

## ANÄMIEKORREKTUR UND EISENSTOFFWECHSEL BEI NIERENINSUFFIZIENZ. SIND KARDIO/CEREBRO-VASKULÄRE RISIKEN VERMEIDBAR?

Hampel H.<sup>1</sup>, Riedel E.<sup>2</sup>, Gogoll L.<sup>3</sup>, Hennig L.<sup>3</sup>

Charite R. Virchow-Universität<sup>1</sup>; Biochemisches Institut-Freie Universität Berlin<sup>2</sup>;  
Kardiologische Praxis, Berlin-Steglitz<sup>3</sup>.

## КОРЕКЦИЯ НА АНЕМИЧНИЯ СИНДРОМ И МЕТАБОЛИЗМА НА ЖЕЛЯЗОТО ПРИ БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ. МОГАТ ЛИ КАРДИО- /ЦЕРЕБРОВАСКУЛАРНИТЕ РИСКОВЕ ДА БЪДАТ ИЗБЕГНАТИ?

Хампл Х.<sup>1</sup>, Ридел Е.<sup>2</sup>, Гогол Л.<sup>3</sup>, Хениг Л.<sup>3</sup>

Charite R. Virchow-Universität<sup>1</sup>; Biochemisches Institut-Freie Universität Berlin<sup>2</sup>;  
Kardiologische Praxis, Berlin-Steglitz<sup>3</sup>.

Die renale kardiale Insuffizienz ist von einer Anämie infolge Erythropoetin(EPO) - und Eisenmangels begleitet. Ein erkranktes Herz benötigt an primär Sauerstoff, um den erhöhten Energiebedarf bereitzustellen. Anämie ist zu definieren als Hämoglobinwert (Hb) von < 13.0 g/dl für Frauen und < 14.0g/dl für Männer (als Zielwerte für die Anämiekorrektur - auch so genannte Normwerte - werden in den USA häufig sehr viel niedrigere - und somit unzureichende - Werte zwischen Hb von 11-12 g/dl genannt). Anämie repräsentiert einen Zustand chronischer Ischämie des menschlichen Organismus. Verminderte Sauerstoff(O<sub>2</sub>)-Verfügbarkeit führt insbesondere in Organen mit hohem Energieverbrauch zu hyperkatabolem Stoffwechsel und somit zu Zell- und Organschäden. Den größten O<sub>2</sub>-Verbrauch besitzt der Herzmuskel mit 4.5 mMol/min/kg, der Leber mit 2.5, den Nieren mit 2.4, dem Gehirn mit 1.5, dem Skelettmuskel mit 0.1 unter Ruhe und bis zu 7.0mMol/min/kg unter körperlicher Belastung (Rainer Klinke, Stephan Silbernagel: Lehrbuch der Physiologie, Georg Thieme Verlag 1996, Seite 260). Die Anämie beeinträchtigt die Sauerstoffabgabe zu den Organen beträchtlich! Darauf antwortet das Herz mit einer gesteigerten Leistung: Es steigert

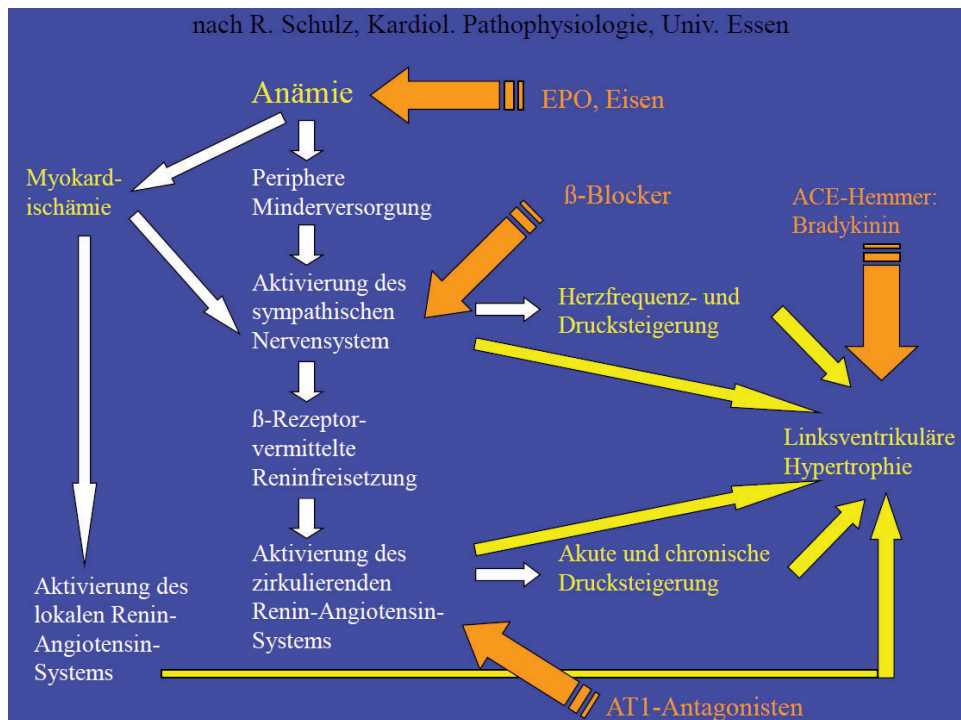
die Herzfrequenz/min und das Schlagvolumen/min, vermittelt durch einen aktivierten Sympathikotonus. Dieser sinnvolle Kompensationsmechanismus erfordert einen erhöhten Energie(Sauerstoff)-verbrauch. Eine komplette Anämiekorrektur führt diesen erhöhten Energieverbrauch zurück! Für das Myokardium hat eine Steigerung der Herzfrequenz eine zusätzliche Verschlechterung der O<sub>2</sub>-Aufnahme, da diese nur in der Diastole erfolgt, jedoch in der Tachykardie verkürzt ist. Die totale Anämiekorrektur führt zu einem normalen Zeitintervall der Diastole und somit zu adäquater, verbesserter O<sub>2</sub>-Aufnahme an das Myokardium (Hampel H. et al: Hemodynamic state in severe chronic renal failure. Nephron 39:102-111,1985).

**Biochemischer Hintergrund:** Die ATP Generation ist nahezu ausschließlich aerob und hängt von der O<sub>2</sub> - Verfügbarkeit ab. Nur < 2% der Herzmuskel-ATP generiert sich aus anaerober Glykolyse! Es besteht eine myokardiale ATP-Balance: In der Ruhephase wird bis zu 10% ATP aus dem Glukose-Stoffwechsel und bis zu 90% aus dem Fettsäurestoffwechsel generiert; unter Belastungsbedingungen des Herzmuskels wie Körperaktivität, kardialer Hypertrophie, Hypertonie und/oder Hypervolämie, verschiebt sich das

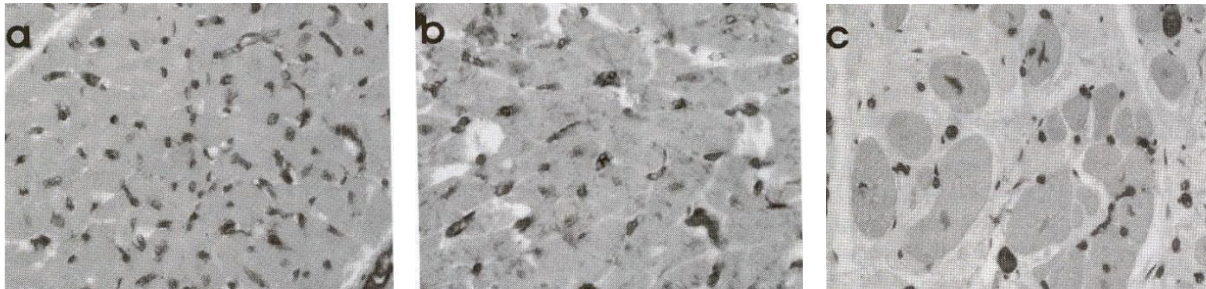
Verhältnis der ATP-Gewinnung von 10/90% auf 40/60% Glukose-/ Fettsäure-Stoffwechsel. Energiegewinnung aus Glukose erfolgt in den Mitochondrien schneller als aus Fettsäuren, weil das Glykolyse-Produkt Pyruvat durch die Mitochondrien-Membranen frei konvertierbar ist, während der Fettsäure-Transport durch den Carnitin-Transporter reguliert wird. Hierbei ist als bedeutsam anzumerken, dass Diabetiker bei Herzbelastung infolge Rezeptor-Defektes für den Einstrom von Glukose in die Myokard- Zelle nur ungenügend auf schnelle ATP-Gewinnung umschalten können. Diabetiker haben ein Glukose-Defizit in ihren myokardialen Zellen. So ist es unabdingbar, dass Diabetiker eine normale O<sub>2</sub>-Verfügbarkeit (volle Anämie-Korrektur) für ihre Energie-Gewinnung innerhalb der Myokard-Zellen für den Fettsäurestoffwechsel zur Verfügung haben. *Sauerstoff ist ein Energie-Multiplikator.* Die Glykolyse unter aeroben Bedingungen via Ziträt-Zyklus und Atmungskette erbringt 2840 kJ/mol Glucose gegenüber nur 146 kJ/mol Glukose unter anaeroben Bedingungen (Lehninger/Nelson/Cox: Prinzipien der Biochemie, Spektrum Vlg.1994,S.473). **Physiologischer Hintergrund:** Patienten mit einem Hämoglobin von nur 12g/dl haben nur etwa 70% der normalen O<sub>2</sub>-Verfügbarkeit!

**Besonderheit urämischer Patienten:** Die hohe Morbidität/Mortalität urämischer Patienten korreliert mit der Progression der linksventrikulären Hypertrophie (LVH). Sie zeigt sich als ein unabhängiger Faktor der kardialen Mortalität. Die diabetische Kardiomyopathie resultiert bei urämischen Diabetikern in einer schweren Aggravation der LVH, weshalb die Mortalität exzessiv ist. Renale Anämie und arterielle Hypertonie sind bei Urämie von besonderer Bedeutung für die Entwicklung einer LVH.

Die durch Anämie oder durch eine schlechte Herzauswurfleistung (Herzinsuffizienz) bedingte periphere Minderversorgung der Organe mit Sauerstoff führt zu einer Aktivierung des Sympathikotonus, einer  $\beta$ - Rezeptor-vermittelten Renin-Freisetzung und einer Aktivierung des zirkulierenden Renin-Angiotensin- Aldosteron-Systems. Die Folgen sind Herzfrequenz- und Drucksteigerung, die zur linksventrikulären Hypertrophie mit struktureller und funktioneller Umwandlung des Myokardiums (Remodeling) führt. (Abb.1- nach R. Schulz, Kardiologische Pathophysiologie, Universität Essen- mit Erlaubnis des Autors)



Besteht eine linksventrikuläre Hypertrophie, so ist die maximale Koronarreserve bereits kritisch reduziert, das sogenannte „Kardiomyozyten/kapillare Missverhältnis“ (Amann K. et al: Cardiovascular changes in chronic renal failure. Clinical Nephrology 58 (Suppl.,62-72,2002). Abb:2 (mit Erlaubnis der Autorin)



In a) normale zahlreiche Kapillaren; in b) bei arterieller Hypertonie ist das myokardiale Kapillarbett verringert; in c) die Urämie führt zu einer weiteren kritischen Verminderung der Kapillarisation im Myokardium.

LVH bei Urämie führt zu einer extrem reduzierten ischämischen Toleranz, interstitiellen myokardialen Fibrose und reduzierten myokardialen Perfusionsreserve. Dies prädisponiert zu ventrikulärer Arrhythmie und plötzlichem Herztod. Die Anämie führt in einer solchen Situation (Abb.2 c!) zu einer Verschlimmerung der bereits bestehenden extrem verminderten ischämischen Toleranz, insbesondere bei diabetischen Patienten. Der O<sub>2</sub>-Mangel

in den Myokard-Zellen aktiviert das RAAS und führt auch lokal im Myokardium zu Angiotensin II- und Aldosteron-Bildung. Daraus ergibt sich der notwendige therapeutische Ansatz, eine kardiale Protektion des urämischen Herzens mit effektiven Dosen von AT1-Rezeptor-Blockern, ACE-Hemmern, β-Blockern, Aldosteron-Antagonisten herbeizuführen. Die volle Korrektur der renalen Anämie sollte dabei die Basis für eine erfolgreiche Herz-Hochdrucktherapie

darstellen. **Wo liegt das Problem bei der totalen Korrektur der renalen Anämie mit Erythropoetin(EPO) oder Erythropoetin stimulierenden Substanzen(ESAs) bei urämischen Patienten?**

**Physiologischer Hintergrund:** Interstitielle Zellen des Nierenkortex reagieren sensibel auf Hypoxie und produzieren dann EPO. EPO erreicht über die Blutbahn das Knochenmark und stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen in Retikulozyten. Retikulozyten stellen die normale Zahl der zirkulierenden Erythrozyten wieder her. EPO-und/oder Eisenmangel stören eine normale Erythropoese. Im Zustand des Eisenmangels sind die Retikulozyten, die aus dem Knochenmark ausgeschüttet werden, dürrig mit Hämoglobin versehen und schmal (Mikrozyten) mit ungünstigem rheologischen Verhalten. (The microcytic red cell and the anemia of inflammation. Sioban B, Keel and Janis L, Abkowitz; The N ENGL J MED 361; 19, 2009). Reicht der Eisenvorrat nicht aus, kann Erythropoetin auch Thrombozytose induzieren.

**Eisenmangel besteht gewöhnlich bei chronischer Niereninsuffizienz(CKD) infolge:**

Verminderten Eisen-Angebotes durch Diät; ungenügender oraler Eisenaufnahme (siehe unten); gesteigerten Eisenverlustes durch Thrombozyten-Dysfunktion und häufig verordneter Thrombozyten-Aggregationshemmer und Aspirin-Einnahme, sowie häufig bestehender gastrointestinaler Erosionen.

*Der Eisen-Mangel kann absolut oder funktionell sein.* Beim absoluten Eisen-Mangel sind die Eisenspeicher erschöpft, beim funktionellen Eisen-Mangel sind die Eisenspeicher adäquat gefüllt, können jedoch nicht genügend Eisen aus den Makrophagen in die Zirkulation abgeben. Die Erythropoese ist hierdurch eingeschränkt, ein Zustand, der klinisch häufig übersehen wird und zur

„sogenannten EPO-Resistenz“ führt. Eine echte EPO-Resistenz bedingt durch schweren Hyperparathyreoidismus, Knochenmarkerkrankungen, Inflammation muss differentialdiagnostisch von der „sogenannten EPO-Resistenz“ abgeklärt und behandelt werden.

Jenseits einer „sogenannten EPO-Resistenz“ und einer Eisen-eingeschränkten Erythropoese ist es zu einer deutlichen Diskrepanz zwischen Beobachtungsstudien und den randomisiert kontrollierten großen Studien (RCTs) bei der Aussage der Anämiekorrektur gekommen: Ein hohes Hb war mit einem verbesserten Ergebnis für die Patienten in den Beobachtungsstudien verbunden (Ma JZ, Ebben H, Xia H, Collins AJ. J Am Soc Nephrol 1999; 10; 610-619; Streja E, Kovesdy CP, Greenland et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 52: /27-736; Hampl H, Hennig H, Rosenberger Ch et al. Am J Nephrol 2005; 25: 211-220; Hampl H, Riedel E. Blood Purif 2009; 27: 99-113), hingegen traten erhöhte Mortalität und erhöhte kardio/cerebro vaskuläre Ereignisse in RCTs auf (Besarab Studie 1998, Foley Studie 2000, CHOIR Studie 2006, Create Studie 2006, TREAT Studie 2009).

**Was könnte der Grund für das erhöhte Risiko bei Patienten in den randomisiert kontrollierten Studien sein, die ein normales Hb anstrebten, jedoch selten erreichten?**

**Pathologische Mechanismen, die einer verminderten Erythropoese unterliegen** sind die Folge einer Invasion von Mikroorganismen, das Auftreten maligner Zellen oder autoimmuner Dysregulationen. Diese klinischen Zustände führen zu einer Aktivierung der T-Zellen (CD3 plus) und Monozyten. Diese Zellen induzieren einen immunen Wirkungsmechanismus, wodurch Zytokine wie Interferon-Gamma (von T-Zellen), Tumor Nekrosis Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), die Interleukine-1,6 und 10 (von Monozyten und Makrophagen) entstehen. Interleukin-6 und Lipopolysaccharide stimulieren die hepatische Expression des



Akutphase- Proteins Hepcidin, welches die duodenale Absorption von Eisen inhibiert. Hepcidin ist der Schlüssel- Regulator für die Eisen Homöostase. Bei Patienten mit Eisenmangel ist die Eisenaufnahme erhöht, wie auch die Freisetzung von Eisen aus den Makrophagen. Wenn der Eisenspiegel erhöht ist vermindert sich die Absorption, und die Freisetzung von Eisen aus den Makrophagen ist gehemmt. Hepcidin reguliert diese adaptiven Prozesse durch Ferroportine an den duodenalen Enterozyten und an den Eisen-wieder-freigebenden Makrophagen. Hepcidin bindet Ferroportin, phosphoryliert es und baut es ab (Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science 2004; 306: 2090-3). Hingegen ist die Hepcidin-Synthese bei Eisenmangel - den meisten Anämien und Gewebshypoxien – vermindert, bei Eisen-Überschuss und Inflammation erhöht.

Bei Patienten mit Inflammation führt eine Fülle von Hepcidin zu schlechter oraler Eisenaufnahme im Gastrointestinaltrakt, Eisen-Ablagerung in Makrophagen, geringe Eisenzufuhr zu den Vorläuferzellen der Erythrozyten und somit zu mikrozytärer Anämie. Diese Pathophysiologie wird als inflammatorischer Block bezeichnet.

Klinische Situationen sind häufig komplexer. So ist es möglich, dass Eisenmangel-Erythropoese und hohe Hepcidin Spiegel im Patienten koexistieren können, wie beispielsweise bei schwerer oder über Jahre anhaltender chronischer Inflammation (Patienten mit mehr als 30-42 jährigem Überleben an Hämodialyse). Bei Patienten mit dieser Komplexität führen die hohen Hepcidin Spiegel zu schlechter Eisenresorption und damit zu einem Eisenmangel.

Interferon-Gamma steigert die Aufnahme von zweiwertigem Eisen in die Makrophagen. Aktivierte Makrophagen phagozytieren und bauen ältere Erythrozyten ab, TNF- $\alpha$  stimuliert diesen

Prozess. TNF- $\alpha$ , Interleukin 1,6 und 10 induzieren die Ferritin Expression und stimulieren die Speicherung und das Zurückhalten von Eisen in den Makrophagen. (Weiss G et al: Anemia of Chronic Disease. N Eng J Med 2005; 352(10):1011-1023.

**Schlussfolgerung:** Die Wirkmechanismen dieser immunen Dysregulationen führen zu einer verminderten Eisenkonzentration in der Zirkulation (funktioneller Eisen-Mangel) und daher zu begrenzter Verfügbarkeit von Eisen für die Vorläuferzellen der Erythrozyten. TNF- $\alpha$  und Interferon- $\gamma$  inhibieren die Produktion von EPO in der Niere oder induzieren eine Resistenz von appliziertem EPO. Sie inhibieren zusammen mit Interleukin-1 auch die Differenzierung und Proliferation von Vorläuferzellen der Erythrozyten.

**Die begrenzte Verfügbarkeit von Eisen und die verminderte biologische Aktivität von appliziertem EPO bei urämischen Patienten mit Inflammation führt zu verminderter Erythropoese.**

**Bleiben diese pathophysiologischen Zusammenhänge bei der vollen Anämiekorrektur therapeutisch unberücksichtigt, kommt es zu erhöhter Mortalität und erhöhter Ereignisrate.**

#### **Klinische Beobachtung**

Ziel unserer klinischen Beobachtung war es erstens festzustellen, ob durch eine effektive Herztherapie mit voller Anämiekorrektur eine Regression der LVH auch bei diabetischen Hämodialyse Patienten herbeigeführt werden kann; außerdem sollten die optimalen Mengen von zu applizierendem Erythropoetin (EPO) und Eisen intravenös „auf dem Weg zur vollen Anämiekorrektur“ ermittelt werden. Wir verglichen unsere Patienten (N=82; sog. **Therapiegruppe**) mit Patienten anderer Dialysezentren (N=80; sog. **Nicht-Therapiegruppe=Kontrollgruppe**), die eine routinemäßige Herztherapie (ohne oder mit sehr geringen Dosen gegen aktivierten Sympathikotonus/RAAS behandelt) und ein Hb von nur 12g/dl

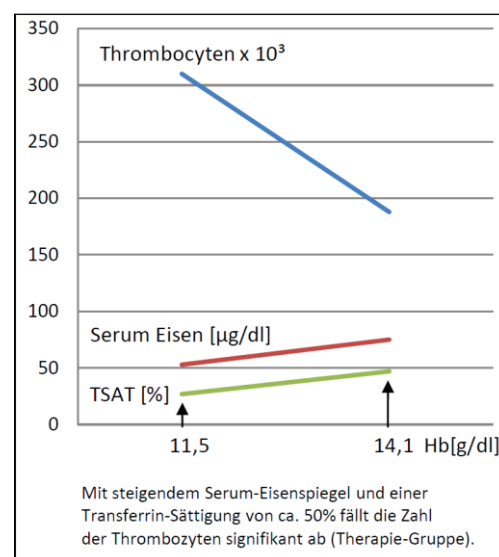
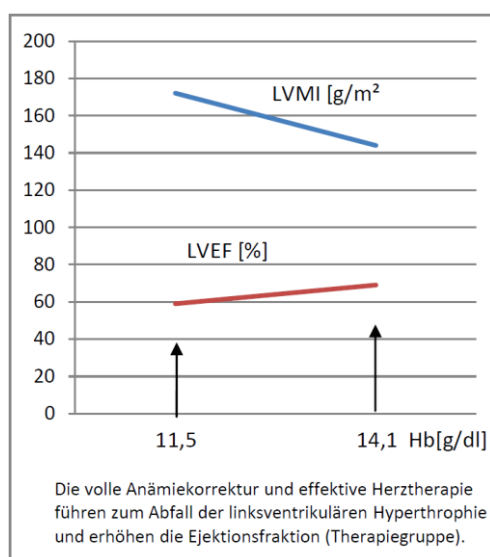
hatten. Charakteristika der **Therapiegruppe** (N=82): mittleres Alter 66.7±12.1 Jahre; 43 männlich; Bestehen des Diabetes 23±12 Jahre; mittlere Dauer an HD 8.4±2.6; klinische Auswertung 6.7±2.3 Jahre. **Kontrollgruppe** (N=80): mittleres Alter 67.5±15.2 Jahre; 42 Frauen; Bestehen des Diabetes 20.5±15.2 Jahre; mittlere Dauer an Dialyse nur 3.1±1.2 Jahre; klinische Auswertung entsprechend nur 3.0±0.2 Jahre (infolge erhöhter Mortalität). Die Dialysezeit der Patienten in beiden Gruppen betrug 4-5 Stunden, dreimal wöchentlich.

**Korrektur der Anämie (Hb14g/dl) in der Therapiegruppe:** Bei Eisen-Defizit wurde vorab nur Eisen intravenös in Form von Fe-III-Na-gluconate-Komplex (Ferrlecit) verabreicht. EPO (Erythropoietin-β i.v.) wurde erst nach Beseitigung des Eisen-Defizits eingesetzt; **Korrekturphase:** Eisen (i.v.) 86±31 mg/Woche; Erythropoietin-β 153±27 IU/kg/Woche entsprechend 10 710 IU/Woche/Patient. Nach Erreichen des Hb- Zielwertes wurden Eisen und EPO Dosen nie abgesetzt, sondern reduziert.

**Erhaltungsphase:** Eisen (i.v.) wöchentlich: 36±18mg; Erythropoietin-β 68±23 IU/kg entsprechend etwa **5 000 IU/Woche/Patient**. Vergleichsweise wurden bei der Kontrollgruppe viel höhere EPO-Dosen bei niedrigem Hb-Wert (12g/dl) verabreicht: Korrektur/Erhaltungsphase 40 000 IU/18 000 IU/Woche/Patient. Echokardiographische Kontrollen wurden 3-6-monatlich in der Therapiegruppe durchgeführt und mit den vorhandenen echokardiographischen Befunden der Kontrollgruppe verglichen.

**Ergebnisse Therapiegruppe zu Kontrollgruppe (vor/nach Therapie):**

**LVMI(g/m<sup>2</sup>): 171.6/144.0, p<0.05** zu 169.1/163.7, n.s.; **LVEF(%): 58.9/66.6, p<0.05** zu 60.4/59.4,n.s ; **Hb (g/dl): 11.5/14.1, p<0.001** zu 11.6/12.2 n.s.; **Transferrin(mg/dl): 167.6/148.5, p<0.05** zu 165.6/147.1 n.s.; **TSAT(%) 27.2/46.5,p<0.001** ,19.8/22.1 n.s.; **Serum iron (µg/dl): 52.6/75.2, p<0.05** zu 40.5/50.2, p<0.05; **Ferritin(µg/L): 500.7/1537, p<0.001** zu 200.8/500.1, p<0.05; **Thrombozytenzahlen/mm<sup>3</sup>: 310 000/187 522 p<0.001** zu 319 800/309 200 n.s.



**Mortalität:** Therapie-/Kontrollgruppe: 12.8% zu 78.9%. In der multivariaten Analyse waren der Hb-Anstieg ( $p < 0.03$ ), die kardiale Therapie ( $p < 0.03$ ), besonders die  $\beta$ -Blocker ( $p < 0.01$ ), unabhängige, signifikante prognostische Faktoren der LVH-Regression. Im **Vergleich Diabetiker/Nichtdiabetiker** (Hampl H. et al: Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin- $\beta$  on left ventricular mass in hemodialysis patients. Am J Nephrol 2005; 25:211-220) ist die **Abnahme um 1g/dl Hb** mit einer **LVMI- Progression von 4.25 g/m<sup>2</sup>**, dagegen mit nur 3.0 g/m<sup>2</sup> bei Nichtdiabetikern, und der **Anstieg um 1.0g /dl Hb** mit einer **LVMI-Regression von nur 2.5g/m<sup>2</sup> bei Diabetikern** im Gegensatz zu 5.00 g/m<sup>2</sup> bei Nichtdiabetikern, bemerkenswert.

#### **Diskussion**

Die Werte von Transferrin sind infolge Inflammation bei Langzeitdialyse-Patienten und insbesondere bei Diabetikern(!) signifikant erniedrigt und somit schneller mit Eisen gesättigt; dennoch kann ein funktioneller Eisenmangel bestehen (siehe oben). Im Zustand der Inflammation, Kachexie, Albumin-Mangel ist die Eisenbindungskapazität stark erniedrigt (Kalantar-Zadeh et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006,1:1-9). Die TSAT ergibt sich aus dem Serum Eisenspiegel dividiert durch die totale Eisenbindungskapazität. Um einen funktionellen Eisenmangel bei der vollen Anämiekorrektur zu verhindern, ist unter oben genannten klinischen Gegebenheiten die TSAT deutlich höher anzustreben als in den Guidelines gefordert wird. Die höchste Ansprechbarkeit von EPO/ESAs liegt bei einer TSAT von 35-50%. Je höher die EPO/ESA-Dosen, je schlechter das Überleben. Das beste Überleben geht mit EPO-Dosen von 5 000 IU bis 15 000 IU/Woche einher. Hohe Dosen weisen vorrangig auf einen Eisenmangel hin. Sind hohe EPO/ESA Dosen selbst für erhöhte Ereignisse bei den Patienten verantwortlich oder sind es

involvierte Umstände, die nicht erkannt wurden und fälschlicherweise die Applikation hoher Dosen induzieren? Die Bildung neuer Erythrozyten benötigt eine hohe Eisenmenge; die Korrektur zur normalen Erythrozytenzahl weitaus mehr! Interessanterweise wurden in den kontrolliert randomisierten Studien die Ziel-Hb-Werte nicht erreicht, was auf einen funktionellen Eisenmangel hindeutet. Eisenparameter werden in diesen Studien im Verlauf nicht mitgeteilt! Im CKD-Stadium IV ist bekanntermaßen die orale Eisenresorption ungenügend und wird dennoch zu 80% in der TREATE-Studie verordnet. Dies entspricht nicht dem europäischen Standard, weshalb die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf Deutschland keinesfalls zulässig ist!

**Die Serum-Eisenspiegel** sind ein bedeutender Prädiktor für das Überleben der Patienten. Das Risiko der Mortalität steigt signifikant an, sobald der Eisenserum-Spiegel unter 60  $\mu\text{g/L}$  fällt, ausgewertet an 58 058 HD- Patienten(!) (Kalantar-Zadeh J Am Soc Nephrol 2005). Das beste Überleben ist bei Werten von  $> 60\text{-}120 \mu\text{g/ml}$  gegeben.

Was ist die Ursache einer hohen Mortalität bei Eisenmangel? Es ist seit langem bekannt, dass Eisenmangel eine aktivierte Thrombozytose induziert, verantwortlich für fatale Schlaganfälle und kardiovaskuläre Ereignisse. Eisenmangel ist ein bedeutender und vorhersagbarer Grund eines Anstieges der Thrombozyten (Basak R et al.: Stroke in the Young: relationship on iron deficiency anemia and thrombocytosis. Mymensingh Med J 2008; 74-77; Keung YK et al.: Iron deficiency and thrombosis: Literatur review. Clin Appl Thromb Hemost 2004; 10:387-391; Dan K: Thrombozytosis in iron deficiency anemia. Intern Med 2005; 44: 1025-1026). In der Vergangenheit wurde der Anstieg von Thrombozyten bei Eisenmangel nicht ursächlich mit dem Auftreten widriger Ereignisse gesehen, jedoch weisen Studien darauf hin, dass das Auftreten von

thromboembolische Ereignissen mit aktivierten Thrombozyten in Zusammenhang zu bringen ist (Maguire JL et al.: Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. Pediatrics 2007; 120:1053-1057; Stolz et al.: Anemia is a risk factor for cerebral venous thrombosis? Results of a prospective study. J Neurol 2007; 254: 729-743). Die Aktivierung der Thrombozyten kann an Zahl mild, im Bereich der breiten Norm oder sehr ausgeprägt (>1 Million/mm<sup>3</sup>) sein (Kinoshita Y et al.: Cerebral venous thrombosis associated with iron deficiency. Neurol Med Chir 2006;46:589-593). Die Mechanismen, die bei Eisenmangel zu aktivierten Thrombozyten führen, sind noch unklar. Bei nicht urämischen Patienten korrelieren die endogenen Erythropoetin-Spiegel mit erhöhten Thrombozyten-Zahlen bei Eisenmangel; Eisenapplikation führt zum Abfall erhöhter endogener Erythropoetin-Spiegel und erhöhter Thrombozyten-Zahlen. Die Aminosäuresequenzen von Erythropoetin und Thrombopoetin zeigen Analogien, wodurch die Thrombozytose bei Eisenmangel teilweise erklärt werden kann (Bilic E et al.: Amino acid sequence homology of thrombopoetin and erythropoetin may explain thrombocytosis in children with iron deficiency. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25: 675-676). Eisenmangel induziert oxydativen Stress. Erythrozyten enthalten physiologisch die höchste antioxydative Kapazität (Siems W et al in: Cardio Renal Anemia Syndrome edited by Hampl and Riedel E. Second Edition, Dustri- Verlag Munich-Orlando). Der Mangel an Erythrozyten (Anämie) reduziert die antioxydative Kapazität und steigert die Aggregation von Thrombozyten, besonders in Anwesenheit von arteriosklerotischen Gefäßen (Akin PT: Stroke 2001; 27:1002-1005). Bedeutsam ist auch, dass Mikrozyten, die bei Eisenmangel aus dem Knochenmark ausgeschüttet werden, eine verminderte

Deformabilität besitzen und somit zur Hyperkoagulabilität beitragen.

Bei Hyperlipidämikern kommt hinzu, dass Thrombozyten-aktivierende Faktoren verstärkt durch die vermehrt auftretenden Low-Density-Lipoproteine (LDL) und High-Density-Lipoproteine (HDL) transportiert werden. Diese werden durch inflammatorische Signale (z.B. Sauerstoffradikale) verstärkt. Sauerstoffradikale werden im Plasma insbesondere durch die antioxydative Kapazität der Erythrozyten inaktiviert, eine Kapazität, die bei geringerer Erythrozytenzahl (Anämie) vermindert ist. Patienten (z.B. Urämiker, Diabetiker) mit Inflammation und Anämie haben daher eine erhöhte Thrombozyten-Aktivierung, die durch Erythropoetin-Therapie (steigende Erythrozytenzahl) gemindert werden kann

(E.C. Papavasiliou et al.: PAF-acetylhydrolase activity in plasma of patients with chronic kidney disease. Effect of long-term therapy with erythropoetin. Nephrol. Dial. Transplant. 2006, 21: 1270-1277). Eine besondere Bedeutung erhalten diese Faktoren in der Rheologie der Mikrozirkulation, z.B. des Myokards

(R. Klopp: Mikrozirkulation, Mediquant Verlag, Schliessa 2008).

In unserer Therapiegruppe fand sich keine erhöhte Ereignisrate bei einem Serumeisen-Spiegel von 75µg/ml, einer TSAT von nahe 50% korrelierend mit niedrigen Thrombozyten-Zahlen von 187 500/mm<sup>3</sup> und einer sehr niedrigen Rate der Mortalität. Wir behandeln so seit Anfang 1995. Kalantar-Zadeh wies darauf hin, dass es bei einem Überschreiten von Hb >13g/dl keine erhöhte Mortalität/Ereignisrate gibt, sofern sich die Thrombozytenzahlen nicht über 300 000/mm<sup>3</sup> befinden. Steigen sie jedoch darüber, ist die Mortalität/Ereignisrate vierfach erhöht.

Wenig beachtet wurde die immunologisch bedingte Inflammation bei Langzeit-HD-Patienten, die hohe Ferritin-Werte zur



Folge haben. Die beste Ansprechbarkeit von EPO/ESAs und das beste Überleben wurden von Kalantar-Zadeh für Ferritin-Werte von 500-1200ng/ml angegeben. Damit liegen die von den Guidelines genannten Zielwerte zu tief und gehen mit einem funktionellen Eisenmangel bei der Anämiekorrektur einher.

Dass aktivierte Thrombozyten bedeutsam sind für atherothrombotische Ereignisse ist durch den nützlichen Effekt der Thrombozyten-Aggregationshemmer bei Herzinfarkt und Schlaganfall nachgewiesen. Urämische Patienten haben eine große Prävalenz atherosklerotischer Gefäße. Streja E et al fanden eine signifikante negative Korrelation zwischen Eisenmangel und Thrombozytenzahl bei 40 787 präurämischen Patienten behandelt mit ESAs (Streja E. et al: Erythropoietin, iron depletion and reaktive thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in CKD. Am J Kidney disease (in press). Eine signifikante Korrelation zwischen Eisenmangel und Zahl der Thrombozyten wurde ebenfalls von Hampl H., Riedel E.: (Cardiac Disease in the Dialysis Patient:

Good, Better, Best Clinical Practice. Blood Purif 2009; 27:99-113) beschrieben.

**Schlussfolgerung: Ein absoluter oder funktioneller Eisenmangel „auf dem Weg zur vollen Anämiekorrektur“ mit EPO/ESAs induziert eine aktivierte Thrombozytose, verantwortlich für Schlaganfälle und kardiovaskuläre Ereignisse, ein Risikofaktor der bislang bei der Korrektur der renalen Anämie weitgehend unberücksichtigt blieb. Eine Korrektur der Anämie zur normalen Zahl der Erythrozyten ist von rheologischer Seite (Paulitschke M. et al: Langzeitwirkung der rhEPO-Therapie auf die rheologischen Eigenschaften der Erythrozyten dialysepflichtiger Patienten in Abhängigkeit vom Zielhämatokrit. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 28:,1.Supplement 1999, 45-51.) keinesfalls für eine erhöhte Mortalität und Ereignisrate anzuschuldigen.**

**Anschrift der Autorin:**

**Prof.Dr.med. Hannelore Hampl  
hannahampl@web.de**