

Das Eisenmangelsyndrom IDS (Iron Deficiency Syndrome)

Eine multizentrische deskriptive Arzneimittel-Anwendungsbeobachtung

BEAT SCHAUB ET AL.*

Insbesondere Frauen im Menstruationsalter leiden oft unter Symptomen wie etwa Erschöpfung, depressiven Verstimmungen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, die wir erstmals 2006 als Eisenmangelsyndrom IDS (Iron Deficiency Syndrome) beschrieben haben (1). Die ersten Symptome treten oft schon bei Ferritinwerten unter 50 ng/ml auf. In dieser Studie wurde untersucht, wie sich bei Patienten mit einem Ferritinwert < 75 ng/ml eine rasche individuell dosierte Aufsättigung mit Eiseninfusionen – mit einem Ferritinzielwert von 200 ng/ml – auf die bei tiefen Ferritinwerten vorliegenden Symptome auswirkt, wenn diese Therapie nach einem neu entwickelten Konzept durchgeführt wird. Zusätzlich zu den 2006 untersuchten Fragestellungen wurden für diese Studie die Symptome mit Alters- und Ferritingruppen korreliert sowie die Problematik der Anämie untersucht.

Methodik

Die Datenerhebung erfolgte in 20 ärztlichen Eisenzentren (19 in der Schweiz und 1 in Berlin). Die Therapieverläufe wurden im Rahmen einer prospektiven deskriptiven Arzneimittel-anwendungsbeobachtung zwischen März 2006 und November 2007 in einer Internetdatenbank dokumentiert. Die in die Kohorte aufgenommenen Patienten waren vor allem Frauen im Menstruationsalter und Kinder, die über Erschöpfungszustände und Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmungen, Schlafstörungen und Kopfschmerzen berichteten.

Zwecks Indikationsstellung für das IDS wurden die Beschwerden anhand eines Fragebogens erfasst und die relevanten Laborwerte (CRP, Hb, Ferritin, LTR, TF) bestimmt. Lag bei oben genannten Symptomen gleichzeitig ein Eisenmangel vor und konnten andere potenzielle Ursachen sowie Kontraindikationen ausgeschlossen werden, wurde umgehend eine Behandlung mit Eiseninfusionen durchgeführt. Die Menge an Eisen, die für eine optimale Aufsättigung in jedem einzelnen Fall nötig ist, wurde anhand eines im Health-Banking¹ implementierten Computerprogramms ermittelt. Anschliessend erhielten die Patienten zweimal wöchentlich 200 mg Eisen per infusionem über einen individuell berechneten Zeitraum.

Alle Behandlungen wurden mittels Kurzinfusionen mit Eisensaccharose (Venofer®) durchgeführt. Auf die Anwendung von Eisencarboxymaltose (Ferinject®) wurde vorerst verzichtet. Das neue Arzneimittel scheint in klinischen Anwendungen noch ungenügend erforscht zu sein (z.B. Non-Approval-Letter der FDA vom 12.3.08).

Nach der Aufsättigung sowie nach weiteren drei Monaten erfolgte ein Follow-up der behandelten Patienten. Es wurden erneut die Symptome und Laborwerte erfasst. Auf der Basis der nach drei Monaten ermittelten Ferritinwerte und unter Berücksichtigung der aktuellen Symptomatik wurde anschliessend die Folgetherapie festgelegt: Auch im Hinblick auf eine wirksame Rezidivprophylaxe kann die dafür individuell notwendige Menge an Eisen mit dem Computerprogramm im Health-Banking berechnet werden.

Um den Therapieerfolg zu dokumentieren, wurden sowohl die Symptome als auch die Labordaten vor und nach Aufsättigung sowie drei Monate danach erfasst und in eine Internetdaten-

*Koautoren: Dr. med. Peter Duner, Dr. med. Alois Gut, Dr. med. Teddy Kaufmann, Dr. med. Othmar Kehl, Dr. med. Heribert Möllinger, Dr. med. Harry Rauscher, Dr. med. Richard Rordorf, Dr. med. Karl-Dieter Schuldt, Dr. med. Guido Suter, Dr. med. Frédéric von Orelli, Dr. med. Peter Wagner

¹ Gesundheitsdatenbank im Internet für Qualitätsmanagement

Tabelle: Häufigkeit der Symptome (in %), korreliert mit Altersgruppen

Symptome (n = 873 Patienten)	Häufigkeit bei Eisenmangelpatienten n = 873	< 15 n = 27	15-20 n = 103	21-30 n = 176	31-40 n = 240	41-50 n = 327
Erschöpfungszustände	84% (n = 732)	63%	77%	88%	88%	87%
Konzentrationsstörungen	57% (n = 495)	63%	57%	57%	58%	59%
Depressive Verstimmungen	49% (n = 425)	6%	34%	48%	54%	54%
Nackenverspannungen	49% (n = 430)	6%	27%	50%	52%	55%
Kopfschmerzen	49% (n = 429)	30%	38%	53%	50%	51%
Schwindel	45% (n = 390)	12%	34%	49%	46%	43%
Schlafstörungen	42% (n = 364)	33%	37%	40%	39%	47%

bank eingegeben. Die Daten nach Aufsättigung mit Eiseninfusionen wurden mit denen vor Therapiebeginn verglichen.

Resultate

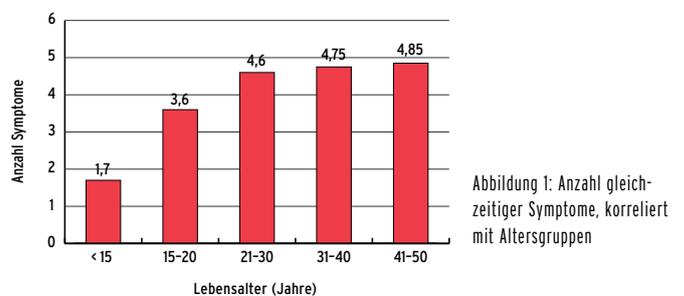
Insgesamt erfüllten 873 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in diese prospektive Anwendungsbeobachtung eingeschlossen beziehungsweise mit Eiseninfusionen behandelt. Von allen 873 Patienten wurden die relevanten Daten vor und nach Aufsättigung dokumentiert. Bei 583 Patienten erfolgte ein Follow-up nach weiteren drei Monaten.

92 Prozent der Patienten aus der Kohorte waren Frauen, 8 Prozent Männer, mit einem Durchschnittsalter von 39 beziehungsweise 31 Jahren. 27 Patienten (3%) waren jünger als 15 Jahre (12 Mädchen und 15 Knaben mit einem Durchschnittsalter von 12 bzw. 11 Jahren). Wie aus der Tabelle ersichtlich, sind die am häufigsten berichteten Symptome vor Aufsättigung Erschöpfungszustände (84%), Konzentrationsstörungen (57%), vor depressiven Verstimmungen, Nackenverspannungen und Kopfschmerzen mit je 49 Prozent sowie Schwindel (45%) und Schlafstörungen (42%).

Konzentrationsstörungen und Erschöpfungszustände sind mit 63 Prozent die im Kindesalter am häufigsten genannten Beschwerden, vor Schlafstörungen (33%) und Kopfschmerzen (30%) – Symptome, die ein ADS charakterisieren.

Auffallend ist, dass die Anzahl gleichzeitig vorhandener Symptome bis zum 30. Lebensjahr steigt und nachher ziemlich konstant bleibt (Abbildung 1). Kinder unter 15 Jahren weisen im Durchschnitt 1,7 Symptome auf, die 15- bis 20-Jährigen 3,6 und die über 20-Jährigen zwischen 4,5 und 5 Symptomen. Abbildung 2 zeigt die Veränderung der via Fragebogen erfassten Symptomatik aus Patientensicht nach individuell erfolgter Aufsättigung mit Eiseninfusionen. Bemerkenswert ist, dass alle Symptome eine Erfolgsquote von 60 bis 70 Prozent aufweisen. Lediglich bei Nackenverspannungen liegt sie mit 57 Prozent darunter.

Die Nachhaltigkeit der Behandlung geht aus Abbildung 3 hervor. Sie zeigt, dass der Therapieerfolg nach drei Monaten kaum



abgenommen hat. Der Anteil der Patienten, die symptomfrei sind oder eine deutliche Besserung der Symptome erfahren haben, ist beinahe gleich geblieben.

Abbildung 4 gibt die Verteilung der Erfolgsquoten nach Altersgruppen wieder. Diese liegen auch innerhalb der Altersgruppen ungefähr zwischen 50 und 70 Prozent. Auffallend ist, dass die Symptome Kopfschmerzen (88%) und Schlafstörungen (78%) bei den unter 15-Jährigen mit einer Eisenaufsättigung besonders erfolgreich behandelt werden konnten.

Von den 873 Patienten haben 88 Prozent einen Ferritinwert unter 50 ng/ml und von diesen 52 Prozent einen Ferritinwert unter 25 ng/ml (Abbildung 5).

Aus Abbildung 6 ist ersichtlich, dass die Symptommhäufigkeit vom Ferritinwert kaum beeinflusst wird. Hingegen zeigt sich, dass eine Abhängigkeit zwischen dem Behandlungserfolg und den Ferritinwerten besteht: Die Erfolgsquoten in den Ferritingruppen < 25 ng/ml und 25 bis 50 ng/ml sind vergleichbar und liegen ungefähr zwischen 60 und 70 Prozent. Bei den Patienten mit einem Ferritingehalt von 51 bis 75 ng/ml hingegen liegt der Behandlungserfolg der einzelnen Symptome durchschnittlich um 10 Prozent tiefer. Bei Nackenverspannungen sind es sogar mehr als 20 Prozent weniger Patienten, die erfolgreich therapiert werden können (Abbildung 7).

Der Ferritinwert lag vor der intravenösen Aufsättigung im Durchschnitt bei 31 ng/ml, danach bei 194 ng/ml (Zielwert des Internetkalkulators: 200). Der Hämoglobinwert stieg während dieser Zeit von 130 auf 131 g/l an.

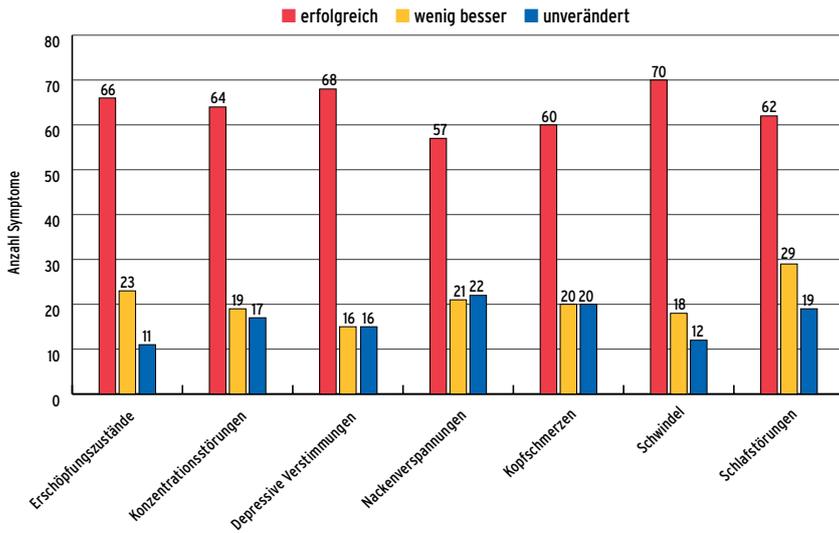


Abbildung 2: Erfolgsquoten (in %) pro Symptom. Erfolgreich ist = beschwerdefrei oder deutlich gebessert

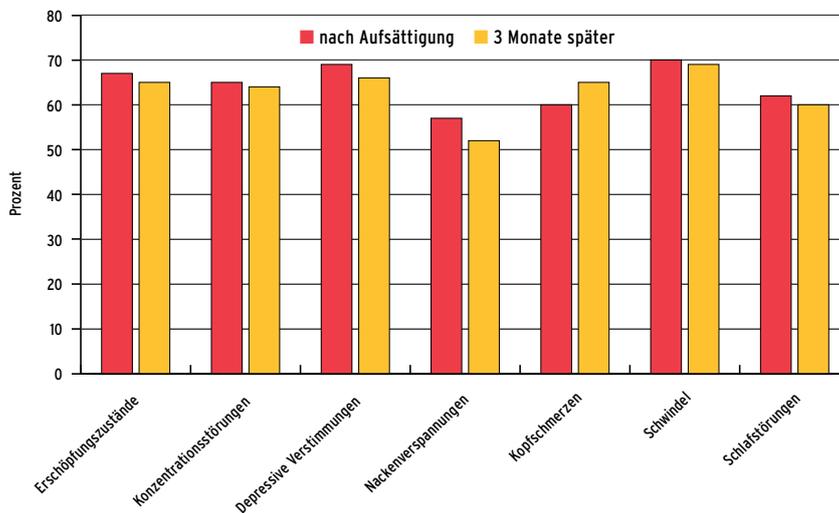


Abbildung 3: Erfolgsquoten nach der Aufsättigung und 3 Monate später

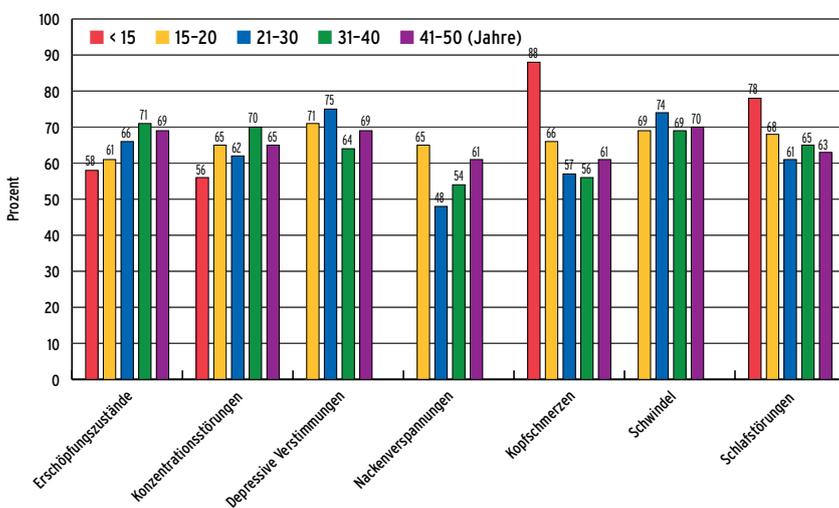


Abbildung 4: Erfolgsquoten (in %) der Symptome, korreliert mit Altersgruppen

Nebenwirkungen

Von den 873 behandelten Patienten erlitten 38 (4,4%) vorübergehend leichte unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (am häufigsten Müdigkeit, Magen-Darm-Probleme, Hautausschlag, Gelenkschmerzen, Schwindel). Es traten keine anaphylaktischen Reaktionen auf.

Eisenmangelsyndrom (IDS) und Eisenmangelanämie (IDA)

Von den 873 Patienten wiesen nur 14 Prozent (n = 114) eine Anämie auf (Hb < 12,0 g/dl), die in 73 Prozent der Fälle mit Eiseninfusionen erfolgreich behandelt werden konnte (höchste Erfolgsquote im Alter < 15 Jahre).

79 (69%) der 114 Anämiepatienten wiesen einen Ferritinwert < 25 auf, die restlichen 35 (31%) einen Ferritinwert zwischen 25 und 50.

Bei 86 Prozent der Patienten lag keine Anämie vor, obwohl der Ferritinwert bei etwa der Hälfte (n = 397) unter 25 ng/ml lag. *Abbildung 8* zeigt die Korrelation zwischen Hämoglobin- und Ferritinwerten. Auffallend ist die Tatsache, dass bei einem Ferritingehalt unter 25 ng/ml das Hämoglobin im Durchschnitt zwar in der unteren Norm, aber immer noch im bis heute definierten Referenzbereich liegt – ein Hinweis darauf, dass der offizielle untere Normwert in der Regel genügt, um eine Anämie zu verhindern.

Diskussion

Die Resultate dieser multizentrischen Anwendungsbeobachtung zeigen, dass bei fast allen Patienten (einschliesslich Kinder), die Symptome wie Erschöpfung, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmungen, Kopf- und Nackenschmerzen hatten, der Ferritinwert unter 50 ng/ml (bei fast der Hälfte von ihnen zwischen 25 und 50 ng/ml) lag – in einem Bereich also, der von den meisten Laboratorien als normal definiert wird, weshalb nach bisheriger medizinischer Auffassung gar keine Eisenbehandlung indiziert wäre. Entgegen der bisherigen Annahme – basierend auf den Erkenntnissen von 2006 (1) – wurden diese Patienten als Eisenmangelpatienten diagnostiziert und ihrem individuellen Bedarf entsprechend gezielt mit Eiseninfusionen behandelt.

Die insgesamt hohe Erfolgsquote von etwa 60 bis 70 Prozent (je nach Symptom) sowohl unmittelbar nach einer Eisenaufsättigung als auch drei Monate danach spricht dafür, dass leere Eisenspeicher (Ferritinwerte unter 50 ng/ml) auch ohne Vorliegen einer Anämie zu Symptomen führen können.

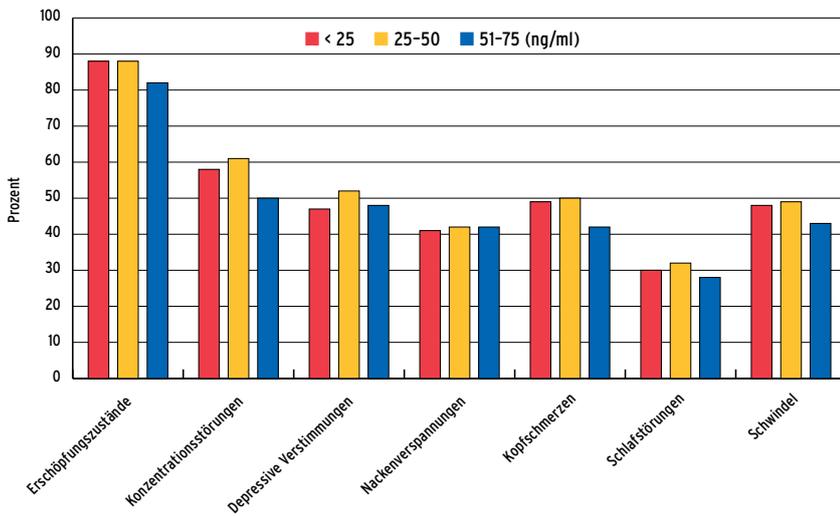
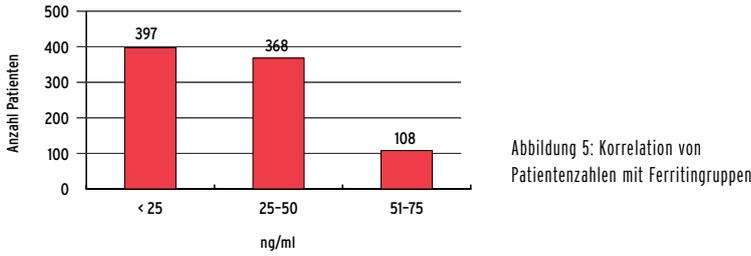


Abbildung 6: Häufigkeit der Symptome (in %), korreliert mit Ferritingruppen

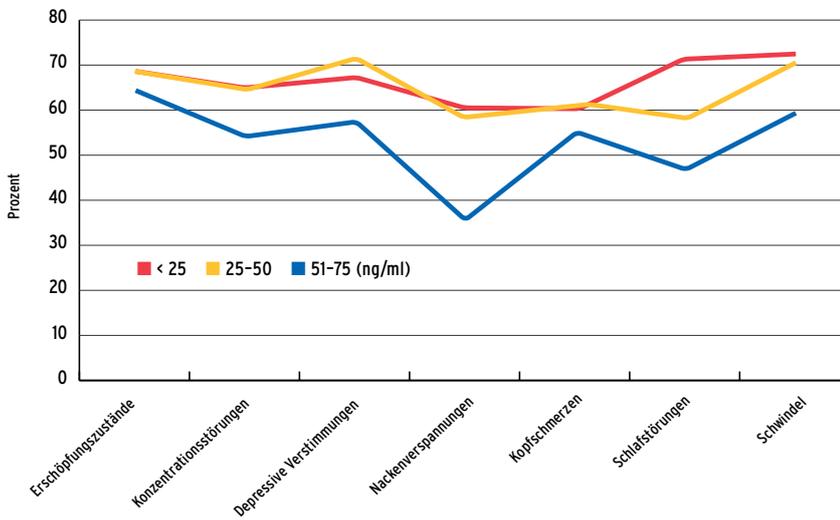


Abbildung 7: Erfolgsquoten (in %) nach Ferritingruppen

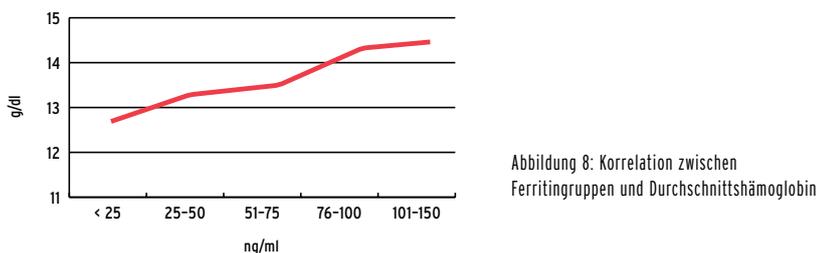


Abbildung 8: Korrelation zwischen Ferritingruppen und Durchschnittshämoglobin

Angesichts des grossen (bei 68% liegenden) Behandlungserfolgs mit intravenös appliziertem Eisen bei Ferritinwerten unter 75 ng/ml bei depressiver Verstimmung und unter Berücksichtigung der neulich veröffentlichten Metaanalyse (2), die die Wirksamkeit der meistverkauften SSRI infrage stellt, sollten wir Ärzte uns die Frage nach den Ursachen einer endogenen Depression vielleicht doch auf neue Weise stellen. Die Antwort «leere Eisenspeicher» liegt nahe und sollte näher untersucht werden.

Denn durch eine wirksame Zufuhr des fehlenden Eisens werden Stoffwechselfunktionen wieder aktiviert, die bisher «auf Sparflamme liefen». Da etwa 50 Prozent der depressiven Menschen leere Eisenspeicher aufweisen und deshalb zu wenig Glückshormone bilden, drängt es sich auf, zunächst den Ferritinwert zu messen und anschliessend – bei leerem Eisenspeicher – in erster Linie Eisen zu geben.

Weiter zeigt diese Anwendungsbeobachtung, dass tiefe Ferritinwerte schon im Kindesalter Beschwerden hervorrufen können, deren Häufigkeit sich bis zum 20. Lebensjahr verdoppelt und danach mehr oder weniger konstant bleibt. Diese Beobachtungen legen nahe, dass man Symptome, die offenbar auf tiefen Ferritinwerten basieren, frühzeitig behandeln sollte, bevor die Symptomatik zunimmt. Die im Kindesalter am häufigsten auftretenden Eisenmangelsymptome wie Erschöpfungszustände, Konzentrations- und Schlafstörungen sowie Kopfschmerzen weisen auf ein ADS hin. Es drängt sich somit die Vermutung auf, dass ein Aufmerksamkeitsdefizit oft die Folge eines Eisenmangelzustandes ist. Die Frage nach der Ursache eines ADS sollte deshalb ebenfalls neu gestellt werden. Bevor man Ritalin verordnet, wäre es vielleicht empfehlenswert, den Ferritinwert zu bestimmen und, wenn notwendig, zuerst die Eisenspeicher aufzusättigen.

Der Ferritinwert hat von < 25 bis 75 ng/ml zwar kaum Einfluss auf die Art und Häufigkeit der Symptomentwicklung, der Behandlungserfolg allerdings wird massgebend vom Ferritinwert beeinflusst. Bei Ferritinwerten zwischen 50 und 75 ng/ml ist der Therapieerfolg konstant bis zu mehr als 20 Prozent geringer als bei Ferritinwerten unter 50 ng/ml. Diese Beobachtung lässt einerseits vermuten, dass Ferritinwerte über 50 ng/ml sich dem physiologischen «Mindestwert» nähern und/oder andererseits, dass bei Patienten mit höherem Ferritinwert,

das heisst bei 50 bis 75 ng/ml, noch andere Ursachen vorliegen.

Die Tatsache, dass nur 14 Prozent der 873 Eisenmangelpatienten als anämisch identifiziert wurden, beweist, dass die Diagnose Eisenmangel auf keinen Fall von einer Anämie abhängt. Dies ist nur bei der Eisenmangelanämie der Fall. Auch

Die wichtigsten Erkenntnisse – kurz gefasst

- Diese Studie belegt, dass es das Eisenmangelsyndrom IDS gibt und dass dieses Syndrom erfolgreich behandelt werden kann.
- Der hohe Behandlungserfolg mit Eisen bei depressiven Patienten mit Ferritinwerten unter 50 ng/ml und die teilweise angezweifelte Wirksamkeit der Antidepressiva werfen die Frage nach den Ursachen einer endogenen Depression neu auf. Es sollte weiter untersucht werden, ob nicht leere Eisenspeicher eine wichtige Rolle spielen.
- Auch wenn das Patientengut der Kinder gering war, kann man beinahe mit Sicherheit darauf schliessen, dass Kinder mit leerem Eisenspeicher Symptome des klassischen Aufmerksamkeits-Defizit-Syndroms ADS aufweisen können. Die Frage nach der Ursache eines ADS sollte somit ebenfalls neu gestellt werden.
- Angesichts der Tatsache, dass mit Eisengabe nicht nur eine Anämie verhindert werden soll, sondern die Patienten auch ein Anrecht auf eine Heilung der anderen durch Eisenmangel verursachten Symptome haben, schlagen wir vor, den unteren Normwert für Ferritin auf mindestens 50 ng/ml anzuheben.
- Das Eisenmangelsyndrom IDS stellt ein weitverbreitetes und gut behandelbares Problem dar. Anhand der Daten drängt es sich sogar auf, nicht nur das IDS zu definieren, sondern auch beispielsweise die Eisenmangeldepression, das Eisenmangel-ADS oder die Eisenmangelinsomnie.
- Das für eine optimale Diagnostik, Behandlung und Rezidivprophylaxe entwickelte internetgestützte Konzept (Advanced IDS Management, AIM) hat sich bewährt. Es erlaubt nicht nur die Durchführung einer individuell optimalen Aufsättigung, sondern auch ein Qualitätsmanagement, welches es ermöglicht, das AIM kontinuierlich zu optimieren.
- Die Behandlungskosten sind relativ hoch, in den meisten Fällen aber geringer im Vergleich zu früheren Abklärungen und Therapieversuchen, die wenig oder keinen Erfolg brachten. Mit der Neueinführung von Eisencarboxymaltose (Ferinject®) könnten die Behandlungen mit einem wesentlich geringeren Dienstleistungsaufwand durchgeführt werden, wodurch die Kosten auf etwa die Hälfte sinken würden. Damit zeigt sich die Notwendigkeit einer vergleichenden Arzneimittelanwendungsbeobachtung von Ferinject versus Venofer. Es bleibt zu hoffen, dass das neue Medikament Ferinject dieselbe Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist wie Venofer, sodass künftigen preisgünstigen Behandlungen nichts mehr im Wege steht.

bei einem Ferritinwert von 25 ng/ml liegt bei 86 Prozent der Patienten der Durchschnittswert des Hämoglobins im normalen Bereich, obwohl viele Patienten unter Beschwerden leiden – auch ohne Anämie.

Die Resultate dieser Anwendungsbeobachtung weisen eindeutig darauf hin, dass die Normwerte für Ferritin zu überdenken beziehungsweise neu zu definieren sind.

Der bis heute anerkannte und offiziell gelehrt untere Normwert für Ferritin genügt in den meisten Fällen, eine Anämie zu verhindern. Subjektive Befindlichkeitsstörungen wie depressive Verstimmungen, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen können aber schon bei Ferritinwerten unter 75 ng/ml auftreten. Angesichts der Tatsache, dass nicht nur eine Anämie verhindert werden soll, sondern die Patienten auch ein Anrecht auf eine Heilung der anderen durch Eisenmangel verursachten Symptome haben, schlagen wir vor, den unteren Normwert für Ferritin auf mindestens 50 ng/ml anzuheben.

Die Resultate dieser Untersuchung sind beeindruckend, auch ohne dass bisher ihre Signifikanz mit statistischen Tests untermauert wurde. Aus rein wissenschaftlicher Sicht allerdings ist die rein beschreibende Auswertung der Daten ein Schwachpunkt dieses Praxiserfahrungsberichts. Kontrollierte Studien, die zurzeit an den Universitäten Zürich und Basel durchgeführt werden, sind notwendig, um die in unserer Anwendungsbeobachtung gezeigte Wirksamkeit (Effectiveness) von Eisen wissenschaftlich zu bestätigen. ■

Literatur:

1. Das Eisenmangelsyndrom IDS (Iron Deficiency Syndrome), *Ars Medici* 1/2006: 18–22.
2. Antidepressiva praktisch unwirksam (Federal Drug Administration FDA), *Public Library of Science* (Feb. 2008).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Beat Stephan Schaub
Facharzt für Innere Medizin
Bottmingerstrasse 50
4127 Binningen/Basel
E-Mail: info@iron-code.net

Interessenlage: Beat Schaub ist Gründungsmitglied der Swiss Iron Health Organisation (SIHO). Der Praxiserfahrungsbericht wurde nicht von der Industrie finanziert.