



Universität
Zürich^{UZH}



UniversitätsSpital
Zürich

Institut für Hausarztmedizin

Rationale Diagnostik und Therapie des Eisenmangels

Prof. Dr. med. Oliver Senn, MPH

XXV Diagnostik Symposium Schaan 14. März 2019



Inhaltsverzeichnis

- Symptomorientierte Diagnostik
- Eisenmangel ohne Anämie (EoA)
- Eisentherapie im Praxisvergleich
- Diskussion



Universität
Zürich^{UZH}



UniversitätsSpital
Zürich

Institut für Hausarztmedizin

Frau S.O. 35-jährig

Jetziges Leiden:

Klagt über **Müdigkeit** und häufige Infekte («ständig krank»). Wunsch nach Laboruntersuchung.

Status und PA:

Bland, kein Infektfokus.

Keine Medikamente

Welche Labor Analysen schlagen Sie vor?



Unsere Patientin:

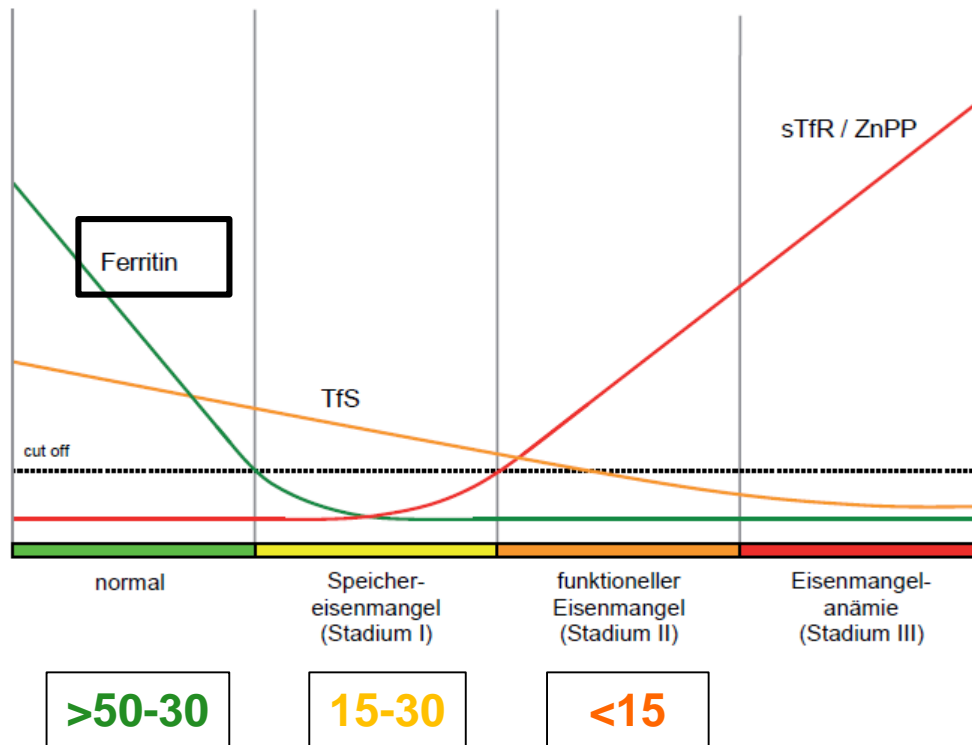
| Blutbild | |
|-------------------------|------|
| Hb (Norm: 12-16 g/dl) | 13.5 |
| EC-Indices | norm |
| Leuk (Norm: 4-10) | 5.9 |
| Leuk Diff (maschinell) | oB |
| Thrombo (Norm: 150-500) | 266 |

| Chemie | |
|--------------------------|------|
| Glucose (mmol/l) | 5.26 |
| GPT (ALT) (Ref. <35 U/l) | 12 |
| CRP (mg/l) | 1.0 |
| TSH (mU/l) | 2.27 |
| Ferritin (ug/l) | 15 |

Klinische Interpretation?



Eisenmangel & (nicht)-relevante Laborparameter



Relevant:

Hb (MCH, MCV)

Ferritin

CRP

Nicht relevant:

Freies Serum Eisen

Transferrinsättigung (Tfs)

Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)

Zink Protoporphyrin (ZnPP)

Ferritin Grenzwerte sind umstritten - ein erniedrigtes Speichereisen ist nicht gleichbedeutend mit beeinträchtigter Erythropoese



Evaluation of a Single Dose of Ferric Carboxymaltose in Fatigued, Iron-Deficient Women – PREFER a Randomized, Placebo-Controlled Study

Bernard Favrat^{1*}, Katharina Balck², Christian Breymann³, Michael Hedenus⁴, Thomas Keller⁵,
Anna Mezzacasa⁶, Christoph Gasche⁷

1 Department of Ambulatory Care and Community Medicine, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, 2 Private Practice for Internal Medicine, Meine, Germany, 3 Obstetric Research & Foeto-maternal Haematology Research Group, University Hospital, Zurich, Switzerland, 4 Department of Internal Medicine, Hematology Section, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden, 5 ACOMED statistic, Leipzig, Germany, 6 Vifor Pharma Ltd., Glattbrugg, Switzerland, 7 Department of Medicine 3, Medical University of Vienna, Austria

PLOS one 2014;9(4):e94217)

Studien Population (N=290 prämenopausale Frauen \geq 18 Jahre)

Alter (Jahre) \bar{x} 35

Hb (g/l) 128 (124;135) (13% <120) (Einschluss: \geq 115)

Ferritin (ug/l) 15 (10,25)

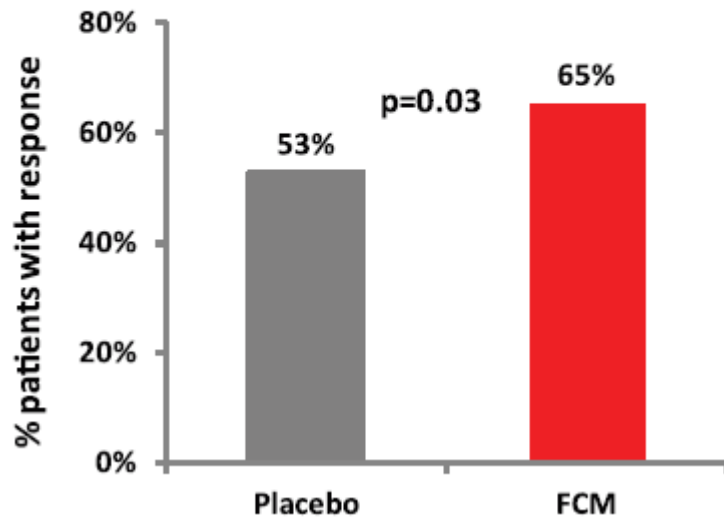
Piper Fatigue Scale (PFS) \bar{x} 6.4 Punkte (0-10) (Einschluss: \geq 5)

Primäres Ergebnis

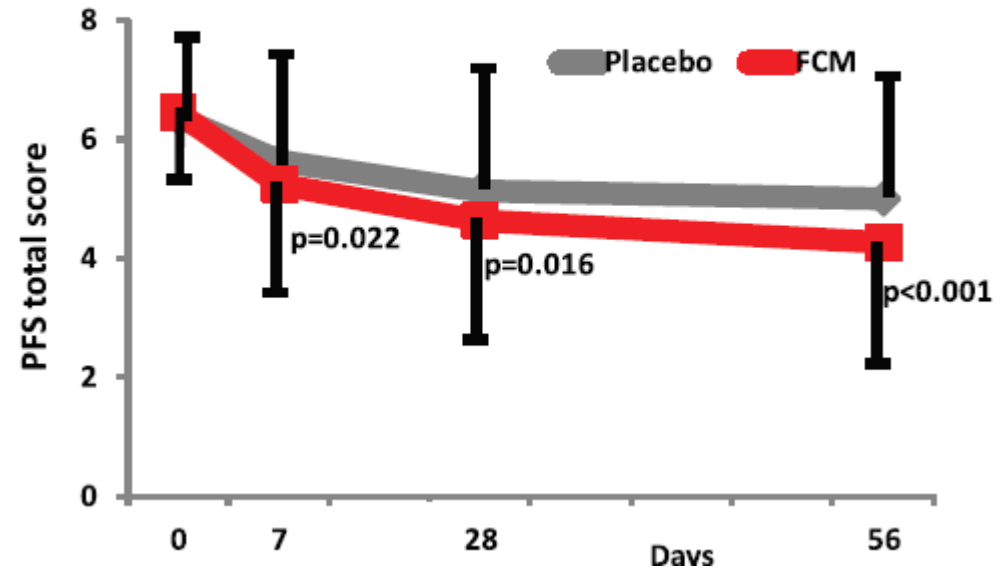
Anteil Patientinnen mit einer Reduktion der Müdigkeit (PFS Score) \geq 1 Punkt (56 Tage)

PREFER: Primäres Ergebnis

A



B



Der absolute Unterschied zwischen den Gruppen betrug 12% ($p=0.03$)

Aber: mehr als die Hälfte in der Placebo Gruppe hatte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Müdigkeit (PFS Score ≥ 1 Punkt)



PREFER: Nebenwirkungen waren häufiger im Vergleich zu Placebo

| | FCM (N = 145) % (n), events | Placebo (N = 149) % (n), events | P-value* |
|--|-----------------------------|---------------------------------|-----------|
| Any TEAE (total) | 57.2% (83), 209 | 49.0% (73), 114 | n.s. |
| – related [†] | 28.3% (41), 111 | 3.4% (5), 6 | P<0.0001 |
| Any mild or moderate TEAE | 53.8% (78), 198 | 49.0% (73), 114 | n.s. |
| – related [†] | 25.5% (37), 101 | 3.4% (5), 6 | P<0.0001 |
| Any severe TEAE | 3.4% (5), 11 | 0 | P = 0.03* |
| – related [†] | 2.8% (4), 10 | 0 | P = 0.06* |
| Any SAE | 0.7% (1), 1 | 0 | n.s. |
| – related [†] | 0 | 0 | n.s. |
| Most common TEAEs (in ≥5% of patients): | | | |
| – Headache | 15.9% (23), 30 | 10.7% (16), 18 | n.s. |
| – Nasopharyngitis | 9.0% (13), 13 | 5.4% (8), 8 | n.s. |
| – Pyrexia | 8.3% (12), 13 | 1.3% (2), 2 | p = 0.005 |
| – Nausea | 5.5% (8), 11 | 1.3% (2), 2 | p = 0.06* |



Zurück zu Frau S.O.: 8 Wochen nach i.v. Fe-Infusion

| Labor | Vor Tx | Nach Tx |
|-----------------------|--------|---------|
| Hb (Norm: 12-16 g/dl) | 13.5 | 13.5 |
| EC-Indices | norm | norm |
| Ferritin (ug/l) | 15 | 221 |

Beurteilung des Therapieansprechens?

- Ferritin Verlaufskontrolle frühestens 8-12 Wochen nach i.v. Applikation
- Dokumentation des klinischen Ansprechens auf die Eisentherapie



**Universität
Zürich** UZH



**UniversitätsSpital
Zürich**

Institut für Hausarztmedizin

Verlauf & ergänzende Angaben zu Frau S.O.

Verlauf:

Subjektiv keinen Nutzen verspürt auf die Müdigkeit

Soziale Anamnese:

Zwillinge (2-jährig)

ETH Professur für Informatik

Ehepartner berufstätig



| | |
|---|------------|
| Age, yr, mean (SD) | 43 (16) |
| Female sex (<i>n</i> = 571) | 422 (73.9) |
| Duration of fatigue (<i>n</i> = 546) | |
| < 1 mo | 44 (8.1) |
| 1–3 mo | 87 (15.9) |
| 3–6 mo | 98 (17.9) |
| 6–12 mo | 103 (18.9) |
| > 1 yr | 214 (39.2) |
| Psychological symptom† (<i>n</i> = 556) | |
| Distress | 338 (60.8) |
| Depression | 131 (23.6) |
| Anxiety | 52 (9.4) |
| Sleep problem‡ (<i>n</i> = 556) | |
| Other physical symptoms,§ mean no. (SD) | 4.3 (2.7) |
| Fatigue attributed to stress or worry (<i>n</i> = 551) | 307 (55.7) |

Nijrolder et al. CMAJ. 2009 (181):10

Extensive Labortests ohne anamnestische/klinische Hinweise auf eine somatische Ursache haben **bei tiefer Vortestwahrscheinlichkeit** die **Gefahr falsch-positiver Resultate** und **unnötiger Folgeuntersuchungen**



Nicht-anämischer Eisenmangel bei prämenopausalen Frauen (n=40; Ferritin <25ug/L)

| | Consecutive-day dosing for 14 days | Alternate-day dosing for 28 days | p value |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------|
| Fractional iron absorption, % | | | |
| Week 1, first seven doses | 16.1 (8.9, 28.9) | 21.3 (13.2, 34.3) | 0.13 |
| Week 2, second seven doses | 16.6 (9.4, 29.6) | 22.3 (13.9, 35.8) | 0.11 |
| All 14 doses | 16.3 (9.3, 28.8) | 21.8 (13.7, 34.6) | 0.0013 |
| Total iron absorption, mg | | | |
| Weeks 1 and 2, first seven doses | 66.9 (36.9, 121.1) | 88.0 (54.8, 141.4) | 0.13 |
| Weeks 3 and 4, second seven doses | 69.3 (39.3, 122.2) | 92.7 (58.8, 146.2) | 0.11 |
| All 14 doses | 131.0 (71.4, 240.5) | 175.3 (110.3, 278.5) | 0.0010 |



Epikrise Frau S.O.

1.5 Jahre später: Müdigkeit und Wunsch nach Labor Kontrolle

Hb, CRP normal

Ferritin 15ug/l

Beurteilung/Procedere:

Besprechung Effekt bei letzmaliger Eisengabe und Information betreffend Datenlage „nicht-anämischer Eisenmangel»

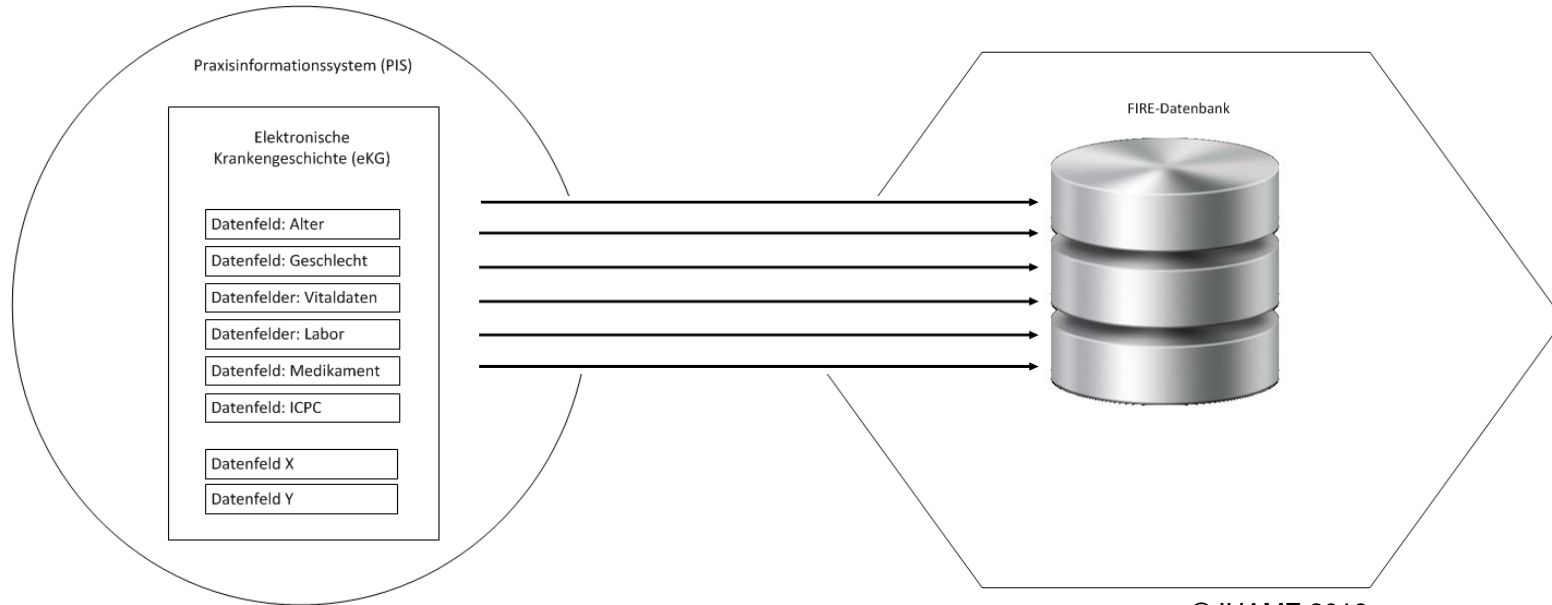
„...am liebsten nichts tun, ausser ab und zu ein Steak essen und versuchen, etwas mehr zu schlafen“



1. Fazit: Eisenmangel in der Praxis

- ✓ **Müdigkeit** als häufiger Anlass für die **Abklärung eines Eisenmangels**
- ✓ Bei **prämenopausalen Frauen** mit einem **Ferritinwert <15ug/l** ohne **Anämie** kann eine Eisentherapie zur Besserung der Müdigkeit führen
- ✓ **Orale** Eisensubstitution ist die **first-line** Behandlung
- ✓ Persistiert die klinische Symptomatik auch bei Erreichen von **Ferritinwerten > 50ug/l** ist ein **Eisenmangel nicht die Ursache** der Beschwerden

Eisensubstitution: Daten aus der Versorgungsforschung



© IHAMZ 2016

| N=4285 (>14 Jahre) FIRE Datenbank | Perenteral N=1282 (100%) | Oral N=3003 (100%) |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|
| Alter (Jahre) | 44 (32-66) | 40 (26-53) |
| Weiblich (%) | 86.7 | 88.6 |



2. Fazit: Eisensubstitution in der Praxis

Daten aus der Versorgungsforschung zeigen, dass:

- ✓ Eisensubstitution **meistens ohne Anämie** assoziiert ist
- ✓ Grosse **Heterogenität** zwischen den **Praxen** hinsichtlich Eisensubstitution besteht
- ✓ **Potentieller «overuse»** bei parenteraler Eisensubstitution (Ferritin >15ng/ml) besteht