

# Literaturzusammenfassung Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent (RET-H<sub>e</sub>)

## Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent – Echtzeitmarker der Erythropoese

Eine Anämie ist ein Zustand, bei dem die Anzahl der roten Blutkörperchen (RBC) oder ihre Fähigkeit, Sauerstoff zu transportieren, zur Deckung physiologischer Bedürfnisse unzureichend ist. Eisenmangel ist weltweit die häufigste Mangelerscheinung des Menschen und mit mindestens 50% die häufigste Ursache einer Anämie. Es ist daher wichtig, einen Eisenmangel zu erkennen und frühzeitig entgegenzuwirken.

Das Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent ist ein sensitiver und schnell verfügbarer Biomarker aus dem Blutbild, der das Anämie Management unterstützen kann. Dabei ermöglicht RET-H<sub>e</sub> einen Eisenmangel während einer akuten Phase korrekt zu erkennen und diesen nicht zu verdecken, anders als Ferritin und Transferrin. In der nachfolgenden tabellarischen Übersicht sind die wichtigsten Publikationen zum Thema Anämie Management bei verschiedenen Fragestellungen aufgelistet.

## Diagnostik einer Eisenmangelanämie mittels RET-H<sub>e</sub> (gemischte Patientenkohorten)

Autor	N	Zweck/Ziel	Parameter	CUT-OFF	Vergleichsparameter	Ereignis/Design
Toki et al. 2017: <i>Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency</i>	211 Patienten mit IDA, ID, non-IDA, Kontrollen	Diagnostik von Eisenmangel und Monitoring unter Therapie	RET-H <sub>e</sub>		Serum Ferritin <12 ng/ml	RET-H <sub>e</sub> erkennt Eisenmangel mit Sensitivität 92%, Spezifität 81%, AUC 0,902. Patienten in der IDA Gruppe zeigten einen deutlichen niedrigeren RET-He Wert als die Patienten in der non-ID Gruppe mit Anämie (p < 0,001). RET-H <sub>e</sub> steigt parallel zu HGB-Werten unter der Eisentherapie an.
Link:	<a href="http://rd.springer.com/article/10.1007/s12185-017-2212-6">http://rd.springer.com/article/10.1007/s12185-017-2212-6</a>					
Tiwari et al. 2018: <i>Applying newer parameter Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) to assess latent iron deficiency (LID) in blood donors</i>	501 Blutspender	Identifizierung einer latenten Eisenmangelanämie	RET-H <sub>e</sub>	<28 pg	Goldstandard sTfR >3 µg/ml, Serumeisen TIBC, Serum Ferritin  HB <12,5 g/dl	RET-H <sub>e</sub> erkennt latenten Eisenmangel mit einer Sensitivität 92,7%, Spezifität 97,16% PPV 93,1%, NPV 96,3%, bei Blutspendern. Serum Ferritin, TIBC und Serumeisen hatten eine vergleichsweise niedrige Sensitivität von 87,16%, 79,7% und 77,7%. <b>Erkenntnis:</b> RET-H <sub>e</sub> kann im Routinescreening einen latenten Eisenmangel in Blutspendern sensitiv erkennen.
Link:	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30101488">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30101488</a>					
Buttarelo et al. 2016: <i>Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte</i>	164 Patienten – verschiedene Erkrankungen	Erkennen von ID und IDA	RET-H <sub>e</sub>	<30,6 pg	Goldstandard: Ferritin <15 µg/l (12 in Frauen) und TSAT <16%	Hypo-He, zeigte ein Cut-off für IDA und ID von 0,9%, Ret-H <sub>e</sub> einen Cut-off von 30,6 pg. Diagnose IDA (AUC: 0,96 and 0,98)

<i>hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis</i>						Diagnose ID (AUC: 0,93 and 0,95)
Link:	<a href="https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2016.54.issue-12/cclm-2016-0041/cclm-2016-0041.xml">https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2016.54.issue-12/cclm-2016-0041/cclm-2016-0041.xml</a>					
Ullrich et al. 2005: <i>Screening Healthy Infants for Iron Deficiency Using Reticulocyte Hemoglobin Content</i>	202 gesunde, 9-12 Monate alte Kinder	Erkennen von ID	CHr	<27,5 pg	HB <11g/dl	11,4% der Kinder wurden mit ID diagnostiziert – 3% mit IDA. Bei Retikulozyten HB <27,5 pg, (Sensitivität 83%, Spezifität 72%, AUC 0,85) 9,1% der Kinder RET-HB unter 27,5 pg aber ohne Anämie entwickelten eine Anämie in den nächsten 6 Monaten
Link:	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118382">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118382</a>					
Levy et al. 2018: <i>The clinical utility of new reticulocyte and erythrocyte parameters on the Sysmex XN 9000 for iron deficiency in pregnant patients</i>	102 non anämische Frauen im ersten Drittel der Schwangerschaft	Nutzen von Micro-R, Hypo-H <sub>e</sub> und RET-H <sub>e</sub> für das Screening von ID	RET-H <sub>e</sub> Hypo-H <sub>e</sub>	<31,2 pg	Serumeisen Transferrin TSAT Ferritin	Ein Ferritin Level von <30 µg/L bei Schwangeren hat höchste Sensitivität für die Diagnose von ID. RET-H <sub>e</sub> hatte eine AUC 0,81, 95% CI 0.71-0.88. Da Ferritin ein Akute-Phase-Reaktant ist und TSAT und Serum Eisen starken circadianen Schwankungen unterliegen und der lösliche Transferrin Rezeptor extrem teuer ist, ist das Retikulozyten-HB eine kosteneffiziente Alternative für das ID Screening bei Schwangeren (ein Eisenmangel in der akuten Phase wird hierbei nicht verdeckt).
Link:	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30047570">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30047570</a>					

## Diagnostik einer Eisenmangelanämie mittels RET-H<sub>e</sub> bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen

Autor	N	Zweck/Ziel	Parameter	CUT-OFF	Vergleichsparameter	Ereignis/Design
Hönemann et al. 2020: <i>Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent als diagnostischer Marker der aktuellen Eisen Defizienz</i>		Review Dokument	RET-H <sub>e</sub>	30,6 pg	Ferritin, Transferrin, TFS	RET-H <sub>e</sub> ist ein Biomarker zur Diagnose und zum Monitoring der Eisenversorgung für die Erythropoese. <b>Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent als diagnostischer Marker der aktuellen Eisendefizienz:</b> <b>Empfehlung:</b> Etablierung von RET-H <sub>e</sub> als <b>routinemäßiger präoperativer</b> Marker einer latenten Anämie, um Risikopatienten kostengünstig zu identifizieren. Im Sinne einer perioperativen Prähabilitation und des Konzepts der „Enhanced Recovery After Surgery“ (ERAS) könnten Patienten mit einer Eisendefizienz frühzeitig proaktiv behandelt werden, um Komplikationen vorzubeugen und verlängerte Krankenhausaufenthalte zu verhindern.
Link:	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s00101-020-00870-y">https://link.springer.com/article/10.1007/s00101-020-00870-y</a>					
Hönemann et al. 2021: <i>Reticulocyte and Erythrocyte Hemoglobin Parameters for Iron Deficiency and Anemia Diagnostics in Patient Blood Management. A Narrative Review</i>		Review, Patient Blood Management in ERAS Concept	RET-He	< 29 pg	Eisen, Ferritin, Transferrin, sTfR, Hepcidin	Die klassischen Parameter zur Anämiediagnostik sind trotz ausgefeilter Möglichkeiten nicht optimal geeignet, um einen einfachen Überblick über die Ursachen einer Anämie zu geben, z. B. der Eisenstatus für die Erythropoese, insbesondere in der akuten Entzündungsphase, akuter Blutverlust oder Eisenmangel. <b>Retikulozyten-Hämoglobin kann helfen, die Ursache der Anämie aufzudecken und die Hauptfaktoren zu identifizieren, die die Erythropoese hemmen.</b> Unabhängig von der Ursache der Blutarmut kann auch das <b>Retikulozyten-Hämoglobin den Therapieerfolg schnell verfolgen</b> und zusammen mit dem regelmäßig parallel dazu durchgeführten Vollblutbild helfen, den Patienten für eine Operation freizumachen.

## Literaturzusammenfassung Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent

Link:	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8470754/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8470754/</a>					
Munoz et al. 2019 <i>An international consensus statement on the management of postoperative anemia after major surgical procedures</i>		Konsensus Dokument zur Behandlung von post-OP Anämien	RET-H <sub>e</sub>	<28 pg	Ferritin: <100 µg/l Ferritin <100-300 µg/l TFS <20%	HB Monitoring post OP <130 µg/l für Männer, <120 oder 130 (prä-OP) für Frauen µg/l. RET-H <sub>e</sub> ist als Marker adäquat zu TFS und Ferritin zur Erkennung von Fe-Mangel. Nach OP ist die Akute Phase zu beachten. Ferritin könnte falsche Ergebnisse liefern. Fe-Aufnahme ist durch die Akute-Phase-Reaktion behindert.
Link:	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6686161/pdf/ANAE-73-1418.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6686161/pdf/ANAE-73-1418.pdf</a>					
Fernandez et al. 2010: <i>Low Reticulocyte Hemoglobin Content Is Associated with a Higher Blood Transfusion Rate in Critically Ill Patients</i>	62 Patienten auf ICU	Erkennen einer Korrelation von Retikulozyten HB mit der Notwendigkeit für Transfusionen	RET-H <sub>e</sub> Chr	<29 pg		23 Patienten (37%) zeigten einen niedrigen Chr/RET-H <sub>e</sub> auf der ICU und neigten eher zu einer Sepsis als Patienten mit normalem Chr/RET-H <sub>e</sub> . Nach Adjustierung der Schwere der Erkrankung, Alter, Trauma und Hämoglobin-Level, blieb ein niedriger Chr-Wert signifikant assoziiert mit einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Transfusion. Hazard Ratio: 3,6 (95% CI, 1,2–10,7; P = 0,02). Durchschnittlicher ICU Aufenthalt war ebenso verlängert bei Patienten mit niedrigem Chr (8 gegen 5 Tage, P-Value 0,01).
Link:	<a href="https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1932981">https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1932981</a>					
Muuzze et al. 2009 <i>Protocol for transfusion-free major orthopaedic operations using RET-He</i>	35 Patienten mit Hüft- oder Knie-OP und Hb <8,1 mmol/L  40 Patienten mit Hüft- oder Knie-OP	Erkennen der Non-Responder auf EPO alpha Therapie prä-OP (ca. 30%)  Erkennen von Eisenmangel in frühem Stadium post-OP	RET-H <sub>e</sub>  RET-H <sub>e</sub>	<1,9 fmol (30,6 pg)  <1,9 fmol (30,6 pg) am 3. od. 4. Tag post-OP	Hb  Ferritin TFS ZPP	Patienten mit einem HB <8,1 mmol/l (13,04 g/dl) prä-OP bekommen Epoetin-alpha und Fe oral. Bei RET-H <sub>e</sub> unter 1,9 fmol (30,6 pg) nach der ersten Gabe Einstufung als Non-Responder und Gabe von i.v. Fe. Durch die Nutzung von RET-H <sub>e</sub> sinkt die Zahl der Non-Responder von 30% auf 5%.  Wenn RET-H <sub>e</sub> an Tag 3 oder 4 post-OP <1,9 fmol (30,6 pg) ist (bei ca. 50% der Patienten), dann Fe i.v. Hierdurch wird eine schnellere Erholung des HB Wertes erzielt. Wegen der akuten Phase nach der OP ist RET-H <sub>e</sub> im Serum informativer für den Real-Time Eisenstatus als TFS, Ferritin oder ZPP.

## Diagnostik einer Eisenmangelanämie mittels RET-H<sub>e</sub> bei Patienten mit renalen Erkrankungen

Autor	N	Zweck/Ziel	Parameter	CUT-OFF	Vergleichsparameter	Ereignis/Design
Mikhail et al. 2017 <i>Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease</i>	Patienten mit Hb unter 110 g/l (105 g/l wenn jünger als 2 Jahre oder bei Symptomen einer Anämie)	Clinical Practice Guideline Renal Association	RET-H <sub>e</sub> Chr	<29 pg	Kombination aus TSAT Serumferritin RET-H <sub>e</sub> /Chr	RET-H <sub>e</sub> oder Chr werden vorgeschlagen als Parameter, um den Eisenstatus initial zu bestimmen und als bevorzugte Parameter genannt zur Bestimmung des adäquaten Eisenstatus unter Therapie: <ol style="list-style-type: none"> <li>Serum Ferritin 200-500 µg/L in HD-Patienten, 100-500 µg/L in non-HD Patienten +</li> <li>Entweder &lt;6% Hypo-H<sub>e</sub> oder RET-H<sub>e</sub> &gt;29 pg +</li> <li>TSAT &gt;20%</li> </ol>
Link:	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191165">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191165</a>					

**Literaturzusammenfassung Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent**

Urrechaga et al. 2013 <i>Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability</i>	240 CKD Patienten	Erkennung von Fe-Mangelanämie in Pat. mit CKD	RET-H <sub>e</sub> Hypo-H <sub>e</sub>	<29,8 pg 3,5%	Goldstandard sTfR >21 nM	Erkennung von IDA RET-H <sub>e</sub> : AUC 0,935, Sensitivität 90,7%, Spezifität 83,1% Hypo-H <sub>e</sub> : AUC 0,925, Sensitivität 87,3%, Spezifität 88%
Link:	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.12013/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.12013/abstract</a>					
Wirawan R et al. 2017 <i>Concordance between Reticulocyte Hemoglobin Equivalent and Reticulocyte Hemoglobin Content in CKD Patients Undergoing Hemodialysis</i>	106 Pat. mit CKD unter Dialyse	Evaluierung der Korrelation zwischen CHR und RET-H <sub>e</sub> und deren Qualität in der Fe-Therapie bei CKD Patienten	RET-H <sub>e</sub> CHR	<29,2 pg	HB	Erkennung der Notwendigkeit von i.v. Fe-Gaben bei CKD Patienten unter Dialyse und EPO Behandlung Sensitivität 95,5% Spezifität 94%  Gute Korrelation zwischen CHR und RET-H <sub>e</sub> (r=0,91)
Link:	<a href="http://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/316/pdf">http://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/316/pdf</a>					
Garzia et al. 2007 <i>Reticulocyte hemoglobin equivalent: an indicator of reduced iron availability in chronic kidney diseases during erythropoietin therapy</i>	57 Patienten mit CKD unter Dialyse	Evaluierung der Korrelation zwischen CHR und RET-H <sub>e</sub> und deren Qualität in der Fe-Therapie bei CKD Patienten	RET-H <sub>e</sub> CHR	<30,5	HB	Erkennung der Notwendigkeit von i.v. Fe-Gaben bei CKD Patienten unter Dialyse und EPO Behandlung Sensitivität 98,4% Spezifität 92,2% PPV 77,8% NPV 99,5%
Link:	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353176">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353176</a>					
Maconi et al. 2009 <i>Erythrocyte and reticulocyte indices in iron deficiency in chronic kidney disease: comparison of two methods</i>	200 Patienten mit CKD unter Dialyse	Evaluierung der Korrelation zwischen CHR und RET-H <sub>e</sub> und deren Qualität in der Fe-Therapie bei CKD Patienten	RET-H <sub>e</sub> CHR	<29,4	HB	Methodenvergleich ergab: Gute Korrelation zwischen CHR and RET-H <sub>e</sub> Sensitivität 100% Spezifität 93,3%
Link:	<a href="http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/00365510802657673">http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/00365510802657673</a>					
Van Wyck et al. 2010 <i>Analytical and Biological Variation in Measures of Anemia and Iron Status in Patients Treated with Maintenance Hemodialysis</i>	30 Patienten unter Hämodialyse	Biologische Variabilität, Monitor bei der Dosierung von EPO-stimulierenden und intravenösen Wirkstoffen	RET-H <sub>e</sub>		Serum Eisen TSAT Ferritin	Geringere biologische Variabilität von RET-H <sub>e</sub> gegenüber Transferrin Sättigung (TSAT) und Ferritin bei der Überwachung des Eisenstatus RET-H <sub>e</sub> (4,8%), TSAT (38,2%), Serum Eisen (15,1%).
Link:	<a href="http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(10)00918-2/abstract">http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(10)00918-2/abstract</a>					

## Literaturzusammenfassung Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent

Brugnara et al. 2006 <i>Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states</i>	1500 Patientenproben aus der Dialyse	Erkennen von ID	RET-H <sub>e</sub> Chr	27,2 pg	Serum Eisen <40 lg/dl Tsat <20% Ferritin <100 ng/ml Hämoglobin <11 g/dl	Eisenmangel-Identifizierung mit einer Sensitivität von 93,3%, Spezifität von 83,2%. Bei Patienten mit dauerhafter Dialyse war die diagnostische Performance von RET-H <sub>e</sub> , im Vergleich zu traditionellen Parametern exzellent, mit einer AUC von 0,913 (P < 0,0001).
Link:	Free online: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618805/pdf/clh0028-0303.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618805/pdf/clh0028-0303.pdf</a>					
Jarc et al. 2017 <i>Comparison of erythrocyte and reticulocyte indices for the diagnosis of iron deficiency</i>	186 25 Patienten mit IDA 103 Patienten mit CKD 58 Kontrollen	Vergleich der Erythrozyten- und Retikulozyten-Indizes zur Diagnose von Eisenmangel	RET-H <sub>e</sub> Hypo-H <sub>e</sub>	RET-H <sub>e</sub> < 28,2 pg  Hypo-H <sub>e</sub> bei >1,6%	Chr %HYPO	Retikulozyten Indizes (Sysmex RET-H <sub>e</sub> und Siemens Chr) sind direkt vergleichbar. Hypo-H <sub>e</sub> (Sysmex) und % HYPO (Siemens) sind nicht austauschbar, beide können für Langzeiteisenbewertung verwendet werden. RET-H <sub>e</sub> zeigte eine etwas bessere Vorhersagekraft für die Identifizierung von Eisenmangel in IDA. Sensitivität (RET-H <sub>e</sub> = 76%; Hypo-H <sub>e</sub> = 72%) und Spezifität (100%).
Link:	Free online: <a href="https://www.researchgate.net/publication/319877155">https://www.researchgate.net/publication/319877155</a>					

### Information zu Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen:

Patienten mit CKD können eventuell die körpereigenen Eisenreserven nicht nutzen. Daher benötigen viele Patienten, insbesondere die unter Dialyse zusätzliche Eisengaben, in der Regel i.v. Eisen. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung muss eventuell die Behandlung auf Gaben von Erythropoietin ausgeweitet werden, um das Knochenmark zur Produktion von Erythrozyten anzuregen. Erythropoietin wird in der Niere produziert und wird bei Patienten mit CKD defizient.

### Informationen zu Kindern:

Kinder haben ein erhöhtes Risiko neurokognitive Störungen bei Eisenmangel zu entwickeln.

### Informationen zu Schwangeren:

Eisenmangel ist der häufigste Grund für auftretende Morbidität während der Schwangerschaft.