

>> Fallvignette Anämie

Der Praktiker wird vertretungsweise wegen Hustens zu einer 90-jährigen Dame gerufen: Die Tochter ruft an, die Mutter fühle sich schwach; der Hausarzt habe letzte Woche Blut abgenommen, sie bittet um Visite.

Die Patientin wirkt rüstig, hustet etwas, hat auch einen leichten Schnupfen. Sie ist nicht bettlägerig, afebril, wegen der Kniearthrose kann sie nur noch kürzere Strecken gehen. Seit Beginn des Hustens hat sie keine vermehrte Kurzatmigkeit bemerkt, die Lungenauskultation ergibt keinen Verdacht auf eine Pneumonie. Vor 2 Tagen erfolgte aber eine CRP-Messung, der Wert war mit 70 mg/l deutlich erhöht.

Vor einem halben Jahr sei sie wegen unklaren Fiebers im Krankenhaus abgeklärt worden, wegen einer Blutarmut sei auch eine Magen und Darmspiegelung gemacht worden – man habe nichts gefunden. Das aktuelle Blutbild ergibt folgenden Befund:

Datum: 20.07.2017			
Gruppe / Parameter	Wert	Einheit	Normalwerte
Sonstige			
* Erythrozyten	3.17	Millionen/ μ l	3.70 - 5.30
* Hämoglobin	8.3	g/dl	12.0 - 16.0
* Hämatokrit	27	%	35 - 51
Leukozyten	7500	/ μ l	4000 - 10000
HBe	26	pg	26 - 33
Mittleres Zellvolumen	86	Femtoliter	75 - 100
Segmentierte	69	%	40 - 75
Eosinophile	5	%	0 - 5
Basophile	1	%	0 - 3
Monozyten	9	%	0 - 12
* Lymphozyten	16	%	20 - 40
* Harnsäure	6.7	mg/dl	2.5 - 6.5
* Serumeisen	21	μ g/dl	60 - 150
* Ferritin	317	ng/ml	15 - 300
Gammaglobulin	17.4	%	11.1 - 18.8
* C-reaktives Protein	68	mg/l	0 - 6
TSH	2.21	mU/l	0.30 - 3.00
Bilirubin ges.	0.21	mg/dl	0.0 - 1.00
Probenweiterleitung	Procalcitonin -> Zentrallabor		
* Blutsenkungsgeschwindigkeit	90	mm	1 - 10
Vitamin B12	479	pg/ml	200 - 950
* Folsäure	1.5	ng/ml	2.5 - 9999
LDH (IFCC)	184	U/l	0 - 247
Gesamt-Eiweiß	6.6	g/dl	6.5 - 8.5
Retikulozyten	10	Promille	3 - 18
* Fibrinogen	583	mg/dl	180 - 350
* pro BNP	21055	pg/ml	0 - 125

Diskussion

Es fällt eine ausgeprägte Anämie mit deutlicher Erhöhung von Blutsenkung und CRP auf. Fibrinogen ist etwas und NT-pro BNP sehr stark erhöht. Die Validität dieses Wertes ist schwierig einzuschätzen, auch bei ausgeprägter Herzinsuffizienz werden Werte über 10.000 sehr selten berichtet¹. Ein EbM-Bericht des Hauptverbands der öst. Sozialversicherungsträger² bewertet in diesem Zusammenhang: „Es besteht sehr einheitliche gute Evidenz für die Messung von BNP oder NTproBNP bei Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz zum Ausschluss derselben im niedergelassenen Ordinationssetting (hohe Spezifität, hoher negativer Prädiktivwert), bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz zur Prognoseeinschätzung, bei Patienten mit erhöhten Werten für die direkte Überweisung zu einem Echokardiogramm bzw. weiteren Untersuchungsmodalitäten. Es besteht sehr gute einheitliche

1 Andreu A, Guglin M (2012). Exaggerated NT-proBNP Production in Patients With Hematologic Malignancies: A Case Series. Congestive Heart Failure, 18: 333–336. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00258.x

2 Wilbacher I (2011). NT-PRO-BNP als Marker zur Diagnostik und Prognose von Herzinsuffizienz. <http://www.hauptverband.at/cdscontent/load?contentid=10008.564493&version=1391184566>

Evidenz dafür, dass valide Cut-off-Werte für BNP und NT-proBNP fehlen, dass die Werte testabhängig und altersabhängig sind, dass BNP und NT-proBNP gut vergleichbar sind.“ NT-pro BN und BNP sind zur Unterscheidung von kardialen und nichtkardialen Ursachen bei Patienten mit Dyspnoe geeignet; alterabhängig werden für Herzinsuffizienz Cut-offs ab > 450 ng/l (Graubereich ab 300 ng/l) angegeben; bei Atemnot spricht ein BNP über 100 pg/ml eher für eine kardiale, BNP unter 100 eher für eine nichtkardiale Ursache (z. B. endokrin-metabolische Krankheiten, Anämie oder Lungenerkrankungen).

Eine Eisenmangelanämie kann durch Blutverlust oder durch eine mangelnde Eisenresorption entstehen. Liegt der klinische Verdacht auf Blutverlust vor, so findet man bei der Endoskopie von 100 Erkrankten folgende Ursachen:

Endoskopische Diagnosen bei 100 Patienten mit Blutungsanämie

Koloskopie	26	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie	37
Darmkrebs	11	Ulcus Duodeni	11
Polyp	5	Ösophagitis	6
Angiodysplasie	5	Gastritis	6
Colitis	2	Magenulcus	5
Ulcus Cöcum	2	Gefäßblutung	3
Parasiten	1	Anastomosenulcus	3
		Magenkrebs	1

Mögliche Ursachen für Eisen-Resorptionsstörung

- Helicobacter-Gastritis
- Gastrinerhöhung durch Dauereinnahme von PPI
- Akute und chronische Entzündungen

Tatsächlicher oder funktioneller Eisenmangel?

Bei Blutverlust und mangelnder Eisenresorption liegt ein tatsächlicher Eisenmangel vor, darüber hinaus gibt es auch einen funktionellen Eisenmangel. Bei chronischen Entzündungen wird Eisen im Körper gebunden und steht nicht ausreichend für die Blutbildung zur Verfügung. Die Differentialdiagnose ergibt sich aus Ferritin- und Transferrinspiegel:

Unterscheidung Blutungs-Anämie – Anämie bei chronischer Entzündung

Parameter	Blutung	Chronische Entzündung
Serumeisen	Erniedrigt	Erniedrigt
Transferrin	Erhöht	Normal – erniedrigt
Transferrin-Sättigung	Erniedrigt	Normal – erniedrigt
Ferritin	Erniedrigt	Normal – erhöht (akut etwa auf das 3-Fache)
Prozentsatz der hypochromen Erythrozyten	Hoch	Unverändert

Kurz zurück zu unserer Fallvignette:

Das Transferrin ist mit 175 mg/dl (200–360) leicht erniedrigt, ebenso die Transferrin-Sättigung mit 10 % (16–45). Bei erhöhtem Ferritin, CRP und BSG spricht alles für einen funktionellen Eisenmangel.

Entzündliche Erkrankungen, funktioneller Eisenmangel & Ferritin

Bei Gewebsschädigungen (Verletzung, Operation, Infektion und Autoimmunerkrankungen) kommt es zu unspezifischen Immunreaktionen: Interleukin-1, Interleukin-6, TNF- α , TGF- β , Gamma-Interferon bewirken in der Leber im Zusammenspiel mit Cortisol die Freisetzung von mehr als 30 Akutphasenproteinen.

Als HausärztInnen interessieren uns in erster Linie „alte Bekannte“, die wir auch in der Praxis messen und diagnostisch einsetzen können – hier eine kleine Auswahl für die Praxis:

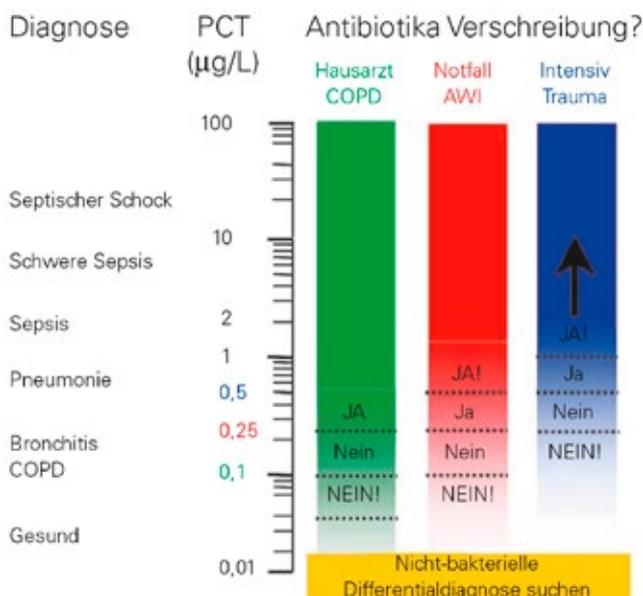
Akutphasenproteine

- **Ferritin** ist eines dieser > 30 Akutphasenproteine. Als Teil der unspezifischen Immunreaktion bewirkt es den Eisenentzug im Serum, welches Bakterien für ihr Wachstum brauchen; bei Entzündungen wird es parallel zu CRP und Interleukinen etwa auf das 3-Fache ansteigen, Serumeisen sinkt. Auslöser können sowohl Infektionen, als auch Entzündungen durch Autoimmunerkrankungen sein.
- **Hepcidin** hemmt den Eisentransporter Ferroportin an Darmmukoszellen und senkt damit die Aufnahme von Eisen aus dem Darm ins Blut.
- **Fibrinogen** steigert die Gerinnungsneigung → lokale Thrombusbildung im Entzündungsgebiet → Erreger werden nicht weiter in die Blutbahn ausgeschwemmt.
- **Alpha1-Antitrypsin** hemmt vermehrt freigesetzte Proteasen und bewirkt eine Reduktion der Gewebsschädigung.
- **C-reaktives Protein** bindet sich an Phosphocholin des Pathogens und aktiviert dadurch das Komplementsystem.
- **Procalcitonin PCT**: Unter normalen Bedingungen wird PCT in den C- Zellen der Schilddrüse als Vorstufe von Calcitonin produziert, bei Gewebsschädigung wird es durch den Stimulus von Entzündungsmediatoren und bakteriellen Toxinen im ganzen Körper von allen infizierten Organen produziert. Parenchymatöse Zellen (u. a. Leber, Niere, Fettgewebe und Muskel) stellen die Hauptquelle der Procalcitonin-Produktion bei einer Sepsis dar. Auch nach Chemotherapie mit fast kompletter Eradikation der Leukozyten findet man bei septischen Patienten unverändert hohe Procalcitonin-Werte. PCT wird durch verschiedene Stimuli im Körper produziert. Dazu zählen lokale oder systemisch wirksame bakterielle Infektionen, ein Gewebetrauma (z. B. nach größeren abdominalen Eingriffen, einem Unfall) oder eine Sepsis. Die Procalcitonin-Spiegel im Blut können bei schweren systemischen Infektionen bis mehrere 100.000-fach ansteigen. Dabei ist der Marker in Serum und EDTA-Plasma messbar und relativ stabil (bei Raumtemperatur über Stunden, bei 4 °C über Tage).

Procalcitonin bei Autoimmunerkrankungen

Das C-reaktive Protein ist bei 90 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis erhöht, klinisch ist die Unterscheidung Infekt oder Autoimmunerkrankung manchmal schwierig. Die PCT-Konzentration im Blut steigt bei Autoimmunprozessen vermutlich in geringerem Maße an als bei schweren bakteriellen Infektionen und Sepsis.³ 2009 fand eine Arbeit mit 46 Patienten beim Erkrankungsausbruch einer Polymyalgia rheumatica oder einer Riesenzellarteriitis normale PCT-Werte. Auch Gicht und rheumatoide Arthritis führen nicht zu einer Erhöhung des Procalcitonins. PCT-Werte > 0,12 ng/ml schließen laut Literatur diese Autoimmunerkrankheiten weitgehend aus.^{4,5}

Procalcitonin und Cut-off-Bereiche für die Diagnose eines bakteriellen Infektes und somit Indikation zur Antibiotikagabe⁶



3 <https://de.wikipedia.org/wiki/Procalcitonin>
 4 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098302>
 5 http://www.sopedia.de/sopwiki/doku.php?id=klin_chemie:biomarker:procalcitonin
 6 Abb. aus: Müller B et al. Procalcitonin. Schweiz Med Forum 2008;8(21):388-390

Gegenüberstellung Procalcitonin und C-reaktives Protein

Die Induktionszeit von CRP beträgt > 12 Stunden und hinkt damit dem PCT (Induktionszeit 2 Stunden) hinterher. Ein bakterieller Infekt kann dadurch durch einen Anstieg des PCT viel früher detektiert werden und es kann auch früher ein Abklingen des Infektes labor-chemisch nachgewiesen werden. Nach großen chirurgischen Eingriffen steigen sowohl CRP, als auch PCT an; PCT fällt bei komplikationslosem Verlauf schon nach einem Tag auf Normwerte zurück. Somit ist PCT zur postoperativen Infektdiagnostik besser geeignet als das CRP.⁷

Nochmals unsere 90-jährige Patientin:

Mittlerweile ist der Procalcitonin-Wert vom Zentrallabor der Klinik eingetroffen: 0,17 mcg/l (0,0–0,50) das sind umgerechnet auf Milliliter 0,17 ng/ml; damit ist die in der Literatur genannte Schwelle von 0,12 ng/ml gering überschritten, dennoch scheint die Autoimmunerkrankung damit plausibel.

Vor 6 Monaten war die Patientin im Krankenhaus, der angeforderte KH-Befund berichtet:

Bei erhöhtem Rheumafaktor und BSG wird bei fehlendem Infektfokus eine Cortisontherapie in absteigender Dosierung angeschlossen. Hierunter bessert sich das CRP als auch der Rheumafaktor.

©TGAM 2017

⁷ http://www.sopedia.de/sopwiki/doku.php?id=klin_chemie:biomarker:procalcitonin, S. 25



Dieser Newsletter wurde erstellt mit freundlicher Unterstützung durch **AMEOS – Klinikum Bad Aussee & Privatklinikum Bad Aussee**
... Ihr kompetenter Partner für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie!



>> Impressum

TGAM - Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin

Präsident: Dr. Herbert J. Bachler, Tel.: +43 512 575566

A-6020 Innsbruck, Innrain 71/2 • E-Mail: office@tgam.at • www.tgam.at • ZVR-Zahl: 498986374