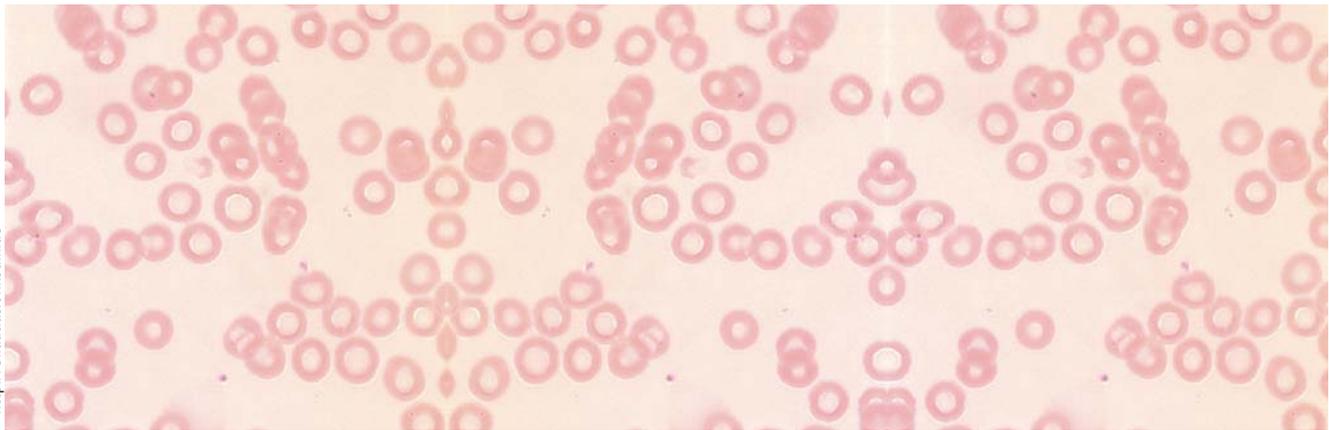


## Anämie (Teil I)

# Pathophysiologie und Diagnostik der Anämie von Tumorpatienten

HARTMUT LINK



© H. Link, Kaiserslautern: Erythrozyten bei Eisenmangel;  
<http://bildatlas.onkodiin.de>

Bei etwa der Hälfte aller Tumorpatienten tritt eine Anämie auf, die differentialdiagnostisch abgeklärt werden sollte. Wie bei vielen chronischen Erkrankungen entsteht die Anämie auch bei Krebs u. a. durch die Aktivierung des Immunsystems. Die Pathophysiologie ist multifaktoriell. Im Vordergrund stehen durch inflammatorische Zytokine vermittelte Störungen, die die Homöostase des Eisenstoffwechsels beeinflussen. Zusätzlich unterdrückt eine medikamentöse Chemotherapie oder Strahlentherapie häufig die Knochenmarkfunktion, sodass eine therapiebedürftige Anämie auftritt. Zusätzlich können typische Anämieursachen wie Blutungen, Eisenmangel, Vitaminmangel, Hämolyse und alkoholtoxische Knochenmarkschädigung etc. auftreten.

**E**ine Anämie, die klinische Symptome hervorrufen kann, ist bei Patienten mit bösartiger Erkrankung sehr häufig [10, 13]. Je nach Tumortyp und -stadium beträgt die Anämieinzidenz bereits bei der Diagnose solider Tumoren ca. 50%. Noch höher ist die Prävalenz bei Hämoblastosen. Im Verlauf einer Chemotherapie entwickeln 62,7% der primär nicht anämischen Patienten eine Anämie. Am häufigsten treten Anämien bei Patienten mit gynäkologischen Tumoren (81,4%) bzw. Bronchialkarzinom (77,0%) auf [10]. Die Anämie sollte immer abgeklärt und

falls erforderlich entsprechend ihrer Ursache behandelt werden.

### Die Klassifikation der Anämien

Die Anämie ist definiert als eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, die durch eine Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration (Hb) oder des Hämatokrits (Hkt = Erythrozytenanzahl/MCV = mittleres Erythrozytenvolumen [Mean Corpuscular Volume]) im peripheren Blut gekennzeichnet ist.

Der untere Referenzwert des Hämoglobins ist bei mitteleuropäischen Erwachsenen, abhängig vom Alter,

bei Frauen mit 12 g/dl und bei Männern mit 13 g/dl definiert (WHO). Mit steigendem Alter nähern sich die Grenzwerte, so dass bei älteren Männern der untere Grenzwert wie bei Frauen empfohlen wird. In der Praxis ist die Messung des Hb-Wertes korrekter und praktikabler als der Hkt, da er im Gegensatz zum Hkt direkt gemessen wird und mit wichtigen physiologischen Werten (z. B. der Sauerstofftransportkapazität) in Beziehung steht. Klassifiziert werden Anämien nach der zugrunde liegenden Pathophysiologie oder gemäß morphologischen Kriterien.

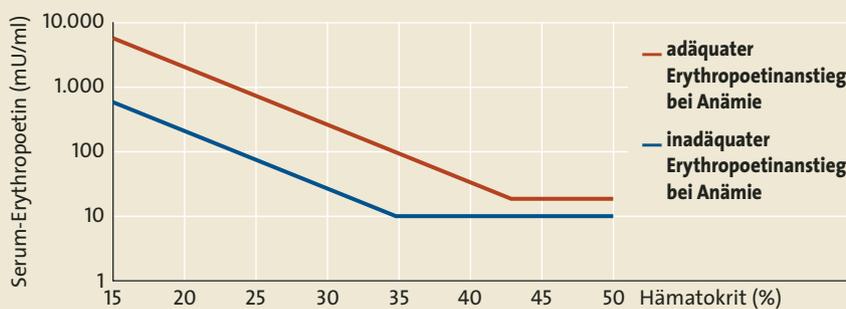
**Die pathophysiologische Differenzierung der Anämien**

Tab. 1

- 1. Reifungsstörungen des Zellkerns oder des Zytoplasmas während der Erythropoese**
  - hypochrome Anämien (erniedrigte Hb-Synthese): Eisenmangel, Anämie bei chronischen Erkrankungen (ACD, 2/3 normozytär), Thalassämien, sideroachrestische Anämien (Eisenverwertungsstörung)
  - megaloblastäre Anämien (erniedrigte DNA-Synthese): Cobalamin-, Folsäuremangel
  - Regulationsstörungen (Erythropoetinmangel), z.B. renale Anämien
  - chemo-oder strahlentherapiebedingte Hemmung der Hämatopoese
- 2. Beschleunigter Erythrozytenabbau oder -verlust:**
  - Blutung: chronisch, akut
  - Hämolyse
  - primäres oder sekundäres Hyperspleniesyndrom (Verteilungsstörung)
- 3. Störungen der Stammzellen**
  - Stammzellerkrankung (aplastische Anämie, Myelodysplasie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie [PNH])
  - Knochenmarkinfiltration, durch Verdrängung der Erythropoese (Leukämien, Lymphome, multiples Myelom, solide Tumoren)
- 4. Erkrankungen von reifen Erythrozyten**
  - korpuskuläre hämolytische Anämien: Sichelzellanämie, Sphäro-, Elliptozytose, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)- bzw. Pyruvatkinase (PK)-Mangel
  - Extrakorpuskuläre hämolytische Anämien: z.B. Autoimmunhämolyse (AIHA), Trauma, mikroangiopathische hämolytische Anämien (MAHA), Noxen, Infektionen, metabolische Störungen

**Serum-Erythropoetin in Relation zur Anämie, untersucht bei Eisenmangelanämie**

Grafik 1



nach [3, 11].

In die Differenzialdiagnose fließen beide Einteilungen mit ein. Die morphologische Klassifikation gliedert Anämien nach MCV (Norm: 85–98 fl) in mikrozytär, normozytär und makrozytär oder nach MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin, normal 27–34 pg) in hypo-, normo-, oder hyperchrome Anämien. Weiter unterteilt wird die morphologische Klassifikation anhand des Serumferritins (normal 30–200 µg/l).

Nach pathophysiologischen Kriterien werden Anämien nach Entstehungsort

und -ursache in vier Kategorien eingeteilt: in Reifungsstörungen des Zellkerns oder des Zytoplasmas während der Erythropoese, in die Kategorie beschleunigter Erythrozytenabbau oder -verlust, in Störungen der Stammzellen und in Erkrankungen von reifen Erythrozyten (Tab. 1).

**Anämie bei chronischer Erkrankung**

Die zweithäufigste Anämieform, nach der Eisenmangelanämie, ist die durch Aktivierung des Immunsystems ausge-

löste Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD, Anemia of Chronic Disease) [14]. Als Ursachen kommen insbesondere Tumorerkrankungen – sowohl hämatologische Neoplasien als auch solide Tumoren – in Betracht. Aber auch akute oder chronische Infektionen, Autoimmunopathien und Entzündungen im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen können zu einer ACD führen.

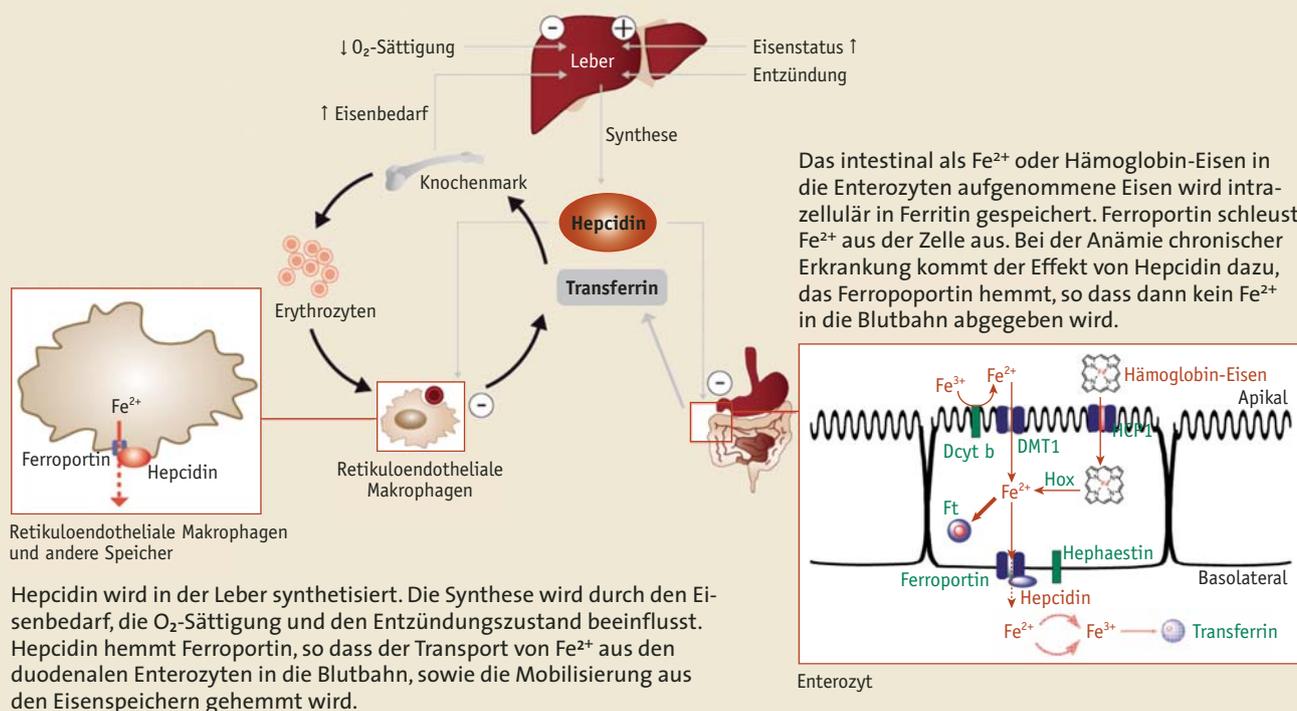
Die Pathophysiologie der ACD ist multifaktoriell. Im Vordergrund stehen durch inflammatorische Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , Interleukin-1- $\alpha$  und - $\beta$ , Interleukin-6, Interferon- $\gamma$ ) vermittelte Störungen, die die Homöostase des Eisenstoffwechsels betreffen: Dadurch kommt es zu einer verstärkten Aufnahme von Eisen in Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) einerseits und zu einer verminderten Freisetzung aus dem RES andererseits. Die erythroiden Vorläuferzellen proliferieren weniger. In Relation zur Anämie findet keine ausreichende Synthese von Erythropoetin (EPO) statt, gleichzeitig wird ein vermindertes Ansprechen auf Erythropoetin beobachtet. Die Erythrozytenüberlebensdauer ist verkürzt (Grafik. 1)[6, 11, 14].

Eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der ACD spielt Heparin (Grafik 2) [4, 6]. Heparin, ein in der Leber gebildetes Typ-II-Akute-Phase-Peptid, hemmt die intestinale Eisenresorption, die Eisenfreisetzung aus den Enterozyten, die Eisenmobilisation aus dem RES und vermindert die Proliferation der erythropoetischen Vorläuferzellen. Im Falle einer ACD findet aufgrund der Hochregulierung des Heparins ein stark verminderter Transfer des Eisens aus den Enterozyten in die Blutbahn statt.

**Funktioneller Eisenmangel bei eisenrestringierter Hämatopoese**

Die Stimulation der Erythropoese führt zu einem erhöhten Bedarf an verfügbarem Eisen. Dieser Bedarf kann trotz ausreichender Eisenspeicher nicht gedeckt werden, da das Eisen nicht aus den Speichern mobilisiert werden kann und für die Häm-synthese so nicht verfügbar ist. Diese Eisenrestriktion entsteht bei vielen chronischen Erkrankungen wie Infektionen oder Krebs, durch die Hoch-

## Die Rolle von Hepcidin bei der Pathophysiologie der Anämie.



*Dcyt b: Duodenales Cytochrom b; DMT1: Divalentes Metalltransportprotein 1; HPC1: Häm-Transportprotein 1; Hox: Hämoxidase; Ft: Ferritin. (modifiziert nach Hentze et al. [8])*

regulation des hepatisch synthetisierten Proteins Hepcidin.

Für einen funktionellen Eisenmangel wird von mehreren Autoren folgende Definition empfohlen: Transferrinsättigung  $< 20\%$ , hypochrome Erythrozyten (HYPO)  $> 5\%$  und Zunahme der hypochromen Retikulozyten [1, 5, 9, 12]. Die hypochromen Erythrozyten und Retikulozyten können mit modernen durchflusszytometrischen Laboranalysegeräten gemessen werden (s. u.). Retikulozytenhämoglobin (CHR)-Werte  $< 26 \text{ pg}$  sind beweisend für eine eisendefizitäre Erythropoese, ebenso ein Anteil hypochromer Erythrozyten  $> 5\%$  bzw. nur der reifen (maturen) hypochromen Erythrozyten (HYPOm)  $> 6\%$  [2].

### Diagnostik der Anämie

Eine wirksame Behandlung der Anämie setzt die sichere Diagnostik ihrer Ursachen voraus. Auch bei Krebspatienten ist zu prüfen, ob neben einer chemotherapieinduzierten Störung der Hämatopoese, oder der Beteiligung hämatopoetischer Stammzellen, wie z. B. bei akuten und chronischen Leukämien oder bei

myelodysplastischen Syndromen und/oder Veränderungen der Hämatopoese im Rahmen der Grunderkrankung (Myelophthase), noch weitere Ursachen vorliegen, darunter Blutungen, Eisenmangel, eine isolierte Bildungsstörung in der Erythropoese (PRCA [Pure Red Cell Aplasia]), ein Mangel an nutritiven Faktoren (z. B. Eisen, Cobalamin, Folsäure), autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA).

### Labordiagnostik

Die Differenzialdiagnostik der Anämie umfasst verschiedene Aspekte: Grundlage ist die Labordiagnostik, die klinische Chemie. Eine erweiterte Labordiagnostik erlaubt anämiespezifische Aussagen (Tab. 2). Darüber hinaus lassen sich im Blutaussstrich wichtige morphologische Eigenschaften der Erythrozyten untersuchen: Anisozytose (unterschiedliche Größe), Poikilozytose (unterschiedliche Form), Anulozyten (Ringform bei erniedrigtem MCH), Dakryozyten (träntropfenartige Erythrozyten), Sphärozyten (Kugelnzellen, hereditär) und

Fragmentozyten (fragmentierte Erythrozyten).

Zum Basislabor bei Anämie zählen: Leber- und Nierenfunktionswerte, Gesamteiweiß, Eiweißelektrophorese, gegebenenfalls Eisenstatus mit Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, löslichem Transferrinrezeptor (sTfR).

Die Messung des Serum Eisens ist routinemäßig nicht erforderlich, denn zur Abschätzung des Körpereisens ist das Serumferritin besser geeignet. Das Serumferritin ist fast eisenfrei (Apo-ferritin). Es befindet sich aber mit dem eisenspeichernden Ferritin im retikuloendothelialen System im Fließgleichgewicht und dient daher zur quantitativen Bestimmung der Eisenspeicher. Da Ferritin auch ein Akute-Phase-Protein ist, kann es bei Entzündungen, Tumoren etc. trotz Eisenmangel erhöht sein und einen Eisenmangel verdecken. Die Transferrinsättigung, die sich aus dem Serum Eisen und dem Serumtransferrin berechnet und ein Indikator für das zum Transport verfügbare Eisen ist, kann ebenfalls, wenn auch schwächer, durch Entzündungen beeinflusst sein. Der lösliche Transferrinrezeptor oder die Be-

stimmung des Zinkprotoporphyrins sowie die Eisenfärbung eines Knochenmarkausstriches sind dann differenzialdiagnostisch sinnvoll (Tab. 2).

Die Konzentration löslicher Transferrinrezeptoren hängt einerseits von der Aktivität der Erythropoese, andererseits vom Eisenstatus ab. Hohe sTfR-Werte werden bei gesteigerter Erythropoese (Hämolyse, Thalassämie, Polycythaemia vera) oder bei einer eisendefizitären Erythropoese gemessen. Die praktische Bedeutung der sTfR-Bestimmung liegt in der Differenzialdiagnose der eisendefizitären Erythropoese. Bei einer Eisenverwertungsstörung im Rahmen einer Anämie bei chronischer Erkrankung werden meist normale Werte gemessen[7].

Bei Eisenmangel gibt es einen alternativen Stoffwechselweg in dem Zink statt Eisen in Protoporphyrin IX eingebaut wird. Dadurch entsteht statt Häm das Zinkprotoporphyrin (ZPP), das fluorometrisch gemessen werden kann. Die Akute-Phase-Proteine, Fibrinogen, C-reaktives Protein (CRP) und Haptoglobin können bei Verdacht auf eine ACD gemessen werden. Bei Verdacht auf eine hämolytische Anämie sind die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und die Hämolyseparameter Bilirubin, LDH, Haptoglobin sowie ein Coombs-Test indiziert.

Für die folgende Therapie sind gegebenenfalls die Bestimmung der Blutgruppe für eine eventuelle Transfusion und des Erythropoetinspiegels im Serum hilfreich, der immer in Relation zur Anämie beurteilt werden muss (höhere Werte sind bei Anämie physiologisch)[3, 11]. Eventuell kann eine Virusserologie (mit Parvovirus-B19-Titer) bei Verdacht auf PRCA notwendig sein.

#### Knochenmarkdiagnostik

Für die histologische Untersuchung sollte bei unklaren Fällen eine Knochenmarkpunktion mit Biopsie, Zytologie, Zytochemie, Eisenfärbung, ggf. Immunzytologie und Zytogenetik durchgeführt werden.

#### Laborbefunde der Anämie bei chronischer Erkrankung

Die ACD zeigt sich im peripheren Blut mit normochromen, normozytären oder hypochromen, mikrozytären zyt

Tab. 2

### Verdacht auf Anämie bei chronischer Erkrankung (Tumoranämie): Basisdiagnostik

#### Ausschluss zusätzlicher Ursachen der Anämie

- Eisenmangel
- Blutung
- Vitamin B<sub>12</sub> (Cobolamin)- und Folsäuremangel
- Hämolyse
- Nierenfunktionsstörung
- hämatologische Systemerkrankung

#### Labordiagnostik

- Blutbild mit MCV, MCH, quantitative Retikulozytenzahl
- Differenzialblutbild
- Routinelabor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern: Bilirubin, Transaminasen, Albumin, Quick, Kreatinin, Harnstoff
- Eisenstatus: Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung
- Entzündungsparameter: BSG, Fibrinogen, CRP, Haptoglobin, LDH
- Holo-Transcobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>), Folsäure
- ggf. Erythropoetinspiegel
- Hämoocult-Test, Coombs-Test,
- Blutgruppe (für den Fall der Transfusion)

#### Ergänzende Labordiagnostik

- hypochrome Erythrozyten
- Retikulozytenhäoglobin (CHR)
- löslicher Transferrinrezeptor
- intraerythrozytäres Zinkprotoporphyrin (ZPP)

Tab. 3

### Diagnostische Parameter bei Eisenmangelanämie und ACD

Parameter	Normwert
Hämoglobin	Frauen: 12,3–15,3 g/dl; Männer: 14,0–17,5 g/dl
MCV	80–96 fl
MCH	27–34 pg
hypochrome Erythrozyten	< 2,5%
mittleres Retikulozytenhäoglobin (CHR)	< 26 pg
Serumeisen	Frauen: 6,6–26 µmol/l Männer: 11–28 µmol /l
Ferritin	Frauen: 15–150 µg/l Männer: 30–400 µg/l
Transferrin	200–400 mg/dl
Transferinsättigung	16–45%
löslicher Transferrinrezeptor (sTfR**)	0,81–1,75 mg/l
TfR-Index***	Frauen: 0,9–3,7 Männer: 0,9–3,4
Zinkprotoporphyrin (ZPP)	< 40 µmol/mol Häm
Knochenmark-Speichereisen*	2
Knochenmark-Sideroblasten	15–50%

Referenzwerte einzelner Eisenparameter; \*Skala von 0–4; \*\* die Referenzwerte sind testabhängig, hier Dade Behring, Marburg, Deutschland, \*\*\* Tinaquant® sTfR-Assays von Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland (aus[7]).

## Serum-Laborwerte zur Differenzierung der Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD) von der Eisenmangelanämie

Tab. 4

Parameter	Abweichungen vom Normalwert		
	ACD	Eisenmangel	ACD und Eisenmangel
Eisen	vermindert	vermindert	vermindert
Transferrin	vermindert bis normal	erhöht	vermindert
Transferrinsättigung	vermindert	vermindert	vermindert
Ferritin	normal bis erhöht	vermindert	vermindert bis normal
löslicher Transferrinrezeptor	normal	erhöht	normal bis erhöht
CRP	erhöht	normal	erhöht
Erythropoetin in Relation zum Hb-Wert	relativ vermindert	adäquat erhöht	relativ vermindert

modifiziert nach: G. Weiss & LT Goodnough, *Anemia of chronic disease* [14]

(MCV, MCH normal bis erniedrigt) mit Anisozytose und Poikilozytose, die Retikulozytenzahl kann normal oder vermindert sein; es kann eine Hypochromie der Retikulozyten vorliegen (Parameter CHR: mittlerer Hämoglobingehalt des Retikulozyten, Referenzbereich 28–35 pg) Die Retikulozyten zirkulieren nur ein bis zwei Tage im Blut, daher ist das CHR im Gegensatz zu der Bestimmung der hypochromen Erythrozyten ein früher Parameter einer eisendefizitären Erythropese. Folgende Parameter sind erhöht:

- Ferritin,
- freie Transferrin-Eisenbindungs-kapazität (Transferrinsättigung vermindert),
- BSG,
- Fibrinogen,
- CRP und
- Haptoglobin.

Das Serum-Erythropoetin ist nicht ausreichend angestiegen.

Es besteht eine verminderte Hämoglobinsynthese bei Eisenüberladung des Organismus (sideroachrestische Anämie). Das nicht verwertete Eisen wird im RES und in parenchymatösen Organen eingelagert.

In Tabelle 3 und 4 sind die Laborwerte zur Differentialdiagnose von Eisenmangelanämie und ACD zusammengefasst (aus [7]).

### Literatur

1. Auerbach M et al. ntravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1301–7.
2. Bovy C et al. Mature erythrocyte parameters as new markers of functional iron deficiency in haemodialysis: sensitivity and specificity. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1156–62.
3. Cazzola M et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 2005; 86: 4446–53.
4. Dallalio G et al. Hpcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood* 2006; 107: 2702–4.
5. Ervasti M et al. Novel red cell indices indicating reduced availability of iron are associated with high erythropoietin concentration and low pH level in the venous cord blood of newborns. *Pediatr Res*. 20008; 64: 135–40. PM: 18414140

6. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *New Engl J Med*. 2005; 352: 1741–44.
7. Hastka J, Heimpel H, Metzgeroth G, Gattermann N, Neuss M, Wollmer E. (2007) Eisenmangel und Eisenmangelanämie. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. <http://www.dgho.de>
8. Hentze MW et al. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117: 285–97.
9. Katodritou E et al. Hypochromic erythrocytes (%): a reliable marker for recognizing iron-restricted erythropoiesis and predicting response to erythropoietin in anemic patients with myeloma and lymphoma. *Ann Hematol*. 2007; 86: 369–76.
10. Knight K et al. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004; 116 Suppl 7A: 11S–26S.
11. Miller CB et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *New Engl J Med*. 1990; 322: 1689–92.
12. Sowade O et al. Kinetics of reticulocyte maturity fractions and indices and iron status during therapy with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in cardiac surgery patients. *Am J Hematol*. 1997; 55: 89–96.
13. Schmitz S et al. Hohe Anämie-Prävalenz bei ambulanten Tumorpatienten in Deutschland: Eine zweitägige Umfrage. *Onkologie* 2008; 31 (suppl. 4): 220.
14. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New Engl J Med*. 2005; 352: 1011–23.

### Prof. Dr. med. Hartmut Link

Hämatologie u. Onkologie  
Westfal-Klinikum  
Hellmut-Hartert-Str. 1  
67653 Kaiserslautern  
E-Mail: [hlink@rhrk.uni-kl.de](mailto:hlink@rhrk.uni-kl.de)

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS); ASORS im Internet: [www.asors.de](http://www.asors.de)