

# Anämiediagnostik und -therapie

## Wer braucht Eisen?

**Ältere Patienten leiden relativ häufig an einer Anämie. Schon deren «milde» Form kann schaden. Eine adäquate Abklärung im Alter wird jedoch oft durch Polypharmazie bzw. Multimedikation erschwert. Auch in der Therapie, zum Beispiel bei der Eisen- oder Vitamin-B<sub>12</sub>-Substitution, gibt es einige Fallstricke, die der Arzt aber gut umgehen kann: durch ein manuelles Differenzialblutbild.**

Von Dr. med. Jens Panse



Die Anämie (nach WHO-Definition, *Tabelle 1* [1]) ist sicher eine der häufigsten erfassten Laborabweichungen. Global 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 Eisendefizienz 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. Genaue Daten zur

Häufigkeit der Anämie beim Allgemeinarzt gibt es nicht. Bei älteren Patienten schätzt man, dass je ein Drittel der Anämien durch chronische Erkrankungen (ACD), durch Minderversorgung (Vitamin-B<sub>12</sub>-/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  $\geq 2$  Mio. 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 verloren? Hierzu eignet sich der Retikulozytenproduktionsindex (RPI, vgl. *Kasten 1*).

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 Marcumartherapie sowie Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel aufgrund der dauerhaften PPI-Therapie), was normwertige MCV-Werte bedingen kann. Ein möglicher strukturierter Algorithmus zur vordergründigen Abklärung einer neu diagnostizierten Anämie kann aber nur als Orientierung dienen (*Abbildung*).

### Der Fall

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 B<sub>12</sub> bei 229 pg/ml und das Methylmalonat bei 430 mmol/l. Zur Medikation zählen 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 Mikro-Blutungen unter Marcumar®), eine geringgradige Hämolyse (defekte Aortenklappe) sowie einen ausgeprägten Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel auf. Nach Absetzen des PPI, intravenöser Eisensubstitution von insgesamt 1000 mg sowie adäquater Vitamin-B<sub>12</sub>-Substitution steigt der Hb innerhalb von vier Wochen auf 10,6 g/dl an.

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

Kasten 1:

### 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 Erythropoesereaktion des KM: RPI > 2
- Anämie mit inadäquater Erythropoesereaktion des KM: RPI < 2

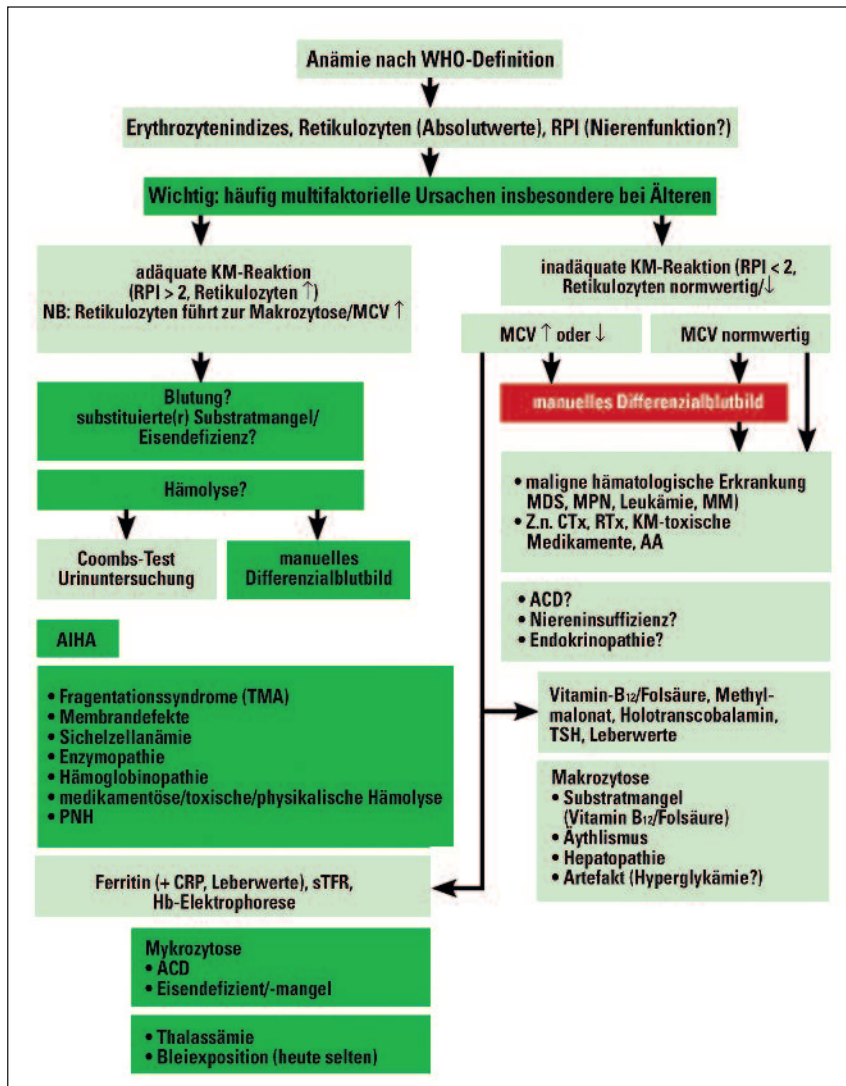


Abbildung: Möglicher Algorithmus zur Abklärung einer Anämie.

Abkürzungen: RPI = Retikulozytenproduktionsindex, MDS = Myelodysplastisches Syndrom, MPN = Myeloproliferative Neoplasie, AA = Aplastische Anämie, ACD = Anämie chronischer Erkrankung/Entzündung, KM = Knochenmark, CTx = Chemotherapie, RTx = Strahlentherapie, AIHA = Autoimmunhämolytische Anämie, sTfR = löslicher Transferrinrezeptor, TMA = thrombotisch mikroangiopathische Anämie, PNH = Paroxymale nächtliche Hämoglobinurie

Tabelle 1:

**WHO-Definitionen der Anämie anhand der Hämoglobinkonzentration (g/l) in den entsprechenden Bevölkerungsgruppen**

| Bevölkerungsgruppe                  | Keine Anämie | 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 fehlerleitender 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 bei vorbestehender Polyglobulie auf eine relevante Anämie Ursache hinweisen.

Tabelle 2 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 Blutaussstrich (9). Pathologische Erythrozytenformen, Einschlusskörperchen oder auffällige Granulozyten können Hinweise auf so unterschiedliche Anämie Ursachen geben wie Hämoglobinopathien, Myelodysplastische Syndrome, Myelofibrose, Lebererkrankungen, Mikroangiopathien, Vitamin-B<sub>12</sub>-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 den Retikulozyten (manche Labore bestimmen darüber hinaus den Retikulozyten-Hb, vgl. Tabelle 2) auch die Ferritin-Bestimmung umfassen (CAVE Akut-Phase-Protein: keine Ferritinbestimmung ohne gleichzeitige CRP- und Leberwert-Bestimmung!). Denn eine eisendefiziente Erythropoese ist nach wie vor die häufigste Anämie Ursache. Retikulozyten sollte der Arzt auch immer als Absolutzahlen in Laborbefunden anfordern. Prozent- oder Promilleangaben sind nicht hilfreich!

### Häufige Fallstricke

#### 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 (vgl. Kasten 2). 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 Eiseneinnahme (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, hochdosierte Eisensupplementierung erlaubt.

#### Furcht vor intravenöser Eisentherapie

Über zwei Drittel aller Patienten beklagen signifikante gastrointestinale Nebenwirkungen unter oraler Eisentherapie.

Tabelle 2:  
Parameter zur Ursachenabklärung einer Anämie

| Parameter                                                      | Normwert                                                   | Anmerkung                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vor allem Eisendefizienz/-mangel</b>                        |                                                            |                                                                                                                                                                                                                            |
| Ferritin                                                       | Frauen > 15 µl/l<br>Männer > 30 µg/l<br>> 65 J. > 50 µg/l* | Hinweis auf Speichereisen, Akutphaseprotein, u.a. erhöht bei Lebererkrankungen                                                                                                                                             |
| Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)                           | testabhängig                                               | Erhöhte Werte auch bei Retikulozytose (also z.B. bei Hämolyse),<br>↑ sTfR bei Anämie chron. Erkrankungen = zusätzlicher Eisenmangel                                                                                        |
| MCV/MCH<br>Transferrinsättigung                                | 80–96 fl/28–33 pg<br>16–45%                                | Erst bei manifestem Eisenmangel verändert<br>Nur bei starker Erniedrigung aussagekräftig; Proteinmangel beachten                                                                                                           |
| Retikulozytenhämoglobin CHr (Bayer Diagnostics) Re-He (Sysmex) | > 28 pg                                                    | Parameter zur Erfassung von eisen-defizienter Erythropoese (latenter oder funktioneller Eisenmangel)                                                                                                                       |
| Anteil hypochromer Erythrozyten (HYPO)                         | < 2,5%                                                     | Geeignet zur Erfassung eines Eisenmangels bei Dialysepatienten unter Erythropoetintherapie                                                                                                                                 |
| Zinkprotoporphyrin (ZPP)                                       | < 40 µmol/mol Häm                                          | Geeignet als Screeningparameter bei v.a. eisendefizienter Erythropoese                                                                                                                                                     |
| Eisen**                                                        | Bestimmung obsolet                                         | Einzig zur Bestimmung der Transferrinsättigung notwendig                                                                                                                                                                   |
| <b>Vor allem Substratmangel</b>                                |                                                            |                                                                                                                                                                                                                            |
| Folsäure                                                       | 4,6–18,7 ng/ml***                                          |                                                                                                                                                                                                                            |
| Vitamin B <sub>12</sub>                                        | 191–663 pg/ml***                                           | Als isolierter Wert weder sensitiv noch spezifisch                                                                                                                                                                         |
| Methylmalonat                                                  | 73–271 mmol/l***                                           | Erhöht bei Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel sowie bei Niereninsuffizienz, Hypovolämie, u.a.                                                                                                                                 |
| Homocystein                                                    | 5–12 µmol/l***                                             | Erhöht bei Vitamin-B <sub>12</sub> - 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 <sub>12</sub> -Mangels (23)                                                                                                   |
| <b>Vor allem Hämolyse</b>                                      |                                                            |                                                                                                                                                                                                                            |
| LDH                                                            | < 250 U/l                                                  | Ausgeprägter Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel führt zu Hämolyse und 30–50% verkürzter Erythrozytenlebensdauer. Hämolyseparameter in Kombination mit Panzytopenie sind daher ein Hinweis auf Vitamin-B <sub>12</sub> -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)                            | Immnhämolytische Anämie ist häufigste Form der Hämolyse****                                                                                                                                                                |

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

\*\* Eisen wurde als letzter Parameter aufgeführt, um die fehlende Notwendigkeit der Bestimmung zu unterschreiben.

\*\*\* Grenzwerte laborabhängig

\*\*\*\* In bis zu 10% negativ bei Autoimmunhämolyse; falsch negativ bei vorheriger Transfusion; bei Nachweis von Autoantikörpern i.d.R. auch Sturzsenkung nachweisbar.

Die heutigen intravenösen Eisenpräparate – dreiwertiger Glukonat-Komplex (Ferrelecit®), Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®), Hydroxid-Saccharose-Komplex (Venofer®) – sind bei langsamer Infusionsgeschwindigkeit in Dosen bis zu 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 Hcpidins 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 nicht gleich Substratmangel

Eine Makrozytose (MCV > 100 fl) wird häufig mit einem Substratmangel (Vitamin-B<sub>12</sub>- 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-B<sub>12</sub>-Bereitstellung (16). Besonders erwähnt seien hier die Protonenpumpeninhibitoren, die teils unkritisch breit zum Einsatz kommen (17).

#### Vitamin-B<sub>12</sub>- 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-B<sub>12</sub>-Bestimmung ist unzuverlässig (19). Normale Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel schliessen einen Mangel daher nicht aus. Bei Verdacht auf einen Substratmangel sollte man weitere Parameter bestimmen (Tabelle 2).

#### Multifaktorielle und seltene Ursachen

Gerade bei älteren Patienten führen Anämien zu Morbidität und Mortalität. 30 bis 50 Prozent sind multifaktoriell bedingt und bleiben häufig ungeklärt. Bis zu 5 Prozent der Älteren

Kasten 2:

**Formeln zur Berechnung des Eisenbedarfs**

- 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])

weisen allerdings ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS) auf. Eine fachärztliche hämatologische Bewertung scheint hier sinnvoll (4). Spezifische erfolgreich therapierbare Anämieursachen sind seltene Erkrankungen wie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH), hereditäre Anämien (z.B. Fanconi-Anämie) und durch Medikamente immunvermittelte Anämien (20–22).

**Schnittstelle Hausarzt – Spezialist**

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

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Jens Panse  
Klinik für Onkologie, Hämatologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation,  
Medizinischer Leiter des Euregionalen comprehensive Cancer Center Aachen (ECCA)  
Uniklinik RWTH Aachen  
D-52074 Aachen

Interessenkonflikte: Der Autor hat keine deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt», 2018; 40 (10) Seite 44–48.  
Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung.

**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). [www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf). Accessed 12.07.2017
2. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, Regan M, Wertheimer D, Chou DP, Eisele TP, Flaxman SR, Pullan RL, Brooker SJ, Murray CJ: A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123 (5): 615–624. doi:10.1182/blood-2013-06-508325
3. Levi M, Rosselli M, Simonetti M, Brignoli O, Cancian M, Masotti A, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Chelo M, Cricelli I, Cricelli C, Lapi F: Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care. *European journal of haematology* 97, 2016; (6): 583–593. doi:10.1111/ejh.12776
4. Pang WW, Schrier SL: Anemia in the elderly. *Current opinion in hematology* 19, 2012 (3): 133–140. doi:10.1097/MOH.0b013e3283522471
5. Dlugaj M, Winkler A, Weimar C, Durig J, Broecker-Preuss M, Dragano N, Moebus S, Jockel KH, Erbel R, Eisele L, Heinz Nixdorf Recall Study Investigative G: Anemia and Mild Cognitive Impairment in the German General Population. *Journal of Alzheimer's disease* 2016; JAD 49 (4): 1031–1042. doi:10.3233/JAD-150434
6. Barlas RS, Honney K, Loke YK, McCall SJ, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, Bowles KM, Metcalf AK, Mamas MA, Potter JF, Myint PK: Impact of Hemoglobin Levels and Anemia on Mortality in Acute Stroke: Analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* 5 (2016) (8). doi:10.1161/JAHA.115.003019
7. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, Investigators F-HT: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361 (25): 2436–2448. doi:10.1056/NEJMoa0908355
8. Palis J: Primitive and definitive erythropoiesis in mammals. *Frontiers in physiology* 2014; 5: 3. doi:10.3389/fphys.2014.00003
9. Wallerstein RO Jr.: Laboratory evaluation of anemia. *The Western journal of medicine* 1987; 146 (4): 443–451.
10. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, Melse-Boonstra A, Brittenham G, Swinkels DW, Zimmermann MB: 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. doi:10.1182/blood-2015-05-642223.
11. Schrier SL: So you know how to treat iron deficiency anemia. *Blood* 2015; 126 (17): 1971. doi:10.1182/blood-2015-09-666511.
12. Auerbach M, Deloughery T: Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* 2016 (1): 57–66. doi:10.1182/asheducation-2016.1.57.
13. Aapro M, Osterborg A, Gascon P, Ludwig H, Beguin Y: Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Annals of oncology* 2012; official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO 23 (8): 1954–1962. doi:10.1093/annonc/mds112.
14. Hershko C, Camaschella C: How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014; 123 (3): 326–333. doi:10.1182/blood-2013-10-512624.
15. Kaferle J, Strzoda CE: Evaluation of macrocytosis. *American family physician* 79, 2009; (3): 203–208.
16. Hesdorffer CS, Longo DL: Drug-Induced Megaloblastic Anemia. *N Engl J Med* 2015; 373 (17): 1649–1658. doi:10.1056/NEJMra1508861.
17. Spiegel-online: [www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/magensaeureblocker-werden-zu-oft-verschrieben-a-1128849.html](http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/magensaeureblocker-werden-zu-oft-verschrieben-a-1128849.html). Accessed 06.01. 2017.
18. Snow CF: Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Archives of internal medicine* 1999; 159 (12): 1289–1298.
19. Green R: Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017; 129 (19): 2603–2611. doi:10.1182/blood-2016-10-569186.
20. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Ball S, Surrallés J, Castella M, Heimpel H, Hill A, Corrons JL: Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Advances in experimental medicine and biology* 2010; 686: 375–396. doi:10.1007/978-90-481-9485-8\_22.
21. Brodsky RA: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124 (18): 2804–2811. doi:10.1182/blood-2014-02-522128.
22. Garratty G: Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood reviews* 2010; 24 (4–5): 143–150. doi:10.1016/j.blre.2010.06.004.
23. Stabler SP: Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368 (2): 149–160. doi:10.1056/NEJMcp1113996.



*DoXli meint:*

**Rache – endlich etwas, das süß ist  
und doch nicht dick macht.**