

Traitement oral ou parentéral de la carence en fer

German E. Clélin

Sportmedizinisches Zentrum Bern-Ittigen, Haus des Sports

Invited Comment zu «Orale und parenterale Behandlung des Eisenmangels» – Bericht des Swiss Medical Boards vom 24.10.2014

Das Swiss Medical Board, ein selber konstituiertes Fachgremium mit Vertretern der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und der Rechtssprechung, hat eine Stellungnahme zur oralen oder parenteralen Behandlung des Eisenmangels veröffentlicht. Im Vorwort des als Übersichtsartikel aufgebauten Berichtes schildern die Autoren dessen Entstehung: im Vorfeld wurden fünf klinisch tätige Mediziner der Schweiz interviewt. Dies mit der Bitte, zur Fragestellung und zu medizinischen Aspekten des Berichtes Stellung zu nehmen. Die Kliniker hatten in der Folge aber keinen weiteren Einfluss auf die Erstellung des Berichtes, welcher letztlich von der Geschäftsstelle des Swiss Medical Boards verfasst wurde.

In der Einleitung wird Eisen als für den menschlichen Körper wichtiges Element vorgestellt, der Eisenmangel in drei Stadien eingeteilt und, leider ohne weiteren Verweis auf Literatur und differenzierte Beobachtungen in der Diagnostik, Grenzwerte bekannt gegeben. Bei der Durchsicht dieser Liste stutzt man, und auch einem Assistenzarzt der Allgemeinen Inneren Medizin würde auffallen, dass da jemand am Werk war, welcher mit diesen Parametern wenig vertraut ist. Nur so kann ich mir erklären, dass fürs MCV eine Untergrenze von 85fl vorgeschlagen, MCHC als wesentlicher diagnostischer Parameter erwähnt und dafür MCH weggelassen wird. Dass diese Grenzwerte wie in Watte eingepackt in der Formulierung «als grobe Orientierung können folgende Werte als Normalwerte gelten» aufgeführt werden, hilft gar nicht weiter. Entweder nimmt man Stellung und begründet diese wissenschaftlich, oder man lässt es bleiben.

Die Fragestellung des Berichtes lautet wie folgt: «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.» Der Titel der Arbeit will aber beide Therapieformen gleichermaßen beleuchten, insofern erstaunt die Formulierung der Fragestellung. Titel des Berichtes, Fragestellung und der darauffolgende Berichtsinhalt sind letztlich nicht kongruent. In der Folge erklären die Autoren «Nicht Gegenstand der Untersuchung waren die Indikationsstellung bezüglich Eisenmangels sowie die präzise Definition eines schweren Eisenmangels». Mit Indikationsstellung dürfte Diagnosestellung gemeint sein. Ein medizinischer Untersuchungsbericht, welcher konkrete Vorschläge zum Eisenmangel machen will, kann sich meines Erachtens nicht um die Diskussion zur Diagnosestellung foutieren.

Der weitere Inhalt des Berichtes basiert auf einer Literatursuche in der Cochrane Library, Pubmed/Medline und EM-BASE mit den Suchbegriffen «iron deficiency», «treatment» und «anemia». Die Suche wurde auf englisch-, deutsch- und französischsprachige Arbeiten der letzten 10 Jahre beschränkt und fokussierte auf RCT oder Metaanalysen. Von 147 Publikationen, welche diese Kriterien erfüllten und 48 Arbeiten, welche aufgrund anderer nicht näher definierter Quellen gefunden wurden, wählte das Autorenteam 14 Arbeiten aus, welche in ihren Bericht einfließen. Beim Kurzbeschrieb der Studien zeigt sich dann eindrücklich die riesige Breite der Thematik und die Schwierigkeit des Spagates, welchen das Autorenteam versucht zu machen. Mit diesen aufgrund ihrer Qualität ausgewählten 14 Arbeiten wird versucht, die ganze Thematik des Eisenmangels bei Normalpersonen, bei Schwangeren, bei Patientem mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bei Patientem mit Herzinsuffizienz, bei präoperativen Situationen (z.B. vor operativem Gelenkersatz) und bei Kindern abzudecken. Dies ist äusserst anspruchsvoll. Die Zusammenstellung der Artikel ist für den interessierten Leser aber spannend.

Anschliessend fokussiert das Autorenteam auf «Erwünschte Wirkungen», «Unerwünschte Wirkungen» und «Wirkung auf die Lebensqualität» der Therapieformen. Letztere wird mit dem sogenannten Karnofsky-Index gemessen, einem 1949 erstmals publizierten Index, welcher initial zur klinischen Verlaufsbeurteilung nach Chemotherapien bei Krebserkrankungen im Einsatz war. Insbesondere im Kapitel «Unerwünschte Wirkungen» weisen die Autoren auf den einen oder anderen interessanten Aspekt der oralen und intravenösen Eisentherapie hin. Hingegen stellen die Autoren die oralen Präparate in redundanter Weise mit dem Makel der häufig auftretenden und die Compliance sehr störenden gastrointestinalen Nebenwirkungen behaftet dar. Die Angabe, dass je nach Präparat diese gastrointestinalen Nebenwirkungen wie z.B. für Eisensulfat mit Mucoprotease wenig häufig sein können und nur bei 3.7% der Patienten auftreten, liefern sie in Zahlen gleich selber, gehen aber im Text nicht darauf ein [1]. Eine aktuelle Online-Durchsicht auf www.swissmedicin.ch von einigen in der Schweiz gängigen Eisenpräparaten bestätigt die eigenen Erfahrungen [2]: bei verschiedenen Präparaten häufig auftretend ist die Obstipation, die anderen Nebenwirkungen sind dosisabhängig geringer bei Präparaten mit weniger elementarem Eisen (z.B. 60–80 mg) und etwas häufiger bei dreiwertigen Eisenpräparaten. Sie treten insgesamt im niedrigen Prozentbereich auf und von vereinzelt Ausnahmen abgesehen, welche eine orale Therapie leider wirklich nicht tolerieren, sind sie milder Natur. Mit geeignete-

ter Beratung können diese Nebenwirkungen oft gut begleitet werden. Insofern würde man sich im SMB-Bericht eine differenziertere Empfehlung zur oralen Therapie wünschen.

Die Kostenberechnung der Therapieformen und Wirkung auf die Lebensqualität wird mit einem auf Annahmen basierenden Rechenmodell begleitet. Dies scheint mir ein interessanter Ansatz zu sein, weitere Studien müssten aber diese Annahmen untermauern. Andernfalls fehlt der in der Folge angeführten Argumentation das Fundament.

Last but not least: Für uns Sportmediziner besonders limitierend ist, dass keine Arbeit aus dem Sportmedizinischen Bereich in die ersten 14 Arbeiten aufgenommen wurde. Das Autorenteam berücksichtigt im gesamten Bericht nur einen einzigen Artikel, welcher die körperliche Leistungsfähigkeit als Messvariable integriert. Dabei gibt es mittlerweile zahlreiche Arbeiten, welche sich diesem Thema angenommen haben [3–6]. Insofern ist der Bericht des SMB für die Sportmedizin von geringem Wert.

Wir sind hingegen zuversichtlich, dass unser dem Swiss Medical Weekly im November 2014 vorgelegtes Consensus Paper die zum Eisenmangel bestehenden Fragen vertiefter wird aufnehmen und klären können [7].

Fazit

- Das Thema des Eisenmangels und dessen Therapie ist wichtig. Gerade im Bereich des schweren Eisenmangels in komplexeren medizinischen Situationen wie z.B. der fortgeschrittenen chronischen Niereninsuffizienz oder bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung können die Gedanken und Vorschläge des vorliegenden Berichtes hilfreich sein. Es scheint, dass eine parenterale Eisentherapie bei der entzündlichen Darmerkrankung Vorteile gegenüber der oralen aufweist [8], bei anderen Erkrankungen ist dieser Vorteil entweder gering oder die Situation noch unklar [9,10].
- Der Bericht des Swiss Medical Boards selber ist aber leider lückenhaft, stellenweise oberflächlich, inkongruent in Titel, Fragestellung und Inhalt und würde einem Peer Review Prozess kaum standhalten.
- Die physische Leistungsfähigkeit und der Eisenmangel im Sport waren nicht Themen des Berichtes. Aus diesem Grund ist er für die Sportmedizin wenig hilfreich bis nicht relevant.
- Wir hoffen, unser dem Swiss Medical Weekly vorgelegtes Consensus Paper zu «Iron deficiency in sports – definition, influence on performance and therapy» in Kürze zur Publikation zu bringen. Ich denke, dass dieser kommende Artikel die sportrelevanten Fragen aufnimmt und zu einem grossen Teil wird klären können [7].

«Traitement oral et parentéral de la carence martiale» – Rapport du Swiss Medical Board du 20.10.2014

Le Swiss Medical Board, un groupe d'experts auto-constitué rassemblant des représentants du monde médical et des milieux économiques, ainsi que des spécialistes en éthique et des juristes, a récemment publié une prise de position concernant le traitement oral et parentéral de la carence martiale. En préambule de ce rapport, paru sous la forme d'un article de synthèse, les auteurs en révèlent les sources: cinq cliniciens suisses ont été appelés à s'exprimer, dans le cadre d'une interview, sur les aspects médicaux relatifs à cette question. Ils n'ont cependant ensuite plus eu la possibilité d'influencer le contenu de cette publication, qui a finalement été rédigée par la direction du Swiss Medical Boards.

Dans l'introduction, le fer est présenté comme un élément important pour l'organisme humain et la carence en fer est classée en trois stades, malheureusement sans autres références ni mentions différenciées concernant les valeurs normales et le diagnostic. La lecture de cette liste suscite un certain étonnement, car même un assistant en médecine interne générale s'apercevrait que le thème est traité par quelqu'un de très peu familier avec ces paramètres. Je ne vois pas d'autre explication au choix des 85fl mentionnés comme limite inférieure de la norme pour le MCV, à l'évocation du MCHC comme critère diagnostic essentiel et à l'ignorance complète du MCH. Le fait qu'on attribue à ces valeurs de référence un rôle limité de «valeurs indicatives grossières des limites de la norme» ne change absolument rien. Soit on prend clairement position en se référant à des données de la littérature, soit on s'abstient.

L'objectif avoué de ce rapport est le suivant: «L'objet du présent rapport est de vérifier si la correction par voie parentérale d'une carence en fer sévère et symptomatique présente des avantages en termes d'efficacité et de qualité de vie par rapport à un traitement par voie orale». Le titre du travail place pourtant les deux formes sur le même niveau, si bien que la formulation de l'objectif de l'article suscite tout de même un certain étonnement. Ce titre, la justification de ce travail et le contenu de ce dernier sont en définitive véritablement incohérents. Les auteurs expliquent dans leurs conclusions que «la définition exacte d'une carence en fer sévère et l'indication lors d'une telle carence ne faisaient pas l'objet de cette enquête». «Indication» voulait probablement dire «diagnostic». Une publication médicale visant à formuler des recommandations cliniques concrètes dans le domaine de la carence en fer ne devrait, à mon sens, pas omettre purement et simplement toutes les questions liées à son diagnostic.

Le reste de l'article se base sur une recherche de la littérature figurant dans la Cochrane Library et ressortant de Pubmed/Medline et d'EMBASE en réponse aux critères «iron deficiency», «treatment» et «anemia». Cette recherche était limitée aux travaux parus en langues anglaise, allemande et française de ces 10 dernières années et s'est concentrée sur les RCT et les méta-analyses. L'équipe des auteurs a retenu 14 travaux des 147 publications ressorties de cette recherche et des 48 articles trouvés de sources non précisées. Il ressort immédiatement des résumés de ces études à quel point ce domaine est vaste et à quel point la tâche à laquelle le team s'est attelé était immense. Il tente ainsi avec ces 14 travaux choisis sur la base de leur qualité à couvrir la totalité de la problématique de la carence en fer chez des personnes par ailleurs en bonne santé, chez des femmes enceintes, chez des patients en insuffisance rénale sévère, dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales,

chez les patients en insuffisance cardiaque, dans les situations préopératoires (par ex. avant des arthroplasties) ou encore chez les enfants. Il s'agit là d'un objectif bien ambitieux! La composition de l'article en soi s'avère cependant passionnante pour le lecteur intéressé.

Les auteurs se penchent ensuite sur les «effets indésirables» et «les effets sur la qualité de vie» des différentes formes de traitement. Cette dernière est mesurée à l'aide de l'indice de Karnofsky, une méthode publiée pour la première fois en 1949 et utilisée à l'origine pour le suivi clinique dans les chimiothérapies anticancéreuses. Les auteurs évoquent en particulier au chapitre «Effets indésirables» sur différents travaux intéressants consacrés à la substitution orale et parentérale (intraveineuse) du fer. Ils relèvent notamment à plusieurs reprises le problème des effets indésirables gastro-intestinaux qui compromettent si souvent la compliance chez les patients sous préparations orales. L'information selon laquelle la fréquence de ces effets indésirables gastro-intestinaux pourrait varier en fonction des substances utilisées, par ex. seulement 3.7% sous l'association de sulfate de fer plus mucoprotéase, figure dans des chiffres nulle part évoqués dans le texte [1]. Une consultation en ligne du site www.swissmedicinfo.ch confirme les expériences personnelles faites avec quelques produits courants commercialisés en Suisse [2]: la constipation est un problème fréquent avec de nombreux médicaments, les autres effets indésirables étant dose-dépendants et moins fréquents avec les préparations contenant moins de fer (par ex. 60–80 mg) et un peu plus fréquents avec les préparations à base de fer trivalent. Leur fréquence est globalement de quelques pour cent et ils sont d'intensité légère, à quelques exceptions près ne tolérant vraiment pas les formes orales. Quelques conseils pratiques permettent souvent de palier à ces désagréments. On aurait apprécié dans ce contexte des recommandations plus différenciées dans cet article du SMB.

Le calcul des coûts des différentes formes de traitement et les effets de ceux-ci sur la qualité de vie sont abordés à l'aide d'un modèle basé sur des hypothèses. Ceci me semble une approche intéressante, mais il faudrait que ces hypothèses soient vérifiées par des études appropriées, sous peine d'ôter tout fondement à l'argumentation qui suit.

Enfin, last but not least: pour nous médecins du sport, il est très frustrant qu'aucune des 14 premières publications retenues n'ait porté sur le domaine médico-sportif. Les auteurs ne se réfèrent dans tout leur travail qu'à un seul article ayant intégré le paramètre de mesure «capacité de performance physique». On dispose pourtant entre-temps de toute une série d'études ayant approfondi les questions relatives au fer dans le sport [3–6]. De ce point de vue, ce rapport du SMB ne présente qu'un intérêt tout relatif pour la médecine du sport.

Nous sommes convaincus que le papier de consensus que nous avons soumis au Swiss Medical Weekly en novembre 2014 permettra de jeter un peu plus de lumière sur ce problème et de traiter de manière plus approfondie les questions associées à la carence en fer dans ce domaine [7].

Conclusions

- La question de la carence martiale et de son traitement est importante. La carence sévère en fer dans certaines situations médicales complexes, telles que l'insuffisance rénale chronique avancée ou les maladies inflammatoires chro-

niques intestinales, peut bénéficier des remarques et des propositions avancées dans ce rapport. A mon avis, la substitution de fer par voie parentérale présente quelques avantages par rapport aux formes orales dans les maladies inflammatoires de l'intestin [8], alors que ces avantages sont moindres ou encore incertains dans d'autres pathologies [9,10].

- Toutefois, le rapport publié par le Swiss Medical Boards est malheureusement lacunaire, en partie superficiel et inconsistent en termes de titre, de justification et de contenu; dans ce sens, il ne résisterait probablement guère à un processus de peer review.
- La capacité de performance physique et la carence en fer dans le cadre du sport ne faisaient pas l'objet de cette publication. C'est pourquoi ce travail ne revêt que peu d'intérêt pour la médecine du sport.
- Nous espérons que le journal Swiss Medical Weekly publiera très prochainement notre papier de consensus intitulé «Iron deficiency in sports – definition, influence on performance and therapy». Ce travail, qui s'est plus spécifiquement penché sur cette question dans le domaine de la médecine, devrait en effet contribuer dans une large mesure à clarifier cette situation [7].

Korrespondenzadresse:

German E. Clénin, Sportmed. Zentrum Bern-Ittigen
Haus des Sports, 3063 Ittigen
german.clenin@bluewin.ch

Literatur / Références

- 1 Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, Pérez-Edo L. *Curr Med Res Opin.* 2013 Apr;29(4):291-303.
- 2 Arzneimittelinformationen zu Tardyferon®, Duofer®, Maltofer®, ferro sanol®, Kendural®, Ferrum Hausmann®. Online Download von www.swissmedicinfo.ch, 16.2.2015.
- 3 Impact of Intravenous Iron on Aerobic Capacity and Iron Metabolism in Elite Athletes. Burden RJ, Pollock N, Whyte GP, Richards T, Moore B, Busbridge M, Srai SK, Otto J, Pedlar CR. *Med Sci Sports Exerc.* 2014 Nov 10. [Epub ahead of print]
- 4 Intravenous iron supplementation in distance runners with low or sub-optimal ferritin. Garvican, L. A. et al. *Med Sci Sports Exerc* 46, 376–385 (2014).
- 5 Iron supplementation improves energetic efficiency in iron-depleted female rowers. DellaValle, D. M. & Haas, J. D. *Med Sci Sports Exerc* 46, 1204–1215 (2014).
- 6 Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of iron supplementation in female soldiers during military training: effects on iron status, physical performance, and mood. McClung JP1, Karl JP, Cable SJ, Williams KW, Nindl BC, Young AJ, Lieberman HR. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jul;90(1):124-31.
- 7 Iron deficiency in sports – definition, influence on performance and therapy. Clénin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, Kriemler S. Submitted to Swiss Medical Weekly 5.11.2014.
- 8 Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem? Rogler G, Vavricka S. *Front Med (Lausanne).* 2015 Jan 19;1:58. doi: 10.3389/fmed.2014.00058. eCollection 2014. Review.
- 9 Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. Gurusamy KS1, Nagendran M, Broadhurst JF, Anker SD, Richards T, Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 31;12: Tobias H et coll.: Quantitative T2* assessment of knee joint cartilage after running a marathon. *Eur J Radiol.*, doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.021.
- 10 Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? McDonagh T1, Macdougall IC. *Eur J Heart Fail.* 2015 Jan 30. doi: 10.1002/ehf.236. [Epub ahead of print]