W., Hellwig-Burgel, T. (2002). Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-kappaB. *FASEB J* 16, 1811-1813.
- Leers, M.P., Keuren, J.F., Oosterhuis, W.P. (2010). The value of the Thomas-plot in the diagnostic work up of anemic patients referred by general practitioners. *Int J Lab Hematol* 32, 572-581.
- Lefebvre, P., Vekeman, F., Sarokhan, B., Enny, C., Provenzano, R., Cremieux, P.Y. (2006). Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin* 22, 1929-1937.
- Link, H., Schmitz, S. (2013). Treatment of cancer-associated anaemia: results from a two-day cross-sectional survey in Germany. *Onkologie* 36, 266-272.
- Locatelli, F., Pisoni, R.L., Combe, C., Bommer, J., Andreucci, V.E., Piera, L., Greenwood, R., Feldman, H.I., Port, F.K., Held, P.J. (2004). Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19, 121-132.
- Looker, A.C., Dallman, P.R., Carroll, M.D., Gunter, E.W., Johnson, C.L. (1997). Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 277, 973-976.

Ludwig, H., Muldur, E., Endler, G., Hubl, W. (2013). Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol* 24, 1886-1892.

Ludwig, H., Van Belle, S., Barrett-Lee, P., Birgegard, G., Bokemeyer, C., Gascon, P., Kosmidis, P., Krzakowski, M., Nortier, J., Olmi, P., Schneider, M., Schrijvers, D. (2004). The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 40, 2293-2306.

Mast, A.E., Blinder, M.A., Gronowski, A.M., Chumley, C., Scott, M.G. (1998). Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 44, 45-51.

Matsuda, A., Bessho, M., Mori, S., Takeuchi, T., Abe, T., Yawata, Y., Mori, H., Omine, M., Nakamura, Y., Furusawa, S., Maeda, T., Haginosita, S., Hirasawa, Y., Kinugasa, E., Akizawa, T., Kawakami, N., Nagata, A., Hirashima, K. (2002). Diagnostic significance of serum soluble transferrin receptors in various anemic diseases: the first multi-institutional joint study in Japan. *Haematologia (Budap)* 32, 225-238.

Means, R.T., Jr., Allen, J., Sears, D.A., Schuster, S.J. (1999). Serum soluble transferrin receptor and the prediction of marrow aspirate iron results in a heterogeneous group of patients. *Clin Lab Haematol* 21, 161-167.

Means, R.T., Jr., Krantz, S.B. (1992). Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 80, 1639-1647.

Metzgeroth, G., Hastka, J. (2015). Eisenmangelanämie und Anämie der chronischen Erkrankungen. *Internist (Berl)* 56, 978-988.

Metzgeroth, G., Kripp, M., Muller, N., Schultheis, B., Bonatz, K., Walz, C., Dorn-Beineke, A., Hastka, J. (2009). The soluble transferrin receptor (TfR)-F-Index is not applicable as a test for iron status in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Chem Lab Med* 47, 1291-1295.

Muckenthaler, M.U., Rivella, S., Hentze, M.W., Galy, B. (2017). A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell* 168, 344-361.

Nairz, M., Theurl, I., Swirski, F.K., Weiss, G. (2017). "Pumping iron"-how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch* 469, 397-418.

Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B.K., Ganz, T. (2004). IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113, 1271-1276.

Onkopedia (2018): Onkopedia Leitlinien. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Online: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@view/html/index.html>, Stand: 01.09.2019.

Papadaki, H.A., Kritikos, H.D., Valatas, V., Boumpas, D.T., Eliopoulos, G.D. (2002). 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* 100, 474-482.

Punnonen, K., Irljala, K., Rajamaki, A. (1997). Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 89, 1052-1057.

- Rimon, E., Levy, S., Sapir, A., Gelzer, G., Peled, R., Ergas, D., Sthoeger, Z.M. (2002). Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med* 162, 445-449.
- Schelhase, T. (2019). Statistische Krankenhausdaten: Diagnosedaten der Krankenhauspatienten 2017. In *Krankenhaus-Report 2019: Das digitale Krankenhaus*, J. Klauber, M. Geraedts, J. Friedrich, J. Wasem, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 271-296.
- Schrijvers, D., De Samblanx, H., Roila, F. (2010). Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol* 21 Suppl 5, v244-247.
- Shin, D.H., Kim, H.S., Park, M.J., Suh, I.B., Shin, K.S. (2015). Utility of Access Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index in Diagnosing Iron Deficiency Anemia. *Ann Clin Lab Sci* 45, 396-402.
- Skikne, B.S. (1998). Circulating transferrin receptor assay--coming of age. *Clin Chem* 44, 7-9.
- Skikne, B.S., Flowers, C.H., Cook, J.D. (1990). Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 75, 1870-1876.
- Skikne, B.S., Punnonen, K., Caldron, P.H., Bennett, M.T., Rehu, M., Gasior, G.H., Chamberlin, J.S., Sullivan, L.A., Bray, K.R., Southwick, P.C. (2011). Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol* 86, 923-927.
- Stauffer, M.E., Fan, T. (2014). Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One* 9, e84943.
- Steinbicker, A.U., Muckenthaler, M.U. (2013). Out of balance--systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients* 5, 3034-3061.
- Suega, K., Kandarini, Y., Tubung, J. (2019). Role of Soluble Transferrin Receptor and Transferrin Receptor-Ferritin Index to Detect Iron Deficiency Anemia in Regular Hemodialysis Patients. *Open Access Maced J Med Sci* 7, 97-102.
- Thomas, C., Kirschbaum, A., Boehm, D., Thomas, L. (2006). The diagnostic plot. *Med Oncol* 23, 23-36.
- Thomas, C., Kobold, U., Balan, S., Roeddiger, R., Thomas, L. (2011). Serum hepcidin-25 may replace the ferritin index in the Thomas plot in assessing iron status in anemic patients. *Int J Lab Hematol* 33, 187-193.
- Thomas, C., Thomas, L. (2002). Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 48, 1066-1076.
- Thomas, L., Thomas, C., Heimpel, H. (2005). Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen: Retikulozytenhämoglobin und löslicher Transferrinrezeptor. *Dtsch Arztebl* 102, A 580-586.
- Victor, A., Elsasser, A., Hommel, G., Blettner, M. (2010). Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 107, 50-56.
- Webster, A.C., Nagler, E.V., Morton, R.L., Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet* 389, 1238-1252.

Weiss, G., Ganz, T., Goodnough, L.T. (2019). Anemia of inflammation. *Blood* 133, 40-50.

Weiss, G., Goodnough, L.T. (2005). Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 352, 1011-1023.

Weyers, R., Coetzee, M.J., Nel, M. (2016). Iron status determination in pregnancy using the Thomas plot. *Int J Lab Hematol* 38, 119-124.

WHO (2008): Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database on anaemia. Online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?ua=1, Stand: 31.08.2019.

WHO (2011): Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Online: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>, Stand: 31.08.2019.

Wong, E., Ballew, S.H., Daya, N., Ishigami, J., Rebholz, C.M., Matsushita, K., Grams, M.E., Coresh, J. (2019). Hospitalization Risk among Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 50, 212-220.

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name: Daniela Meiser, geb. Stindt
Geburtsdatum: 14.11.1989
Geburtsort: Bremen
Familienstand: verheiratet

SCHULISCHER WERDEGANG

2002 - 2006 Sekundarstufe I, KGS Stuhr-Brinkum
2006 - 2009 Sekundarstufe II, KGS Stuhr-Brinkum
19.06.2009 Abitur, Note: 1,0

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2009/10 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Universität zu Lübeck
24.08.2011 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09.10.2014 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
19.11.2015 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Gesamtnote: 2,5

BERUFLICHER WERDEGANG

01.01.2016 Beginn der Weiterbildung zur Fachärztin
für Innere Medizin
01.01.-31.12.2016 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin und
Kardiologie, Klinikum Ludwigsburg
seit 01.01.2017 Assistenzärztin in der Klinik für Onkologie, Hämatologie
und Palliativmedizin, Marienhospital Stuttgart

8 DANKSAGUNG

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Orth (Ärztlicher Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Marienhospital Stuttgart) für die stets hervorragende und intensive fachliche Unterstützung sowie persönliche Betreuung.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Lale Kayikci (Oberärztin an der Klinik für Innere Medizin 3, Marienhospital Stuttgart), die mich zur Aufnahme dieser Arbeit motiviert und mich im weiteren Verlauf mit vielen hilfreichen Anregungen unterstützt hat.

Meinem Ehemann und meiner Familie danke ich abschließend für den fortwährenden Rückhalt während der Fertigstellung der Arbeit.