

Практические исследования Eurofer IV

Влияние индивидуально дозированного количества внутривенного железа у пациенток, страдающих дефицитом железа (Swiss Iron System SIS)

Мультицентрическое мониторинговое исследование применения медикаментов. (железо-сахароза Venofer[®] по сравнению с карбоксимальтозатом железа Ferinject[®])

Д-р мед. Бит Шауб, Д-р мед. Фредерик фон Орелли, Д-р мед. Клауде Ротен Msc



Swiss Iron Health Organisation SIHO

Практические исследования Eurofer

Влияние индивидуально дозированного количества внутривенного железа у пациенток, страдающих дефицитом железа:

Мультицентрическое мониторинговое исследование применения медикаментов.

Д-р мед. Бит Шауб, Д-р мед. Фредерик фон Орелли, Д-р мед. Клауде Ротен M sc

Заключение

Цель: документирование процесса внутривенного замещения у женщин с симптоматическим дефицитом железа с анемией и без нее: изменение симптомов и показателей ферритина и гемоглобина, а также побочных действий препарата.

Дизайн: мультицентрическое мониторинговое исследование с использованием двух различных препаратов (железо-сахароза и карбоксимальтозат железа).

Исследовательские центры: 29 центров врачебной практики (26 в Швейцарии и 3 в Германии).

Участники: 2168 пациенток, получавших индивидуальные дозы внутривенного железа, 77% из них детородного возраста.

Исследуемый параметр: изменение симптомов и лабораторных показателей через 2–3 недели после лечения внутривенным железом, а также через три месяца.

Результаты: все участницы закончили лечение. У 85% пациенток исходный уровень ферритина составлял < 50 нг/мл и у 15% – между 51 и 75 нг/мл (в среднем 30 нг/мл). У 12% больных наблюдалась анемия. 65% участников после лечения при среднем уровне ферритина 222 нг/мл не имели жалоб или чувствовали себя значительно лучше, 21% показали некоторое улучшение и 14% изменений не почувствовали. По результатам дополнительного контроля три месяца спустя успех практически не изменился, хотя уровень ферритина у женщин детородного возраста снова упал до 143 нг/мл. Степень побочных действий составляла менее 5%.

Выводы: пациенткам с такими симптомами, как например состояние усталости, потеря концентрации внимания, депрессивные состояния, нарушение сна, головокружение или головные боли, и уровнем ферритина ниже 75 нг/мл в большинстве случаев помогло внутривенное введение железа.

Введение

Дефицит железа является самым распространенным из заболеваний человечества, связанных с недостатком необходимых элементов. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) им страдают 2–3 миллиарда людей и около половины из них не испытывают анемии (1). Основным симптомом является утомляемость, которую пока связывают исключительно с железodefицитной анемией. Надежные исследования в области связи между состоянием усталости и недостатком железа без анемии, являются достаточной редкостью.

Вновь открытый в Швейцарии в 1998 году доктором медицины Битом Шаубом синдром железodefицита (без анемии), основным симптомом которого является утомляемость, был впервые описан в 1957 году в Университете Инсбрука (2) и подтвержден в 1971 году в клинике Шарите Университета Гумбольдта в Берлине (3). В 2003 году специалисты Университета Лозанны показали, что введение железа эффективно при лечении пациенток с железodefицитом, в том числе без анемии (4).

Основанная в 2007 году в Швейцарии организация Swiss Iron Health Organisation (SIHO) (20) различает три стадии дефицита железа. 1: бессимптомный дефицит железа без анемии = EoA, 2: симптоматическая ранняя стадия дефицита железа = синдром железodefицита IDS (Iron Deficiency Syndrome), 3: поздняя стадия = железodefицитная анемия IDA (Iron Deficiency Anemia). Одно европейское исследование показало, что уровень ферритина у 20% женщин детородного возраста составляет менее 15 нг/мл и лишь у 4% из этих женщин была отмечена анемия (5).

Сколько женщин с дефицитом железа без анемии вообще страдают от симптомов и сколько их ни на что не жалуются, пока не известно. Мы изучали у женщин с типичными симптомами дефицита железа степень эффективности и переносимость внутривенного вливания с применением индивидуальной дозировки и принципа предельной полезности (столько, сколько необходимо, и как можно меньше).

Методика

Данные были собраны в 29 практикующих медицинских организациях (26 в Швейцарии и 3 в Германии) с участием в общей сложности 2168 пациенток. Процессы лечения были задокументированы в рамках мониторингового исследования применения медикаментов в период с марта 2006 года по июнь 2011 года в сетевой базе данных (Health-Banking) со встроенной формулой расчета дозы и инструментом оценки полезности.

Критерии отбора: В мониторинговое исследование были включены все пациентки, у которых наблюдались симптомы дефицита железа и уровень ферритина которых составлял при этом < 75 нг/мл. Перед внутривенным вливанием все жалобы были зафиксированы на основании клинических показателей IDS (Clinical IDS Score). В отличие от исследований в Лозанне 2003 года (4) из этого мониторингового исследования не были исключены пациентки с другими психическими или физическими

Группа 1: Состояние усталости,
Группа 2: Потеря концентрации внимания, депрессивное настроение, нарушение сна
Группа 3: Головокружение, головные боли, ригидность затылочных мышц
Группа 4: Выпадения волос, ломкость ногтей, синдром беспокойных ног

Другие причины состояния усталости (например, диабетический метаболизм, заболевания щитовидной железы или авитаминоз) были исключены. Для более надежного выявления показаний были измерены два других параметра метаболизма железа, которые указывают на ярко выраженный железодефицит (трансферрин TF и растворимые трансферрин-рецепторы LTR). С вероятностью по меньшей мере 1,5 от среднего TF и LTR / log ферритина показание было *подтверждено*. Оба показателя мы приняли во внимание для расчета дозы.

Пациентки получали один из двух доступных в Швейцарии препаратов железа: либо два раза в неделю по 200 мг железа-сахарозы, либо один раз в неделю 500 мг карбоксимальтозата железа, до индивидуально определенной общей дозы. Через две (железо-сахароза) или три недели (карбоксимальтозат железа) после последней инъекции насыщения были проведены дополнительные исследования с целью задокументировать и оценить симптомы и лабораторные значения. По возможности, дополнительная проверка была проведена еще через три месяца. На основании полученных данных можно было проверить не только устойчивость успеха лечения, но также назначить индивидуальные формы поддерживающей терапии.

Лечение в этом случае считается успешным, если симптомы, с точки зрения пациенток и лечащих врачей, исчезли или, по крайней мере, значительно ослабли (рис. 3, красный столбец) и одновременно уровень ферритина лежит в терапевтическом целевом диапазоне. В то же время будут определены те пациентки, которым лечение помогло только немного (желтый столбец) или состояние которых осталось без изменений (синий столбец).

Лабораторные анализы проводились имеющимися в распоряжении стандартными методами. Большая часть измерений ферритина осуществлялась в соответствии со стандартом ВОЗ IS94/572 Beckman Coulter. Большинство анализов в области растворимых трансферрин-рецепторов были выполнены в соответствии со стандартом Роше, который исходя из опыта применяется наиболее часто. При этом подготовка проводилась в своих, проверенных лабораториях. Меньшая часть анализов ферритина и растворимых трансферрин-рецепторов проводилась другими методами, результаты которых могут давать определенный разброс значений. Причина этого в отношении ферритина лежит в использовании различных и частично устаревших стандартов, что может привести к различиям между

методами. Для растворимых трансферрин-рецепторов на сегодняшний день не существует международных стандартов. Определение трансферрина проводилось во всех случаях по международному стандарту.

Статистический анализ проводился в соответствии с директивами биостатистики университета Цюриха.

Результаты

В общей сложности 2168 пациенток соответствовали критериям отбора и лечились инъекциями железа. 1559 получили разовые дозы по 200 мг железо-сахарозы и 609 – по 500 мг карбоксимальтозата железа. У всех пациенток после лечения была проведена проверка. 1472 больных были дополнительно обследованы три месяца спустя (1109 пац. с железо-сахарозой, 363 с карбоксимальтозатом железа). Средний возраст пациенток составил около 38 лет. 96 пациенток были моложе 15 лет, со средним возрастом 12 лет.

Повторяемость симптомов

Утомляемость (87%) является основным симптомом всех возрастных групп. Другими часто описываемыми симптомами являются потеря концентрации внимания (56%), депрессивные состояния (50%), ригидность затылочных мышц (49%) или нарушение сна (43%). Железодефицитная анемия наблюдалась только у 12% отобранных пациенток с железодефицитом (рис. 1).

Примечательно, что кроме состояния усталости – частая потеря концентрации внимания в детском возрасте. Вместе с такими часто выраженными симптомами, как головная боль или нарушение сна, этот комплекс симптомов мог, в частности, характеризовать AD(H)S.

Количество одновременно наблюдавшихся симптомов увеличивается до 20-летнего возраста (в среднем 4 симптома), а затем остается постоянным (4–5 симптомов).

Состояние усталости	87	
Потеря концентрации внимания	56	
Депрессивные состояния	50	
Ригидность затылочных мышц	49	
Головные боли	49	
Головокружение	44	
Нарушение сна	43	
Анемия	12	

Рис. 1 Повторяемость симптомов (%) перед терапией

В таблице 1 представлена повторяемость симптомов по возрастным группам. Хроническое состояние усталости во всех возрастных группах является основным симптомом, как правило сопровождаемым другими симптомами. Только анемия встречается относительно редко.

Таб. 1 Повторяемость симптомов (%) до терапии с корреляцией по возрастным группам

Симптомы	Повторяемость	<15 лет	15-20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	>50 лет
	n = 2168 (100%)	n = 94 (4%)	n = 215 (10%)	n = 401 (18%)	n = 531 (24%)	n = 623 (29%)	n = 304 (14%)
Состояние усталости	87% (n = 1880)	81%	85%	85%	89%	88%	86%
Потеря концентрации внимания	56% (n = 1199)	69%	48%	51%	58%	57%	53%
Депрессивные состояния	50% (n = 1082)	38%	42%	47%	57%	53%	44%
Ригидность затылочных мышц	49% (n = 1059)	18%	40%	49%	53%	53%	48%
Головные боли	49 (n = 1043)	38%	48%	47%	53%	50%	40%
Головокружение	44% (n = 938)	41%	40%	45%	47%	43%	37%
Нарушение сна	43% (n = 929)	35%	38%	35%	41%	48%	52%
Анемия	12% (n = 252)	9%	12%	11%	12%	13%	9%

Из 2168 лечатся пациенток у 85% исходный уровень ферритина составлял < 50 нг/мл (44% < 25 нг/мл и 41% между 25–50 нг/мл). У 15% пациенток он составлял 51–75 нг/мл (рис. 2). Средний уровень ферритина до лечения составлял около 30 нг/мл – значение, которое в 2003 году выявили также Фаврат и др. (4).

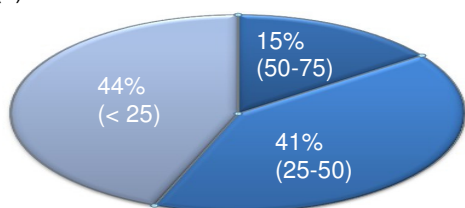


Рис. 2 Уровень ферритина (нг/мл) у пациенток с железодефицитом (%) перед лечением внутривенным насыщением

Повторяемость симптомов практически не зависит от уровня ферритина, кроме случаев анемии. Она начинается с уровня ферритина ниже 25 нг/мл значительно чаще, чем при показателях выше 25 нг/мл ($p < 0.0001$).

Степень эффективности

Изменения симптомов с точки зрения пациенток и лечащих врачей изображены на рисунке 3. Примечательно, что симптомы исчезали с вероятностью в среднем 65% или по меньшей мере состояние существенно улучшалось (подтверждение диагноза). 21% чувствуют себя немного лучше, но все еще нуждаются в дальнейшем исследовании и соответствующем лечении. Только одна из семи пациенток не почувствовала никаких изменений. Показатели эффективности у пациенток с анемией и без нее были одинаковыми, как при лечении железом, так и карбоксимальтозатом железа.

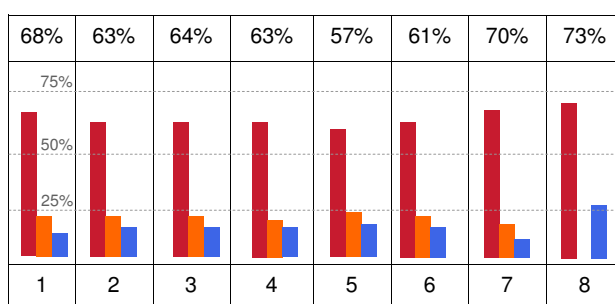
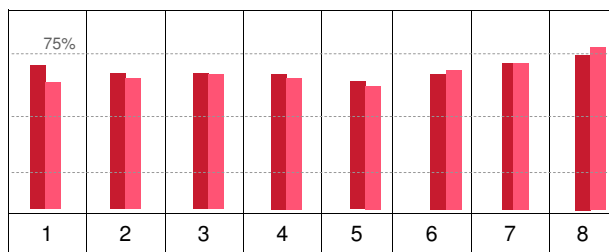


Рис. 3 Степень эффективности (%) после индивидуально дозированного внутривенного насыщения железом (T2) (% успешных)

1. Состояние усталости / 2. Потеря концентрации внимания /
3. Депрессивные состояния / 4. Нарушение сна /
5. Ригидность затылочных мышц / 6. Головные боли /
7. Головокружение / 8. Анемия

Красный столбец: успешно: отсутствие жалоб или значительные улучшения в процентном соотношении
Желтый столбец: немного лучше
Синий столбец: без изменений

Доля пациенток, которые не имели симптомов или



испытали значительное улучшение, остается спустя три месяца стабильно высокой (рис. 4).

Рис. 4 Пациентки, прошедшие успешное лечение индивидуально дозированным внутривенным насыщением железом (после лечения и через три месяца)

1. Состояние усталости / 2. Потеря концентрации внимания /
3. Депрессивные состояния / 4. Нарушение сна /
5. Ригидность затылочных мышц / 6. Головные боли /
7. Головокружение / 8. Анемия

Красный столбец: первый дополнительный контроль после лечения
Розово-красный столбец Т3: второй дополнительный контроль три месяца спустя

Оказывается, вероятность успеха у пациенток с исходным уровнем ферритина 50–75 нг/мл в среднем на 15% ниже, чем у пациенток со значением ниже 50 нг/мл (рис. 5). Средняя степень эффективности у пациенток с исходным уровнем ферритина <25 и тех, у кого 25–50 нг/мл, однако, существенно не отличаются (68% и 66% соответственно).

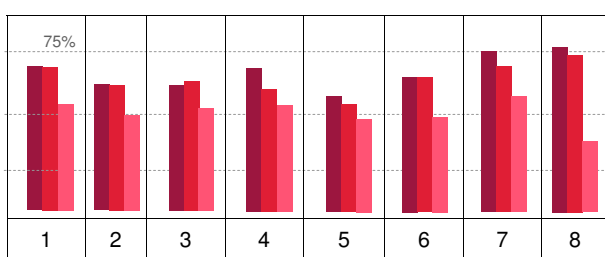


Рис. 5 Степень эффективности EQ (%) коррелирует с исходным уровнем ферритина

1. Состояние усталости / 2. Потеря концентрации внимания /
3. Депрессивные состояния / 4. Нарушение сна /
5. Ригидность затылочных мышц / 6. Головные боли /
7. Головокружение / 8. Анемия

Темно-красный столбец: EQ при исходном уровне ферритина < 25 нг/мл
Красный столбец: EQ при исходном уровне ферритина < 25–50 нг/мл
Сине-красный: EQ при исходном уровне ферритина < 50–75 нг/мл

Изменение уровня ферритина после лечения

Уровень ферритина до лечения (Т1) составлял в среднем 30 нг/мл, две или три недели после лечения (Т2) – 222 нг/мл, и через три месяца (три менструальных кровотечения) (Т3) он был соответственно ниже (в среднем 143 нг/мл). Кинетика ферритина в результате лечения зависит от дозы отдельных инъекций (табл. 2). В среднем пациентки получили 0,89 грамма (минимум 0,2, максимум 2 грамма железа).

Таб. 2 Соотношение ферритина (нг/мл) после лечения

	Ферр. Т1	Ферр. Т2	Ферр. Т3
Железо-сахароза 0,2 г	31	199	135
К а р б о к с и м а л ь т о з а т железа 0,5 г	28	279	167
В среднем	30	222	143

Побочные действия

Из 2168 пациенток 39 (1,8%) жаловались на временные побочные действия (например, желудочно-кишечные расстройства, кожная сыпь, гриппоподобные состояния или головокружение). У пациенток, принимающих железо-сахарозу в количестве 200 мг на инъекцию, степень побочных действий составляла около 1,2 процента, а у принимающих карбоксималтозат железа в количестве 500 мг на инъекцию – существенно выше, около 3,4 процента ($p > 0.001$).

Синдром дефицита железа (IDS) и железodefицитная анемия (IDA)

У 88% пациенток анемия не наблюдалась, хотя уровень ферритина у почти половины всех пациенток составлял 25 нг/мл. Таблица 3 показывает корреляцию между гемоглобином и уровнем ферритина. Примечателен тот факт, что при уровне ферритина 5–10 нг/мл среднее значение гемоглобина находится хотя и около нижнего уровня, но все же в пределах нормального для него диапазона. Целью такого аналитического подхода является предотвращение анемии, а не избежание симптомов.

Таб. 3 Корреляция между уровнем ферритина (нг/мл) и средним гемоглобином (норма для женщин: 12–16 г/дл)

Ферритин	1–5	5–10	10–25	25–50	50–75
Гб	11.2	12.3	12.9	13.3	13.3

Дискуссия

Определение и диагностика дефицита железа

Данное мониторинговое исследование применения медикаментов подтверждает прежние исследования (2,3,4,10) и слепое рандомизированное исследование Крайенбюля и др. (24, степень эффективности 65%).

Состояние усталости редко связывают с дефицитом железа (4). Сами пациентки часто видят в основе своего недомогания психо-социальные стрессы, а не биомедицинские причины (6,7,8). Врачи, однако, связывают хроническую усталость скорее с эмоциональными, чем с физическими проблемами (9).

Наши наблюдения показывают, что многие симптомы очень часто, если не постоянно встречаются при железodefиците и могут исчезать в результате индивидуально дозированного замещения: 1. Состояние усталости / 2. Потеря концентрации внимания / 3. Депрессивные состояния / 4. Нарушение сна / 5. Ригидность затылочных мышц / 6. Головные боли / 7. Головокружение, часто также выпадения волос, ломкость ногтей и синдром беспокойных ног.

В основном можно заключить: Дефицит железа может иметь значение и проявляться во многих областях медицины: головные боли и головокружение в неврологии и педиатрии, состояние усталости и нарушение сна у семейного врача, депрессия и потеря концентрации у психиатра или ригидность затылочных мышц у ревматолога.

Если бы врачи были более осведомлены о синдроме дефицита железа, они могли бы на основе каждого проявленного симптома поставить ряд вопросов, выявляющих дальнейшие симптомы, позволяющие получить полную картину железодефицита. Последствием этого была бы возможность более частого применения лечения насыщением железа.

Только небольшое число исследований указывает на то, что дефицит железа может оказывать влияние также на такие негематологические железозависимые функции организма, как например, формирование энзимов или метаболизм нейротрансмиттеров (16,17,18).

При уровне ферритина между 50 и 75 нг/мл эффективность терапии оказывается в среднем на 15% ниже, чем при уровне менее 50 нг/мл. Эти наблюдения позволяют предполагать, что уровень ферритина более 50 нг/мл чаще не дает симптомов, а симптомы, сходные с дефицитом железа, имеют иные причины. В целом только 14% не показали никаких изменений в результате ввода железа. То есть их симптомы были вызваны не дефицитом железа.

Только 12% из 2168 пациенток с дефицитом железа были идентифицированы, как имеющие анемию. Это показывает, что диагноз выраженного железодефицита ни в коем случае не зависит от анемии. Нижнее значение нормального диапазона уровня ферритина вообще нельзя определить. Нижняя «граница риска» ферритина, при которой возникают симптомы железодефицита, находится – в зависимости от пациента – между 10 и 75 нг/мл, но у некоторых пациенток может быть и выше.

Результаты по ферритину и растворимым трансферрин-рецепторам являются только относительно сопоставимыми, из-за различных методов измерения. SIHO рекомендует для сопоставимых анализов ферритина метод Бекмен Кальтера, а для определения растворимых трансферрин-рецепторов – метод Роше.

Лечение

Мы можем наблюдать, что эффективность лечения у 65% является высокой, если индивидуально рассчитать количество недостающего железа и вводить его в соответствующих разовых дозах и с нужными интервалами.

Из-за высокой степени побочных действий при введении 0,5 г карбоксимальтозата железа, на наш взгляд, следует задуматься о применении больших разовых доз. Лечение пациенток с IDS введением 0,2 г железо-сахарозы (2 раза в неделю) до достижения вычисленного общего количества проявило себя оптимально эффективным и одновременно лучше всего переносимым. Вероятно поэтому было бы рациональным, большие разовые дозы зарезервировать для пациенток с анемией, для которых разработан карбоксимальтозат железа.

Рекомендуется придерживаться этого ограничения по меньшей мере, пока нет научных сравнительных исследований.

Диспропорциональность: При больших дозах карбоксимальтозата железа (например два раза по 500 мг) уровень ферритина через три недели после последнего вливания на 40% (80 нг/мл) выше, чем через две недели после последнего вливания железосахарозы (пять раз по 200 мг). Причина этого «плавающая фаза», при которой железо в больших дозах требует много времени для того, чтобы диффундировать из кровеносных сосудов и стать доступным для тканей и органов. Через три месяца диспропорциональность еще составляет 24% (32 нг/мл).

Представляемая в данном исследовании новая концепция диагностики, терапии и профилактики (Swiss Iron System SIS) (19) (см. таб. 4) применяется с 2005 года в специально подготовленных центрах железотерапии и непрерывно контролируется в отношении эффективности, безопасности и экономичности в режиме онлайн мониторинга. Это соответствует возможностям Swiss Iron Health Organisation SIHO (20).

Таб. 4 Диагностика и лечение синдрома железодефицита

1. Клиническая оценка IDS
2. Анализы крови
3. Дифференциальные диагнозы / Противопоказания
4. Выявление показаний / Расчет дозы
5. Лечение путем внутривенного насыщения
6. Первый контроль лечения (контроль результата)
7. Второй контроль лечения (проверка устойчивости воздействия)
8. Планирование и расчет поддерживающей терапии

Приведенные здесь результаты с минимальными отклонениями соответствуют тем, что были опубликованы в 2006, 2008 и 2009 годах с возрастающим количеством пациентов (21,22,23). Эта преобладает успешность дополнительно укрепляет наши знания о том, что ранняя стадия дефицита железа может быть симптоматичной и успешно лечиться.

Заключение

IDS – это серьезный диагноз и требует планомерного лечения и последующего ухода. В зависимости от степени вызванного симптомами стресса внутривенная терапия введением железа может быть оптимальной первоочередной терапией. Диагноз может быть подтвержден с помощью дополнительных исследований после замещающей терапии. На основании частых рецидивов IDS, особенно у женщин перед менопаузой, индивидуальная поддерживающая

Литература

- 1) World Health Organisation. Iron Deficiency Anaemia, Assessment, Prevention and Control. *A guide for program managers*, 2001
- 2) Leibetseder F, Kosanowski H. Das Eisenmangelsyndrom. *Вена. Клин. еженедельник* 1958;70:12
- 3) Brüsckhe G, Mehls E. Das Eisenmangelsyndrom. *Verlag Theodor Steinkopff Dresden* 1971
- 4) Verdon F. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *British Medical Journal* 2003;326(7399):1124
- 5) Galan P, Yoon H-C, Preziosi P, Viteri P, Fieux B, Briancon S, et al. Determining factors in iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:383-8
- 6) Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace T, Wright DJM, Wesley SC. Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ* 1994;308:763-6
- 7) Stewart D, Abbey S, Meana M, Boydell KM. What makes women tired? A community sample. *J Women's Health* 1998; 7:69-76
- 8) Bensing JM, Hulsman RL, Schreurs KM. Genderdifferences in fatigue, biopsychosocial actors relating to fatigue in men and women. *Med Care* 1999;37:1078-83
- 9) Sugarman JR, Berg AO. Evaluation of fatigue in family practice. *J Fam Pract* 1984;19:643-7
- 10) Beutler E, Larsh SE, Gurney CW. Iron therapy in chronically fatigued nonanaemic women. *Ann Intern Med* 1960;52:378-94
- 11) Kirsch I, Deacon B, Huedo-Medina T, Scoboria A, Moore T, Johnson B. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration, *Public Library of Science*, 2008
- 12) McAvoy B. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors effective for depression in primary care. *Pearls* 2009;186
- 13) Konofol E. Effectiveness of Iron Supplementation in a Young Child with Attention-Deficiency / Hyperactivity Disorder. *American Academy of Pediatrics* 2005;116:732-734
- 14) Pinar O. Relationship of Ferritin to Symptom Ratings Children with ADHD: Effect of Comorbidity. *Child Psychiatry Hum Dev* 2008;39:323-330
- 15) Sever J. Iron Treatment in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology* 1997;35:178-80
- 16) Dallmann PR. Iron deficiency: does it matter? *J Intern Med* 1989;226:367-72
- 17) Scrimshaw NS. Functional consequences of iron deficiency in human populations. *J Nutr Sci Vitaminol* 1984;30:47-63
- 18) Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. *Am J Nephrol*. 2007;27:565-71
- 19) Swiss Iron System SIS (www.eisentest.org)
- 20) www.siho-global.org
- 21) Schaub B. Das Eisenmangelsyndrom, Diagnostik und Therapie. *Ars Medici* 2006;1:18-22
- 22) Schaub B. Eisenmangelsyndrom. Eine multizentrische deskriptive Arzneimittelanwendungsbeobachtung. *Österr. Ärztezeitung* 2008;7:46-51
- 23) Schaub B. Eisenmangelsyndrom. Eine multizentrische deskriptive Arzneimittelanwendungsbeobachtung. *Ars Medici* 2009;23:970-6
- 24) Krayenbühl et al.: Intravenous Iron for the treatment of fatigue in non-anemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*, June 24, 2011

Адреса для корреспонденции:

Dr. med. Beat Schaub
Erstes Ärztliches Eisenzentrum
Bottmingerstrasse 50
CH-4102 Binningen
Beat.Schaub@siho-global.org

Dr. med. Frédéric von Orelli
Schmerzlinik Basel
Hirschgässlein 11-15
CH-4010 Basel
Frederic.vonOrelli@schmerzlinik.ch

Dr. med. Claude Rothen M Sc
Rothen Medizinische Laboratorien AG
Spalengraben 15
CH-4003 Basel
C.Rothen@labor-rothen.ch