

Intravenöses Eisen gegen chronische Müdigkeit

Wirksamkeit nur bei sehr niedrigen Ferritinwerten nachweisbar

Eine intravenöse Eisengabe von kumulativ 800 mg innert zwei Wochen kann bei prämenopausalen Frauen mit einem Ausgangsferritinwert von ≤ 15 ng/ml eine Besserung der chronischen Müdigkeit bewirken.

BLOOD

Es ist umstritten, ob und ab welchem Grenzwert intravenöse Eisensupplemente bei Eisenmangel ohne Anämie eingesetzt werden sollten. Die kürzlich publizierte FERRIM-Studie eines Schweizer Autorenteam um Pierre-Alexandre Krayenbühl vom Universitätsspital Zürich dokumentiert die Wirksamkeit eines intravenösen Eisensupplements (Venofer®) gegen chronische Müdigkeit bei einem Ferritin ≤ 15 ng/ml.

Studiendesign

In die doppelblinde, plazebokontrollierte Studie wurden 90 prämenopausale Frauen mit chronischer Müdigkeit und Ferritinwerten < 50 ng/ml ohne Anämie ($Hb \geq 120$ g/l) aufgenommen. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, Gestagengebrauch zur Unterdrückung der Menstruation, physische oder mentale Dysfunktionen, Medikamente mit Einfluss auf die physische oder mentale Leistungsfähigkeit, Eisenbehandlung bis 4 Wochen vor der Studie und Hypersensibilität auf Eisenpräparate.

..... Merksätze

- ❖ Bei chronischer Müdigkeit und niedrigem Serumferritin (≤ 15 ng/ml) kann eine Eisensupplementation hilfreich sein.
- ❖ Bei höheren Serumferritinwerten ist die Wirksamkeit fraglich.

Zu Beginn betrug der mediane Fatigue-Score 4,5 Punkte auf der von 0 bis 10 reichenden Skala des Fragebogens Brief Fatigue Inventory (BFI), was einer leichten oder mittelschweren chronischen Müdigkeit entspricht. Die Probandinnen erhielten innert zwei Wochen vier intravenöse Infusionen mit kumulativ 800 mg Eisen ($n = 43$) oder Plazebo ($n = 47$).

Nach 6 und nach 12 Wochen wurde erneut der Fatigue-Score mithilfe des BFI bestimmt sowie die von der Probandin subjektiv empfundene Besserung erfasst (keine Besserung vs. etwas/starke/komplette Besserung); hierzu verwendete man das sogenannten Short Performance Inventory (SPI).

Resultate nach 6 Wochen

Nach 6 Wochen war wie zu erwarten das Serumferritin in der Verumgruppe gestiegen (+98 ng/ml), während es in der Plazebogruppe praktisch gleich geblieben war (+1 ng/ml). Es zeigte sich ein medianer Rückgang der Fatigue um 1,1 Punkte in der Eisen- und um 0,7 Punkte in der Plazebogruppe ($p = 0,07$). Eine Besserung verspürten 65 Prozent der Teilnehmerinnen in der Eisen- und 40 Prozent in der Plazebo-Gruppe ($p = 0,02$).

Von den 90 Teilnehmerinnen hatten 34 einen Serumferritinwert von ≤ 15 ng/ml zu Beginn der Studie, 17 in der Eisen- und 17 in der Plazebogruppe. Beim Vergleich nach Subgruppen (Ausgangsferritinwert ≤ 15 ng/ml versus > 15 bis < 50 ng/ml) zeigte sich, dass nur bei einem Ausgangsferritinwert ≤ 15 ng/ml eine statistisch signifikante Wirksamkeit der Eisensupplementation nachweisbar war. Der Fatigue-Score sank hier um 1,8 Punkte mit Eisen gegenüber 0,4 Punkten mit Plazebo ($p = 0,005$). Lag der Ausgangsferritinwert zwischen > 15 und 50 ng/ml ($n = 56$), war hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eisen- und Plazebo-Gruppe festzustellen.

Das Gleiche galt für die von den Teilnehmerinnen subjektiv empfundene Besserung. In der Gruppe mit dem Ausgangsferritin ≤ 15 ng/ml fühlten sich in der Eisengruppe 14 von 17 Probandinnen (82%) besser, unter Plazebo waren es 8 von 17 (47%; $p = 0,03$). In der Gruppe mit dem Ausgangsferritin > 15 bis < 50 ng/ml war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Ähnliche Resultate ergab die Subgruppenauswertung gemäss Ausgangswert der Transferrinsättigung ($\leq 20\%$ vs. $> 20\%$ bei Ferritin < 50 ng/ml).

Resultate nach 12 Wochen

Nach 12 Wochen war das Serumferritin gegenüber dem Ausgangswert in der Eisengruppe im Durchschnitt noch um 81 ng/ml erhöht (49–100 ng/ml), in der Plazebogruppe war es kaum verändert (-1 ng/ml).

Der Rückgang gegenüber dem Ausgangswert im Fatigue-Score betrug 1,3 Punkte in der Eisen- und 0,9 Punkte in der Plazebogruppe; dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Beim subjektiven Wohlbefinden fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Eine Besserung verspürten 63 Prozent der Teilnehmerinnen mit Eisen und 34 Prozent mit Plazebo ($p = 0,006$). Betrachtet man wiederum nur die Gruppe mit dem Ausgangsferritin ≤ 15 ng/ml, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied: 2,3 Punkte Rückgang mit Eisen gegenüber 0,7 Punkten mit Plazebo ($p = 0,03$). Der Plazeboeffekt funktionierte jedoch auch in dieser Subgruppe: 6 der 17 Frauen unter Plazebo fühlten sich besser (35%), mit Eisen waren es 14 von 17 (82%).

Nebenwirkungen wurden bei 21 Prozent der Teilnehmerinnen in der Eisengruppe und bei 7 Prozent unter Plazebo beobachtet ($p = 0,05$); keine davon wurde als schwerwiegend eingestuft.

Schlussfolgerungen

Diese Studie lieferte zum ersten Mal den Beweis, dass eine Eisensupplementation chronische Müdigkeit bei Eisenmangel lindern kann, auch wenn keine Anämie vorliege, so die Studienautoren. Da es sich um ein recht kleines Kollektiv handelt, erlaube die Studie keine Aussage darüber, ab welchem Grenzwert eine Eisensupplementation bei Eisenmangel ohne Anämie sinnvoll sei. Der von der WHO definierte Ferritin-



NACHGEFRAGT

Dr. med. Pierre-Alexander Kraysenbühl,
Oberarzt, Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich

«Eiseneffekt unabhängig vom Hämoglobin»

Herr Dr. Kraysenbühl, was ist für Sie die wichtigste Erkenntnis aus Ihrer Studie?

Dr. med. Pierre-Alexandre Kraysenbühl: Wir konnten zeigen, dass Patienten mit Eisenmangel, auch wenn sie keine Anämie haben, tatsächlich von einer Eisensupplementation profitieren können. Somit scheint Eisen per se, das heisst Hämoglobin-unabhängig, einen Effekt auf die Müdigkeit zu haben. In den wenigen früheren Studien, die die Wirkung von Eisen auf die Müdigkeit untersucht haben, wurde stets orales Eisen eingesetzt, was infolge schwarzen Stuhls nie zu einer richtigen Verblindung der Studie führte. Darum haben wir unsere Studie mit intravenösem Eisen durchgeführt, denn nur so war eine echte Placebo-kontrolle möglich.

Wo sehen Sie den Grenzwert für einen behandlungsbedürftigen Eisenmangel ohne Anämie?

Kraysenbühl: Unser Ziel war nicht, einen Grenzwert zu definieren. Trotzdem erlaubt die Studie aber eine klare Aussage darüber, wer von der Eisengabe profitiert hat: nämlich nur die Patientinnen mit leeren Eisenspeichern. Zudem sollten immer nur symptomatische Patienten behandelt werden, dies sollte man nicht vergessen.

War Ihre Studie nicht doch etwas zu klein für diese Aussage?

Kraysenbühl: Nein, das war sie nicht. Wir konnten ganz klar zeigen, dass bei einem Ferritin über 15 ng/ml keine Wirksamkeit der Eisensupplementation auf die Fatigue nachweisbar war. Dafür muss man nicht Tausende von Studienteilnehmern untersuchen. Es mag sein, dass sich der Wert etwas nach unten oder oben verschiebt, wenn man die Studie mit ein paar tausend Probanden wiederholt. Das würde aber nichts an der Aussage unserer Studie ändern, dass eine Eisensupplementation bei nicht anämischen Personen mit Fatigue nur etwas bewirken kann, wenn die Eisenspeicher wirklich sehr niedrig sind.

Wie relevant ist die Transferrinsättigung für den Behandlungsentscheid?

Kraysenbühl: Ich persönlich finde, dass die Transferrinsättigung kein geeigneter Parameter ist, weil die Werte innerhalb eines Tages, aber auch

von Tag zu Tag sehr unterschiedlich sein können. Nichtsdestotrotz konnten wir aber in der Studie zeigen, dass Patientinnen mit tiefer Transferrinsättigung von unter 20 Prozent, als Ausdruck von leeren Eisenspeichern, ebenso von der Eisengabe profitierten.

Wo sehen Sie den Ferritinzielwert bei einer Behandlung?

Kraysenbühl: Über 50 ng/ml.

Sollte man eher oral oder intravenös supplementieren?

Kraysenbühl: Bei nicht anämischen Patienten mit Fatigue beginne ich immer mit oralem Eisen. Es ist billig, und man kann die Eisenspeicher damit auffüllen. Natürlich macht die orale Therapie nicht selten Nebenwirkungen, aber wenn man die Patienten gut über die Therapie aufklärt und instruiert, gegebenenfalls das Präparat wechselt oder auch einmal die Dosis reduziert, geht es schon. Wenn es trotzdem nicht klappt und man wirklich davon überzeugt ist, dass der Eisenmangel die Ursache der Beschwerden ist, kann man es auch intravenös geben.

Bei welchen Patienten würden Sie gleich auf intravenöses Eisen setzen?

Kraysenbühl: Zum Beispiel bei Patienten mit einer chronischen Darmentzündung, Malabsorption oder symptomatischer schwerer Eisenmangelanämie.

Wie oft muss der Ferritinpiegel während einer Supplementationstherapie kontrolliert werden?

Kraysenbühl: Nach drei Monaten. Das gilt sowohl für die orale als auch die intravenöse Eisensupplementation. Bei der intravenösen Eisensupplementation kommt es in der Praxis leider immer wieder zu Missverständnissen und falschem Alarm, weil das Ferritin zu früh bestimmt wird. Das läuft dann zum Beispiel so: Eine Frau mit einem Ferritin von 11 ng/ml klagt bei ihrem Hausarzt über Müdigkeit, der verabreicht ihr beispielsweise 500 mg intravenöses Eisen und misst nach vier Wochen 240 ng/ml. Der Frau geht es gut, alles ist bestens. Zwei Monate später kommt die Patientin wieder in der Praxis, klagt erneut über Müdigkeit und hat nun ein Ferritin von sagen wir einmal 30 ng/ml. Da schrillen beim Arzt die Alarmglocken: So ein Ferritinabfall innert zwei Monaten! Von 240 auf 30! Gastroskopie! Koloskopie! – Aber dieser vermeintliche Ferritinabsturz ist nur ein Artefakt. Ein Ferritinwert von 50 ng/ml entspricht zirka 500 mg Eisen im Körper, einer von 30 ng/ml zirka 300 mg. Wenn nun die Patientin in diesem Beispiel mit einem Eisenspeicher von null in die Praxis kommt und der Arzt ihr 500 mg Eisen intravenös appliziert, dann kann ihr wahres Ferritin gar nicht über 50 ng/ml steigen. Die Ferritinwerte in den ersten Wochen nach einer intravenösen Gabe sind falsch hoch, darum sollte man frühestens nach drei Monaten messen. ❖

Die Fragen stellte Renate Bonifer

grenzwert von ≤ 15 ng/ml sei jedoch ein guter Parameter, um Patienten zu identifizieren, die von dieser Eisentherapie profitieren könnten.

Der Placeboeffekt war recht hoch, wobei die Frauen mit initial schwerer Fatigue besonders stark auf Placebo angesprochen hätten, berichten die Autoren und weisen auf die die grosse emotionale Komponente bei Patienten mit chronischer Müdigkeit hin. Auch müsse man in jedem Fall somatische, psychologische und/oder soziale Ursachen

einer Fatigue sorgfältig abklären. Ein niedriger Serumferritinwert bei prämenopausalen Frauen dürfe nicht dazu verleiten, eine vorschnelle Eisenmangeldiagnose zu stellen und die Abklärung möglicher anderer Ursachen zu vernachlässigen, wie zum Beispiel gastrointestinale Blutungen, Malabsorptionssyndrome oder gynäkologische Erkrankungen. ❖

Renate Bonifer

Kraysenbühl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G: Intravenous iron for the treatment of fatigue in non-anemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 2011; doi: 10.1182/blood-2011-04-346304

Interessenkonflikte: Die Studie wurden von Vifor Pharma Schweiz finanziert. C. Breymann ist Berater für Vifor International. Alle anderen Autoren deklarieren, keine finanziellen Interessenkonflikte zu haben.