

Diplomarbeit

Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen einer Infektion mit Helicobacter pylori und dessen Eradikationstherapie auf den Eisenstoffwechsel und Hepcidin

eingereicht von

Julia Wögerer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum Graz

Klinisches Institut für medizinische und chemische

Labordiagnostik

unter der Anleitung von

PD Dr. med. univ. Dietmar Enko

und

PD Mag. Dr. Andreas Meinitzer

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Hofkirchen, am 15.05.2020

Julia Wögerer eh.

Danksagungen

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Hauptbetreuer PD Dr. med. univ. Dietmar Enko bedanken, der mich in allen Phasen der Entstehung dieser Diplomarbeit unterstützte und mir stets geduldig mit Rat und Tat zur Seite stand. Zudem möchte ich mich auch bei meinem Zweitbetreuer PD Mag. Dr. Andreas Meinitzer und der Statistikerin Helga Wagner für das Bereitstellen der Daten bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Michael Wögerer, der mich von Anfang an für das Studium ermutigt hat. Er hat stets an mich geglaubt und mich während der gesamten Zeit sowohl mental als auch finanziell unterstützt, sodass ich mich vollends auf mein Studium konzentrieren konnte, was eine große Erleichterung war.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, durch die diese Studienzeit so erfolgreich und unvergesslich war.

Vielen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract	xi
Angaben bereits erfolgter Veröffentlichungen	xiii
1. Einleitung	14
1.1. Helicobacter pylori	15
1.1.1. Allgemeines und Infektion.....	15
1.1.2. Diagnostik	18
1.1.3. Eradikationstherapie	22
1.2. Eisenstoffwechsel	24
1.2.1. Eisenstoffwechsel-Parameter.....	26
1.2.2. Hämatologische Parameter	30
1.2.3. Entzündungsmarker.....	32
1.3. Eisenmangel	33
1.3.1. Allgemeines	33
1.3.2. Unterschiedliche Definitionen des Eisenmangels	35
2. Material und Methoden	37
2.1. Datenerhebung	37
2.1.1. Studiendesign	37
2.1.2. StudienteilnehmerInnen.....	37
2.1.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien	38
2.1.4. Studienablauf.....	38
2.2. Analysemethoden	39
2.2.1. Helicobacter pylori.....	39

2.2.2.	Serumeisen	39
2.2.3.	Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)	39
2.2.4.	Transferrin.....	40
2.2.5.	Hepcidin	40
2.2.6.	Ferritin.....	40
2.2.7.	CRP (C-reaktives Protein)	41
2.2.8.	Transferrinsättigung (TSAT)	41
2.2.9.	Hämatologische Parameter	41
2.3.	Definitionen des Eisenmangels	43
2.3.1.	Konventioneller Eisenmangel	43
2.3.2.	Thomas-Plot.....	43
2.3.3.	Funktioneller Eisenmangel.....	43
2.4.	Statistische Auswertung.....	44
3.	Ergebnisse.....	45
3.1.	Charakteristik der Studienpopulation	45
3.1.1.	Helicobacter-pylori-Status.....	47
3.1.2.	Eradikationstherapie	48
3.1.3.	Eisenmangel anhand unterschiedlicher Definitionen	49
3.1.4.	Anämie.....	53
3.2.	Helicobacter pylori und Eisenmangel.....	54
3.2.1.	Konventioneller Eisenmangel	54
3.2.2.	Eisenmangel nach Thomas-Plot	54
3.2.3.	Funktioneller Eisenmangel.....	55
3.3.	Eradikationstherapie und Eisenmangel	56
3.3.1.	Konventioneller Eisenmangel	56
3.3.2.	Eisenmangel nach Thomas-Plot	56
3.3.3.	Funktioneller Eisenmangel.....	57
3.4.	Hepcidin	58
4.	Diskussion.....	62
5.	Literaturverzeichnis.....	66
6.	Anhang.....	72
6.1.	Anamnesebogen.....	72
6.2.	Publikationen.....	74

Abkürzungen

ACD.....	<i>Entzündungs- und Tumoranämie</i>
BMI.....	<i>Body Mass Index</i>
Chr.....	<i>Retikulozytenhäoglobin</i>
CO ₂	<i>Kohlenstoffdioxid</i>
CRP.....	<i>C-reaktives Protein</i>
DMT-1.....	<i>Divalent Metal Transporter 1</i>
Fe ₂₊	<i>zweiwertiges Eisen</i>
H.p.....	<i>Helicobacter pylori</i>
H ₂ -Antagonisten.....	<i>Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten</i>
Hb.....	<i>Hämoglobin</i>
LBP.....	<i>Lipoprotein Binding Protein</i>
LC-MS/MS.....	<i>Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie</i>
LKH.....	<i>Landeskrankenhaus</i>
MCH.....	<i>Mittleres korpuskuläres Hämoglobin</i>
MCHC.....	<i>Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration</i>
MCV.....	<i>Mittleres korpuskuläres Volumen</i>
NH ₃	<i>Ammoniak</i>
PCR.....	<i>Polymerase Kettenreaktion</i>
PPI.....	<i>Protonenpumpen-Inhibitor</i>
RES.....	<i>Retikuloendotheliales System</i>
rHuEPO.....	<i>rekombinantes humanes Erythropoietin</i>
RUT.....	<i>Rapid-Urease-Test</i>
sTfR.....	<i>löslicher Transferrinrezeptor</i>
sTfR / log Ferritin.....	<i>Ferritin-Index</i>
TfR.....	<i>Transferrinrezeptor</i>
TSAT.....	<i>Transferrinsättigung</i>
UBT.....	<i>Urea Breath Test</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Thomas-Plot mit Grenzwerten zur Einteilung der Quadranten: Quadrant 1 entspricht einem normalem Eisenstatus, Quadrant 2 einem latenten Eisenmangel, Quadrant 3 einem Speichereisenmangel und Quadrant 4 repräsentiert einen kombinierten funktionellen Eisenmangel mit einer ACD.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 2 Geschlechtsverteilung der Studienpopulation.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 3 Altersverteilung der Studienpopulation.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 4 Überschneidungen der verschiedenen Eisenmangel-Definitionen</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 5 Verteilung der PatientInnen mit und ohne Anämie auf die Quadranten des Thomas-Plots. ...</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 6 Verteilung H.p. positiver und H.p. negativer PatientInnen auf die verschiedenen Quadranten des Thomas-Plots.....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 7 Verteilung der PatientInnen mit und ohne Eradikationstherapie auf die verschiedenen Quadranten des Thomas Plots</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 8 Histogramm der Verteilung der Hepcidinwerte auf die gesamte Patientenpopulation.</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 9 Boxplot: Verteilung der Hepcidinspiegel bei Frauen (f) und Männer (m). Auf der y-Achse befinden sich die Hepcidinwerte (ng/mL).....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 10 Boxplot: Verteilung der Hepcidinspiegel der PatientInnen in den 4 Quadranten des Thomasplots. Auf der y-Achse befinden sich die Hepcidinwerte (ng/mL).....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 11 Boxplot: Verteilung der Hepcidinspiegel bei PatientInnen mit bereits stattgehabter Eradikation (y) und keiner vorangegangenen Eradikation (n). Auf der y-Achse befinden sich die Hepcidinwerte (ng/mL).....</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 12 Boxplot: Verteilung der Hepcidinspiegel bei H.p. positiven (pos) und H.p. negativen (neg) PatientInnen. Auf der y-Achse befinden sich die Hepcidinwerte (ng/mL).....</i>	<i>60</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Vergleich der Studienparameter bei H.p-positiven und H.p-negativen PatientInnen. Die Angabe der Werte erfolgte als: Median (Q1 - Q3). Zur Ermittlung der p-Werte wurde der Wilcoxon-Exact-Test herangezogen.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 2 Verteilung der Studienparameter zwischen PatientInnen mit bereits stattgehabter Eradikationstherapie und jenen ohne vorangegangene Eradikation. Die Angabe erfolgte wiederum in Median (Q1 - Q3). Zur Berechnung des p-Werts wurde der Wilcoxon-Exact-Test verwendet.</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 3 Übersicht über die Zuteilung der PatientInnen zu den unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels. Es erfolgte die Angabe der Gesamtanzahl, sowie des prozentuellen Anteils.</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 4 Kreuztabelle für das Vorliegen eines konventionellen Eisenmangels vs. funktionellen Eisenmangel. Die grün hinterlegten Flächen signalisieren eine Übereinstimmung zwischen den Definitionen, während es keine Übereinstimmung bei den rot gefärbten Flächen gibt.</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 5 Kreuztabelle für das Vorliegen eines konventionellen Eisenmangels vs. Eisenmangel nach Thomas-Plot. Die grün hinterlegten Flächen signalisieren eine Übereinstimmung zwischen den Definitionen, während es keine Übereinstimmung bei den rot gefärbten Flächen gibt.</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 6 Kreuztabelle für das Vorliegen eines funktionellen Eisenmangels vs. Eisenmangel nach Thomas-Plot. Die grün hinterlegten Flächen signalisieren eine Übereinstimmung zwischen den Definitionen, während es keine Übereinstimmung bei den rot gefärbten Flächen gibt.</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 7 Übersicht der Überschneidungen der PatientInnen anhand der unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels. Die grau hinterlegten Felder bedeuten das Vorliegen eines Eisenmangels nach der in dieser Spalte dargestellten Definition.</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 8 Überblick der Anzahl an H.p.-positiven und H.p-negativen PatientInnen, die die Kriterien der unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels erfüllen. Die Angabe in Klammern bezieht sich auf die Prozentzahl der in dieser Gruppe befindlichen PatientInnen. Zu beachten ist, dass mehrere Gruppen auf einen Patienten/ eine Patientin zutreffen können!</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 9 Überblick der Anzahl an PatientInnen mit und ohne vorheriger Eradikationstherapie, die die Kriterien der unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels erfüllen. Die Angabe in Klammern bezieht sich auf die Prozentzahl der in dieser Gruppe befindlichen PatientInnen. Zu beachten ist, dass mehrere Gruppen auf einen Patienten/ eine Patientin zutreffen können!.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 10 Darstellung der Mediane und des 95%-Intervalls der Hepcidinwerte der PatientInnen, unterteilt nach Geschlecht und Altersgruppe. Zu beachten ist, dass die 10-Jahresintervalle nur in den Altersgruppen von 20 bis 70 Jahren eingehalten wurden. Aufgrund der wenigen PatientInnen > 70 Jahren, wurden diese allesamt in einer Gruppe zusammengefasst.</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 11 Zusammenhang des Hepcidins mit den metrischen Parametern anhand des Spearman-Korrelationskoeffizienten. Zudem erfolgte die Angabe des p-Werts, um eine Aussage bezüglich der Signifikanz treffen zu können.</i>	<i>61</i>

Zusammenfassung

Einleitung: Eine Besiedelung des Magens mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* (H.p.) ist weltweit mit einer Prävalenz von 50% verbreitet. Neben den typischen gastralen Beschwerden stehen neben anderen extragastralen Manifestationen auch die Entstehung eines Eisenmangels im Fokus. Das Ziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, ob einerseits ein Unterschied zwischen H.p. positiven PatientInnen und PatientInnen nach erfolgter Eradikationstherapie in Bezug auf den Eisenstatus besteht und andererseits der Vergleich unterschiedlicher Definitionen des Eisenmangels miteinander.

Methoden: Es wurde eine prospektive, monozentrische Querschnittstudie am Landeskrankenhaus Steyr mit 200 StudienteilnehmerInnen durchgeführt, bei der neben dem ¹³C-Atemtest zur Bestimmung einer Infektion mit H.p. und der Erfragung einer vorangegangenen Eradikationstherapie auch für die Diagnostik eines Eisenmangels wichtige Blutparameter inklusive Hepsidin analysiert wurden. Zusätzlich verglich man die drei verschiedenen Definitionen des Eisenmangels „konventioneller Eisenmangel“, „funktioneller Eisenmangel“ und „Eisenmangel nach Thomas Plot“ untereinander.

Ergebnisse: Eine vorliegende Infektion mit H.p. zeigte signifikant höhere sTfR-Werte (1,22 [1,06 – 1,45] mg/l) als jene ohne H.p. Infektion (1,11 [0,97 – 1,26] mg/l) (p=0,019). Zudem waren die Hämoglobinwerte bei den H.p. positiven PatientInnen tendenziell erniedrigt (p=0,052). Eine bereits erfolgte Eradikationstherapie zeigte ein signifikant erniedrigtes MCV (p=0,016) und MCH (p=0,027) und eine signifikante Erhöhung des sTfR (p=0,011). Auch konnten bei den PatientInnen mit vorangegangener Eradikationstherapie tendenziell höhere Ferritinwerte (p=0,054) bestimmt werden. Hinsichtlich des Hepsidinspiegels konnte keine signifikante Änderung bei Vorliegen einer H.p. Infektion oder nach Eradikationstherapie festgestellt werden.

Diskussion: Sowohl eine Infektion mit H.p. als auch eine stattgehabte Eradikationstherapie zeigen Auswirkungen auf den Eisenstoffwechsel. Es konnte zwar kein Einfluss auf Hepcidin gefunden werden, jedoch ist aufgrund der starken Streubreite des Hepcidins in den unterschiedlichen Alters- und Geschlechtsgruppen des Patientenkollektivs dieser eventuell verschleiert. Es empfiehlt sich in weiteren Studien die Referenzwerte des Hepcidins abhängig von Alter und Geschlecht zu ermitteln. Bezüglich der Korrelation einer Infektion mit H.p. und nachfolgender Eradikationstherapie auf den Eisenstoffwechsel wäre zukünftig die Durchführung einer longitudinalen Studie empfehlenswert.

Abstract

Introduction: In total, 50% of the world's population suffer from *Helicobacter pylori* (H.p.) colonization of the stomach. In addition to the typical gastric complaints, extragastric manifestations such as iron deficiency can occur. The aim of this work is to investigate whether, on the one hand, there is a difference between H.p. positive patients and patients after eradication therapy relating to iron status and, on the other hand, the comparison of different definitions of iron deficiency with each other.

Methods: A prospective, monocentric cross-sectional study was carried out at the General Hospital Steyr, including 200 study participants, which underwent the 13C breath test to determine an infection with H.p. and the requesting of previous eradication therapy, and also blood drawing for the diagnosis of iron deficiency, including hepcidin. Additionally, the three different definitions of iron deficiency "conventional iron deficiency", "functional iron deficiency" and "iron deficiency according to Thomas Plot" were compared with each other.

Results:

Patients with H.p. infection showed significantly higher sTfR values (1.22 [1.06 - 1.45] mg/L) than those without H.p. Infection (1.11 [0.97-1.26] mg/L) ($p = 0.019$). The hemoglobin levels in the H.p. positive patients tended to be lowered ($p = 0.052$). Completed eradication therapy showed a significantly reduced MCV ($p = 0.016$) and MCH ($p = 0.027$) and a significant increase in sTfR ($p = 0.011$). Patients with previous eradication therapy also tended to show higher ferritin values ($p = 0.054$). There was no significant modification concerning hepcidin levels in the presence of H.p. infection or after eradication therapy.

Discussion: Infection with H.p. and also eradication therapy show effects on the iron metabolism. Although no influence on hepcidin could be found, due to the wide spread of hepcidin in the different age and gender groups of the patient collective, this may be concealed. There is a need to determine the reference levels of hepcidin depending on age and gender. Controlled long-term trials on the effect of an infection with H.p. and the subsequent eradication therapy on the iron metabolism are recommended in the future.

Angaben bereits erfolgter Veröffentlichungen

Im Zusammenhang mit diesem Thema wurde bereits eine Publikation mit dem Titel „Iron status determination in individuals with H.p. infection: conventional vs. new laboratory biomarkers“ (1) im Journal „Clinical Chemistry and Laboratory Medicine“ veröffentlicht. Die Autoren dieses Artikels sind in genannter Reihenfolge: Dietmar Enko, Helga Wagner, Gernot Kriegshäuser, Julia Wögerer, Gabriele Halwachs-Baumann, Wolfgang J. Schnedl, Sieglinde Zelzer, Günter Fauler, Harald Mangge, Herrmann Markus und Andreas Meinitzer. Der Abstract dieser Publikation befindet sich im Anhang.

1. Einleitung

In dieser Arbeit soll der Einfluss einer *Helicobacter-pylori* (H.p.) Infektion und deren Eradikationstherapie auf den Eisenstoffwechsel und Hepsidin untersucht werden. In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise und Vermutungen auf einen Zusammenhang zwischen einer H.p.-Infektion und einem damit verbundenen Eisenmangel (2–11). Demgegenüber existieren auch Studien, bei denen diese Assoziation nicht festgestellt werden konnte (12–14). In diesem Zusammenhang soll anhand einer prospektiven Querschnittstudie mit 200 ProbandInnen untersucht werden, ob Menschen mit einer H.p.-Infektion vermehrt einen Eisenmangel, bzw. eine Eisenmangelanämie aufweisen, als jene ohne H.p.-Infektion. Dies soll anhand der Analyse verschiedener Blutparameter, die mit dem Eisenstatus im Zusammenhang stehen untersucht werden. Da mehrere verschiedene Definitionen des Eisenmangels existieren, wird im Zuge dieser Studie überprüft, ob es einen Unterschied diesbezüglich bei den Ergebnissen gibt. Dazu werden die Definitionen des klassischen Eisenmangels, der Definition des Eisenmangels nach Thomas-Plot, sowie die Definition des funktionellen Eisenmangels miteinander verglichen.

Zusätzlich soll auch analysiert werden, ob eine Infektion mit H.p. einen Einfluss auf Hepsidin hat, welches ein wichtiger Regulator des Eisenstoffwechsels ist. Ein weiteres Thema dieser Arbeit besteht darin, den Einfluss einer stattgehabten Eradikation auf die unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels zu untersuchen. In zahlreichen Studien wurde bereits publiziert, dass eine erfolgreiche Eradikationstherapie eine Verbesserung eines Eisenmangels bzw. einer Eisenmangelanämie zur Folge hat (6,11,15–20). Es gibt aber auch Studien bei denen diese Verbesserung nicht festgestellt werden konnte (21). In der Literatur findet man zwar zahlreiche Studien, die den Zusammenhang zwischen einer H.p.-Infektion und einem Eisenmangel untersuchen, jedoch gibt es bisher noch keine Studie, die dabei die unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels berücksichtigt. Auch der Einfluss des Hepsidins bei PatientInnen mit einer H.p.-Infektion oder nach Eradikationstherapie im Zusammenhang mit den verschiedenen Definitionen des Eisenmangels wurde noch nicht untersucht.

In diesem Abschnitt sollen die medizinischen Begriffe, die für die Ausarbeitung der Fragestellung dieser Diplomarbeit von Bedeutung sind, beschrieben werden. Dabei wird besonders auf das Bakterium H.p., dessen Eradikationstherapie und auf den allgemeinen Eisenstoffwechsel mit seinen wichtigsten Parametern eingegangen. Zusätzlich wird ein Überblick über unterschiedliche Definitionen des Eisenmangels gegeben.

1.1. Helicobacter pylori

1.1.1. Allgemeines und Infektion

Beim H.p. handelt es sich um ein spiralförmiges, gram-negatives Bakterium, welches sich in der menschlichen Magenschleimhaut des Antrums ansiedelt (22,23). Bei etwa 50% der Weltbevölkerung ist der Magen mit H.p. besiedelt (22). Die Übertragung geschieht vermutlich über den direkten Kontakt mit Speichel, Erbrochenen oder Fäkalien (24). Aber auch eine Übertragung über Nahrung und Wasser ist nicht ausgeschlossen (25).

Zu den Risikofaktoren für eine Infektion mit H.p. zählt das Leben in ländlichen Gebieten, überfüllte Wohnungen, sowie kontaminierte Trinkwasserquellen. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einer H.p.-Infektion und einem niedrigen sozioökonomischen Status, geringen Familieneinkommen und niedriger Bildungsschicht festgestellt werden, demgegenüber scheint das Geschlecht und das Alter keinen Einfluss auf eine Infektion mit H.p. zu haben (26).

Um dem sauren Magenmilieu standzuhalten, besitzt das Bakterium H.p. die Fähigkeit zur Ureasebildung (22,23). Mithilfe der gebildeten Urease kann Harnstoff in Ammoniak (NH_3) und Kohlendioxid (CO_2) aufgespalten werden. Der somit erzeugte alkalische Ammoniak bewirkt eine Neutralisierung der Magensäure und hilft dem Bakterium bei der Besiedelung des Magens (27).

Während die meisten Infizierten zunächst keine Symptome aufweisen, kann es im Verlauf zu einer Reihe von verschiedenen Erkrankungen kommen (22,23). Grundsätzlich kann dabei zwischen gastralen und extragastralen Erkrankungen unterschieden werden (24):

Gastrale Erkrankungen:

Die häufigste Manifestation besteht in der Entstehung einer chronischen Gastritis, die jedoch bei den meisten PatientInnen asymptomatisch bleibt (28). Diese entsteht, wenn das Immunsystem die Bakterien bekämpft und dabei die Magenschleimhaut zerstört (22,23). Zunächst kommt es zur Entstehung einer akuten Gastritis, die durch eine verminderte Salzsäurekonzentration charakterisiert ist, die im weiteren Verlauf zu einer chronischen aktiven Gastritis werden kann (24). Durch die erhöhte Magensäureproduktion kann dies neben der Gastritis auch zur Entstehung von Ulzerationen des Magens und Duodenums führen (22,29). Die Rate an einem Magenkarzinom oder MALT-Lymphom zu erkranken ist ebenfalls bei einer Besiedelung mit dem H.p. Bakterium erhöht, weshalb dieses auch als Gruppe-I-Karzinogen eingestuft wird (24).

Extragastrale Manifestationen:

Neben den Erkrankungen des Verdauungstraktes kann eine Infektion mit H.p. auch einen Einfluss auf die Entstehung einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura, eines Vitamin B12-Mangel und einer Eisenmangelanämie haben (24). Zusätzlich wird auch ein Zusammenhang zwischen einer H.p.-Infektion und der Entstehung metabolischer Syndrome, Erkrankungen der Koronararterien, nicht-alkoholbedingter Leberverfettung und zerebrovaskulären Erkrankungen vermutet (29). Aufgrund der in dieser Arbeit relevanten Entstehung der Eisenmangelanämie wird im Folgenden genauer darauf eingegangen:

Die Entstehung einer Eisenmangelanämie aufgrund einer H.p.-Infektion basiert auf verschiedenen Mechanismen. Einerseits kann es zu einem Eisenverlust aufgrund hämorrhagischer Gastritis, Ulzerationen und Magenkarzinomen kommen. Eine weitere Theorie besteht darin, dass die

durch die H.p.-Gastritis bedingte Drüsenatrophie zu einer verringerten Säuresekretion führt, wodurch die Eisenaufnahme aus der Nahrung erschwert wird (29). Dreiwertiges Eisen muss vor der Absorption zu zweiwertigen Eisen reduziert werden, wozu Magensäure und ein niedriger pH-Wert des Magensafts notwendig sind (30). Auch kann die Eisenaufnahme des H.p. während des Bakteriumwachstums erhöht sein (29). Eine weitere Theorie ist, dass es aufgrund der durch H.p. induzierten Gastritis zu einer verminderten Expression von DMT-1 (Divalent Metal Transporter-1) auf der Enterozytenoberfläche kommen kann, wodurch ein verminderter Eisentransport ins Zellinnere stattfindet (30).

Da das in den Enterozyten gespeicherte Ferritin durch die Abschilferung von Enterozyten verloren geht, kann es auch durch eine vermehrte Abschilferung aufgrund von H.p. verursachten duodenalen Erkrankungen wie z.B. einem duodenalen Ulcus zu einem vermehrten Eisenverlust kommen (30). Es gibt auch die Hypothese, dass es aufgrund der chronischen Entzündung des Magens zu einem Anstieg der Hepcidinwerte kommt, da es sich dabei um ein positives Akutphaseprotein handelt. Dies hätte eine Blockade der Eisenaufnahme im Dünndarm zur Folge (31).

1.1.2. Diagnostik

Zur Diagnostik von H.p. gibt es verschiedene Möglichkeiten. Grundsätzlich kann zwischen invasiven (endoskopischen) und nicht-invasiven (nicht-endoskopischen) diagnostischen Methoden unterschieden werden (24,32):

Endoskopische (invasive) diagnostische Methoden

Rapid-Urease-Test (RUT)

Es werden Biopsieproben aus dem Antrum des Magens untersucht. Dabei macht man sich die Urease-Produktion des H.p. Bakteriums zunutze. Das Enzym Urease spaltet Harnstoff (=Urea) und produziert dabei Kohlenstoffdioxid (CO₂) und Ammoniak (NH₃). Durch den Anstieg von NH₃ steigt der pH-Wert im Testmedium und durch einen pH-Indikator wird ein Farbumschlag detektiert. Zu beachten ist, dass die Sensitivität dieses Tests von der Bakteriendichte abhängig ist. Je größer die Bakteriendichte ist, desto sensitiver ist der Test. Es muss mindestens eine Dichte von 10⁴ Bakterien vorliegen, damit der Test positiv wird (33).

Histologie

Dabei erfolgt eine histologische Aufbereitung der Magenbiopsie-Probe und anschließend eine geeignete Färbung mit Hämatoxylin-Eisen oder Giemsa. Sowohl der Zeitaufwand als auch die Kosten sind bei dieser Testmethode höher, jedoch können damit auch zusätzliche Aussagen hinsichtlich des Vorliegens einer Gastritis, einer Metaplasie oder eines Karzinoms getroffen werden (24).

Bakterienkultur

Es kann versucht werden eine Kultur aus der Magenschleimhautbiopsie anzulegen, wobei ein komplexes Medium benötigt wird. Es ist empfehlenswert mind. 2 Biopsien aus dem Magenantrum, sowie jeweils 1 Biopsie aus dem vorderen und dem hinteren Magenkorpus zu entnehmen, um eine möglichst große Wahrscheinlichkeit für die positive Testung zu erhalten. Generell ist die Anlage einer Bakterienkultur sehr zeitaufwendig und deshalb für die Routinediagnostik nicht sehr empfehlenswert. Ein positiver Aspekt ist jedoch, dass mithilfe dieser Bakterienkulturen mögliche Resistenzen ausgetestet werden können (33).

Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Mithilfe der PCR ist sowohl die Detektion von H.p. als auch die Bestimmung von Resistenzen gegen bestimmte Antibiotika aufgrund spezifischer Mutationen möglich. Während zu Beginn die PCR-Diagnostik aus dem Magensaft gemacht wurde, ist es heutzutage auch möglich diese im Speichel oder Stuhl durchzuführen (33). Da die Testung mittels PCR noch nicht weit verbreitet und auch nicht standardisiert ist, ist sie für die Routinediagnostik nicht geeignet (24).

Nicht-endoskopische (nicht-invasive) diagnostische Methoden

Urea-Breath-Test (UBT)

Der Urea-Atemtest wird häufig als Goldstandard in der Diagnostik der H.p.-Infektion bezeichnet (33). Es handelt sich dabei um die präziseste nicht-invasive Diagnosemethode. Die PatientInnen müssen vor der Testung für mindestens 6 Stunden nüchtern sein (27). Den PatientInnen wird eine standardisierte Menge ^{13}C - oder ^{14}C -markierter Harnstoff (=Urea) zum Trinken gegeben. Wenn im Magen des Patienten/ der Patientin das Bakterium H.p. vorhanden ist, spaltet dieses den Harnstoff durch das von ihm gebildete Urease-Enzym, wodurch das radioaktive $^{13}\text{CO}_2$ bzw. $^{14}\text{CO}_2$ freigesetzt wird. Dieses diffundiert ins Blut und wird über den Körperkreislauf in die Lunge transportiert und ausgeatmet. Die ausgeatmete Luft wird gesammelt und anschließend die Aktivität des markierten Kohlenstoffs gemessen. Die Sensitivität und Spezifität liegt bei dieser diagnostischen Methode bei 90%.

Der Atemtest wird auch zur Überprüfung des Erfolgs einer Eradikationstherapie herangezogen. Des Weiteren ist er sensitiv genug, um auch eine nur moderate Kolonisation mit H.p. zu detektieren und aufgrund der Nicht-Invasivität ist er auch gut bei Kindern anzuwenden. Zu beachten ist allerdings, dass ein positives Resultat nicht zu 100% einer Besiedelung mit H.p. entsprechen muss, da es auch andere Urease-bildende Mikroorganismen gibt, die sich auch im Magen einnisten können (33). Diese treten meistens im Zusammenhang mit einer Achlorhydrie auf, da ansonsten das saure Magenmilieu das Wachstum von Bakterien verhindert. Vor der Atemtestung sollen die PatientInnen mindestens 4 Wochen keine Antibiotika und mindestens 2 Wochen keine Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) oder Sucralfat einnehmen, da diese Medikamente die Urease-Produktion des H.p. reduzieren können, wodurch ein falsch negatives Ergebnis entstehen kann. Auch eine Therapie mit Histamin-2- Rezeptor-Antagonisten (H_2 -Antagonisten) soll für 24-48 Stunden vor der Testung unterbrochen werden. Falsch positive Ergebnisse können aufgrund einer Besiedelung des Magens mit anderen

Urease-bildenden Bakterien entstehen (27). Die Sensitivität ist gleich gut wie beim Rapid-Urease-Test (RUT) aus der Biopsie (24).

Stuhl-Antigen-Test (SAT)

Dabei wird untersucht, ob sich H.p.-Antigene im Stuhl befinden, was auf eine Infektion mit H.p. im Magen schließen lässt. Dies geschieht mittels Antikörper gegen H.p.. Dieser Test kann auch zur Verlaufskontrolle nach stattgehabter Eradikation eingesetzt werden (24).

Antikörper-Test

Damit werden im Blut vorhandene Antikörper gegen H.p. nachgewiesen. Da diese Antikörper auch noch Jahre nach einer erfolgreichen Eradikation nachgewiesen werden können, ist diese Methode nur zum Nachweis einer Infektion mit H.p. geeignet, jedoch nicht zur Kontrolle einer erfolgreichen Eradikation (24).

Stuhlkultur

Es wird vermutet, dass die Übertragung von H.p. oro-fäkal erfolgt, was bedeutet, dass das Bakterium über den Darm im Stuhl ausgeschieden wird. Basierend auf dieser Hypothese sollte es möglich sein, H.p. im Stuhl zu isolieren und kultivieren, es zeigte sich jedoch, dass sich dies schwierig gestaltet. Mögliche Ursachen dafür könnte eine Anfälligkeit für Gallensalze sein, oder dass die Bakterien in eine zwar lebensfähige, aber nicht kultivierbare Form übergehen oder einfach die große Konkurrenz mit den anderen im Stuhl vorhandenen Bakterien. Wegen dieser Schwierigkeit ist die Isolation von H.p. in Stuhlkulturen nicht routinefähig (33).

1.1.3. Eradikationstherapie

Die Elimination von H.p. aus der Magenschleimhaut gestaltet sich durch das saure Milieu des Magens als schwierig. Grundsätzlich wird deshalb eine Kombinationstherapie, bestehend aus mindestens zwei verschiedenen Antibiotika und zusätzlich einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) angewendet (22,23). Mittlerweile gibt es mehrere evidenzbasierte Therapieschemata für die H.p.-Eradikation die je nach Resistenzlage im entsprechenden Gebiet verwendet werden können (34):

Clarithromycin-Triple-Therapie

Dabei kommt eine Therapie mit einem PPI, Clarithromycin und Amoxicillin zum Einsatz. Für PatientInnen mit einer Penicillin-Allergie kann anstatt dem Amoxicillin auch Metronidazol verwendet werden. Die Dauer sollte 14 Tage betragen, da damit nachweislich bessere Eradikationsraten erreicht werden konnten als bei einer nur 7- oder 10-tägigen Therapie. Diese Methode soll allerdings nicht in Gebieten eingesetzt werden, bei denen eine hohe Resistenzrate gegen Clarithromycin vorliegt. Zusätzlich sollte immer eine vorangegangene Antibiotikaeinnahme erfragt werden, da nachgewiesen werden konnte, dass eine länger als 2 Wochen andauernde Antibiotikatherapie mit Makroliden ein höheres Risiko eines Therapieversagens der Clarithromycin-Triple-Therapie aufweist (34).

Bismuth-Quadrupeltherapie

Hierbei kommt ein 10-14-tägiges Therapieregime mit einem PPI, Bismuth, Tetracyclin und Metronidazol zum Einsatz. Es zeigt ähnlich gute Erfolge wie die Clarithromycin-Triple-Therapie. Besonders bei mit Makroliden vorbehandelten PatientInnen oder in Gebieten mit einer hohen Resistenzrate auf Clarithromycin ist die Bismuth-Quadrupeltherapie eine gute Alternative (34).

Kombinierte Vierfachtherapie

Die Kombination aus einem PPI, Amoxicillin, Clarithromycin und einem Nitroimidazol wird über eine Dauer von 3-10 Tagen eingenommen. In durchgeführten Studien zeigte sich, dass eine längere Einnahmedauer mit höheren Erfolgsraten einhergeht, weshalb die kombinierte Vierfachtherapie zumindest für 7 Tage eingenommen werden soll. Daten zu einer 14-tägigen Therapie laut diesem Regime liegen derzeit noch nicht vor (34).

Sequentielle Therapie

Bei der sequentiellen Therapie werden 2 Therapieschemata direkt nacheinander angewandt. Die ersten 5 Tage der Therapie werden ein PPI und Amoxicillin eingenommen. Im Anschluss werden die nächsten 5 Tage ein PPI, Clarithromycin und ein Nitroimidazol eingenommen. Es zeigte sich, dass diese sequentielle Therapie zwar einen Vorteil gegenüber einer 7-tägigen Clarithromycin-Triple-Therapie aufweist, jedoch einen ähnlichen Erfolg wie eine 14-tägige Clarithromycin-Triple-Therapie aufweist. Aufgrund des höheren Aufwands und keiner Überlegenheit gegenüber der 14-tägigen Clarithromycin-Triple-Therapie wird diese Form eher nicht als First-line-Therapie verwendet (34).

Levofloxacin-basierte Therapien

Es gibt 3 verschiedene Levofloxacin-basierte Therapien: Bei der Levofloxacin-Triple-Therapie werden ein PPI, Levofloxacin und Amoxicillin für 10-14 Tage verabreicht. Diese Form zeigt besonders in Gebieten mit hoher Clarithromycin-Resistenzrate eine höhere Eradikationsrate als die Clarithromycin-Triple-Therapie. Bei der modifizierten sequentiellen Therapie wird zuerst für 5-7 Tage ein PPI und Amoxicillin eingesetzt und im Anschluss für 5-7 Tage eine Kombination auf PPI, Levofloxacin und einem Nitroimidazol gegeben. Die dritte Form ist eine Vierfachtherapie, die aus der gleichzeitigen Gabe von einem PPI, Levofloxacin, Nitazoxanid und Doxycyclin für 7-10 Tage besteht (34).

1.2. Eisenstoffwechsel

Ein erwachsener Mensch besitzt ca. 4-5g Eisen, dies entspricht in etwa 50 mg Eisen pro Kilogramm Körpergewicht (35,36). Ca. 65% des Eisens befindet sich im Hämoglobin (Hb) der Erythrozyten und ca. 10% in Muskelfasern und anderem Gewebe. Das restliche Eisen wird in der Leber, in den Makrophagen des Retikuloendothelialen System (RES) und im Knochenmark als Ferritin (Speichereisen) gespeichert. Täglich werden 20-30mg Eisen für die Produktion der 300 Milliarden täglich produzierter Erythrozyten benötigt. Der Großteil dafür stammt aus dem recycelten Eisen aus den alternden Erythrozyten. Dabei wird das im Hb enthaltene Eisen durch Phagozytose der alternden Erythrozyten von Makrophagen des RES-Systems freigesetzt. In den Vesikeln wird das Häm von der Hänoxigenase metabolisiert und das freigewordene Eisen mithilfe eines speziellen Transportproteins in das Zytoplasma exportiert. Das Eisen kann innerhalb der Makrophagen auf zwei verschiedene Arten gespeichert werden: Als Ferritin innerhalb des Zytosols oder als Hämosiderin in den Lysosomen. Normalerweise macht Hämosiderin nur einen kleinen Teil des Eisenspeichers aus, dieser Anteil erhöht sich jedoch drastisch bei einer Eisenüberladung (35). Zusätzlich zum recycelten Eisen werden durchschnittlich 15-20mg Eisen pro Tag mit der Nahrung zugeführt, wovon jedoch nur 1-2mg absorbiert werden (35). Die Absorption von dem durch die Nahrung zugeführten Eisen findet hauptsächlich durch Enterozyten im Duodenum und Jejunum statt. Während Hämeisen (Fe_{2+}) direkt in die Enterozyten transportiert werden kann, kann Nicht-Hämeisen (Fe_{3+}) – das in etwa 90% des mit der Nahrung zugeführten Eisen ausmacht – nicht direkt aufgenommen werden (35,36). Deswegen ist zuerst eine Reduktion zu Fe_{2+} mittels des Enzyms Ferrireduktase erforderlich, bevor es mithilfe des DMT-1-Transporters (Divalent Metal Transporter) ins intestinale Epithel transportiert werden kann (35).

Sobald das Eisen von den intestinalen Epithelzellen aufgenommen wurde, kann es darin gespeichert werden oder in das Blutgefäßsystem exportiert werden. Für die Freisetzung des Eisens aus dem Enterozyten in den Körperkreislauf ist der Eisentransporter Ferroportin notwendig (35). Da freies Eisen stark toxisch ist, wird es im Blut an Transferrin gebunden transportiert (36). Der Transferrin-Eisen-Komplex wird über den an den Zielzellen befindlichen Transferrin-

Rezeptor (TfR) ins Zellinnere aufgenommen und dort anschließend das Eisen durch Reduktion von dem Rezeptor-Transferrin-Komplex gelöst (37).

Der Körper besitzt keine spezifischen Mechanismen, um überschüssiges Eisen wieder auszuscheiden und der Verlust des Eisens kommt durch Menstruation, Abschilferung von intestinalen Mukosazellen und Blutverlust zustande (35). Wenn der Enterozyt abstirbt und abgeschilfert wird, geht das darin gespeicherte Eisen verloren und wird über den Darm ausgeschieden. Auf diese Art werden täglich etwa 1-2 mg Eisen ausgeschieden (36).

Aus diesem Grund spielt die Regulation der duodenalen Eisenabsorption eine wichtige Rolle, sodass genug Eisen für den zellulären Metabolismus und die aerobe Respiration vorhanden ist, es jedoch zu keiner Eisenüberladung kommt, da diese toxisch ist und zum Zelltod führen kann (35).

Eine Kontrolle des Eisenstoffwechsels geschieht über das in der Leber produzierte Heparin, das die Eisenabsorption im Darm reguliert (35,36). Heparin bindet an das Ferroportin der Enterozyten, das für die Freisetzung des Eisens aus den Zellen des Darms, retikuloendothelialen Makrophagen und Hepatozyten verantwortlich ist, und zerstört dieses, wodurch die Abgabe von Eisen ins Blut bis zur Neubildung von Ferroportin – dieser Prozess dauert ca. 2-3 Tage – verhindert wird (36). Somit wird die Eisenfreisetzung aus den Enterozyten durch erhöhte Heparinwerte, die etwa bei einer Eisenüberladung oder Entzündungen auftreten, reduziert. Im Gegensatz dazu ist die Ferroportin-Expression und dadurch die Eisenfreisetzung bei niedrigen Heparinspiegeln erhöht (35).

Ein weiterer Regulationsmechanismus für den Eisenstoffwechsel besteht darin, dass bei Abfall der intrazellulären Eisenkonzentration die TfR- und DMT1-Synthese gesteigert wird, um einen vermehrten Eisentransport in die Zellen gewährleisten zu können. Demgegenüber werden bei erhöhtem intrazellulärem Eisengehalt vermehrt Ferritin und Ferroportin - welches das Eisen aus den Zellen abgibt - gebildet (36).

1.2.1. Eisenstoffwechsel-Parameter

Es gibt eine Vielzahl an Parametern die einen Einfluss auf den Eisenstoffwechsel haben. Im Folgenden werden diejenigen Biomarker aufgelistet und erklärt, die im Rahmen dieser Arbeit von Bedeutung sind:

Serumeisen

Dabei handelt es sich um den verwertbaren Eisengehalt im Serum. Das Serumeisen ist allerdings tageszeitlichen Schwankungen unterworfen und wird auch durch die Ernährung beeinflusst (36). Zusätzlich handelt es sich beim Serumeisen um ein negatives Akutphaseprotein, das im Rahmen von Entzündungen erniedrigt ist (38). Deshalb ist die Diagnostik eines Eisenmangels anhand einer einzigen Messung nicht zulässig (36). Die Bestimmung des Serumeisens ist jedoch notwendig um die Transferrinsättigung (TSAT) berechnen zu können.

Ferritin

Das Eisen kann in der Zelle an Ferritin gebunden gespeichert werden. Ein einzelnes Ferritinmolekül kann dabei bis zu 4300 Eisenatome binden (37). Das im Blutplasma vorhandene Ferritin steht im Gleichgewicht mit dem im Körper vorhandenen Eisenvorrat, wodurch bei einer Erniedrigung des Ferritins auf verminderte Eisenreserven geschlossen werden kann (39). Niedrige Serumferritinwerte werden häufig als Indikator zur Diagnose für niedriges Speichereisen im Körper verwendet. Zu beachten ist allerdings, dass es sich beim Ferritin um ein positives Akutphaseprotein handelt, dass bei Entzündungen ansteigt (40). Deshalb sollten Ferritinwerte nur nach vorherigem Ausschluss von entzündlichen Geschehnissen – etwa durch die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) – für die Evaluierung des Eisenstatus herangezogen werden (31). Erhöhte Ferritinwerte können neben dem Vorliegen von Entzündungen auch bei Hämochromatose vorkommen (39).

Transferrin

Transferrin transportiert das aus den Enterozyten freigesetzte Eisen über den Blutweg zu den benötigten Stellen. Transferrin verfügt über 2 Bindungsstellen an die jeweils 1 Eisenatom gebunden werden kann. Daraus resultiert, dass 3 verschiedene Formen im Plasma gefunden werden können: Apo-Transferrin, welches kein Eisen trägt, monoferrisches Transferrin (nur 1 Eisenatom gebunden) und diferrisches Transferrin (beide Bindungsstellen mit Eisen besetzt). Normalerweise sind ca. 30-40% aller Bindungsstellen mit Eisen besetzt (35). Da es sich beim Transferrin um ein negatives Akutphasenprotein handelt, das im Rahmen von Entzündungen erniedrigt ist, ist die Bestimmung bei Vorliegen von Infektionen oder Entzündungen nur bedingt aussagekräftig (41,42).

Transferrin-Sättigung (TSAT)

Die Transferrin-Sättigung (TSAT) ist ein berechneter Wert, der sich aus den gemessenen Werten des Serumeisens und Transferrins ergibt und in Prozent angegeben wird. Eine zu niedrige TSAT lässt auf eine geringe Hämsynthese schließen. Ein TSAT-Wert > 100% bedeutet, dass zuviel Eisen im Blut vorhanden ist, um noch an Transferrin gebunden werden zu können, was mit freien Eisenionen im Blut einhergeht. Diese sind hoch toxisch und können zu schweren Schäden führen (39). Bei Vorliegen von Entzündungen oder Infektionen kann eine zu niedrige TSAT bestimmt werden. Deshalb sollte zuvor immer eine Messung eines im Normalbereich liegenden CRP erfolgen (43).

Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTfR)

Das an Transferrin gebundene Eisen wird durch Endozytose von den Zielzellen mithilfe des Transferrinrezeptors (TfR) aufgenommen. Zu diesen Zielzellen zählen hauptsächlich erythroide Zellen aber auch Immun- und Leberzellen. Diferrisches Transferrin hat eine weitaus höhere Affinität zum TfR als monoferrisches Transferrin. Der Rezeptor-Ligand-Komplex wird zu sogenannten Siderosomen eingestülpt, in denen es zu einer Konformationsänderung von Transferrin und TfR kommt, wodurch das Fe_{3+} vom Transferrin freigesetzt wird. Fe_{3+} wird anschließend durch eine Ferrireduktase zu Fe_{2+} reduziert und wiederum über den DMT-1-Transporter ins Zytoplasma transportiert. TfR wird wieder zur Zellmembran zurückgebracht und Transferrin wieder ins Gefäßsystem sezerniert (35).

Der sTfR ist der im Blut messbare Teil des TfR (36). Der sTfR steht mit dem zellulären TfR im Gleichgewicht, wonach ein Anstieg der sTfR-Konzentration direkt auf einen Eisenmangel der Erythropoese schließen lässt, da besonders Erythroblasten und Retikulozyten vermehrt zur Produktion von sTfR beitragen. Da die sTfR-Konzentration jedoch auch bei Vorliegen einer hyperproliferativen Erythropoese erhöht ist, muss dieser immer im Zusammenhang mit Ferritin und der Anzahl an Retikulozyten beurteilt werden (39,44).

Hepcidin

Hepcidin ist ein in der Leber produziertes Peptid mit einer Länge von 25 Aminosäuren. Es wird in den Blutkreislauf abgegeben und spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der Absorption des mit der Nahrung zugeführten Eisens und der Eisenverteilung im Körper (45).

Durch Anlagerung an das auf Enterozyten und Makrophagen befindliche Ferroportin, wird dieses irreversibel inaktiviert und abgebaut und somit wird die Freigabe von Eisen aus den Zellen verhindert. Zusätzlich verringert es die Transkription von DMT-1, wodurch weniger Eisen aus der Nahrung aufgenommen werden kann (31). Daraus resultiert sowohl eine verminderte Absorption von Eisen aus der Nahrung als auch ein erhöhter intrazellulärer Eisenspeicher. Die Produktion von Hepcidin unterliegt einem Feedback-Mechanismus. Bei Vorliegen eines Eisenmangels oder gesteigerter Erythropoese kommt es zu einer Hepcidin-Suppression, wodurch es zu einer vermehrten Eisenabsorption aus der Nahrung kommt. Gleichzeitig werden die Eisenspeicher in den Makrophagen und Hepatozyten stärker mobilisiert. Im Gegensatz dazu wird das Hepcidin bei erhöhten zirkulierendem Eisen downreguliert. Jedoch ist die Hepcidin-Synthese auch bei Entzündungen oder Infekten stark gesteigert. Das bedeutet, dass es sich beim Hepcidin um ein positives Akutphasenprotein handelt, weshalb es eventuell eine wichtige Rolle bei der Dysregulation des Eisenhaushaltes im Rahmen von Infekten spielt. Als Konsequenz kann ein funktioneller Eisenmangel resultieren, bei dem zu wenig Eisen für die Bildung von Erythrozyten zur Verfügung gestellt wird, obwohl ausreichend Eisenspeicher verfügbar sind (45). Die Ausscheidung des Hepcidins erfolgt über den Urin (17).

1.2.2. Hämatologische Parameter

Hämoglobin (Hb)

Die Aufgabe der Erythrozyten besteht im Transport von Sauerstoff von der Lunge ins Gewebe und dem Abtransport von CO₂ aus dem Gewebe zur Lunge. Um diesen Sauerstofftransport gewährleisten zu können, wird Hb benötigt. Dieses wird hauptsächlich in den Erythroblasten und Retikulozyten gebildet (46). Das Hb ist ein Tetramer (4 Untereinheiten), wovon jede Untereinheit ein Sauerstoff-Molekül binden kann. Bei jeder Bindungsstelle befindet sich ein Fe²⁺ im Zentrum eines Porphyrinrings, woran sich das Sauerstoffmolekül anlagern kann (47).

Die Bestimmung des Hb dient der Diagnostik einer Anämie. Laut WHO-Kriterien liegt eine Anämie bei einem Hb-Wert < 12 g/dL bei Frauen und < 13 g/dL bei Männern vor (35).

Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)

Das MCV spiegelt das durchschnittliche Volumen eines Erythrozyten wider und wird in Femtoliter (fL) angegeben (48). Es dient der Einteilung von Anämien in mikro- normo- oder makrozytär (49). Eine Erniedrigung des MCV entspricht einer Mikrozytose, wie sie bei einer Eisenmangelanämie typisch ist (48).

Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH)

Das MCH entspricht dem durchschnittlichen Hb-Gehalt eines einzelnen Erythrozyten und wird in Pikogramm (pg) angegeben. Anhand dieses Wertes kann eine Anämie in hypo-, normo-, oder hyperchrom unterteilt werden (49). Ein erniedrigtes MCH (hypochrom) bedeutet, dass das Hb stärker vermindert ist als die Anzahl der Erythrozyten. Dies kann auf das Vorliegen einer Eisenmangelanämie oder auch Thalassämie hinweisen (48).

Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)

Das MCHC gibt den durchschnittlichen Hb-Gehalt der zirkulierenden Erythrozyten an und wird in Hb/dL Erythrozyten angegeben. Da sich das MCV und MCH zumeist gleichsinnig verändern, ist eine Änderung des MCHC oft erst sehr spät bemerkbar (49). Erniedrigte Werte können bei Vorliegen einer Eisenmangelanämie gefunden werden (48).

Retikulozyten

Bei den Retikulozyten handelt es sich um die unreife Vorstufe der Erythrozyten (50). Sie entstehen im Knochenmark wenn der Erythroblast seinen Zellkern verliert. Die Retikulozyten verbleiben noch für ca. 3 Tage im Knochenmark und werden dann ins periphere Blut ausgeschwemmt, wo sie innerhalb eines Tages zum Erythrozyten heranreifen (51). Für die Beurteilung muss die Anzahl der Retikulozyten immer im Bezug zur Erythrozytenanzahl betrachtet werden, weshalb die Angabe auch in Promille (‰) erfolgt. Bei einer Erhöhung der Retikulozyten lässt dies auf eine hyperregenerative Erythropoese schließen (52).

Retikulozyten-Hämoglobin (CHr)

Das Retikulozyten-Hämoglobin (CHr) spiegelt den aktuellen Status der Hb-synthese wider (36). Die Messung des CHr kann damit bereits einen beginnenden Eisenmangel anzeigen, während die traditionellen biochemischen Parameter noch keine Aussage zulassen (53).

Das CHr kann als Index für die Eisenverfügbarkeit herangezogen werden und zeigt die aktuelle zelluläre Verfügbarkeit von Eisen an (50). Da die gesamte Lebensdauer der Retikulozyten nur 4 Tage beträgt, ist die Messung des CHr eine gute Möglichkeit, um die funktionelle Verfügbarkeit von Eisen in diesem kurzen Zeitraum zu kontrollieren. CHr kann auch als sehr schneller Marker zur Beurteilung des Erfolgs einer intravenösen Eisengabe herangezogen werden. Bereits am 2. Tag der Behandlung kann ein Anstieg der CHr-Konzentration festgestellt werden. Diagnostische Limitationen des CHr können bei Vorliegen einer Thalassämie auftreten, bei

denen das CHr verringert ist. Ein erhöhtes CHr kann auch bei einem Eisenmangel auftreten, wenn gleichzeitig eine megaloblastäre Anämie vorliegt. Auch bei Einnahme von Medikamenten, die eine transiente oder permanente Makrozytose verursachen können, sind die CHr-Werte erhöht (51).

Es konnte gezeigt werden, dass ein CHr < 28 pg eine hohe negativ prädiktive Aussagekraft über entleerte Eisenspeicher im Knochenmark aufweist (51). Bereits nach 48 – 72 Stunden des Beginns eines Eisenmangels kommt es zur Abnahme von CHr, während andere Marker frühestens nach 10 Tagen bis zu Wochen Veränderungen zeigen (54). Es konnte gezeigt werden, dass mit der Bestimmung von CHr ein Eisenmangel diagnostiziert werden kann, bevor eine Anämie entsteht (51).

1.2.3. Entzündungsmarker

Während man das Vorliegen von Entzündungsgeschehen klinisch oftmals am Vorliegen von Fieber und Leukozytose erkennen kann, gibt es auch verschiedene Laborparameter, mithilfe derer man auf das Vorliegen von Infektionen schließen kann. Dazu zählen neben dem zentralen Biomarker C-reaktives Protein (CRP) etwa auch Zytokine, Lipoprotein Binding Protein (LBP), CD 14, Elastase und Procalcitonin (55). Im Folgenden wird nur auf das in dieser Arbeit relevante CRP eingegangen.

C-reaktives Protein (CRP)

Beim C-reaktiven Protein handelt es sich um ein wichtiges Akutphaseprotein, das von den Hepatozyten der Leber synthetisiert und freigesetzt wird. Die Bildung des CRP wird durch die zelluläre Interleukinfreisetzung angeregt und bereits einige Stunden nach Beginn einer akuten Entzündung steigt der Wert im Blut an. Der Anstieg des CRP – der eine Verdopplungszeit von ca. 8 Stunden aufweist – ist ein Maß für die Ausbreitung der Entzündung. Jedoch korreliert die Höhe des CRP-Wertes nicht unbedingt mit dem Schweregrad der Erkrankung. Bei chronischen Entzündungen ist das CRP oft nur minimal erhöht. Normale Werte schließen somit vor allem ein akut entzündliches Geschehen aus (56).

1.3. Eisenmangel

1.3.1. Allgemeines

Physiologischerweise besteht eine Balance zwischen Eisenabsorption, Eisentransport und der Speicherung des Eisens (35). Für die Hämatopoese werden 0,8 – 1,0 mg Eisen pro Stunde benötigt. Da der Eisengehalt im Serum nur 3-4 mg beträgt kann es bei unzureichender Eisensfreisetzung ins Blut schnell zu einem Eisenmangel führen (36).

Es kann zwischen absolutem und funktionellem Eisenmangel unterschieden werden. Während beim absoluten Eisenmangel die Eisenspeicher aufgebraucht sind, kann beim funktionellen Eisenmangel das vorhandene Eisen nicht ausreichend aus den Makrophagen des RES mobilisiert werden (35). Zu den Ursachen, die zu einem absoluten Eisenmangel führen können, zählen ein erhöhter Bedarf (wie er beispielsweise in der Schwangerschaft vorkommt), eine zu geringe Zufuhr über die Nahrung (häufig tritt dies bei Vegetariern, Alkoholikern aber auch bei Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts auf), sowie Verlust des Eisens aufgrund von Blutungen (57).

Man kann zwischen **3 Stadien des Eisenmangels** unterscheiden:

- Reserveeisenmangel: Dieser wird auch als prälatenter bis latenter Eisenmangel bezeichnet
- Vollständiger Verbrauch des Reserveeisens: Dabei ist eine Erniedrigung des Ferritins und des TSAT beobachtbar, jedoch ist das Hb noch im Referenzbereich.
- Eisenmangelanämie: Hier ist zusätzlich das Hb verringert und im Blutbild zeigt sich eine mikrozytäre und hypochrome Anämie. Zusätzlich treten auch klinische Symptome auf (57).

Hämatologisch zeigt sich der absolute Eisenmangel typischerweise in einer mikrozytären, hypochromen Anämie, die durch eine Erniedrigung des Hb, des MCV und des MCH gekennzeichnet ist. Zusätzlich ist typischerweise das CHr ebenfalls erniedrigt (58). Demgegenüber sind 75% aller Anämien die durch eine Eisenverwertungsstörung im Sinne eines funktionellen Eisenmangels – die häufig bei Entzündungs- und Tumoranämien (ACD) auftreten – normochrom und eher selten hypochrom. Auch das Ferritin ist in diesem Fall zumeist erhöht und nur selten im Normbereich (58).

Die typische Klinik eines Eisenmangels besteht in verminderter Leistungsfähigkeit, blasser Haut und blassen Schleimhäuten und im weiteren Verlauf kommt es auch zu einer Rillenbildung in den Nägeln, Rhagaden der Mundwinkel und einem Brennen der Zunge (58).

Therapie des Eisenmangels:

Typischerweise wird bei Vorliegen eines Eisenmangels eine orale Eisensubstitution mit Fe_{2+} durchgeführt. Ein Anstieg der Retikulozyten ist bereits nach 1 Woche festzustellen. Die Eisenspeicher – messbar anhand des Ferritins – normalisieren sich aber erst nach Monaten wieder (58).

Eine orale Eisensubstitution ist jedoch bei einer Verteilungsstörung wie sie beim funktionellen Eisenmangel vorliegt nicht zielführend (57).

1.3.2. Unterschiedliche Definitionen des Eisenmangels

Konventionelle Definition des Eisenmangels

Zur Diagnostik des Eisenmangels wurde in der Literatur bereits mehrmals ein Serumferritin $< 30 \mu\text{g/L}$ und/ oder eine TSAT von $< 20\%$ beschrieben (35,43,59). Da es sich beim Ferritin jedoch um ein Akutphaseprotein handelt, schließen normale oder erhöhte Werte einen Eisenmangel bei Vorliegen eines Infekts (CRP $> 0,5 \text{ mg/dL}$) nicht aus. Deshalb sollte immer auch das CRP mitbestimmt werden. Die TSAT reflektiert die Verfügbarkeit des Eisens für das Knochenmark (35). Dabei ist zu beachten, dass dieses im Rahmen von Infektionen erniedrigt sein kann, da sowohl Serumeisen, als auch Transferrin negative Akutphasenproteine sind (38,41,42).

Eisenmangel nach Thomas-Plot

Zur Beurteilung des Eisenstatus kann der Thomas-Plot herangezogen werden. Dabei handelt es sich um ein diagnostisches Diagramm, bei dem auf der y-Achse das CHr – das einen Indikator des Eisenbedarfs der Erythropoese darstellt – und auf der x-Achse der Ferritin-Index (sTfR / log Ferritin) – der ein Marker des Eisenangebots ist – aufgetragen wird. Während erhöhte Ferritin-Index-Werte ein zu geringes Eisenangebot darstellen, liegt bei einem CHr $< 28 \text{ pg}$ ein funktioneller Eisenmangel der Erythropoese vor (60). Zu beachten ist, dass der Grenzwert für die sTfR / log Ferritin Ratio vom CRP abhängig ist (45). Man erhält somit 4 Quadranten (siehe Abbildung 1). Im linken oberen Quadrant (Quadrant 1) werden PatientInnen ohne Eisenmangel erfasst, im rechten oberen Quadrant (Quadrant 2) diejenigen mit latentem Eisenmangel und in den beiden unteren Quadranten die PatientInnen mit funktionellem Eisenmangel dargestellt. Der untere rechte Quadrant (Quadrant 3) entspricht dem klassischen Eisenmangel mit Speichereisen- und Funktionseisenmangel, während der untere linke Quadrant (Quadrant 4) auf eine Kombination aus funktionellem Eisenmangel und einer ACD hinweist, bei der zwar ausreichend Eisenspeicher vorhanden wären, diese aber nicht mobilisierbar sind (42,45).

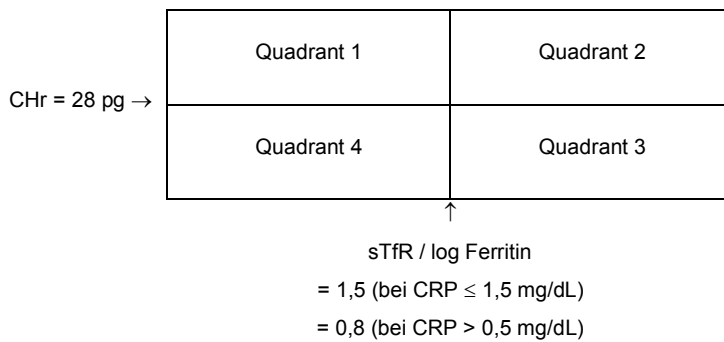


Abbildung 1 Thomas-Plot mit Grenzwerten zur Einteilung der Quadranten: Quadrant 1 entspricht einem normalem Eisenstatus, Quadrant 2 einem latenten Eisenmangel, Quadrant 3 einem Speichereisenmangel und Quadrant 4 repräsentiert einen kombinierten funktionellen Eisenmangel mit einer ACD

Funktioneller Eisenmangel

Unter einem funktionellen Eisenmangel versteht man einen Zustand, bei dem der Eisenbedarf höher als die Eisenversorgung ist. Während beim klassischen Eisenmangel eine Minderversorgung bei geleerten Eisenspeichern auftritt (= absoluter Eisenmangel), gibt es auch einen funktionellen Eisenmangel trotz gefüllter Eisenspeicher. Dieser tritt bei Vorliegen einer ACD auf. Dabei kommt es aufgrund erhöhter Hepcidinwerte (da dieses ein Akutphasenprotein ist) zu einer verminderten Freisetzung des Eisens aus dem RES und zusätzlich zu einer verminderten Absorption des Eisens aus der Nahrung (61). Bei diesen PatientInnen findet man zumeist erniedrigte Serumeisenwerte und eine niedrige TSAT aber normale oder sogar erhöhte Ferritinwerte. Zu beachten ist, dass es sich auch beim Ferritin um ein positives Akutphasenprotein handelt. Der funktionelle Eisenmangel ist bisher definiert als ein CHr < 28pg (45). Ein weiterer Grund für einen funktionellen Eisenmangel stellt eine Therapie mit rHuEPO (rekombinantes humanes Erythropoietin) dar. In diesem Fall schafft es der Körper durch die starke Steigerung der Erythropoese nicht mehr ausreichend Eisenreserven zu mobilisieren (61).

2. Material und Methoden

Dieser Teil dient der Beschreibung der durchgeführten Studie. Es wird sowohl auf das Studiendesign, die Auswahl der PatientInnen und den Ablauf der Studie eingegangen. Zudem wird auch die Methodik der relevanten erhobenen Laborparameter aufgezeigt.

2.1. Datenerhebung

2.1.1. Studiendesign

Grundlage dieser Arbeit bildet die im Landeskrankenhaus (LKH) Steyr durchgeführte monozentrische, prospektive Querschnittstudie. Es wurden 2 PatientInnengruppen untersucht, jene mit und jene ohne Nachweis einer Infektion mit H.p.. Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der Helsinki-Deklaration konzipiert und es erfolgte eine Genehmigung durch die Ethik-Kommission des Landes Oberösterreich.

2.1.2. StudienteilnehmerInnen

Als Teilnehmer der Studie wurden PatientInnen ab 15 Jahren eingeschlossen, die zu einem Atemtest für die Diagnostik einer Infektion mit H.p. an das Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik am LKH Steyr zugewiesen wurden. Dies betraf sowohl intra- als auch extramurale Zuweisungen. Aufgrund der Fallzahlab schätzung wurde eine Teilnahme von etwa 200 PatientInnen als nötig erachtet, um relevante Unterschiede zwischen den beiden PatientInnen-Gruppen feststellen zu können. Die Durchführung der Studie erfolgte am Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik am LKH Steyr im Zeitraum von März 2016 bis Mai 2017. Alle TeilnehmerInnen füllten eine schriftliche Einverständniserklärung (Informed Consent) aus.

2.1.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- PatientInnen, die zu einer Atemtestung zum Nachweis einer Infektion mit H.p. an das Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik des LKH Steyrs zugewiesen wurden
- PatientInnen zwischen 15-99 Jahren
- PatientInnen, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben

Ausschlusskriterien

- Kinder von 0-15 Jahren
- Unvollständigkeit der Studienparameter
- ¹³C-Atemtest im Graubereich
- Eisensubstitution derzeit oder in der Vergangenheit
- PatientInnen, bei denen unsicher ist ob sie bereits eine Eradikationstherapie erhalten haben
- PatientInnen, bei denen es zu Ausreißern in der Messung verschiedener Werte kam
- Fehlende Einverständniserklärung

2.1.4. Studienablauf

Nach Aufklärung über die Teilnahme der Studie und anschließender Unterschrift der Einverständniserklärung füllten die PatientInnen den Anamnesebogen aus (siehe Anhang). Die PatientInnen waren zu diesem Zeitpunkt alle nüchtern und die Blutabnahme für die nachfolgende Analyse sämtlicher nachfolgend beschriebener Parameter erfolgte direkt am Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik des Landeskrankenhaus Steyr. Ein Blutröhrchen wurde für die Hepcidin-Bestimmung an das Labor der Grazer Universitätsklinik versandt. Sämtliche anderen Blutanalysen wurden direkt im Labor des Landeskrankenhaus Steyr nach entsprechender Vorbehandlung analysiert. Im Anschluss wurde der ¹³C-Atemtest durchgeführt.

2.2. Analysemethoden

2.2.1. Helicobacter pylori

Zum Nachweis einer Besiedelung des Magens mit H.p. wurde ein ^{13}C -Atemtest durchgeführt. Dieser erfolgte am Gerät IRIS-C (Infrarot Isotopen Analysator) der Firma Wagner Analysen Technik GmbH (Bremen, Deutschland). Die Messmethode beruht auf dem Prinzip der Isotopen-Massenspektrometrie.

Initial wurde am nüchternen Patienten der Grundwert in der Atemluft gemessen (Leerwert) und nach Gabe eines normierten ^{13}C -harnstoffhaltigen Getränks nach 30 Minuten die Ausatemluft erneut analysiert (Simulationswert). Um falsch positiven Ergebnissen durch orale Urease-bildenden Bakterien vorzubeugen, wurden die PatientInnen gebeten, unmittelbar nach der Gabe des harnstoffhaltigen Getränks den Mund auszuspülen. Die Auswertung erfolgte mittels des Deltawerts ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis), d.h. der Differenz zwischen dem Simulationswert und Leerwert. Der Atemtest galt als positiv auf H.p., wenn der Deltawert $> 4\text{‰}$ beträgt (62).

2.2.2. Serumeisen

Dieses wurde mittels einer bichromatischen photometrischen Messung bei 600 nm und 700 nm Wellenlänge am Dimension Vista 1500 System (Siemens AG) bestimmt (45).

Referenzbereich: 65-175 $\mu\text{g}/\text{dL}$ bei Männern und 50-170 $\mu\text{g}/\text{dL}$ bei Frauen

2.2.3. Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)

Dieser wurde mittels nephelometrischer Messung am Dimension Vista 1500 System (Siemens AG, Wien, Österreich) analysiert (45).

Referenzbereich: 0,76 – 1,76 mg/L

2.2.4. Transferrin

Dieses wurde ebenfalls nephelometrisch am Dimension Vista 1500 System der Siemens AG bestimmt (45).

Referenzbereich: 200-360 mg/dL

2.2.5. Hepcidin

Die Analyse des Hepcidins im Serum wurde mittels des Hepcidin-25 LC-MS/MS Kits der Firma Immundiagnostik AG (Bensheim, Deutschland) auf der Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) am Q Exactive Hybrid Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometer der Firma Thermofisher Scientific (San Jose, Kalifornien, USA) durchgeführt. Dazu wurden jeweils die Proben und Kalibratoren mit einem internen Standard versetzt und in die konditionierten Kartuschen pipettiert. Danach erfolgte ein 3-teiliger Waschschrift, um störende Substanzen aus den Proben zu entfernen. Im nächsten Schritt wurde das von Störsubstanzen gereinigte Hepcidin mittels einer Elutionslösung eluiert und anschließend mit einer Waschlösung im Verhältnis 1:1 verdünnt und in das LC-MS/MS-System injiziert. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte anhand einer linearen Regression, wobei der mitgeführte interne Standard berücksichtigt wurde. Dazu wurde zwischen den beiden im selben Testlauf durchgeführten Kalibratorwerten eine Gerade gelegt, anhand derer die Hepcidinkonzentrationen der Serumproben berechnet werden können. Die Nachweisgrenze bei dieser Methode lag bei 1ng/ml (63).

Vorläufiger Referenzbereich: < 4nmol/L (\triangleq 11,15 ng/mL) (63)

2.2.6. Ferritin

Dieses wurde mithilfe eines Sandwich- Chemilumineszenz-Immunoassay am Dimension Vista 1500 System (Siemens AG) gemessen (45).

Referenzbereich: 26-388 µg/L bei Männer und 8-252 µg/L bei Frauen

2.2.7. CRP (C-reaktives Protein)

Die Analyse erfolgte anhand einer nephelometrischen Messung am Dimension Vista 1500 System der Firma Siemens AG (45).

Referenzbereich: 0 – 0,5 mg/dL

2.2.8. Transferrinsättigung (TSAT)

Die Berechnung erfolgt anhand folgender Formel (64):

$$\text{TSAT (\%)} = \frac{\text{Serumeisen (\mu g/L)} * 70,9}{\text{Transferrin (mg/dL)}}$$

2.2.9. Hämatologische Parameter

Alle hämatologischen Parameter wurden am Advia 2120i Hematology System der Firma Siemens AG gemessen bzw. berechnet:

Hämoglobin

Nach Lysierung der Erythrozyten und anschließender Oxidation des Hb mit Kaliumcyanid erfolgte die photometrische Messung (65).

Referenzbereich: 13-18 g/dL bei Männern und 12-16 g/dL bei Frauen

MCV

Die Berechnung erfolgte anhand folgender Formel (66):

$$\text{MCV (fL)} = \frac{\text{Hämatokrit (als Fraktion)}}{\text{Anzahl der Erythrozyten pro L}}$$

Referenzbereich: 80-99 fL

MCH

Die Berechnung erfolgte anhand folgender Formel (66):

$$MCH(\text{pg}) = \frac{\text{Hämoglobin (g/L)}}{\text{Erythrozytenanzahl (10}^{12}\text{/L)}}$$

Referenzbereich: 27-32 pg

CHr

Die Bestimmung erfolgte durch Laserstreulichtmessung nach zuvor isovolumetrischer Aufkuglung von den mit Oxazin-750 gefärbten Retikulozyten (45).

Referenzbereich: 28-35 pg

2.3. Definitionen des Eisenmangels

2.3.1. Konventioneller Eisenmangel

Die Diagnose eines Eisenmangels nach der konventionellen Diagnostik wurde anhand des Vorliegens folgender Werte getroffen:

- Ferritin < 30 µg/L und / oder TSAT < 20%

2.3.2. Thomas-Plot

Die Zuteilung anhand der 4 Quadranten (Abbildung 1) erfolgte mittels folgender Grenzwerte: Das auf der y-Achse aufgetragene CHr wurde bei einer Grenze von 28 pg festgelegt und beim auf der x-Achse aufgetragene Ferritinindex (sTfR / log Ferritin) wurden die Grenzwerte abhängig vom vorliegenden CRP gewählt. Der Cut-off des Ferritinindexes bei einem CRP ≤ 0,5 mg/dL lag bei 1,5 und bei einem CRP > 0,5 bei 0,8 (43).

Die Bedeutung der einzelnen Quadranten ist folgende: Während es sich in Quadrant 1 um einen normalen Eisenstatus mit gefüllten Speichereisenreserven und normaler Erythropoese handelt, liegt bei den Quadranten 2, 3 und 4 ein Eisenmangel vor.

In Quadrant 2 wird dabei ein latenter Eisenmangel, bei dem eine Erniedrigung der Speichereisenreserven vorliegt, aber die Erythropoese noch nicht beeinträchtigt ist abgebildet. Die Quadranten 3 und 4 entsprechen einem funktionellen Eisenmangel. Im Quadrant 3 lässt sich der klassische Eisenmangel darstellen, der durch erniedrigte Speichereisenreserven und dem Auftreten hypochromer Erythrozyten gekennzeichnet ist, während sich im Quadrant 4 diejenigen PatientInnen befinden, bei denen zwar genügend Speichereisen vorhanden ist, dieses sich jedoch nicht mobilisieren lässt und es dadurch zu einem funktionellen Eisenmangel kommt und sich auch hierbei hypochrome Erythrozyten zeigen (60).

2.3.3. Funktioneller Eisenmangel

Das Vorliegen eines funktionellen Eisenmangels ist mit einem CHr < 28 pg definiert.

2.4. Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten und Messergebnisse wurden in einer Tabelle in Microsoft Excel eingetragen und gespeichert. Anhand dieser Daten erfolgte eine deskriptive Analyse und statistische Auswertung mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics. Zunächst erfolgte eine Analyse der Daten der gesamten Studienpopulation. Danach wurden die unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels bezüglich der Gruppen H.p.-positiv/ H.p.-negativ und Eradikationstherapie ja/nein untersucht. Im nächsten Schritt erfolgte eine Analyse der Hepcidinwerte in Bezug auf Alter und Geschlecht, da es dazu in der Literatur noch unzureichend Daten gibt. Hepcidinwerte < 1 ng/mL wurden für die statistische Analyse als 0 angenommen.

Die ermittelten Parameter „Geschlecht“, „Thomas-Plot“, „Eradikation“ und „ ^{13}C -Atemtest“ zählen zu den kategorialen Variablen, bei allen anderen Parametern handelt es sich um kontinuierliche Variablen.

Die Beschreibung der kategorialen Variablen erfolgte deskriptiv anhand der Angabe von Häufigkeit und prozentualen Anteilen. Die kontinuierlichen Parameter wurden mittels Kolmogorow-Smirnow Test auf das Vorliegen von Normalverteilung überprüft. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte bei Vorliegen der Normalverteilung durch Mittelwert \pm Standardabweichung und ansonsten als Median mit 25. und 75. Perzentile. Als statistisches Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristik der Studienpopulation

Insgesamt wurden 200 PatientInnen in die Studie eingeschlossen, bei denen folgende Parameter ermittelt wurden: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI (Body Mass Index) und stattgefundene Eradikationstherapie wurden mittels des Anamnesebogens abgefragt und die Parameter Hepcidin, Hb, MCV, MCH, MCHC, Ferritin, TSAT, Serumeisen, Transferrin, sTfR, CHr, CRP, Ferritin-Index (sTfR / log Ferritin), Thomas Plot und H.p.-Status wurden gemessen bzw. aus den gemessenen Werten berechnet. Von den 200 in der Studie eingeschlossenen PatientInnen waren 135 weiblich und 65 männlich im Alter zwischen 15 und 90 Jahre. Die Geschlechts- und Altersverteilung ist in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.



Abbildung 2 Geschlechtsverteilung der Studienpopulation

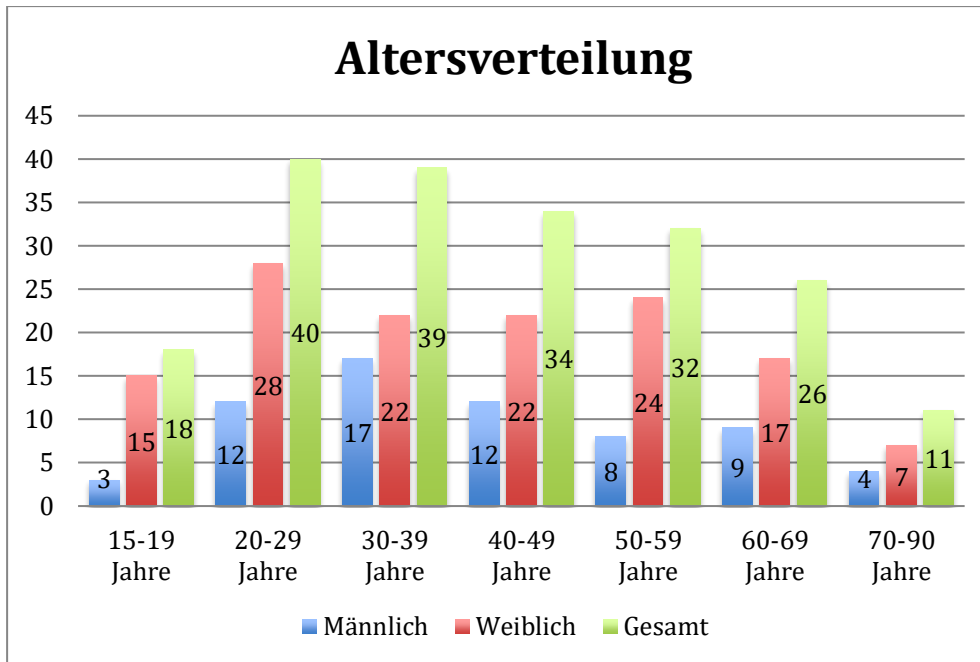


Abbildung 3 Altersverteilung der Studienpopulation

Sämtliche kontinuierliche Parameter zeigten mithilfe des Smirnow-Kolmogorow-Tests keine Normalverteilung, weshalb im Folgenden immer der Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben wurde.

3.1.1. Helicobacter-pylori-Status

Bei 53 PatientInnen (entspricht 26,5%) konnte das Bakterium H.p. mittels ¹³C-Atemtest nachgewiesen werden, während es bei 147 PatientInnen nicht detektiert werden konnte. Ein Vergleich der ermittelten Parameter zwischen H.p.-positiven und H.p.-negativen PatientInnen mittels Angabe der Mediane und der 25.-75. Perzentile wird in Tabelle 1 dargestellt. Um zu erkennen, ob ein signifikanter Unterschied der Werte bei H.p. positiven und H.p. negativen PatientInnen besteht, wurde der p-Wert mittels Wilcoxon-Exact-Test ermittelt. Es zeigte sich, dass H.p.-positive PatientInnen signifikant höhere sTfR-Werte (1,22 [1,06 – 1,45] mg/L) als PatientInnen, ohne Infektion mit H.p. (1,11 [0,97 – 1,26] mg/L) aufwiesen (p=0,019). Ebenso konnte beim Ferritin-Index (sTfR / log Ferritin) eine statistisch signifikante Erhöhung bei Vorliegen einer H.p. Infektion nachgewiesen werden (p=0,024). Das Hbwar bei H.p.-positiven PatientInnen tendenziell erniedrigt (p=0,052). Bei sämtlichen anderen ermittelten Parametern konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der beiden Gruppen festgestellt werden.

	H.pylori Positiv (n=53)	H.pylori Negativ (n=147)	p-Wert
Alter [Jahren]	39 (30 – 54)	42 (25,5 – 53,5)	0,733
Größe [cm]	167 (162 – 172)	169 (163 – 176)	0,216
Gewicht [kg]	68 (60 – 80)	71 (62,5 – 82)	0,331
BMI [kg/m ²]	23,95 (20,82 – 27,06)	24,62 (21,98 – 27,81)	0,447
Hb [g/dL]	13,6 (12,7 – 14,4)	14 (13,2 – 14,7)	0,052
MCV [fL]	85,7 (83,3 – 87,9)	86,7 (83,55 – 89,05)	0,183
MCH [pg]	29,5 (28,7 – 29,8)	29,5 (28,3 – 30,4)	0,536
Ferritin [µg/L]	39 (19 – 81)	54 (26,5 – 105,5)	0,094
TSAT [%]	27 (17 – 31)	27 (19,5 – 33,5)	0,422
Transferrin [g/L]	2,58 (2,34 – 2,81)	2,59 (2,38 – 2,92)	0,554
Serumeisen [µg/dL]	95 (58 – 112)	98 (74,5 – 122)	0,170
sTfR [mg/L]	1,22 (1,06 – 1,45)	1,11 (0,97 – 1,26)	0,019
CHr [pg]	31,4 (30,2 – 32)	31,3 (30,5 – 32,5)	0,454
Hepcidin [ng/mL]	5,1 (1,2 -16,6)	9 (3 – 22,8)	0,124
CRP [mg/L]	0 (0 – 0)	0 (0 – 3)	0,159
sTfR / log Ferritin	0,78 (0,57 – 0,96)	0,64 (0,52 – 0,82)	0,024

Tabelle 1 Vergleich der Studienparameter bei H.p-positiven und H.p.-negativen PatientInnen. Die Angabe der Werte erfolgte als: Median (Q1 - Q3). Zur Ermittlung der p-Werte wurde der Wilcoxon-Exact-Test herangezogen.

3.1.2. Eradikationstherapie

Insgesamt wurde bei 87 PatientInnen in den letzten 12 Monaten eine Eradikationstherapie durchgeführt, wovon bei 32 PatientInnen wiederum eine Infektion mit H.p. im ¹³C-Atemtest nachgewiesen werden konnte. In Tabelle 2 werden die Mediane und Interquartilenabstände der ermittelten Parameter der PatientInnen mit und ohne stattgehabter Eradikationstherapie dargestellt. Auch hierbei wurde wiederum der Wilcoxon-Exact-Test zur Ermittlung der p-Werte angewandt. Bei PatientInnen, die bereits eine antibiotische Therapie hatten, zeigten sich im Vergleich zu den PatientInnen ohne Eradikationstherapie signifikant niedrigere MCV (85,9 [82,3 – 87,75] vs. 86,6 [84,4 – 89,5], p=0,016), MCH (29,3 [28,2 – 30,0] vs. 29,5 [28,7 – 30,5], p=0,027) und sTfR-Werte (1,16 [1,06 -1,44] vs. 1,10 [0,96 – 1,25], p=0,011). Demgegenüber konnten bei den PatientInnen mit stattgehabter Eradikation tendenziell höhere Ferritinkonzentrationen (p=0,054) gemessen werden. Zusätzlich zeigte sich, dass es sich bei der PatientInnenpopulation, die bereits eine Eradikationstherapie hatten, um signifikant ältere und schwerere Personen mit einem höheren BMI handelt.

	Eradikation (n=87)	Keine Eradikation (n=113)	p-Wert
Alter [Jahren]	50 (37 – 62)	34 (25 – 48)	0,000
Größe [cm]	1,67 (1,63 – 1,75)	1,68 (1,63 – 1,76)	0,592
Gewicht [kg]	76 (67,5 – 85,0)	66 (59 – 77)	0,000
BMI [kg/m ²]	26,23 (23,48 – 29,73)	23,12 (20,57 – 26,04)	0,000
Hb [g/dL]	13,9 (12,95 – 14,7)	13,9 (13,2 – 14,5)	0,981
MCV [fL]	85,9 (82,3 – 87,75)	86,6 (84,4 – 89,5)	0,016
MCH [pg]	29,3 (28,2 – 30,0)	29,5 (28,7 – 30,5)	0,027
Ferritin [µg/L]	65,0 (21,5 – 132,5)	41,0 (25 – 77)	0,054
TSAT [%]	28 (20 – 32)	26 (18 – 34)	0,597
Transferrin [g/L]	2,57 (2,34 – 2,81)	2,62 (2,39 – 2,97)	0,128
Serumeisen [µg/dL]	99,0 (74,0 – 118,5)	96 (71 – 122)	0,798
sTfR [mg/L]	1,16 (1,06 – 1,44)	1,10 (0,96 – 1,25)	0,011
CHr [pg]	31,1 (30,3 – 32,1)	31,5 (30,5 – 32,5)	0,103
Hepcidin [ng/mL]	10,8 (2,35 – 25,3)	6,8 (2,0 – 16,6)	0,157
CRP [mg/L]	0 (0-3)	0 (0 – 0)	0,375
sTfR / log Ferritin	0,66 (0,52 – 0,92)	0,66 (0,55 – 0,84)	0,840

Tabelle 2 Verteilung der Studienparameter zwischen PatientInnen mit bereits stattgehabter Eradikationstherapie und jenen ohne vorangegangene Eradikation. Die Angabe erfolgte wiederum in Median (Q1 - Q3). Zur Berechnung des p-Werts wurde der Wilcoxon-Exact-Test verwendet.

3.1.3. Eisenmangel anhand unterschiedlicher Definitionen

In der Tabelle 3 wurde die Zuweisung der gesamten Studienpopulation zu den unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels vorgenommen. Insgesamt wiesen von allen 200 PatientInnen 88 PatientInnen (44%) einen Eisenmangel nach der konventionellen Definition (TSAT < 20% und/oder Ferritin < 30 µg/L), 27 PatientInnen (13,5%) einen Eisenmangel nach Thomas-Plot (Quadrant 2, 3 oder 4) und 9 PatientInnen (4,5%) einen funktionellen Eisenmangel (CHr < 28 pg) auf. Zu beachten ist, dass es Überschneidungen zwischen den verschiedenen Gruppen des Eisenmangels gibt. So weisen beispielsweise alle PatientInnen mit einem funktionellen Eisenmangel automatisch auch einen Eisenmangel nach Definition des Thomas-Plots auf. Eine Übersicht über die Überschneidungen ist in Tabelle 7 und Abbildung 4 dargestellt.

	Gesamte Studienpopulation (n=200)
Eisenmangel konventionell (TSAT < 20%, Ferritin < 30 µg/L)	88 (44%)
Eisenmangel nach Thomas-Plot (Quadranten 2, 3, 4)	27 (13,5%)
Funktioneller Eisenmangel (CHr < 28 pg)	9 (4,5%)

Tabelle 3 Übersicht über die Zuteilung der PatientInnen zu den unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels. Es erfolgte die Angabe der Gesamtanzahl, sowie des prozentuellen Anteils.

Zusammenhang zwischen den Eisenmangeldefinitionen

Nachfolgend wird aufgezeigt, inwieweit es bei den 3 verschiedenen Definitionen des Eisenmangels zu Überschneidungen kommt.

Nach der Definition des konventionellen Eisenmangels (Ferritin < 30 µg/L und/oder TSAT < 20%) wiesen weitaus mehr Patienten einen Eisenmangel (88 PatientInnen) auf, als nach der Definition des funktionellen Eisenmangels (CHr < 28 pg) (9 PatientInnen) oder des Eisenmangels nach dem Thomas-Plot (Quadrant 2, 3 oder 4) (27 PatientInnen).

Anhand der Darstellung als Kreuztabelle (Tabelle 4) des konventionellen Eisenmangels und des funktionellen Eisenmangels wurden 115

PatientInnen nach beiden Definitionen identisch diagnostiziert (109 davon wiesen keinen Eisenmangel auf und 6 Patienten schon). Bei 85 PatientInnen konnte keine Übereinstimmung gefunden werden. Hiervon wiesen 82 PatientInnen ausschließlich einen Eisenmangel nach der konventionellen Definition und bei 3 PatientInnen lag ein Eisenmangel nur mit der Definition eines funktionellen Eisenmangels vor.

	Funktioneller Eisenmangel (n=9)	Kein funktioneller Eisenmangel (n=191)
Konventioneller Eisenmangel (n=88)	6	82
Kein konventioneller Eisenmangel (n=112)	3	109

Tabelle 4 Kreuztabelle für das Vorliegen eines konventionellen Eisenmangels vs. funktionellen Eisenmangel. Die grün hinterlegten Flächen signalisieren eine Übereinstimmung zwischen den Definitionen, während es keine Übereinstimmung bei den rot gefärbten Flächen gibt.

Im Vergleich des konventionellen Eisenmangels mit dem Thomas Plot stimmten 131 PatientInnen überein (108 PatientInnen hatten keinen Eisenmangel und 23 PatientInnen hatten laut beider Definitionen einen Eisenmangel) (Tabelle 5). Insgesamt 4 PatientInnen wurde ausschließlich durch den Thomas Plot mit einem Eisenmangel diagnostiziert und 65 PatientInnen wurden ausschließlich aufgrund der Definition des konventionellen Eisenmangels mit Ferritin und TSAT diagnostiziert.

	Eisenmangel nach Thomas-Plot (n=27)	Kein Eisenmangel nach Thomas-Plot (n=173)
Konventioneller Eisenmangel (n=88)	23	65
Kein konventioneller Eisenmangel (n=112)	4	108

Tabelle 5 Kreuztabelle für das Vorliegen eines konventionellen Eisenmangels vs. Eisenmangel nach Thomas-Plot. Die grün hinterlegten Flächen signalisieren eine Übereinstimmung zwischen den Definitionen, während es keine Übereinstimmung bei den rot gefärbten Flächen gibt.

In Tabelle 6 wurde noch der Zusammenhang zwischen funktionellem Eisenmangel und Thomas-Plot dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass im Thomas Plot der Quadrant 3 und 4 bereits der Definition des funktionellen Eisenmangels entsprechen. Somit werden nur die PatientInnen, die laut Thomas Plot in Quadrant 2 fallen zusätzlich mit einem Eisenmangel diagnostiziert (in diesem Fall: 18 PatientInnen). Die übrigen 182 PatientInnen stimmen in der Diagnostik überein.

	Eisenmangel nach Thomas-Plot (n=27)	Kein Eisenmangel nach Thomas-Plot (n=173)
Funktioneller Eisenmangel (n=9)	9	0
Kein funktioneller Eisenmangel (n=191)	18	173

Tabelle 6 Kreuztabelle für das Vorliegen eines funktionellen Eisenmangels vs. Eisenmangel nach Thomas-Plot. Die grün hinterlegten Flächen signalisieren eine Übereinstimmung zwischen den Definitionen, während es keine Übereinstimmung bei den rot gefärbten Flächen gibt.

Ein Vergleich aller drei unterschiedlicher Definitionen des Eisenmangels wurde in Tabelle 7 dargestellt.

Daraus ist ersichtlich, dass 114 PatientInnen (von insgesamt 200) mit allen drei verschiedenen Definitionen identisch diagnostiziert wurden (108 PatientInnen ohne Eisenmangel und 6 PatientInnen mit Eisenmangel).

Insgesamt 65 PatientInnen wurden nur mittels der konventionellen Definition mit einem Eisenmangel diagnostiziert, während sie laut der beiden anderen Definitionen keinen Eisenmangel aufwiesen. Nur 4 PatientInnen die laut Thomas-Plot und der Definition des funktionellen Eisenmangels einen Eisenmangel aufwiesen, wurden mittels der konventionellen Definition nicht erfasst.

Konventioneller Eisenmangel (Ferritin < 30µg/L und/oder TSAT < 20%)	Eisenmangel nach Thomas-Plot (Quadranten 2, 3, 4)	Funktioneller Eisenmangel (ChR < 28 pg)	Anzahl PatientInnen
-	-	-	108
-	-	X	0
-	X	-	1
-	X	X	3
X	-	-	65
X	-	X	0
X	X	-	17
X	X	X	6

Tabelle 7 Übersicht der Überschneidungen der PatientInnen anhand der unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels. Die grau hinterlegten Felder bedeuten das Vorliegen eines Eisenmangels nach der in dieser Spalte dargestellten Definition.

Zur besseren Darstellung wurden die Überschneidungen der Eisenmangeldefinitionen in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

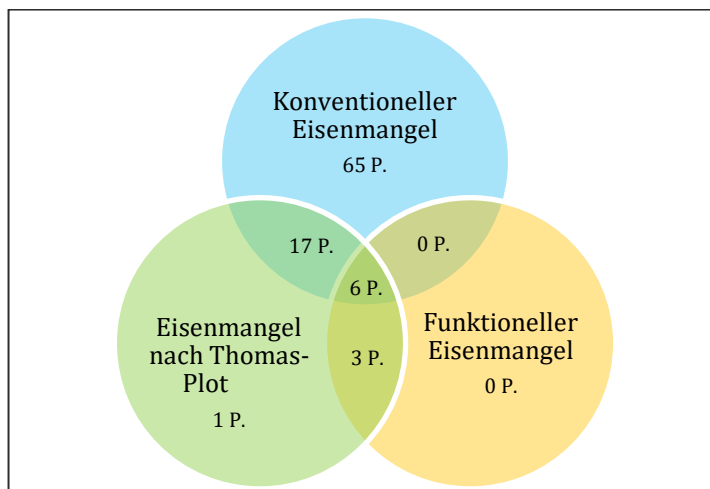


Abbildung 4 Überschneidungen der verschiedenen Eisenmangel-Definitionen

3.1.4. Anämie

Eine Anämie laut WHO Definition ($Hb < 12 \text{ g/dL}$ bei Frauen und $Hb < 13 \text{ g/dL}$ bei Männern) wurde bei 7 von den insgesamt 200 PatientInnen nachgewiesen.

Bezugnehmend auf den Thomas-Plot litten alle diese PatientInnen unter einem Eisenmangel (Quadrant 2, 3 oder 4), wobei 6 von den 7 Anämie-PatientInnen einen funktionellen Eisenmangel (Quadrant 3 oder 4) aufwiesen (Abbildung 7).

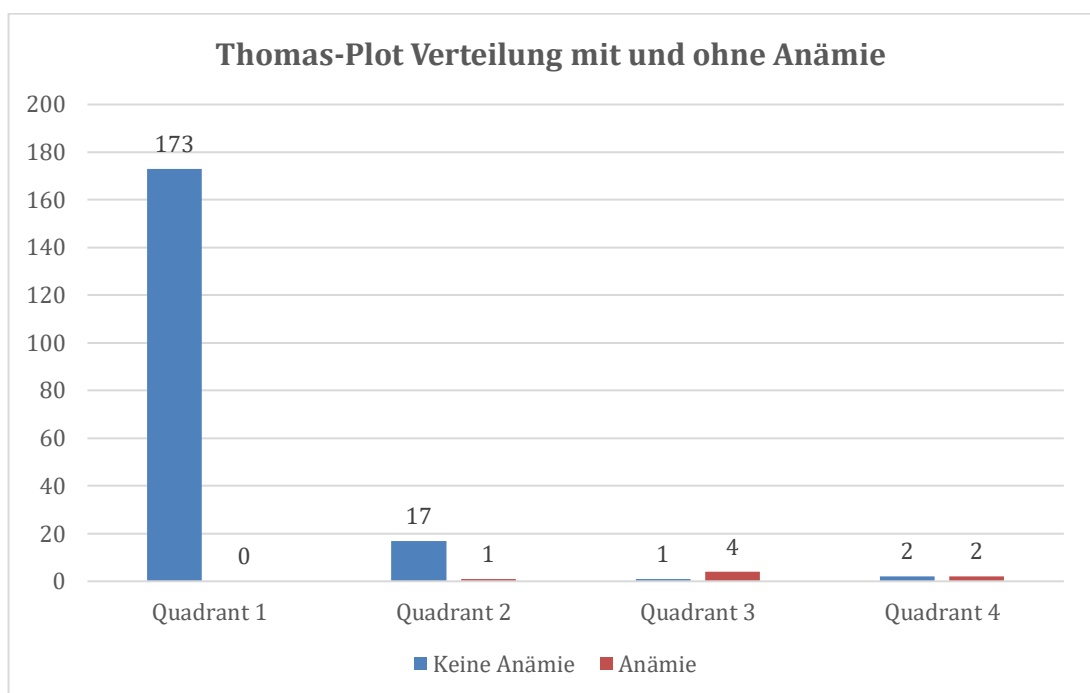


Abbildung 5 Verteilung der PatientInnen mit und ohne Anämie auf die Quadranten des Thomas-Plots.

Demgegenüber hatten von den insgesamt 9 PatientInnen mit funktionellem Eisenmangel 6 Personen (66,7%) eine Anämie.

3.2. Helicobacter pylori und Eisenmangel

In Tabelle 8 werden die H.p.-positiven und H.p.-negativen PatientInnen hinsichtlich des Vorliegens eines Eisenmangels anhand der unterschiedlichen Definitionen aufgezeigt. Es wurden sowohl die Anzahl der PatientInnen in den jeweiligen Gruppen als auch der prozentuelle Anteil angegeben.

	H.p. pos. (n=53)	H.p. neg. (n=147)
Eisenmangel konventionell (TSAT < 20%, Ferritin < 30 µg/L)	25 (47,2%)	63 (42,9%)
Eisenmangel nach Thomas-Plot (Quadranten 2, 3, 4)	10 (18,9%)	17 (11,5%)
Funktioneller Eisenmangel (CHr < 28 pg)	5 (9,4%)	4 (2,7%)

Tabelle 8 Überblick der Anzahl an H.p.-positiven und H.p.-negativen PatientInnen, die die Kriterien der unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels erfüllen. Die Angabe in Klammern bezieht sich auf die Prozentzahl der in dieser Gruppe befindlichen PatientInnen. Zu beachten ist, dass mehrere Gruppen auf einen Patienten/ eine Patientin zutreffen können!

3.2.1. Konventioneller Eisenmangel

Wie in Tabelle 8 ersichtlich, konnte bei 25 (47,2%) der insgesamt 53 PatientInnen, die eine Infektion mit H.p. aufwiesen, ein konventioneller Eisenmangel nachgewiesen werden, während von den insgesamt 147 PatientInnen, bei denen kein H.p. nachgewiesen werden konnte, 63 PatientInnen (42,9%) einen konventionellen Eisenmangel aufwiesen.

3.2.2. Eisenmangel nach Thomas-Plot

Beim Vergleich zwischen H.p.-positiven und -negativen PatientInnen mit dem Thomas Plot zeigte sich folgendes Ergebnis (Tabelle 8 und Abbildung 6): insgesamt 18,9% aller H.p.-positiven PatientInnen wiesen einen Eisenmangel nach Thomas-Plot (Quadrant 2, 3 oder 4) auf, während nur 11,5% aller H.p.-negativen einen Eisenmangel anhand dieser Definition aufwiesen. Bei den insgesamt 9 PatientInnen, die einen funktionellen Eisenmangel (Quadrant 3

oder 4) aufwiesen, sind 5 H.p.-positiv. Das bedeutet, dass 55,56% aller PatientInnen mit funktionellem Eisenmangel H.p. positiv sind.

Es zeigte sich, dass von allen H.p.-negativen PatientInnen 2,7% einen funktionellen Eisenmangel aufwiesen, während dieser bei 9,4% aller H.p.-positiven auftrat. Besonders der Quadrant 3 des Thomas-Plots fällt hierbei ins Gewicht: in diesem Quadranten waren 4 von den insgesamt 5 PatientInnen H.p. positiv, dies entspricht 80%.

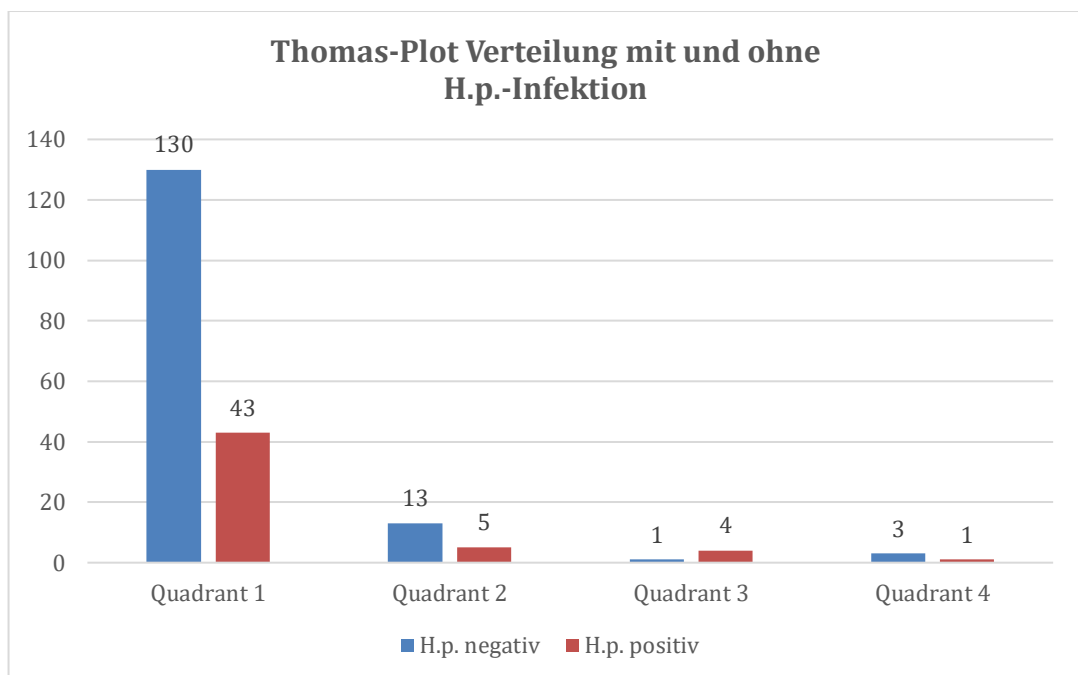


Abbildung 6 Verteilung H.p. positiver und H.p. negativer PatientInnen auf die verschiedenen Quadranten des Thomas-Plots

3.2.3. Funktioneller Eisenmangel

Da der funktionelle Eisenmangel zugleich den Quadranten 3 und 4 des Thomas-Plots entspricht, sind die Ergebnisse bezüglich der Untergruppen H.p.-positiv und H.p.-negativ bereits an voriger Stelle dargestellt worden.

3.3. Eradikationstherapie und Eisenmangel

In Tabelle 9 wurde die Übersicht über Anzahl und prozentueller Verteilung der PatientInnen mit und ohne zuvoriger Eradikationstherapie anhand der unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels dargestellt.

	Eradikationstherapie (n=87)	Keine Eradikationstherapie (n=113)
Eisenmangel konventionell (TSAT < 20%, Ferritin < 30 µg/L)	33 (37,9%)	55 (48,7%)
Eisenmangel nach Thomas-Plot (Quadranten 2, 3, 4)	17 (19,5%)	10 (8,8%)
Funktioneller Eisenmangel (CHr < 28 pg)	8 (9,2%)	1 (0,9%)

Tabelle 9 Überblick der Anzahl an PatientInnen mit und ohne vorheriger Eradikationstherapie, die die Kriterien der unterschiedlichen Definitionen des Eisenmangels erfüllen. Die Angabe in Klammern bezieht sich auf die Prozentzahl der in dieser Gruppe befindlichen PatientInnen. Zu beachten ist, dass mehrere Gruppen auf einen Patienten/ eine Patientin zutreffen können!

3.3.1. Konventioneller Eisenmangel

Bezüglich der Eradikationstherapie zeigte sich folgender Zusammenhang: Von den insgesamt 87 PatientInnen, die eine Eradikationstherapie erhalten haben, zeigten 33 (37,9%) einen konventionellen Eisenmangel, während von den 113 PatientInnen, bei denen keine Eradikationstherapie durchgeführt wurde, 55 (48,7%) PatientInnen einen konventionellen Eisenmangel aufwiesen.

3.3.2. Eisenmangel nach Thomas-Plot

Der Einfluss einer Eradikationstherapie auf einen Eisenmangel nach Thomas Plot ist in Tabelle 9 und Abbildung 7 dargestellt:

Insgesamt wiesen von den 113 PatientInnen, die keine Eradikationstherapie hatten, 10 PatientInnen einen Eisenmangel anhand dieser Definition auf (Quadrant 2, 3 oder 4), während von den 87 PatientInnen, bei denen bereits eine Eradikationstherapie durchgeführt wurde 17 PatientInnen einen

Eisenmangel aufwiesen. Daraus folgt, dass 8,84% aller PatientInnen ohne Eradikationstherapie und 19,54% derjenigen mit Eradikationstherapie einen Eisenmangel nach Definition des Thomas-Plots aufwiesen.

Ein besonderes Augenmerk ist auf die Quadranten 3 und 4 zu legen, die den funktionellen Eisenmangel darstellen. Hierbei ist ersichtlich, dass 8 von den insgesamt 9 PatientInnen (dies entspricht 88,89%), die einen funktionellen Eisenmangel aufwiesen, eine Eradikationstherapie erhalten hatten.

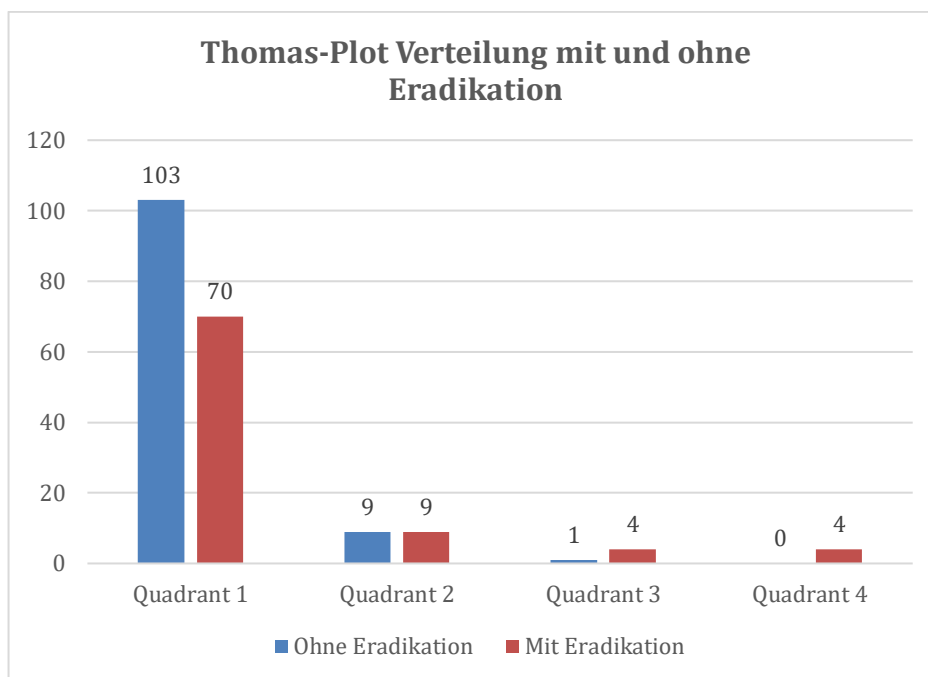


Abbildung 7 Verteilung der PatientInnen mit und ohne Eradikationstherapie auf die verschiedenen Quadranten des Thomas Plots

3.3.3. Funktioneller Eisenmangel

Auch hierbei wurde bereits im Kapitel des Eisenmangels nach Thomas-Plot auf den funktionellen Eisenmangel (der den Quadranten 3 und 4 entspricht) eingegangen.

3.4. Hepcidin

Bei der Analyse des Hepcidins wurden Werte zwischen < 1 ng/mL und 84,1 ng/mL gemessen. Wie im Histogramm in Abbildung 8 sichtbar, weist der Großteil der PatientInnen niedrige Hepcidin-Werte auf. Hepcidin-Werte < 1 ng/mL wurden bei 28 der insgesamt 135 Frauen (20,7%) und bei 6 der 65 Männer (9,2%) nachgewiesen.

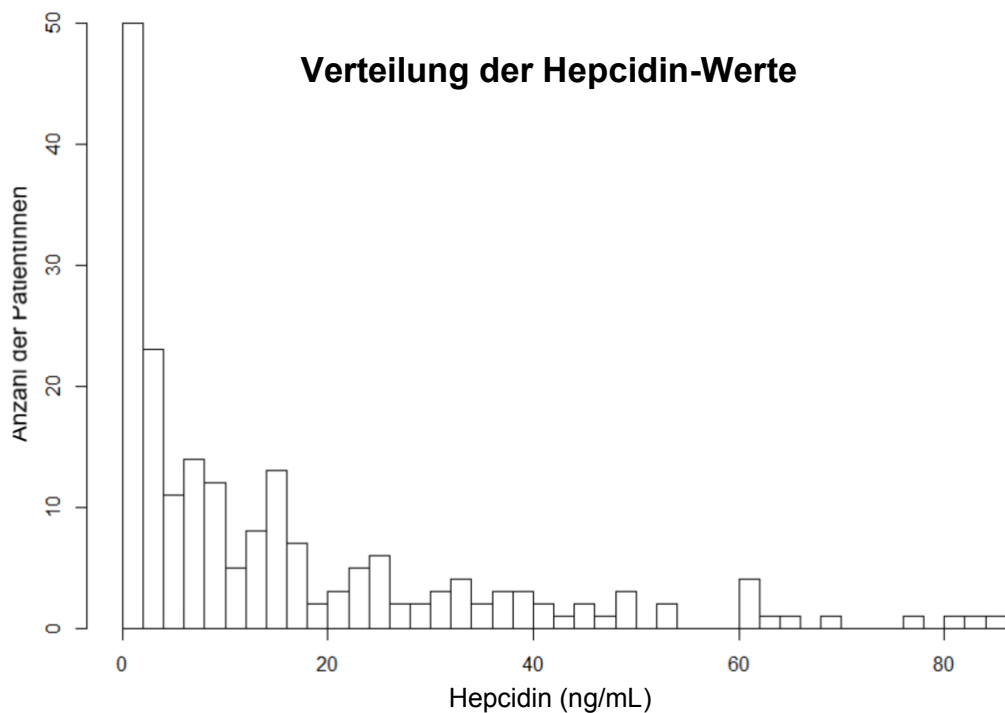


Abbildung 8 Histogramm der Verteilung der Hepcidinwerte auf die gesamte Patientenpopulation.

Eine Auftrennung der Ergebnisse der Hepcidin-Werte hinsichtlich Alter und Geschlecht wurde in Tabelle 10 vorgenommen. Der Zweck war die Ermittlung von Referenzwerten, da es diesbezüglich in der Literatur noch keine ausreichende Datenlage gibt. Dazu wurden sowohl der Median als auch das 95%- Konfidenzintervall der entsprechenden Altersgruppe und des dazugehörigen Geschlechts ermittelt. Es zeigte sich, dass Männer im Alter zwischen 21 und 60 Jahren deutlich höhere Hepcidinwerte aufwiesen als Frauen derselben Alterskategorie. Besonders gut ersichtlich ist dies in der Kategorie der 30-40-jährigen: Dabei lag der Median bei Männern bei

25,6 ng/mL und bei Frauen bei 3,05 ng/mL. Des Weiteren ist ersichtlich, dass der Hepcidinwert bei Männern ab dem 60. Lebensjahr stark abzufallen scheint. Zu beachten ist, dass das Patientenkollektiv in etlichen Alterskategorien sehr klein ist, sodass es deswegen zu Verzerrungen kommen kann. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs in den verschiedenen Alterskategorien sind die daraus entstehenden Referenzwerte nur unter Vorbehalt zu verwenden.

	Frauen		Männer	
	Hepcidin (ng/mL)	Anzahl	Hepcidin (ng/mL)	Anzahl
15 – 20 Jahre	2,2 (0 – 36,46)	15	1,8 (0,09 – 8,74)	3
21 – 30 Jahre	4,15 (0 – 37,85)	28	12,7 (2,44 – 58,3)	12
31 – 40 Jahre	3,05 (0 – 31,03)	22	25,6 (1,58 – 72,26)	17
41 – 50 Jahre	4,95 (0 – 50,8)	22	23,45 (1,62 – 72,38)	12
51 – 60 Jahre	9,0 (0 – 50,62)	24	25,3 (9,19 – 37,93)	8
61 – 70 Jahre	15,10 (0,6 – 63,64)	17	3,8 (0 – 83,84)	9
71 – 91 Jahre	4,5 (0,37 – 24,21)	7	8,8 (0,6 – 25,23)	4

Tabelle 10 Darstellung der Mediane und des 95%-Intervalls der Hepcidinwerte der PatientInnen, unterteilt nach Geschlecht und Altersgruppe. Zu beachten ist, dass die 10-Jahresintervalle nur in den Altersgruppen von 20 bis 70 Jahren eingehalten wurden. Aufgrund der wenigen PatientInnen > 70 Jahren, wurden diese allesamt in einer Gruppe zusammengefasst.

Korrelation von Hepcidin mit anderen Parametern

Um den Zusammenhang zwischen Hepcidin und den anderen Parametern darzustellen, wurden für die kategorialen Variablen „Geschlecht“, „Quadranten des Thomas-Plot“, „H.p. pos./neg.“ und „Eradikation ja/nein“ Boxplots erstellt (Abbildungen 9 bis 12) und für alle metrischen Parameter der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet (Tabelle 11).

In den Boxplots zeigten sich höhere Hepcidinwerte bei Männern als bei Frauen (Abbildung 9). Zusätzlich ist bei der Auswertung des Thomas-Plots zu sehen, dass die PatientInnen, die in Quadrant 1 fallen, höhere Werte aufweisen als jene mit einem Eisenmangel nach dieser Definition (Quadrant 2, 3 und 4) (Abbildung 10).

In Abbildung 11 ist ersichtlich, dass der Median der Hepcidinwerte nach einer vorherigen Eradikationstherapie zwar höher (10,8 ng/mL) ist als bei keiner Therapie (6,8 ng/mL), jedoch ist der Unterschied in den Werten nicht signifikant ($p=0,157$). Der in Abbildung 12 dargestellte Boxplot zeigt einen höheren Hepcidinmedian bei PatientInnen ohne einer Infektion mit H.p. (9,0 ng/mL) verglichen mit H.p.-positiven PatientInnen (5,1 ng/mL), jedoch ist dieser Unterschied ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p=0,124$).

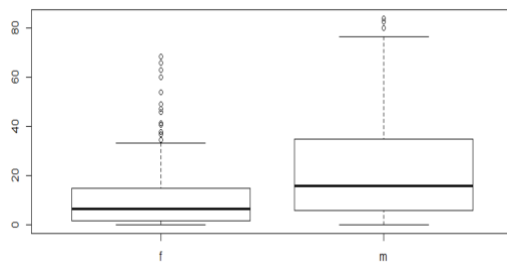


Abbildung 9 Boxplot: Verteilung der Hepcidinspiegel bei Frauen (f) und Männer (m). Auf der y-Achse befinden sich die Hepcidinwerte (ng/mL).

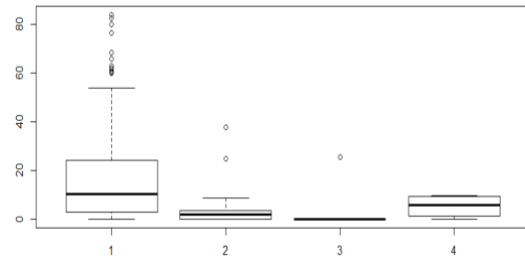


Abbildung 10 Boxplot: Verteilung der Hepcidinspiegel der PatientInnen in den 4 Quadranten des Thomasplots. Auf der y-Achse befinden sich die Hepcidinwerte (ng/mL).

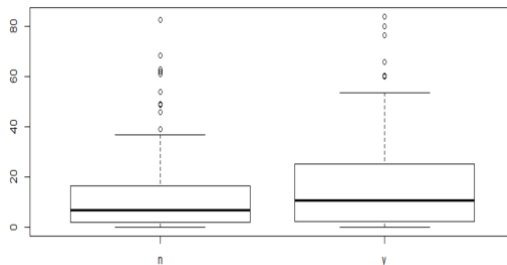


Abbildung 11 Boxplot: Verteilung der Hepcidinspiegel bei PatientInnen mit bereits stattgehabter Eradikation (y) und keiner vorangegangenen Eradikation (n). Auf der y-Achse befinden sich die Hepcidinwerte (ng/mL).

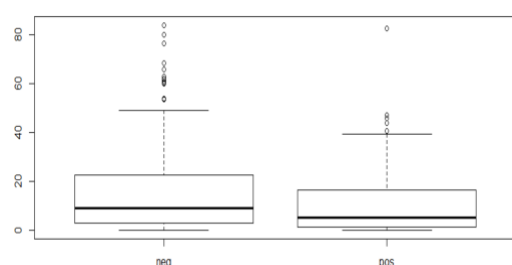


Abbildung 12 Boxplot: Verteilung der Hepcidinspiegel bei H.p. positiven (pos) und H.p. negativen (neg) PatientInnen. Auf der y-Achse befinden sich die Hepcidinwerte (ng/mL).

Wie in Tabelle 11 dargestellt, zeigt sich, dass Hepcidin mit allen metrischen Parametern, außer BMI, MCH und CRP signifikant korreliert. Eine positive Korrelation konnte bei den Werten „Alter“, „Größe“, „Gewicht“, „Hb“, „MCV“, „Ferritin“, „TSAT“, „Serumeisen“ und „CHr“ gefunden werden, während eine negative Korrelation mit „Transferrin“ und „sTfR“ vorliegt.

	Spearman - Korrelationskoeffizient	p-Wert
Alter	0,20	0,01
Größe	0,21	0,00
Gewicht	0,21	0,00
BMI	0,14	0,06
Hb	0,25	0,00
MCV	0,18	0,01
MCH	0,08	0,26
Ferritin	0,51	0,00
TSAT	0,29	0,00
Transferrin	-0,32	0,00
Serumeisen	0,19	0,01
sTfR	-0,14	0,04
CHr	0,14	0,04
CRP	0,06	0,40

Tabelle 11 Zusammenhang des Hepcidins mit den metrischen Parametern anhand des Spearman-Korrelationskoeffizienten. Zudem erfolgte die Angabe des p-Werts, um eine Aussage bezüglich der Signifikanz treffen zu können.

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Infektion mit H.p. zu einer signifikanten Steigerung von sTfR und auch zu einer Erhöhung des Ferritin-Indexes (sTfR / log Ferritin) führt.

In einer Studie von Milman et al. (10) konnte bezüglich des Hb kein signifikanter Unterschied bei Vorliegen einer H.p. Infektion nachgewiesen werden. Jedoch konnten bei H.p. positiven PatientInnen signifikant niedrigere Ferritinkonzentrationen bei Männern und auch bei postmenopausalen Frauen im Gegensatz zu H.p. negativen PatientInnen nachgewiesen werden, während es bei Frauen vor der Menopause zu keiner statistischen Signifikanz kam (10). Auch in der von Cardenas et al. publizierten Studie konnten bei den mit H.p.-infizierten Personen erniedrigte Ferritinwerte festgestellt werden, jedoch kam es zu keiner Erniedrigung des TSAT oder Hb-Wertes (4). Eine Theorie bezüglich eines erniedrigten Serum-Ferritins bei Vorliegen einer Infektion mit H.p. ist, dass dieses möglicherweise durch eine Aufnahme des Ferritins durch H.p. im Magen begründet sein kann. Diesbezüglich konnte ein Oberflächenprotein des H.p. identifiziert werden, welches Ferritin binden kann (3). Es konnte gezeigt werden, dass Männer signifikant höhere Hb- und Ferritinwerte aufweisen als Frauen. Zusätzlich haben postmenopausale Frauen signifikant höhere Hb- und Ferritin-Werte als jene vor der Menopause (10). Im Rahmen dieser Arbeit konnte zwar auch eine Erniedrigung des Hb bei einer Infektion mit H.p. nachgewiesen werden, allerdings war diese nicht signifikant, sondern nur tendenziell ($p = 0,052$). Bezüglich des Ferritins zeigte sich zwar bei den H.p. positiven PatientInnen niedrigere Werte als bei den H.p.-Negativen, jedoch war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,094$). Allerdings ist zu beachten, dass die Auswertung der Ergebnisse nur anhand der gesamten Studienpopulation vorgenommen wurde und es demnach zu keiner Unterscheidung zwischen Männern und Frauen und den verschiedenen Altersgruppen kam.

Zahlreiche Studien konnten eine Verbesserung des Eisenmangels nach stattgehabter Eradikationstherapie zeigen (15). In der Studie von Choe et al. (11) konnte eine signifikante Steigerung des Hb, des Serumeisens und des Ferritins nach stattgehabter Eradikationstherapie festgestellt werden. Im Rahmen der in dieser Arbeit durchgeführten Studie konnten diese Ergebnisse nicht reproduziert werden. Es zeigte sich zwar ein tendenziell höheres Ferritin ($p=0,054$) nach stattgehabter Eradikationstherapie, aber es konnte weder ein signifikanter Unterschied des Serumeisenspiegels noch des Hb beobachtet werden. Es gilt allerdings zu beachten, dass in der Gruppe der PatientInnen ohne Eradikationstherapie, auch jene Personen enthalten sind, bei denen keine Infektion mit H.p. vorliegt, und dementsprechend die Ergebnisse verzerrt sein können.

Hinsichtlich der unterschiedlichen Definition des Eisenmangels zeigte sich, dass nach der konventionellen Definition des Eisenmangels (Ferritin $< 30 \mu\text{g/L}$ oder TSAT $< 20\%$) weitaus mehr PatientInnen positiv erfasst wurden (88 PatientInnen), als nach der Definition des Thomas-Plots (27 PatientInnen). Ein Grund für das häufigere Vorkommen eines konventionellen Eisenmangels könnte sein, dass sowohl Ferritin als auch die TSAT bei Vorliegen von Infekten oder Entzündungen verändert sein können. Die TSAT kann im Rahmen von Akutphase-Reaktionen erniedrigt sein, weshalb immer zuvor ein CRP im Normalbereich bestimmt werden sollte (64). Demgegenüber handelt es sich beim Ferritin um ein positives Akutphasenprotein, das bei Vorliegen von Entzündungen oder Infekten erhöht sein kann und somit ein Eisenmangel maskiert werden kann (43). Da nur ein Kriterium (erniedrigtes Ferritin oder erniedrigte TSAT) für die konventionelle Diagnostik eines Eisenmangels erfüllt sein muss, kann die im Rahmen von Infekten erniedrigte TSAT solch einen vortäuschen.

Beim Thomas-Plot wird, durch Mitbestimmung des CRP als Entzündungsmarker und davon abhängiger unterschiedlicher Grenzwerte, das Risiko eines verzerrten Ergebnisses aufgrund von Akutphasenreaktionen minimiert. Zusätzlich wird anstatt des direkten Ferritinwerts der Ferritin-Index (sTfR/log Ferritin) herangezogen. Es konnte bereits in einigen Studien nachgewiesen werden, dass

die sTfR-Konzentration im Rahmen einer ACD stabil bleibt und nicht mitreagiert (67).

Das beim funktionellen Eisenmangel verwendete CHr < 28 pg hat eine hohe Aussagekraft über entleerte Eisenspeicher im Knochenmark (51). Interessant war, dass von den insgesamt 9 PatientInnen, die einen funktionellen Eisenmangel aufwiesen, 6 davon bereits eine Eradikationstherapie hatten. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine Eradikationstherapie zur Entstehung eines funktionellen Eisenmangels beiträgt. Dazu könnte die verminderte Aufnahme von Eisen durch den DMT-1-Transporter durch die Einnahme von PPI beitragen (35). Da aufgrund der geringen PatientInnenanzahl mit einem funktionellen Eisenmangel eine Verzerrung der Ergebnisse möglich ist, sollte dieser Zusammenhang in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Bezüglich des Hepcidins ist gut ersichtlich, dass Frauen bis 60 Jahre durchwegs niedrigere Werte aufwiesen, als jene der gleichaltrigen Männer (Tabelle 8). Möglicherweise könnte eine Begründung in dem durch die Menstruation erhöhtem Eisenbedarf liegen. Durch niedrige Hepcidinwerte kann mehr Eisen aus der Nahrung absorbiert werden und auch die Eisenerfreisetzung aus den Zellen wird ermöglicht. Die Hypothese, dass erhöhte Hepcidinwerte bei Vorliegen einer Infektion mit H.p. schuld an der Entwicklung eines Eisenmangels sind, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Allerdings ist zu beachten, dass es derzeit keine Literatur bezüglich Cut-off-Werten zu Hepcidin gibt. Die in Tabelle 8 nach Geschlecht und Alter ausgewerteten 95%-Konfidenzintervalle können nur bedingt als Referenzwerte betrachtet werden, da die Anzahl der PatientInnen in den einzelnen Gruppen teilweise sehr gering ist (etwa nur 3 männliche Patienten im Alter zwischen 15 und 20 Jahren). Es empfiehlt sich zukünftig eine größer angelegte Studie bezüglich der Ermittlung der Referenzwerte für Hepcidin abhängig vom Alter und Geschlecht durchzuführen.

Limitationen dieser Studie bestehen einerseits darin, dass nicht erhoben wurde, welche Art der Eradikationstherapie durchgeführt wurde. Huang et al. (16) konnten unterschiedliche Erfolge bei den verschiedenen Arten von Eradikationstherapien herausfinden. Dabei zeigte sich, dass eine Bismuth-basierte Triple-Therapie bessere Erfolge hinsichtlich des Anstiegs von Ferritin und Hb erzielte verglichen mit einer Tripletherapie mit einem Protonenpumpeninhibitor (16).

Andererseits handelt es sich hier um eine Querschnittstudie, wo von jedem Patienten/ jeder Patientin nur einmalig Daten erhoben wurden und demnach keine Langzeiteffekte dargestellt werden können. Demnach können Verzerrungen in der Auswertung auftreten. Es empfiehlt sich zukünftig eine longitudinale Studie zu planen, in der PatientInnen mit einer vorliegenden H.p.-Infektion eingeschlossen werden, um eine nachfolgende Eradikationstherapie direkt mit den Werten zuvor vergleichen zu können. Um den Effekt einer Eradikationstherapie auf den Eisenstatus objektiv feststellen zu können, würde sich eine zusätzliche Kontrollgruppe anbieten.

5. Literaturverzeichnis

1. Enko D, Wagner H, Kriegshauser G, Wogerer J, Halwachs-Baumann G, Schnedl WJ, et al. Iron status determination in individuals with *Helicobacter pylori* infection: conventional vs. new laboratory biomarkers. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Jun;57(7):982–9.
2. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2008 Oct;13(5):323–40.
3. Berg G, Bode G, Blettner M, Boeing H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: A population-based study among 1806 adults in Germany. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1014–8.
4. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol*. 2006 Jan;163(2):127–34.
5. Parkinson AJ, Gold BD, Bulkow L, Wainwright RB, Swaminathan B, Khanna B, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000 Nov;7(6):885–8.
6. Miernyk K, Bruden D, Zanis C, McMahon B, Sacco F, Hennessy T, et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection on iron stores and iron deficiency in urban Alaska Native adults. *Helicobacter*. 2013 Jun;18(3):222–8.
7. Mulayim B, Celik NY, Yanik FF. *Helicobacter pylori* infection detected by ¹⁴C-urea breath test is associated with iron deficiency anemia in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Dec;34(6):980–5.
8. Lee JH, Choe YH, Choi YO. The expression of iron-repressible outer membrane proteins in *Helicobacter pylori* and its association with iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2009 Feb;14(1):36–9.
9. Sato Y, Yoneyama O, Azumaya M, Takeuchi M, Sasaki S, Yokoyama J, et al. The relationship between iron deficiency in patients with *Helicobacter pylori*-infected nodular gastritis and the serum prohepcidin level. *Helicobacter*. 2015 Feb;20(1):11–8.
10. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum

- ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology*. 1998 Aug;115(2):268–74.
11. Choe YH, Kwon YS, Jung MK, Kang SK, Hwang TS, Hong YC. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. *J Pediatr*. 2001 Jul;139(1):100–4.
 12. Choi JW. Serum-soluble transferrin receptor concentrations in *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia. Vol. 85, *Annals of hematology*. Germany; 2006. p. 735–7.
 13. Saler T, Keskek SO, Kirk S, Ahbab S, Ortoglu G. H. *pylori* May Not Be Associated with Iron Deficiency Anemia in Patients with Normal Gastrointestinal Tract Endoscopy Results. *Adv Hematol*. 2014;2014:375915.
 14. Sarker SA, Mahmud H, Davidsson L, Alam NH, Ahmed T, Alam N, et al. Causal relationship of *Helicobacter pylori* with iron-deficiency anemia or failure of iron supplementation in children. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1534–42.
 15. Chen L-H, Luo H-S. Effects of H *pylori* therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with H *pylori*-positive chronic gastritis. *World J Gastroenterol*. 2007 Oct;13(40):5380–3.
 16. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J*. 2010 May;86(1015):272–8.
 17. Sapmaz F, Basyigit S, Kalkan IH, Kisa U, Kavak EE, Guliter S. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on serum hepcidin-25 level and iron parameters in patients with iron deficiency anemia. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 May;128(9–10):335–40.
 18. Yamanouchi J, Azuma T, Yakushijin Y, Hato T, Yasukawa M. Dramatic and prompt efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of severe refractory iron deficiency anemia in adults. *Ann Hematol*. 2014 Oct;93(10):1779–80.
 19. Yuan W, Yumin L, Kehu Y, Bin M, Quanlin G, Wang D, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Jun;45(6):665–76.
 20. Sugiyama T, Tsuchida M, Yokota K, Shimodan M, Asaka M. Improvement of

- long-standing iron-deficiency anemia in adults after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med*. 2002 Jun;41(6):491–4.
21. Gessner BD, Baggett HC, Muth PT, Dunaway E, Gold BD, Feng Z, et al. A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J Infect Dis*. 2006 Feb;193(4):537–46.
 22. Munk K. *Taschenlehrbuch Biologie - Mikrobiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008. 544 p.
 23. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. *Duale Reihe Biochemie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. 192 p.
 24. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbinteanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10(2):112–7.
 25. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017 Sep;22 Suppl 1.
 26. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014 Sep;19 Suppl 1:1–5.
 27. Sankararaman S, Moosavi L. Urea Breath Test. In *Treasure Island (FL)*; 2020.
 28. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017 Feb;22(1).
 29. Tsay F-W, Hsu P-I. H. pylori infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci*. 2018 Aug;25(1):65.
 30. Zhang Z-F, Yang N, Zhao G, Zhu L, Zhu Y, Wang L-X. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron deficiency. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Jul;123(14):1924–30.
 31. Mendoza E, Duque X, Hernandez Franco JI, Reyes Maldonado E, Moran S, Martinez G, et al. Association between Active H. pylori Infection and Iron Deficiency Assessed by Serum Hcpidin Levels in School-Age Children. *Nutrients*. 2019 Sep;11(9).
 32. Makristathis A, Hirschl AM, Megraud F, Bessede E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019 Sep;24 Suppl 1:e12641.
 33. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol*. 2014

- Sep;20(36):12847–59.
34. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):212–39.
 35. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*. 2009 Oct;15(37):4617–26.
 36. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Reticulocyte hemoglobin content. *Clin Chim Acta*. 2020 May;504:138–45.
 37. Hallbach J. *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 238 p.
 38. Thomas L. *Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 6. Auflage. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2005. 396–397 p.
 39. Hallbach J. *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 239 p.
 40. Thomas L. *Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 6. Auflage. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2005. 398 p.
 41. Thomas L, Thomas C, Heimpel H. Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen - Retikulozytenhämoglobin und löslicher Transferrinrezeptor. *Dtsch Arztebl*. 2005;A 580-586 [Heft 9].
 42. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1066–76.
 43. Enko D, Wagner H, Kriegshauser G, Kimbacher C, Stolba R, Halwachs-Baumann G. Assessment of human iron status: A cross-sectional study comparing the clinical utility of different laboratory biomarkers and definitions of iron deficiency in daily practice. *Clin Biochem*. 2015 Sep;48(13–14):891–6.
 44. Mahlberg R, Gilles A, Läscher A. *Hämatologie*. 2. Auflage. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA; 2005. 57 p.
 45. Enko D, Wagner H, Kriegshauser G, Kimbacher C, Stolba R, Worf E, et al. Hcpidin-25 vs. conventional clinical biomarkers in the diagnosis of functional iron deficiency. *Eur J Haematol*. 2015 Dec;95(6):507–13.
 46. Mahlberg R, Gilles A, Läscher A. *Hämatologie*. 2. Auflage. Weinheim: WILEY-

- VCH Verlag GmbH & Co KGaA; 2005. 23 p.
47. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. Duale Reihe Biochemie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. 728 p.
 48. Mahlberg R, Gilles A, Läsch A. Hämatologie. 2. Auflage. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA; 2005. 149 p.
 49. Hallbach J. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 408–409 p.
 50. Toki Y, Ikuta K, Kawahara Y, Niizeki N, Kon M, Enomoto M, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. *Int J Hematol.* 2017 Jul;106(1):116–25.
 51. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med.* 2015 Mar;35(1):133–63.
 52. Hallbach J. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 410 p.
 53. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol.* 2006 Oct;28(5):303–8.
 54. Thomas L. Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2005. 707 p.
 55. Hallbach J. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 109 p.
 56. Hallbach J. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 110–111 p.
 57. Hallbach J. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 240 p.
 58. Hallbach J. Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. 412 p.
 59. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011 Jan;106(1):13–22.
 60. Thomas L. Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage. Frankfurt: TH-

- Books Verlagsgesellschaft mbH; 2005. 708 p.
61. Thomas L. Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2005. 386–387 p.
 62. Enko D, Kriegshauser G. Functional (13)C-urea and glucose hydrogen/methane breath tests reveal significant association of small intestinal bacterial overgrowth in individuals with active *Helicobacter pylori* infection. *Clin Biochem.* 2017 Jan;50(1–2):46–9.
 63. Immundiagnostik AG. Arbeitsanleitung: Hepcidin 25 LC-MS/MS Kit- Zur Bestimmung von Hepcidin in Serum. 2014.
 64. Thomas L. Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2005. 409–411 p.
 65. Siemens. Advia 2120i/2120/129 Installationsmappe. Deutschland; 2008.
 66. Thomas L. Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2005. 677 p.
 67. Felders RA, Kuiper-Kramer EP, van Eijk HG. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. *Clin Chem Lab Med.* 1999 Jan;37(1):1–10.

6. Anhang

6.1. Anamnesebogen

ANAMNESEBOGEN

Patienten-ID:

PATIENTENDATEN:

- Alter: Jahre
- Körpergröße (**Bitte mit Maßband abmessen!**): cm
- Körpergewicht (**Bitte mit Personenwaage abwiegen!**): kg
- Geschlecht: männlich weiblich

DERZEITIGE BESCHWERDEN (Symptome!):

- Haben Sie derzeit im Bereich des Magen-Darmtraktes Beschwerden? ja nein

Wenn ja, welche?

.....

VORERKRANKUNGEN:

- Ist bei Ihnen eine *H. pylori* Infektion bekannt? ja nein

Wenn ja, seit wann und wie wurde diese festgestellt (Magenspiegelung oder Atemtest)?

.....

- Wurde bei Ihnen schon einmal eine antibiotische Therapie (Eradikation)

gegen *H. pylori* durchgeführt?

ja nein

Wenn ja, wann und wie oft?

.....

- Sind Operationen oder chronische Erkrankungen des Magen-/Darmtraktes bekannt? ja nein

Wenn ja, welche?

.....

- Ist bei Ihnen eine entzündliche Lebererkrankung (Hepatitis B oder C) bekannt? ja nein

Wenn ja, welche?

.....

1

- Ist bei Ihnen Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus Typ 1 oder 2) bekannt? ja nein

Wenn ja, welcher Typ?

.....

- Haben oder hatten Sie schon einmal eine psychiatrische Behandlung? ja nein

Wenn ja, wann?

.....

- Waren Sie schon einmal beim Facharzt (Hausarzt) wegen Depression in Behandlung? ja nein

Wenn ja, wann?

.....

.....

MEDIKAMENTENEINNAHME:

- Nehmen Sie derzeit Medikamente, Eisentabletten oder Vitamin D-Präparate ein? ja nein

Wenn ja, welche?

.....

.....

.....

6.2. Publikationen

Clin Chem Lab Med. 2019 Jun 26;57(7):982-989. doi: 10.1515/ccim-2018-1182.

Iron status determination in individuals with *Helicobacter pylori* infection: conventional vs. new laboratory biomarkers.

Enko D^{1,2}, Wagner H³, Kriegshäuser G^{1,2}, Wögerer J¹, Halwachs-Baumann G¹, Schnedl WJ⁴, Zelzer S², Fauler G², Mangge H², Markus H², Meinitzer A².

Author information

Abstract

Background *Helicobacter pylori* has been associated with iron deficiency (ID). This study is aimed at investigating ID with conventional (ferritin, transferrin saturation [TSAT]) and new biomarkers (soluble transferrin receptor [sTfR], sTfR/log ferritin, reticulocyte hemoglobin content [CHR], hepcidin-25) in patients sub-grouped by the presence or absence of *H. pylori* infection. Methods In total, 200 consecutive outpatients, who were referred for the *H. pylori* 13C-urea breath test (13C-UBT), underwent blood testing for ID. Additionally, Thomasplot (TP)-analyses (sTfR/log ferritin, CHR) were calculated. Results Fifty-three and 147 individuals were found with and without *H. pylori* infection, respectively. Patients with *H. pylori* infection showed a higher sTfR concentration ($p < 0.02$) and a higher sTfR/log ferritin ratio ($p < 0.05$). Based on a ferritin $< 30 \mu\text{g/L}$ and/or a TSAT $< 20\%$, 25/53 (47.2%) patients with *H. pylori* infection and 63/147 (42.9%) without *H. pylori* infection showed ID. Based on TP-analyses, 10/53 (18.9%) patients with and 17/147 (11.6%) without *H. pylori* infection were identified with ID. Completed eradication therapy tended to be associated with functional ID. Conclusions *Helicobacter pylori* infection was associated with significantly higher plasma sTfR concentrations and sTfR/log ferritin ratios. Patients with *H. pylori* eradication therapy were more often detected with functional ID compared to patients without eradication therapy, when using the new biomarkers.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori*; biomarkers; iron deficiency; iron metabolism

PMID: 31154451 DOI: [10.1515/ccim-2018-1182](https://doi.org/10.1515/ccim-2018-1182)

[Indexed for MEDLINE]