



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI

**Bundesamt für Gesundheit BAG**

Direktionsbereich Kranken- und Unfallversicherung (KUV)  
Sektion Medizinische Leistungen

# **Eisensubstitution bei Eisenmangel ohne Anämie**

**Scoping für eine wissenschaftliche Evaluation (HTA)  
im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit (BAG)**

Juli 2015

## 1 Ausgangslage

Die Definition und der Behandlungsbedarf eines Eisenmangels ohne Anämie sind in der Schweiz Gegenstand medizinischer Diskussionen und haben in der Vergangenheit auch Fragen in Bezug auf den Pflichtleistungscharakter einer therapeutischen bzw. präventiven Eisensubstitution aufgeworfen. An das BAG wurden wiederholt Anfragen gestellt, in denen es um die Verweigerung einer Kostenübernahme durch die Versicherer ging. Auf kantonaler Ebene sind auch bereits gerichtliche Verfahren erfolgt.

Strittig sind besonders Substitutionstherapien in Zusammenhang mit Symptomen einer Fatigue (Erschöpfung) ohne Vorliegen einer Anämie. Im Zentrum der Argumentationen steht der diagnostische Stellenwert der Ferritinbestimmung im Serum und die Anwendung bestimmter Schwellenwerte zur Sicherung bzw. zum Ausschluss eines im Sinne des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung (KVG) behandlungsbedürftigen Eisenmangels. Während z. B. die Swiss Iron Health Organization (SIHO) bei bestimmten Symptomen auch bei Ferritinwerten im Normbereich ein behandlungsbedürftiges "Eisenmangelsyndrom" (Iron Deficiency Syndrome, IDS)<sup>1</sup> geltend macht und von einem individuellen Schwellenwertkonzept ausgeht (s. u.), wird von Seiten der Versicherer vorgebracht, dass es anhand von Studiendaten zu nicht-anämischen Frauen nur für niedrige Ferritin-Ausgangswerte einen Wirksamkeitsnachweis gäbe. Für eine Kostenübernahme müssten der Krankheitswert der Symptome, der kausale Zusammenhang zum Eisenstatus und ein Wirksamkeitsbeleg gegeben sein. Das Sozialgericht Zürich forderte in zwei dem BAG bekannt gewordenen Fällen hingegen die Versicherer zur Kostenübernahme auf, da in der Wissenschaft aktuell keine Einigkeit über einen festen Ferritin-Grenzwert zur Feststellung eines Eisenmangels bestehe und kein Beleg dafür existiere, dass sich die jeweilige Eisenmangeldiagnose alleine auf den Ferritinwert stütze (Urteile von April 2014 und Dezember 2013). In den Urteilsschriften werden Ferritinwerte von 46.8 µg/l bzw. von 53 µg/l erwähnt, jedoch keine Angaben zum Hämoglobinwert (Anämie) gemacht. Die Beweislast wurde offenbar nicht auf die Sicherung der Diagnose Eisenmangel als Krankheit sondern umgekehrt auf den Nachweis des Nicht-Vorhandenseins einer Krankheit gelegt.

Im Rahmen dieser Diskussion wurden auch parlamentarische Vorstösse eingereicht. Die Interpellation von Nationalrätin Bea Heim (12.3715: "Ungleiche Versorgung in der Grundversicherung") beklagte unterschiedliche Kostenübernahmeverhalten der Krankenversicherer bei Eisentherapien in Bezug auf Ferritinwerte in Verbindung mit einer nicht gewährleisteten Standardisierung der Messmethoden für Ferritin. Das Postulat von Nationalrätin Margrit Kessler (12.3716: "Durchsetzung zuverlässiger und richtiger Messwerte im Gesundheitswesen") forderte den Bundesrat auf, in einem Bericht aufzuzeigen, wie zuverlässige und richtige Messwerte durch Rückführung auf anerkannte Referenzwerte künftig durchgesetzt werden. Darüber hinaus wurden die Themen auch jüngst in der Presse aufgegriffen<sup>2,3</sup>.

## 2 Medizinischer Hintergrund

Eisen ist im menschlichen Organismus von entscheidender Bedeutung für verschiedene Funktionen wie Atmung, Energieproduktion, DNA-Synthese, Zellproliferation und Blutbildung (Hämatopoëse)<sup>4</sup>. Der Begriff Eisenmangel bezieht sich im Allgemeinen auf eine Reduktion des Speichereisens im Körper. Die hämatologische Einteilung des Eisenmangels ist in 3 Stufen gebräuchlich: **Speichereisenmangel** (Stadium I), **funktionaler Eisenmangel** (Stadium II, das durch Zeichen der eisendefizienten Erythropoese, z. B. vermehrte hypochrome Erythrozyten bei normalem Hb-Wert gekennzeichnet ist) sowie die **Eisenmangelanämie** (Stadium III)<sup>5,6</sup>. Behandlungsbedarf wird aus hämatologischer Sicht generell ab Stadium II gesehen, bei Stadium I nur in der Schwangerschaft, bei dialysepflichtigen Patienten oder bei Hochleistungssportlern oder bei Patienten mit zuvor behandelter Eisenmangelanämie<sup>6</sup>.

Von Befürwortern einer über diese Indikation hinausreichenden Eisensubstitution wird ein behandlungsbedürftiger Eisenmangel in Verbindung mit Symptomen wie z. B. Erschöpfung (**Fatigue**), **Rest-**

**less-Legs-Syndrom, Depression, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom AD(H)S und verminderte kognitive Leistungsfähigkeit** gesehen<sup>1</sup>.

Die labordiagnostische Abklärung des Eisenmangels ist komplex und bietet mehrere Parameter zur Beurteilung des Eisenhaushalts. Das Protein Ferritin gilt als Standardmessgrösse für die Menge an gespeichertem Eisen im menschlichen Körper. Ferritinwerte, die unterhalb des für ein Referenzkollektiv (gesunde Bevölkerung) definierten Normalbereichs liegen, sichern die Diagnose eines (absoluten Speicher-) Eisenmangels. Für die Normalbevölkerung wird dieser Schwellenwert zwischen 10 und 15 µg/l angesiedelt<sup>7, 8</sup>. Die Normbereiche für Ferritin sind geschlechtsspezifisch und differieren je nach Publikation (z. B. WHO<sup>9</sup> : für Frauen der Altersspanne 18 bis 44 Jahre 5-108 µg/l, für Männer 15-328 µg/l; deutsch-schweizerische Anemia Working Group<sup>10</sup>: für Frauen 20-100 µg/l und für Männer 30-300 µg/l).

Zur Frage eines Ferritingrenzwertes, der einen Eisenmangel (ohne Anämie) ausschliessen könnte, existiert offenbar kein wissenschaftlicher Konsens. In schweizerischen Publikationen der letzten Jahre<sup>5, 7, 11</sup> werden ein Ferritinwert < 30 µg/l als Bestätigung eines Eisenmangels und Werte zwischen 30 und 50 µg/l als Graubereich bezeichnet. Darüber liegende Ferritinkonzentrationen machten eine primäre Störung des Eisenstoffwechsels unwahrscheinlich<sup>5, 11</sup>. In einer aktuelleren Bestandsaufnahme wird, nach sorgfältiger Abklärung möglicher Ursachen, bei Ferritinwerten <50 µg/l in Assoziation mit einer Fatigue eine primär orale Eisensubstitution vorgeschlagen<sup>12</sup>. Eine deutsche AWMF-S3-Leitlinie<sup>1</sup> zu Müdigkeit hält fest, dass ab 100 µg/l ein Eisenmangel weitestgehend auszuschliessen sei. Die Ergebnisse aus Studien bei Eisenmangel ohne Anämie seien darüber hinaus so fragwürdig, dass keine klare Empfehlung ausgesprochen werden könne<sup>13</sup>. Weder den Informationen der SIHO noch der genannten Leitlinie enthalten Referenzen dazu, wie Ferritin-Grenzwerte zum Ausschluss eines Eisenmangels wissenschaftlich definieren bzw. validiert wurden.

Die Bestimmung von Ferritin im Serum erfolgt nach einer immunologischen Analyseverfahren. In der Presse wurde jüngst die grosse Schwankungsbreite der Laborresultate thematisiert<sup>14</sup>, was unter anderem damit zusammenhänge, dass sich die Hersteller der verschiedenen Testverfahren nicht auf einen einheitlichen, namentlich den von der WHO vorgeschlagenen Standard einigen könnten. Zu dem Beispielfall aus der Presse muss relativierend gesagt werden, dass es sich um einen Patienten mit bekannter Eisenüberladung und entsprechend extrem erhöhtem Ferritin handelte. Methodisch bedingt kann es bei sehr hohen oder sehr niedrigen Serumkonzentrationen zu einer Verzerrung der Messwerte kommen. Darüber hinaus handele es sich bei Ferritin um ein komplexes Molekül für dessen Nachweis eine Vielzahl immunologischer Methoden auf verschiedenen Geräten sowie unter Verwendung unterschiedlicher Standards angewandt würden<sup>15</sup>. Die von den Testherstellern angegebenen Referenzbereiche würden ausserdem nicht immer auf die in der Normalbevölkerung vorherrschenden Werte gestützt, sondern unter Umständen auch nach einem höher angesetzten Idealwert bemessen<sup>14</sup>. Bei der Beurteilung des Ferritinwertes ist zudem zu beachten, dass chronische Entzündungszustände sowie Lebererkrankungen mit normalen oder erhöhten Ferritinwerten einhergehen und einen dennoch bestehenden Eisenmangel cachieren können. Weitere Parameter zur Diagnostik des Eisenhaushalts sind Serumwerte für Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung (TfS), löslichen Transferrinrezeptor und Zink-Protoporphyrin sowie die Erythrozytenindices (MCV, MCHC, MHC) und der Anteil des Retikulozyten-Hämoglobins (CHR)<sup>5</sup>.

### **Epidemiologie**

Während der Eisenmangel als Ursache einer Anämie ein weltweit bedeutendes Gesundheitsthema ist und viele Publikationen zur Prävalenz der Eisenmangelanämie vorliegen, stehen für die Erfassung des Eisenmangels ohne Anämie nur wenig verlässliche Daten zur Verfügung. Erschwerend wirkt sich dabei aus, dass keine einheitliche Definition existiert und die Diagnosestellung komplex ist.

Im 6. schweizerischen Ernährungsbericht (2012)<sup>16</sup> wurden Daten zur Prävalenz von Eisenmangel aus Erhebungen der Jahre 1996 bis 2009 zusammengetragen. Die Auswertungen ergaben für Frauen Prävalenzen zwischen 16 und 23 %, wobei es sich bis auf eine kleinere Studie aus der Region Zürich Untersee<sup>17</sup> (Prävalenz 23%) jeweils um Risikokollektive (Schwangere, Blutspenderinnen) handelte.

<sup>1</sup> Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften

Die Werte für männliche Studienteilnehmer lagen bei 0.7 bis 7.2 %. In den Studien wurde der Eisenmangel *ohne Anämie* jeweils anhand eines Ferritin-Schwellenwertes zwischen 10 und 30 µg/l definiert. Bei einer erweiterten Definition von Eisenmangel könnte die Prävalenz weit höher liegen. Die Studie mit dem höchsten Ferritin-Schwellenwert (30 µg/l) schloss nur männliche Rekruten ein. Vier der im Ernährungsbericht genannten Studien erfassten auch die Prävalenz einer Eisenmangelanämie. Diese war deutlich seltener als der Eisenmangel (0.1 - 3 %). In der o. g. Studie zu Frauen ohne spezifischem Risiko betrug die Prävalenz 2.2 % (Vgl. Eisenmangel 23 %).

In der Publikation eines jüngst in der Schweiz durchgeführten RCT<sup>18</sup> zur Eisentherapie bei Frauen mit Fatigue wurden Prävalenzschätzungen aus der Literatur für das Symptom Fatigue von 14 - 32 % und für den Eisenmangel von 4 - 33 % angegeben. Auf der Internetseite der schweizerischen Eisenzentren<sup>19</sup> wird die Prävalenz des Eisenmangels mit 30 - 50 % beziffert ("Volkskrankheit"). Schaub et al.<sup>20</sup> hatten unter 873 in den Jahren 2006 und 2007 wegen Eisenmangelsyndrom behandelten Frauen Erschöpfungszustände als häufigstes Symptom (92 %) registriert.

Zu den Ursachen eines Eisenmangels in der Schweiz besagt der schweizerische Ernährungsbericht unter Hinweis auf eine Untersuchung der WHO, dass der durchschnittliche Eisenverzehr "vermutlich für Frauen ungenügend ist, um einen wünschenswerten Hämoglobingehalt von mindestens 12–13 g/dl und eine Serumferritinkonzentration von mindestens 15 µg/l zu erzielen. In der Zürcher Studie<sup>17</sup> wurden für einen Teil der Frauen (176 von 672) Daten zur Nahrungsaufnahme erhoben. In dieser Untergruppe entsprach die Eisenaufnahme nur bei 60 % der Teilnehmerinnen der empfohlenen Menge. Verzehrt wurde zudem fast ausschliesslich das schlechter resorbierbare Nicht-Hämeisen. Der Ernährungsbericht hält jedoch fest, dass die Daten keine Abschätzung zur Ätiologie des Eisenmangels bzw. zur Rolle der Ernährung in der Schweizer Bevölkerung erlaubten.

### **Behandlungsoptionen des Eisenmangels**

Neben der Abklärung und Behandlung zugrunde liegender Ursachen erfolgt eine Substitution des fehlenden Eisens. In erster Linie ist die orale Verabreichung angezeigt, sofern keine besonderen Grunderkrankungen bzw. Zustände vorliegen, die eine enterale Absorption verhindern oder einen besonders schnellen Ausgleich des Mangels erfordern. Das Wiederauffüllen der Eisenspeicher kann 3 - 6 Monate in Anspruch nehmen. Als Ursachen eines Versagens der oralen Substitution werden fehlende Compliance (z. B. infolge von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Obstipation) oder eine zu kurze Therapiedauer genannt. Im Falle fehlender Absorption, beispielsweise im Rahmen einer Helicobacter-pylori-Infektion oder Zöliakie, sollten diese Ursachen primär therapiert werden, worunter sich auch die Eisenresorption aus der Nahrung normalisieren könne<sup>21</sup>.

Bei Versagen oder Nicht-Durchführbarkeit der oralen Eisensubstitution stehen i.v.-Präparate zur Verfügung (auf der Spezialitätenliste (SL): Venofer® = Eisensaccharose und Ferinject® = Eisencarboxymaltose). Aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen hat Swissmedic im Jahr 2010 die parenterale Anwendung als Mittel der zweiten Wahl bezeichnet, ausser bei Patienten, die mit Erythropoietin behandelt werden<sup>22</sup>. In einem Update 2013 wurde angesichts der gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen erneut auf eine sorgfältige Indikationsstellung und Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses hingewiesen<sup>23</sup>. Der Hersteller Vifor hatte 2013 seine Fachinformation um Sicherheitshinweise ergänzt. Die SIHO empfiehlt die Anwendung des jüngsten, bis zu einer Einzeldosis von 1000 mg zugelassenen Präparates Ferinject® nur in Fällen mit einer Eisenmangelanämie. Auch die US-amerikanische FDA hat Eisencarboxymaltose nur für die Indikation Eisenmangelanämie zugelassen<sup>24</sup>.

### **Therapieempfehlungen der Swiss Iron Health Organization (SIHO)**

Die SIHO versteht sich als ärztliche Fachgruppierung, die zum Ziel hat, optimale Eisenbehandlungen mit möglichst grosser Sicherheit zu fördern. In Bezug auf Laborwerte, die vor Indikationsstellung ergänzend zu Ferritin zu erheben seien, finden sich auf den Internetseiten der SIHO<sup>1</sup> keine konkreten Empfehlungen. Dort wird beschrieben, dass ein "begründeter Verdacht" auf einen Eisenmangel vorliege, "wenn der Patient unter auf Eisenmangel verdächtigen Symptomen leidet und gleichzeitig sein Ferritinwert bei normalem Hämoglobinwert tief ist". In diesem Fall "müsse der Patient in erster Linie das ihm fehlende Eisen erhalten". Die Diagnosestellung erfolge ex post, sofern in der Therapiekontrol-

le 2 Wochen nach der Behandlung Beschwerdefreiheit festgestellt werden könne. Es wird ein primärer Zielwert für das Ferritin von 200 µg/l und ein langfristiger "Durchschnitts-Optimalbereich" für Ferritin von 100 - 200 µg/l angegeben. Die SIHO macht keine öffentlich zugänglichen Angaben zur Dosisberechnung. Zur Art der Eisensubstitution gibt die SIHO an, dass die Behandlungen mit Eisentabletten bei "Risikopatienten" (Frauen im Menstruationsalter, Kinder, Senioren, Leistungssportler) mehrheitlich versagt hätten.

### 3 Verordnungshäufigkeit in der Schweiz

Auf der Liste der 30 umsatzstärksten Medikamente 2014 gemäss Daten der SASIS AG<sup>25</sup> nimmt das Präparat Ferinject® mit einem Jahresumsatz von CHF 43.2 Mio den Rang 16 ein (Steigerungsrate zum Vorjahr 7.3%). Dabei bleibt offen, welcher Anteil auf Personen mit einem Eisenmangel ohne Anämie bzw. ohne ursächliche Grunderkrankung entfällt. Ein Vergleich mit der vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) für Deutschland ermittelten Medikamenten-Rangliste (Daten 2013)<sup>26</sup>, in der kein Eisenpräparat unter den 30 Medikamenten mit den höchsten Nettokosten gelistet ist, lässt vermuten, dass es in der Verordnungshäufigkeit länderspezifische Unterschiede gibt.

Alleine für das Präparat Ferinject® ergäben sich aus den SASIS-Umsatzzahlen und unter Annahme einer kumulativen Dosis pro Behandlungszyklus von 1000 mg (gemäss Schätzung aus dem Bericht des Swiss Medical Board<sup>27</sup>) ca. 122'000 Behandlungszyklen pro Jahr. Zum Vergleich läge die Zahl prämenopausaler Frauen mit Eisenmangelanämie unter der Annahme einer Prävalenz von 2 % in einer Grössenordnung von 46'000 (gemäss BfS-Bevölkerungsstatistik 2013 lebten in der Schweiz 2.32 Mio Frauen im Alter zwischen 14 und 55 Jahren). Nach Angabe der SIHO leiden 88 % der Eisenmangelpatientinnen und -patienten unter einem "Eisenmangelsyndrom" (IDS = symptomatischer Eisenmangel ohne Anämie) und 12 % an einer Eisenmangelanämie. Dabei seien etwa 90 % der in den ärztlichen Eisenzentren behandelten Eisenmangelpatienten Frauen im Menstruationsalter oder Kinder<sup>1</sup>.

### 4 Bericht des Swiss Medical Board

Das Swiss Medical Board (SMB) veröffentlichte im Oktober 2014 einen Bericht zum Thema "Orale oder parenterale Behandlung des Eisenmangels"<sup>27</sup>. Fokussiert wurde auf die vergleichende Wirksamkeit parenteraler Eisenpräparate gegenüber der oralen Therapie zur Behandlung des "symptomatischen, schweren Eisenmangels".

Im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit der i.v.- vs. p.o.-Therapie wurden Kosten von CHF 510.- resp. CHF 100.- angenommen (d. h. i.v.-Therapie 5x teurer als orale Gabe).

Im Kontext der in Abschnitt 1 geschilderten Problemsituation kann der Bericht nur wenig Aufschluss liefern, da nicht definiert wurde, welche Symptome in Verbindung mit welchen Laborparametern einen behandlungsbedürftigen Eisenmangel ergeben bzw. welche Faktoren darüberhinaus einen "symptomatischen, schweren Eisenmangel" charakterisieren. Als "grobe Orientierung" wurden "Normalwerte" für Ferritin (> 50 µg/l), TfS (> 20 %), Hb, MCV sowie MCHC angegeben (ohne Angabe von Literaturreferenzen) und auf die bereits erwähnte Stadieneinteilung des Eisenmangels hingewiesen. Auf den Bereich des Eisenmangels und Fatigue ohne Anämie wurde nicht spezifisch eingegangen.

### 5 Studienergebnisse zur Eisensubstitution bei Eisenmangel ohne Anämie

Aufgrund der bisherigen, auf die geschilderte Ausgangslage fokussierten Recherche und Kenntnis von Studienergebnissen zur Eisentherapie der Fatigue ohne Anämie und bei anderen nicht-hämatologischen Symptomen stellen sich aus Sicht des BAG folgende Sachverhalte dar, die zur Entwicklung der weiteren Fragestellungen dienen:

## Randomisierte Studien zur Eisentherapie bei Fatigue

Anhand von 4 RCTs<sup>18, 28–30</sup> an insgesamt 722 nicht-anämischen prämenopausalen Frauen wurde ein Effekt der Eisentherapie bei Fatigue gezeigt. In Bezug auf die Laborwerte für Ferritin bzw. Transferrin-sättigung (TfS) und Hb waren in den Studien folgende Einschlusskriterien gewählt bzw. Subgruppen analysiert worden:

<b>Favrat 2014 (PREFER)</b> n=290 (i.-v.-Therapie)	Ferritin <15 µg/l oder (Ferritin <50 µg/l und TfS <20 %) Hb ≥ 115 g/l <b>Subgruppenanalyse:</b> Hb ≥ 120 g/l
<b>Krayenbühl 2011 (FERRIM)</b> n=90 (i.-v.-Therapie)	Ferritin ≤ 50 µg/l Hb ≥120 g/l <b>Subgruppenanalyse:</b> Ferritin < 15 µg/l
<b>Vaucher 2012</b> n=198 (orale Therapie)	Ferritin < 50 µg/l Hb > 120 g/l <b>Subgruppenanalyse:</b> keine
<b>Verdon 2003</b> n=144 (orale Therapie)	Hb ≥ 117 g/l (Ferritin war kein Einschlusskriterium, im Kollektiv aber 85 % mit Ferritin ≤ 50 µg/l, 51 % ≤ 20 µg/l) <b>Subgruppenanalyse:</b> Ferritin > 50 µg/l

### Beziehung zwischen Laborwerten und Therapieerfolg

Die Aussage zur Wirksamkeit (statistisch signifikanter Effekt der Eisensubstitution) bezieht sich bei den beiden Studien zu oralen Therapie auf das Gesamtkollektiv. In der Studie von Verdon et al. zeigte die retrospektive Subgruppenanalyse für Ferritinwerte > 50 µg/l keinen signifikanten Effekt mehr. In der Studie von Krayenbühl et al. wurde ein signifikanter Effekt nur für die retrospektiv untersuchte Subgruppe mit einem Ferritinwert < 15 µg/l gezeigt. Die grösste Studie von Favrat et al. zeigte statistisch signifikante Fatigue-Effekte für das Gesamtkollektiv und man verzichtete auf explorative Subgruppenanalysen. Aus den dargestellten Baseline-Daten lässt sich schlussfolgern, dass nur bei 1/4 der Teilnehmerinnen ein Ferritin-Ausgangswert von > 25 µg/l (Verumgruppe) respektive > 28 µg/l (Kontrollgruppe) vorlag. Die Fatigue wurde in den Studien mit verschiedenen Instrumenten gemessen (siehe Absatz Messinstrumente und Relevanz).

Zur Korrelation zwischen Labor-Ausgangswerten und Therapieerfolg können die Studien daher nur bedingt Aussagen machen, insbesondere nicht für den umstrittenen Bereich einer Ferritinkonzentration zwischen 15 und 50 µg/l. Die Autoren der FERRIM-Studie attestieren den Schwellenwerten Ferritin ≤ 15 µg/l und TfS ≤ 20 % einen prädiktiven Charakter für den Erfolg einer intravenösen Eisentherapie, halten den Ferritinwert für die alltägliche Praxis jedoch für geeigneter. Vaucher et al. konnten hingegen keine Unterschiede der Fatigue-Effektstärke in Relation mit den Ausgangs-Ferritinwerten (<15 µg/l oder >15 µg/l) bzw. TfS-Werten (<20 % oder >20 %) feststellen. Auch Verdon et al. haben den Ausgangs-Ferritinwert nicht als prädiktiven Faktor für die Fatigue-Response identifizieren können. Diese Aussagen sind jedoch aufgrund des retrospektiven Charakters der Analysen und der geringen Fallzahlen kaum belastbar. Eine Auswertung der PREFER-Daten<sup>18</sup> in Bezug auf die mögliche Korrelation des Therapieansprechens mit den Ferritin-Ausgangswerten, hätte diesbezüglich noch weitere Hinweise liefern können, da diese Studie die grösste Fallzahl aufwies. So würden angesichts der in der Literatur diskutierten Schwellenwerte und Graubereiche<sup>5, 7</sup> Analysen für Subgruppen mit Ferritin <15 und <30 µg/l bzw. ≥ 30 µg/l nahe liegen, und es wäre zusätzlich interessant, in wie vielen Fällen mit einem Ferritin im "Graubereich" 30 - 50 µg/l das Zusatzkriterium TfS < 20 % ausschlaggebend für die Diagnose eines Eisenmangels war.

Bemerkenswert ist auch, dass in der grössten Studie keine Korrelation zwischen dem Ausmass des Ferritinanstiegs unter Therapie und der Effektgrösse der klinischen Endpunkte gezeigt werden konnte. Analog dazu wurde in anderen Studien (bei Blutspenderinnen<sup>31</sup>; multizentrische Anwendungsbeobachtung<sup>20</sup>) kein Zusammenhang zwischen dem Ausmass der Anämie und der Müdigkeit resp. zwischen Ferritinwert und Häufigkeit der Symptome (v. a. Eschöpfungszustände) festgestellt. Jedoch beschreiben Schaub et al. eine häufigere Verbesserung der Symptome bei tieferem Ausgangsferritin (Selbsteinschätzung nach 2-3 Wochen Therapie). Bei diesen Daten ist jedoch davon auszugehen, dass die Patientinnen vor Beginn der Behandlung über das Ausmass Eisenmangels (Ferritinspiegel) informiert wurden. In Kenntnis des in den RCTs gemessenen Placeboeffekts (Grössenordnung 40-50 %), und unter der Annahme, dass dieser vom jeweiligen Bewusstsein über das Ausmass des Eisenmangels (Ferritinspiegel) abhängig sein kann, erscheinen diese Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig. Kayenbühl et al. haben in ihrer Studie sogar festgestellt, dass vor allem Patientinnen mit initial ausgeprägter Fatigue einen grossen Placeboeffekt aufwiesen.

### **Messinstrumente der Fatigue und Relevanz der Effekte**

In den Studien kamen jeweils verschiedene, zum Teil auch mehrere Instrumente zur Erfassung der Fatigue zum Einsatz. Zudem wurden unterschiedliche Effektmasse benutzt (z. B. Anteile mit  $\geq 1$  Skalenpunkt Besserung, Anteile mit  $\geq 50\%$  Besserung, mittlere Skalenwertdifferenz etc.). In der FERRIM-Studie erreichten die Ergebnisse für die drei verschiedenen Skalen auch unterschiedliche Signifikanzniveaus (hochsignifikant für eines und nicht signifikant für ein anderes Instrument). Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind daher nicht direkt vergleichbar. Die Grössenordnung des Placeboeffektes für die Fatigue-Endpunkte ist im Vergleich zum Verum-Effekt beträchtlich (z. B. PREFER-Studie: 52.7% vs. 65.3% [ $p=0.03$ ] für den primären Endpunkt Ansprechrate; FERRIM-Studie: BFI-Score-Abnahme um 0.7 vs. 1.1 Punkte [ $p=0.7$ ]). Grundsätzlich stellt sich die Frage, welche Fatigue-Instrumente am besten validiert sind und welche Effekte für die verschiedenen Skalen bzw. Effektmasse als relevant angesehen werden können. Hinzu kommt, dass die Nachbeobachtungszeiträume der Studien zwischen 4 und 12 Wochen nach Therapiebeginn variieren. So lassen sich auch keine Aussagen zur Nachhaltigkeit der Wirkung bzw. zum Bedarf regelmässig fortgeführter Substitution von Eisen treffen. Auch Schaub et al. sprechen zwar von "kurativer Eisentherapie", gemäss dem Konzept der SIHO<sup>1</sup> erfolgt jedoch in der Regel nach der "Aufsättigung" eine Erhaltungstherapie.

### **Orale vs. parenterale Therapie**

In den Studien von Vaucher et al.<sup>29</sup> und Verdon et al.<sup>30</sup> wurde dieselbe Fragestellung unter Einsatz einer oralen Eisensubstitution untersucht. Interessanter Weise ist hier der Placeboeffekt trotz Entblindungsgefahr durch die Stuhlverfärbung im Kontrollarm ähnlich ausgeprägt wie in den i.-v.-Studien und auch die Effektstärke in der Eisengruppe scheint in einer vergleichbaren Grössenordnung zu liegen (nach 12 Wochen Therapie). Angesichts der verbreiteten Einschätzung, dass die orale Therapie zu häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen und damit zu einer mangelhaften Compliance führe, ist beachtenswert, dass in beiden Studien kein Unterschied zum Placebo in Bezug auf gastrointestinale Beschwerden oder Compliance festgestellt wurde.

### **Andere Indikationen**

Zur Therapie des **Restless-Legs-Syndroms** (RLS) liegen mehrere RCTs sowie vier Evidenzsynthesen (darunter ein Cochrane Review) vor, die eine Wirksamkeit der Eisensubstitution (oral oder i.v.) zumindest bei niedrigen Ferritinspiegeln vermuten lassen. Die unsichere Datenlage mache aber weitere und grössere Studien zur Bestätigung erforderlich. Als niedrig-normale Ferritinspiegel wurden in zwei Primärstudien Werte unterhalb von 75  $\mu\text{g/l}$  resp. 45  $\mu\text{g/l}$  definiert.

Die orientierende Recherche des BAG war auf Erwachsene ausgerichtet. Unter den Treffern fanden sich aber auch viele Studien zur Eisensupplementation bei Kindern und Jugendlichen, die sich zum Teil auch auf Störungen ohne Vorliegen einer Anämie (z. B. AD[H]S, kognitive Leistungsminderung) bezogen. Diese Störungen schienen ebenfalls nur teilweise mit den gebräuchlichen Blutparametern wie Ferritin zu korrelieren. Auch bei diesen Populationen wird dennoch eine Assoziation mit Eisenmangel bzw. eine Wirksamkeit der Eisensubstitution vermutet.

## 6 Vorläufiges Fazit

Neben der eingangs geschilderten Kontroverse um die Kostenübernahme von Eisentherapien durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) hat die vorbereitende Auseinandersetzung mit der Thematik den Eindruck erweckt, dass wissenschaftlicher Klärungsbedarf bezüglich der Kausalität und der Definition eines therapiebedürftigen Eisenmangels ohne Anämie besteht. Andererseits scheint die Eisentherapie eine gewisse Kostenrelevanz für die OKP zu haben und wird in der Schweiz im internationalen Vergleich möglicherweise relativ häufig angewandt.

Es liegen Studiendaten vor, die sowohl für die parenterale als auch für die orale Eisensubstitution eine Wirksamkeit bei der Fatigue von prämenopausalen Frauen mit einem Ferritinwert  $< 50 \mu\text{g/l}$  bzw.  $< 15 \mu\text{g/l}$  zeigen. Allfällige Subgruppenanalysen waren jeweils retrospektiv. Die grösste vorliegende Studie (PREFER) verzichtete gänzlich auf Subgruppenanalysen zur Validierung der gewählten Einschlusskriterien oder zur Suche nach möglichen anderen Schwellenwerten für einen behandlungsbedürftigen Eisenmangel. In Anbetracht der Vielzahl an untersuchten Fatigue-Endpunkten (unterschiedliche Skaleninstrumente und Effektmasse) erscheint eine eingehendere Bewertung der Studienergebnisse hinsichtlich Validität der Messgrössen und Relevanz der Effekte angezeigt. Dies umso mehr als in allen betrachteten Studien die Placeboeffekte absolut und relativ betrachtet erheblich sind. In Bezug auf eine Korrelation der Blutwerte zum Eisenhaushalt mit dem Ausmass der initialen Beschwerden sowie mit dem Ausmass der Symptombesserung sind die Daten uneinheitlich.

Die diskutierten Studienergebnisse werfen daher die grundsätzliche Frage auf, inwieweit sich die verwendeten Blutparameter zur Beurteilung des Eisenhaushalts (Ferritin und TfS) als diagnostische und prädiktive Marker bei nicht-hämatologischen Störungen eignen. Auch Studien zu anderen nicht-hämatologischen Störungen bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen sprechen eher für weiteren Erklärungsbedarf im Sinne spezifischerer pathophysiologischer Modelle für einen Zusammenhang zwischen Eisenmangel und den jeweils attribuierten Symptomen. Von Autoren der RCTs wurde vermutet, dass sich ein Eisenmangel auch spezifisch auf bestimmte Körperkompartimente wie das zentrale Nervensystem (ZNS) beziehen und den Metabolismus von Neurotransmittern beeinflussen kann<sup>18, 29, 30</sup>. In der S3-Leitlinie zur Müdigkeit der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)<sup>13</sup> wird hingegen auf die Gefahr einer Scheinassoziation somatischer Befunde und vor-schneller Etikettierung der Müdigkeit hingewiesen, was wiederum eine offene Analyse der psychosozialen Faktoren behindere.

Einen therapiebedürftigen Eisenmangel ohne Anämie vorausgesetzt, zeigt der Vergleich zur Placebobehandlung auch für die i.-v.-Applikation eher moderate Effekte. Daher stellt sich die Frage, welchen Vorteil die parenterale Gabe abgesehen von einem schnelleren Wirkungseintritt gegenüber der oralen Substitution bei der Fatigue und anderen nicht-hämatologischen Störungen hat. Die vielfach geäusserten Bedenken zur Unverträglichkeit und zum häufigen Therapieversagen der oralen Therapie werden von den Ergebnissen der zitierten Studien (Präparate mit retardierter Freisetzung) nicht gestützt. Die kleinen Fallzahlen und die Verwendung unterschiedlicher Instrumente zur Messung der Fatigue sowie unterschiedlicher Effektmasse erschweren allerdings auch hier die Interpretation und den (indirekten) Vergleich der Studienergebnisse zur parenteralen und oralen Therapie. Angesichts des mutmasslich chronischen Charakters der postulierten Mangelzustände erscheint es ebenso bedeutsam, dass anhand der erwähnten Studien (Nachbeobachtung 4 bis 8 resp. 12 Wochen) keine Aussage zur Wirkung und zur Sicherheit einer langfristigen Anwendung (Erhaltungstherapie) möglich ist.

## 7 Scoping für einen HTA-Auftrag zur Eisensubstitutionstherapie bei Störungen ohne Vorliegen einer Anämie

Ausgehend von den exemplarisch betrachteten Studienergebnissen zur Eisentherapie bei der Fatigue prämenopausaler Frauen und im Kontext der dargelegten Kontroverse in der schweizerischen Versorgungspraxis sollen die folgenden Themenkomplexe und Fragestellungen berücksichtigt werden:

1. **Eisenmangel als potenzielle Ursache nicht-hämatologischer Störungen, insbesondere der Fatigue, sowie kognitiver Defizite und des AD(H)S bei Kindern und Jugendlichen.**
- 1.1. **Stützen vorhandene Studiendaten den vermuteten kausalen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Symptomen und einem laborchemisch definierbaren Eisenmangel?**

- Welche Serum- oder anderen gebräuchlichen Laborparameter des Eisenhaushaltes lassen sich anhand von Studienergebnissen in Zusammenhang mit einem Eisenmangel bringen?

- Wurden bei vorhandenen Assoziationen in klinischer und statistischer Hinsicht potenzielle Störgrößen adäquat berücksichtigt, so dass auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden kann?

Als Vorauswahl für mögliche Populationen kann die Auflistung der Eisenmangel-bedingten Symptome der SIHO verwendet werden: Erschöpfung (**Fatigue**), **Restless-Legs-Syndrom**, **Depression**, **Schlafstörungen**, **Kopfschmerzen**, **Schwindel**, Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom **AD(H)S** und verminderte **kognitive Leistungsfähigkeit** bei Kindern)

Es soll eine Übersicht erstellt werden, welche Korrelationen zwischen Laborwerten (insbesondere Ferritin und TfS) und den jeweiligen Symptomen in **Therapiestudien** (RCTs zur Eisensubstitution) oder in **epidemiologischen Studien** untersucht wurden und zu welchen Ergebnissen diese kamen. Insbesondere sollen folgende Zusammenhänge untersucht werden:

- i. *Ausgangs-Laborwerte - Ausprägung der initialen Beschwerden*
- ii. *Ausgangs-Laborwerte - Ansprechraten unter Eisensubstitutionstherapie*
- iii. *Unter Therapie erreichte Laborwertdifferenz - Ausmass der Besserung der klinischen Symptome (im Sinne einer mittelbaren Dosis-Wirkungsbeziehung)*

Falls einzelne Studien solche Analysen nicht oder nur unvollständig publiziert haben, sollen auch Autorenanfragen in Betracht gezogen werden, um die Daten zu vervollständigen. Dies gilt insbesondere für die schweizerischen Studien zur Fatigue.

- 1.2 **Gibt es spezifische pathophysiologische Erklärungsmodelle für einen Eisenmangel als Ursache für nicht-hämatologische Störungen, die unabhängig von den bekannten Laborparametern des Eisenhaushalts sind?**

Es soll eine geeignete Literaturrecherche durchgeführt werden, die neben Hinweisen aus klinischen Studien auch Erkenntnisse der Grundlagenforschung berücksichtigt.

Anhand der gefundenen Evidenz soll eine Aussage zu folgenden Fragen getroffen werden:

- Welche Erklärungsmodelle werden diskutiert oder sind etabliert?
- Welche potenziellen neuen diagnostischen Parameter werden diskutiert?
- Welche Forschungsfelder erscheinen vielversprechend und
- Welche Fragen sind Gegenstand aktueller Forschungsaktivitäten?

## **2. Beurteilung der Evidenzgrundlage für die Eisentherapie bei Fatigue ohne Anämie im Hinblick auf eine Kostenübernahme durch die OKP**

### **2.1. Liefern randomisierte Studien valide Daten zur Wirksamkeit der Eisensubstitution bei Fatigue und sind die Effekte klinisch relevant?**

In Ergänzung zu den bereits erwähnten randomisierten Studien soll eine systematische Literaturrecherche nach RCTs zur oralen oder parenteralen Eisensubstitution bei Fatigue ohne Anämie durchgeführt werden. Bei der Bewertung soll besonderes Augenmerk auf folgende Aspekte gerichtet werden:

- *Nach welchen Kriterien haben die einzelnen Studien Patientinnen eingeschlossen (Kriterien für die Diagnose der Fatigue und Kriterien für Eisenmangel)?*
- *Sind die in den Studien verwendeten Messinstrumente für Fatigue validiert?*
- *Gibt es Literatur dazu, welche Effekte bei den jeweiligen Messinstrumenten als klinisch relevant angesehen werden (minimal clinically important difference, MCID)?*

### **2.2. Lassen sich aus den Therapiestudien prädiktive Marker und Schwellenwerte für einen therapiebedürftigen Eisenmangel ohne Anämie ableiten?**

- *Welche Ausgangs-Laborparameter oder Kombinationen von Parametern des Eisenhaushalts (insbesondere Ferritin und TfS) korrelieren mit dem Therapieansprechen bzw. mit dem Ausmass des Therapieeffekts im Sinne eines prädiktiven Markers?*
- *Welche Schwellenwerte lassen sich aus den Studiendaten allenfalls ableiten, um anhand der demonstrierten Wirksamkeit der Eisentherapie die Hypothese eines ursächlichen Eisenmangels zu bestätigen. Sind die Ergebnisse aus den verschiedenen Studien dabei konsistent?*

Es soll die Möglichkeit einer Meta-Analyse auf der Basis verfügbarer RCTs geprüft werden. Zur Vervollständigung benötigter Daten sollen insbesondere für die schweizerischen Studien auch Autorenanfragen in Betracht gezogen werden.

Ziel dieser Analyse ist es, eine valide Aussage darüber machen zu können, welche Schwellenwerte für Ferritin, TfS und andere Parameter oder Kombinationen von Parametern als Basis einer pragmatischen Indikationsstellung für die Eisensubstitutionstherapie dienen können.

In diesem Zusammenhang soll auch geprüft werden, ob es für die von Seiten der SIHO vorgeschlagenen therapeutischen Zielbereiche für den Ferritinspiegel im Serum eine Evidenzgrundlage gibt.

### **2.3. Wie sind Wirksamkeit, Zweckmässigkeit sowie Wirtschaftlichkeit der oralen Applikation von Eisen im Vergleich zur i.v.-Therapie zu bewerten?**

- *Wie ist die vergleichende Wirksamkeit beider Therapieformen anhand von RCT-Daten zu beurteilen (direkte und indirekte Vergleiche)?*
- *Welche Aussage kann zur Häufigkeit eines Versagens oder einer Unverträglichkeit der oralen Therapie getroffen werden. Kann hieraus auf "Risikokollektive" geschlossen werden, die eine primäre parenterale Therapie erhalten sollten (Vgl. SIHO und SMB-Bericht)?*
- *Lassen sich Patientenpräferenz-basierte Kriterien für die parenterale vs. orale Substitution von Eisen bei Fatigue ermitteln?*
- *Welche Aussage (Angemessenheit von p. o.- versus i. v.-Applikation) kann bezüglich des Einsatzes als "Erhaltungstherapie" im Vergleich zur "Aufsättigungstherapie" (vgl. SIHO-Empfehlungen) gemacht werden?*
- *Wie ist die Wirtschaftlichkeit von oraler zu parenteraler Applikation zu beurteilen, wenn aus medizinischer Sicht beide Therapieformen in Frage kommen?*

### **3. Standardisierung der Analysemethoden für die Laboranalyse von Ferritin im Serum**

- *Welche verschiedenen Methoden werden zur Ferritinbestimmung im Serum angewandt und wie ist die Vergleichbarkeit von Messergebnissen zu beurteilen?*
- *Wie werden die Normwert-Bereiche von den jeweiligen Verfahren und Laboranbietern definiert?*
- *Können Vorschläge gemacht werden, um eine höhere Standardisierung der Messverfahren und von Referenzwerten zu erreichen? Wenn ja, welche?*



## 8 Literatur

1. Swiss Iron Health Organization (SIHO): Internetinformationen; [www.siho-global.net](http://www.siho-global.net) (Zugriff 07.04.2015)
2. Tanja Bircher: Es gibt Ärzte, die einfach drauflosspritzen. 20 Minuten, 2015, 2 February 2015:8
3. Selina Stucki: Chaos um Eisen im Blut. Beobachter, 2015, 20 February 2015:12
4. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al: Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 142:24–38, 2010 (1)
5. Herklotz R, Huber A: Labordiagnose von Eisenstoffwechselstörungen. Schweizerisches Medizin-Forum 10:500, 2010 (30/31)
6. DGHO: Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie, 2011; [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de) (letzter Zugriff 16.07.2015)
7. Fehr J, Favrat B, Schleiffenbaum B, et al: Diagnose und Behandlung von Eisenmangel ohne Anämie. *Praxis* 98:1445–51, 2009 (24)
8. WHO: Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations, 2011; [www.who.int/vmnis/indicators/serum\\_ferritin.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf)
9. WHO/Centers for Disease Control and Prevention: Assessing the iron status of populations: report on the Assessment of Iron Status at the Population Level; [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9789241596107/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/) (Zugriff 26.05.2015)
10. Schaefer RM, Huch R, Krafft A: [Current recommendations for the treatment of iron deficiency anemia]. *Rev.Med.Suisse* 3:874–80, 2007 (105)
11. Martius F: Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen?: Nichthämatologische Auswirkungen des Eisenmangels: Welche sind belegt, wann kommen sie zum Tragen. *Swiss Medical Forum* 9:294–9, 2009 (15-16)
12. Favrat B, Waldvogel Abramowski S, Vaucher P, et al: Carence en fer sans anémie: où en est-on en 2012? *Revue médicale suisse* 8:2277-8, 2280-1, 2012 (364)
13. DEGAM: Müdigkeit: S3-Leitlinie (ed 2011). Düsseldorf, Omikron Publ., 2011
14. Stucki S: Chaos um Eisen im Blut. Beobachter, 2015, 20 February 2015:12
15. Rothen C: Harmonisierung der immunologischen Analytik - ein Aufruf! *Pipette*:19, 2011 (5)
16. Sechster Schweizerischer Ernährungsbericht. Bern, Bundesamt für Gesundheit, 2012
17. Andersson M, Egli MI, Zimmermann MB: Eisenmangel. *Ars Medici Dossier VII* 2011:20–5
18. Favrat B, Balck K, Breyman C, et al: Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women--PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS.One* 9:e94217, 2014 (4)
19. eisenzentrum.org (SIHO): Internetinformationen; <http://www.eisenzentrum.org/ez/daten/> (Zugriff 13.05.2015)
20. Schaub B: Das Eisenmangelsyndrom IDS (Iron Deficiency Syndrome): Eine multizentrische deskriptive Arzneimittel-Anwendungsbeobachtung. *Ars Medici - Zeitschrift für Hausarztmedizin*, 2008 (9) (Sonderdruck)
21. Camaschella C: Iron-deficiency anemia. *The New England journal of medicine* 372:1832–43, 2015 (19)
22. Swissmedic: Überempfindlichkeitsreaktionen auf intravenös verabreichtes Eisen: Monitoring-Daten und Literaturanalyse zur Arzneimittelsicherheit. *Vigilance-News*:16f, 2010 (Dez.)
23. Swissmedic: Risiken der intravenösen Eisenmangel-Behandlung. *Vigilance-News*:6–8, 2013 (11)
24. Food and Drug Administration: Injectafer label information; [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#aphist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#aphist) (Zugriff 15.05.2015)
25. Santésuisse: Keine Abnahme der Ausgaben für Medikamente: Hitliste der 30 umsatzstärksten Medikamente 2014. *infosantésuisse*:14–5, 2015 (3)

26. Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2014: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare
27. Swiss Medical Board: Orale oder parenterale Behandlung des Eisenmangels, 2014
28. Krayenbuehl PA, Battagay E, Breymann C, et al: Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 118:3222–7, 2011 (12)
29. Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, et al: Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 184:1247–54, 2012 (11)
30. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, et al: Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 326:1124, 2003 (7399)
31. Waldvogel S, Pedrazzini B, Vaucher P, et al: Clinical evaluation of iron treatment efficiency among non-anemic but iron-deficient female blood donors: a randomized controlled trial. *BMC medicine* 10:8, 2012