

Praxisstudie Eurofer V

Auswirkungen von individuell dosierten intravenösen Eisengaben bei Patientinnen mit Eisenmangel (Swiss Iron System SIS)

Eine multizentrische Arzneimittel-Anwendungsbeobachtung.

Dr. med. Beat Schaub, Dr. med. Frédéric von Orelli, Dr. med. Claude Rothen Msc



Swiss Iron Health Organisation SIHO

Praxisstudie Eurofer

Auswirkungen von individuell dosierten intravenösen Eisengaben bei Patientinnen mit Eisenmangel: Eine multizentrische Arzneimittelanwendungsbeobachtung.

Dr. med. Beat Schaub, Dr. med. Frédéric von Orelli, Dr. med. Claude Rothen M sc

Zusammenfassung

Ziel: Verlaufsdokumentation der intravenösen Substitution bei Frauen mit einem symptomatischen Eisenmangel mit und ohne Anämie: Veränderung der Symptome und der Ferritin- und Hämoglobinwerte, unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Design: multizentrische Anwendungsbeobachtung unter Verwendung von zwei unterschiedlichen Präparaten (Eisensaccharose versus Eisencarboxymaltose).

Studienzentren: 107 Arztpraxen (60 Schweiz, 36 D, 5 AT, 6 andere).

Teilnehmer: 3963 Patientinnen, die individuell dosierte intravenöse Eisengaben erhielten, 82% von ihnen im Menstruationsalter.

Untersuchte Parameter: Veränderung der Symptome und Laborwerte 2-3 Wochen nach einer intravenösen Eisenbehandlung sowie drei Monate später.

Resultate: Alle Teilnehmerinnen haben die Behandlung beendet. Bei 85% der Patientinnen lag der Ausgangswert von Ferritin < 50 ng/ml und bei 15% zwischen 51-75 ng/ml (Durchschnittswert 30 ng/ml). Bei 14% der Betroffenen lag eine Anämie vor. 64% der Teilnehmer fühlten sich nach der Behandlung bei einem durchschnittlichen Ferritinwert von 219 ng/ml beschwerdefrei oder deutlich besser, 23% profitierten ein wenig und 13% fühlten sich unverändert. Bei einer Nachkontrolle drei Monate später war der Erfolg praktisch unverändert, obwohl der Ferritinwert bei Frauen im Menstruationsalter wieder auf 143 ng/ml gesunken war. Die Nebenwirkungsrate lag knapp über 1%.

Schlussfolgerungen: Patientinnen mit Symptomen wie z.B. Erschöpfungszustände, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, Schwindel oder Kopfschmerzen und einem Ferritinwert unter 75ng/ml profitieren mehrheitlich von individuell dosierten intravenösen Eisengaben.

Einführung

Eisenmangel ist die häufigste Mangelerkrankung der Menschheit. Gemäss World Health Organisation WHO sind 2-4 Milliarden Menschen davon betroffen, etwa die Hälfte davon ohne Anämie (1). Das Leitsymptom Erschöpfung wird bisher lediglich der Eisenmangelanämie zugeordnet. Zuverlässige Studien über den Zusammenhang zwischen Erschöpfungszuständen und einem Eisenmangel ohne Anämie sind entsprechend selten.

Das in der Schweiz 1998 durch Dr. med. Beat Schaub wiederentdeckte Eisenmangelsyndrom (ohne Anämie) mit dem Leitsymptom Erschöpfung wurde erstmals 1957 von der Universität Innsbruck beschrieben (2) und 1971

von der Charité der Humboldt-Universität Berlin bestätigt (3). 2003 hat auch die Universität Lausanne nachgewiesen, dass Eisengaben auch bei Eisenmangelpatientinnen ohne Anämie die Symptome positiv beeinflussen (4).

Die 2007 in der Schweiz gegründete Swiss Iron Health Organisation SIHO (20) unterscheidet drei Stadien von Eisenmangel. 1: asymptomatischer Eisenmangel ohne Anämie = EoA, 2: symptomatisches Frühstadium von Eisenmangel = Eisenmangelsyndrom IDS (Iron Deficiency Syndrome), 3: Spätstadium = Eisenmangelanämie IDA (Iron Deficiency Anemia). In einer europäischen Studie konnte gezeigt werden, dass der Ferritinwert bei 20% der Frauen im Menstruationsalter unter 15 ng/ml liegt und nur 4% dieser Frauen eine Anämie aufwiesen (5).

Wie viele Frauen mit einem Eisenmangel ohne Anämie überhaupt unter Symptomen leiden und wie viele dabei beschwerdefrei sind, ist bisher nicht bekannt. Wir untersuchten bei Frauen mit typischen Eisenmangelsymptomen die Erfolgsquoten und Verträglichkeit von individuell dosierten intravenösen Eisenbehandlungen unter Anwendung des Grenznutzenprinzips (so viel wie nötig und so wenig wie möglich).

Methodik

Die Datenerhebung erfolgte in 107 Arztpraxen (60 Schweiz, 36 D, 5 AT, 6 andere). mit insgesamt 3963 Patientinnen. Die Therapieverläufe wurden im Rahmen einer prospektiven Arzneimittelanwendungsbeobachtung zwischen 2006 und 2018 in einer Internet-Datenbank (Health-Banking) mit einer integrierten Dosisberechnungsformel und einem Nutzenbewertungs-Tool dokumentiert (Qualitätsmanagement).

Einschlusskriterien: Es wurden alle Patientinnen in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen, bei denen Eisenmangel-Symptome vorlagen und deren Ferritinwert gleichzeitig < 75 ng/ml lag. Vor und nach der intravenösen Behandlung wurden die Beschwerden anhand des Clinical IDS Score erfasst. Im Gegensatz zu der Lausanner Studie von 2003 (4) wurden in dieser Anwendungsbeobachtung Patientinnen mit psychischen oder anderen körperlichen Leiden sowie mit einem chronic fatigue syndrome nicht ausgeschlossen.

Die Symptome wurden der Häufigkeit entsprechend in vier Gruppen eingeteilt.

- Gruppe 1:** Erschöpfungszustände,
- Gruppe 2:** Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmungen, Schlafstörungen
- Gruppe 3:** Schwindel (Dizziness), Kopfschmerzen, Nackenverspannungen
- Gruppe 4:** Haarausfall, Nagelbrüchigkeit, Restless Legs

Andere Ursachen von Erschöpfungszuständen (z.B. diabetische Stoffwechsellage, Schilddrüsenstörungen oder Vitaminmangel) wurden ausgeschlossen. Für die Erhärtung der Indikationsstellung wurden zwei weitere Parameter des Eisenstoffwechsels gemessen, welche die Ausprägung des Eisenmangels andeuten (Transferrin TF und lösliche Transferrinrezeptoren LTR). Bei einem Quotienten von mindestens 1.5 aus dem Durchschnittswert von TF und LTR / log Ferritin war die Indikation *erhärtet*. Die beiden Indikatoren haben wir für die Dosisberechnung mitberücksichtigt.

Die Patientinnen erhielten jeweils entweder zweimal wöchentlich 200 mg Eisensaccharose oder einmal wöchentlich 500 mg Eisencarboxymaltose bis zum Erreichen der individuell ermittelten Gesamtmenge. Zwei (Eisensaccharose) bis drei Wochen (Eisencarboxymaltose) nach der letzten Aufsättigungsinfusion wurde ein Follow-up zur Dokumentierung und Beurteilung der Symptome und der Laborwerte durchgeführt. Nach Möglichkeit erfolgte eine zusätzliche Kontrolle nach weiteren drei Monaten. Auf der Basis der dann ermittelten Daten konnte nicht nur die Nachhaltigkeit des Erfolgs geprüft, sondern auch die individuell zu gestaltende Erhaltungstherapie festgelegt werden.

Eine Behandlung wird dann als erfolgreich definiert, wenn die Symptome aus Sicht der Patientinnen und behandelnden Ärzte verschwunden sind oder sich zumindest deutlich gebessert haben (in Abb. 3 rote Säule) und der Ferritinwert gleichzeitig im therapeutischen Zielbereich liegt. Gleichzeitig werden diejenigen Patientinnen erfasst, bei denen die Behandlung nur ein wenig geholfen hat (gelbe Säule) oder die sich unverändert fühlten (blaue Säule).

Die Laboranalysen erfolgten mit den verfügbaren Routinemethoden. Der überwiegende Teil der Ferritinbestimmungen erfolgte gemäss WHO Standard IS94/572 nach Beckman Coulter. Die meisten Analysen bezüglich der löslichen Transferrinrezeptoren erfolgten nach dem Roche-Standard, der erfahrungsgemäss am Häufigsten angewendet wird. Dabei wird eine interne Referenzpräparation verwendet. Eine Minderheit der Analysen für Ferritin und für die löslichen Transferrinrezeptoren erfolgte mit anderen Methoden, deren Resultate einer methodenbedingten Streuung unterliegen können. Die Ursache dafür liegt bei Ferritin in der Verwendung unterschiedlicher und zum Teil veralteter Standards, was zu Differenzen zwischen den Methoden führen kann. Für die löslichen Transferrinrezeptoren existieren bis heute noch keine internationalen Standards. Die Transferrinbestimmung wurde immer nach

einem internationalen Standard durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde gemäss Richtlinien der Biostatistik der Universität Zürich durchgeführt.

Resultate

Insgesamt erfüllten 3963 Patientinnen die Einschlusskriterien und wurden mit Eiseninfusionen behandelt. 3000 erhielten Einzeldosen mit 200 mg Eisensaccharose (2339 Venofer, 661 Fermed) und 963 mit 500 mg Eisencarboxymaltose (Ferinject). Bei allen Patientinnen fand eine Kontrolle nach der Behandlung statt. 2747 Patienten wurden zusätzlich drei Monate später nachkontrolliert (2068 Pat. mit Eisensaccharose, 679 mit Eisencarboxymaltose). Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 38 Jahren. 142 Patientinnen waren jünger als 15 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 12 Jahren.

Häufigkeit der Symptome

Erschöpfung (84%) ist das Leitsymptom aller Altersgruppen. Weitere häufig beschriebene Symptome sind Konzentrationsstörungen (56%), depressive Verstimmungen (45%), Nackenverspannungen (47%) oder Schlafstörungen (43%). Eine Eisenmangelanämie lag nur bei 14% der eingeschlossenen Eisenmangelpatientinnen vor (Abb. 1).

Auffallend ist - abgesehen von Erschöpfungszuständen - die Häufigkeit von Konzentrationsstörungen im Kindesalter. Zusammen mit den ebenfalls häufig geäußerten Symptomen wie Kopfschmerzen oder Schlafstörungen könnte dieser Symptomenkomplex unter anderem ein AD(H)S charakterisieren.

Die Anzahl gleichzeitig vorhandener Symptome steigt bis zum Alter von 20 Jahren (durchschnittlich 3-4 Symptome) und bleibt dann konstant (4-5 Symptome).

Erschöpfungszustände	84	
Konzentrationsstörungen	56	
Depressive Verstimmungen	45	
Nackenverspannungen	47	
Kopfschmerzen	46	
Schwindel	43	
Schlafstörungen	43	
Anämie	14	

Abb 1 Häufigkeit der Symptome (%) vor der Therapie

In *Tabelle 1* wird die Häufigkeit der Symptome nach Altersgruppen dargestellt. Chronische Erschöpfungszustände stellen in allen Altersgruppen das Leitsymptom dar, in der Regel begleitet durch weitere Symptome. Nur eine Anämie kommt vergleichsweise selten vor.

Tab. 1 Häufigkeit der Symptome (%) vor der Therapie, korreliert nach Altersgruppe

Symptome	Häufigkeit	<15 J.	15-20 J.	21-30 J.	31-40 J.	41-50 J.	>50 J.
	n = 3963 (100%)	n = 142 (4%)	n = 355 (10%)	n = 755 (19%)	n = 1031 (26%)	n = 1108 (28%)	n = 572 (14%)
Erschöpfungszustände	84% (n = 3322)	79%	80%	83%	86%	85%	84%
Konzentrationsstörungen	56% (n = 2230)	63%	52%	55%	57%	59%	52%
Depressive Verstimmungen	45% (n = 1800)	33%	35%	43%	51%	48%	44%
Nackenverspannungen	47% (n = 1869)	16%	37%	45%	53%	52%	44%
Kopfschmerzen	46% (n = 1809)	39%	45%	49%	48%	46%	38%
Schwindel	43% (n = 1694)	39%	40%	44%	45%	43%	38%
Schlafstörungen	43% (n = 1718)	32%	33%	38%	43%	48%	52%
Anämie	14% (n = 553)	13%	13%	13%	14%	16%	12%

Von den 3963 behandelten Patientinnen hatten 84% einen Ausgangs-Ferritinwert < 50 ng/ml (44% < 25 ng/ml und 40% zwischen 25-50 ng/ml). Bei 16% der Patientinnen lag dieser bei 51-75 ng/ml (Abb. 2). Der durchschnittliche Ferritinwert vor einer Behandlung lag bei 30 ng/ml – dem Wert, den 2003 auch Favrat et al. ermittelt haben (4).

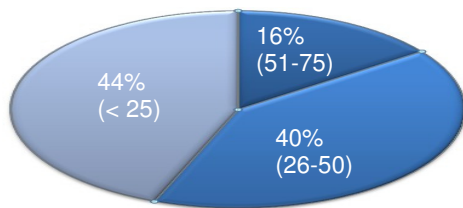


Abb. 2 Ferritinwert (ng/ml) bei Eisenmangelpatientinnen (%) vor einer Aufsättigungstherapie

Erfolgsquoten

Die Veränderung der Symptome aus Sicht der Patientinnen und der behandelnden Ärzte werden in *Abbildung 3* dargestellt. Bemerkenswert ist, dass die Symptome mit einer Wahrscheinlichkeit von durchschnittlich 64% verschwanden oder sich zumindest deutlich verbesserten (Diagnosesicherung). 23% fühlten sich immerhin ein bisschen besser, brauchten aber noch eine nachfolgende Abklärung und entsprechende Weiterbehandlung. Nur 13% der Behandelten spürte keine Veränderung. Die Erfolgsquote bei Patientinnen mit und ohne Anämie war dieselbe, ob sie mit Eisensaccharose oder Eisencarboxymaltose behandelt wurden.

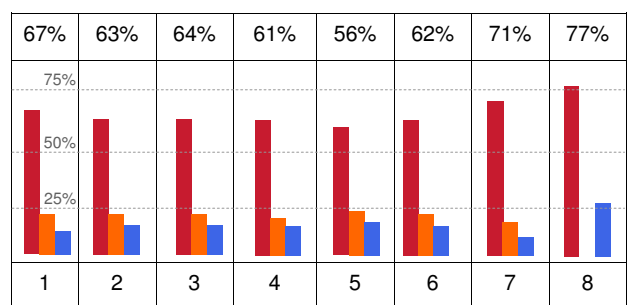


Abb. 3 Erfolgsquoten (%) nach einer individuell dosierten intravenösen Aufsättigung mit Eisen (T2) (% erfolgreich)

1. Erschöpfungszustände / 2. Konzentrationsstörungen /
3. Depressive Verstimmungen / 4. Schlafstörungen /
5. Nackenverspannungen / 6. Kopfschmerzen / 7. Schwindel /
8. Anämie

Rote Säule: erfolgreich: beschwerdefrei oder deutlich besser mit Prozentangabe

Gelbe Säule: ein wenig besser

Blaue Säule: unverändert

Der Anteil der Patientinnen, die symptomfrei wurden oder eine deutliche Besserung ihrer Symptome erfahren haben, liegt bei den nachkontrollierten Patienten drei Monate später immer noch unverändert hoch (Abb. 4).

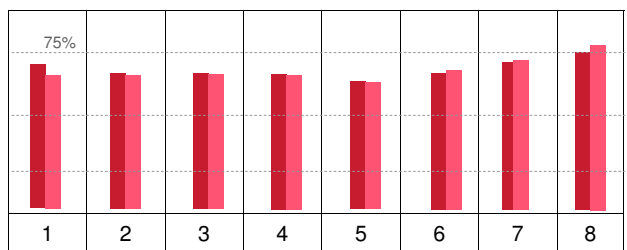


Abb. 4 Erfolgreich behandelte Patientinnen nach einer individuell dosierten intravenösen Aufsättigung mit Eisen (nach der Behandlung und drei Monate später)

1. Erschöpfungszustände / 2. Konzentrationsstörungen /
3. Depressive Verstimmungen / 4. Schlafstörungen /
5. Nackenverspannungen / 6. Kopfschmerzen / 7. Schwindel /
8. Anämie

Rote Säule T2: erste Nachkontrolle nach der Behandlung

Rosarote Säule T3: zweite Nachkontrolle drei Monate später

Es zeigt sich, dass die Erfolgsquote bei Patientinnen mit einem Ausgangs-Ferritinwert von 50-75 ng/ml durchschnittlich um 14% tiefer liegt als bei Patientinnen mit einem Wert unter 50 ng/ml (Abb. 5). Die durchschnittlichen Erfolgsquoten bei Patientinnen mit einem Ausgangs-Ferritin von <25 und jenen mit 25-50 ng/ml unterscheiden sich hingegen kaum (68% bzw. 63%).

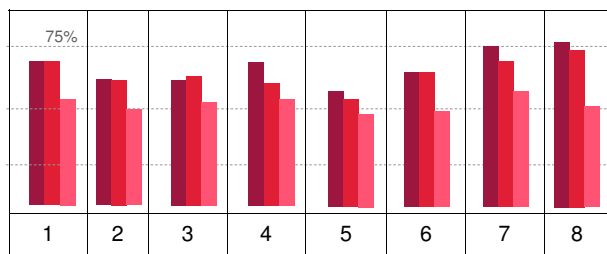


Abb. 5 Erfolgsquoten EQ (%) korreliert mit dem Ausgangs-Ferritinwert

1. Erschöpfungszustände / 2. Konzentrationsstörungen /
3. Depressive Verstimmungen / 4. Schlafstörungen /
5. Nackenverspannungen / 6. Kopfschmerzen / 7. Schwindel /
8. Anämie

Dunkelrote Säule: EQ bei Ausgangsferritin < 25 ng/ml

Rote Säule: EQ bei Ausgangsferritin 25-50 ng/ml

Hellrote Säule: EQ bei Ausgangsferritin 50-75 ng/ml

Veränderung der Ferritinwerte nach einer Behandlung

Der Ferritinwert lag vor einer Behandlung (T1) im Durchschnitt bei 30 ng/ml, zwei bis drei Wochen nach einer Behandlung (T2) bei 219 ng/ml und drei Monate (drei Regelblutungen) später (T3) entsprechend tiefer (durchschnittlich 143 ng/ml). Die Kinetik des Ferritinwertes infolge der Behandlung ist abhängig von der Dosierung der Einzelinfusionen (Tab. 2). Im Durchschnitt erhielten die Patientinnen 0.89 Gramm (Venofer 0.84 / Fermed 1.03 / Ferinject 0.91).

Tab. 2 Ferritinverlauf (ng/ml) nach einer Behandlung

	Ferr. T1	Ferr. T2	Ferr. T3
Venofer 0.2 g	31	197	135
Fermed 0.2	27	239	164
Ferinject 0.5 g	30	258	151
Alle	30	219	143

Nebenwirkungen

Von den 3963 behandelten Patientinnen bekundeten 54 (1,4%) vorübergehend unerwünschte Nebenwirkungen (wie Magen-Darm-Probleme, Hautausschläge, grippeartige Zustände oder Schwindel). Die Nebenwirkungsrate ist bei Eisensaccharose und Eisencarboxymaltose vergleichbar.

Eisenmangelsyndrom IDS und Eisenmangelanämie IDA

Bei 86% der Patientinnen lag keine Anämie vor, obwohl der Ferritinwert bei 44% unter 25 ng/ml lag. Tabelle 3 zeigt die Korrelation zwischen den Hämoglobin- und Ferritinwerten. Bezeichnend ist die Tatsache, dass bei einem Ferritinwert von 5-10 ng/ml das Hämoglobin im Durchschnitt zwar noch in der unteren Norm, aber dennoch im bis anhin definierten Referenzbereich liegt. Der Fokus einer solchen Betrachtungsweise liegt auf dem Verhindern einer Anämie und nicht im Vermeiden von Symptomen.

Tab. 3 Korrelation zwischen Ferritin (ng/ml) und Durchschnittshämoglobin (normal bei Frauen: 12-16 g/dl)

Ferritin	1-5	5-10	10-25	25-50	50-75
Hb	11.1	12.1	13.0	13.3	13.4

Diskussion

Definition und Diagnostik von Eisenmangel

Diese Arzneimittelanwendungsbeobachtung bestätigt frühere Untersuchungen (2,3,4,10) und die doppelblind randomisierte Studie von Kraysenbühl et al. (24, Erfolgsquote von 65%) weitestgehend.

Erschöpfungszustände werden immer noch zu selten einem Eisenmangel zugeordnet (4). Die Patientinnen selbst neigen oft dazu, ihre Beschwerden auf psychosoziale Stressoren zurückzuführen und nicht auf biomedizinische Ursachen (6,7,8). Ärzte hingegen vermuten hinter einer chronischen Müdigkeit eher emotionale als körperliche Ursachen (9).

Unsere Beobachtungen zeigen, dass mehrere Symptome sehr häufig, wenn auch nicht immer, bei Eisenmangel auftreten und durch eine individuell dosierte Substitution verschwinden können: 1. Erschöpfungszustände / 2. Konzentrationsstörungen / 3. Depressive Verstimmungen / 4. Schlafstörungen / 5. Nackenverspannungen / 6. Kopfschmerzen / 7. Schwindel, oft auch Haarausfall, Nagelbrüchigkeit und Restless legs.

Grundsätzlich kann festgestellt werden: Eisenmangel kann in vielen ärztlichen Fachgebieten bedeutungsvoll sein: Kopfschmerzen und Schwindel beim Neurologen und Pädiater, Erschöpfungszustände und Schlafstörungen beim Hausarzt, Depressionen und Konzentrationsstörungen

gen beim Psychiater oder Nackenverspannungen beim Rheumatologen. Wären die Ärzte auf das Eisenmangelsyndrom sensibilisiert, könnten sie bei jedem beklagten Symptom noch weitere Symptome erfragen, um dadurch das Bild eines Eisenmangelsyndroms abzurunden. Dies hätte die Konsequenz, dass häufiger kurative Eisentherapien eingeleitet werden könnten.

Erst wenige Studien weisen darauf hin, dass auch nicht-hämatologische eisenabhängige Körperfunktionen durch Eisenmangel beeinflusst werden können wie beispielsweise die Enzyymbildung oder der Stoffwechsel der Neurotransmitter (16,17,18).

Bei Ferritinwerten zwischen 50 und 75 ng/ml liegt der Therapieerfolg 14% tiefer als bei solchen unter 50 ng/ml. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass Ferritinwerte über 50 ng/ml häufiger symptomlos bleiben und an Eisenmangel erinnernde Symptome eine andere Ursache haben. Insgesamt haben nur 13% gar keine Veränderung durch die Eisengaben verspürt. Ihre Symptome waren also nicht durch den Eisenmangel bedingt.

Nur 14% der 3963 Eisenmangelpatientinnen wurden als anämisch identifiziert. Dies zeigt, dass die Diagnose eines manifesten Eisendefizits auf keinen Fall von einer Anämie abhängt. Ein unterer Normwert für Ferritin kann nicht pauschal definiert werden. Der untere „Risikowert“ von Ferritin für die Entstehung von Eisenmangelsymptomen liegt – je nach Patient – zwischen 10 und 75 ng/ml, kann aber bei einzelnen Patientinnen sogar höher liegen.

Die Resultate von Ferritin und der löslichen Transferrinrezeptoren sind aufgrund unterschiedlicher Messmethoden leider nur bedingt vergleichbar. Die SIHO empfiehlt für vergleichbare Ferritinanalysen die Beckman-Coulter-Methode und für die Bestimmung der löslichen Transferrinrezeptoren die Roche-Methode.

Behandlung

Wir konnten beobachten, dass der Behandlungserfolg mit 86% hoch ist, wenn man die Menge des fehlenden Eisens individuell berechnet und in geeigneten Einzeldosen und Intervallen zuführt.

Disproportionalität: Nach Hochdosierungen von Eisen-carboxymaltose (z.B. zweimal 500 mg) liegt der Ferritinwert drei Wochen nach der letzten Infusion höher als zwei Wochen nach der letzten Infusion von Eisensaccharose (fünfmal 200 mg). Ursache dafür ist die „Flutungsphase“, während der das höher dosierte Eisen längere Zeit benötigt, um aus den Blutgefässen zu diffundieren und dadurch in den Geweben und Organen verfügbar zu werden.

Das in dieser Anwendungsbeobachtung präsentierte neue Konzept (siehe Tab. 4) für Diagnostik, Therapie und Prävention (Swiss Iron System SIS) (19) wird in speziell ausgebildeten Ärztlichen Eisenzentren seit 2005 multizentrisch angewandt und hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Kosteneffizienz mit einem online-monitoring überprüft. Es entspricht dem Instrumentarium der Swiss Iron Health Organisation SIHO (20).

Tab. 4 Diagnostik und Behandlung des Eisenmangelsyndroms

1. Clinical IDS-Score
2. Blutanalysen
3. Differenzialdiagnosen / Kontraindikationen
4. Indikationsstellung / Dosisberechnung
5. Aufsättigungstherapie
6. Erste Therapiekontrolle (Erfolgskontrolle)
7. Zweite Therapiekontrolle (Prüfung der Nachhaltigkeit)
8. Planung und Berechnung der Erhaltungstherapie

Die hier präsentierten Resultate sind mit geringen Abweichungen dieselben wie diejenigen, die schon 2006, 2008, 2009 und 2015 (www.eurofer.ch) mit steigender Patientenzahl publiziert wurden (21,22,23). Diese Kontinuität des Erfolgs festigt unsere Erkenntnis zusätzlich, dass das Frühstadium von Eisenmangel symptomatisch sein und erfolgreich behandelt werden kann.

Schlussfolgerung

Die Diagnose des IDS ist anspruchsvoll und erfordert eine planvolle Therapie und Nachsorge. Abhängig von dem durch die Symptome verursachten Leidensdruck ist eine intravenöse Eisentherapie die geeignete Erst-Linien-Therapie. Die Diagnose kann durch Follow-up-Untersuchungen nach der Substitutionstherapie bestätigt werden. Aufgrund der häufigen Rezidive des IDS, insbesondere bei prämenopausalen Frauen, ist eine individuelle Erhaltungstherapie nach der Aufsättigungstherapie oft notwendig.

Literatur

- 1) World Health Organisation. Iron Deficiency Anaemia, Assessment, Prevention and Control. *A guide for program managers, 2001*
- 2) Leibetseder F, Kosanowski H. Das Eisenmangelsyndrom. *Wien. Klin. Wochenschrift 1958;70:12*
- 3) Brüscke 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-Deficience / 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 Arzneimittel-anwendungsbeobachtung. *Österr. Ärztezeitung 2008;7:46-51*
- 23) Schaub B. Eisenmangelsyndrom. Eine multizentrische deskriptive Arzneimittel-anwendungsbeobachtung. *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*

Korrespondenzadressen:

Dr. med. Beat Schaub
Erstes Ärztliches Eisenzentrum
Hauptstrasse 1
CH-4102 Binningen
Beat.Schaub@siho-global.org

Dr. med. Frédéric von Orelli
Rainweg 8
4144 Arlesheim
Frederic.vonOrelli@schmerzlinik.ch

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