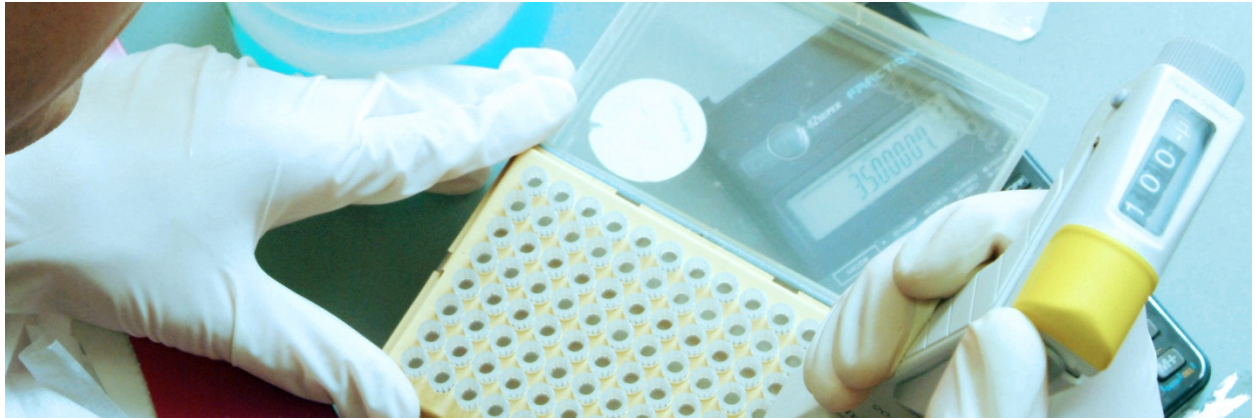


Orale oder parenterale Behandlung des Eisenmangels



Bericht vom 24. Oktober 2014

Fachgremium Swiss Medical Board

Expertenrat Swiss Medical Board:

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. med. Dr. phil., ordentl. Professorin für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Ordinarius für Health Economics, Universität Basel
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. med., em. Professor für klinische Pharmakologie & Toxikologie, Präsident Schweiz. Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
- Urs Metzger, Prof. Dr. med. Dr. h.c., em. Chefarzt Chirurgie, Zürich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur. utr., ordentl. Professorin für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

Geschäftsstelle Swiss Medical Board:

- Max Baumann, Prof. Dr. iur, RA, Institut Dialog Ethik
- Ruth Baumann-Hölzle, Dr. theol., Institut Dialog Ethik
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, NDS MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, Sozialwissenschaftlerin M.A., Ernst Basler + Partner
- Christian Weber, Dr. med., MPH, Ernst Basler + Partner

Impressum

Fachgremium Swiss Medical Board
Geschäftsstelle
Zollikerstrasse 65
8702 Zollikon

info@medical-board.ch

www.swissmedicalboard.ch

Kurzfassung

Eisen ist ein bedeutendes Element für den menschlichen Körper, da es zentraler Baustein des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin und damit für die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff verantwortlich ist. Darüber hinaus spielt Eisen in zahlreichen Stoffwechselprozessen eine wichtige Rolle. Verstärkter Eisenmangel führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit (mit Müdigkeit, Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen) und kann zu einer Anämie (Blutarmut) führen. Darüber hinaus kann Eisenmangel insbesondere bei chirurgischen Interventionen einen erheblichen Risikofaktor darstellen.

Obwohl durch eine eisenreiche Ernährung oder Massnahmen einer verbesserten Eisenresorption einer Unterversorgung in der Regel vorgebeugt werden kann, muss in einigen Fällen Eisen medikamentös substituiert werden. Hierbei ist grundsätzlich zwischen einer oralen und einer parenteralen Therapie zu unterscheiden.

Im vorliegenden Bericht wird untersucht, ob eine Behandlung des symptomatischen, schweren Eisenmangels mittels parenteraler Eisenpräparate gegenüber einer oralen Therapie für den Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit und der Lebensqualität mit Vorteilen verbunden ist. Hierbei werden auch die potenziell unerwünschten Wirkungen und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Behandlung betrachtet.

Auf Basis der bestehenden Literatur kann gefolgert werden, dass

- beide Verabreichungsformen die Symptome des Eisenmangels und die Surrogatparameter des Eisenstoffwechsels (Hämoglobinkonzentration, Ferritin, Transferrin) hinreichend positiv beeinflussen können und dies nicht auf einem Placeboeffekt beruht.
- die parenterale Therapie diesen Effekt insbesondere bei einem symptomatischen, schweren Eisenmangel schneller und quantitativ ausgeprägter erreicht.

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Bei Patienten mit einem symptomatischen, schweren Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie ist nach sorgfältiger Abklärung eine parenterale Substitutionstherapie sinnvoll. Bei der Durchführung sind eine entsprechende Überwachung und Interventionsbereitschaft in Hinsicht auf eventuelle Nebenwirkungen sicherzustellen.**
- **Gleichzeitig ist eine geeignete Behandlung der Ursache(n) des Eisenmangels einzuleiten.**
- **Darüber hinaus sollte immer geprüft werden, ob Patienten im Zusammenhang mit einer chirurgischen Intervention von einer parenteralen Eisensubstitutionstherapie profitieren können.**

Abrégé

Le fer constitue un élément important du corps humain car c'est le principal constituant du pigment rouge du sang, l'hémoglobine. Il est ainsi responsable de l'approvisionnement des cellules en oxygène. Le fer joue également un rôle majeur dans de nombreux processus métaboliques. Une importante carence en fer entraîne une forte diminution des capacités physiques et intellectuelles (avec fatigue, maux de tête et troubles de la concentration) et peut engendrer une anémie. De plus, la carence en fer peut constituer un facteur de risque, notamment en cas d'intervention chirurgicale.

Bien qu'il soit en général possible de prévenir une insuffisance d'apport en fer par une alimentation riche en fer ou par des mesures permettant une meilleure absorption du fer, il faut dans certains cas compléter par un apport médicamenteux en fer. Il convient d'établir ici une distinction fondamentale entre traitement oral et traitement parentéral.

Le présent rapport examine la question de savoir si le traitement d'une grave carence en fer symptomatique par des préparations parentérales à base de fer présente des avantages pour le patient, en termes d'efficacité et de qualité de vie, par rapport à un traitement oral. Il examine également les effets indésirables possibles et le rapport coût-efficacité du traitement.

Sur la base de la littérature existante, on peut tirer les conclusions suivantes.

- Les deux modes d'administration peuvent avoir un effet suffisamment positif sur les symptômes de la carence en fer et les paramètres de substitution du métabolisme du fer (concentration en hémoglobine, ferritine, transferrine), sans que cela soit dû à un effet placebo.
- Le traitement parentéral permet d'obtenir cet effet plus rapidement et de façon plus marquée quantitativement, notamment en cas de grave carence en fer symptomatique.

Les réflexions exposées conduisent aux recommandations suivantes.

- **Chez les patients présentant une grave carence en fer symptomatique ou une anémie ferriprive, un traitement substitutif parentéral est souhaitable après un examen minutieux. Il convient, pendant l'administration du traitement, d'assurer une surveillance adéquate et d'être prêt à intervenir par rapport à d'éventuels effets secondaires.**
- **Il convient, dans le même temps, de mettre en place un traitement adapté de la/des cause(s) de la carence en fer.**
- **Il faut en outre toujours vérifier si les patients peuvent bénéficier d'un traitement parentéral de supplémentation en fer dans le cadre d'une intervention chirurgicale.**

Sintesi

Il ferro rappresenta un elemento importante per il corpo umano in quanto principale costituente del pigmento rosso dell'emoglobina e quindi responsabile dell'apporto di ossigeno alle cellule. Il ferro riveste inoltre un ruolo fondamentale in numerosi processi metabolici. Un'importante carenza in ferro genera una forte diminuzione delle capacità fisiche e mentali (affaticamento, mal di testa, disturbi della concentrazione) e può portare ad un'anemia. Inoltre, una carenza di ferro può costituire un fattore di rischio importante, in particolare in caso d'intervento chirurgico.

Nonostante di regola sia possibile prevenire un'insufficienza d'apporto in ferro attraverso un'alimentazione ricca in ferro o attraverso delle misure che ne consentano un miglior assorbimento, in alcuni casi è necessario completare tale apporto attraverso una somministrazione medicamentosa di ferro. In tal senso è importante distinguere fra trattamento orale e parenterale.

Nel presente rapporto viene esaminato se il trattamento di una grave carenza di ferro sintomatica tramite la somministrazione parenterale di un preparato a base di ferro presenti dei vantaggi per il paziente, in termini di efficacia e di qualità di vita, rispetto ad un trattamento orale. Lo studio esamina pure gli effetti collaterali possibili e il rapporto costo-efficacia del trattamento.

Sulla base della letteratura esistente si può affermare quanto segue:

- Entrambe le modalità di somministrazione possono avere un effetto sufficientemente positivo sui sintomi da carenza di ferro e sui i parametri correlati del metabolismo del ferro (concentrazione dell'emoglobina, ferritina, transferrina), senza che questo sia riconducibile a un effetto placebo.
- Il trattamento parenterale permette di ottenere questo effetto più rapidamente e in maniera quantitativamente più marcata, in particolare in caso di grave carenza sintomatica di ferro.

Le riflessioni esposte inducono le raccomandazioni seguenti:

- **per i pazienti che presentano una grave carenza in ferro sintomatica o un'anemia ferripriva, un trattamento sostitutivo parenterale è consigliabile dopo un attento esame. Durante la somministrazione del trattamento è importante garantire una sorveglianza adeguata ed essere pronti ad intervenire in caso di reazioni avverse.**
- **Nel contempo è importante definire il trattamento adeguato della/le causa/e della carenza di ferro.**
- **Oltre a ciò, occorre sempre verificare se un paziente possa trarre benefici da una terapia marziale per via parenterale nel contesto di un intervento chirurgico**

Summary

Iron is an important element for the human body, being the central constituent of the red blood pigment hemoglobin, and therefore responsible for supplying the cells with oxygen. Iron also plays a key part in a large number of metabolic processes. Substantial iron deficiency leads to considerable impairment of physical and mental capacity (with fatigue, headaches, and concentration disorders), and can also lead to anemia. In addition, iron deficiency can be a substantial risk factor, particularly in the context of surgical interventions.

Although iron-rich nutrition or measures for improved iron absorption can generally prevent deficiency, in some cases iron needs to be substituted using medication. There are basically two types of therapies: oral and parenteral.

This report seeks to determine whether using parenteral iron preparations to treat severe symptomatic iron deficiency has advantages for the patient in comparison with using an oral therapy, with regard to efficacy and quality of life. In this context, the potential side effects and the cost-efficacy ratio of treatment are also taken into consideration.

On the basis of the existing literature, it can be concluded that

- both forms of administration can exert a positive influence on the symptoms of iron deficiency and on the surrogate parameters of iron metabolism (hemoglobin concentration, ferritin, transferrin) to a sufficient degree, and that this is not based on a placebo effect.
- parenteral therapy achieves this effect more rapidly and with distinct quantitative advantages, in particular in cases of severe symptomatic iron deficiency.

Based on the considerations presented, the following recommendations are made:

- **Parenteral substitution therapy is recommended for patients with severe symptomatic iron deficiency or iron deficiency anemia after careful examination. Patients should be closely monitored during treatment and staff should be prepared to take action if side effects occur.**
- **At the same time, suitable treatment of the cause(s) of the iron deficiency should be initiated.**
- **In addition, it should always be assessed whether patients could benefit from parenteral iron substitution therapy in the context of surgical interventions.**

Vorwort

Das Swiss Medical Board analysiert und beurteilt diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen, die über die obligatorische Krankenpflegeversicherung finanziert werden. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel. Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 31. Oktober 2011)" verwiesen. Dieser kann auf der Webseite des Swiss Medical Board eingesehen werden (www.swissmedicalboard.ch).

Das von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängige, interdisziplinäre Fachgremium besteht aus dem Expertenrat und dem Team der Geschäftsstelle. Diese erarbeiten die entsprechenden Fachberichte und formulieren Empfehlungen als Entscheidungsgrundlage zuhanden des Trägervereins. Themenspezifisch werden externe Fachspezialisten beigezogen. Der Trägerverein ist für die Themenwahl und die Umsetzung der Empfehlungen verantwortlich.

Der vorliegende Bericht "Behandlung des Eisenmangels" wurde im Zeitraum von Februar bis September 2014 erarbeitet. Die inhaltliche Bearbeitung der einzelnen Kapitel sowie die Formulierung des Berichts erfolgten durch das Team der Geschäftsstelle. Die Berichtsentwürfe wurden durch den Expertenrat geprüft und gemeinsam mit dem Team der Geschäftsstelle im Rahmen von zwei Workshops des Swiss Medical Board diskutiert. Die Schlussfassung des Berichts mit den Empfehlungen wurde im September 2014 verabschiedet.

Für die Bearbeitung des vorliegenden Berichts wurden auf Vorschlag der FMH folgende Fachspezialisten beigezogen:

- Prof. Dr. med. Jan Borovicka, Kantonsspital St. Gallen
- Prof. Dr. med. Christian Breymann, GGS - Gynäkologie & Geburtshilfe Seefeld, Zürich
- Dr. med. Bernard Favrat, CHUV, Lausanne
- PD Dr. med. Markus Schmugge-Liner, Kinderspital Zürich
- Prof. Dr. med. Donat R. Spahn, Universitätsspital Zürich

Dies umfasste je ein rund zweistündiges Interview zu verschiedenen Aspekten der Fragestellung durch zwei Vertreter des Teams der Geschäftsstelle sowie eine Stellungnahme, insbesondere zum medizinischen Teil des vorliegenden Berichts (Kapitel 1 bis 4). Das Swiss Medical Board dankt den Fachspezialisten für ihre wertvollen Beiträge. Sie waren nicht in die Erstellung der Schlussfassung des Berichts eingebunden. Der Bericht und insbesondere die Empfehlungen wurden durch die Geschäftsstelle und den Expertenrat des Swiss Medical Board erarbeitet und verabschiedet. Sie geben nicht notwendigerweise die Meinung der Fachspezialisten wieder.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Ausgangslage.....	1
1.2	Fragestellung.....	4
1.3	Literatursuche	4
1.3.1	Ergebnisse der Literatursuche.....	6
2	Medizinische Wirkungen	8
2.1	Erwünschte Wirkungen.....	8
2.1.1	Ergebnisse der Meta-Analysen	8
2.1.2	Ergebnisse weiterer Primärstudien.....	10
2.1.3	Diskussion	11
2.2	Unerwünschte Wirkungen	12
2.2.1	Studienergebnisse	12
2.2.2	Diskussion	13
2.3	Bestimmung der Wirkung in QALY.....	14
2.3.1	Annahmen und Berechnungen	15
3	Kosten.....	17
4	Gegenüberstellung von Kosten und Wirkung	18
4.1	Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis	18
4.2	Einfluss auf die Gesundheitskosten.....	18
5	Abwägung der ethischen Aspekte.....	19
5.1	Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen.....	19
5.2	Sozialethische Erwägungen	20
5.3	Individuethische Abwägungen	20
6	Abwägung der rechtlichen Aspekte	21
6.1	Rechtsgrundlagen	21
6.2	WZW-Konformität	21
6.3	Aufklärungspflicht und Sorgfaltspflicht.....	22
7	Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen.....	23
7.1	Zusammenfassung und Gesamtwürdigung.....	23
7.2	Empfehlungen.....	27
A1	Quellennachweis	A-1

1 Einleitung

1.1 Ausgangslage

Der menschliche Körper enthält etwa 2 bis 4 Gramm Eisen. Eisen ist ein bedeutendes Element für den menschlichen Körper, da es zentraler Baustein des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin und damit für die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff verantwortlich ist. Darüber hinaus spielt Eisen in zahlreichen Stoffwechselprozessen eine wichtige Rolle.

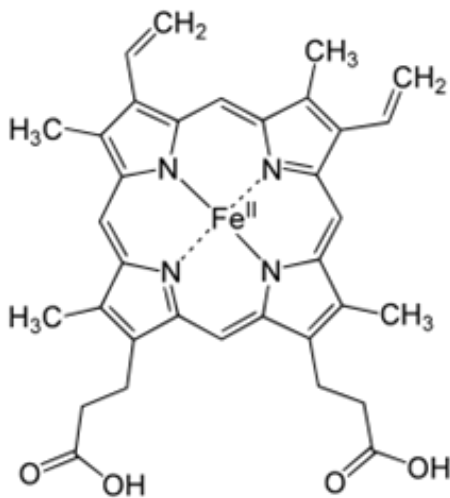


Abbildung 1: Chemische Struktur des Häm

Ungefähr 60 Prozent des Eisens im Körper sind als Bestandteil des roten Blutfarbstoffs in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) gebunden, die restlichen 40 Prozent sind an Transport und Speicherproteine (z.B. Ferritin), Enzyme und in Muskelzellen (Myoglobin) gebunden. Eisen wird vor allem als Spurenelement über die Nahrung aufgenommen. Durch die Regeneration der Haut, der Darm- und Urogenitalschleimhaut verliert der Körper täglich Eisen, welches durch die Nahrung wieder ersetzt werden muss. Bei Frauen im gebärfähigen Alter kommt zusätzlich die Menstruationsblutung hinzu. Bei gesunden männlichen Erwachsenen beträgt der Aufnahmebedarf ca. 10 bis 15 mg pro Tag, bei gesunden Frauen auf Grund der Menstruation etwas mehr. Ein gesteigerter Bedarf besteht auch während des Wachstums, einer Schwangerschaft oder bei (Leistungs-)Sportlern. Kann der Eisenbedarf durch die Nahrungsaufnahme nicht genügend gedeckt werden, entsteht ein Eisenmangel im Organismus (Sideropenie).

Ein beginnender Eisenmangel ist häufig symptomlos. Verstärkter Eisenmangel führt hingegen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit (mit Müdigkeit, Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen) und kann zu einer Anämie (Blutarmut) führen. Auch können komplexe Störungen (Schleimhautdefekte, Mundwinkelrhagaden (Einrisse im Mundwinkel), brüchige Nägel und Haare, Zungenbrennen und Dysphagie (Schluckbeschwerden)) auftreten, ein sogenanntes „Plummer-Vinson-Syndrom“. Ein Eisenmangel kann insbeson-

dere bei chirurgischen Interventionen einen erheblichen Risikofaktor darstellen. Beschrieben werden eine erhöhte Mortalität und eine erhebliche Zunahme von peri- und postoperativen Komplikationen bei Patienten¹ mit einem präoperativen Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie [Munoz et al., 2014; Musallam et al., 2011; Spahn et al., 2013].

Ursachen für einen Eisenmangel sind neben den obgenannten natürlichen Eisenverlusten chronische Blutungen im Verdauungstrakt (z.B. Magengeschwüre), eine mangelhafte Eisenresorption (z.B. bei Darmerkrankungen) oder ein gesteigerter Eisenbedarf (Wachstum in der Adoleszenz, Schwangerschaft, Sportler, regelmässige Blutspender). Auch bei anderen Erkrankungen kann ein Eisenmangel eine Rolle spielen (chronische Nierenerkrankungen, Krebserkrankungen, Herzinsuffizienz).

Die Diagnose eines Eisenmangels erfolgt bei Vorliegen der obgenannten Symptome durch eine Blutuntersuchung. Die Symptome sind allerdings in der Regel unspezifisch und können auch durch andere Krankheitsbilder bedingt sein, so dass der Verdacht auf einen Eisenmangel nicht immer im Vordergrund steht. Da der Serum-Eisenspiegel kurzfristigen Schwankungen unterworfen ist, werden bei Verdacht auf einen Eisenmangel zusätzliche Parameter bestimmt, die den Eisenspeicher (**Ferritinspiegel**) und den Eisentransport im Körper (**Transferrinsättigung**) charakterisieren; des Weiteren wird die Hämoglobinkonzentration und weitere Parameter des Blutbildes² bestimmt, um das eventuelle Vorliegen einer Eisenmangelanämie nachweisen zu können. Als grobe Orientierung³ können folgende Werte als Normalwerte gelten:

Ferritin > 50 µg/l, Transferrinsättigung > 20 %, Hämoglobin > 12 - 13 g/dl, MCV 85 - 98 fl⁴, MCHC 31 – 37 g/dl.

Abhängig von diesen Werten kann der Eisenmangel in drei Stadien eingeteilt werden:

Stadium	Bezeichnung	Parameter
I	Eisenmangel (Speicherdefizit)	➤ Ferritin und Transferrin erniedrigt ➤ MCV und MCHC normal ➤ Hämoglobin normal
II	Eisenmangel (mit beginnender Beeinträchtigung der Blutbildung)	➤ Ferritin und Transferrin erniedrigt ➤ MCV und MCHC erniedrigt ➤ Hämoglobin normal
III	Eisenmangelanämie	➤ Ferritin und Transferrin erniedrigt ➤ MCV und MCHC erniedrigt ➤ Hämoglobin erniedrigt

Tabelle 1: Stadien des Eisenmangels

¹ Im Bericht wird durchgängig nur die männliche Form verwendet. Selbstverständlich gelten die Aussagen aber auch für Patientinnen.

² Dies sind im Regelfall das „mittlere corpusculäre Volumen (MCV)“ und die „mittlere corpusculäre Hämoglobinkonzentration (MCHC)“.

³ Im Detail können die Werte nach Geschlecht und Altersgruppe weiter differenziert werden.

⁴ fl: Femtoliter (1 fl = 10⁻¹⁵ Liter)

Die oben beschriebenen Symptome des Eisenmangels treten im Regelfall im Stadium II und III auf, können aber in Einzelfällen schon im Stadium I zu beobachten sein.

Eisenmangel ist eine der häufigsten Mangelerkrankungen des Menschen und stellt mit ca. 80% die häufigste Anämie-Ursache (in Westeuropa) dar. Weltweit sind ca. 600 Mio. Menschen betroffen, vor allem in Ländern der zweiten und dritten Welt [Bhutta et al., 2012; Kassebaum et al., 2014; Miller., 2013]. In diesen Ländern ist der Eisenmangel ein schwerwiegenderes medizinisches Problem als in Westeuropa, weil er dort oft mit anderen ungünstigen Bedingungen (z.B. Mangelernährung) verbunden ist. Eisenmangel ist aber auch in der Schweiz ein weit verbreitetes Problem, insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und Frauen. Schätzungen gehen davon aus, dass 7 bis 15% der Schweizer Bevölkerung von einem Eisenmangel betroffen sind [Hercberg et al., 2001; Marx, 1997; Schleiffenbaum et al., 2006]. Der Anteil der Schweizer Bevölkerung mit einer Eisenmangel**anämie** liegt aber wesentlich tiefer, wobei keine verlässlichen Zahlen verfügbar sind. Obwohl durch eine eisenreiche Ernährung oder Massnahmen einer verbesserten Eisenresorption einer Unterversorgung in der Regel vorgebeugt werden kann, muss in einigen Fällen Eisen medikamentös substituiert werden. Hierbei ist grundsätzlich zwischen oral und intravenös zu verabreichenden Eisenpräparaten zu unterscheiden⁵.

Nach übereinstimmender Meinung der konsultierten Fachspezialisten ist eine medikamentöse Eisenzufuhr nur dann in Erwägung zu ziehen, wenn der Eisenmangel zu den obgenannten Symptomen führt. In diesen Fällen wird in der Regel mit einer oralen Therapie begonnen, wenn keine Kontraindikationen für eine orale Eisentherapie vorliegen⁶. Die intravenöse Eisentherapie hat ihren Stellenwert eher im Bereich des **schweren, symptomatischen** Eisenmangels, respektive der manifesten **Eisenmangelanämie**. Dies entspricht auch den Empfehlungen von verschiedenen Guidelines (z.B. [DGHO., 2011; Goddard et al., 2011]).

Orale Eisenpräparate existieren in Form von Tabletten, Sirup oder Tropfen. Es wird zwischen zwei- und dreiwertigen Eisenpräparaten⁷ unterschieden. Die Behandlungsdauer bei Patienten mit völlig erschöpften Eisenreserven beträgt drei bis sechs Monate. Die bei einer Behandlung am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Koliken, Durchfall oder Verstopfung. Diese unerwünschten Wirkungen scheinen bei der Verwendung von dreiwertigen Eisenpräparaten weniger stark ausgeprägt zu sein.

Bei der intravenösen Eisensubstitution wird das Eisenpräparat direkt injiziert oder als Kurzinfusion verabreicht (parenterale Therapie). Die Behandlungsdauer ist insgesamt kürzer als bei der oralen Substitutionstherapie. Auch bei der intravenösen Therapie können die obgenannten unerwünschten Wirkungen auftreten, aber nur in seltenen Fällen. Daneben wurden allerdings auch schwere allergische Reaktionen beschrieben.

⁵ Der Vollständigkeit halber ist auch noch die Möglichkeit der intramuskulären Injektion zu erwähnen. Diese Behandlungsart ist in der Schweiz jedoch weitgehend verlassen worden, weil sie für den Patienten sehr schmerzhaft sein kann und mit spezifischen unerwünschten Wirkungen einhergeht.

⁶ Beispiele sind: Neugeborene, Patienten mit einem Malabsorptionssyndrom wie dem Morbus Crohn, Patienten mit chronischer Nierenerkrankung/Dialyse.

⁷ Hierbei bezieht sich die „Wertigkeit“ auf die elektrochemische Wertigkeit. Sie gibt die Ionenladung eines Atoms innerhalb einer chemischen Verbindung an.

1.2 Fragestellung

Grundlage der Beurteilung ist das Dokument „Beurteilung medizinischer Verfahren – Methodischer Ansatz, Stand vom 31. Oktober 2011“.

Im vorliegenden Bericht wird untersucht, ob eine Behandlung des symptomatischen, schweren Eisenmangels mittels parenteraler Therapie gegenüber einer oralen Therapie für den Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit und der Lebensqualität mit Vorteilen verbunden ist. Hierbei werden auch die potenziell unerwünschten Wirkungen und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Behandlung betrachtet.

Nicht Gegenstand der Untersuchung waren die Indikationsstellung bezüglich Eisenmangels sowie die präzise Definition eines schweren Eisenmangels. Letzteres ist mit Schwierigkeiten verbunden, da sie nicht an allgemeingültigen Laborwerten festgemacht werden kann.

Dementsprechend werden in einem ersten, deskriptiven Teil:

- Daten und Fakten gesammelt und geprüft,
- die medizinischen Wirkungen (erwünschte und unerwünschte) ermittelt,
- die Kosten ermittelt und
- Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse gebildet.

Wir stützen uns dabei, soweit möglich, auf Studien und Erhebungen ab. Um konkrete Aussagen machen zu können, werden quantitative Grössen für Wirkungen und Kosten ermittelt bzw. abgeschätzt. Dazu sind an verschiedenen Stellen auch Annahmen zu treffen. Diese Ergebnisse werden in einem wertenden Teil diskutiert bezüglich ihrer

- ethischen Aspekte und
- rechtlichen Aspekte

Auf der Basis dieser Erkenntnisse wird eine Gesamtwürdigung vorgenommen und Empfehlungen formuliert.

1.3 Literatursuche

Zur Beurteilung der Wirkung der beiden Eisensubstitutionsverfahren wurde zunächst nach qualitativ hochwertigen systematischen Reviews und Meta-Analysen als Grundlage für die Beurteilung gesucht. Darüber hinaus wurde auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) zurückgegriffen, wenn diese nicht in den identifizierten Reviews und Meta-Analysen berücksichtigt wurden. RCTs und Meta-Analysen von RCTs sind, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Eingeschlossen wurden Publikationen zu Studien, in denen Studienteilnehmer randomisiert einer Gruppe zugeteilt wurden, in der eine parenterale Eisensubstitution durchgeführt wurde, während in der Kontrollgruppe eine orale Substitutionstherapie durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse von relevanten Beobachtungsstudien werden ergänzend dargestellt.

Folgende Datenbanken wurden für die Suche nach Publikationen verwendet:

- Cochrane Library
- PubMed / Medline
- EMBASE

unter Verwendung der Suchbegriffe "iron deficiency", "treatment", und "anemia" (und Kombinationen, als freier Text, in Titel und Abstract und als MeSHterm)

Die Auswahl der Publikationen wurde auf englisch-, französisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt, die in den letzten 10 Jahren veröffentlicht wurde. Die Suche erfolgte jedoch nur mit den obgenannten englischsprachigen Begriffen. Referenzlisten der im Volltext gesichteten Publikationen wurden auf Hinweise zu weiteren Publikationen geprüft.

Der Verlauf der Literatursuche ist in Abbildung 2 dargestellt.

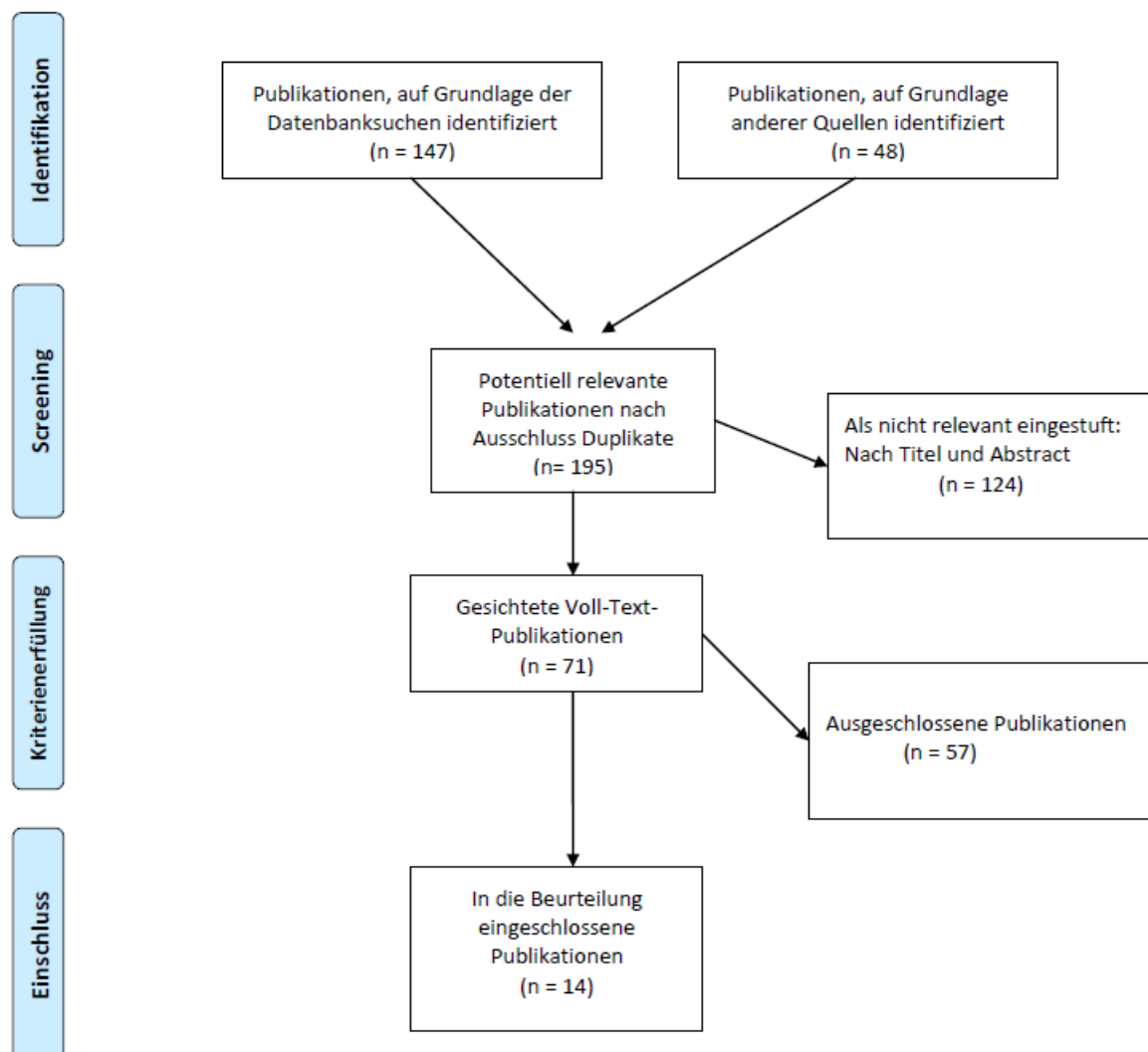


Abbildung 2: Verlauf der Literatursuche (Stichtag 18.03.2014)

Eine Liste mit den von uns als relevant eingestuften Publikationen wurde den obgenannten Fachspezialisten zur Begutachtung vorgelegt sowie im Vernehmlassungsverfahren den Dekanaten der fünf Schweizerischen Medizinfakultäten, dem Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz (*INTERPHARMA*), der Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz (*VIPS*) und dem Verband *INTERGENERIKA* zur Kenntnis gebracht. Das Vernehmlassungsverfahren ergab Hinweise auf weiterführende Sekundärliteratur.

1.3.1 Ergebnisse der Literatursuche

Insgesamt konnten 8 Meta-Analysen oder systematische Reviews identifiziert werden, von denen

- 2 Analysen die Behandlung des Eisenmangels in der Allgemeinbevölkerung,
- 5 Analysen die Behandlung des Eisenmangels in spezifischen Patientengruppen und
- 1 Analyse die unerwünschten Wirkungen der Eisensubstitutionstherapie

untersuchten.

Darüber hinaus konnten 5 weitere RCTs identifiziert werden, die in den obgenannten Meta-Analysen nicht berücksichtigt sind sowie eine retrospektive Datenerhebung zu unerwünschten Nebenwirkungen (Bailie et al.).

Die Qualitätsbewertung der identifizierten und in die Bewertung eingeschlossenen Literatur erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Gutachter gemäss dem Vorgehen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁸. Sie wurden dann einer der folgenden vier Kategorien zugeordnet:

Geringe Bias-Vermutung	A	Alle oder der überwiegende Teil der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews nicht zu erwarten.
Niedrige bis mässige Bias-Vermutung	B1	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews kaum zu erwarten.
Mässige bis hohe Bias-Vermutung	B2	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews eventuell zu erwarten.
Hohe Bias-Vermutung	C	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews zu erwarten.

⁸ <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>; die Checklisten folgen dem Beurteilungsschema von GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Tabelle 2: Kategorien für die Qualitätsbeurteilung

Für die identifizierten Studien ergeben sich folgende Zuordnungen:

Erstautor	Typ	Patientenpopulation	Kategorie
Casgrain et al.	MA	Allgemeine Population	B1
Litton et al.	MA	Allgemeine Population	A
Abaramki et al.	MA	Chronische Nierenerkrankung	A
Kapoor et al.	MA	Herzinsuffizienz	B1
Malone et al.	MA	Bariatrische Chirurgie	B2
Reveiz et al.	MA	Schwangere	A
Vucic et al.	MA	Neugeborene	A
Cancelo-Hildago et al.	MA	Allgemeine Population (unerwünschte Wirkungen)	B2
Van Wyck et al.	RCT	Frauen nach der Geburt	A
Seid et al.	RCT	Frauen nach der Geburt	B1
Kulnigg et al.	RCT	Entzündliche Darmerkrankungen	B1
Onken et al.	RCT	Allgemeine Population	A
Bisbe et al.	RCT	Nach Knie-Endoprothetik	A
Bailie et al.	Retro	Allgemeine Population	./.

MA: Meta-Analyse; RCT: randomized controlled trial; Retro: retrospektive Datenerhebung (für retrospektive Datenerhebungen besteht keine SIGN-Checkliste)

2 Medizinische Wirkungen

2.1 Erwünschte Wirkungen

Obwohl die Behandlung des Eisenmangels eine grosse Herausforderung aus der Perspektive der öffentlichen Gesundheit (Public Health) darstellt, ist die Studienlage spärlich. Sofern randomisierte Studien durchgeführt wurden, sind diese durch eine geringe Teilnehmerzahl charakterisiert; die Studiendesigns sind sehr heterogen bezüglich der untersuchten Patientengruppen, der durchgeführten Intervention und der ermittelten Endpunkte. Auch ist zu berücksichtigen, dass die in den Meta-Analysen rapportierten Ergebnisse nicht auf der Auswertung aller in die Analyse eingeschlossenen Primärstudien beruhen, da viele dieser Studien jeweils nur Teilaspekte untersucht haben.

2.1.1 Ergebnisse der Meta-Analysen

Casgrain et al. [Casgrain et al., 2012] untersuchten in einer Meta-Analyse von 41 RCTs mit 3'577 Teilnehmern den Effekt einer Eisensubstitution auf den Eisenstatus und den Hämoglobinwert. Eingeschlossen in die Untersuchung wurden gesunde Erwachsene, bei denen die orale Gabe von 10 bis über 100 mg elementaren Eisens mit einer Placebogabe oder einer anderweitigen Eisenaufnahme verglichen wurde. Trainierte Athleten, regelmässige Blutspender und Personen mit chronischen Erkrankungen wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Die Zunahme des Serum-Ferritins korrelierte mit der Dauer der Studien (Anstieg der Ferritin-Konzentration um 0.51 µg/l und Woche, 95% Konfidenzintervall 0.02 – 1.0 µg/l), aber auch mit der Dosis des verabreichten Eisens. Die Eisensubstitution führte zu einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration von im Mittel 0.51 g/dl (95% Konfidenzintervall 0.37 – 0.65 g/dl). Die Autoren weisen jedoch auf das hohe Bias-Potenzial und die grosse Heterogenität der eingeschlossenen Studien hin.

Litton et al. [Litton et al., 2013] untersuchten in einer Meta-Analyse von 75 Studien mit 10'879 Patienten die Sicherheit und Wirksamkeit einer intravenösen Eisentherapie im Vergleich zu einer Placebo-Therapie oder einer oralen Eisensubstitution. 18 dieser Studien wiesen ein geringes und 57 Studien ein hohes Bias-Risiko auf. Die Meta-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Anstieg der mittleren Hämoglobinkonzentration (um 0.65 g/dl, 95% Konfidenzintervall 0.51 – 0.79 g/dl) bei parenteraler Therapie verglichen mit der oralen Therapie. Die intravenöse Eisentherapie ging auch mit einem signifikant reduzierten Risiko für Bluttransfusionen einher (risk ratio 0.74, 95% Konfidenzintervall 0.62 – 0.88). Unterschiede bezüglich der Mortalität (risk ratio 1.1, 95% Konfidenzintervall 0.8 – 1.5) und der Inzidenz von schweren Nebenwirkungen (risk ratio 0.9, 95% Konfidenzintervall 0.8 – 1.1) ergaben sich nicht. Allerdings war die intravenöse Eisentherapie mit einer erhöhten Infektionsrate verbunden (risk ratio 1.33, 95% Konfidenzintervall 1.1 – 1.64).

Albaramki et al. [Albaramki et al., 2012] untersuchten in einem Cochrane Review aus dem Jahr 2012 die Wirksamkeit der parenteralen und oralen Eisentherapie bei Erwachsenen und Kindern mit einer chronischen Nierenerkrankung. Insgesamt wurden 28 Studien mit 2'098 Teilnehmern in die Analyse mit einbezogen. Die Follow-up-Zeit in den eingeschlossenen Studien betrug 1.3 bis 24 Monate. Die Hämoglobinkonzentration (mittlere Differenz 0.9 g/dl, 95% Konfidenzintervall 0.44 - 1.37), die Ferritinkonzentration (mittlere Differenz 243.25 µg/l, 95% Konfidenzintervall 188.74 – 297.75) und die Transferrinsättigung (mittlere Differenz 10.2%, 95% Konfidenzintervall 5.56 – 14.83) waren unter der intravenösen Eisentherapie gegenüber der oralen Eisentherapie signifikant erhöht. Mortalitätsunterschiede bestanden zwischen den beiden Gruppen nicht.

Kapoor et al. [Kapoor et al., 2013] untersuchten den Einfluss einer parenteralen Eisentherapie bei Patienten mit einem Eisenmangel bei bestehender Herzinsuffizienz auf „harte Endpunkte“ wie Mortalität und Re-Hospitalisationsraten. In 5 identifizierten RCTs mit 631 Patienten ergab sich kein Unterschied bei der Mortalität (OR 0.66, 95% Konfidenzintervall 0.30 – 1.44), aber eine signifikante Reduktion der Re-Hospitalisierungsrate (OR 0.26, 95% Konfidenzintervall 0.08 – 0.80) und eine signifikante Verbesserung der Symptomatik der Herzinsuffizienz.

Malone et al. [Malone et al., 2013] verglichen den Effekt einer parenteralen Eisentherapie (Carboxymaltose) mit einer oralen Standardtherapie in 5 Studien mit insgesamt 281 Teilnehmern, die sich einer bariatrischen Chirurgie⁹ unterziehen mussten. Bei beiden Gruppen wurde ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration, der Ferritinkonzentration und der Transferrinsättigung beobachtet, wobei der Anstieg bei der parenteralen Eisentherapie tendenziell höher ausfiel.

Reveiz et al. [Reveiz et al., 2011] untersuchten in einem Cochrane Review aus dem Jahr 2011 die Wirksamkeit der parenteralen und oralen Eisentherapie bei Schwangeren. Die Autoren konnten 23 Studien mit insgesamt 3'198 Frauen identifizieren, die zwischen 1965 und 2010 publiziert wurden. Viele dieser Studien umfassten nur sehr geringe Teilnehmerzahlen, wurden häufig in Ländern der dritten Welt durchgeführt und wiesen ein (zum Teil hohes) Verzerrungspotenzial auf. Bei der Hämoglobinkonzentration 4 Wochen nach einer Geburt ergab sich ein geringfügiger Vorteil für die intravenöse Eisentherapie (mittlere Differenz 0.44 g/dl, 95% Konfidenzintervall 0.05 – 0.82), zum Zeitpunkt der Geburt war die Differenz etwas grösser (mittlere Differenz 0.75 g/dl, 95% Konfidenzintervall 0.34 - 1.16). Die Mortalität bei den Müttern und Neugeborenen wurde lediglich in einer Studie untersucht [Singh et al., 1998] und unterschied sich nicht zwischen der oralen und parenteralen Behandlungsgruppe. Insgesamt schliessen die Autoren, dass die bestehende Evidenz keinen Schluss darauf zulässt, ob und wie ein Eisenmangel während der Schwangerschaft zu behandeln ist.

⁹ Unter dem Begriff der bariatrischen Chirurgie wird eine Gruppe von operativen Eingriffen zusammengefasst, welche Patienten mit erheblichem Übergewicht nachhaltig und dauerhaft bei der Gewichtsreduktion unterstützen können (z.B. Magenbandoperation).

Vucic et al. [Vucic et al., 2013] untersuchten in einem systematischen Review, ob eine Eisen-substitutionstherapie einen Einfluss auf Grösse und Gewicht des Neugeborenen (respektive des Kindes), den Kopfumfang oder das Geburtsgewicht hat. Sie konnten 21 RCTs identifizieren, die diese Frage bei (Klein)kindern und Jugendlichen untersuchten und 7 weitere RCTs, die schwangere Frauen als Teilnehmer rekrutiert hatten. Das gepoolte Ergebnis der Analyse (random-effects-Modell) ergab keinen statistisch signifikanten Effekt einer Eisentherapie auf einen der obgenannten Parameter. Auch scheint sich kein Effekt einer Eisentherapie auf die psychomotorische Entwicklung oder die kognitive Entwicklung von Kleinkindern zu ergeben [Wang et al., 2013].

2.1.2 Ergebnisse weiterer Primärstudien

Van Wyck et al. [Van Wyck et al., 2007] untersuchten in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Verabreichung von Eisencarboxymaltose im Vergleich zur oralen Eisentherapie bei anämischen Frauen nach der Geburt. Anämische Frauen (Hämoglobin [Hb] weniger als oder gleich 10g/dL) erhielten innerhalb von 10 Tagen nach der Geburt entweder IV Eisencarboxymaltose (1.000 mg über 15 Minuten) oder 325 mg Eisensulfat oral dreimal täglich über 6 Wochen. 174 Patientinnen erhielten Eisencarboxymaltose in 3, 2 oder 1 Injektion (10,9%, 79,3% bzw. 9,8% der Patientinnen); 178 erhielten das orale Eisenpräparat. Patientinnen mit parenteraler Therapie erreichten - verglichen mit denen der oralen Therapie - einen Hb-Anstieg $\geq 3,0$ g/dL (86,3% gegenüber 60,4%, $p < 0.001$). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Die Autoren berichten ähnliche Ergebnisse auch in einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie mit 477 Frauen, deren Anämie auf eine schwere uterine Blutung zurückzuführen war [Van Wyck et al., 2009].

Seid et al. [Seid et al., 2008] untersuchten in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie 291 Frauen mit einem Hämoglobinwert von 10 g/dl oder weniger innerhalb 10 Tagen nach der Geburt. 143 Frauen erhielten parenterales Eisen (Eisencarboxymaltose über 15 Minuten), 148 Eisensulfat 325 mg oral dreimal täglich für 6 Wochen. Die Patientinnen unter intravenöser Therapie erreichten signifikant öfter einen Hämoglobinwert von über 12 g/dL (91,4% gegenüber 66,7%, $p < 0.0001$) eine höhere Serum-Transferrinsättigung und höhere Ferritinspiegel. Auch traten unter parenteraler Therapie weniger unerwünschte Wirkungen auf.

Kulnigg et al. [Kulnigg et al., 2008] untersuchten in einer Multizenterstudie die Nichtunterlegenheit und Sicherheit von intravenösem Eisencarboxymaltose im Vergleich zu oralem Eisensulfat zur Verringerung der Eisenmangelanämie bei entzündlichen Darmerkrankungen. 200 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 (137 iv: 63 oral) randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Hämoglobinwertes (Hb) vom Ausgangswert bis zur Woche 12. Der mittlere Hb-Wert verbesserte sich von 8,7 auf 12,3 g/dl in der parenteral behandelten Gruppe und von 9,1 auf 12,1 g/dl in der oral behandelten Gruppe ($p = 0,6967$).

Onken et al. [Onken et al., 2014] haben kürzlich die Ergebnisse einer randomisierten Multi-Center Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös verabreichtem Eisen (ferric

carboxymaltose) bei Patienten mit Eisenmangel veröffentlicht. Sie untersuchten 507 Patienten, die nach einer 14-tägigen oralen Eisentherapie einen unzureichenden Therapieerfolg aufwiesen. 250 dieser Patienten wurden randomisiert einer Gruppe zugewiesen, die zwei Infusionen mit intravenösem Eisen (jeweils 750 mg im Abstand von je einer Woche) erhielten; bei 257 Patienten wurde die orale Eisentherapie mit 3 x 325 mg pro Tag für weitere 14 Tage fortgeführt. Der durchschnittliche Anstieg der Hämoglobinkonzentration war in der intravenös behandelten Gruppe mit 1.57 ($\pm$ 1.19) g/dl signifikant höher ($p = 0.001$) als in der oral behandelten Gruppe mit 0.8 ($\pm$ 0.8). Bezüglich schwerwiegender Nebenwirkungen (Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Herzversagen, Arrhythmien, Hyper- oder hypotensive Ereignisse) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bisbe et al. [Bisbe et al., 2014] untersuchten in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Wirksamkeit von iv Eisencarboxymaltose als postoperative Anämie-Behandlung nach Knieendoprothetik. Patienten mit postoperativer Anämie und ohne vorherige Transfusionen wurden in eine Gruppe mit parenteraler ($n=60$) oder oraler ($n=62$) Eisensubstitutionstherapie randomisiert. 42,3% der parenteral gegen 23,5% der oral behandelten Patienten ($p = 0,04$) zeigten eine Tendenz zu einem höheren Hb-Anstieg zwischen dem 4. und 30. postoperativen Tag. Die Lebensqualität (gemessen am EQ - 5D-Score) war zwischen den Gruppen vergleichbar. Unerwünschte Wirkungen der intravenösen Therapie wurden keine berichtet.

2.1.3 Diskussion

Die Ergebnisse der hier dargestellten Studien müssen mit grosser Vorsicht interpretiert werden, da die in den jeweiligen Reviews eingeschlossenen Studien sehr heterogener Natur sind, insbesondere bezüglich

- der mehrheitlich kleinen Teilnehmerzahlen,
- des sehr unterschiedlichen Grads des Eisenmangels
- der sehr unterschiedlichen Therapieregimes,
- der Verwendung von Medikamenten mit unterschiedlicher Galenik,
- der Durchführung vieler Studien ausserhalb des europäischen Raumes in Ländern, deren Lebensweise nicht mit derjenigen in der Schweiz vergleichbar ist,
- der Beschränkung auf Patientenpopulationen mit bestimmten Charakteristika.

Aussagen zu harten Endpunkten sind nur sehr bedingt möglich. Gemäss den wenigen Studien, die den Einfluss der Eisensubstitutionstherapie auf die Mortalität vergleichend untersucht haben, scheint es jedoch keinen Unterschied zwischen der parenteralen und oralen Eisentherapie zu geben. Des Weiteren kann der Schluss gezogen werden, dass beide Verabreichungsformen die Symptome des Eisenmangels und die Surrogatparameter des Eisenstoffwechsels (Hämoglobinkonzentration, Ferritin, Transferrin) hinreichend positiv beeinflussen können und dies nicht auf einem Placeboeffekt beruht [Favrat et al., 2012; Favrat et al., 2014; Pasricha et al.,

2014; Vaucher et al., 2012]. Die parenterale Therapie scheint diesen Effekt schneller und quantitativ ausgeprägter zu erreichen.

2.2 Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Eisenpräparaten hängen von der Darreichungsform und der Dosierung ab. Bei oralen Eisenpräparaten stehen Magen-Darm-Reaktionen im Vordergrund (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Verstopfung, Magen- und Bauchschmerzen). Kopfschmerzen sind gelegentlich zu beobachten, allergische Reaktionen hingegen sehr selten. Gemäss den konsultierten Fachspezialisten und den Fachinformationen scheinen diese unerwünschten Nebenwirkungen bei Eisen-III-Präparaten seltener als bei Eisen-II-Präparaten aufzutreten (vgl. Fussnote 7).

Bei parenteralen Eisenpräparaten sind prinzipiell die gleichen unerwünschten Wirkungen zu beobachten, wenn auch viel seltener. Allerdings ist das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (anaphylaktische Reaktionen), die möglicherweise letal enden können, häufiger zu beobachten als bei oralen Eisenpräparaten. Diese sind bei adäquater Applikation (langsame Infusion über 30 bis 40 Minuten) extrem selten. Des Weiteren werden Symptome wie Hautausschlag, Reaktionen und Verfärbungen an der Injektionsstelle und vorübergehende Veränderungen des Serumphosphatspiegels beschrieben.

Bei Überdosierungen besteht zudem die Gefahr, dass eine akute Eisenvergiftung auftreten kann. Diese führt kurzfristig zu starken Magenschmerzen, heftigem Erbrechen und Durchfall. Durch die hohen Flüssigkeitsverluste kann zudem eine lebensbedrohliche Schocksituation eintreten. Wenn sich die Betroffenen von den ersten Symptomen der Eisenvergiftung erholt haben, kann es etwa einen Tag später zu einem starken Blutdruckabfall, zu Krämpfen und zu einer schweren Leberentzündung kommen.

2.2.1 Studienergebnisse

Cancelo-Hidalgo et al. [Cancelo-Hidalgo et al., 2013] haben in einem systematischen Review von 111 Studien mit 10'695 Teilnehmern die Inzidenz von unerwünschten Wirkungen bei einer oralen Eisentherapie mit einer typischen Tagesdosis von 80 bis 120 mg ermittelt. Hierbei wurde zwischen den galenischen Darreichungsformen der oralen Eisenpräparate unterschieden. Die geringste Rate für gastro-intestinale Nebenwirkungen wurde für Eisen-Sulfat mit Mucoproteose (3.7%) ermittelt, gefolgt von Eisen-Succinat (7.0%), Eisengluconat (29.9%) und Eisenfumarat (43.4%).

Bailie et al. [Bailie et al., 2011] untersuchten die Anzahl der unerwünschten schweren Nebenwirkungen (anaphylaktische Reaktionen und andere allergische Reaktionen) für parenterale Eisenpräparate in Nord-Amerika und Europa. Untersucht wurden drei galenische Zubereitungsformen:

- Eisen-III-Gluconat (FG)
- Eisen-III-Hydroxid-Saccharose (ES)
- Eisen-Dextrose

Für Europa ergaben sich als Rate für schwere unerwünschte Wirkungen 0.4 bei FG, 0.9 bei ES und 15.6 bei Eisen-Dextrose, wobei sich diese Raten pro Million 100mg-Dosisäquivalente Eisen verstehen. Es ist anzumerken, dass die Zubereitung mit der höchsten Rate (**Eisen-Dextrose**) in **der Schweiz** und vielen anderen europäischen Ländern **nicht mehr im Handel** ist. Neuere parenterale Eisenpräparate (z.B. Eisen-Carboxymaltose und Ferumoxytol) waren nicht Gegenstand der Untersuchung. Neuere Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil von Carboxymaltose und Ferumoxytol vergleichbar sein dürfte [Macdougall et al., 2014; Malone et al., 2013].

Auch die in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Meta-Analysen und Reviews haben teilweise die Inzidenz unerwünschter Wirkungen berichtet:

In der vergleichenden Analyse von Litton et al. [Litton et al., 2013] ergab sich bezüglich der Mortalität kein Unterschied zwischen den mit oralen und parenteralen Eisenpräparaten behandelten Teilnehmern (risk ratio 1.1, 95% Konfidenzintervall 0.8 – 1.5). Auch bezüglich schwerer unerwünschter Wirkungen ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (risk ratio 1.1, 95% Konfidenzintervall 0.9 – 1.2). Allerdings wies die parenteral behandelte Gruppe eine höhere Infektionsrate auf (risk ratio 1.33, 95% Konfidenzintervall 1.1 – 1.64).

Albaramki et al. [Albaramki et al., 2012], die die orale und parenterale Eisentherapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verglichen, fanden ebenfalls keinen Unterschied bezüglich der Mortalität (RR 1.16, 95% Konfidenzintervall 0.35 – 3.84). In der Gruppe der mit parenteralem Eisen behandelten Teilnehmer war die Rate der Nebenwirkungen etwas geringer, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen; dafür war die Anzahl der allergischen Reaktionen geringfügig höher.

Im Cochrane-Review von Reveiz et al. [Reveiz et al., 2011] weisen die Autoren jedoch darauf hin, dass die Datenlage ungenügend ist, um gesicherte Aussagen zu einer Differenz bezüglich unerwünschter Wirkungen der oralen und parenteralen Eisentherapie treffen zu können.

2.2.2 Diskussion

Die identifizierten Studienergebnisse zu den unerwünschten Wirkungen der Eisensubstitutionstherapie sind ebenfalls mit grosser Vorsicht zu interpretieren. Bei den oralen Eisenpräparaten zeigt sich ein Trend, dass 3-wertige Eisenpräparate mit weniger unerwünschten Wirkungen einhergehen als 2-wertige Eisenpräparate, allerdings zum Preis einer geringeren Bioverfügbarkeit [Morgan et al., 2002]. Problematisch ist darüber hinaus zu werten, dass alle Studien zwar Aussagen zur Häufigkeit, nicht aber zur Dauer der unerwünschten Wirkungen treffen. In der Versorgungswirklichkeit dürfte dies aber einen erheblichen Einfluss auf die Compliance der

Patienten mit der oralen Therapie haben. Hierzu gibt es jedoch sehr wenige Veröffentlichungen, die meisten stammen aus aussereuropäischen Ländern und berichten Compliance-Raten zwischen 30 und 90% (z.B. [Amsel et al., 2002; Habib et al., 2009; Seck et al., 2008; Souza et al., 2009]). Spezifische Schweizer Daten liegen nicht vor.

Gemäss der Studienlage scheinen die in der Schweiz verfügbaren parenteralen Eisenpräparate mit einer hinreichenden Sicherheit einherzugehen, wenn die in den Fachinformationen und Guidelines aufgeführten Sicherheitsmassnahmen berücksichtigt werden [DGHO., 2011; Goddard et al., 2011]. Bailie et al. [Bailie et al., 2011] weisen in diesem Zusammenhang auf erhebliche Unterschiede im Reporting unerwünschter Wirkungen der parenteralen Eisentherapie nicht nur zwischen Nordamerika und Europa, sondern selbst innerhalb Europas hin. Es bleibt unklar, ob diese Unterschiede differierenden Therapiekonzepten geschuldet sind oder auf ein partielles „Underreporting“ hinweisen. Insgesamt ist auf Grund der Datenlage zu vermuten, dass die parenterale Eisentherapie ein geringfügig höheres Risiko für seltene, schwerwiegende unerwünschte Wirkungen aufweist, dafür die übrigen Nebenwirkungen bei der parenteralen Therapie weniger häufig sind.

2.3 Bestimmung der Wirkung in QALY

Für die Bestimmung der Wirkung der Eisensubstitution in QALY und das Wirkungsmodell stehen die Personen im Vordergrund, die an einem symptomatischen, schweren Eisenmangel oder an einer manifesten Eisenmangelanämie leiden.

Lebensqualität

Ein symptomatischer Eisenmangel beeinflusst die Lebensqualität. Je nach Schweregrad kann die Beeinträchtigung der Lebensqualität deutlich oder eher moderat ausfallen. Bei Auftreten von Nebenwirkungen der Behandlung (in den meisten Fällen gastro-intestinale Nebenwirkungen) wird in einigen Fällen ein Behandlungsabbruch (von Seiten des Patienten) oder eine Umstellung auf ein anderes Präparat erfolgen. Eine Eisensubstitutionstherapie geht jedoch insgesamt mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität einher [Gutzwiller et al., 2013; Peuranpaa et al., 2014; Seid et al., 2014; Viethen et al., 2014].

Gemäss Methodik des Swiss Medical Board wird zur Beurteilung der Lebensqualität der Karnofsky-Index verwendet; dies im Bewusstsein, dass die Verwendung dieses Indexes in der Regel eine starke Vereinfachung darstellt, da es sich um eine "funktionale" Skala handelt, die subjektive emotionale Aspekte weitgehend unberücksichtigt lässt. Andererseits bietet der Karnofsky-Index eine eher "objektivierbare" Messgrösse für Vergleiche in Hinblick auf die Entscheidungsgrundlagen aus Sicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP).

Wert	Beschreibung
1.0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
0.9	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
0.8	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
0.7	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
0.6	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
0.5	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
0.4	Beträchtlich behindert. Qualifizierte Hilfe praktisch täglich benötigt.
0.3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
0.2	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
0.1	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0.0	Tod.

Tabelle 3: Karnofsky-Index [Karnofsky et al., 1949]

2.3.1 Annahmen und Berechnungen

Für das Wirkungsmodell einer Eisensubstitutionstherapie werden folgende Annahmen getroffen:

- Patienten mit einem symptomatischen, schweren Eisenmangel haben eine reduzierte Lebensqualität. Sie beträgt im Mittel 0.75 gemäss Karnofsky-Index.
- Bei einer oralen Eisensubstitution wird eine Dauer von 16 Wochen bis zur Korrektur des Eisenmangels und dem Erreichen einer weitgehend normalen Lebensqualität (Karnofsky-Index 0.95) angenommen. Bei einem Teil der Patienten wird die Lebensqualität während der oralen Therapie zumindest zeitweise auf Grund auftretender Nebenwirkungen reduziert. Es wird angenommen, dass die Lebensqualität während der Therapiedauer kontinuierlich von 0.75 auf 0.95 (Mittelwert: 0.85) gemäss Karnofsky-Index steigt.
- Bei einer parenteralen Eisensubstitution wird angenommen, dass die Symptome des Eisenmangels nach 3 Wochen weitgehend verschwinden und die Patienten eine Lebensqualität von 0.95 gemäss Karnofsky-Index erreichen. Diese Lebensqualität von 0.95 bleibt während der verbleibenden Beobachtungsdauer (13 von 16 Wochen) erhalten.
- In beiden Fällen wird angenommen, dass der Effekt der Behandlung ein Jahr anhält.

Das Wirkungsmodell kann graphisch wie folgt dargestellt werden:

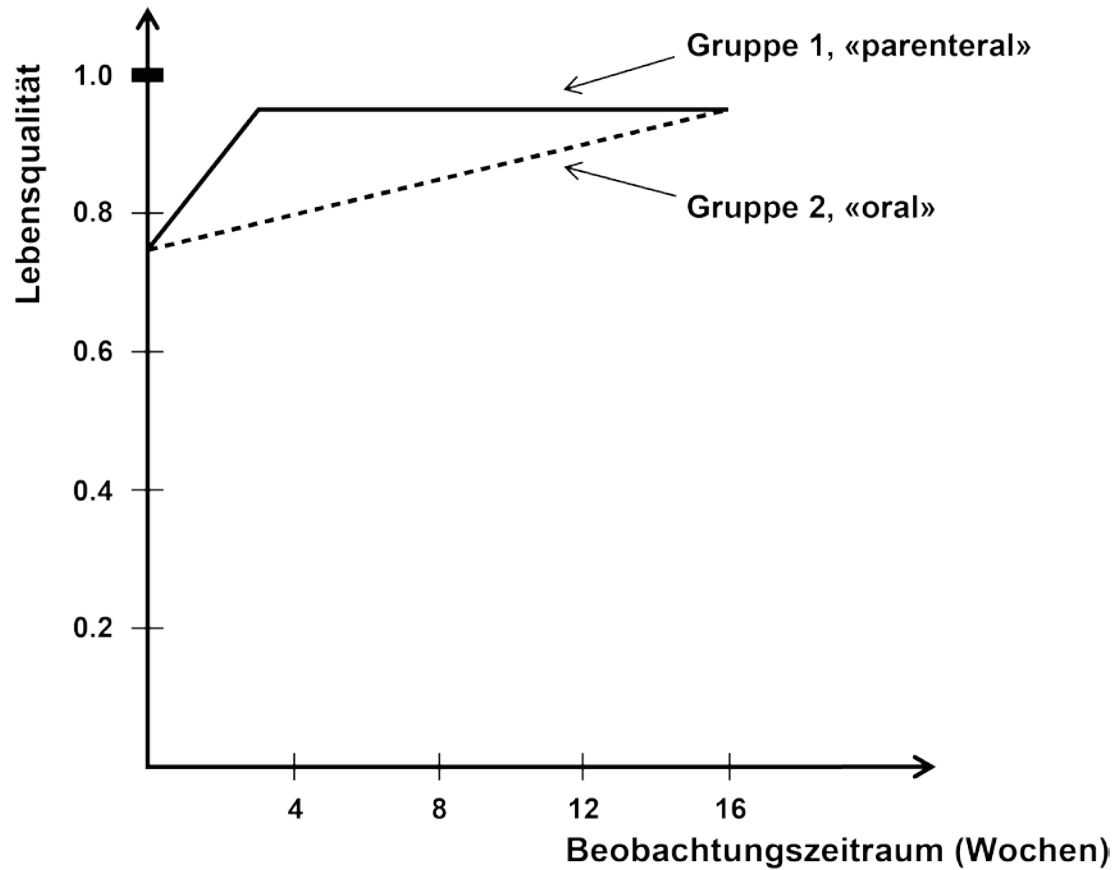


Abbildung 3: Wirkungsmodell

Die Wirkung W der oralen Eisentherapie in QALY berechnet sich wie folgt:

$$W = (16/52 \times 0.85) + (36/52 \times 0.95) = 0.2615 + 0.6577 = 0.9192 \text{ QALY}$$

Die Wirkung W der parenteralen (i.v.) Eisentherapie in QALY berechnet sich wie folgt:

$$W = (3/52 \times 0.85) + (49/52 \times 0.95) = 0.0490 + 0.8952 = 0.9442 \text{ QALY}$$

Bei Durchführung einer parenteralen Eisentherapie ergibt sich gegenüber einer oralen Substitutionstherapie eine Differenz von 0.025 QALY.

3 Kosten

Bei den vorliegenden Berechnungen werden die direkten Kosten berücksichtigt, d.h. sämtliche Kosten¹⁰, welche bei der Diagnose und einer allfälligen Behandlung einer Person anfallen. Dazu gehören sämtliche Kosten für Spitalaufenthalte, ärztliche Konsultationen, Diagnostik und Therapie. Damit umfassen die direkten Kosten sämtliche Aufwendungen, die bei den Kostenträgern im Gesundheitswesen (d.h. bei Versicherungen, Kantonen, Patienten (Selbstbehalt, Franchise)) anfallen. Die indirekten Kosten (z.B. infolge Arbeitsausfalls) sind in dieser Untersuchung nicht gesondert analysiert worden.

Die intangiblen Kosten werden teilweise durch die Berücksichtigung der Lebensqualität abgedeckt. Sie werden hier nicht gesondert berücksichtigt, sondern im Kapitel zu den ethischen Erwägungen behandelt.

Bei der Kostenermittlung wird die Annahme getroffen, dass die Kosten für ärztliche Konsultationen, Laboruntersuchungen und Verordnungen bei einer oralen und parenteralen Eisensubstitutionstherapie identisch sind.

Bei einer oralen Eisensubstitutionstherapie werden somit nur die Kosten des Medikamentes berücksichtigt. Bei einem symptomatischen, schweren Eisenmangel wird die Annahme getroffen, dass bei einer oralen Eisensubstitutionstherapie eine Behandlung über 16 Wochen mit 200 mg Eisen täglich erfolgt. Die Kosten der Behandlung betragen dann **ca. CHF 100** (geringfügige Variationen bestehen in Abhängigkeit des gewählten Präparates).

Bei einer parenteralen Eisensubstitutionstherapie fallen die Kosten des Medikamentes sowie Kosten für Verbrauchsmaterialien, den venösen Zugang und die Überwachung des Patienten während der Infusion des Medikamentes an. Es wird die Annahme getroffen, dass bei der parenteralen Therapie 1'000 mg Eisencarboxymaltose zur Anwendung kommen. Die Kosten der Behandlung¹¹ betragen demnach **ca. CHF 510**.

Bei Durchführung einer parenteralen Eisentherapie entstehen gegenüber der oralen Eisentherapie also Mehrkosten von **ca. CHF 410**.

¹⁰ Gemäss der ökonomischen Theorie müsste korrekterweise zwischen „Kosten“ und „Preis“ differenziert werden. Kosten sind durch einen Produktionsprozess bestimmt (zum Beispiel der bei einem Leistungserbringer entstehende Aufwand an Sachmitteln und Personalkosten), während Preise tarifarisch festgelegt sind (zum Beispiel die Vergütung einer Leistung durch die Kostenträger). Aus Gründen der Vereinfachung wird hier durchgängig der Begriff Kosten verwendet, obwohl in den meisten Fällen „Preis“ der zutreffendere Begriff wäre.

¹¹ Kalkulationsbasis: TARME-Positionen 00.0850, 00.1370 x 3, Verbrauchsmaterial ca. CHF 12, Listenpreis für Ferrinject®

4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkung

4.1 Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Mit einer parenteralen Eisentherapie lässt sich im Vergleich zur oralen Eisentherapie eine um 0.025 QALY höhere Wirkung erzielen (0.9442 vs. 0.9192 QALY, siehe Kapitel 2.3).

Zum Erzielen dieser Wirkung müssen CHF 410 mehr aufgewendet werden als bei der Durchführung einer oralen Substitutionstherapie.

Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beträgt somit

$\text{CHF } 410 / 0.025 \text{ QALY} = \text{CHF } 16'400 \text{ pro QALY.}$

Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis fällt in einen günstigen Bereich.

Ein ebenfalls eher günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der parenteralen Eisentherapie wird auch in anderen gesundheitsökonomischen Studien beschrieben [Gutzwiller et al., 2012; Wong et al., 2013], wobei es sich in beiden Fällen um Untersuchungen an sehr spezifischen Patientenpopulationen handelt.

4.2 Einfluss auf die Gesundheitskosten

Nach Meinung der konsultierten Fachspezialisten ist davon auszugehen, dass ca. 15% der Bevölkerung (d.h. ca. 1'200'000 Personen) von einem Eisenmangel betroffen sind. Es liegen hingegen keine spezifischen Daten vor, wieviele Menschen in der Schweiz an einem symptomatischen, schweren Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie leiden. Ebenso wenig ist bekannt, wie sich aktuell das zahlenmässige Verhältnis zwischen oraler und parenteraler Therapie in der Schweiz darstellt. Unter der Annahme, dass 5% der von Eisenmangel betroffenen Personen (d.h. ca. 60'000 Personen) an einem symptomatischen, schweren Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie leiden und statt einer oralen eine parenterale Therapie in Anspruch nehmen, ergeben sich Mehrkosten für das Gesundheitswesen in der Grössenordnung von CHF 25 Mio.

5 Abwägung der ethischen Aspekte

Der symptomatisch, schwere Eisenmangel und die Eisenmangelanämie erhöhen die Mortalität und führen zu erheblichen Einschränkungen in der Lebensqualität der Betroffenen. Die Prävalenz in der Schweiz lässt sich angesichts der fehlenden Daten derzeit nicht bestimmen. Die Behandlung des symptomatischen, schweren Eisenmangels und der Eisenmangelanämie ist aber angesichts des grossen Leidensdrucks der Betroffenen sozial- und individualethisch relevant.

5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen

Die wissenschaftlichen Grundlagen zur Substitutionstherapie des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie sind unzureichend. Dass die Substitutionstherapie (oral oder parenteral) einer Placebothherapie überlegen ist, darf als weitgehend gesichert gelten. Allerdings sind in den Studien die Teilnehmerzahlen klein, die Therapieregimes kaum vergleichbar, die Medikamente mit unterschiedlicher Galenik und die Patientenpopulationen sind sehr spezifisch und daher kaum verallgemeinerbar. Besonders problematisch ist, dass viele Studien ausserhalb des europäischen Raums mit anderen Ernährungsbedingungen und Gesundheitssystemen durchgeführt wurden. Angesichts des Einflusses der Ernährung auf den Eisenmangel ist der Studienbias in den Studien in Ländern mit schlechten Ernährungsbedingungen gross.

Des weiteren muss berücksichtigt werden, dass die klinischen Symptome nicht notwendigerweise mit den für den Eisenmangel charakteristischen Laborwerten (z.B. Ferritinspiegel) korrelieren. Ebenfalls zu beachten ist, dass unterschiedliche laborchemische Messmethoden angewandt werden, die zu differierenden Ergebnissen führen können. Somit muss bei der Indikationsstellung für eine Eisensubstitutionstherapie immer die klinische Symptomatik im Vordergrund stehen.

Unbestritten ist, dass ein symptomatischer, schwerer Eisenmangel und eine Eisenmangelanämie die Mortalität erhöhen und die Lebensqualität erheblich einschränken. Diesen Symptomen kann sowohl mit einer oralen als auch parenteralen Eisenmangelbehandlung entgegengewirkt werden. Die orale Behandlung kann zu zahlreichen unerwünschten Wirkungen wie z. B. Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden etc. führen und muss über Wochen durchgeführt werden. Die Compliance der Patienten ist bei der oralen Eisenmangelbehandlung aufgrund der unerwünschten Wirkungen häufig schlecht. Im Gegensatz zu diesen reversiblen und oft vorkommenden unerwünschten Wirkungen der oralen Behandlung kann die parenterale Behandlung zu irreversiblen Verfärbungen der Haut an der Einstichstelle oder Infekten und in sehr seltenen Fällen zu einem allergischen Schock führen. Im Gegensatz zur oralen Behandlung wirkt sie aber sehr rasch. Die unerwünschten Wirkungen der parenteralen Eisenbehandlung können aber fast immer vermieden werden, wenn diese „lege artis“ durchgeführt wird.

Während der Behandlungsbedarf des symptomatischen, schweren Eisenmangels und der Eisenmangelanämie wissenschaftlich belegt ist, ist der Behandlungsbedarf des symptomatischen, leichten Eisenmangels umstritten.

5.2 Sozialethische Erwägungen

Angesichts des marginalen Wissens zur Prävalenz des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie in der Schweiz sind auch aus sozialethischen Gründen Forschungsprojekte zu fördern, die die Verbreitung, Gründe und Auswirkungen genauer untersuchen, um die Indikationsstellung zur Behandlung des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie zu präzisieren. Ebenfalls zu untersuchen sind die Folgen der Nichtbehandlung des schwachen Eisenmangels. Angesichts dieses Wissensbedarfs ist das Risiko zur Über- wie Unterversorgung der Bevölkerung besonders beim schwachen Eisenmangel gross. Das Risiko der Überversorgung wird durch den finanziellen Anreiz, insbesondere bei der parenteralen Eisenmangelbehandlung, noch erhöht.

Die Folgen eines **unbehandelten, symptomatischen und schweren Eisenmangels** und der Eisenmangelanämie beeinflussen aber nachgewiesenermassen die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Betroffenen. Insofern besteht ein gesellschaftliches Interesse an der Behandlung des symptomatischen, schweren Eisenmangels und der Eisenmangelanämie. Dabei ist in den Fällen **des symptomatischen, schweren** Eisenmangels und der Eisenmangelanämie die parenterale Eisenbehandlung der oralen Substitutionstherapie auch wegen eines günstigen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses vorzuziehen. Dies gilt aber nur unter der Voraussetzung, dass die Behandlung mit der nötigen Sorgfalt erfolgt und die Vorsorgemassnahmen zur Vermeidung der unerwünschten Wirkungen getroffen sind.

5.3 Individualethische Abwägungen

In der ärztlichen Praxis gibt es zwei verschiedene Probleme bei der Indikationsstellung des Eisenmangels: Der Verdacht auf Eisenmangel steht oft nicht im Vordergrund bei medizinischen Konsultationen, sodass dieser zumindest über lange Zeit unerkannt und unbehandelt bleiben kann. Patienten erleiden daher manchmal bei symptomatischem, schwerem Eisenmangel vermeidbare Lebensqualitätseinschränkungen, die sich stark auf ihre Leistungs- und Arbeitsfähigkeit auswirken können. Wird hingegen vorschnell und ohne sorgfältige Abklärungen bei aufgetretenen Symptomen, die auch auf einen Eisenmangel hinweisen könnten, oral oder parenteral behandelt, werden Patienten unter Umständen unnötig unerwünschten Wirkungen einer Eisenbehandlung ausgesetzt. Zudem bleiben dann häufig die eigentlichen Ursachen und Erkrankungen unerkannt und unbehandelt.

Im Rahmen der Arzt-Patienten-Beziehung ist die individuelle Indikationsstellung des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie zentral. Ist die Indikation „Eisenmangel“ oder „Eisenmangelanämie“ gestellt, sind auch die Gründe des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie sorgfältig zu prüfen und gegebenenfalls zu behandeln. Das Gespräch mit dem Patienten ist dabei sehr wichtig. Gerade Symptome wie Müdigkeit usw. können vielfältige Gründe haben. Ist ein symptomatischer, schwerer Eisenmangel diagnostiziert und eine Eisenbehandlung indiziert, ist der Patient über die Vor- und Nachteile der oralen, respektive der parenteralen Eisenbehandlung zu informieren, damit er eine informierte Entscheidung treffen kann.

6 Abwägung der rechtlichen Aspekte

6.1 Rechtsgrundlagen

Von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) werden die auf der Spezialitätenliste aufgeführten Medikamente zur Behandlung des Eisenmangels bezahlt, unter Vorbehalt der Franchise und des Selbstbehaltes¹². Diese Medikamente verfügen über eine Zulassung von swissmedic. Eine Zulassung setzt grundsätzlich voraus, dass ein Medikament „qualitativ hochstehend, sicher und wirksam ist“ (vgl. Art. 10 Abs. 1 lit. a des Heilmittelgesetzes/HMG, SR 812.21).

Die „richtige“ Eisenmangeltherapie ist daher vor allem eine Frage des optimalen Einsatzes der verschiedenen verfügbaren Medikamente bzw. Verabreichungsformen für die jeweiligen individuellen Patienten.

6.2 WZW-Konformität

- **Wirksamkeit:** Wird ein Eisenmangel festgestellt, bedarf die Abklärung von dessen Ursache besonderer Aufmerksamkeit, wenn die nachfolgende Behandlung mehr als eine blossе Symptombekämpfung sein soll.¹³ In den Guidelines (vgl. Kapitel 1.1) wird empfohlen, in der Regel mit einer oralen Therapie zu beginnen, wenn keine besonderen Umstände vorliegen, welche nach Feststellung eines Eisenmangels sofort eine intravenöse Therapie erfordern. Die von swissmedic genehmigte Arzneimittelinformation für das intravenös anzuwendende Eisenpräparat Ferinject® enthält z.B. detaillierte Hinweise, die bei der Dosierung/Anwendung zu beachten sind. Danach muss „die kumulative Gesamtdosis ... individuell berechnet werden und darf nicht überschritten werden“ (und zwar anhand der sogenannten „Ganzoni-Formel“).
- **Zweckmässigkeit:** Weiter wird in der oben erwähnten Arzneimittelinformation unter „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“ festgehalten, dass eine „intravenöse Verabreichung von parenteralen Eisenpräparaten akute Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen) hervorrufen (kann), die möglicherweise letal sein können“. Und: „Ferinject® sollte nur angewendet werden, falls medizinisches Fachpersonal, das anaphylaktische Reaktionen behandeln und bewerten kann, sofort verfügbar ist, sowie nur in einer „Einrichtung, in der alle Vorrichtungen zur Reanimation vorhanden sind. Patienten sollten aktiv vor jeder Applikation von Ferinject® nach früheren unerwünschten Wirkungen intravenöser Eisenpräparate befragt werden“. In der Arzneimittelinformation für das ebenfalls intravenös zu verabreichende Venofer® heisst es zudem: „Patienten sollten

¹² Nicht eingegangen wird hier auf die zahlreichen „eisenhaltigen Nahrungsergänzungs- und Stärkungsmittel“, die auf dem Markt angeboten werden.

¹³ Eine der möglichen Ursachen für einen Eisenmangel ist z.B. die Malabsorption infolge einer Zöliakie (vgl. Kapitel 1.1). Die Prävalenz der Zöliakie ist zunehmend (vgl. dazu Alberto Rubio-Tapia et al., Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease, Gastroenterology, July 2009, 137(1):88-93). Hinzu kommt, dass es oft Jahre – nach einer kanadischen Studie fast 12 Jahre – dauert, bis eine Zöliakie korrekt diagnostiziert wird (vgl. Ann Cranery et al., The Canadian Celiac Health Survey, Digestive Diseases & Sciences, April 2007; 52(4):1087-1095: “The mean delay in diagnosis was 11.7 years”).

während und über mindestens 30 Minuten nach der Applikation von parenteralen Eisenpräparaten auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden“.

Aus den erwähnten Anwendungsbedingungen und Warnhinweisen ergeben sich erhöhte Anforderungen an die Durchführung einer parenteralen Behandlung sowie an die vorgängige Aufklärung der Patienten.

Angesichts der schnellen Zufuhr hoher Eisendosierungen ist bei der parenteralen Behandlung auch eine zeitnahe Nachkontrolle der Eisenparameter (wie Serumferritin und Transferrinsättigung) geboten, da das Risiko einer schädlichen Überdosierung (Hämosiderose) bei dieser Verabreichungsform höher ist als bei einer über einen längeren Zeitraum erfolgenden oralen Therapie.

Es sei auch darauf hingewiesen, dass es auch bei oralen Therapien zu Überdosierungen kommen kann. Die Arzneimittelinformation für verschiedene orale Präparate weist ausdrücklich darauf hin, dass eine längerdauernde Eisenüberladung als Hämosiderose und Hämochromatose manifest werden kann, „vor allem, wenn eine therapie-refraktäre Anämie irrtümlicherweise als Eisenmangelanämie diagnostiziert wurde“ (so z.B. die Arzneimittelinformation für ferro sanol® und für Kendural®, was die Bedeutung einer sorgfältigen Ursachenerforschung bei jedem Eisenmangel unterstreicht). Gemäss Abs. 1 von Art. 33 KLV (Krankenpflege-Leistungsverordnung (SR 832.111.31) ist die Zweckmässigkeit eines Arzneimittels auch hinsichtlich möglicher unerwünschter Wirkungen zu beurteilen, was natürlich auch im Anwendungsfall gilt.

- Wirtschaftlichkeit: Wie in Kapitel 4.1 gezeigt, weist die parenterale Eisentherapie bei symptomatischem, schwerem Eisenmangel und bei Eisenmangelanämie ein günstiges Kosten-Wirkungs-Verhältnis auf. Bei sachgerechter Anwendung (vgl. dazu die Ausführungen unter Zweckmässigkeit und unter Kapitel 6.3) erfüllt die parenterale Eisentherapie somit auch das Kriterium der Wirtschaftlichkeit.

6.3 Aufklärungspflicht und Sorgfaltspflicht

Die Abweichung von den Empfehlungen in den Guidelines und in den von swissmedic genehmigten Arzneimittelinformationen kann eine Verletzung der ärztlichen Aufklärungs- und Sorgfaltspflicht darstellen, sofern sie sich nicht aus den Umständen des konkreten Falles begründen lässt. Als Rechtsfolge ist bei Schadenfällen zumindest von einer Erleichterung der Beweislast für den Geschädigten auszugehen und in bestimmten Konstellationen (z.B. bei absichtlicher oder grobfahrlässiger Verletzung von Aufklärungs- und Sorgfaltspflichten) sogar eine Umkehr der Beweislast zu postulieren. Weiter ergibt sich bei der Abweichung von „bewährten“ Behandlungsregimes oder bei der Durchführung einer neuartigen Therapie auch eine diesbezügliche zusätzliche Aufklärungspflicht: der Patient muss entscheiden können, ob er sich einer ihm vorgeschlagenen „unorthodoxen“ oder neuartigen (z.B. noch „experimentellen“) Therapie unterziehen will oder nicht.

7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen

7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung

Ausgangslage

Eisen ist ein bedeutendes Element für den menschlichen Körper, da es zentraler Baustein des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin und damit für die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff verantwortlich ist. Darüber hinaus spielt Eisen in zahlreichen Stoffwechselprozessen eine wichtige Rolle. Ein beginnender Eisenmangel ist häufig symptomlos. Verstärkter Eisenmangel führt hingegen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit (mit Müdigkeit, Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen) und kann zu einer Anämie (Blutarmut) führen. Ein Eisenmangel kann darüber hinaus bei chirurgischen Interventionen einen erheblichen Risikofaktor darstellen. Beschrieben wird eine erhöhte Mortalität und eine erhebliche Zunahme von peri- und postoperativen Komplikationen bei Patienten mit einem präoperativen Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie.

Ursachen für einen Eisenmangel sind neben natürlichen Eisenverlusten chronische Blutungen im Verdauungstrakt (z.B. Magengeschwüre), eine mangelhafte Eisenresorption (z.B. bei Darmerkrankungen) oder ein gesteigerter Eisenbedarf (Wachstum in der Adoleszenz, Schwangerschaft, Sportler, regelmässige Blutspender). Auch bei anderen Erkrankungen kann ein Eisenmangel eine Rolle spielen (chronische Nierenerkrankungen, Krebserkrankungen, Herzinsuffizienz).

Eisenmangel ist auch in der Schweiz ein weit verbreitetes Problem, insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und Frauen. Schätzungen gehen davon aus, dass bis 15% der Schweizer Bevölkerung von einem Eisenmangel betroffen sind. Der Anteil der Schweizer Bevölkerung mit einem symptomatischen, schweren Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie liegt aber wesentlich tiefer, wobei dazu keine Daten vorliegen. Obwohl durch eine eisenreiche Ernährung oder Massnahmen einer verbesserten Eisenresorption einer Unterversorgung in der Regel vorgebeugt werden kann, muss in einigen Fällen Eisen medikamentös substituiert werden. Hierbei ist grundsätzlich zwischen oral und intravenös zu verabreichenden Eisenpräparaten zu unterscheiden.

Im vorliegenden Bericht wird untersucht, ob eine Behandlung des symptomatischen, schweren Eisenmangels mittels parenteraler Eisenpräparate gegenüber einer oralen Therapie für den Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit und der Lebensqualität mit Vorteilen verbunden ist. Hierbei werden auch die potenziell unerwünschten Wirkungen und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Behandlung betrachtet.

Erwünschte Wirkungen

Aus der identifizierten und in die Beurteilung eingeschlossenen Literatur lassen sich folgende Haupterkenntnisse gewinnen:

- Beide Verabreichungsformen können die Symptome des Eisenmangels und die Surrogatparameter des Eisenstoffwechsels (Hämoglobinkonzentration, Ferritin, Transferrin) hinreichend positiv beeinflussen.
- Die parenterale Therapie erreicht diesen Effekt schneller und quantitativ ausgeprägter.

Die Ergebnisse der identifizierten und eingeschlossenen Studien müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die in den jeweiligen Reviews eingeschlossenen Studien sehr heterogener Natur sind; dies bezüglich

- der mehrheitlich kleinen Teilnehmerzahlen,
- der sehr unterschiedlichen Therapieregimes,
- der Verwendung von Medikamenten mit unterschiedlicher Galenik,
- der Durchführung vieler Studien ausserhalb des europäischen Raumes in Ländern, deren Gesundheitssystem und Ernährungssituation nicht mit denen der Schweiz vergleichbar sind,
- der Beschränkung auf Patientenpopulationen mit bestimmten Charakteristika.

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Eisenpräparaten hängen von der Darreichungsform und der Dosierung ab. Bei oralen Eisenpräparaten stehen Magen-Darm-Reaktionen im Vordergrund (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Verstopfung, Magen- und Bauchschmerzen). Auch Kopfschmerzen sind gelegentlich zu beobachten.

Bei parenteralen Eisenpräparaten sind prinzipiell die gleichen unerwünschten Wirkungen zu beobachten, wenn auch sehr viel seltener. Allerdings ist das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (anaphylaktische Reaktionen), die möglicherweise letal enden können, tendenziell häufiger zu beobachten als bei oralen Eisenpräparaten; diese sind aber bei adäquater Applikation (langsame Infusion über 30 bis 40 Minuten) bei von in der Schweiz zugelassenen Medikamenten extrem selten. Des Weiteren werden Symptome wie Hautausschlag, Reaktionen und Verfärbungen an der Injektionsstelle, vorübergehende Veränderungen des Serumphosphatspiegels beschrieben.

Bestimmung der Wirkung in QALY

Für die Bestimmung der Wirkung der Eisensubstitution in QALY und das Wirkungsmodell stehen die Personen im Vordergrund, die an einem symptomatischen, schweren Eisenmangel oder an einer manifesten Eisenmangelanämie leiden.

Für das Wirkungsmodell einer Eisensubstitutionstherapie können vereinfachend folgende Annahmen getroffen werden:

- Patienten mit einem symptomatischen, schweren Eisenmangel haben eine reduzierte Lebensqualität. Sie beträgt im Mittel 0.75 auf dem Karnofsky-Index.
- Bei einer oralen Eisensubstitution wird eine Dauer von 16 Wochen bis zur Korrektur des Eisenmangels und dem Erreichen einer weitgehend normalen Lebensqualität (Karnofsky-

Index 0.95) angenommen. Bei einem Teil der Patienten wird die Lebensqualität während der oralen Therapie zumindest zeitweise auf Grund auftretender Nebenwirkungen reduziert. Es wird angenommen, dass die Lebensqualität während der Therapiedauer kontinuierlich von 0.75 auf 0.95 (Mittelwert: 0.85) gemäss Karnofsky-Index steigt.

- Bei einer parenteralen Eisensubstitution wird angenommen, dass die Symptome des Eisenmangels im Zeitraum von 3 Wochen verschwinden und die Patienten eine Lebensqualität von 0.95 gemäss Karnofsky-Index erreichen. Diese Lebensqualität von 0.95 bleibt während der verbleibenden Beobachtungsdauer (13 von 16 Wochen) erhalten.
- In beiden Fällen wird angenommen, dass der Effekt der Behandlung ein Jahr anhält.

Unter den obgenannten Annahmen ergibt sich bei Durchführung einer parenteralen Eisentherapie gegenüber einer oralen Substitutionstherapie eine Differenz von 0.025 QALY zu Gunsten der parenteralen Therapie.

Kosten und Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Bei einer oralen Eisensubstitutionstherapie sind die Kosten des Medikamentes zu berücksichtigen. Bei einem symptomatischen, schweren Eisenmangel wird die Annahme getroffen, dass bei einer oralen Eisensubstitutionstherapie eine Behandlung über 16 Wochen mit 200 mg Eisen täglich erfolgt. Die Kosten der Behandlung betragen dann **ca. CHF 100** (geringfügige Variationen bestehen in Abhängigkeit des gewählten Präparates).

Bei einer parenteralen Eisensubstitutionstherapie fallen die Kosten des Medikamentes sowie Kosten für Verbrauchsmaterialien, den venösen Zugang und die Überwachung des Patienten während der Infusion des Medikamentes an. Es wird die Annahme getroffen, dass bei der parenteralen Therapie 1'000 mg Eisencarboxymaltose zur Anwendung kommen. Die Kosten der Behandlung betragen dann **ca. CHF 510**.

Bei Durchführung einer parenteralen Eisentherapie entstehen somit gegenüber der oralen Eisentherapie also Mehrkosten von **ca. CHF 410**.

Wie oben ausgeführt, lässt sich mit einer parenteralen Eisentherapie im Vergleich zur oralen Eisentherapie eine um 0.025 QALY höhere Wirkung erzielen.

Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beträgt somit **CHF 16'400 pro QALY** und fällt in einen günstigen Bereich.

Ethische und rechtliche Aspekte

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlagen ist festzuhalten, dass die Substitutionstherapie (oral oder parenteral) einer Placebothherapie nachweislich überlegen ist. Allerdings sind in den Studien die Teilnehmerzahlen klein, die Therapieregimes kaum vergleichbar, die Medikamente weisen eine unterschiedliche Galenik auf und die Patientenpopulationen sind sehr spezifisch und daher meistens kaum verallgemeinerbar. Besonders problematisch ist, dass viele Studien ausserhalb des europäischen Raums mit anderen Ernährungsbedingungen und Gesundheits-

systemen durchgeführt wurden. Angesichts des Einflusses der Ernährung auf den Eisenmangel ist der Studienbias in den Studien in Ländern mit schlechten Ernährungsbedingungen gross.

Des weiteren muss berücksichtigt werden, dass die klinischen Symptome nicht notwendigerweise mit den für den Eisenmangel charakteristischen Laborwerten (z.B. Ferritinspiegel) korrelieren. Ebenfalls zu beachten ist, dass unterschiedliche laborchemische Messmethoden angewandt werden, die zu differierenden Ergebnissen führen können. Somit muss bei der Indikationsstellung für eine Eisensubstitutionstherapie immer die klinische Symptomatik im Vordergrund stehen.

Aus sozialetischer Sicht ist zu berücksichtigen, dass die Folgen eines unbehandelten, symptomatischen, schweren Eisenmangels oder einer Eisenmangelanämie nachgewiesenermassen die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Betroffenen negativ beeinflussen können. Insofern besteht ein gesellschaftliches Interesse an der Behandlung des symptomatischen, schweren Eisenmangels und der Eisenmangelanämie. Dabei ist bei geeigneten Patienten die parenterale Eisenbehandlung der oralen Substitutionstherapie auch wegen einem günstigen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis vorzuziehen.

Aus individualetischer Sicht ist die individuelle Indikationsstellung des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie im Rahmen der Arzt-Patienten-Beziehung zentral. Ist die Indikation „Eisenmangel“ oder „Eisenmangelanämie“ gestellt, sind auch die Gründe des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie sorgfältig zu prüfen und zu behandeln. Das Gespräch mit dem Patienten ist dabei sehr wichtig. Gerade Symptome wie Müdigkeit oder Erschöpfungszustand können vielfältige Gründe haben. Ist ein symptomatischer, schwerer Eisenmangel oder eine Eisenmangelanämie diagnostiziert und eine Eisensubstitutionsbehandlung indiziert, ist der Patient über die Vor- und Nachteile der oralen, respektive der parenteralen Eisenbehandlung zu informieren, damit er eine informierte Entscheidung treffen kann.

Aus rechtlicher Sicht ist festzuhalten, dass die auf der Spezialitätenliste aufgeführten Medikamente zur Behandlung des Eisenmangels von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) bezahlt werden. Aufmerksamkeit bedarf bei der Feststellung eines Eisenmangels die Untersuchung der entsprechenden Ursache. Weiter ergeben sich hinsichtlich möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen erhöhte Anforderungen an die Durchführung einer parenteralen Behandlung sowie an die vorgängige Aufklärung der Patienten. Die parenterale Eisentherapie weist ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis auf. Insgesamt erfüllt somit die parenterale Eisentherapie bei sachgerechter Anwendung die WZW-Kriterien.

7.2 Empfehlungen

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Bei Patienten mit einem symptomatischen, schweren Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie ist nach sorgfältiger Abklärung eine parenterale Substitutionstherapie sinnvoll. Bei der Durchführung sind eine entsprechende Überwachung und Interventionsbereitschaft in Hinsicht auf eventuelle Nebenwirkungen sicherzustellen.**
- **Gleichzeitig ist eine geeignete Behandlung der Ursache(n) des Eisenmangels einzuleiten.**
- **Darüber hinaus sollte immer geprüft werden, ob Patienten im Zusammenhang mit einer chirurgischen Intervention von einer parenteralen Eisensubstitutionstherapie profitieren können.**

A1 Quellennachweis

- [1] Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 1 : CD007857.
- [2] Amsel S, Boaz M, Ballin A, et al. Low compliance of iron supplementation in infancy and relation to socioeconomic status in Israel. *Pediatrics* 2002, 110 (2 Pt 1): 410-1.
- [3] Bailie G, Hörl W, Verhoef J. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. *Arzneimittelforschung* 61 (5), 267-275. 2011.
- [4] Bhutta ZA, Salam RA. Global nutrition epidemiology and trends. *Ann Nutr Metab* 2012, 61 Suppl 1 : 19-27.
- [5] Bisbe E, Molto L, Arroyo R, et al. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2014.
- [6] Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Apr;101(1):67-73.
- [7] Calvet X, Ruiz MA, Dosal A, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PLoS One* 2012, 7 (9): e45604.
- [8] Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2013, 29 (4): 291-303.
- [9] Casgrain A, Collings R, Harvey LJ, et al. Effect of iron intake on iron status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2012, 96 (4): 768-80.
- [10] DGHO. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Leitlinie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Anonymous . 2011.
- [11] Favrat B, Balck K, Breymann C, et al. Evaluation of a Single Dose of Ferric Carboxymaltose in Fatigued, Iron-Deficient Women - PREFER a Randomized, Placebo-Controlled Study. *PLoS One* 2014, 9 (4): e94217.
- [12] Favrat B, Waldvogel AS, Vaucher P, et al. [Iron deficiency without anemia: where are we in 2012?]. *Rev Med Suisse* 2012, 8 (364): 2277-1.

-
- [13] Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011, 60 (10): 1309-16.
- [14] Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J, et al. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. *Int J Cardiol* 2013, 168 (4): 3878-83.
- [15] Gutzwiller FS, Schwenkglenks M, Blank PR, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *Eur J Heart Fail* 2012, 14 (7): 782-90.
- [16] Habib F, Alabdin EH, Alenazy M, Nooh R. Compliance to iron supplementation during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2009, 29 (6): 487-92.
- [17] Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001, 4 (2B): 537-45.
- [18] Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu WC. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2013, 13 (1): 35-44.
- [19] Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod C, ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press, 1949. p. 196.
- [20] Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014, 123 (5): 615-24.
- [21] Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal woman with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011 Sep 22; 118(12): 3222-7.
- [22] Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT®) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008, 103 (5): 1182-92.
- [23] Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013, 347 : f4822.
- [24] Macdougall IC, Strauss WE, McLaughlin J, et al. A Randomized Comparison of Ferumoxytol and Iron Sucrose for Treating Iron Deficiency Anemia in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014.

-
- [25] Malone M, Barish C, He A, Bregman D. Comparative review of the safety and efficacy of ferric carboxymaltose versus standard medical care for the treatment of iron deficiency anemia in bariatric and gastric surgery patients. *Obes Surg* 2013, 23 (9): 1413-20.
- [26] Marx JJ. Iron deficiency in developed countries: prevalence, influence of lifestyle factors and hazards of prevention. *Eur J Clin Nutr* 1997, 51 (8): 491-4.
- [27] Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013, 3 (7).
- [28] Morgan EH, Oates PS. Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002, 29 (3): 384-99.
- [29] Munoz M, Gomez-Ramirez S, Cuenca J, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion* 2014, 54 (2): 289-99.
- [30] Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011, 378 (9800): 1396-407.
- [31] Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion* 2014, 54 (2): 306-15.
- [32] Pasricha SR, Low M, Thompson J, et al. Iron supplementation benefits physical performance in women of reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2014, 144 (6): 906-14.
- [33] Peuranpaa P, Heliovaara-Peippo S, Fraser I, et al. Effects of anemia and iron deficiency on quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014, 93 (7): 654-60.
- [34] Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011,(10): CD003094.
- [35] Schleiffenbaum BE, Schaer DJ, Burki D, et al. Unexpected high prevalence of metabolic disorders and chronic disease among young male draftees--the Swiss Army XXI experience. *Swiss Med Wkly* 2006, 136 (11-12): 175-84.
- [36] Seck BC, Jackson RT. Determinants of compliance with iron supplementation among pregnant women in Senegal. *Public Health Nutr* 2008, 11 (6): 596-605.
- [37] Seid MH, Dahl NV, Lau G, et al. Effect of ferumoxytol on quality of life in iron deficiency anemia from abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2014, 123 Suppl 1 : 181S-2S.

-
- [38] Seid MH, Derman RJ, Baker JB, et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 199 (4): 435-7.
- [39] Singh K, Fong YF, Kuperan P. A comparison between intravenous iron polymaltose complex (Ferrum Hausmann) and oral ferrous fumarate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Eur J Haematol* 1998, 60 (2): 119-24.
- [40] Souza AI, Batista FM, Bresani CC, et al. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad Saude Publica* 2009, 25 (6): 1225-33.
- [41] Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet* 2013, 381 (9880): 1855-65.
- [42] Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* 2009, 49 (12): 2719-28.
- [43] Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007, 110 (2 Pt 1): 267-78.
- [44] Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012, 184 (11): 1247-54.
- [45] Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: A pilot study. *Int J Cardiol* 2014.
- [46] Vucic V, Berti C, Vollhardt C, et al. Effect of iron intervention on growth during gestation, infancy, childhood, and adolescence: a systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev* 2013, 71 (6): 386-401.
- [47] Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 6 : CD001444.
- [48] Wong G, Howard K, Hodson E, et al. An economic evaluation of intravenous versus oral iron supplementation in people on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2013, 28 (2): 413-20.