

Hämolytische Anämien und Vitamin-B₁₂-Mangel

Hermann Dietzfelbinger, Max Hubmann



Eine hämolytische Anämie kann viele Ursachen haben: von genetischen Defekten an den Erythrozyten über autoimmune Mechanismen bis hin zu Medikamenten. Die Patienten sind in vielen Fällen schwer krank. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die korpuskulären und serogenen hämolytischen Anämien sowie über den Vitamin-B₁₂-Mangel und erklärt, was Sie bei Diagnostik und Therapie beachten müssen.

Definition | Bei hämolytischen Anämien ist die Lebensdauer der roten Blutkörperchen verkürzt. Das Knochenmark versucht, diesen Verlust an Erythrozyten auszugleichen.

Eine Anämie tritt erst auf, wenn das Verhältnis zwischen Blutzerfall und gestörter Blutbildung so stark zugunsten der Hämolyse verschoben ist, dass eine Kompensation nicht mehr möglich ist.

So stehen sich die Zeichen der Hämolyse und der Kompensation gegenüber (► **Abb. 1**).

Einteilung | Hämolytische Anämien werden eingeteilt in

- korpuskulär,
- serogen und
- toxisch bedingte hämolytische Anämien [1–4] (► **Abb. 1**).

Entsprechend der klinischen Bedeutung liegen in der folgenden Übersicht die Schwerpunkte auf den ersten beiden Formen.

Korpuskuläre hämolytische Anämien

Weltweite Prävalenz | Die korpuskulären hämolytischen Anämien sind je nach genetischem Muster außerordentlich variabel in ihrer Klinik: Sie reicht von asymptomatischen Anlageträgern bis zu schwersten Krankheitsbildern, bei denen die Patienten vom Säugling bis zum Erwachsenen mit rezidivierenden Krisen behandelt werden müssen. Infolge internationaler Migration haben sich diese Anämieformen in alle Welt verteilt. Auch ein Internist in Deutschland wird demnach zunehmend in die Behandlung dieser Patienten eingebunden.

Hereditäre Sphärozytose (Kugelmellenanämie)

Prävalenz | Die hereditäre Sphärozytose und Elliptozytose sind die häufigsten angeborenen hämolytischen Anämien. In Mitteleuropa, wo eher mildere oder moderate Hämolyse vorkommen, schätzt man die Prävalenz der Kugelmellenanämie auf 1:5000–1:2500. Bei etwa 70% der Betroffenen wird die Erkrankung autosomal dominant, nur bei etwa 15% autosomal rezessiv vererbt. Die übrigen Patienten erkranken aufgrund von Neumutationen.

Pathophysiologie | Die Lipid-Doppelschicht der Erythrozytenmembran wird an ihrer Innenseite von einem feinen, aus Skelettproteinen bestehenden Netzwerk gestützt. Diese Proteine verleihen der Membran ihre einmaligen Eigenschaften der inneren Spannung, Flexibilität und Stabilität. Genmutationen führen zu Defekten bei verschiedenen Proteinen und damit zu einer Destabilisierung dieser Membranstruktur. So entwickeln sich schlecht deformierbare Sphärozyten, die dem Abbau in der Milz anheimfallen. Betroffen sind hauptsächlich die Gene für die Proteine Ankyrin (~50%), Bande 3 (~20%) und Spektrin (~20%).

Klinisches Bild | Bereits im Kindesalter können sich entwickeln:

- Gallensteine
- Konstitutionsanomalien mit grazilem Körperbau
- Wachstumsstörungen (sog. „lienaler Infantilismus“) mit „Turmschädel“ und gotischem Spitzbogen-Gaumen
- Mikrophthalmie („Schweinsaugen“)
- Ulcera cruris [5–7]

Labor | Pathognomonisch sind die kleinen Kugelmellen, die Mikrosphärozyten. Der typischerweise erhöhte MCHC-Wert (mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration) gilt als differenzialdiagnostisches Kriterium gegenüber anderen

Differenzialdiagnose der hämolytischen Anämie

MCH = 28 – 32 pg (normochrom)

Hämolyse

↓
akut – chronisch

Zeichen der Hämolyse:

Erythrozytenüberlebenszeit ↓ (normal 100 – 120 Tage)
indirektes Bilirubin ↑, Urobilinogen im Urin +,
LDH ↑, Haptoglobin ↓, Hämopectin ↓,
Serumeisen und Serumferritin ↑

Zeichen der Kompensation:

Retikulozyten ↑,
Knochenmark: gesteigerte,
leicht megaloblastische Erythropoese

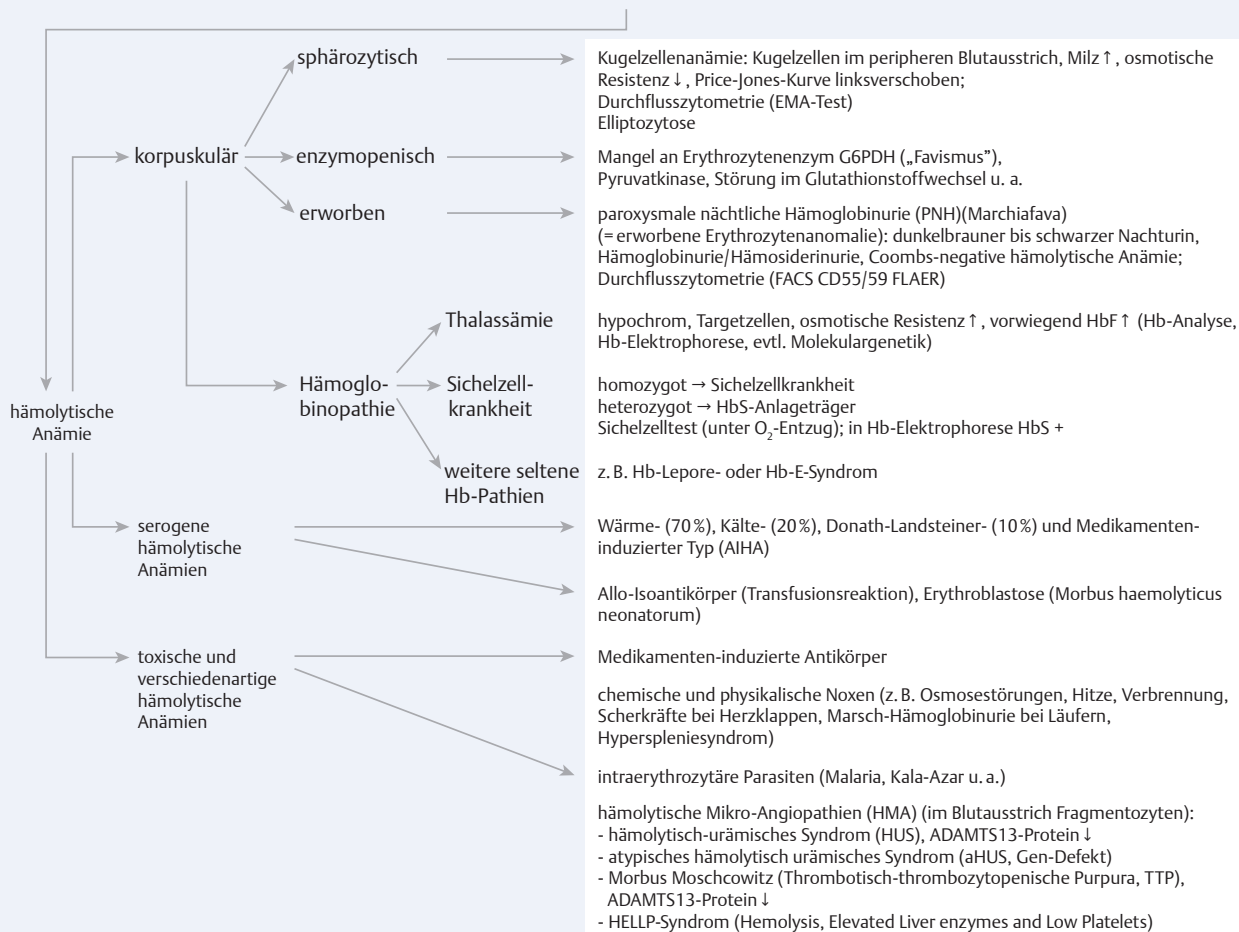


Abb. 1 Übersicht über die hämolytischen Anämien (auf Basis von [1]).

hämolytischen Anämien. Die Price-Jones-Kurve der Erythrozyten ist linksverschoben (► **Abb. 2**). Wegen mangelnder Spezifität der osmotischen Erythrozyten-Resistenz hat sich neben dem Kryohämolyse- und Pink-Test (Modified Acidified-Glycerol-Lysis-Test, AGLT) vor allem der EMA-Test bewährt: Dieser Test untersucht mittels Durchflusszytometrie die Bindung des Fluoreszenzfarbstoffs Eosin-5-Maleimid (EMA) an das Protein-3 bzw. Bande-3-Protein der Erythrozytenmembran [8]. Bei Unklarheiten kommt die Mutationsanalyse der Membran-Protein-Gene infrage.

Therapie | In leichten Fällen reicht die Gabe von Folsäure aus. Die einzig wirksame Therapie ist je nach klinischer Indikation die Splenektomie. Um Entwicklungsstörungen zu vermeiden, sollte

diese am besten in der Jugend durchgeführt werden – jedoch nicht vor dem 6. Lebensjahr. Alternativ wird bei Kindern auch die partielle Splenektomie vorgenommen, um wesentliche Restfunktionen der Milz zu erhalten. Die Prognose ist im Allgemeinen günstig [5–7, 9].

Enzymopenisch bedingte hämolytische Anämien

Unter enzymopenisch bedingte hämolytische Anämien fallen:

- Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (G-6-PDH-Mangel), X-chromosomal-rezessiv
- Pyruvat-Kinase-Mangel, autosomal-rezessiv
- Gluthathionreduktase- und Gluthathionsynthesemangel, autosomal-rezessiv

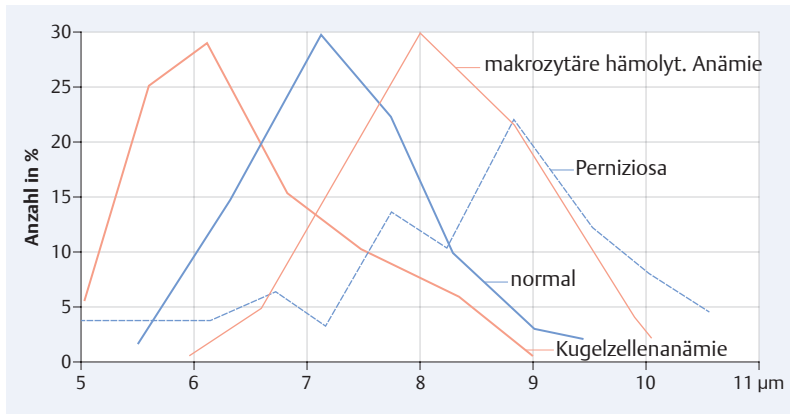


Abb. 2 Größenverteilung der Erythrozyten bei Gesunden sowie bei Kugelzellen- und perniziöser Anämie, Price-Jones-Kurve (aus [2]).

Definition | Angeborene Enzymdefekte im Hexosemonophosphat-Zyklus und sehr selten auch im Gluthationstoffwechsel verursachen diese hämolytischen Anämien. Treten zusätzliche Stoffwechselfelastungen wie bestimmte Medikamente, Chemikalien und Vegetabilien hinzu, sind die in ihrer Enzymausstattung defizitären Erythrozyten diesen nicht mehr gewachsen. Im Allgemeinen werden Anämie (mit Heinz-Innenkörperchen im Blutbild), Ikterus und Splenomegalie erst dann bemerkbar. Der Nachweis erfolgt durch Bestimmung der Enzyme in den Erythrozyten.

Prävalenz | Diese Erkrankung ist unter den hereditären Stoffwechseldefekten weltweit am häufigsten. Schätzungsweise sind davon heute mehr als 20 Mio. Menschen betroffen.

Therapie | Die Therapie besteht darin, die auslösenden Substanzen zu meiden (Patientenausweis und -aufklärung).

Favismus | Eine der stärksten Wirkungen des G6PDH-Mangels ist die Hämolyse nach dem Genuss der Favabohnen („Favismus“), die in den Mittelmeerländern ein Hauptnahrungsmittel sind [10, 11].

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Definition | Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) wird auch Marchiafava-Anämie oder Strübing-Marchiafava-Micheli-Syndrom genannt.

Die PNH ist die einzige erworbene korpuskuläre Erythrozytenanomalie mit hämolytischer Anämie.

Pathophysiologie | Zugrunde liegt eine erworbene klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle mit Phosphatidylinositolglykan-Anker-(PIG-A)-Mutation auf dem X-Chromosom. Diese führt zu einem Mangel an Glykosylphos-

phatidylinositol-(GPI)-Anker-Proteinen und damit verankerten Schutzproteinen (DAF=Decay accelerating factor [CD55] und MIRL=membran inhibitor of reactive lysis [CD59]). Fehlen diese Proteine, ist die Erythrozytenmembran unzureichend geschützt. Zur Hämolyse führt dann die Komplementaktivierung, z.B. durch Operationen oder Infektion. Namengebende Überlegungen, dass ein nächtlich abfallender pH-Wert mit „diagnoseweisendem“ Säurehämolyse-Test (Ham-Test) zur Komplementaktivierung führt, sind historisch und inzwischen widerlegt. Der Cola-farbene Morgenurin tritt bei Erstdiagnose nur bei einem Viertel der Patienten auf.

Klinisches Bild | Klinisch resultiert die Trias aus

- ▶ hämolytischer Anämie,
- ▶ Thrombophilie und
- ▶ Zytopenie

mit stark unterschiedlichen Schweregraden bei meist noch jungen Patienten.

Diagnostik | Die diagnostische Standardmethode zum Nachweis des PNH-typischen GPI-Anker-Defekts besteht in der Durchfluss-zytometrischen Untersuchung von Blutzellen. Diese erfolgt nach der 2×2-Regel: 2 Zellreihen wie Granulozyten und Erythrozyten, jeweils untersucht mit je 2 separierbaren Reagenzien.

Therapie | Früher waren lediglich supportive, therapeutische Maßnahmen möglich. Seit 2007 steht für symptomatische Patienten als zielgerichtete Langzeittherapie der monoklonale C5-Antikörper Eculizumab (Soliris[®]) zur Verfügung. Dieser bindet den Komplementfaktor C5 und verhindert die Bildung des terminalen Komplementkomplexes. Eculizumab hemmt somit die Komplement-vermittelte Zerstörung der Erythrozyten.

Prognose | Wird die PNH rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt, ist die Lebenserwartung der Patienten fast normal. In fortgeschrittenen Fällen liegt die 5-Jahresüberlebensrate jedoch nur bei 35%. Bei schwerkranken Patienten kommt als einzige potenziell kurative Therapie die allogene Knochenmarktransplantation infrage [12–17].

Hämoglobinopathien: Thalassämie

Entstehung | Das normale Hb-Molekül setzt sich aus 2 Paaren von α - und β -Peptidketten zusammen (▶ **Abb. 3**). Bei den Thalassämien ist die Synthese der α - (auf Chromosom 11) und/oder β -Globulinketten (auf Chromosom 16) gestört – es entsteht ein Überschuss an α - bzw. β -Globulinketten. Je nach vermindertem Globin unterscheidet man zwischen α - und β -Thalassämien. Die Diagnose wird durch Hb-Analyse (Hb-Elektrophorese) und ggf. molekulargenetische Untersuchungen gesichert.

β -Thalassämie | Die β -Thalassämie ist die häufigste Form. Von ihr sind über 4000 Mutationen bekannt, die meist autosomal rezessiv vererbt werden. Sie wird in

- ▶ β -Thalassaemia major,
- ▶ β -Thalassaemia intermedia und
- ▶ β -Thalassaemia minor eingeteilt.

β -Thalassaemia major | Bei der homozyten Thalassaemia major (Cooley Anämie) werden keine β -Ketten gebildet. HbA1 ($\alpha_2\beta_2$) fehlt, sodass fast ausschließlich fetales Hämoglobin (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) vorliegt.

Die Patienten sind schwerkrank: Sie leiden an einer ausgeprägten hypochromen und mikrozytären Anämie mit den typischen Schießscheibenzellen (Targetzellen) im Blutbild.

Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist verbreitert. Bereits im 3.–6. Lebensmonat treten eine Hepatosplenomegalie und Knochenveränderungen auf mit

- ▶ Facies thalassaemica,
- ▶ Turmschädel und
- ▶ Bürstenschädel.

Die lebenslange Transfusionsabhängigkeit führt zu einer Eisenüberladung (Hämochromatose) mit Organschäden in Leber, Herz und Pankreas. Für diese Überladung ist zusätzlich auch eine vermehrte Eisenresorption im Darm infolge starken Hcpidin-Mangels verantwortlich. Dieses Hormon Hcpidin, das die Eisenhomöostase steuert, wurde erst um die Jahrtausendwende entdeckt [18, 19].

β -Thalassaemia intermedia und minor | Im Gegensatz dazu zeigt die hetero- oder homozygote β -Thalassaemia intermedia eine eher mittelschwere Verlaufsform. Die heterozygote β -Thalassaemia minor ist klinisch weitgehend unauffällig und außer bei zusätzlichem Eisenmangel nicht behandlungsbedürftig [20, 21].

Differenzialdiagnose | In der täglichen Praxis ist bei hypochromen und mikrozytären Anämien die Differenzialdiagnose zur Eisenmangelanämie wichtig – bei der Thalassaemia minor ist eine Eisentherapie kontraindiziert. Zur schnellen Orientierung haben sich hierfür einfache Formeln bewährt:

1. Mentzer-Index = $MCV / \text{Erythrozytenzahl}$: Ist dieser Wert > 13 , spricht das Ergebnis für eine Eisenmangelanämie, andernfalls für eine Thalassaemia minor [22].
2. Diskriminationsfaktor $F = MCV - \text{Erthrozytenzahl} - (5 \times Hb) - 3,4$ [23]: Ein positiver Wert spricht für Eisenmangelanämie, ein negativer für Thalassaemia minor oder Polycythaemia vera (außer bei Schwangerschaft).

α -Thalassämie | Die seltenere, autosomal-rezessiv vererbte Variante ist die α -Thalassämie mit verminderten α -Ketten. Bei der schwersten Form mit Inaktivierung aller 4 verantwortlichen α -Gene (Hb Bart's, $\gamma_2\gamma_2$) ist der Fetus nicht lebensfähig (Hydrops fetalis). Drei inaktive Gene führen zur sog. HbH-Krankheit als leichtere Form der Thalassämie. Fehlen ein oder zwei Genkopien, liegen keine (α -Thalassämie minima) oder allenfalls eine leichte Anämie und Mikrozytose (α -Thalassämie minor) vor [20, 21].

Therapie der Thalassaemia major | Therapie der Wahl ist die allogene Stammzelltransplantation – meist im Kindesalter, um Entwicklungsstörungen vorzubeugen. Die Gen-Therapie befindet sich noch im experimentellen Stadium.

Supportive Therapie | Die Gabe von Folsäure gehört zur supportiven Therapie. Ab dem Säuglingsalter besteht meist lebenslanger Transfusionsbedarf (sog. Hypertransfusionsregime). Wegen der Gefahr der Eisenüberladung ist ab 10.–11. Lebensjahr eine konsequente Eisenchelat-Therapie erforderlich (Deferioxamin s.c., Deferasirox p.o. oder Deferripron p.o, evtl. sogar in Kombination). Während der Therapie ist ein Monitoring angezeigt mittels:

- ▶ Bestimmung von Serumferritin
- ▶ MRT bzw. SQUID (= Supraconducting Quantum Interference Device) von Leber- und Herzeisen-gehalt

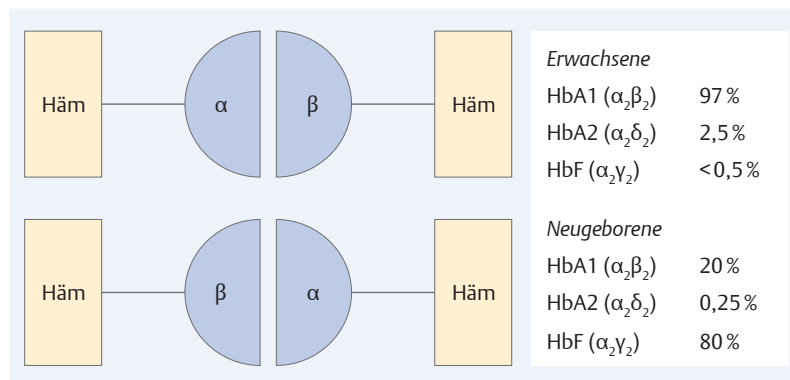
Hämoglobinopathien: Sichelzellkrankheit (Drepanozytose)

Prävalenz | Die Sichelzellkrankheit ist die häufigste und am weitesten verbreitete Hämoglobinopathie.

20–40% der Bevölkerung im tropischen Afrika und 5–10% der schwarzen Bevölkerung Amerikas sind heterozygote Anlagenträger der Sichelzellkrankheit.

Diagnose | Pathognomonisch für die Krankheit ist eine Sichelung der Erythrozyten (Sichelzellttest, unter O_2 -Entzug). Beweisend ist der Nachweis von

Abb. 3 Normales Hämoglobinmolekül mit 4 Globinketten (aus [2]).



Hämoglobin S (HbS) durch die Hämoglobinelektrophorese. Eine molekulargenetische Untersuchung ist nur bei Verdacht auf Kombinationen von HbS mit β - oder α -Thalassämie und im Rahmen der Pränataldiagnostik indiziert.

Entstehung | Das HbS entsteht aufgrund einer autosomal-kodominanten Punktmutation im β -Globinkomplex des Chromosom 11. Dabei ist in Position 6 der β -Kette die Aminosäure Glutamat (HbA) gegen Valin (HbS) ausgetauscht.

Genotypen | Häufige Genotypen sind

- ▶ die schwer verlaufende homozygote HbSS-Sichelzellerkrankung,
- ▶ die compound heterozygote Sichelzellerkrankung,
- ▶ die HbS- β -Thalassämie und
- ▶ die Hb-SC-Krankheit.

Bezeichnung | Auf die früher übliche Bezeichnung „Sichelzellanämie“ sollte man entsprechend der internationalen Nomenklatur verzichten: Nicht die Anämie, sondern die Gefäßverschlusskrisen und die Folgen des Krankheitsgeschehens dominieren bei weitem.

Klinisches Bild | Für das klinische Bild der homozygoten Sichelzellerkrankung sind schon ab dem Säuglings- bzw. frühen Kindesalter charakteristisch:

- ▶ rezidivierende Schmerzen im Skelettsystem bzw.
- ▶ Schmerzkrisen durch Gefäßverschlüsse, vor allem im Thorax (akutes Thorax-Syndrom, ATS), Abdomen und ZNS
- ▶ Schocksymptomatik mit ausgeprägter Splenomegalie
- ▶ Hand-Fuß-Syndrom

Weitere akute Ereignisse bestehen in Milzsequestration sowie Pneumokokkensepsis/-Meningitis, aplastischen Krisen bei Parvo-Virus-B-19-Infektion, ZNS-Infarkten und paralytischem Ileus durch Mesenterialinfarkte (sog. Girdl-Syndrom). Für die erhöhte Infektneigung werden auch eine Atrophie der Milz infolge einer „Autosplenektomie“ durch Milzinfarkte verantwortlich gemacht. Bei Erwachsenen führen häufige Durchblutungsstörungen zu Organschäden:

- ▶ chronische Glomerulonephritis / Sklerose
- ▶ pulmonale Hypertonie
- ▶ aseptische Nekrose von Hüft- und / oder Humeruskopf
- ▶ Retinopathie
- ▶ stumme ZNS-Infarkte
- ▶ Knochenmarkinsuffizienz
- ▶ Priapismus
- ▶ bei Dauer-Transfusionsprogramm Eisenüberladung
- ▶ endokrinologische Ausfälle

Heterozygote Sichelzellerkrankung | Dagegen weisen heterozygote HbS-Anlageträger keine oder

nur geringe Krankheitszeichen auf. Da ihnen eine Konduktorenrolle zukommen kann, ist eine genetische Beratung wichtig.

Therapie | Die einzige kurative Therapie besteht in der allogenen Stammzelltransplantation, möglichst mit HLA-identischem Familienspender. Im Gegensatz zu Zentral- und Westafrika erreichen in Europa und USA heute 85–90% der Kinder mit Sichelzellerkrankung das Erwachsenenalter – mit einer mittleren Lebenserwartung von 50 Jahren. Haupttodesursachen sind die pulmonale Hypertonie sowie akute Ereignisse wie ATS und Vaso-Okklusionen [2, 3, 24]. Zu den therapeutischen Optionen gehören:

- ▶ bei Schmerzkrisen: Hydrierung und Analgetika
- ▶ Hydroxyurea (HU) mit strenger Indikation, da es als einziges Medikament Zahl und Intensität der Schmerzkrisen (bei 70–75%) sowie die Zahl der ATS-Episoden reduzieren und die Mortalität (um 40%) senken kann
- ▶ aktive Immunisierung
- ▶ Antibiotika:
 - ▶ prophylaktisch (Penicillin vom 3.–5. Lebensjahr)
 - ▶ therapeutisch (z. B. bei Pneumokokkensepsis oder Verdacht auf Osteomyelitis)
- ▶ ACE-Hemmer bei Proteinurie
- ▶ Chelatbildner bei Eisenüberladung
- ▶ Bluttransfusionen nur unter strenger Indikation wegen Risiko von Hyperviskositätssyndrom
- ▶ bei Organversagen evtl. Austauschtransfusion
- ▶ Operation:
 - ▶ Splenektomie nach Milzsequestrationen und Hypersplenismus
 - ▶ Cholezystektomie bei Gallensteinen
 - ▶ orthopädische Eingriffe bei aseptischer Hüft- bzw. Humeruskopfnekrose
- ▶ lebenslange medizinische Behandlung und sozialmedizinische Betreuung

Balanzierter Polymorphismus

Sowohl die Hämoglobinopathien als auch der G-6PDH-Mangel sind ähnlich wie die Malaria über einen großen geografischen Gürtel vom Mittelmeerraum über den Nahen und mittleren Osten bis nach Indien und Südostasien verbreitet. Die Sichelzellerkrankung kommt vornehmlich in Afrika vor.

Diese Anämieformen bieten gegen Malaria eine relative Resistenz, die in Endemiegebieten zu einem evolutionären Selektionsvorteil geführt hat („balanzierter Polymorphismus“).

Auf Zypern ist die Thalassämie besonders häufig, weswegen dort seit Jahren ein intensives Präventionsprogramm stattfindet [25].

Serogene hämolytische Anämien

Immunhämolytische Anämien

Auto-/Allo-Antikörper | Bei immunhämolytischen Anämien verursachen gegen Erythrozyten-Antigene gerichtete Auto- oder Allo-Antikörper eine Hämolyse, indem sie entweder das Komplementsystem oder die zelluläre Immunität aktivieren.

Klinisches Bild | Verlauf und klinisches Bild sind variabel und hängen vom auslösenden Antikörper ab. Die Autoimmunhämolyse wird unterteilt in:

- ▶ Wärme-Typ (ca. 70%)
- ▶ Kälte-Typ (ca. 20%)
- ▶ Misch-Typ (<0,1%)
- ▶ Donath-Landsteiner-Typ (ca. 10%)
- ▶ Medikamenten-induzierter Typ [26–33]

Diagnostik | Wegweisend für die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) ist der positive direkte Coombs-Test. Es folgt die Bestimmung der Autoantikörper. Die BSG ist stark beschleunigt.

AIHA durch inkomplette Wärme-Auto-Antikörper vom Typ IgG | Der IgG-Wärmetyp ist die häufigste Form der Coombs-positiven AIHA (70% aller Patienten mit AIHA, ca. 1:70000). Frauen sind 2-mal so oft betroffen wie Männer. 45% der Wärme-AIHA sind idiopathisch, 55% treten auf:

- ▶ sekundär bei systemischem Lupus erythematoses (SLE), rheumatischer Arthritis und chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
- ▶ Medikamenten- bzw. Hapten-induziert vor allem durch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Antibiotika (Ceftriaxon, Penicillin), Chemotherapeutika (Fludarabin, Cladribin) und Methylidopa [31]

Die gegen Erythrozyten gerichteten Wärme-Auto-Antikörper können bei 37–40 °C ihre hämolytische Wirkung entfalten. Der Verlauf ist oft schwer, selten jedoch fatal.

AIHA durch Kälteagglutinine | Die AIHA vom Kälte-Typ wird durch Kälteagglutinine hervorgerufen, die fast immer vom Typ IgM sind. Kälteagglutinine vom Typ Anti-i-Kälteantikörper finden sich bei EBV-Infektionen und Lymphomen, Anti-I-Antikörper dagegen bei Mykoplasmen-Infektionen. Klinisch unterscheidet man zwischen akutem und chronischem Kälte-Agglutinin-Syndrom [32]. Bei niedrigeren Temperaturen (10–15 °C) kommt es meist an den Akren zu einer Erythrozyten-Agglutination und anschließend durch Komplementaktivierung zur Hämolyse. Diese kann durch Verlegung von Kapillaren ein Raynaud-ähnliches Syndrom verursachen und bei physiologischen Temperaturen wieder zurückgehen.

Warmblutprobe | Bei Verdacht auf Kälte-Antikörper sollte zur Vermeidung gerinnungsbedingter Probleme die Blutentnahme so erfolgen, dass das Blut warm ins Labor transportiert wird.

AIHA durch gemischte, biphasische bzw. bithermische Hämolytine | Diese AIHA wird auch AIHA vom Donath-Landsteiner-Typ oder paroxysmale Kältehäoglobinurie genannt. Sie tritt meist akut nach einem Virusinfekt im Kindesalter auf. Typisch ist nach Kälteexposition eine plötzlich auftretende Hämolyse mit Hämoglobinurie und starkem Hb-Abfall (<5 g/dl). Trotz des schweren Krankheitsbilds ist der Verlauf meist gutartig. Die chronische Form trat früher bei Lues auf und kommt heute praktisch nicht mehr vor. Die wichtigste Differenzialdiagnose der AIHA ist die Alloimmun-Hämolyse (hämolytische Transfusionsreaktion und Erythroblastose [Morbus haemolyticus neonatorum]) [33].

Therapie der autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA)

Behandlung der Grundkrankheit | Die Therapie der AIHA ist noch nicht evidenzbasiert. Möglichst

Tab. 1 Symptome der perniziösen Anämie und Ursachen der Perniziösen-ähnlichen symptomatischen megaloblastischen Anämie sowie des Folsäuremangels.

Vitamin-B ₁₂ -Mangel	Folsäuremangel
<p>Perniziöse Anämie (Morbus Biermer):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ allgemeine Anämiesymptome ▶ gastrointestinales Syndrom (Hunter'sche Glossitis, Gastroskopie: chronisch-atrophische Gastritis (Histologie)) ▶ Intrinsic-Faktor-Antikörper ▶ neurologisch-psychiatrisches Syndrom ▶ Funikuläre Myelose (gestörtes Vibrations-empfinden) 	<p>Perniziösen-ähnliche symptomatische megaloblastische Anämie</p> <p>Ursachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ vegetarische Ernährung ▶ Metformin-Langzeittherapie ▶ Gastrektomie ▶ Adipositaschirurgie ▶ Malabsorption ▶ blind loop syndrom ▶ Divertikulose ▶ „food cobalamin malabsorption syndrom“ (FCM, ungenügender Aufschluß von Vitamin B₁₂ aus der Nahrung, vorwiegend >65 Jahre) ▶ Fischbandwurm (Diphyllobotrium latum, sehr selten)
	<p>Ursachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Alkoholismus ▶ Malabsorption ▶ erhöhter Bedarf: Schwangerschaft, Fetus, hämolytische Anämie, Leukämie ▶ Medikamente: Folsäure-Antagonisten, Antikonvulsiva, Daraprim

sollte eine potenzielle Grundkrankheit behandelt werden (NHL, CLL, SLE, Mykoplasmen-Pneumonie).

Wärme-AIHA | Zur Therapie eingesetzt werden:

- ▶ Glukokortikoide (70–85% Ansprechen), evtl. zusätzlich:
- ▶ polyvalente Immunglobuline
- ▶ Rituximab (80–90% Ansprechen)
- ▶ Azathioprin
- ▶ Cyclophosphamid
- ▶ Cyklosporin
- ▶ Mycophenolat
- ▶ Danazol
- ▶ Plasmapherese
- ▶ Alemtuzumab
- ▶ Ultima Ratio: Hochdosis Cyclophosphamid
- ▶ bei anhaltender Resistenz evtl. Splenektomie (~60% Ansprechen, ~20% Heilung)

Kälte-AIHA | Cortison und Milzextirpation sind unwirksam, daher setzt man Rituximab (als Erstlinientherapie empfohlen) oder Zytostatika wie Chlorambucil und Cyclophosphamid oder Plasmapherese ein. Am effektivsten ist der Schutz vor Kälte, vor allem an den Akren („Handschuhe und Pantoffeln“), und bei der Medikamenten-induzierten Form die Antigenkarenz. In Extremfällen kommt es evtl. zur Stammzelltransplantation (z. B. beim Evans-Syndrom = Auto-Immuhämolyse + Autoimmun-Thrombopenie, vorrangig mit einer CLL assoziiert).

Supportive Maßnahmen | Bluttransfusionen sollte man bei Patienten mit AIHA möglichst vermeiden, da sie fast immer problematisch sind. Bei lebensbedrohlicher Anämie sind sie jedoch nicht zu umgehen, auch wenn die Kreuzprobe positiv ausfällt. Die Transfusion sollte mit Rhesus-Kell-kompatiblen Erythrozytenkonzentraten ohne „Buffy Coat“ (Standard 2014) und unter strenger Überwachung

erfolgen. Bei fortbestehenden Unverträglichkeitsreaktionen werden gewaschene Erythrozyten-Konzentrate [34, 35] verabreicht, bei ausgeprägten Hämolysen prophylaktisch low-dose Heparin.

Vitamin-B₁₂-Mangel

Physiologie des Vitamin-B₁₂-Stoffwechsels | Vitamin B₁₂ (Cobalamin), das vom Menschen nur aus tierischer Nahrung (Leber, Fleisch, Eier und Milchprodukte) aufgenommen werden kann, wird nach Freisetzung aus der Nahrung durch die Magensäure an den Intrinsic-Faktor (IF) gebunden. Dieser wird von den Parietalzellen (Belegzellen) der Magenschleimhaut gebildet. Nur in diesem IF-Komplex kann Cobalamin im terminalen Ileum resorbiert und schließlich im Blut über Bindung an Transcobalamin I, II oder III zur Leber und anderen Organen transportiert werden. Die Ursachen des Vitamin-B₁₂-Mangels zeigt ▶ **Tab. 1**.

Perniziöse Anämie (Biermer Anämie) [36–42] | In Europa ist die häufigste, durch Vitamin-B₁₂-Mangel bedingte Erkrankung die perniziöse Anämie. Sie ist sowohl makrozytär (MCV > 98 fl) als auch hyperchrom (MCH > 32 pg) und geht oft mit Leuko- und Thrombopenie einher. Vor Entdeckung der Diät mit Vitamin-B₁₂-haltiger roher Leber, der Lebertherapie, war die Prognose absolut infaust, d. h. „perniziös“. Heutzutage gehört die Perniziosa zu den am besten und leichtesten zu behandelnden Blutkrankheiten.

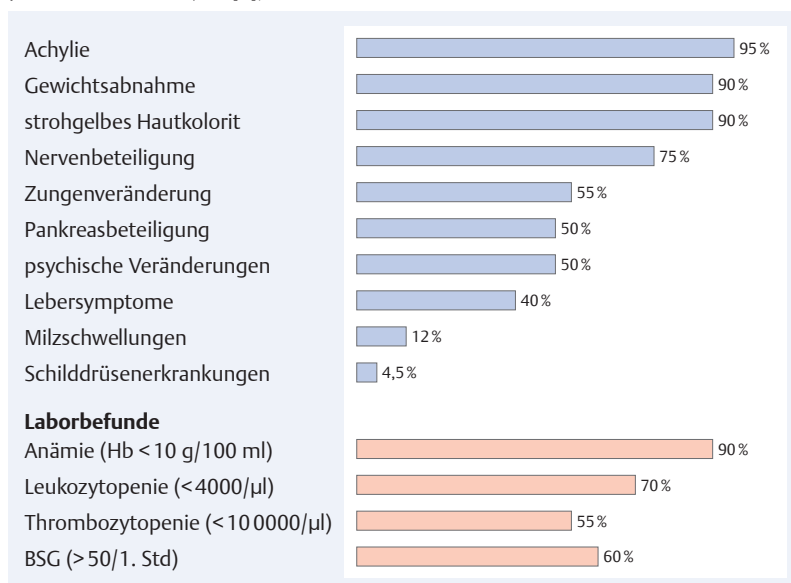
Häufigkeit | Die Angaben über die Inzidenz der perniziösen Anämie schwanken erheblich zwischen 1–5/100 000 (UK und USA) und 9/100 000 Einwohner/Jahr (Europa). In jedem Fall nimmt die Erkrankung in höherem Lebensalter zu.

Auftreten mit anderen Erkrankungen | Die Perniziosa ist offensichtlich häufiger mit anderen Autoimmunkrankheiten wie Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ I, Vitiligo oder Hypoadrenalismus assoziiert – es gibt epidemiologische Hinweise auf eine erbliche Komponente.

Klinisches Bild | Die in ▶ **Abb. 4** aufgeführten Symptome lassen sich einteilen in:

- ▶ allgemeine Anämie-Symptome einschließlich strohgelber Hautfarbe (Café au lait-Farbe), bedingt durch Blässe und diskreten Ikterus
- ▶ gastrointestinales Syndrom: Autoimmungastritis (=Typ A der chronischen Gastritis) mit Achlorhydrie; (Hunter-)Glossitis mit glatter roter Zunge
- ▶ neurologisch-psychiatrisches Syndrom: funikuläre Myelose bzw. Spinalerkrankung mit Markscheidenschwund sowohl der Hinterstränge (Gangunsicherheit [spinale Ataxie]) als auch der Pyramidenbahn (Paresen, Pyramidenbahnzeichen)

Abb. 4 Symptome bei perniziöser Anämie (aus [2]).



- ▶ Zeichen einer Polyneuropathie sowie Sehstörungen infolge Opticus-Atrophie
- ▶ psychiatrische Symptome
- ▶ Störung der Tiefensensibilität bzw. des Vibrationsempfindens als empfindlichstes Frühsymptom (Stimmgabelversuch)

Da neurologische Störungen bei Vitamin-B₁₂-Mangel auch ohne Anämie auftreten können, kommt bei unklarer Neurologie ursächlich immer auch ein Cobalamin-Mangel infrage.

Knochenmark | Noch vor 20 Jahren waren die charakteristischen megaloblastischen Veränderungen im Knochenmark diagnoseweisend für die perniziöse Anämie (▶ **Abb. 5**). Mangels Spezifität ist jedoch die Bedeutung der Knochenmarkmorphologie zurückgegangen. Einfacher nachweisbar und vor allem diagnostisch eindeutig ist die Befundkombination von niedrigem Vitamin B₁₂ und positivem Intrinsic-Faktor-Antikörper (IF-AK). So wird die Knochenmarkuntersuchung heute nur noch in unklaren Fällen empfohlen.

Diagnostik | Der Mangel wird durch folgende Laborwerte charakterisiert:

- ▶ MCH > 32 pg (hyperchrom)
- ▶ MCV > 98 fl (makrozytar)
- ▶ häufig Leuko- und/oder Thrombopenie mit Rechtsverschiebung der Granulozyten (= Übersegmentierte): Price-Jones-Kurve rechtsverschoben
- ▶ Serumeisen ↑
- ▶ Serumferritin ↑
- ▶ Transferrinsättigung eher ↑
- ▶ indirektes Bilirubin ↑ (strohgelbe Hautfarbe)
- ▶ LDH ↑
- ▶ Haptoglobin ↓
- ▶ im Serum Vitamin B₁₂ ↓ und/oder Folsäure ↓
- ▶ evtl. Holotranscobalamin und Methylmalonat
- ▶ Knochenmark: gesteigerte Erythropoese, Megaloblasten, Riesenstabkernige, Riesenmetamyelozyten, Speichereisen ↑

Bei grenzwertig niedrigem Vitamin B₁₂ ist zur weiteren Abklärung die Bestimmung von Holotranscobalamin (aktives B₁₂) und der Methylmalonsäure möglich (nicht anwendbar bei Niereninsuffizienz und Dehydrierung). Diese Substanzen sind bereits in einer frühen Phase des Vitamin-B₁₂- Mangels erhöht. Im Blutausstrich sieht man Makrozyten bzw. Megalozyten (MCV > 98 fl, MCH > 34 pg) und > 5% übersegmentierte Granulozyten bei Leuko- und Thrombopenie (Rechtsverschiebung). Die Price-Jones-Kurve ist ungewöhnlich breit (4–14 μ). Ihr Gipfel ist meist deutlich nach rechts verschoben (▶ **Abb. 2**). Ferritin, indirektes Bilirubin und vor allem LDH sind erhöht.

Antikörper gegen Intrinsic Faktor (IF-AK) sind bei 40–60% der Patienten mit perniziöser Anämie nicht nur positiv, sondern auch sehr spezifisch.

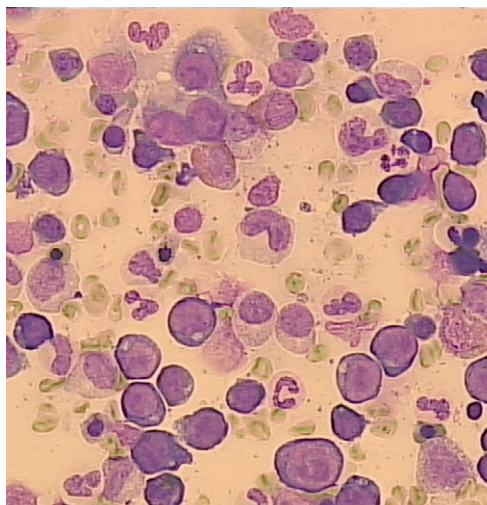


Abb. 5 Megaloblastische Veränderungen im Knochenmark bei perniziöser Anämie:

In dem zellreichen Knochenmark besteht eine hyperplastische und linksverschobene Erythropoese mit megaloblastischen Veränderungen in allen Reifungsstufen. Vor allem auf Erythroblastenstufe fällt die charakteristische, aufgelockerte und feine Chromatinstruktur der Kerne auf. Man sieht den Zellen die DNA-Synthesestörung an. Daneben finden sich riesenstabkernige Granulozyten und Riesenmetamyelozyten. Hypersegmentierte Formen finden sich nicht nur bei den Granulozyten, sondern auch bei den Megakaryozyten.

Obwohl bei den Parietalzell-Antikörpern dieser Prozentsatz mit 80% noch höher ausfällt, wird ihre Bestimmung mangels Spezifität nicht empfohlen.

Gastroskopie | Mit der Gastroskopie will man über die Frage nach einer „Perniziosa-Konstellation“ mittels Stufenbiopsie eine atrophische Gastritis histologisch nachweisen. Auch wenn diesem Befund die Spezifität fehlt, sollte doch jeder Patient gastroskopiert werden. Die Indikation dazu besteht vor allem bei zusätzlicher Eisenmangelanämie, weil Perniziosa-Patienten ein erhöhtes Magenkarzinom-Risiko zeigen. Eine regelmäßige spätere endoskopische Überwachung wird dann nicht mehr empfohlen.

Heute obsoleete Untersuchungen | Die früher üblichen Untersuchungen des Schilling-Tests mit radioaktiv markiertem Vitamin B₁₂ [42, 43] und die fraktionierte Magensaftanalyse zum Nachweis einer Histamin- bzw. Pentagastrin-refraktären Achylie sind heute nicht mehr angezeigt.

Therapie (entsprechend Leitlinien 2014 [37])

- ▶ bei fehlenden neurologischen Störungen: Vitamin B₁₂ 1000 μg i. m. 3 × /Woche für 2 Wochen, dann alle 3 Monate
- ▶ bei Hinweis auf oder bei bestehender Neuropathie: jeden 2. Tag Vitamin B₁₂ 1000 μg i. m. so lange, bis keine klinische Besserung mehr eintritt. Oder für 3 Wochen mit anschließender klinischer Beurteilung, ob sich eine Besserung eingestellt hat. Wenn ja, dann weiter alle 2 Monate. Anschließend keine weiteren Vitamin-B₁₂-Untersuchungen mehr erforderlich.
- ▶ Bei positiven IF-AK ist Vitamin B₁₂ lebenslang angezeigt.

Die Substitutionsbehandlung zeigt folgende Auswirkungen:

- ▶ rascher Rückgang fast aller klinischer und hämatologischer Erscheinungen
- ▶ nach 5–7 Tagen Anstieg der Retikulozyten („Retikulozytenkrise“, bis zu 400%)



Dr. med. Hermann Dietzfelbinger ist Hämatologe und Onkologe in eigener hämato-onkologischer Schwerpunktpraxis in Herrsching. hermann@dietzfelbinger.de



Dr. med. Max Hubmann ist Hämatologe und Onkologe in der hämato-onkologischen Schwerpunktpraxis von Herrn Dr. Dietzfelbinger in Herrsching. max.hubmann@gmx.de

- ▶ häufig Entwicklung eines Eisenmangels
- ▶ in dieser Phase Substitution von Eisen, Folsäure und Kalium; Cave: Hypokaliämie (unklarer Genese) mit Herzrhythmusstörungen
- ▶ passagere Thrombozytose mit Thromboembolierisiko

Durch Cobalamin-Mangel bedingte neurologische Symptome sind im Frühstadium reversibel, nicht jedoch bei erfolgter axonaler Degeneration.

Eine Behandlung der Vitamin-B₁₂-Mangelanämie mit Folsäure ist kontraindiziert, weil die Anämie zwar gut anspricht, die funikuläre Myelose jedoch unbeeinflusst bleibt oder sich sogar verschlimmert.

Differenzialdiagnose | Bei unbefriedigendem Ansprechen ergibt sich die Frage nach der Differenzialdiagnose anderer Ursachen wie z. B.:

- ▶ Anämie bei Eisen- oder Folsäuremangel,
- ▶ myelodysplastisches Syndrom (MDS),
- ▶ andere Erkrankungen des Knochenmarks
- ▶ medikamentös-toxisch bedingte Blutbildveränderungen (Alkohol, Hydroxyurea, MTX, HIV-Präparate [Zidovudin u. a.]

Orales Vitamin B₁₂ | Etwa 1 % des mit der Nahrung aufgenommenen Vitamin B₁₂ wird über einen vom IF unabhängigen Weg resorbiert.

Daher haben sich hohe orale Vitamin-B₁₂-Dosen (1000–2000 mg / die p. o.) als ebenso wirksam erwiesen wie i. m.-Injektionen.

Neuerdings wird auch eine nasale Applikationsform untersucht. Weil diesbezüglich noch nicht alle Fragen geklärt sind, empfiehlt sich in der Initialphase bei schwerem Vitamin-B₁₂-Mangel und vor allem bei Neuropathie die i. m.-Applikation. Je nach Wunsch des Patienten kann anschließend zur Erhaltung oder zur Korrektur suboptimaler Vitamin-B₁₂-Spiegel oral substituiert werden. Dabei ist zu beachten, dass bei ineffizienter Therapie mit zu niedrigen Cobalamin-Dosen immer das Risiko der Entwicklung oder Exazerbation einer Neuropathie besteht.

Therapie bei Cobalamin-assoziierten Krankheiten

Niedrige oder grenzwertige Vitamin-B₁₂-Spiegel | Auch bei grenzwertig niedrigen Vitamin-B₁₂-Werten (245–400 pg/ml, normal: 200–950 pg/ml) und fehlender Anämie kann bereits ein subklinischer Vitamin-B₁₂-Mangel vorliegen. Durch Bestimmung von Holotranscobalamin und Methylmalonsäure kann man dies weiter abklären. Eventuell kann dann ein ex juvantibus-Therapie-

versuch mit Cobalamin sinnvoll sein: 50 mg p. o. täglich für 4 Wochen.

Bei Diabetes Typ 2 | Die Ursache des Cobalamin-Mangels bei Patienten mit Diabetes Typ 2 unter Metformin-Langzeit-Einnahme ist unbekannt. Ergänzend zur Bestimmung des IF-AK und bei positivem Befund rät man zur lebenslangen Vitamin-B₁₂-Behandlung. Andernfalls ist das Vorgehen ähnlich wie bei subklinischem Vitamin-B₁₂-Mangel. Eine prophylaktische orale Cobalamin-Einnahme ist für Metformin-Patienten jedoch nicht erforderlich.

Cobalamin-Malabsorption-Syndrom | Erst vor kurzem wurde vorwiegend bei älteren Patienten (>65 Jahre) das nahrungsbedingte Cobalamin-Malabsorption-Syndrom beschrieben (food bound FCM). Dabei kann Cobalamin aus der Nahrung oder aus den bindenden Proteinen nicht freigesetzt werden. Die Diagnose stellt sich durch Ausschluss.

Dieses Syndrom wird im Allgemeinen durch die atrophische Gastritis mit oder ohne H. p.-Infektion und durch Langzeit-Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren oder Biguaniden verursacht.

Dabei spielen offenbar Mutationen in den Genen eine Rolle, die endozytische Rezeptoren kodieren. Diese sind für die Ileumabsorption und Zellaufnahme von Cobalamin verantwortlich. Diese Vorgänge erklären zumindest teilweise die erbliche Komponente der megaloblastischen Anämie [44].

Cobalamin-Mangel beim Kind | Besteht bei Kindern trotz normaler Vitamin-B₁₂-Werte der Verdacht auf einen Cobalamin-Mangel, ist eine sofortige Vitamin-B₁₂-Substitution angezeigt. Wegen der Frage nach genetischen Störungen (z. B. Imerlund-Gräsbeck-Syndrom, IGS) sollte man eine zusätzliche Spezialdiagnostik vornehmen – am besten in einer Kinderklinik.

Literatur

- 1 Löffler H, Rastetter J, Haferlach T. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2004
- 2 Begemann H, Begemann M. Praktische Hämatologie – Diagnose Therapie Methodik. 9. Aufl. Stuttgart: Thieme; 1989
- 3 Dietzfelbinger H. Korpuskuläre hämolytische Anämien. In: Begemann H, Rastetter J, Hrsg. Klinische Hämatologie. Stuttgart: Thieme; 1993: 248–313
- 4 Rastetter, J. Toxisch-hämolytische Anämie. In: Begemann H, Rastetter J, Hrsg. Klinische Hämatologie. Stuttgart: Thieme; 1993: 336–347

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-103562>

Interessenkonflikt

HD hat erhalten: Unterstützung für Organisation der Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposien, Fa. Alexion. MH gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

DOI 10.1055/s-0041-103562
VNR 2760512015147121806
Dtsch Med Wochenschr
2015; 140: 1302–1312
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

- 5 Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev* 2013; 27: 167–178
- 6 Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ et al. General haematology task force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004; 126: 455–474
- 7 Hollingsworth CL, Rice HE. Hereditary spherocytosis and partial splenectomy in children: review of surgical technique and the role of imaging. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 1177–1183
- 8 Medizinisches Versorgungszentrum Dr. Eberhard & Partner. Durchflusszytometrische Diagnostik der hereditären Sphärozytose / EMA-Test. Laborinformation 87 2008. Im Internet: www.labmed.de/de/uploads/labmed_letters/ll-87-sphaerozy.pdf; Stand: 10.7.2015
- 9 Wörmann BJ, Eber S, Ehninger G et al. Sphärozytose, hereditär (Kugelzellenanämie). Im Internet: www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/sphaerozytose-hereditaer-kugelzellenanaemie. Stand: 18.01.2015
- 10 Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br J Haematol* 2014; 164: 469–480
- 11 Universitätskinderklinik Frankfurt. G6-PDH-Medikamenten Liste von 2008. www.favismus.de/Medikamentenliste_files/Medikamentenliste05-2008.pdf. Stand: 24.7.2015
- 12 Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH et al. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. Im Internet: www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh; Stand: 6.4.2015
- 13 Deutsches Ärzteblatt. Eculizumab verhindert Hämolyse – Erstmals Medikament zur Paroxysmalen Nocturnalen Hämoglobinurie. Im Internet: www.aerzteblatt.de/nachrichten/27878/Eculizumab-verhindert-Haemolyse-Erstmals-Medikament-zur-Paroxysmalen-Nocturnalen-Haemoglobinurie; Stand: 10.7.2015
- 14 Hillmen P, Muus P, Röth A et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013; 162: 62–73
- 15 Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view. *Br J Haematol* 2011; 153: 709–720
- 16 Röth A, Hock C, Konik A et al. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. *Int J Hematol* 2011; 93: 704–714
- 17 Röth A, Dührsen U, Schrezenmeier H, Schubert J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) – Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 404–409
- 18 Dietzfelbinger H, Hubmann M. Hepcidin – ein neu entdeckter Regulator des Eisenstoffwechsels. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 1–5
- 19 Casu C, Rivella S. Iron age: novel targets for iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 1: 216–221
- 20 AWMF. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie – Thalassämie. Im Internet: www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-017.html; Stand: 18.1.2015
- 21 Cario H, Kohne E, Eber S et al. Beta Thalassämie. Im Internet: www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/beta-thalassaemie; Stand: 18.1.2015
- 22 Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet* 1973; 1: 882
- 23 England JM, Fraser PM. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait by routine blood-count. *Lancet* 1973; 1: 449–452
- 24 Dickerhoff R, Heimpel H. Sichelzellerkrankheiten. Im Internet: www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/sichelzellerkrankheiten; Stand: 18.1.2015
- 25 Angastiniotis M. Die Prävention von Thalassämie auf Zypern. Im Internet: www.bpb.de/veranstaltungen/dokumentation/129724/die-praevention-von-thalassaemie-auf-zypern; Stand: 18.1.2015
- 26 Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014; 99: 1547–1554
- 27 Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 116: 1831–1838
- 28 Zeerleder S. Autoimmunhämolytische Anämie – eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Schweiz Med Forum* 2010; 10: 626–633
- 29 Lamberta JF, Rischd L, Nydeggerb UE. Hämatologie: Neues bei Diagnose und Therapie der immunhämolytischen Anämien. *Schweiz Med Forum* 2009; 9: 939
- 30 Salama A, Mueller-Eckhardt C. Immunhämolytische Anämien. In: Begemann H, Raststetter J, Hrsg. *Klinische Hämatologie*. Stuttgart: Thieme; 1993: 313–335
- 31 Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology* 2009; 1: 73–79
- 32 Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 122: 1114–1121
- 33 Mayer B, Yürek S, Kiesewetter H, Salama A. Mixed-type autoimmune hemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. *Transfusion* 2008; 48: 2229–2234
- 34 Eckstein R. *Immunhämatologie und Transfusionsmedizin*. 5. Aufl. Amsterdam: Elsevier; 2004
- 35 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Hrsg. *Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik*. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2004
- 36 Oh RC, Brown DL, Maj MC. Vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam PhPNH* 2003; 67: 979–986
- 37 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Brit J of Haematology* 2014; 166: 496–513
- 38 Nill B, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 565–568
- 39 Weidenhöfer S, Stoetzer AJ. Makrozytäre Anämien. *Der Bayerische Internist* 2012; 2: 18–25
- 40 Banka S, Ryan k, Thomson W, Newmann WG. Pernicious anemia – genetic insights. *Autoimmun Rev* 2011; 190: 455–459
- 41 Dali-Youcef N, Andrés E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009; 102: 17–28
- 42 Rastetter J. Anämien infolge Mangel an Vitamin B₁₂ und Folsäure (megaloblastische Anämien). In: Begemann H, Raststetter J, Hrsg. *Klinische Hämatologie*. Stuttgart: Thieme; 1993: 367–405
- 43 Annibale B, Lahner E, Fave GD. Diagnosis and management of pernicious anemia. *Curr Gastroent Rep* 2001; 13: 518–524
- 44 Andres E, Serraj K, Mecili M et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption: a personal view in a perspective of clinical practice. *J Blood Disord Transfus* 2011; 2: 1–5

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.



1. Hepcidin bei der Thalassämie

- a** fördert die Entwicklung zum fatalen Eisenmangel.
- b** reduziert die Targetzellen.
- c** ist ähnlich wie bei der primären Hämochromatose stark vermindert. Dadurch kann über das Duodenum exzessiv Eisen aufgenommen werden, sodass eine Eisenüberladung resultiert.
- d** lindert die Schwere der Anämie.
- e** wird zur Verkleinerung der Splenomegalie eingesetzt.

2. Was ist der Sinn der partiellen Splenektomie bei hereditärer Sphärozytose?

- a** einerseits teilweise Entfernung des Organs für den Abbau der Kugelzellen, andererseits noch möglichst viel Erhaltung der Immunfunktion des restlichen Milzgewebes
- b** kosmetisch kleinere Narbe
- c** kleinerer Eingriff mit geringerem Blutverlust
- d** Vermeidung der Entwicklung einer portalen Hypertension
- e** Vermeidung der Entwicklung eines Budd-Chiari-Syndroms

3. Hunter-Glossitis ist krankheitstypisch für

- a** Moschcowitz-Syndrom
- b** Imerslund-Gräbeck-Syndrom
- c** Girdl-Syndrom
- d** perniziöse Anämie
- e** Folgen nach Genuss der Saubohne

4. Favismus ist assoziiert mit

- a** PNH
- b** G-6-PDH-Mangel
- c** Moschcowitz-Syndrom
- d** Hb-Bart's
- e** autoimmunhämolytische Anämie vom Kältetyp IgM

5. Schießscheibenzellen (Targetzellen) finden sich

- a** bei Kugelzellenanämie
- b** beim G-6PDH-Mangel
- c** bei der Thalassämie
- d** bei der PNH
- e** bei der Sichelzellenkrankheit

6. Die Punktmutation im β -Globinkomplex des Chromosom 11 auf Position 6 mit Austausch von Glutamat gegen Valin ist die verantwortliche Gen-Veränderung bei

- a** HbH
- b** PNH
- c** Imerslund-Gräbeck-Syndrom
- d** Thalassämie
- e** Sichelzellenkrankheit

7. Megaloblastische Veränderungen in Knochenmark und Blut sind krankheitstypisch bei

- a** Vitamin-B₁₂-Mangel
- b** autoimmunhämolytische Anämie vom Donath-Landsteiner-Typ
- c** HELLP-Syndrom
- d** Malaria
- e** Hb Lepore

8. Bei der funikulären Myelose handelt es sich um

- a** einen Subtyp des Myelodysplastischen Syndroms (MDS).
- b** eine Spinalerkrankung mit Markscheidenschwund bei Cobalamin-Mangel.
- c** ein fortgeschrittenes Stadium des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS).
- d** ein Syndrom mit Turmschädel, gotischem Spitzbogen-Gaumen, „Schweinsaugen“ und Bürstenschädel.
- e** einen Subtyp der chronisch myeloischen Leukämie (CML).

9. Evans-Syndrom:

- a** angeborener Vitamin-B₁₂-Mangel, ähnlich wie Imerslund-Gräbeck-Syndrom
- b** HELLP-Syndrom + Hashimoto-Thyreoiditis
- c** assoziiert mit Moschcowitz-Syndrom
- d** Auto-Immnhämolyse + Autoimmun-Thrombopenie
- e** Strübing-Marchiafava-Micheli-Syndrom + Auto-Immnhthrombopenie

10. Eculizumab

- a** ist ein neuer Tyrosinkinase-Inhibitor, mit dem bei der Thalassemia major der Durchbruch zu einer kurativen Therapie gelungen ist.
- b** hemmt die Komplement-vermittelte Zerstörung der Erythrozyten bei der Kugelzellenanämie.
- c** dient zur Therapie des Fischbandwurms *Diphyllobotrium latum*, einer Ursache des Vitamin B₁₂- Mangels.
- d** hat sich inzwischen als Standard-Therapie für autoimmunhämolytische Anämien etabliert.
- e** hemmt die Komplement-vermittelte Zerstörung der Erythrozyten bei der PNH.

Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel:

Straße, Hausnr.:

PLZ, Ort:

Anschrift: privat dienstlichIch bin Mitglied der Ärztekammer
(bitte Namen der Kammer eintragen):

Jahr meiner Approbation:

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in ...
(bitte Fach eintragen):Ich bin tätig als: Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt
 niedergelassener Arzt SonstigesIch bin DMW-Abonnent: ja nein

Falls nein: ich habe den Fragebogen aus / von:

 Thieme-connect Kollegen der Klinik einer Bibliothek
 Sonstiges**Lernerfolgskontrolle** (Eine Antwort pro Frage ankreuzen)

1. A B C D E
2. A B C D E
3. A B C D E
4. A B C D E
5. A B C D E
6. A B C D E
7. A B C D E
8. A B C D E
9. A B C D E
10. A B C D E

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe

Ort, Datum:

Unterschrift:

Bitte in dieses Feld Ihre DMW Abonnement-Nummer eintragen:

Fragen zur Zertifizierung1. Das Thema des Beitrages kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit
 häufig vor selten vor regelmäßig vor gar nicht vor2. Bei diesem Thema habe ich eine feste Gesamtstrategie
 keine Strategie noch offene Einzelprobleme

3. In Bezug auf das Thema des Beitrages

 fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags
in meiner Strategie bestätigt habe ich meine Strategie verändert: habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet habe ich keine einheitliche Strategie ableiten können4. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige
Aspekte des Themasnicht erwähnt: ja, welche neinzu knapp abgehandelt? ja, welche neinüberbewertet? ja, welche nein

5. Verständlichkeit des Beitrages

 Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich

6. Beantwortung der Fragen

 Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrags
allein beantworten Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher
Literatur beantworten7. Die Aussagen des Beitrages benötigen eine ausführlichere
Darstellung zusätzlicher Daten von Befunden bildgebender Verfahren die Darstellung ist ausreichend8. Wieviel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrages und
der Bearbeitung des Quiz benötigt?

Zertifizierungsfeld (wird durch die DMW ausgefüllt)

Ihr Ergebnis:

Sie haben von 10 Fragen richtig beantwortet.Sie haben bestanden und 3 Punkte erworben nicht bestanden ungültig, weil:

Stuttgart, den Stempel/Unterschrift

Für die Teilnahme auf dem Postweg senden Sie den vollständig aus- gefüllten Evaluationsbogen mit dem Eintrag Ihrer Abonnement-Nummer im Feld D und einen ausreichend frankierten und an Sie selbst adressierten Rückumschlag an:
Georg Thieme Verlag, DMW Stichwort „CME“, Postfach 301120, 70451 Stuttgart, Einsendeschluss: 15.08.2016 VNR 2760512015147121806