

## Anämie

### Ein Befund – viele mögliche Ursachen

Prof. Dr. Jan Hastka, Universitätsmedizin Mannheim



*Die Anämie beeinträchtigt die körperliche und zerebrale Leistungsfähigkeit des Menschen.*

Die Abklärung und Behandlung der „Bleichsucht“ hat die Mediziner schon immer beschäftigt und spielte bereits in der Antike eine wichtige Rolle. Daran hat sich auch in der modernen Medizin nichts geändert, wenn man bedenkt, dass mehr als zwei Milliarden Menschen und damit rund ein Drittel der Weltbevölkerung an Anämie leiden.<sup>1,2</sup> Die Anämie hat an sich einen Krankheitswert, indem sie die körperliche und zerebrale Leistungsfähigkeit eines Menschen beeinträchtigt und dessen Herz-Kreislauf-System belastet. Meistens jedoch handelt es sich nicht um eine isolierte Entität, sondern um das Symptom einer angeborenen oder erworbenen Grunderkrankung bzw. Störung (Abb. 1). Zur Aufklärung der eigentlichen Ursache bedarf es eines breiten labormedizinischen Spektrums. Der folgende Beitrag beschreibt im Schwerpunkt, welche Parameter bei der Anämiediagnostik wann sinnvoll zum Einsatz kommen und wie deren diagnostische Aussage zu bewerten ist.

„Anämie“ ist definiert als Verminderung der Hämoglobinkonzentration (Hb) unter die alters- und geschlechtsspezifische Norm. Diese beträgt nach der WHO<sup>3</sup>

- 120 g/L für Frauen und Kinder ab 6 Jahren
- 130 g/L für Männer.

Bevor die Ursachenabklärung einer Anämie startet und sich der Fokus auf die Erythrozyten richtet, sollten die anderen Zellreihen bzw. das Differentialblutbild begutachtet werden. Zeigen sich Blasten, liegt eine gravierende hämatologische Grunderkrankung vor, die – zum Ausschluss einer hämatologischen Neoplasie – der sofortigen Überweisung zu einem Hämatologen bedarf. Dies gilt ebenso bei einer Leukozytenzahl über  $25 \times 10^9/L$  (Referenzbereich 4 bis  $10 \times 10^9/L$ ) und dem Fehlen anderer offensichtlicher Ursachen. Kritisch sind auch Thrombozytenzahlen über  $500 \times 10^9/L$  (Referenzbereich 150 bis  $350 \times 10^9/L$ ); diese können zwar reaktiv

vorkommen, bis zum Beweis des Gegenteils ist jedoch von einer myeloproliferativen Neoplasie auszugehen.

Bei isolierter Anämie richten sich die weiteren diagnostischen Maßnahmen nach der Größe und dem Hämoglobingehalt der Erythrozyten. Dies findet in den Parametern MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin, Referenzbereich 28 bis 33 pg) und MCV (mittleres korpuskuläres Volumen, Referenzbereich 83 bis 97 fL) Ausdruck und ermöglicht folgende Differenzierung (Abb. 1):

- hypochrom-mikrozytäre Anämie: MCH < 27 pg und MCV < 80 fL
- normochrom-normozytäre Anämie: MCH 27 bis 34 pg und MCV 80 bis 96 fL
- hyperchrom-makrozytäre Anämie: MCH > 34 pg und MCV > 96 fL

#### Hypochrom-mikrozytäre Anämie

Die hypochrom-mikrozytären Formen machen den weitaus größten Anteil an den

Anämien aus. Bei diesen dominiert wiederum die *Eisenmangelanämie*, die weltweit für mindestens die Hälfte aller Anämiefälle verantwortlich ist.<sup>1</sup> Besonders gefährdet sind Säuglinge, Kleinkinder, Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangere, alte Menschen und Hochleistungssportler.

Als Parameter zum Nachweis bzw. Ausschluss eines Eisenmangels empfiehlt die WHO Ferritin im Serum.<sup>3</sup> Ferritin spiegelt als einziger Laborparameter die Eisenspeicher wider und erfasst einen Mangel bereits im Anfangsstadium. Werte < 12 µg/L gelten als Beweis für einen Speichereisenmangel. Der Ferritinspiegel sagt jedoch nichts über die Eisenversorgung der Erythropoese aus. Dafür müssen andere Tests eingesetzt werden, z. B.

- das Zinkprotoporphyrin (ZPP)
- die löslichen Transferrinrezeptoren (sTfR)
- die hypochromen Erythrozyten (HYPO)
- das Retikulozytenhämglobin (CHr)
- die Transferrinsättigung: ein Wert von < 15 % liefert einen indirekten Hinweis auf eine eisendefizitäre Erythropoese.

Die praktische Bedeutung von Ferritin ist, insbesondere bei multimorbiden Patienten, stark eingeschränkt. Neoplasien, inflammatorische Prozesse oder auch Lebererkrankungen können den Ferritinspiegel erhöhen (Akute-Phase-Protein) und einen bestehenden Eisenmangel maskieren. Daher ist es auch in diesem klinischen Kontext empfehlenswert, auf einen Parameter der eisendefizitären Erythropoese (s. o.) auszuwei-

chen. Diagnostisch besonders wertvoll dabei ist das ZPP. Es entsteht bei Eisenmangel alternativ zum Häm durch Einbau von Zink statt Eisen in das Protoporphyrin IX. Die Aussage des ZPP erfasst somit alle Störungen des Eisenstoffwechsels, nicht nur den echten Eisenmangel.

Differentialdiagnostisch muss bei einem hypochrom-mikrozytären Blutbild der *relative Eisenmangel bei Eisenverwertungsstörungen* berücksichtigt werden. Meistens handelt es sich um die „Anämie der chronischen Erkrankung“ (ACD). Im Sinne einer unspezifischen Abwehrmaßnahme wird der Körper in einen funktionellen Eisenmangelzustand versetzt: Das Eisen wird Hepcidin\*-getriggert im retikuloendothelialen System

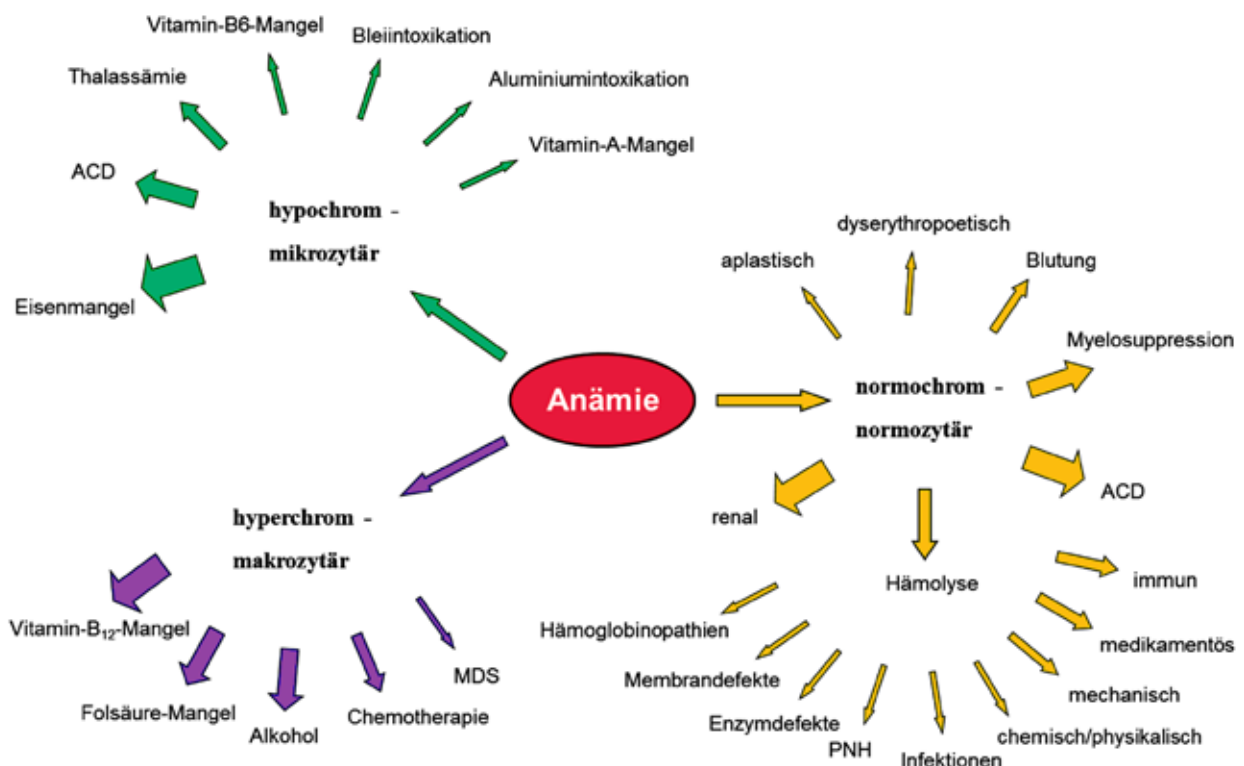


Abb. 1: **Anämiursachen und Erythrozytenindizes.** Die wichtigste Ursache einer hypochrom-mikrozytären Anämie ist der Eisenmangel, bei hyperchrom-makrozytären Indizes muss zunächst an einen Mangel an Vitamin B12, bzw. Folsäure gedacht werden. Besonders breit ist die Differentialdiagnose bei einer Anämie mit normalen Indizes, deren Abklärung häufig durch Vorliegen mehrerer Ursachen zusätzlich erschwert wird. Die Pfeildicke gibt einen qualitativen Einblick von der Häufigkeit der jeweiligen Ursache. (J. Hastka, Mannheim)

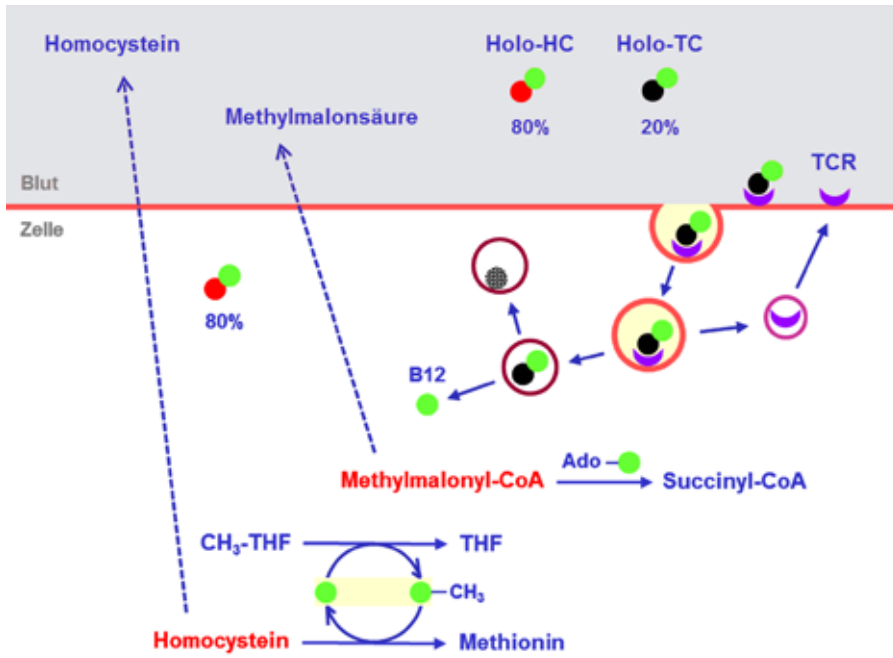


Abb. 2: **Vitamin-B12- (Cobalamin) und Folsäure-Metabolismus.** Biologisch aktives Holo-Transcobalamin (Holo-TC) wird nach Bindung an den spezifischen Transcobalamin-II-Rezeptor (TCR) zusammen mit diesem in einem Vesikel in die Zelle aufgenommen. Nach dessen Aufspaltung steht B12 der Zelle zur Verfügung, der TCR wird wiederverwendet, das Transcobalamin II lysosomal abgebaut. Das meiste Vitamin B12 im Serum ist im Holo-Haptocorrin (Holo-HC / Transcobalamin I) gebunden und biologisch inaktiv. Vitamin B12 demethyliert Folsäure (THF) zur biologisch aktiven Form. (J. Hastka, Mannheim)

Pathophysiologie	Ursachen
Autoimmun bedingt	Perniziöse Anämie; Autoimmunerkrankung mit Typ-A-Gastritis und Antikörpern gegen Intrinsic-Faktor und Parietalzellen
Verminderte Resorption durch Störungen im Magen-Darm-Trakt	z. B. atrophische Gastritis; Magenresektion; exokrine Pankreasinsuffizienz; Darmresektion; B12-verbrauchende Darmbakterien; Fischbandwurm; Morbus Crohn; Sprue; Zollinger-Ellison-Syndrom; Kalziummangel
Unzureichende Zufuhr	Veganer; Alkoholiker; übermäßige Ernährung mit Ziegenmilch
Erhöhter Bedarf	Schwangerschaft; Hämolyse; Neoplasie; Hyperthyreose
Verminderte Resorption durch Medikamenten-Wechselwirkungen	Einnahme von Colchicin, Neomycin, Metformin
Inaktivierung	Lachgas
Angeborene Störungen	Intrinsic-Faktor-Anomalien; Transcobalamin-II-Mangel; Immerslund-Gräsbeck-Syndrom

Tab. 1: **Formen und Ursachen von Vitamin-B12-Mangelzuständen**

Pathophysiologie	Ursachen
Unzureichende Zufuhr (häufig)	Alkoholiker; übermäßiger Verzehr von Fast-Food und industriell gefertigten Lebensmitteln; Unterernährung
Erhöhter Verbrauch (häufig)	Schwangerschaft; Hämolyse; Neoplasien; Stress
Medikamentös induziert erhöhter Bedarf	Einnahme von Barbituraten, Antikonvulsiva, Kontrazeptiva, Sulfasalazin
Gestörter Metabolismus durch therapeutische Folsäureantagonisten	Einnahme von Methotrexat, Pemetrexed, Sulfonamiden, Trimethoprim, Pyrimethamin, Triamteren
Angeborene Störungen (sehr selten)	Dihydrofolatreduktase-Mangel; Formiminotransferase-Mangel

Tab. 2: **Formen und Ursachen von Folsäuremangel**

blockiert und damit dem Pathogen bzw. dem entzündlichen Prozess – jedoch leider auch der Erythropoese – entzogen. Zukünftig dürfte die Messung von Haptoglobin im Serum eine diagnostische Schlüsselrolle spielen. Seine Konzentration ist bei echtem Eisenmangel erniedrigt, bei ACD dagegen erhöht. Noch ist dieser Parameter nicht etabliert, bis dahin empfiehlt sich die parallele Bestimmung von ZPP und sTfR. Während das ZPP bei jeder eisendefizitären Erythropoese ansteigt, ist die Konzentration der sTfR nur bei echtem Eisenmangel erhöht, bei ACD dagegen normal.

Die dritte wichtige Ursache einer hypochrom-mikrozytären Anämie sind die *Hämoglobinopathien*, in erster Linie die *Thalassämien*. Bei allen Personen, die einer entsprechenden ethnischen Gruppe angehören und normwertige Eisenparameter aufweisen, sollte grundsätzlich an eine Thalassämie gedacht und eine Hämoglobinanalyse mittels Elektrophorese oder HPLC veranlasst werden. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass bei Menschen mit  $\alpha$ -Thalassämia minima und minor, bei denen nur 1 bis 2 der vier  $\alpha$ -Globin-Loci ausfallen, die Hb-Elektrophorese und HPLC normal sind. Bei begründetem Verdacht muss die Diagnose daher auf molekularer Ebene gestellt werden.

### Hyperchrom-makrozytäre Anämie

Die hyperchrom-makrozytäre Gruppe umfasst hauptsächlich Anämien, die durch eine *gestörte Zellteilung* – meist bedingt durch Beeinträchtigung der DNA-Synthese – zustande kommen. Die klinisch wichtigsten Varianten sind auf einen Mangel an Folsäure bzw. an Vitamin B12 zurückzuführen. Deren Metabolismus ist eng miteinander verknüpft: Die zur DNA-Synthese essentielle Folsäure kann nur unter Mitwirkung von Vitamin B12 bereitgestellt werden, indem dieses die Folsäure demethyliert und dadurch erst funktionsfähig macht (Abb. 2). Durch Übertragung der dabei abgespalte-



Adobe Stock / Pavel1964



Adobe Stock / Sergii Mostovyi

### Hochleistungssportler und Senioren gehören zu den Menschen mit hohem Anämierisiko.

nen Methylgruppe wird Homocystein zu Methionin umgewandelt. Die Serumbestimmung von Homocystein bietet somit eine einfache Möglichkeit, diesen komplexen Stoffwechselweg zu überprüfen. Bei Mangel oder sonstig gestörtem Metabolismus von Vitamin B12 und/oder Folsäure ist Homocystein im Serum erhöht. Alternativ eignet sich auch eine Methylmalonsäure-Messung, die jedoch seltener angeboten wird.

In der klinischen Praxis spielt die Serumbestimmung der einzelnen „Spieler“ eine wichtigere Rolle. Bei Vitamin B12 gilt traditionell ein Cut-off-Wert von 200 ng/L. Höhere Werte schließen einen klinisch valenten Vitaminmangel allerdings nicht aus, weil rund 80 % des Vitamins in einem biologisch inaktiven Komplex (gebunden an Haptocorrin/Transcobalamin I) zirkulieren (Abb. 2). Nur die kleine, an Transcobalamin II gebundene Fraktion, das sog. Holo-Transcobalamin (Holo-TC), kann Zellen mit Vitamin B12 versorgen. Holo-TC-Assays sind inzwischen kommerziell verfügbar und werden insbesondere zur Erkennung eines frühen Vitamin-B12-Mangels angeboten und propagiert. Die Messung ist jedoch generell bei einer ungeklärten hyperchrom-makrozytären Anämie sinnvoll, um die Versorgung der Erythropoese mit Vitamin B12 zu über-

prüfen. Bei Werten unterhalb des Referenzbereichs (ca. 40–200 pmol/L Holo-TC) geht man von einem Mangel an bioaktivem Vitamin B12 aus.

Bei Überprüfung der Folsäure ist zu beachten, dass deren Konzentration im Serum nur die Situation der letzten 1–2 Wochen widerspiegelt und normale Werte eine, durch Folsäuremangel bedingte, Anämie nicht ausschließen. Außerdem ist eine sorgfältige Probenahme erforderlich, denn 95 % der Folsäure im Blut befinden sich innerhalb der Erythrozyten, sodass auch eine minimale Hämolyse die Serumkonzentration stark verfälschen kann. Für eine genauere Abklärung muss die Folsäure in den Erythrozyten untersucht werden. Entsprechend der Lebensdauer der roten Blutkörperchen lässt sich so der Folsäurestatus der letzten 2–3 Monate beurteilen.

Der Vitamin-B12-Metabolismus ist äußerst komplex, ein Vitamin-B12-Mangel kann daher viele verschiedene Ursachen haben (Tab. 1). Dies gilt auch für einen Folsäuremangel (Tab. 2).

#### Normochrom-normozytäre Anämie

Die normochrom-normozytären Anämien stellen den Kliniker häufig vor eine diagnos-

tische Herausforderung. Das hat folgende Gründe: Erstens fallen die meisten Anämieursachen in diese Gruppe (Abb. 1) und zweitens sind rund 30 % dieser Anämien multifaktoriell bedingt.

Zunächst ist anhand der Retikulozyten zu klären, ob die Anämie hyper- oder hyporegenerativ ist. *Hyperregenerative* Anämien sind durch Retikulozytenzahlen  $> 100/\mu\text{L}$  gekennzeichnet, bei den *hyporegenerativen* Formen liegen die Werte darunter. Als Ursache einer hyperregenerativen Anämie kommen eine *gesteigerte Erythropoese* nach bzw. unter Therapie, eine *subakute Blutung* sowie eine *Hämolyse* in Frage. Die subakute Blutung bedarf einer umgehenden internistischen, insbesondere gastroenterologischen Abklärung.

Die Verdachtsdiagnose „Hämolyse“ wird durch Erhöhung der LDH und des indirekten Bilirubins sowie durch erniedrigtes Haptoglobin untermauert. Bei nachgewiesener Hämolyse sollte zunächst ein angeborener Defekt der Erythrozyten (Membran, Enzyme, Hämoglobin) in Erwägung gezogen und nach Möglichkeit anamnestisch überprüft werden. Bei begründetem Verdacht folgen das manuelle Blutbild und gezielte Untersuchungen (Hämoglobinelektropho-

rese, Erythrozytenenzyme, osmotische Resistenz, EMA-Test).

Ist eine angeborene Erythrozytenanomalie ausgeschlossen, sollte – vor Abklärung weiterer häufiger Hämolyseursachen – das Vorliegen einer mikroangiopathischen Anämie geprüft werden. Sie ist zwar selten, stellt jedoch einen therapeutischen Notfall dar. Leitmerkmal ist die Vermehrung von Fragmentozyten im peripheren Blut. Die wichtigsten Vertreter dieser Anämieform sind die Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und das Hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). An diese Diagnose ist insbesondere bei gleichzeitiger Thrombozytopenie und bei jungen Patienten zu denken.

Eine Schlüsselrolle bei der Abklärung einer hämolytischen Anämie besitzt der Coombs-Test. Er zeigt das Vorliegen einer Immnhämolyse an, fällt jedoch bei 5–10% der Fälle falsch negativ aus. Dies kann verschiedene Ursachen haben, meist liegt es daran, dass die Autoantikörper in diesen Fällen effektiver sind als das verwendete Coombs-Serum, das erst bei einer Beladung von 500 IgG-Molekülen pro Erythrozyt reagiert.

Bevor ganz seltene Ursachen einer Hämolyse abgeklärt werden, sollte eine durchflußzytometrische Untersuchung (FACS) des peripheren Blutes erfolgen, um eine monoklonale lymphatische Population und damit eine hämatologische Neoplasie nicht zu übersehen. Durchflußzytometrie ist auch bei der Diagnose der einzigen erworbenen korpuskulären hämolytischen Anämie (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) die Methode der Wahl. Die Erkrankung lässt sich mittels FACS an den Erythrozyten und den Neutrophilen diagnostizieren.

Liegt keine hyperregenerative Anämie vor, bleibt ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen für die verschiedenen hyporegenerativen Formen. Besondere Erwähnung

hierbei verdient die *renale Anämie*, weil sie insbesondere bei geriatrischen Patienten eine wichtige Rolle spielt und sehr häufig übersehen wird. Normales Kreatinin und normwertiges Erythropoetin schließen eine renale Anämie nicht aus, die Einschätzung muss anhand der Kreatinin-Clearance erfolgen. Eine renale Anämie kann bereits bei Werten von 50 mL/min auftreten, bei einem Abfall unter 30 mL/min gehört sie praktisch dazu.

Die zweithäufigste Anämieursache in der hausärztlichen Praxis ist vermutlich die *Myelosuppression* nach Chemotherapie oder bei Knochenmarksinfiltration. Auch diese Anämieform ist in der Regel normochromnormozytär, wegweisend ist der Nachweis roter Vorstufen (Normoblasten) im peripheren Blut.

Bei der breiten Differentialdiagnose einer normochrom-normozytären Anämie ist es vernünftiger, nicht alle möglichen Ursachen bereits durch die erste Blutentnahme erfassen zu wollen. Die Abklärung sollte vielmehr schrittweise erfolgen und zunächst die klinisch wichtigsten Ursachen diagnostisch abdecken. Bei ungeklärter Ursache ist die Konsultation eines Hämatologen sinnvoll, weil im Zweifelsfall eine Knochenmarkpunktion angebracht ist, um die Hämatopoese genau zu beurteilen und eine hämatologische Grunderkrankung sicher auszuschließen.

### Zusammenfassung

Dem Symptom „Anämie“ liegt eine große Bandbreite möglicher Ursachen zugrunde. Mitunter handelt es sich auch um ein multifaktorielles Geschehen. Von Seiten der Labormedizin sind zahlreiche Parameter zur (Differential-)Diagnostik verfügbar. Um den tatsächlichen Aufwand effizient und wirtschaftlich zu gestalten, sollte eine adäquate Stufendiagnostik erfolgen und in unklaren Fällen frühzeitig ein Hämatologe konsultiert werden.

\* **Hepcidin:** Protein mit wichtiger Rolle bei der Regulation des Eisenstoffwechsels. Blockiert die Eisenaufnahme über den Darm sowie die Eisensfreisetzung aus dem retikuloendothelialen System.

### Quellen

- 1 Kassebaum NJ et al: Blood (2014); 123:615-624
- 2 WHO: Nutritional anemia. WHO Press 1968
- 3 WHO: Assessing the iron status of population. WHO Press 1970

### Vertiefende Literatur

- Hastka J, Metzgeroth G: „Rationale Anämieabklärung“ J Lab Med (2015); 39(5):273-289
- Carmel R et al: "Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine." Hematology (2003):62-81
- Carmel R: "How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency." Blood (2008); 112(6):2214-2221
- Nebe C: "Differentialdiagnostik von Anämien – Bedeutung der Erythrozytenmorphologie." Diagnostik im Dialog (2017); 52: 4-9

### Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Jan Hastka  
Oberarzt  
III. Medizinische Universitätsklinik  
Universitätsmedizin Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
jan.hastka@umm.de