

Wer braucht Eisen?

Anämiediagnostik und -therapie im Alter

Ältere Patienten leiden relativ häufig an einer Anämie. Schon deren «milde» Form kann schaden. Eine adäquate Abklärung im Alter wird jedoch oft durch Polypharmazie beziehungsweise Multimedikation erschwert. Auch in der Therapie, zum Beispiel bei der Eisen- oder Vitamin-B₁₂-Substitution, gibt es einige Fallstricke, die der Arzt aber gut umgehen kann: durch ein manuelles Differenzialblutbild.

Jens Panse und Tim H. Brümmendorf

Die Anämie (nach WHO-Definition [1], siehe *Tabelle 1*) ist sicher eine der am häufigsten erfassten Laborabweichungen. Global betrachtet hat jeder dritte Mensch eine Blutarmut (2). In Westeuropa ist mindestens jeder 20. Patient im hausärztlichen Setting anämisch – im höheren Alter nimmt die Inzidenz noch deutlich zu (3). Anämien oder subklinische Eisendefizienzen beeinträchtigen die Lebensqualität und führen unter anderem zu eingeschränkter Herzfunktion, vermehrter Operations- und Schlaganfallsterblichkeit und verminderter Hirnleistung (4–7).

Die Anämieabklärung erweist sich wegen der Vielzahl ihrer möglichen Ursachen als schwierig. Die Blutarmut ist bei akuten Anämien meist ausgeprägter als bei chronisch anämischen Zuständen. Unspezifische, aber häufige Hinweise auf Eisendefizienz sind Kopfschmerzen, Haarausfall und Schwäche. Auch die Symptomatik ursächlicher Erkrankungen (rheumatischer, chronisch entzündlicher Formenkreis, Malassimilation, Malignome etc.) ist wichtig (*Tabelle 2*).

Genaue Daten zur Häufigkeit der Anämie in der Allgemeinarztpraxis gibt es nicht. Bei älteren Patienten schätzt man, dass je ein Drittel der Anämien durch chronische Erkrankun-

Fallbericht

Bei einem 67-jährigen Patienten – langjähriger (Ex-)Raucher (COPD GOLD 3) – fällt vor einem geplanten Aortenklappenersatz eine Anämie mit einem Hb von 9,2 g/dl auf. Das MCV ist normwertig. Das Ferritin liegt bei 48 µg/l, das Vitamin B₁₂ bei 229 pg/ml und das Methylmalonat bei 430 mmol/l. Zur Medikation gehören Marcumar®, Pantoprazol, L-Thyroxin sowie diverse Antihypertonika. Der Retikulozytenwert liegt bei 68/nl (Normwert 26–78/nl). Der Patient weist einen Eisenmangel (bedingt durch rezidivierende Mikroblutungen unter Marcumar®), eine geringgradige Hämolyse (defekte Aortenklappe) sowie einen ausgeprägten Vitamin-B₁₂-Mangel auf. Nach Absetzen des Protonenpumpenhemmers, intravenöser Eisensubstitution von insgesamt 1000 mg sowie adäquater Vitamin-B₁₂-Substitution steigt der Hb-Wert innerhalb von vier Wochen auf 10,6 g/dl an.

Das Ergebnis: Der Patient wurde erfolgreich an seiner Aortenklappe operiert.

MERKSÄTZE

- ▶ Bei der Anämieabklärung gibt es nicht *den* einen verlässlichen diagnostischen Algorithmus.
- ▶ Retikulozyten sollte man auch immer als Absolutzahlen in Laborbefunden anfordern. Prozent- oder Promilleangaben sind nicht hilfreich.
- ▶ Da eine Anämie immer ein Ungleichgewicht zwischen Erythrozytenproduktion und -abbau ist, sollte zuerst geklärt werden, ob, gemessen am Bedarf, zu wenig Erythrozyten produziert oder zu viele abgebaut oder zu viele verloren gingen.
- ▶ Eine gründliche Anämieabklärung sollte also spätestens in der «zweiten Runde» der Abklärungen ein manuelles Differenzialblutbild beinhalten.
- ▶ Über zwei Drittel aller Patienten beklagen signifikante gastrointestinale Nebenwirkungen unter oraler Eisentherapie.

gen (ACD), durch Minderversorgung (Vitamin-B₁₂-/Folsäure- oder Eisenunterversorgung) oder multifaktoriell (häufig ätiologisch unklar!) bedingt ist.

Rationale und rationelle Labordiagnostik

Bei der Anämieabklärung gibt es nicht *den* einen verlässlichen diagnostischen Algorithmus! Da eine Anämie immer ein Ungleichgewicht zwischen Erythrozytenproduktion (pro Sekunde ≥ 2 Millionen Erythrozyten beim Gesunden [8]) und Erythrozytenabbau ist, sollte dieser Frage zuerst nachgegangen werden: Wurden (gemessen am Bedarf!) zu wenig Erythrozyten produziert oder zu viele abgebaut beziehungsweise gingen zu viele verloren?

Hierzu eignet sich der Retikulozytenproduktionsindex (RPI). Der RPI hilft, die Effektivität der Erythropoese und damit die Leistungsfähigkeit des Knochenmarks (KM) als Reaktion auf eine Anämie zu bewerten. Voraussetzung ist eine adäquate Nierenfunktion respektive Erythropoetinproduktion:

- ▲ keine Anämie: RPI = 1
- ▲ Anämie mit adäquater Erythropoese-reaktion des KM: RPI > 2

Tabelle 1:

WHO-Definitionen der Anämie gemäss Hämoglobinkonzentration (g/l)

	Anämie			
	keine Anämie	mild*	moderat	schwer
Kinder 6–59 Monate	≥ 110	100–109	70–99	< 70
Kinder 5–11 Jahre	≥ 115	110–114	80–109	< 80
Kinder 11–14 Jahre	≥ 120	110–119	80–109	< 80
Frauen ≥ 15 Jahre, nicht schwanger	≥ 120	110–119	80–109	< 80
Schwangere ≥ 15 Jahre	≥ 110	100–109	70–99	< 70
Männer ≥ 15 Jahre	≥ 130	110–129	80–109	< 80

* «Mild» ist ein fehlleitender Begriff, da bereits eine durchaus klinisch manifeste Eisenunterversorgung respektive ein Substratmangel bei Diagnose der «milden» Anämie vorliegen kann. Zudem kann zum Beispiel bei Patienten mit chronischer Lungenerkrankung auch ein gerade noch normwertiger beziehungsweise minimal erniedrigter Hb-Wert bei vorbestehender Polyglobulie auf eine relevante Anämieursache hinweisen.

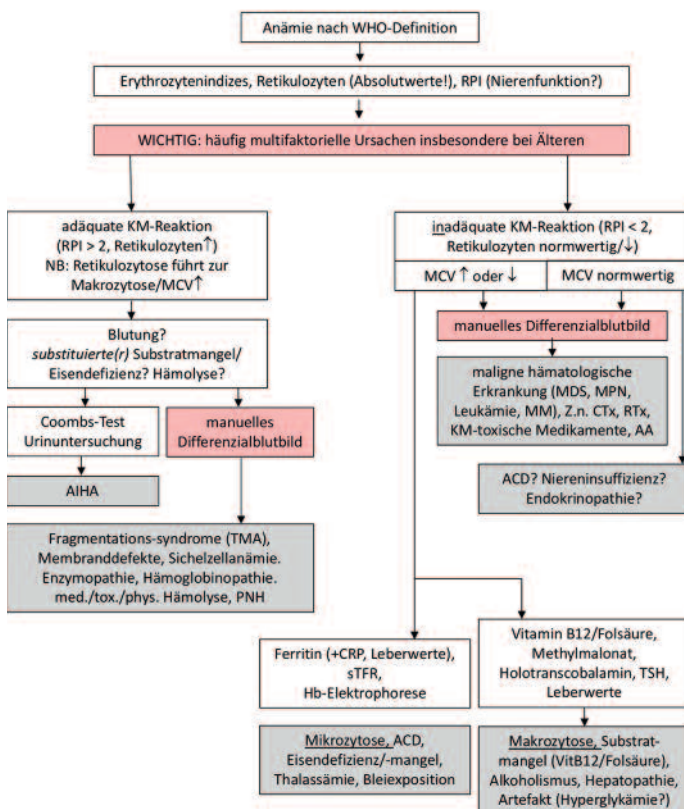


Abbildung: Anämieabklärung; RPI: Retikulozytenproduktionsindex, MDS: myelodysplastisches Syndrom, MPN: myeloproliferative Neoplasie, AA: aplastische Anämie, ACD: Anämie chronischer Erkrankung/Entzündung, KM: Knochenmark, CTx: Chemotherapie, RTx: Strahlentherapie, AIHA: autoimmune hämolytische Anämie, sTfR: löslicher Transferrinrezeptor, TMA: thrombotisch mikroangiopathische Anämie, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

▲ Anämie mit inadäquater Erythropoesereaktion des KM: RPI < 2

Das Blutbild liefert die Erythrozytenindizes [MCV, MCH, MCHC] automatisch mit. Insbesondere das MCV lässt sich aber nur mit der vorliegenden Zahl der Retikulozyten adäquat interpretieren. Eine Retikulozytose führt generell zu einem erhöhten MCV. Vor allem bei älteren Patienten liegt häufig mehr als eine Anämieursache vor (z. B. Eisenverlust bei chronischer Gastritis und Marcumar®-Therapie sowie Vitamin-B12-Mangel aufgrund der dauerhaften Protonenpumpenhemmertherapie), was normwertige MCV-Werte bedingen kann. Ein möglicher strukturierter Algorithmus zur vordergründigen Abklärung einer neu diagnostizierten Anämie kann aber nur als Orientierung dienen (Abbildung).

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht sinnvoller Parameter zur Anämieabklärung. Mögliche weitere hilfreiche Befunde sind: Urinuntersuchung (Erythrozyturie? Hämoglobinurie?), CRP, BSG, Leber- und Nierenwerte, LDH, Bilirubin und Milzgrösse sowie Leberbeschaffenheit.

Unerlässlich ist der manuelle Blutausschlag (9). Pathologische Erythrozytenformen, Einschlusskörperchen oder auffällige Granulozyten können Hinweise auf so unterschiedliche Anämieursachen geben wie Hämoglobinopathien, myelodysplastische Syndrome, Myelofibrose, Lebererkrankungen, Mikroangiopathien, Vitamin-B12-Mangel, Kugel- oder Sichelzellanämie und viele andere.

Eine gründliche Anämieabklärung sollte also spätestens in der «zweiten Runde» der durchgeführten Untersuchungen ein manuelles Differenzialblutbild beinhalten. Die «erste Runde» sollte neben der Retikulozyten- (manche Labore bestimmen darüber hinaus den Retikulozyten-Hb, vgl. Tabelle 3) auch die Ferritinbestimmung umfassen (Cave: Akutphaseprotein: keine Ferritinbestimmung ohne gleichzeitige CRP- und Leberwertbestimmung!), denn eine eisendefiziente Erythropoese ist nach wie vor die häufigste Anämieursache. Retikulozyten sollte der Arzt auch immer als Absolutzahlen in Laborbefunden anfordern. Prozent- oder Promilleangaben sind nicht hilfreich!

Der Eisenbedarf kann anhand folgender Formeln berechnet werden:

▲ Eisenbedarf in mg = (Soll-Hb [g/dl] – gemessener Hb [g/dl]) × 200 + 250 mg (Speichereisen)

▲ Eisenbedarf in mg = Gewicht in kg × 3,5 × (Soll-Hb [g/dl] – gemessener Hb [g/dl])

Inadäquate Eisensubstitution

Die ungeliebte orale Eisensubstitution wird nach unserer Erfahrung meist zu kurz oder «incompliant» durchgeführt. Eine Kontrolle der Retikulozytenzahl 10 bis 14 Tage nach Beginn einer Eisentherapie zeigt an, ob Patienten ihr Präparat auch einnehmen. Zudem steigt ohne Beseitigung der Eisenverlustursache auch bei adäquater Eisentherapie der Hb-Wert allenfalls gering an. Allerdings werden auch bei regelmässiger Eisenpräparateinnahme täglich maximal 10 mg Eisen aufgenommen.

Eine suffiziente orale Eisensubstitution sollte in der Regel mindestens so lange fortgeführt werden, wie es bis zur Normalisierung des Hb-Werts gedauert hat. Selten sind weniger als sechs Monate Substitution ausreichend. Neuere Daten lassen zudem vermuten, dass eine alternierende orale Eisen-

Tabelle 2

Wichtige Aspekte bei der Aufklärung von Anämieursachen

Anämieprävalenz höher bei

- ▲ BMI > 30
- ▲ Personen über 65 Jahre
- ▲ Frauen (Intensität und Dauer der Regelblutung wird oft unterschätzt)

Symptome

- ▲ Glossitis und Mundwinkelrhagaden sprechen für Eisendefizienz
- ▲ Ataxie, Parästhesie, Taubheitsgefühl, demenzielle Symptome und Psychose können Anzeichen eines Vitamin-B₁₂-Mangels sein (mindestens ein Viertel der Vitamin-B₁₂-Mangel-Patienten mit neurologischen Symptomen hat ein unauffälliges MCV)

Erkrankungen/Medikamente:

- ▲ Anämie aufgrund chronischer Erkrankung/Entzündung (ACD) ist bei jedem dritten Patienten die Anämieursache
- ▲ myeloproliferative Neoplasie (MPN), Lebererkrankung verursachen falsch hohe Vitamin-B₁₂-Spiegel
- ▲ Voroperationen, Pankreasinsuffizienz und Resorptionsstörungen erhöhen Risiko für Vitamin-B₁₂-Mangel
- ▲ Nierenerkrankungen beeinflussen EPO-Spiegel
- ▲ Eisenmangel kann Erstmanifestation einer Zöliakie sein (23)
- ▲ Protonenpumpenhemmer sind häufige (!) Ursache für Vitamin-B₁₂-Mangel (24)
- ▲ Methotrexat und Antibiotika antagonisieren Folsäure
- ▲ HIV-Medikamente (Reverse-Transkriptase-Inhibitoren führen zu Makrozytose ohne Anämie; dies ist keine Behandlungsindikation, sondern vielmehr Hinweis auf Compliance des Patienten)

Familiärer Hintergrund

- ▲ Folsäuremangel ist bei Jüngeren häufig durch Junkfood bedingt.
- ▲ Thalassämien in einigen Ethnien häufiger (Türkei, Süditalien, Griechenland, Mittlerer Osten, Arabische Halbinsel, Afrika, Indien, Südostasien); Gleiches gilt für Hämoglobinopathien (HbS, HbC u.a.) bei Patienten aus Afrika (25)

einnahme (also jeden zweiten Tag) einer täglichen Gabe überlegen sein kann (10, 11).

Als erfolgreiche und gut verträgliche Alternative erweist sich die intravenöse Eisengabe, die zudem eine One-Stop-Shop-Strategie durch die einmalige, hoch dosierte Eisensupplementierung erlaubt.

Furcht vor intravenöser Eisentherapie unbegründet

Über zwei Drittel aller Patienten beklagen signifikante gastrointestinale Nebenwirkungen unter oraler Eisentherapie. Die heutigen intravenösen Eisenpräparate – dreiwertiger Glukonatkomplex (Ferrlecit[®], in der Schweiz nicht auf dem Markt), Eisen-Carboxymaltose (Ferinject[®]), Hydroxid-Saccharose-Komplex (Venofer[®]) – sind bei langsamer Infusionsgeschwindigkeit in Dosen von 500 bis 1000 mg gut verträglich (Nebenwirkungsrate 1:200 000). Sie erlauben eine rasche Korrektur eisendefizienter Zustände (12). Vor allem Patienten mit ACD, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Anämien bei Krebserkrankungen profitieren

von intravenösen Eisengaben und können aufgrund des intrinsisch erhöhten Hepcidins nicht ausreichend mit oralen Eisenpräparaten substituiert werden (13).

Ungeklärte eisenrefraktäre Eisenmangelanämie

Bei vielen Menschen bessert sich der Eisenmangel nicht – trotz invasiver gastroenterologischer Abklärung und adäquater oraler Eisensubstitution. Studien zeigen, dass ein Grossteil der Patienten eine Autoimmungastritis, eine H.-pylori-Gastritis oder eine Zöliakie hat. Frauen leiden häufig unter einer unterdiagnostizierten Menorrhagie (14). Seltene, genetisch bedingte Eisenstoffwechselstörungen als Ursache einer sogenannten IRIDA (iron refractory iron deficient anemia) werden am ehesten bei jungen Patienten mit oft hohen Ferritinwerten beobachtet. Zur Gendiagnostik ist hier die Überweisung an spezialisierte Zentren empfohlen.

Makrozytose ist nicht gleich Substratmangel

Eine Makrozytose (MCV > 100 fl) wird häufig mit einem Substratmangel (Vitamin-B₁₂- und/oder Folsäuremangel) gleichgesetzt. Allerdings führt auch jede Retikulozytose zur Makrozytose. Patienten mit Substratmangel haben nicht selten auch einen Eisenmangel (und damit normwertige MCV-Werte). Zahlreiche weitere Ursachen (Alkoholismus, Lebererkrankungen, Hypothyreoidismus u.a.) oder Artefakte (Hyperglykämie, Agglutinate) können eine Makrozytose bedingen (15). Auch führt eine grosse Zahl von Medikamenten zu verminderter Folsäure- oder Vitamin-B₁₂-Bereitstellung (16). Besonders erwähnt seien hier die Protonenpumpeninhibitoren, die zum Teil unkritisch breit zum Einsatz kommen (17).

Vitamin-B₁₂- und Folsäure-Bestimmung

Folsäurespiegel im Serum unterliegen vielen Schwankungen wie Fehlernährung (Krankenhausaufenthalte!) oder Alkoholgenuss. Sie führen zu falsch niedrigen, jede geringe Hämolyse zu falsch hohen Folsäureserumspiegeln (18). Auch die Vitamin-B₁₂-Bestimmung ist unzuverlässig (19). Normale Vitamin-B₁₂-Spiegel schliessen einen Mangel daher nicht aus. Bei Verdacht auf einen Substratmangel sollte man weitere Parameter bestimmen (Tabelle 3).

Multifaktorielle und seltene Ursachen

Gerade bei älteren Patienten führen Anämien zu Morbidität und Mortalität. 30 bis 50 Prozent der Fälle sind multifaktoriell bedingt und bleiben häufig ungeklärt. Bis zu 5 Prozent der Älteren weisen allerdings ein myelodysplastisches Syndrom auf. Eine fachärztliche hämatologische Bewertung scheint hier sinnvoll (4).

Spezifische, erfolgreich therapierbare Anämieursachen sind seltene Erkrankungen wie paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, hereditäre Anämien (z.B. Fanconi-Anämie) und durch Medikamente immunvermittelte Anämien (20–22).

Schnittstelle Hausarzt/Spezialist

Eine fachärztlich hämatologische Vorstellung sollte bei pathologischem manuellem Differenzialblutbild mit Hinweis auf maligne Pathologien, bei Verdacht auf hämolytische Anämien sowie gegebenenfalls bei «therapierefraktären» Patienten erfolgen. Auch die durch Migration zunehmende Anzahl von Patienten mit Hämoglobinopathien erfordert

Tabelle 3:

Parameter zur Ursachenabklärung einer Anämie

Parameter	Normwert	Anmerkung
Verdacht auf Eisendefizienz/-mangel		
Ferritin	Frauen > 15 µg/l Männer > 30 µg/l > 65 Jahre > 50 µg/l ¹	Hinweis auf Speichereisen, Akutphaseprotein u.a. erhöht bei Lebererkrankungen
löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)	testabhängig	erhöhte Werte auch bei Retikulozytose (z.B. bei Hämolyse), ↑sTfR bei ACD = zusätzlicher Eisenmangel
MCV/MCH	80–96 fl/28–33 pg	erst bei manifestem Eisenmangel verändert
Transferrinsättigung	16–45%	nur bei starker Erniedrigung aussagekräftig; Proteinmangel beachten
Retikulozytenhämoglobin CHR (Bayer Diagnostics), Re-He (Sysmex)	> 28 pg	Parameter zur Erfassung einer eisendefizienten Erythropoese (latenter oder funktioneller Eisenmangel)
Anteil hypochromer Erythrozyten (HYPO)	< 2,5%	geeignet zur Erfassung eines Eisenmangels bei Dialysepatienten unter EPO-Therapie
Zinkprotoporphyrin (ZPP)	< 40 µmol/mol Häm	geeignet als Screeningparameter bei Verdacht auf eisendefiziente Erythropoese
Eisen ²	Bestimmung obsolet	einzig zur Bestimmung der Transferrinsättigung notwendig
Verdacht auf Substratmangel		
Folsäure	4,6–18,7 ng/ml ³	
Vitamin B ₁₂	191–663 pg/ml ³	als isolierter Wert weder sensitiv noch spezifisch
Methylmalonat	73–271 mmol/l ³	erhöht bei Vitamin-B ₁₂ -Mangel sowie bei Niereninsuffizienz, Hypovolämie u.a.
Homocystein	5–12 µmol/l ³	erhöht bei Vitamin-B ₁₂ - und Folsäuremangel sowie bei Niereninsuffizienz, Hypovolämie, Hypothyreoidismus, Psoriasis u.a.
Holotranscobalamin	> 60 pmol/l	erhöht bei Niereninsuffizienz, hilfreich in der Schwangerschaft zur Diagnose eines Vitamin-B ₁₂ - Mangels (23)
Verdacht auf Hämolyse		
LDH	< 250 U/l	ausgeprägter Vitamin-B ₁₂ -Mangel führt zu Hämolyse und einer um 30 bis 50% verkürzten Erythrozytenlebensdauer; Hämolyseparameter in Kombination mit Panzytopenie sind daher ein Hinweis auf Vitamin-B ₁₂ -Mangel
freies Hämoglobin	< 20 mg/l	
Haptoglobin	30–200 mg/dl	bei Hämolyse erniedrigt
Urinuntersuchung	Erythrozyturie oder Hämoglobinurie?	wichtige Differenzialdiagnose hinsichtlich intravasaler hämolytischer Anämie
Coombs-Test	direkter Antiglobulintest (DCT)	immunhämolytische Anämie ist häufigste Form der Hämolyse ⁴

ACD: Anämie chronischer Erkrankung; EPO: Erythropoetin

¹ Zahlreiche Untersuchungen zeigen inzwischen, dass bereits bei einem Ferritinwert von unter 50 µg/l von einem Eisenmangel auszugehen ist, insbesondere bei älteren Patienten.

² Eisen wurde als letzter Parameter aufgeführt, um die fehlende Notwendigkeit der Bestimmung zu unterstreichen.

³ Grenzwerte sind vom jeweiligen Labor abhängig.

⁴ Bei bis zu 10% negativ bei Autoimmunhämolyse; falschnegativ bei vorheriger Transfusion; bei Nachweis von Autoantikörpern in der Regel auch Sturzsenkung nachweisbar.

meist die Versorgung an spezialisierten Zentren. In enger Absprache zwischen fachärztlichen Diagnostikern und Hausärzten können die meisten Patienten jedoch nach genauer Diagnosestellung heimatnah adäquat versorgt werden.

Dr. med. Jens Panse
Medizinischer Leiter des Euregionalen Comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA)
Uniklinik RWTH Aachen
D-52074 Aachen
E-Mail: jpanse@ukaachen.de

Interessenlage: Der Autor hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Literatur in der Onlineversion unter www.arsmedici.ch

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 10/2018. Der bearbeitete und erweiterte Nachdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. WHO Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, Zugriff: 12.07.2017
2. Kassebaum NJ et al.: A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123 (5):615–624.
3. Levi M et al.: Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care. *Eur J Haematol* 2016; 97 (6):583–593.
4. Pang WW, Schrier SL: Anemia in the elderly. *Curr Opin Hematol* 2012; 19 (3):133–140.
5. Dlugaj M et al., Recall Study Investigative Group: Anemia and mild cognitive impairment in the German general population. *J Alzheimers Dis* 2016; 49(4): 1031–1042. doi:10.3233/JAD-150434
6. Barlas RS et al.: Impact of hemoglobin levels and anemia on mortality in acute stroke: Analysis of UK regional registry data, systematic review, and meta-analysis. *J Am Heart* 2016; 5(8): e003019.
7. Anker SD et al., Investigators F-HT: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2436–2448.
8. Palis J: Primitive and definitive erythropoiesis in mammals. *Front physiol* 2014; 5: 3.
9. Wallerstein RO: Laboratory evaluation of anemia. *West J Med* 1987; 146(4): 443–451.
10. Moretti D et al.: Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126(17): 1981–1989.
11. Schrier SL: So you know how to treat iron deficiency anemia. *Blood* 2015; 126(17): 1971.
12. Auerbach M, Deloughery T: Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Am Soc Hematol Educ Program* 2016; (1): 57–66.
13. Aapro M et al.: Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol* 2012; (8): 1954–1962.
14. Hershko C, Camaschella C: How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014; 123(3): 326–333.
15. Kaferle J, Strzoda CE: Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Phys* 2009; 79(3): 203–208
16. Hesdorffer CS, Longo DL: Drug-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1649–1658.
17. <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/magensaeureblocker-werden-zu-oft-verschrieben-a-1128849.html>, Zugriff: 06.01.2017
18. Snow CF: Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Int Med* 1999; 159(12): 1289–1298.
19. Green R: Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017; 129(19): 2603–2611.
20. Gulbis B et al.: Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 375–396.
21. Brodsky RA: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124(18): 2804–2811.
22. Garratty G: Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev* 2010; 24(4–5): 143–150.
23. Stabler SP: Clinical practice. Vitamin B₁₂ deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 149–160.
24. Lam JR et al.: Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA* 2013; 310(22): 2435–2442.
25. Dickerhoff R: Hämoglobinkrankheiten. *Der Internist* 2015; 56(9): 1009–1018.