

Das Eisenmangelsyndrom

Diagnostik und Therapie

In der Schweiz leiden wahrscheinlich eine Million Menschen an einem Eisenmangelsyndrom (Iron Deficiency Syndrome, IDS). Es handelt sich dabei um eine Vorstufe der Eisenmangelanämie (Iron Deficiency Anemia, IDA). Oft wird das IDS nicht erkannt, oder es wird falsch behandelt. Im Folgenden werden Pathophysiologie, klinische Relevanz und Therapie erläutert.

BEAT STEPHAN SCHAUB

Hypothese

Die Mehrheit erschöpfter Frauen im Menstruationsalter leidet an einem Eisenmangel (Ferritin < 50 ng/ml) bei einem normalen Hämoglobin. Neben der Erschöpfung wurden durch unsere Forschung noch andere Symptome entdeckt, die mit einem tiefen Ferritinwert korrelieren (s. nächstes Kapitel). Da sowohl die Erschöpfungszustände als auch die Begleitsymptome durch eine rasche Aufsättigung mit Eiseninfusionen deutlich gebessert werden oder sogar verschwinden, kann die Kausalität zum tiefen Ferritinwert eindeutig hergestellt werden. Aufgrund dieses Erkenntnis scheint es notwendig, den heute noch gültigen unteren Normwert für Ferritin nach oben zu korrigieren, gemäss unserer Forschung auf mindestens 50 ng/ml. Nach der Analyse von 320 Behandlungsverläufen von Patientinnen mit einem IDS wurde von uns der Symptomkomplex als Eisenmangelsyndrom definiert.

Merksätze

- Frauen im Menstruationsalter mit Eisenmangelsyndrom und erst recht solche mit Eisenmangelanämie sollen rasch aus der Problemzone geholt werden (Aufsättigungsphase).
- Eine anschliessende Prophylaxe (Erhaltungsphase) ist notwendig, um Rezidive zu vermeiden.

Das Eisenmangelsyndrom

Das Eisenmangelsyndrom IDS ist ein Krankheitsbild, das vorwiegend bei Frauen im Menstruationsalter, aber auch oft bei Kindern und alten Menschen vorkommt. Beim IDS handelt es sich um die Vorstufe der Eisenmangelanämie IDA.

Das Leitsymptom ist der physische und/oder psychische Erschöpfungszustand mit allgemein verminderter Belastbarkeit. Die Frauen sind oft energie- und lustlos, müde, antriebsarm oder sogar depressiv verstimmt. Zusätzlich können Konzentrationsstörungen, Nacken- und Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel und (bei schwerem Eisenmangel) Haarausfall auftreten (*Abbildung 1*).

Diese Symptome traten in unserem Patientinnengut mit der angegebenen Häufigkeit in Prozent bei einem Eisenmangel (Ferritin < 50 ng/ml) auf, in der Regel Jahre vor dem Auftreten einer Anämie. Die meisten Patientinnen waren schon in ärztlicher Behandlung und erhielten oft Antidepressiva, Schmerz- und Schlafmittel oder Verordnungen für eine Physiotherapie und selten Eisentabletten.

Epidemiologie

Das Eisenmangelsyndrom als Ursache für Erschöpfungszustände bei Frauen im Menstruationsalter ist gemäss unserer Forschung zehnmal häufiger als eine Hypothyreose und ein Mehrfaches häufiger als eine andere Krankheit wie Aids oder Krebs. Es handelt sich nach unseren Recherchen um die wahrscheinlich häufigste Krankheit überhaupt. Gemäss einer Forschung

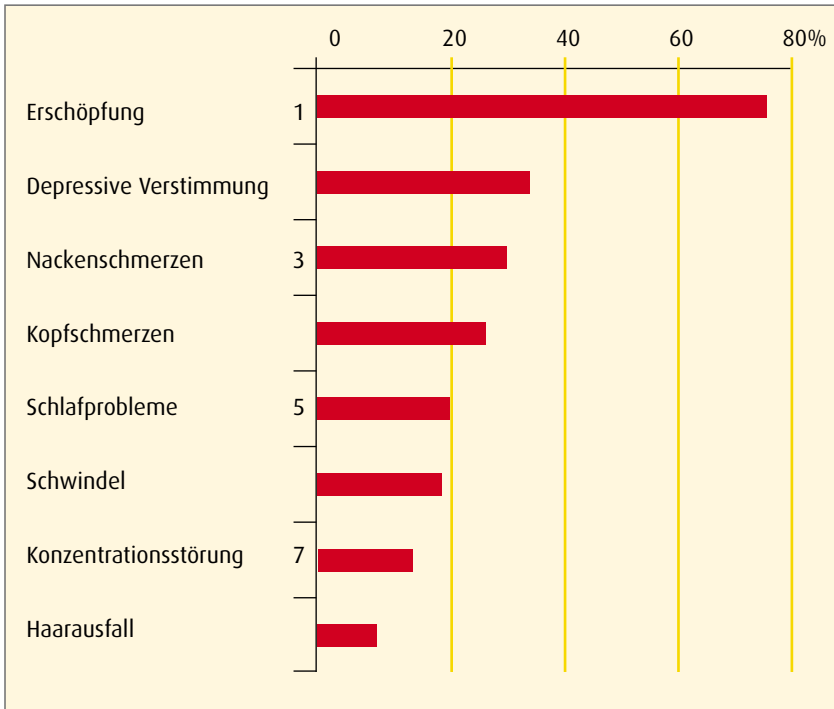


Abbildung 1: Symptome des IDS bei Ferritinwerten unter 50 ng/ml

Bei der Entwicklung eines Eisenmangels wird zwischen zwei Phasen unterschieden:

Phase 1: Ferritinmangel (Eisenmangelsyndrom IDS)
 Bisherige Behandlung: keine oder symptomatisch (Antidepressiva, Schmerzmittel etc.)
 Empfohlene Behandlung: Eiseninfusionen

Phase 2: Eisenmangelbedingter Hämoglobinmangel (Eisenmangelanämie IDA)
 Bisherige Behandlung: meistens Eisentabletten, in schweren Fällen Eiseninfusionen
 Empfohlene Behandlung: Eiseninfusionen

der Universität Münster sollen weltweit 1,5 Milliarden Menschen an einer Eisenmangelanämie IDA leiden. Wie viele leiden wohl unter einem Eisenmangelsyndrom IDS, der Vorstufe der IDA? In der Schweiz dürfte es mehr als eine Million betroffener Frauen geben.

Dass insbesondere Frauen im Menstruationsalter an einem Eisenmangelsyndrom oder gar an einer Eisenmangelanämie leiden, erstaunt wegen des chronisch rezidivierenden Blutverlusts nicht. Mehr erstaunt wohl die Tatsache, dass viele Kinder sowie auch alte Menschen an einem Eisenmangel leiden. Da diese beiden Patientengruppen keine rezidivierenden Blutungen aufweisen, dürfte der Verdacht aufkommen, dass das durch die Nahrung aufgenommene Eisen für einen normalen Eisenstoffwechsel bei diesen Betroffenen nicht genügt.

Pathophysiologie

Es ist physiologisch, dass Frauen alle 28 Tage während etwa vier bis fünf Tagen bluten. Zusammengezählt blutet eine Frau während ihres Menstruationsalters während über fünf Jahren. Dies hat zur Folge, dass neben dem Blut- auch ein Eisenverlust stattfindet. Der menschliche Organismus verfügt über einen derart guten Kompensationsmechanismus, dass er trotz eines jahrelangen Eisenmangels in der Lage ist, den Hämoglobingehalt im normalen Bereich zu halten,

sodass die Sauerstoffversorgung im Gewebe garantiert ist. Nach der Menarche sinkt der Ferritinspiegel kontinuierlich ab. Das aus der Nahrung aufgenommene Eisen reicht nicht, um den menstruellen Eisenverlust zu kompensieren, sodass eine Negativbilanz entsteht. Unter einem Ferritinwert von 50 ng/ml beginnen in der Regel die Symptome eines Eisenmangels. Viele Frauen im Menstruationsalter weisen einen Ferritinwert um 20 ng/ml auf, sodass ein solcher Wert physiologisch zu sein scheint. Den Bereich zwischen dem physiologischen unteren Ferritinwert von 20 ng/ml und dem Ferritinwert von 50 ng/ml bezeichnen wir als Problemzone, weil Frauen in diesem Bereich meistens symptomatisch sind. Das Neue und Irritierende an unserer Entdeckung ist die Tatsache, dass wir «physiologische Zustände» behandeln.

Abbildung 2 stellt den Ferritinverlauf von Frauen dar. Der Wert sinkt nach der Menarche und erholt sich meistens erst wieder nach der Menopause. Unsere Stichproben zeigen, dass Frauen

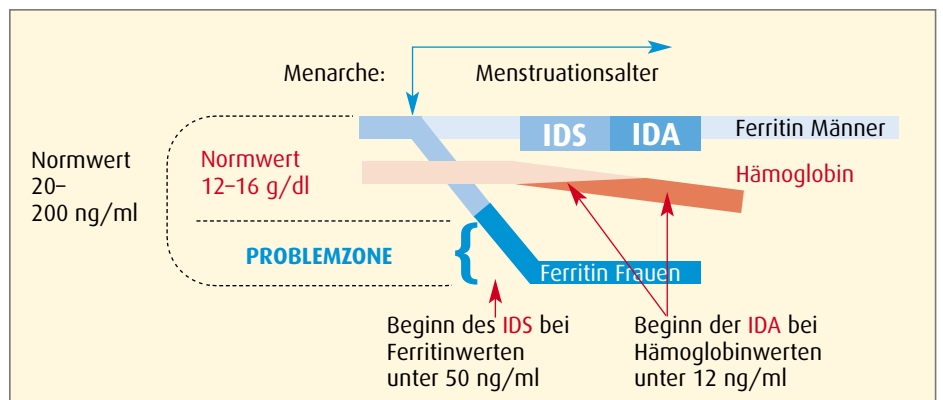


Abbildung 2: Verlauf von Ferritin und Hämoglobin bei Frauen

im Alter von 60 Jahren etwa einen Ferritinwert um 70 ng/ml aufweisen und Frauen im Alter von 70 Jahren einen um 100 ng/ml. Im Gegensatz zum Ferritin bleibt der Hämoglobinwert meist noch während Jahren im Normbereich. Erst nach Versagen der Kompensationsmechanismen (bei leerem Eisenspeicher) entwickelt sich eine Anämie.

Diagnostik des Eisenmangelsyndroms IDS

Die Verdachtsdiagnose kann aufgrund des Alters der Patientin (Menstruationsalter) sowie der Anamnese leicht gestellt werden. Der hier angebotene Clinical Score (CS) basiert auf der Häufigkeit der IDS-Symptome.

Die Verdachtsdiagnose eines IDS bei einer Patientin im Menstruationsalter liegt bereits dann vor, wenn im Clinical Score ein Punkt erreicht wird (CS ≥ 1). Liegt gleichzeitig ein Ferritinwert von < 50 ng/ml vor, ist die Indikation für eine Behandlung mit Eiseninfusionen gegeben.

Selbstverständlich ist eine klinische Untersuchung notwendig, die bei Fehlen von pathologischen Befunden (z.B. Struma, palpable Lymphknoten, erhöhte BSR) die Verdachtsdiagnose unterstützt.

Für besonders Interessierte soll hier angeführt sein, dass gemäss unserer Forschung neben dem Ferritinwert noch zwei andere Parameter die Bedeutung des Eisenmangels repräsentieren: das Transferrin und die löslichen Transferrin-Rezeptoren LTR. Die Dokumentation der drei Laborwerte (vorgenannte und Ferritin) ergab die Möglichkeit, eine Formel zu entwickeln, in denen alle drei Parameter implementiert sind. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die LTR mit einer Verzögerung von einigen Monaten nach Beginn eines Eisenmangels (Ferritin < 50 ng/ml) in den oberen Normwert anzusteigen beginnen. Der Transferrinwert steigt bei Ferritinmangel ebenfalls an, und zwar schneller als die LTR. Aus diesem Grund wurde neben den LTR auch das Transferrin in die Formel implementiert, dank welcher die Indikation für eine Eisensubstitution berechnet werden kann. Die Indikation ist gegeben, wenn der Formelwert bei ≥ 1,5 liegt.

Die Formel lautet:

$$\frac{[(LTR + \text{Transferrin}) / 2] / \log \text{ Ferritin}}$$

Indikationskonzept bei Verdachtsdiagnose IDS:

Clinical Score CS ≥ 1 Formel IDS ≥ 1,5	Indikation für Eiseninfusionen
Clinical Score CS ≤ 1 Formel IDS ≥ 1,5	Prophylaxe mit Eisentabletten
Clinical Score CS ≥ 1 Formel IDS ≤ 1,5	Eiseninfusionen nach Ausschluss einer anderen Krankheit (wenn Ferritin ≤ 100 ng/ml)
Clinical Score CS ≤ 1 Formel IDS ≤ 1,5	keine Indikation

Therapie

Die Behandlung von Patientinnen mit einem Eisenmangelsyndrom kann innert zwei bis drei Wochen mit gutem Erfolg durchgeführt werden. Die bei uns berechnete Erfolgsquote bei der Behandlung von Erschöpfungszuständen liegt bei fast 80 Prozent, diejenige der Begleitsymptome zwischen 50 und 60 Prozent (Monitoring über 6 Monate). Die Verbesserung der physischen und psychischen Belastbarkeit, der Erschöpfungszustände sowie weiterer IDS-Symptome wird von den Patientinnen in der Regel innerhalb von vier Wochen festgestellt. Die Erfolgsquote der von uns mit Eisentabletten behandelten Patientinnen lag im Gegensatz dazu nur bei etwa 20 Prozent, sodass wir seit 2001 nur noch Behandlungen mit Eiseninfusionen durchführen.

Es werden zwei Therapiephasen des IDS unterschieden:

Bei der Behandlung findet zunächst die schnelle Aufsättigung (Aufsättigungsphase = Therapie) über zwei bis drei Wochen statt. Anschliessend muss die Erhaltungsdosis (Erhaltungsphase = Prophylaxe) berechnet werden, damit ein Rezidiv vermieden werden kann. Die Anzahl notwendiger Ampullen für die Aufsättigungs- und Erhaltungsphase muss individuell berechnet werden. Wir haben für beide Therapiephasen ein Computerprogramm entwickelt, das die individuell notwendige Anzahl Ampullen für die Aufsättigungs- und Erhaltungsphase berechnet. Seit November bieten wir das Health-Banking (H-Banking) an, in welchem – analog zum E-Banking – Informationen direkt in die Internet-Datenbank eingegeben werden können. Auf dieser Plattform wird ein Calculator angeboten, mit dem die individuelle Anzahl notwendiger Eisenampullen berechnet werden kann. Zugang zu dieser Datenbank haben die ärztlichen Eisenzentren, welche die hier

Erschöpfungszustände	<input type="checkbox"/>	Auswertung: 1 und 2 Punkte: Mögliches IDS
Falls vorhanden	→ <input type="checkbox"/>	
Depressive Verstimmung	<input type="checkbox"/>	3 Punkte Wahrscheinliches IDS
Konzentrationsstörungen	<input type="checkbox"/>	
Falls mind. 1 Kriterium erfüllt	→ <input type="checkbox"/>	4 Punkte Sehr wahrscheinliches IDS
Schlafstörungen	<input type="checkbox"/>	
Nackenschmerzen	<input type="checkbox"/>	Falls das Total mindestens 1 Punkt ergibt, sollte der Ferritinwert gemessen werden. Bei einem Wert < 50 ng/ml ist eine Therapie mit Eiseninfusionen indiziert.
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	
Falls mind. 1 Kriterium erfüllt	→ <input type="checkbox"/>	Total Punkte
Schwindel	<input type="checkbox"/>	
Haarausfall	<input type="checkbox"/>	
Nagelbrüchigkeit	<input type="checkbox"/>	
Falls mind. 1 Kriterium erfüllt	→ <input type="checkbox"/>	
Total Punkte	→ <input type="checkbox"/>	

Abbildung 3: Clinical Score (Messkategorie gemäss J.P. Rothen)

Zusammenfassung

In unserem Forschungs- und Dokumentationszentrum für Therapieerfolge in Binningen haben wir in den letzten vier Jahren bei 320 Patientinnen folgende Beobachtung gemacht: Die Mehrheit der Frauen im Menstruationsalter, die wegen körperlicher oder psychischer Erschöpfungszuständen unsere Hausarztpraxis aufsuchten, wies in der Blutuntersuchung einen Ferritinwert unter 50 ng/ml bei einem normalen Hämoglobin auf.

Durch eine rasche intravenöse Aufsättigung mit Eiseninfusionen innerhalb von zwei bis drei Wochen waren gegen 80 Prozent der Patientinnen beschwerdefrei oder fühlten sich zumindest deutlich besser als vor der Behandlung.

Einige der behandelten Frauen erhielten in der Vergangenheit Eisentabletten über Monate oder gar Jahre: Die Mehrheit der mit Eisentabletten behandelten Patientinnen fühlte sich schlecht behandelt (ungenügende Wirksamkeit, oft schlechte Verträglichkeit).

beschriebene Diagnostik und Behandlung anbieten. In der Schweiz bestehen bis jetzt zehn ärztliche Eisenzentren, weitere in Europa sind im Aufbau.

Die *Abbildungen 4a* und *4b* widerspiegeln den Ferritinanstieg bei Eisensubstitution. Die Behandlung mit Eiseninfusionen (schnelle und zuverlässige Aufsättigung) ist derjenigen mit Eisentabletten (langsame und oft ungenügende Aufsättigung) in jedem Fall überlegen. Schliesslich sind die Eisenspeicher durch Eiseninfusionen in vier Wochen wieder gefüllt, was durch die Einnahme von Eisentabletten – wenn überhaupt – erst nach Monaten oder Jahren gelingt. Viele Patientinnen ver-

lieren die Geduld (wegen fehlender Besserung des Wohlbefindens) oder brechen die Behandlung mit Eisentabletten wegen schlechter Verträglichkeit ab.

Die Behandlung mit Eiseninfusionen kostet etwa 500 Franken (über 2 bis 3 Wochen) im Vergleich zu Eisentabletten (ca. 200 Franken über 3 Monate). Das Kosten-Nutzen-Verhältnis (KNV) der Infusionstherapie ist wesentlich günstiger (0,8) als dasjenige der Tablettentherapien. Das KNV wird so berechnet: $10 \times \text{Kosten/Quadrat der Erfolgsquoten (nach 3 Monaten)}$. Die Wirksamkeit der Eiseninfusionen ist so gut, dass durch eine Behandlung mit Infusionen oft auf viele bisherige symptomatische Behandlungen verzichtet werden kann. Gleichzeitig werden die erfolgreich behandelten Frauen – unter Einhaltung der individuell zu berechnenden Erhaltungsdosis – weniger oft den Arzt besuchen, um unspezifische Symptome medikamentös zu unterdrücken. Die so genannten Folgekosten werden im günstigen Fall zu einem grossen Teil wegfallen. Wenn der Ferritinwert der Frauen während des Menstruationsalters zwischen 50 (evtl. 100) und 200 ng/ml liegt, haben wir künftig sehr wahrscheinlich weniger Patientinnen in dieser Altersgruppe. Frauen im Menstruationsalter mit gutem Wohlbefinden gehen selten zum Arzt.

Diskussion

Wie der Name des Syndroms aussagt, handelt es sich um einen Eisenmangel (Ferritin < 50 ng/ml), der die beschriebenen Symptome verursacht. Irritierend ist die Tatsache, dass der offizielle untere Normwert für Ferritin bei 20 ng/ml liegt, obwohl die Mehrheit der Frauen mit einem Ferritinwert unter 50 ng/ml an einem oder mehreren Symptomen eines Eisenmangels leidet. Ein Wert von 20 ng/ml ist bei menstruierenden Frauen zwar physiologisch, aber dennoch oft Ursache für das Auftreten von

Symptomen. Aus dieser Sicht ist ein Wert von 20 ng/ml pathologisch, wenn eine Patientin unter Symptomen leidet. Genau wie bei einer physiologischen Osteoporose (die im Alter eben normal ist) wird der physiologische Zustand plötzlich als pathologisch (weil symptomatisch) betrachtet. Aus diesem Grund werden bei einer Osteoporose knochenstärkende Medikamente und beim IDS Eiseninfusionen verabreicht.

Die Erfahrung aufgrund der dokumentierten Therapieverläufe zeigt, dass sich Frauen nach der Aufsättigungsphase mit einem «männlichen» Ferritinwert von 150 bis 200 ng/ml signifikant besser fühlen als Frauen mit einem Ferritinwert unter 50 ng/ml. Da der offizielle Normwert für beide Geschlechter bei 200 ng/ml liegt, wäre vielleicht ein Wert von über 100 ng/ml auch für Frauen anzustreben. Die Erhaltung eines hohen Ferritinwertes nach einer erfolgreichen Aufsättigungsbehandlung gelingt durch Eiseninfusionen, die in seltenen

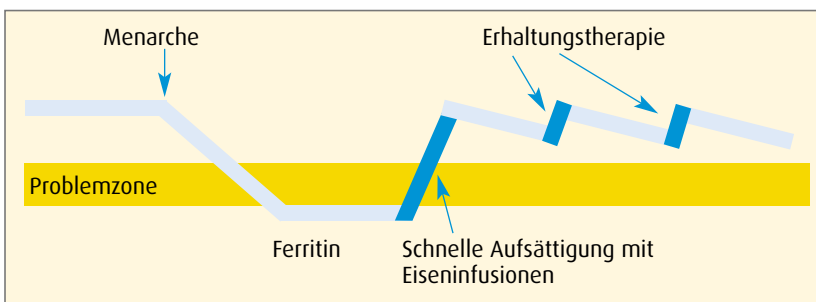


Abbildung 4a: Ferritinverlauf unter Eiseninfusionen

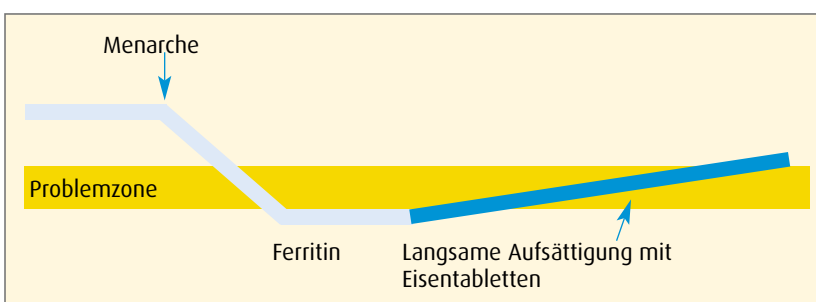


Abbildung 4b: Ferritinverlauf unter Eisentabletten

Intervallen notwendig sind. Ob allenfalls Eisentabletten zur Erhaltung eines hochnormalen Ferritinwertes genügen, wird durch eine spätere Erhebung evaluiert werden.

Bei der ersten Analyse der epidemiologischen Daten hat sich herausgestellt, dass diverse Symptome häufiger vorkommen, je tiefer der Ferritinwert ist (z.B. Erschöpfung und depressive Verstimmung) und je älter die Patientinnen sind (z.B. Erschöpfung und Insomnie). Bis heute können wir allerdings noch keine standardisierten Korrelationen anbieten. Unsere Beobachtungen sind vorerst deskriptiv.

Die Erfolgsquote der Eiseninfusionen ist in unserer Erhebung derjenigen der Eisentabletten dermassen signifikant überlegen, dass wir zum Wohle der betroffenen, unerkannten und meist falsch behandelten Frauen das neu entdeckte Krankheitsbild als Eisenmangelsyndrom IDS Version 1.0 definieren. Gleichzeitig bieten wir ein neu entwickeltes Diagnostik- und Therapiekonzept an. Zur Qualitätskontrolle und vertieften Erforschung des IDS wurde «eurofer» entwickelt, eine Datenbank, die Behandlungsverläufe fortlaufend dokumentiert. Die Informationen können per Fragebogen oder via Internet (Health-Banking) übermittelt werden. So kann es durchaus sein, dass erstmals Hausärzte unter sich inmitten bedürftiger Patientinnen neue Guidelines entwickeln, die später

von den Universitäten übernommen werden müssen, weil sie sich als richtig erwiesen haben. Schliesslich sind die Universitäten dies den Patientinnen und Hausärzten schuldig. Haben sie doch über Jahrzehnte einen unteren Normwert für Ferritin deklariert, der viele Frauen unnötigerweise leiden liess, weil sie ihr «Benzin» nicht erhielten, da der Ferritinwert ja «normal» und das Hämoglobin auch gut sei. ■

Literaturhinweise: Unter www.euro-fer.net sind zahlreiche Publikationen einsehbar.

Dr. med. Beat Schaub
Facharzt für Innere Medizin
Leiter des Forschungs- und
Dokumentationszentrums für
Therapieerfolge FDTE
Hauptstrasse 28
4102 Binningen
E-Mail: bschaub@magnet.ch
Internet: www.euro-fer.net

Interessenkonflikte: keine