

# Anämie bei chronischen Erkrankungen

## Diagnostik und Therapie

Anämien können im Rahmen verschiedener chronischer Erkrankungen auftreten. Bis anhin werden sie noch zu selten diagnostiziert und behandelt. Worauf es dabei ankommt, zeigen Günter Weiss und Lawrence T. Goodnough in einem Übersichtsbeitrag im «New England Journal of Medicine».

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

### Pathophysiologie

Die Anämie im Rahmen von chronischen Krankheiten wird immunologisch gesteuert: Zytokine und Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) induzieren Veränderungen der Eisenhomöostase, der Proliferation von Erythrozyten und deren Vorläuferzellen, und auch die Produktion von Erythropoetin und die Lebensdauer der roten Blutkörperchen werden so gesteuert. Die Erythropoese kann beeinträchtigt werden durch Tumorzellen, die in das Knochenmark eindringen, oder auch durch Mikroorganismen, wie man es von den Infektionskrankheiten HIV, Hepatitis oder Malaria kennt. Zudem können Tumorzellen Zytokine und freie Radikale bilden, welche die Vorläuferzellen der roten Blutzellen angreifen. Blutungen, Vitaminmangel (Vitamin B<sub>12</sub> oder Folsäure), Splenomegalie, Autoimmunhämolyse, renale Dysfunktion sowie Chemo- oder Radiotherapie sind weitere anämieauslösende oder -verschlimmernde Krankheiten oder Umstände. Anämien durch chronische Nierenerkrankungen sind entscheidend durch den sich einstellenden Erythropoetinmangel bedingt. Zudem spielt im Endstadium der Niereninsuffizienz die chronische Immunaktivierung eine Rolle. Diese kann etwa durch häufige Infektionen, aber auch durch die Kontaktaktivierung von Immunzellen durch die Dialysemembran entstehen.

## Merksätze

- Anämien treten bei Infektionen, Krebs, Autoimmunerkrankungen und Niereninsuffizienz auf.
- Es handelt sich meist um eine normozytär-normochrome Anämie. Die Unterscheidung von der Eisenmangelanämie ist wichtig.
- Die Korrektur der Anämie ist angezeigt, je nach Situation kommen Bluttransfusion, Eisengabe oder Epoetin-Therapie in Betracht.
- Hb- und Hkt-Werte sollten dabei nicht bis zu den Normalwerten angehoben werden.

### Laborparameter

#### Eisenstatus

Im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen auftretende Anämien sind normochrom und mikrozytär und von leichter (> 9 mg/dl) bis moderater Ausprägung (Hb 8–9 g/dl). Typisch sind geringe Retikulozytenzahlen als Hinweis auf die mangelnde Produktion roter Blutkörperchen. Die Evaluation einer Anämie bei chronischen Erkrankungen schliesst die Ermittlung des Gesamtkörper-Eisens ein, um eine Eisenmangelanämie auszuschliessen, die gewöhnlich hypochrom-mikrozytär ist. Bei beiden Anämieformen sind die Serumkonzentration des Eisens und die Transferrinsättigung erniedrigt, im Falle der Eisenmangelanämie durch einen absoluten Eisenmangel, bei chronischen Erkrankungen durch den Umstand, dass Eisen verstärkt im RES abgelagert ist. Die mangelhafte Transferrinsättigung ist hier also dem Mangel an Eisen im Serum geschuldet. Bei Eisenmangelanämie hingegen kann die Sättigung des Transferrins sogar noch geringer ausfallen, weil die Serumkonzentrationen des Eisentransporters ansteigen, was bei chronischen Erkrankungen nicht der Fall ist.

Die Ursachen eines Eisenmangels liegen oft in (offenen oder okkulten) Blutungen im Gastrointestinaltrakt, aber auch Menstruation, entzündliche Darmerkrankungen, Kolonadenome,

gastrointestinale Karzinome oder Parasiteninfektionen sind häufige Auslöser.

Ferritin ist ein Marker der Eisenspeicher. Werte unter 15 ng/ml gelten als Indiz dafür, dass die Speicher leer sind. Allerdings bedeutet ein hoher Ferritinspiegel von 30 ng/ml einen höheren positiven prädiktiven Wert für eine Eisenmangelanämie (92–98%). Für Patienten mit Anämie bei chronischen Krankheiten hingegen sind die Ferritinspiegel normal oder erhöht, was die verstärkte Ablagerung von Eisen im RES anzeigt. Zudem erhöht die Immunaktivierung die Ferritinwerte.

Verglichen mit Patienten, die einzig eine Anämie infolge einer chronischen Erkrankung haben, weisen Patienten, die zusätzlich unter einem Eisenmangel leiden, mehr Mikrozyten auf, und die Anämie ist meist ausgeprägter. Die Bestimmung des Hb-Gehalts in hypochromen roten Blutkörperchen oder Retikulozyten kann helfen, einen begleitenden Eisenmangel bei Patienten mit chronischer Krankheit aufzudecken.

### Erythropoetin

Die Messung der Erythropoetinspiegel ist nur sinnvoll bei einem Hb-Wert unter 10 g/dl, während das Erythropoetin bei höheren Hb-Werten normal ist. Nach Therapie mit einem humanen Epoetin-Präparat über zwei Wochen deuten ein Serum-Erythropoetinwert über 100 U/l oder Ferritinspiegel über 400 ng/dl auf ein mangelndes Anschlagen der Therapie hin. Das haben Untersuchungen bei Krebspatienten ergeben, die sich keiner Chemotherapie unterzogen. Änderungen im Hb-Gehalt und in der Retikulozytenzahl zeigen ein Anschlagen der Erythropoetintherapie an.

### Notwendigkeit der Therapie

Warum sollte eine Anämie behandelt werden? Zum einen kann die Anämie selbst schädlich sein, weil kompensatorisch die Herzfrequenz ansteigt, um die Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten. Zum zweiten markiert eine Anämie eine schlechtere Prognose für die zugrunde liegende Erkrankung. Deshalb sollten auch moderate Anämien korrigiert werden, speziell bei Patienten über 65 Jahren und solchen mit zusätzlichen Risikofaktoren (KHK, Lungenerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen). Bei Dialysepatienten und Krebspatienten unter Chemotherapie sollte eine Anämie auf einen Hb-Wert von 12 g/dl ausgeglichen werden. In einer retrospektiven Analyse bei fast 100 000 Patienten zeigte sich, dass bei jenen, die einen Hb-Wert unter 8 g/dl aufwiesen, die Todesrate doppelt so hoch lag wie bei Patienten, die auf einen Hb von 10 bis 11 g/dl eingestellt waren. Auch der Hämatokrit-(Hkt-)Wert spiegelt diesen Zusammenhang wider. Das geringste Sterblichkeitsrisiko besteht offenbar bei einem Hkt von 33 bis 36 Prozent. Das gilt zumindest für Dialysepatienten. Entsprechend sehen die einschlägigen Richtlinien bei Krebspatienten und Niereninsuffizienten die Einstellung auf einen Hb von 11 bis 12 g/dl vor. Allerdings sollte keine Normalisierung des Hkt angestrebt werden. Bei einer solchen »Überkorrektur« erhöht sich die

Sterblichkeit, wie eine Untersuchung zeigte, die vorzeitig abgebrochen werden musste.

Die Beziehung zwischen Eisenspeicher, Morbidität und Mortalität ist umstritten, da hier etwa bei Dialysepatienten Infektionen mit hineinspielen können und die Interpretation erschweren. Eisen sollte bei Niereninsuffizienten, wie von einigen Experten vorgeschlagen, gegebenenfalls intravenös verabreicht werden, um das Ansprechen auf eine Epoetin-Therapie zu erzielen. Allerdings, so meinen die NEJM-Autoren, seien sorgfältig durchgeführte Studien erforderlich, um den potenziellen Schaden der Eisensupplementation bei verschiedenen Formen der Anämie im Rahmen chronischer Erkrankungen zu eruieren. Sie weisen auch darauf hin, dass eine Anämie auch Ausdruck einer fortschreitenden Erkrankung sein kann. Die Hypothese, dass allein die Korrektur einer Anämie in diesen Fällen die Prognose der zugrunde liegenden Erkrankung, etwa Krebs, verbessere, sei unbewiesen.

### Behandlungsoptionen

#### Transfusion

Bluttransfusionen werden oft eingesetzt, wenn es um den raschen Ausgleich einer Anämie geht. Sie sind besonders hilfreich, wenn eine schwere oder lebensbedrohliche Anämie (Hb < 6,5 g/dl) vorliegt. Bluttransfusionen verbessern die Überlebenschancen etwa bei anämischen Patienten mit Herzinfarkt, andererseits ist die Bluttransfusion assoziiert mit Multiorganversagen und erhöhter Mortalität bei intensivmedizinisch versorgten Patienten. Ob Bluttransfusionen das Immunsystem modulieren, ist unbekannt. Jedenfalls werden sie in den neuesten Richtlinien bei Krebskranken und Niereninsuffizienten nicht als langfristige Massnahme empfohlen, wegen des Risikos der Eisenüberladung und der Sensibilisierung gegen HLA-Antigene, was speziell bei Patienten mit bevorstehender Nierentransplantation nachteilig wäre.

#### Eisentherapie

Oral verabreichtes Eisen wird schlecht resorbiert wegen der »Down«-Regulation im Dünndarm. Unabhängig von diesen Einschränkungen wird die Eisentherapie bei Patienten mit chronischen Krankheiten kontrovers diskutiert. Eisen dient nämlich auch der Proliferation von Mikroorganismen, und die Sequestrierung von Eisen aus Mikroorganismen und Tumoren im RES wird als potenziell wirksame Verteidigungsstrategie interpretiert, mit der der Körper das Wachstum von Mikroorganismen zu unterbinden sucht. Auf der anderen Seite kann die Eisentherapie auch potenzielle Vorzüge besitzen. Durch Hemmung von TNF-alpha vermag die Eisengabe die Krankheitsaktivität etwa bei rheumatischen Erkrankungen oder auch im Endstadium einer Niereninsuffizienz abzuschwächen. Zudem reagieren Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen und Anämie schnell auf die Gabe von parenteral verabreichtem Eisen. Nach dem gegenwärtigen Stand der Dinge sollten Patienten mit Anämie und absolutem Eisendefizit eine Supplementation erhalten, schreiben die NEJM-Autoren. Auch bei Patienten, die

auf Epoetin wegen eines funktionellen Eisendefizits nicht ansprechen, ist die Eisengabe angezeigt. Bei diesen Patienten wird Eisen eher von den roten Blutkörperchen aufgenommen als von pathogenen Keimen. Hingegen wird die Eisentherapie nicht empfohlen bei Anämie und chronischen Erkrankungen, die mit hohem und normalem Ferritin-Wert (über 100 ng/ml) einhergehen.

### Epoetin

Epoetin ist derzeit zugelassen für anämische Patienten mit Tumorerkrankungen, Niereninsuffizienz und HIV-Infektion. Es gibt drei Medikamente auf dem Markt: Epoetin alfa (Eprex®), Epoetin beta (Recormon®) und Darbepoetin alfa (Aranesp®). Die Substanzen unterscheiden sich pharmakologisch unter anderem hinsichtlich der Halbwertszeit und der Rezeptoraffinität. Epoetin fördert die Aufnahme von Eisen, die Biosynthese der Vorläuferzellen der Erythropoese und wirkt den antiproliferativen Zytokinen entgegen. Obwohl die kurzzeitigen Effekte der Therapie gut dokumentiert sind, ist bis anhin unklar, ob die Grunderkrankung sich durch die Therapie in ihrem Verlauf langfristig günstig beeinflussen lässt, vor allem, da Epoetin auch weitere biologische Effekte hat, etwa durch seine Interaktion mit Zytokinen. Bei rheumatischen Erkrankungen können sich daraus ergebende antiinflammatorische Effekte auch die Krankheitsaktivität mildern.

Zudem besitzen einige maligne Tumorzellen (Ovar, Uterus, Niere, Mamma) Erythropoetinrezeptoren. Ob die Epoetin-Therapie auf diese Tumorzellen günstig oder ungünstig wirkt, darüber gibt es widersprüchliche Erkenntnisse. Experimente mit Myelomzellen deuten darauf hin, dass Epoetin eine Regression

des Tumors herbeiführen kann, hingegen regte das Medikament die Progression von Nierenzellkarzinomen an (bei In-vitro-Ver-suchen).

Eine Studie bei Patientinnen mit Mammakarzinom musste abgebrochen werden, weil die Frauen in der Epoetin-Gruppe eine höhere Mortalität aufwiesen. Bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren liegen widersprüchliche klinische Studienresultate vor.

Mit der Epoetin-Therapie sollten die Hb-Werte auf 11 bis 12 g/dl erhöht werden. Eine Korrektur auf normale Werte kann den klinischen Verlauf offenbar ungünstig beeinflussen. Vor Beginn der Epoetin-Therapie muss ein Eisendefizit ausgeschlossen werden. Ob die Therapie anspricht, lässt sich am Hb erkennen, der vier Wochen nach Therapiebeginn und danach alle zwei bis vier Wochen bestimmt werden sollte. Steigt das Hämoglobin um weniger als 1 g/dl, muss der Eisenstatus erneut erhoben werden und eine Eisensupplementation erwogen werden. Wenn kein Eisenmangel vorliegt, wird die Epo-Dosis um 50 Prozent erhöht. Ist schliesslich nach acht Wochen optimaler Dosierung kein Erfolg zu verzeichnen, gilt der Patient als Non-responder. ■

Günter Weiss, Lawrence T. Goodnough: Anemia of chronic disease. *NEJM* 2005; 352: 1011-1023.

*Uwe Beise*

Interessenkonflikte: Die Arbeit wurde durch den Austrian Research Fund unterstützt. Der Zweitautor erhielt Honorare von verschiedenen Firmen, die auf diesem Gebiet Medikamente herstellen.