

Systematisches Vorgehen unter Verwendung eines praxisrelevanten Algorithmus

Anämie: Praktische Abklärung

Christoph Merlo

Institut für Hausarztmedizin und Community Care Luzern

Für die praktische Abklärung der Anämie benötigen wir im Spital und in der Hausarztpraxis grundsätzlich das gleiche «Werkzeug». Die beiden ärztlichen Tätigkeitsbereiche unterscheiden sich allenfalls in Bezug auf die Dynamik der Abklärungen. So wird in der hausärztlichen Praxis mit den Labor-Abklärungen bei asymptomatischen Patienten naturgemäss eher etwas zugewartet mit entsprechender Verlaufsbeobachtung, währenddem im stationären Kontext gewöhnlich eine zügigere Abklärung mit forcierter Diagnosestellung geboten ist. Voraussetzung für ein zielgerichtetes praktisches Vorgehen bei ambulanten und stationären Patienten ist das Wissen über die Einteilung der Anämien und die Häufigkeit der verschiedenen Anämieursachen sowie die Verwendung eines praxisrelevanten Abklärungsalgorithmus.

Einführung

Die Anämieabklärung ist ein alltägliches Vorgehen, sowohl in der hausärztlichen Praxis als auch im Spital. Die Prävalenz der Anämie in der Bevölkerung steigt altersabhängig an und kann bei über 85-Jährigen über 20% erreichen [1]. Anämien bei älteren Patienten sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [2]. In einer eigenen Untersuchung waren 35% (!) der Anämie-Patienten nach zwei Jahren nicht mehr am Leben, wobei die verstorbenen Patienten im Vergleich zu den lebenden signifikant älter waren (76 vs. 70 Jahre) und signifikant häufiger eine Tumorerkrankung hatten (Posterpräsentation SGIM-Jahresversammlung 2010).

Die Abklärung orientiert sich an der Definition der Anämie. Da in verschiedenen Labors immer noch unterschiedliche Referenzbereiche verwendet werden, ist die Verwendung der WHO-Definition geeignet (Tab. 1). Sie hilft uns, unnötige Abklärungen zu vermeiden, bei-

spielsweise eine Anämieabklärung bei Hb-Werten zwischen 130 und 140 g/l. Allerdings kann selten einmal auch bei tiefnormalen Hb-Werten eine Abklärung angezeigt sein, und zwar dann, wenn die Vorwerte in einem deutlich höheren Bereich gelegen sind.

Es gibt Zentrumskliniken, die idealerweise eigene, in der regionalen Bevölkerung bestimmte Referenzwerte verwenden.

Situation im Praxislabor

Die meisten Praxislabors verwenden heute Hämatologieanalysegeräte, die Hämoglobin, Erythrozytenzahl und Hämatokrit (mit Berechnung der Indizes) messen sowie die Thrombozyten und Leukozyten mit drei Subpopulationen (Neutrophile, gemischte Population und

Tabelle 1: Definition der Anämie gemäss WHO (Hämoglobingehalt in g/l).

Männer	<130 g/l
Frauen	<120 g/l
Schwangere	<110 g/l
Kinder 6 Monate bis 6 Jahre	<110 g/l

Abkürzungen

ALAT: Alanin-Aminotransferase
(ALT, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
CRP: C-reaktives Protein
LDH: Laktatdehydrogenase
MCV: Mittleres korpuskuläres Volumen
MCH: Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC: Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MDS: Myelodysplastisches Syndrom
PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Hämatogramm III: Automatisierte Messung von Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Hämatokrit (mit Berechnung der Indizes), der Leukozyten (mit drei Subpopulationen) und der Thrombozyten

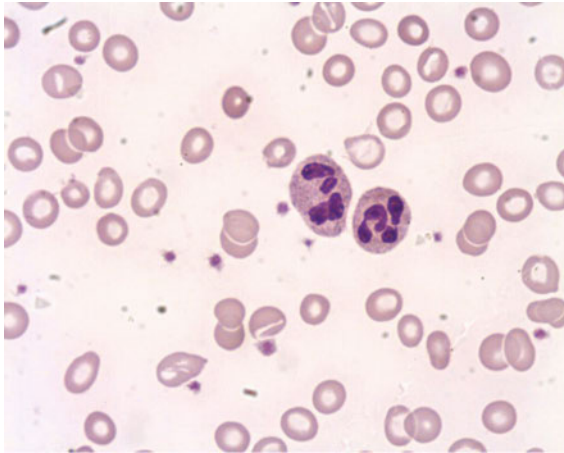


Abbildung 1a: Eisenmangelanämie mit typischen mikrozytären hypochromen Erythrozyten bei deutlich erniedrigtem MCV und MCHC. Die Abbildungen wurden von Dr. A. Gähler, Hämatologie LUKS Luzern, zur Verfügung gestellt.

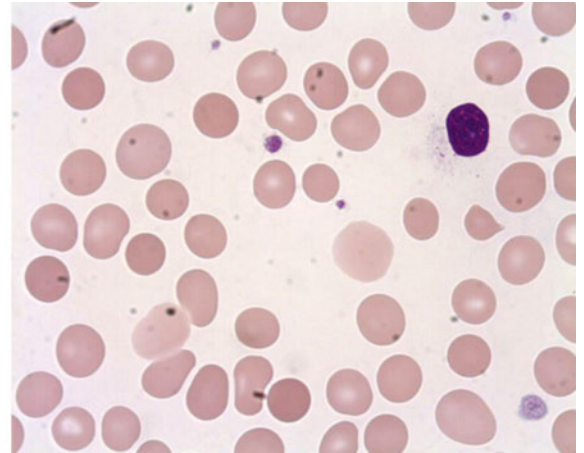


Abbildung 1b: Megaloblastäre Anämie mit typischen Megalozyten und ausgeprägter Anisozytose der Erythrozyten bei stark erhöhtem MCV. Die Abbildungen wurden von Dr. A. Gähler, Hämatologie LUKS Luzern, zur Verfügung gestellt.

Lymphozyten) und entsprechenden Verteilungskurven der Blutzellen. Wichtige Informationen zu Erythrozytenzellgröße (MCV) und Färbungsintensität (MCH bzw. MCHC) liegen so direkt vor wie auch Hinweise für eine Knochenmarkspathologie (Bizytopenie oder Panzytopenie, atypische Leukozytenverteilungskurve u.a.). Ergänzende und weiterführende Abklärungen müssen in einem auswärtigen Partnerlabor durchgeführt werden (Retikulozyten, Eisenparameter, Vitamin B₁₂ u.a.). Der traditionelle Blutausstrich, der heute in den meisten Praxen kaum mehr durchgeführt wird (Aufwand, Erfahrung), könnte ebenfalls wichtige Hin-

weise für die Ursache einer Anämie liefern, beispielsweise einen Eisen- und Vitamin B₁₂-Mangel (Abb. 1) oder einen myeloproliferativen Prozess.

In der Hausarztpraxis ist ein pragmatisches Vorgehen mit der Konzentration auf möglichst wenig Laborparameter und Verlaufsbeobachtung in vielen Abklärungssituationen üblich und auch sinnvoll. Bei der Anämieabklärung aber kann sich dieses Vorgehen manchmal als tückisch erweisen und das Augenmerk in eine falsche Richtung lenken, mit potenziell negativen Folgen für den Patienten. Das soll an folgendem Beispiel aus der eigenen Praxis veranschaulicht werden:

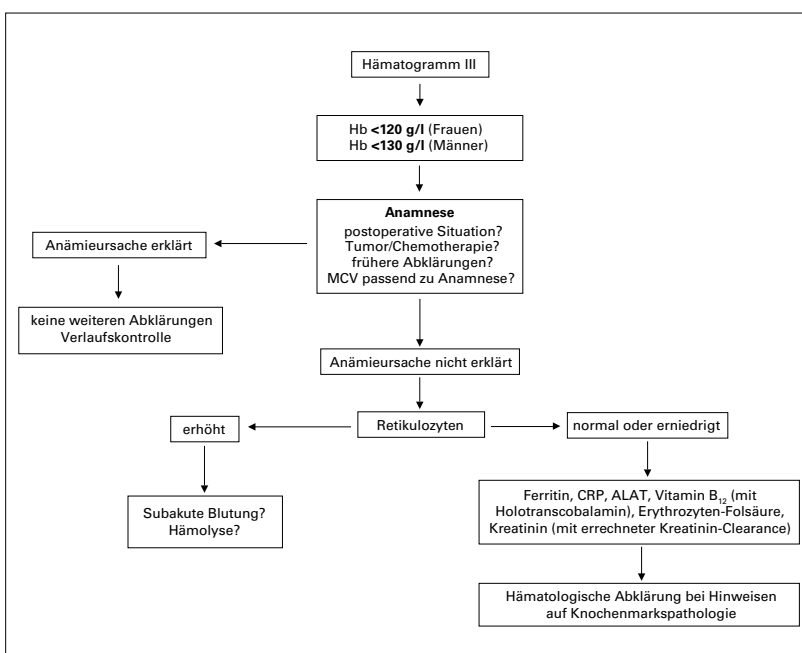


Abbildung 2: Algorithmus zur praktischen Abklärung der Anämie.

Fallvignette

89-jähriger Patient mit hypertensiver Herzkrankheit und Prostatahyperplasie. Vorbestehend chronische leichte Anämie mit Hb-Werten von 110 bis 115 g/l und einem leicht erhöhten MCV von 102–103 fl. Die Abklärungen ca. ein Jahr zuvor: Vitamin B₁₂ 157 pmol/l (150–660); Holo-transcobalamin 41 pmol/l (>50); Ferritin 106 µg/l (30–400); normales CRP; Erythrozyten-Folsäure 1500 nmol/l (600–1800); Kreatinin normal; Clearance 75 ml/min (≥90). Unter Substitution des Vitamin B₁₂ keine Veränderung von Hb und MCV. Interpretation als mögliches Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und zusätzlich (wahrscheinlich nicht relevanter) Vitamin B₁₂-Mangel.

Aktuell nun ausgeprägte Müdigkeit und Sturzneigung. Hb aktuell 89 g/l, MCV 116 fl. Verdacht auf leukämische Transformation des MDS, entsprechend notfallmässige Anmeldung zur hämatologischen Abklärung mit Knochenmarksuntersuchung. Kurz darauf aber Eintreffen der stark erhöhten Retikulozytenzahl: 6,4% (0,5–1,5%), korr. 3,7%, abs. 143,6 G/l (24–84). Somit also Verdacht auf hämolytische Anämie und nicht Leukämie. LDH und Bilirubin stark erhöht, Haptoglobin stark vermindert und positiver Coombs-Test: Diagnose einer autoimmunhämolytischen Anämie. Unter Therapie mit Spiricort® und Folsäure Stabilisierung des Hämoglobins in den früheren Bereich.

Dieses Fallbeispiel illustriert die zentrale Bedeutung der Retikulozytenbestimmung im Abklärungsgang der Anämie: Die Retikulozyten gehören grundsätzlich zu jeder Anämieabklärung. Natürlich muss nicht immer eine umfassende Laborabklärung durchgeführt werden. Je nach Vorgeschichte und klinischem Kontext kann bei einer grenzwertigen Anämie auch eine Verlaufskontrolle angezeigt sein. Oder man kann sich bei einer jungen, sich vegetarisch ernährenden Frau mit Hypermenorrhoe auf die Abklärung und Behandlung des Eisenmangels beschränken, wenn eine typische mikrozytäre, hypochrome Anämie vorliegt. Bei Patienten in der mittleren und höheren Altersgruppe lohnt sich aber in der Regel eine umfassendere Abklärung gemäss nachfolgendem Algorithmus (Abb. 2), denn gerade ältere Hausarztpatienten können in rund einem Drittel der Fälle mehr als eine Anämieursache aufweisen [3].

Praktischer Abklärungsgang

1. Unterscheidung hypo- und hyperregeneratorische Anämien

Wie obig veranschaulicht ist die Bestimmung der Retikulozyten essenziell. Diese zeigen an, ob die Anämie entweder durch eine *Produktionsstörung* mit inadäquater Anzahl Retikulozyten bedingt ist, oder ob die Anämie durch einen *erhöhten Verbrauch* mit kompensatorisch gesteigerter Erythropoese und entsprechend

erhöhter Retikulozytenzahl verursacht wird. Aufgrund der Retikulozytenzahl erfolgt die Einteilung also in hyporegeneratorische (hyporegenerative) Anämien bei Retikulozyten $<50-100$ G/l und hyperregeneratorische (hyperregenerative) Anämien bei Retikulozyten >100 G/l (Abb. 2). *Es gibt nur zwei wesentliche Ursachen für hyperregeneratorische Anämien: die Hämolyse und die subakute Blutung, welche gezielt gesucht bzw. ausgeschlossen werden müssen.* Eine Hämolyse muss konkret gesucht werden, wenn anamnestisch keine postoperative Situation oder evidente Blutungsquelle vorhanden ist (Hämolyseparameter: LDH, Bilirubin, Haptoglobin – bei positiven Hinweisen Coombs-Test mit Frage nach immunologischer Ursache). Bei fehlenden Hämolysezeichen steht die subakute Blutung im Fokus, wobei die Patienten dann in der Regel gastroenterologisch-endoskopisch abgeklärt werden. Vollständigkeitshalber sei erwähnt, dass eine frisch anbehandelte Eisenmangelanämie oder perniziöse Anämie ebenfalls mit einer erhöhten Retikulozytenzahl einhergeht. Hingegen verursacht ein unbehaltener Substratmangel eine hyporegeneratorische Anämie.

2. Einteilung in mikro-, normo- und makrozytäre Anämien

Die Einteilung der hyporegeneratorischen Anämien (Abb. 3) erfolgt aufgrund des MCV in mikrozytäre (klassisch Eisenmangelanämie), normozytäre (klassisch renale Anämie) und makrozytäre Anämien (klassisch Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangel-Anämie). Mit der Anamnese und einem Basislabor bestehend aus Retikulozyten, Ferritin, CRP, Vitamin B₁₂ (meist mit Holotranscobalamin), Erythrozyten-Folsäure und Kreatinin (mit Berechnung der Kreatinin-Clearance) können die meisten Anämieursachen in der Hausarztpraxis eruiert werden (ca. 90% bei [3]).

Ist die Anämieursache mithilfe dieses Basislabors bzw. Algorithmus nicht geklärt, kann je nach klinischer Situation entweder auf weitere Abklärungen verzichtet und der Verlauf beobachtet werden, oder es folgt bei Hin-

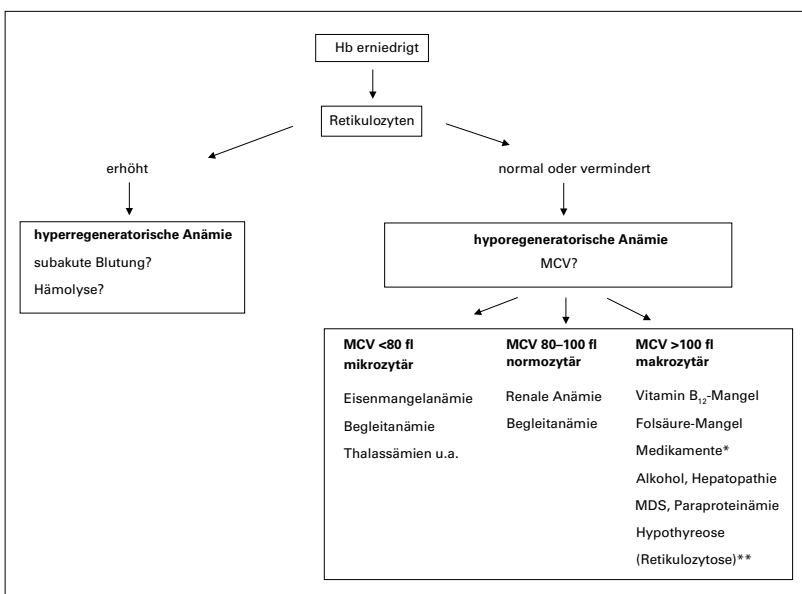


Abbildung 3: Einteilung der Anämien.

* Folsäure-Antagonisten- oder Resorptionshemmer (Methotrexat, Trimethoprim, Phenytoin u.a.), gewisse Zytostatika und Virostatika.

** Retikulozytose ist auch eine Ursache von Makrozytose, gehört aber zu den hyperregeneratorischen Anämien.

Tabelle 2: Gründe für eine hämatologische Weiterabklärung.

Verdacht auf Knochenmarkserkrankung

MDS
Leukämien
Multiples Myelom, Morbus Waldenström
Aplastische Anämie/PNH

Hämolyse

Hämoglobinopathien, Thalassämien
Erythrozyten-Enzym-Mangel
Erythrozyten-Membranstörung

Unklare oder therapieresistente symptomatische Anämie

weisen auf eine Knochenmarkserkrankung eine hämatologische Weiterabklärung. Die Indikation zu einer Immunelektrophorese mit der Frage nach einem multiplen Myelom sollte in ungeklärten Situationen grosszünftig gestellt werden. Weitere Gründe für eine hämatologische Abklärung sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Häufige Abklärungssituationen

Eine früher veröffentlichte Mini-Review verschafft einen praktischen Überblick über verschiedene praxisrelevante Anämieformen mit Abklärung und Therapie [4]. Eine häufige Situation in der Praxis ist die Suche nach einem Substratmangel (Eisen-, Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangel) als Ursache einer Anämie. Bei der Abklärung sollten folgende praktische Aspekte beachtet werden.

Eisenmangel

Eisenmangel ist eine häufige Ursache von Anämien in der Hausarztpraxis und im Spital, sowohl bei jungen Patientinnen als auch bei älteren Patienten, bei letzteren häufig kombiniert mit anderen Anämieursachen. Die typische Blutbildveränderung bei einem schweren, chronischen Mangel ist eine hyporegenerative, mikrozytäre, hypochrome Anämie. Bevor eine Anämie auftritt, kann das Eisendefizit bereits Veränderungen in der Erythropoese bewirken wie beispielsweise eine Hypochromie der Erythrozyten und ein vermindertes Retikulozytenhäoglobin. Die Diagnose eines Eisenmangels mit oder ohne Anämie erfolgt mittels Ferritin bei normalem CRP und normaler ALAT. Ferritin reagiert wie ein Akutphaseprotein bei Entzündungen und ist auch bei entzündlichen Hepatopathien erhöht. Ein Ferritinwert von <15 ng/ml beweist einen Eisenmangel, bei einem Wert >50 ng/ml sind die Eisenspeicher in der Regel gefüllt, dazwischen liegen Zustände mit verminderter Eisenreserve. Bei Vorliegen einer chronischen Entzündung, chronischer Infektionen oder Tumorerkrankungen ist ein Eisenmangel auch bei einem Ferritinwert zwischen 50 und 100 ng/ml möglich, bei einem Wert >100 schon weniger wahrscheinlich.

Bei einem funktionellen Eisenmangel ist an und für sich genügend Eisen im Körper vorhanden, steht aber der Erythropoese nicht oder nur ungenügend zur Verfügung. Bei polymorbiden, chronisch kranken Patienten müssen also häufig weitere Parameter herbeigezogen werden, wie beispielsweise der lösliche Transferrinrezeptor (erhöht bei Eisenmangel), der Ferritinindex (erhöhter Quotient aus löslichem Transferrinrezeptor und log Ferritin) oder die Transferrinsättigung (unter 20% bei Eisenmangel).

Vitamin B₁₂-Mangel

Die Vitamin B₁₂-Mangelanämie ist hyporegenerativ, makrozytär und hyperchrom. Sie tritt erst bei jahrelangem, chronischem Mangelzustand auf. Nach Einleitung einer Substitution kommt es zu einem typischen Retikulozytenanstieg. Typische lehrbuchmässige Blutbildveränderungen der klassischen perniziösen Anämie sind selten. Wir sehen in der Praxis viel häufiger Vitamin B₁₂-Mangelzustände, die nicht einer Perniziösa entsprechen und auch keine Blutbildveränderungen machen, oder aber nur ein MCV im oberen Normbereich zeigen. Diese Patienten haben gewöhnlich Allgemeinsymptome wie Müdigkeit oder neurologische Symptome (beispielsweise eine Polyneuropathie). Bei älteren Patienten dürfte die häufigste Ursache von Vitamin B₁₂-Mangel die sogenannte Nahrungscobalamin-Malabsorption sein. Dabei kann das nahrungsgelungene Vitamin B₁₂ nicht freigesetzt werden und Antikörper gegen Intrinsic Faktor fehlen. Ursachen sind atrophe Gastritis, chronischer *Helicobacter pylori*-Infekt und Langzeitbehandlungen mit Protonenpumpenhemmern und Antazida [4].

Die Diagnostik des Vitamin B₁₂-Mangels ist durch den Umstand erschwert, dass es eine breite Grauzone gibt (150–300 pmol/l), in welcher der Serum-Vitamin B₁₂-Spiegel nicht konklusiv verwertet werden kann. Hier hat sich in den letzten Jahren die zusätzliche Bestimmung des Holotranscobalamins durchgesetzt, welches das biologisch aktive, an Transcobalamin II gebundene Vitamin B₁₂ widerspiegelt. Bei einem Holotranscobalamin-Wert <35 pmol/l liegt ein Vitamin B₁₂-Mangel vor, bei Werten >50 pmol/l ist ein Vitamin B₁₂-Mangel sehr unwahrscheinlich, sofern eine normale Nierenfunktion vorliegt (falsch hohe Werte bei Niereninsuffizienz). Bei Holotranscobalaminwerten zwischen 35 und 50 pmol/l werden in der Regel weitere Parameter herbeigezogen wie die Methylmalonsäure, die neben dem Vitamin B₁₂-Mangel aber auch bei Niereninsuffizienz erhöht ist oder das Homozystein, das auch bei Folsäure- und Vitamin B₆-Mangel erhöht ist [5]. In der Praxis kann alternativ auch ein Therapieversuch mit Vitamin B₁₂ gemacht werden.

Folsäuremangel

Folsäuremangel ist ebenfalls eine Ursache einer hyporegenerativen makrozytären Anämie. Die Ursachen des Folsäuremangels sind hinlänglich bekannt, die häufigste ist nutritiv. Diagnostisch sollte nur die Erythrozyten-Folsäure bestimmt werden, die den Folsäurestatus der letzten zwei bis drei Monate widerspiegelt (analog dem HbA1c beim Diabetes mellitus), währenddem die Serum-Folsäure stark abhängig ist von der Folsäureaufnahme der letzten Tage. In bestimmten Si-

tuationen wie nach Transfusion von Erythrozytenkonzentraten kann die zusätzliche Bestimmung der Serum-Folsäure sinnvoll sein.

Renale Anämie

Häufigste Anämieursachen bei älteren Patienten sind Malnutrition, Eisenmangel, chronische Niereninsuffizienz und chronische Erkrankungen [1]. In einer eigenen Untersuchung war die Anämie am häufigsten renal bedingt (21%, medianes Patientenalter 77 Jahre [3]). Eine renale Anämie mit entsprechend tiefem Erythropoietinspiegel kann schon bei einer leichtgradig verminderten Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min beobachtet werden, in der Regel aber erst bei einer Clearance unter 30 ml/min [6].

Anämie bei Betagten

Bei betagten Personen ist eine Anämie zwar häufiger als in jüngeren Altersgruppen, ist aber nicht ein physiologischer Prozess. Zwar fällt der Hb-Mittelwert bei über 65-jährigen Männern mit zunehmendem Alter leicht ab, nicht aber bei den Frauen [7], was in der WHO-Definition nicht berücksichtigt wird. Ältere Patienten haben häufiger chronische Erkrankungen einschliesslich chronisch-entzündliche Prozesse und Tumorerkrankungen. Deshalb ist in dieser Altersgruppe die sogenannte «Anämie bei chronischer Erkrankung» (oder Begleit-anämie) gemeinsam mit der renalen Anämie und nutritiv bedingten Mangelanämie die häufigste Anämieform [1].

Hinweis

Dieser Workshop wurde seit 2007 schon mehrfach an der SGIM-Jahresversammlung gehalten, die ersten Jahre gemeinsam mit Prof. Walter Wuillemin, Luzern.

Fazit für die Praxis

Bei Anämieabklärungen lohnt sich ein systematisches Vorgehen gemäss vorgestelltem Algorithmus. Zentrale Bedeutung für die Einteilung der Anämien hat die Retikulozytenbestimmung und das MCV. Mit der Anamnese und einem einfachen Basislabor können die meisten Anämieursachen eruiert werden. Häufigste Ursachen bei älteren Patienten sind Eisenmangel, Malnutrition, Niereninsuffizienz und Tumore. Rund ein Drittel der älteren, multimorbiden Patienten weist mehr als eine Anämieursache auf. Ältere Patienten mit einer Anämie weisen eine erhöhte Mortalität auf, speziell jene mit einer Herzinsuffizienz [8].

Literatur

- 1 Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferruci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104:2263–8.
- 2 Zakai NA, Katz R, Hirsch C, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort. *Arch Intern Med*. 2005;165:2214–22.
- 3 Merlo CM, Wuillemin WA. Prävalenz und Ursachen von Anämien in einer städtischen Hausarztpraxis. *Praxis*. 2008;97:713–8.
- 4 Merlo CM, Wuillemin WA. Diagnostik und Therapie der Anämie in der Praxis. *Praxis* 2009;98:191–9.
- 5 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166:496–513.
- 6 Ble A, Fink JC, Woodman RC, et al. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: the InCHIANTI Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2222–7.
- 7 Nilsson-Ehle H, Jagenburg R, Landahl S, Svanborg A. Blood haemoglobin declines in the elderly: implications for reference intervals from age 70 to 88. *Eur J Haematol*. 2000;65:297–305.
- 8 Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165:2237–44.

Korrespondenz:
Dr. med. Christoph M. Merlo
Institut für Hausarzt-
medizin und Community
Care Luzern
Schwanenplatz 7
CH-6004 Luzern
merlo.c[at]hin.ch