

Aktuelle Einblicke in die Anämie im Alter

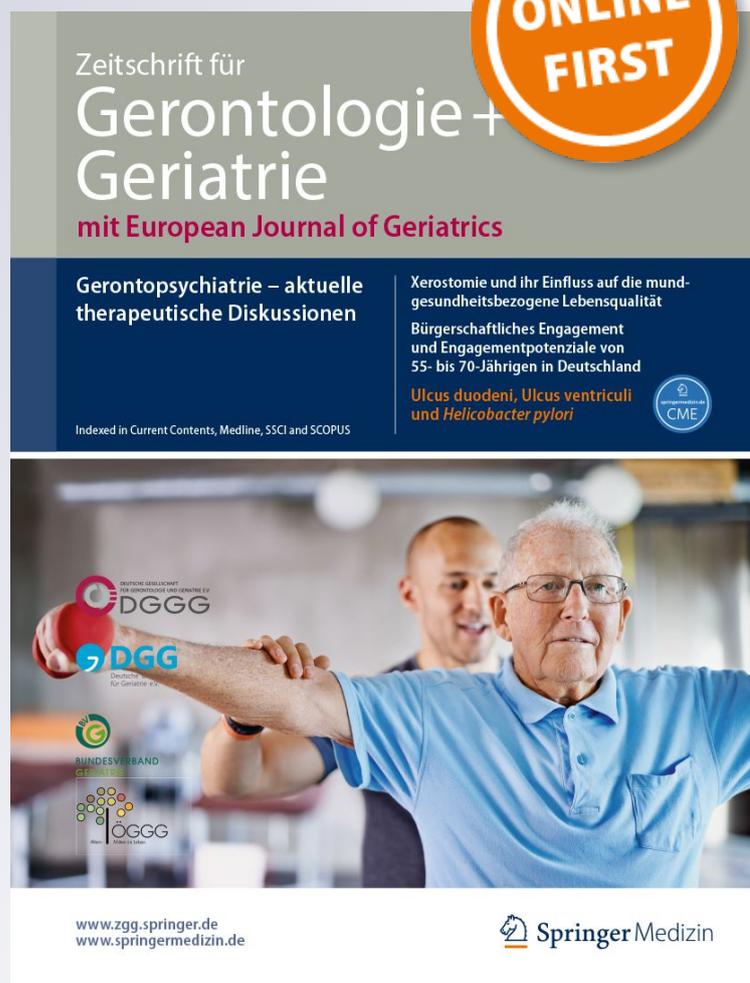
Gabriele Röhrig, Ines Gütgemann, Gero von Gersdorff, Maria Cristina Polidori, Adrian Lupescu, Florian Lang & Gerald Kolb

Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie

ISSN 0948-6704

Z Gerontol Geriat

DOI 10.1007/s00391-017-1212-8



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Z Gerontol Geriatr
 DOI 10.1007/s00391-017-1212-8
 Eingegangen: 2. November 2016
 Angenommen: 16. Februar 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH 2017



Gabriele Röhrig^{1,2} · Ines Gütgemann³ · Gero von Gersdorff⁴ ·
 Maria Cristina Polidori¹ · Adrian Lupescu^{5,6} · Florian Lang⁵ · Gerald Kolb⁷

¹ Schwerpunkt Klinische Altersforschung der Klinik II für Innere Medizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

² Klinik für Geriatrie, St. Marien Hospital, Köln, Deutschland

³ Institut für Pathologie, Uniklinik Bonn, Bonn, Deutschland

⁴ Klinik II für Innere Medizin – QiN-Gruppe, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

⁵ Institut für Physiologie, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁶ Catio-Franz von Prümmer Klinik, Bad Brückenau, Deutschland

⁷ Bonifatius Hospital Medizinische Klinik FB Geriatrie, Lingen, Deutschland

Aktuelle Einblicke in die Anämie im Alter

Zusammenfassung zum Symposium „Anämie im Alter“ anlässlich der DGG-Jahrestagung 2016 in Stuttgart

Einleitung und Hintergrund

Anämie hat im Alter eine hohe Prävalenz. Über viele Jahre standen jedoch nur epidemiologische Daten aus dem außereuropäischen Raum zur Verfügung [4, 7, 11, 14] mit Angaben zur Anämieprävalenz von 20 % unter älteren ambulanten Patienten [14] und bis 40 % unter älteren stationären Patienten [11]. In den letzten Jahren wurden die Daten erfreulicherweise um Ergebnisse aus europäischen Untersuchungen erweitert: Eine große monozentrische Erhebung aus Österreich zeigte unter allen ambulanten und stationären Patienten >64 Jahren eine Anämieprävalenz >20 % [3]. Mit der Multizenterstudie „GeriAnaemie2013“ konnten schließlich erstmalig Daten zur Anämieprävalenz unter stationär behandelten Patienten in Deutschland erhoben werden [30]. In insgesamt 7 Zentren wurden konsekutiv in definierten Zeiträumen von 4 bis 6 Wochen stationär akutergeriatrische Patienten >70 Jahre (Mittelwert 82 Jahre) rekrutiert. Die Auswertung ergab eine Anämieprävalenz >55 % bei Aufnahme, mit einem mittleren Hä-

moglobin(Hb)-Wert von 10,6 g/dl. Die Anämie war überwiegend normochrom und normozytär und gemäß Kriterien des National Cancer Institute (NCI) als mild einzustufen [30].

Die Ursachen der Anämie im höheren Lebensalter gelten als multikausal. Basierend auf den Daten der NHANES-Studie konnten 3 große Anämietypen unterschieden werden, wobei jede Form grob anteilig ein Drittel ausmacht: die Eisenmangelanämie („iron-deficiency anemia“, IDA), die Anämie chronischer Entzündungen bzw. Erkrankungen („anemia of chronic inflammation/disease“, ACI/ACD), zu der auch die Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD) zählt, und die unerklärbare Anämie („unexplainable anemia“, UEA). Die am häufigsten vorkommende Anämieart im höheren Lebensalter ist die ACI [3, 14, 30]. Ein Zusammenhang mit einem altersassoziierten, subklinisch-chronischen Entzündungsprozess („inflammaging“, [10]) wird vermutet [29].

Ein wesentliches Problem bei der Diagnostik der Anämie im Alter ist das Fehlen altersspezifischer Referenzwerte: In den meisten Studien werden die WHO-Grenzwerte [35] der besseren Vergleichbarkeit halber zugrunde gelegt, obgleich sich diese Grenzwerte

für ältere Menschen als unpassend erwiesen haben [4, 8]. Ein wesentlicher Grund dafür ist die fehlende Datenbasis, da keine Studiendaten von älteren Menschen herangezogen wurden [35]. In einer kanadischen Studie an >17.000 selbstständig lebenden Senioren konnte die niedrigste Mortalität bei Hb-Werten zwischen 14 und 15 g/dl bei Männern sowie zwischen 13 und 14 g/dl bei Frauen gezeigt werden. Bei den von der WHO empfohlenen Grenzwerten wäre das Mortalitätsrisiko für beide Geschlechter bereits signifikant erhöht [8]. Die WHO-Referenzwerte lassen neben dem Lebensalter auch die ethnische Zugehörigkeit unbeachtet: Die Auswertung der nationalen NHANES-Daten und der lokalen Scripps-Kaiser-Daten aus San Diego zeigten signifikant niedrigere Hb-Werte bei älteren (>60 Jahre) schwarzen Männern im Vergleich zu älteren weißen Männern (12,7 g/dl vs. 13,2 g/dl) [4]. Bei älteren (>50 Jahre) schwarzen Frauen lag der Hb-Wert ebenfalls signifikant niedriger im Vergleich zu älteren weißen Frauen (11,5 g/dl vs. 12,2 g/dl). Eine kürzlich publizierte Untersuchung von >77.000 selbstständig lebenden Senioren aus Taiwan konnte ebenfalls zeigen, dass die Gesamtmortalität unter den Studienpatienten dann signifikant anstieg, wenn

Unter Federführung der AG Anämie der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Übersichten

der individuelle Hb-Wert die WHO-Anämie-Grenze erreichte oder sogar unterschritt [36]. Im Rahmen einer aktuellen Analyse in Zusammenarbeit zwischen dem AK Laboratorium der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und der neu gegründeten AG Anämie der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie werden Labordaten hämatologisch gesunder ambulanter Senioren hinsichtlich anämierelevanter Parameter ausgewertet. Die Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Die hohe klinische Relevanz der (erklärbaren) Anämie im Alter wird v. a. durch das höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko evident [1, 8]. Darüber hinaus mehrten sich Hinweise darauf, dass erniedrigte Hb-Werte mit Einschränkungen von Funktionalität und Alltagskompetenz assoziiert sind, operationalisiert durch Ergebnisse des „comprehensive geriatric assessment“ (CGA; [7, 31, 32]). Der Ausgleich einer Anämie bei geriatrischen Patienten erscheint daher grundsätzlich sinnvoll, auch wenn kausalitätsbeweisende Daten bisher noch fehlen. Vor diesem Hintergrund einer multikausalen Genese ist ein interprofessionelles Management der Anämie im höheren Lebensalter sinnvoll. In den folgenden Abschnitten werden die unterschiedlichen fachspezifischen Aspekte hinsichtlich Diagnostik und Therapie der Anämie beim älteren Menschen beleuchtet.

Hämatopathologische Besonderheiten der Anämie im Alter

In diesem Beitrag wurden dem Auditorium anhand von Fallbeispielen Einblicke in die zytologischen und knochenmarkshistologischen Veränderungen hämatologischer Erkrankungen im Alter gegeben.

Eisenmangelanämie

Am Beispiel eines 82-jährigen Mannes mit mikrozytärer milder Eisenmangelanämie bei einem Hb-Wert von 10,8 g/dl und normwertigen Leukozyten- und Thrombozytenwerten wies der periphere Blutausschrieb hypochromatische,

uneinheitlich geformte Erythrozyten (Anisozytose) auf, z. T. in pathognomonischer Zigarrenform (Elliptozyten). Darüber hinaus zeigte die Eisenfärbung des Knochenmarks einen absoluten Eisenmangel an. Aus geriatrischer Sicht sollte bei diesem Patienten vor unreflektierter Aufnahme einer breiten, weiterführenden Diagnostik des Eisenmangels zunächst der Patientenwunsch eingeholt und die individuelle Prognose eingeschätzt werden, wofür sich das multidimensionale CGA als Basis anbietet. Eine symptomatische Eisensubstitution ohne Diagnose der Grunderkrankung kann im Einzelfall bei geriatrischen Patienten ethisch durchaus vertretbar sein.

Gelatinöse Transformation

Das Knochenmark einer 71-jährigen kachektischen Patienten mit Anämie zeigte die extrazelluläre Anreicherung einer gelatinösen Substanz, die das blutbildende Knochenmark verdrängt. Diese gelatinöse Transformation des Knochenmarks wird in der Literatur oft im Zusammenhang mit unzureichender Kalorienzufuhr wie bei Anorexia nervosa [17] beschrieben, ohne dass die genaue Pathogenese bekannt ist [34]. Die Datenlage bei älteren Menschen ist trotz hoher Prävalenz an Mangelernährung im Alter sehr dünn und beschränkt sich auf Kasuistiken. Dabei wurden gelatinöse Veränderungen des Knochenmarks auch im Zusammenhang mit myelodysplastischen Syndromen beschrieben [28]. Bei anorektischen Patienten konnte eine Reversibilität dieser Knochenmarkveränderung durch adäquate Kalorienzufuhr beschrieben werden [5]. Daten zu älteren Patienten fehlen diesbezüglich jedoch.

Panzytopenie

Das periphere Blutbild eines 70-jährigen Mannes mit seit längerer Zeit bestehender unklarer Panzytopenie (Leukozytenzahl 1300/μl, Thrombozytenzahl 140.000/μl) bei normozytärer Anämie mit einem Hb-Wert um 9,8 g/dl wies erstmalig blastäre Zellen auf. Basierend auf den Ergebnissen der Knochenmark-

histologie, Immunphänotypisierung sowie der Molekulargenetik ergab sich der Befund einer akuten myeloischen Leukämie ausgehend von einem myelodysplastischen Syndrom. Hinsichtlich der zunehmenden Prävalenz myelodysplastischer Syndrome im Alter und der daraus resultierenden individuellen therapeutischen Konsequenzen, die sich von reinen Substitutionsmaßnahmen bis hin zu allogenen Knochenmarktransplantationen erstrecken, ist es empfehlenswert, Diagnostik und Therapie individuell und im Zusammenhang mit den Ergebnissen des CGA einzuleiten [16].

Anämiemanagement beim älteren Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

In diesem Vortrag wird dem Auditorium die bei älteren Patienten häufig anzutreffende „Anämie bei chronischer Nierenkrankheit (CKD)“ als Abgrenzung zur „renalen Anämie“ erläutert. Beide Anämiearten werden als Unterformen der ACI angesehen. Die Abgrenzung einer pathologischen von einer altersphysiologischen Einschränkung der Nierenfunktion lässt sich anhand einer abnehmenden glomerulären Filtrationsrate (GFR) objektivieren, wobei die Einschätzung formelbasiert erfolgen sollte. Der Einsatz der klassischen Formel Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ist heute bei Patienten >70 Jahren obsolet. Gemäß Leitlinien der Fachorganisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) wird bei Patienten im Alter >70 Jahren der Einsatz der Formel der Berlin Initiative Study (BIS) oder der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) zur Einschätzung der GFR empfohlen [21], die beide v. a. im GFR-Bereich >60 ml/min im Vergleich zur MDRD-Formel genauere Messwerte liefern. Da im Alter sowohl CKD als auch Anämieprävalenz ansteigen, ist die enge Assoziation zwischen beiden Faktoren nicht zuletzt wegen der reduzierten Lebenserwartung von klinischer Relevanz [6]. Die gewöhnlich normochrome, normozytäre Anämie bei CKD in den nichtdialyseabhängigen Stadien 2–5 stellt ein Mischbild dar aus

Zusammenfassung · Abstract

unterschiedlichen anämieförderlichen Faktoren, die es zu überprüfen gilt. Dazu gehören neben dem Eisenmangel (absoluter Eisenmangel bei CKD, wenn Ferritinkonzentration $<100 \mu\text{g/l}$ und Transferrinsättigung $<20\%$) auch weitere gut korrigierbare Faktoren wie z. B. Vitamin-B₁₂-/Folsäuremangel und Hypothyreoidismus. Zu den zumindest potenziell korrigierbaren Faktoren zählen z. B. chronische Entzündungen, Hämolyse, Mangelernährung und chronische Blutungen, während Knochenmarkerkrankungen oder Hämoglobinopathien zu den schwer korrigierbaren Faktoren zählen. Sie alle können einzeln oder kombiniert bei Patienten mit CKD und eingeschränkter Erythropoetin(EPO)-Produktion das Auftreten einer Anämie induzieren. Die Anämie bei CKD ist besonders bei voranschreitender Niereninsuffizienz infolge komorbider Komplexität daher keine Diagnose, die auf der Basis eines einzelnen Laborwerts bestimmt und durch einfache orale Eisensubstitution zügig therapiert werden kann. Insbesondere bei einer „estimated“ (e)GFR $<60 \text{ ml/min}$ ist es daher sinnvoll, einen Nephrologen in die weitere interdisziplinäre Behandlung einzubeziehen. Die renale Anämie hingegen stellt eine Ausschlussdiagnose dar, bei der korrigierbare Ursachen zunächst aktiv gesucht werden müssen.

Die Therapieziele bei beiden Anämieformen umfassen neben einer Reduktion der Anämiesymptome wie Müdigkeit, Kognitions- und Funktionseinschränkungen auch eine Vermeidung von anämieassoziierten Komplikationen wie linksventrikuläre Hypertrophie (LVH, [9]) sowie eine Reduktion von Mortalität und Krankenhausaufenthalten [23].

Therapeutisch stehen Eisensubstitution und Erythropoietin(EPO)-Gabe vor der Erythrozytentransfusion, da Letztere mit Immunisierungs- und Infektionsrisiken sowie Eisenüberladung assoziiert ist. Die EPO-Substitution hat sich nach aktueller Datenlage v. a. hinsichtlich der Prävention von LVH als effektiv erwiesen und scheint eher in hohen Dosen schädlich zu sein, während ein hoher Hb-Wert, der mit geringer EPO-Dosis erreicht wird, keinen vergleichbar schädlichen Einfluss hat [19]. Die Eisensubsti-

Z Gerontol Geriat DOI 10.1007/s00391-017-1212-8
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

G. Röhrig · I. Gütgemann · G. von Gersdorff · M. C. Polidori · A. Lupescu · F. Lang · G. Kolb

Aktuelle Einblicke in die Anämie im Alter. Zusammenfassung zum Symposium „Anämie im Alter“ anlässlich der DGG-Jahrestagung 2016 in Stuttgart

Zusammenfassung

Anämie im höheren Lebensalter ist ein multifaktorielles Problem, das nach einer interdisziplinären Herangehensweise verlangt. Die Beiträge dieses ersten interdisziplinären Symposiums zu Anämie im höheren Lebensalter umfassten physiologische, histopathologische, nephrologische und neurogeriatrische Aspekte sowie therapeutische Optionen für diese häufige, jedoch noch

immer unterdiagnostizierte Erkrankung. Das Symposium war die Auftaktveranstaltung zur Neugründung der Arbeitsgemeinschaft Anämie der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie.

Schlüsselwörter

Multikausalität · Interprofessioneller Ansatz · Niereninsuffizienz · Demenz · Eryptose

Current insights into anemia in old age. Summary of the symposium “Anemia in old age” on the occasion of the annual congress of the German Society for Geriatrics (DGG) 2016 in Stuttgart

Abstract

Anemia in advanced age is often a multifactorial condition requiring an interdisciplinary approach. The contributions to the opening interdisciplinary symposium on anemia in older subjects focused on physiological and histopathological as well as on nephrological and neurogeriatric aspects and on the therapeutic implications of this underdiagnosed,

yet highly frequent disease. The symposium was the kick-off event for the founding of the German Geriatric Society special interest group on anemia in advanced age.

Keywords

Multicausality · Interprofessional approach · Chronic kidney disease · Dementia · Eryptosis

tution sollte ab einem Hb-Wert $<10 \text{ g/dl}$ bei einer Ferritinkonzentration $<500 \mu\text{g/l}$ und einer Transferrinsättigung (TSAT) $<30\%$ als Mittel der ersten Wahl erwogen werden, wobei die i.v.-Gabe vorzuziehen ist [21]. Darüber hinaus gibt es zunehmend Konsens darüber, ältere Patienten mit nephrologischen Fragestellungen interdisziplinär geriatrisch-nephrologisch zu betreuen und für die individuellen Diagnostikschritte und Therapiemaßnahmen zur Prognoseeinschätzung auch die Ergebnisse des CGA heranzuziehen [15].

Zusammenhänge zwischen Anämie und kognitiven Störungen

Kognitive Beeinträchtigung als „intellektuelles Defizit“ gilt bei multimorbiden älteren Patienten als eines der geriatrischen

Syndrome neben u. a. Immobilität, Inkontinenz, Instabilität und iatrogenen Effekten. Multimorbidität hat sich als Risikofaktor für die Demenzentwicklung erwiesen [20]. Sowohl an europäischen als auch weltweiten Kollektiven konnte ein altersabhängiger Anstieg der Demenzprävalenz nachgewiesen werden [2, 26]. Eine Hb-abhängige Einschränkung kognitiver Fähigkeiten konnte in den letzten Jahren in mehreren Studien gezeigt werden [25]. So war auch bei Vorliegen einer Anämie unter 2552 älteren Patienten das Risiko für eine Demenzentwicklung, basierend auf der Mini Mental State Evaluation (MMSE), signifikant erhöht („hazard ratio“ 1,64, [18]). Die Substitution von Eisen als eines der weltweit häufigsten nutritionsbedingten Defizite konnte bei Patientinnen mit Eisenmangel die Aufmerksamkeit und die Merkfähigkeit positiv beeinflussen [24]. Allerdings wei-

sen Tierversuche daraufhin, dass eine Eisensubstitution bei Defekt des „iron regulator protein 2“ (Irp2) mit neurodegenerativen Veränderungen assoziiert ist [37]. Möglicherweise kann eine Eisensubstitution bei prädisponierten Patienten mit hohem Risiko für kognitive Defizite die Neurodegeneration sogar verstärken [13]. Hier bietet sich zur Einschätzung der kognitiven Ressourcen die Durchführung eines CGA an, um eine individuelle Herangehensweise unter Risikoabschätzung zu gewährleisten. In den letzten Jahren mehren sich auch die Hinweise darauf, dass eine iatrogen bedingte unreflektierte Polymedikation älterer Menschen sowohl mit dem Auftreten einer Anämie als auch mit dem Auftreten von Demenz assoziiert sein kann. Als besonders kritische Substanzgruppe gelten nach aktuellen Untersuchungen Protonenpumpeninhibitoren, die sowohl mit dem Auftreten einer Anämie [33] als auch mit der Entwicklung einer Demenz assoziiert sind [12]. Weitere Untersuchungen gilt es jedoch abzuwarten, bevor generelle Empfehlungen für den klinischen Alltag ausgesprochen werden können.

Eryptose als mögliche Ursache für Anämie im Alter

Unter Eryptose versteht man den suizidalen Zelltod von Erythrozyten, der durch die Exposition von Phosphatidylserin (PS) an der Zelloberfläche charakterisiert ist [22]. Zu den physiologischen Induktoren von Eryptose gehören neben intrazellulären Erhöhungen der Ca^{2+} -Konzentration auch oxidativer Stress und Ceramid. Darüber hinaus konnten auch mehrere medikamentöse Substanzen als Induktoren von Eryptose identifiziert werden, wie z. B. Amiodaron, Amantadin, Lithium und Azathioprin [22]. Auch konnte gezeigt werden, dass bestimmte Erkrankungen mit höheren Eryptoseraten einhergehen, wie z. B. chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Eisenmangel [22].

Zur Untersuchung der altersabhängigen Eryptoseaktivität führten die Autoren eine Studie durch, an Blut von 11 gesunden jüngeren Probanden (Alter $31,3 \pm 1,7$ Jahre) und 16 Senioren (Alter $88,6 \pm 0,9$ Jahre). Die Expositions-

messung von PS an den Erythrozytenoberflächen erfolgte durchflusszytometrisch durch die Annexin-V-Bindung; die intraerythrozytäre Ca^{2+} -Konzentration erfolgte durch Bestimmung der Fluo-3-Fluoreszenz; die Bestimmung freier Radikale erfolgte mit Hilfe der 2',7'-dichlorodihydrofluorescein Fluoreszenz; reduziertes Glutathion (GSH) wurde bestimmt mit Hilfe von „mercury orange fluorescence“ und Ceramid wurde bestimmt durch FITC-konjugierte Antikörperbindung [27].

Die Ergebnisse zeigten, dass die älteren Probanden trotz erhöhter Retikulozytenproduktion ($2,3 \pm 0,2\%$) einen niedrigeren Hb-Wert von $10,5 \pm 0,3$ g/dl hatten als die jüngere Vergleichsgruppe. Dabei war der Anteil der PS-exponierten Erythrozyten signifikant höher unter den älteren Probanden ($2,5 \pm 0,2\%$) als unter den jüngeren ($1,3 \pm 0,1\%$). Die Zunahme der PS-Exposition verlief parallel zu einem signifikanten Anstieg freier Radikale sowie einem signifikant verminderten Spiegel an reduziertem Glutathion. Intraerythrozytäres Ca^{2+} sowie Ceramidspiegel erreichten unter den älteren Probanden tendenziell höhere Werte, ohne statistische Signifikanz zu erreichen [27].

Die Autoren schließen daraus, dass gesteigerte Eryptose eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Anämie im höheren Lebensalter spielt, möglicherweise aufgrund zunehmendem oxidativen Stress bei gleichzeitig verminderten Reduktionsäquivalenten.

Korrespondenzadresse

Dr. G. Röhrig

Klinik für Geriatrie, St. Marien Hospital
Kuniberts kloster 11–13, 50668 Köln,
Deutschland
gabriele.roehrig@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Röhrig, I. Gütgemann, G. von Gersdorff, M.C. Polidori, A. Lupescu, F. Lang und G. Kolb geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Abrahamsen JF, Monsen AL, Landi F, Haugland C, Nilsen RM, Ranhoff AH (2016) Readmission and mortality one year after acute hospitalization in older patients with explained and unexplained anemia – a prospective observational cohort study. *BMC Geriatr* 16:109
2. Agüero-Torres H, Winblad B, Fratiglioni L (1999) Epidemiology of vascular dementia: some results despite research limitations. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13(Suppl 3):S15–S20
3. Bach V, Schruckmayer G, Saml I, Kemmler G, Stauder R (2014) Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clin Interv Aging* 9:1187–1196
4. Beutler E, Waalen J (2006) The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 107(5):1747–1750
5. Boullu-Ciocca S, Darmon P, Sébahoun G, Silaghi A, Dutour-Meyer A (2005) Gelatinous bone marrow transformation in anorexia nervosa. *Ann Endocrinol (Paris)* 66(1):7–11
6. Chen Y, Qin M, Zheng J, Yan H, Li M, Cui Y, Zhang R, Zhao W, Guo Y (2015) Hemoglobin discriminates stages of chronic kidney disease in elderly patients. *Exp Ther Med* 10(2):567–571
7. Contreras Mdel M, Formiga F, Ferrer A, Chivite D, Padrós G, Montero A, Grupo Octabaix (2015) Profile and prognosis of patients over 85 years old with anemia living in the community. *Octabaix Study. Rev Esp Geriatr Gerontol* 50(5):211–215
8. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR (2006) Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 107(10):3841–3846
9. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C (2015) Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. *Cardiorenal Med* 5(4):254–266
10. Franceschi C, Bonafè M, Valensin G, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G (2000) Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 908:244–254
11. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ (2008) Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr* 8:1
12. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B (2016) Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 73(4):410–416
13. Gregory A, Hayflick S (2013) Neurodegeneration with brain iron accumulation disorders overview. Source: GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle
14. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC (2004) Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 104(8):2263–2268
15. Hall RK, Haines C, Gorbalkin SM, Schlanger L, Shaban H, Schell JO, Gurley SB, Colón-Emeric CS, Bowling CB (2016) Incorporating geriatric assessment into a nephrology clinic: preliminary data from two models of care. *J Am Geriatr Soc* 64(10):2154–2158
16. Hamaker ME, Augschoell J, Stauder R (2016) Clinical judgement and geriatric assessment for predicting prognosis and chemotherapy completion in older

- patients with a hematological malignancy. *Leuk Lymphoma* 6:1–8
17. Hirose K, Hirose M, Tanaka K, Kawahito S, Tamaki T, Oshita S (2014) Perioperative management of severe anorexia nervosa. *Br J Anaesth* 112(2):246–254
 18. Hong CH, Falvey C, Harris TB, Simonsick EM, Satterfield S, Ferrucci L, Metti AL, Patel KV, Yaffe K (2013) Anemia and risk of dementia in older adults: findings from the Health ABC study. *Neurology* 81(6):528–533
 19. Ito H, Aizawa M, Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y (2015) Impact of anaemia treatment for left ventricular remodelling prior to initiation of dialysis in chronic kidney disease patients: Efficacy and stability of long acting erythropoietin stimulating agents. *Nephrology (Carlton)* 20(Suppl 4):7–13
 20. Kwas CH, Kim RC, Sonnen JA, Bullain SS, Trieu T, Corrada MM (2015) Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Neurology* 85(6):535–542
 21. KDIGO: Clinical Practice Guidelines. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice Guidelines of Acute Kidney Injury. In Internet: <http://kdigo.org/home/guidelines/> (Zugriff 2. Nov. 2016)
 22. Lang F, Lang E, Föller M (2012) Physiology and pathophysiology of eryptosis. *Transfus Med Hemother* 39(5):308–314
 23. Lattanzio F, Corsonello A, Montesanto A, Abbattecola AM, Lofaro D, Passarino G, Fusco S, Corica F, Pedone C, Maggio M, Volpato S, Incalzi RA (2015) Disentangling the impact of chronic kidney disease, anemia, and mobility limitation on mortality in older patients discharged from hospital. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 70(9):1120–1127
 24. Leonard AJ, Chalmers KA, Collins CE, Patterson AJ (2014) A study of the effects of latent iron deficiency on measures of cognition: a pilot randomised controlled trial of iron supplementation in young women. *Nutrients* 6(6):2419–2435
 25. Liotta G, O'Caomh R, Gilardi F, Proietti MG, Rocco G, Alvaro R, Scarcella P, Molloy DW, Orlando S, Mancinelli S, Palombi L, Stievano A, Marazzi MC (2016) Assessment of frailty in community-dwelling older adults residents in the Lazio region (Italy): a model to plan regional community-based services. *Arch Gerontol Geriatr* 68:1–7
 26. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A (2000) Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54(11 Suppl 5):S4–S9
 27. Lupescu A, Bissinger R, Goebel T, Salker MS, Alzoubi K, Liu G, Chirigiu L, Mack AF, Qadri SM, Lang F (2015) Enhanced suicidal erythrocyte death contributing to anemia in the elderly. *Cell Physiol Biochem* 36(2):773–783
 28. Nakanishi R, Ishida M, Hodohara K, Yoshida T, Yoshii M, Okuno H, Horinouchi A, Iwai M, Yoshida K, Kagotani A, Okabe H (2013) Prominent gelatinous bone marrow transformation presenting prior to myelodysplastic syndrome: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 6(8):1677–1682
 29. Röhrig G (2016) Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging* 11:319–326
 30. Röhrig G, Hörter M, Becker I, Adams A, Gebauer S, Jäger M, Lenzen-Grossimlinghaus R, Modreker MK, Schulz RJ, Willschrei HP, Wirth R (2016) Anemia and hematologic parameters in older patients: results of a German multicentric cross-sectional study. *Eur Geriatr Med* 7(4):328–332
 31. Röhrig G, Becker I, Schulz RJ, Lenzen-Grossimlinghaus R, Willschrei P, Gebauer S, Modreker M, Jäger M, Wirth R (2016) Association between hematologic parameters and functional impairment among geriatric inpatients: Data of a prospective cross-sectional multicenter study („Geriprävalenz2013“). *Maturitas* 90:37–41
 32. Romero-Ruperto S, Pérez-Bocanegra MC, Duran-Taberna M, Toscano-Rivera A, Barbé-Gil Ortega J, San José-Laporte A (2015) Anemia in elderly patients admitted to an acute geriatric ward. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 50(3):122–125
 33. Shikata T, Sasaki N, Ueda M, Kimura T, Itohara K, Sugahara M, Fukui M, Manabe E, Masuyama T, Tsujino T (2015) Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients. *Circ J* 79(1):193–200
 34. Shultz A, Yam LT (1998) Gelatinous transformation of bone marrow. *J Ky Med Assoc* 96(1):10–12
 35. WHO (1968) Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 405:5–37
 36. Wu CY, Hu HY, Chou YJ, Huang N, Chou YC, Li CP (2016) What constitutes normal hemoglobin concentrations in community-dwelling older adults? *J Am Geriatr Soc* 64(6):1233–1241
 37. Zumbrennen-Bullough KB, Becker L, Garrett L, Hölter SM, Calzada-Wack J, Mossbrugger I, Quintanilla-Fend L, Racz I, Rathkolb B, Klopstock T, Wurst W, Zimmer A, Wolf E, Fuchs H, Gailus-Durner V, de Angelis MH, Romney SJ, Leibold EA (2014) Abnormal brain iron metabolism in Irf2 deficient mice is associated with mild neurological and behavioral impairments. *PLOS ONE* 9(6):e98072