

Traitement de la carence en fer

Rapport d'expérience pratique avec des préparations à base de fer administrées par voie orale ou par voie intraveineuse

Christoph Beglinger^a, Christian Breymann^b

^a Département de biomédecine, Gastroentérologie, Hôpital universitaire de Bâle

^b Gynécologie et obstétrique Seefeld Zurich et Groupe de recherche en hémathologie feto-maternelle, service obstétrique de l'hôpital universitaire de Zurich

Résumé

La carence en fer, avec ou sans anémie, est un problème de santé mondial qui peut être traité avec des préparations à base de fer orales ou parentérales. L'objectif de la présente étude observationnelle a été de documenter le traitement de la carence en fer (avec ou sans anémie) dans la pratique quotidienne en Suisse. Au total, 1137 patients ont été traités (dont 91,5% de femmes), 52,0% souffrant d'une carence en fer sans anémie et 38,6% d'une anémie ferriprive. Il est intéressant de constater que les symptômes les plus fréquents, à savoir la fatigue / l'abattement et les difficultés de concentration, se sont manifestés avec la même intensité dans les deux groupes. La majorité des patients (81,1%) a été traitée avec une préparation parentérale et 64,3% ont reçu exclusivement du fer-carboxymaltose (Ferinject®, Vifor Pharma). Dans les cas de carence en fer sans anémie, les préparations parentérales à base de fer ont abouti à une correction complète de la carence en fer, alors qu'après le traitement par voie orale les réserves n'étaient que partiellement reconstituées. Quant à l'anémie ferriprive, le traitement parentéral a corrigé aussi bien l'anémie que la carence en fer, tandis que le traitement oral n'a remédié qu'en partie à l'anémie et n'a pas rétabli suffisamment les réserves de fer.

Les principaux symptômes – fatigue/abattement et difficultés de concentration – se sont notablement estompés avec les deux types de traitements, oral comme parentéral. Les médecins ont estimé que le traitement parentéral était efficace pour 93% et 95% des patients (carence en fer sans anémie et anémie ferriprive, respectivement) alors que le traitement oral ne l'était que pour 48% et 62%.

Avec les préparations orales, les effets secondaires, qui ont principalement affecté le tractus gastro-intestinal, étaient en général plus fréquents que par voie parentérale, mode d'administration pour lequel on a relevé principalement des cas d'extravasation et coloration au site d'injection.

Il y a eu beaucoup plus de passages de la thérapie orale à la thérapie parentérale que dans l'autre sens (61,8% contre 6,0%). Ce phénomène s'explique notamment par une mauvaise tolérance et une observance insuffisante pour la forme orale.

Bien que les signes de la carence en fer (fatigue/abattement, malaise ou difficultés de concentration) soient avant tout constatés en cas d'anémie ferriprive, des études cliniques contrôlées montrent un lien possible entre la carence en fer sans anémie et ces symptômes [6–9]. Une relation avec le syndrome des jambes sans repos (*Restless Legs Syndrome*, RLS) est aussi envisagée [10]. Les origines les plus fréquentes de la carence en fer sont les saignements gynécologiques (par ex. hyperménorrhée, méno-métrorragie), les saignements gastro-intestinaux, la grossesse et un apport en fer alimentaire insuffisant. Les femmes préménopausées, les femmes enceintes, les enfants, les adolescents et les végétariens constituent les principaux groupes à risque. Une carence en fer symptomatique établie par diagnostic différentiel, avec ou sans anémie, peut être traitée au moyen de préparations orales ou parentérales à base de fer. Le fer-carboxymaltose (Ferinject®, Vifor Pharma), une nouvelle forme galénique parentérale lancée au début de l'année 2008, est un complexe ferrique stable et robuste, composé d'un noyau polynucléaire d'hydroxyde de fer (III) non ionique, hydrosoluble et d'une enveloppe de carboxymaltose. Après une administration par voie intraveineuse, le complexe de fer-carboxymaltose est surtout absorbé par le système réticulo-endothélial (SRE) du foie et de la rate, avant d'être transporté via la transferrine vers la moelle osseuse, où il est alors disponible pour l'érythropoïèse. Les principaux avantages de cette préparation sont une durée d'injection brève (15 minutes) et les fortes doses maximales envisageables (dose unique jusqu'à 1000 mg ou 15 mg de fer/kg de poids corporel) [11].

A ce jour, il existe peu de données sur le diagnostic et le traitement de la carence en fer, avec ou sans anémie dans la pratique quotidienne en Suisse. L'objectif de notre étude observationnelle a été de recenser, pour un ensemble important de patients, des données sur la carence en fer avec ou sans anémie et sur son traitement avec des préparations à base de fer, par voie orale et parentérale.

Introduction

Près d'un tiers de la population mondiale souffre d'anémie ferriprive [1, 2] et, même en Europe, la carence en fer est la cause d'anémie la plus fréquente. De plus, la carence en fer sans anémie est également un problème de santé mondial [3, 4]. Un travail de synthèse détaillé a été récemment publié sur l'importance de la carence en fer sans anémie [5].

Patients et méthodes

La saisie des données de ce rapport d'expérience pratique (REP) a été effectuée entre juin 2008 et mars 2009 auprès de plus de 680 généralistes, gynécologues et gastroentérologues en cabinet. Tous les patients traités avec des préparations à base de fer (orales ou parentérales) pour une carence en fer avec ou sans anémie étaient éligibles pour cette enquête. La décision du traite-

Ce rapport d'expérience pratique a été financé par Vifor Pharma, Villars-sur-Glâne, Suisse. Prof. C. Breymann est le consultant de Vifor Pharma dans le domaine de la gynécologie.

ment, le choix de la forme galénique (orale/parentérale) et du produit étaient laissés à la seule appréciation du médecin. Toutes les données ont été recueillies dans le cadre du traitement normal. Aucun examen supplémentaire, servant exclusivement à cette enquête n'a été effectué.

Les données de ce REP ont été recueillies en deux fois. Une première consultation, avant le traitement à base de fer, a permis d'enregistrer les données démographiques, les symptômes typiques et les paramètres de laboratoire ainsi que le diagnostic et la décision du traitement. Une deuxième consultation, durant le traitement, a servi à documenter une nouvelle fois les symptômes cliniques et les paramètres de laboratoire, ainsi que le résultat du traitement, les effets indésirables médicamenteux (EIM) et, le cas échéant, la poursuite du traitement. Parmi les symptômes cliniques, fatigue/abattement, difficultés de concentration, céphalées, pâleur des muqueuses, chute de cheveux, dyspnée (à l'effort), troubles du sommeil et symptômes musculaires/jambes sans repos ont été relevés. L'intensité des symptômes a été évaluée sur une échelle de 0 à 4 (0 = absence, 1 = légers, 2 = modérés, 3 = intenses, 4 = très intenses). Les paramètres de laboratoire suivants ont été enregistrés, dans la mesure où ils ont été mesurés dans le cadre du traitement habituel: hémoglobine (Hb), ferritine, protéine C-réactive (CRP), saturation de la transferrine (TSAT) et récepteur soluble de la transferrine (sTfR). La tolérance aux différents traitements à base de fer a été évaluée sur la base des effets secondaires observés.

La confidentialité des données des patients a été garantie par une anonymisation lors de la saisie des données. L'analyse statistique fut purement descriptive et les résultats sont fournis sous forme de valeurs moyennes (\pm écart-type SD) ou de médiane (écart interquartile Q1; Q3). Ce REP a été conduit après avoir informé les commissions d'éthique cantonales compétentes.

Résultats

Données démographiques

Au total, les données de 1137 patients ont été analysées. Les patients étaient en moyenne âgés de $39,8 \pm 15,3$ ans et 91,5% étaient des femmes. La majorité des patients était traitée par des médecins généralistes (68,2%), le

reste par des gynécologues (25,1%) ou des gastroentérologues (6,7%).

Diagnostic et valeurs initiales

52,0% (591) des patients ont été diagnostiqués comme souffrant d'une carence en fer sans anémie et 38,6% (439) d'une anémie ferriprive. Pour 9,4%, aucun diagnostic n'a été fourni. Les causes de la carence en fer étaient essentiellement des règles abondantes (51,4%), les suites d'une grossesse (9,1%), des saignements gastro-intestinaux (8,2%) et l'alimentation (7,4%). Dans 13,1% des cas, les origines n'ont pas pu être identifiées. La grossesse ou les hémorragies gastro-intestinales étaient plus souvent associées à l'anémie ferriprive qu'à la carence en fer sans anémie tandis que les règles abondantes et l'alimentation étaient plus fréquemment recensées comme causes des carences en fer sans anémie (tab. 1 [↔](#)).

Les patients souffrant d'une carence en fer sans anémie présentaient un taux d'hémoglobine normal (Hb: $13,0 \pm 1,1$ g/dl) mais des réserves en fer épuisées (ferritine: $20,0 \pm 14,6$ ng/ml). Les patients souffrant d'une anémie ferriprive affichaient à la fois un taux d'hémoglobine réduit ($10,5 \pm 1,5$ g/dl) et une ferritine basse ($15,5 \pm 31,1$ ng/ml). Les paramètres autres que l'hémoglobine et la ferritine n'ont que rarement été mesurés (tab. 2 [↔](#)). Les symptômes les plus souvent constatés étaient la fatigue/l'abattement et les difficultés de concentration; il est intéressant de noter que l'intensité de ces deux phénomènes était comparable dans la carence en fer avec et sans anémie (tab. 2 [↔](#)). Comme on pouvait s'y attendre, la pâleur des muqueuses et la dyspnée étaient plus marquées chez les patients souffrant d'anémie ferriprive. Les autres symptômes, eux, étaient comparables dans les deux groupes de patients.

Traitement

81,1% des patients souffrant d'anémie ferriprive et 81,7% des patients souffrant de carence en fer sans anémie ont commencé le traitement à base de fer avec des préparations parentérales (fig. 1A, B [↔](#)). 18,7% resp. 18,1% ont commencé le traitement à base de fer avec des préparations orales. Au total, 16,3% des patients ont changé de forme de traitement: 4,8% sont passés du traitement parentéral au traitement oral (soit 6,0% des patients suivant un traitement parentéral) tandis qu'à l'inverse, 11,5% des patients (soit 61,8% des patients suivant un traitement oral) sont passés de la voie orale à la voie parentérale. Le principal motif du passage d'un traitement oral à un traitement parentéral était dans 42 cas la mauvaise tolérance (20% des patients traités par voie orale) et dans 30 cas (14%) une observance insuffisante. La durée médiane de traitement (dépendant principalement de l'efficacité du traitement et ayant été définie par le médecin) était de 10 semaines pour le traitement oral (Q1; Q3: 4; 12 semaines), 3 semaines avec fer-carboxymaltose (Q1; Q3: 2; 4 semaines) et 4 semaines avec fer-saccharose (Venofer[®], Vifor Pharma) (Q1; Q3: 3; 6 semaines).

64,3% des patients ont été exclusivement traités avec du fer-carboxymaltose et 13,6% avec du fer-saccharose. Les produits les plus fréquemment administrés par voie

Tableau 1. Causes de la carence en fer, avec ou sans anémie, n (%).

Cause	Anémie ferriprive	Carence en fer sans anémie
Règles abondantes	197 (42,7)	348 (55,9)
Grossesse	57 (12,4)	23 (3,7)
Hémorragies gastro-intestinales	58 (12,6)	24 (3,9)
Alimentation	26 (5,6)	54 (8,7)
Carence en fer du post-partum	10 (2,2)	18 (2,9)
Maladie de Crohn	13 (2,8)	10 (1,6)
Colite	11 (2,4)	6 (1,0)
Autres maladies	38 (8,2)	54 (13,7)
Non élucidées	51 (11,1)	85 (8,7)

orale comprenaient le complexe d'hydroxyde ferrique (III) polymaltose avec ou sans acide folique pour 47,1% des patients, suivi du sulfate ferreux (II)/glycine pour 12,9% d'entre eux.

Résultats des traitements oraux et parentéraux à base de fer

Chez les patients atteints d'une anémie ferriprive, le taux d'hémoglobine moyen a augmenté de 1 à 2 g/dl au cours du traitement. Celui-ci a retrouvé des valeurs normales après le traitement par voie parentérale, ce qui n'a pas été le cas lors d'un traitement par voie orale (fig. 2A [📺](#)). Chez les patients souffrant d'une carence en fer sans anémie, le traitement à base de fer n'a pas eu d'effet cliniquement notable sur le taux d'hémoglobine (fig. 2B [📺](#)).

De même, les réserves en fer des patients souffrant d'une carence en fer avec ou sans anémie étaient totalement reconstituées après le traitement parentéral (ferritine: >100 ng/ml), tandis qu'après le traitement oral, les patients affichaient en moyenne un taux de ferritine de 29–32 ng/ml, une valeur insuffisante pour rétablir complètement les réserves en fer (fig. 2C, D [📺](#)).

Le traitement à base de fer a atténué les symptômes les plus fréquents (fatigue/abattement et difficultés de concentration), aussi bien chez les patients atteints d'anémie ferriprive que chez les patients avec une carence en fer sans anémie (fig. 3A–D [📺](#)). Une fois le traitement par voie parentérale effectué, les patients n'affichaient plus de symptômes, ou ceux-ci étaient de nature légère (intensité moyenne de 1,0–1,1 pour la fatigue/l'abattement et de 0,6–0,7 pour les difficultés de concentration). Avec le traitement par voie orale, l'intensité des symptômes a été atténuée à légère-moderée pour la fatigue/l'abattement (intensité moyenne 1,6–1,7) et à absente-légère pour les difficultés de concentration (intensité moyenne 0,7–1,1). L'efficacité du traitement à base de fer, oral comme parentéral, était manifeste chez les patients atteints d'anémie ferriprive comme chez les patients souffrant d'une carence en fer sans anémie. Après un traitement par voie orale, les médecins traitants ont constaté une amélioration qualitative chez 62% des patients souffrant d'anémie ferriprive et 48% des patients souffrant d'une carence en fer sans anémie, contre des taux de 93% et 95% pour les deux formes de carence avec les préparations parentérales.

Tolérance au traitement à base de fer

Chez 10,4% (28) des patients traités par voie orale, un total de 42 effets indésirables médicamenteux (EIM) ont été rapportés (fig. 4 [📺](#)). Les effets secondaires les plus couramment observés étaient la constipation (4,4%) et les douleurs abdominales (4,1%) (tab. 3 [📺](#)). Parmi les patients suivant un traitement parentéral, 2,8% (30) ont signalé 56 EIM (tab. 4 [📺](#)), dont des EIM graves auprès de deux patients (une réaction anaphylactoïde ainsi qu'une éruption cutanée avec malaise). Les deux patients se sont rétablis sans séquelles. Les effets secondaires les plus courants du traitement parentéral étaient les extravasations et la coloration au site d'injection (0,5% et 0,6%).

Au total, 104 femmes enceintes traitées pour une carence en fer, avec ou sans anémie ont été incluses dans cette étude observationnelle; du fer-carboxymaltose a été administré à 69 d'entre elles, du fer-saccharose à 12 et un traitement par voie orale à 23. Lors du traitement par voie orale, six EIM ont été constatés pour ce groupe

Tableau 2. Valeurs initiales des paramètres de laboratoire et de l'intensité des symptômes

Paramètres de laboratoire	Anémie ferriprive	Carence en fer sans anémie
Hb [g/dl] (n)	10,5 ± 1,5 (420)	13,0 ± 1,1 (521)
Ferritine [ng/ml] (n)	15,5 ± 31,1 (354)	20,0 ± 14,6 (573)
CRP [mg/dl] (n)	13,0 ± 24,3 (101)	5,2 ± 5,7 (125)
TSAT [%] (n)	18,1 ± 16,8 (25)	14,3 ± 8,4 (22)
sTfR [mg/l] (n)	28,8 ± 90,1 (19)	2,9 ± 1,6 (18)
Symptômes*		
Fatigue/abattement	3,0 ± 1,0 (431)	3,0 ± 0,9 (576)
Difficulté de concentration	2,1 ± 1,2 (409)	2,0 ± 1,2 (541)
Céphalées	1,2 ± 1,2 (406)	1,1 ± 1,2 (531)
Pâleur des muqueuses	1,7 ± 1,2 (413)	0,7 ± 0,9 (518)
Chute de cheveux	1,1 ± 1,2 (399)	1,2 ± 1,3 (536)
Dyspnée	1,1 ± 1,2 (402)	0,5 ± 0,9 (513)
Troubles du sommeil	1,1 ± 1,2 (407)	1,1 ± 1,3 (527)
Jambes sans repos	0,7 ± 1,0 (378)	0,7 ± 1,1 (507)

* Echelle d'intensité des symptômes à cinq niveaux:

0 = absence, 1 = légers, 2 = modérés, 3 = intenses, 4 = très intenses.

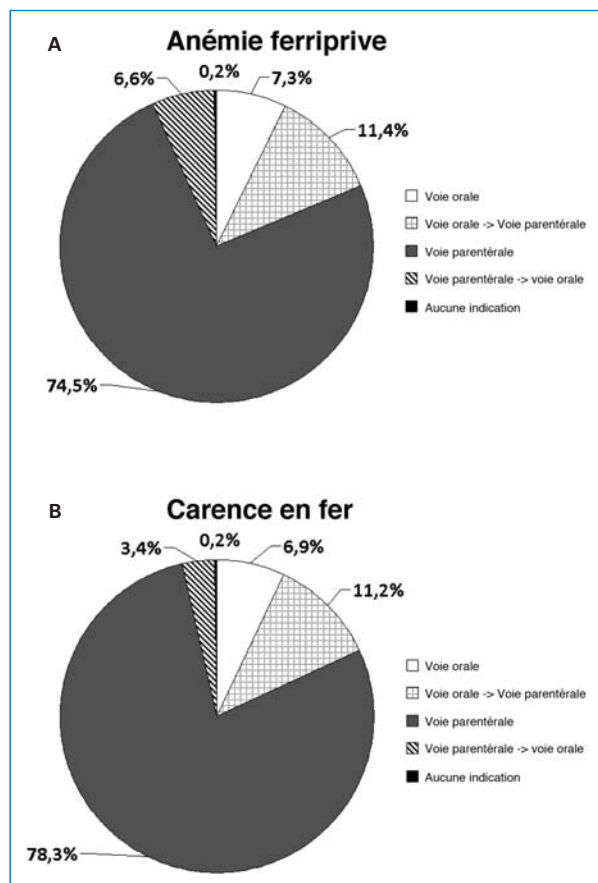


Figure 1
Répartition des traitements par voie orale et par voie parentérale chez les patients souffrant d'anémie ferriprive (n = 439) et de carence en fer sans anémie (n = 591).

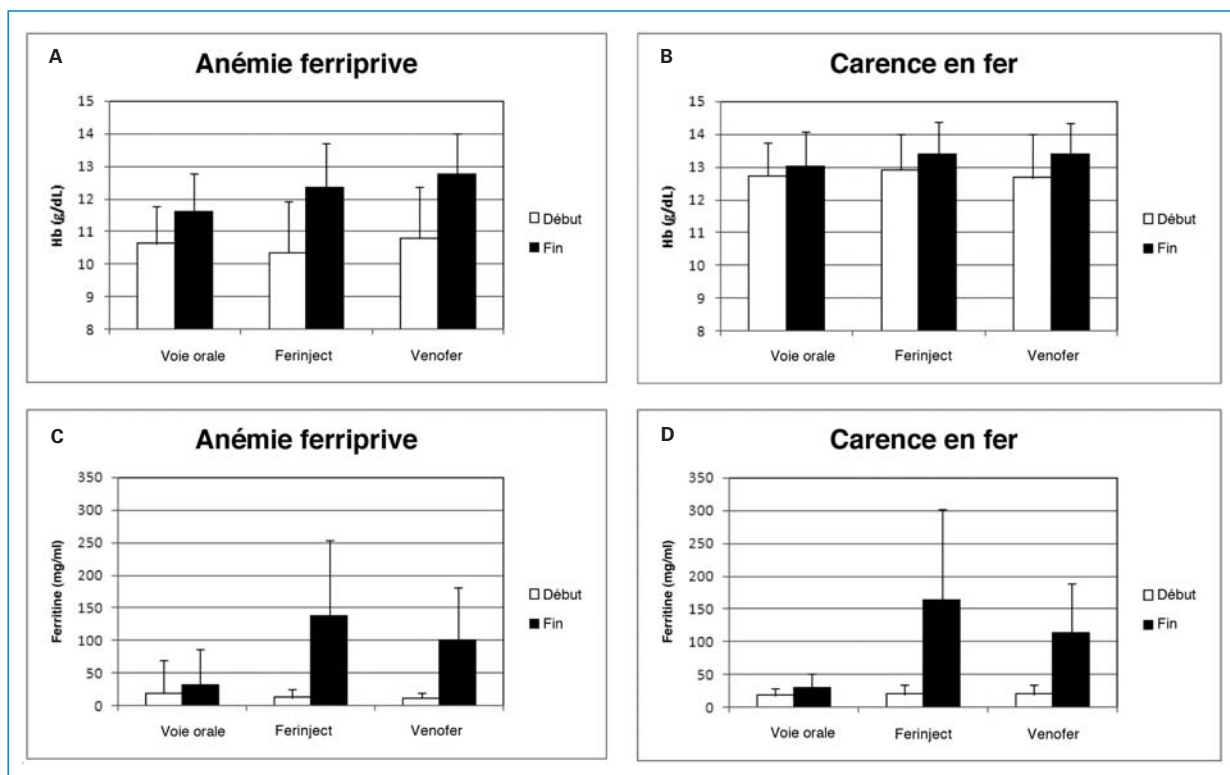


Figure 2

Taux d'hémoglobine et de ferritine chez les patients souffrant d'anémie ferriprive ou de carence en fer sans anémie, avant et après le traitement à base de fer par voie orale ou parentérale.

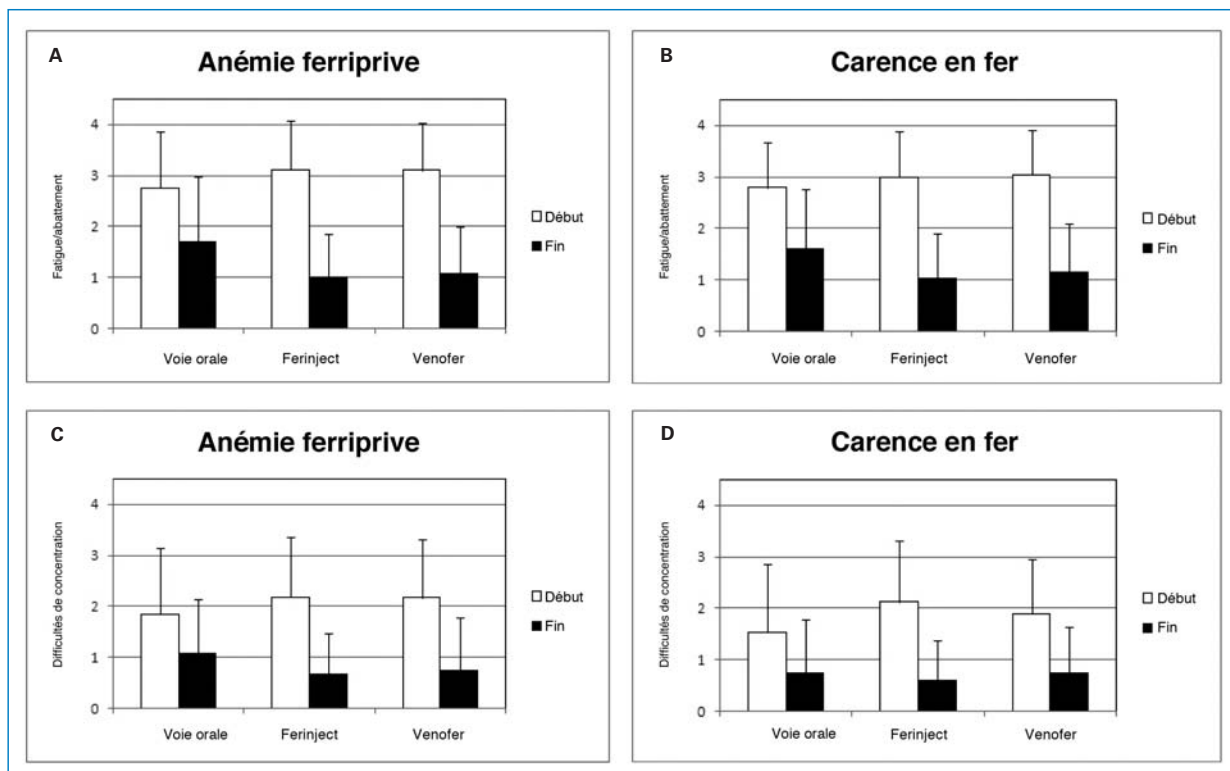


Figure 3

Fatigue/abattement et difficultés de concentration chez les patients souffrant d'anémie ferriprive ou de carence en fer sans anémie, avant et après le traitement à base de fer par voie orale ou parentérale (échelle des symptômes à cinq niveaux: 0 = absence, 1 = légers, 2 = modérés, 3 = intenses, 4 = très intenses).

de patientes contre quatre avec la voie parentérale (dont une réaction anaphylactoïde). Aucun effet n'a été observé sur la grossesse.

Discussion

Ce rapport d'expérience pratique (REP) décrit l'utilisation et les résultats du traitement à base de fer, par voie

Tableau 3. Fréquence des effets indésirables médicamenteux (EIM) constatés plus d'une fois pendant le traitement par voie orale (n = 270 patients).

EIM	n (% de patients)
Constipation	12 (4,4)
Douleurs abdominales	11 (4,1)
Nausées	5 (1,9)
Dyspepsie	4 (1,5)
Intolérance au médicament	2 (0,7)
Diarrhée	2 (0,7)
Total*	42 (10,4**)

* Avec les EIM constatés une seule fois (n = 6).

** Chez 28 patients pendant le traitement oral.

Tableau 4. Fréquence des effets indésirables médicamenteux (EIM) constatés plus d'une fois pendant le traitement par voie parentérale (n = 1056 patients).

EIM	n (% de patients)
Changement de couleur au site d'injection	6 (0,6)
Extravasation au site d'injection	5 (0,5)
Nausées	5 (0,5)
Hypotonie	4 (0,4)
Pyrexie	3 (0,3)
Diarrhée	2 (0,2)
Fatigue	2 (0,2)
Malaise	2 (0,2)
Vertiges	2 (0,2)
Urticaire	2 (0,2)
Total*	56 (2,8**)

* Avec les EIM constatés une seule fois (n = 23).

** Chez 30 patients pendant le traitement parentéral.

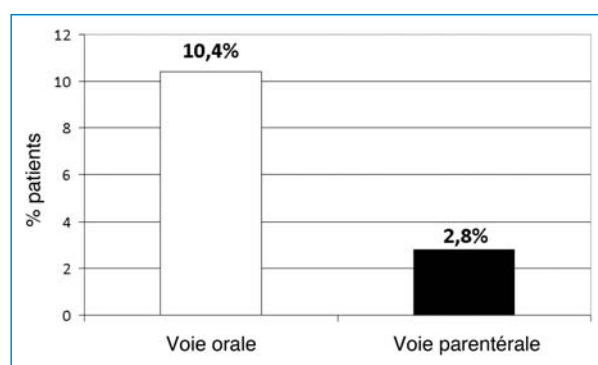


Figure 4
Fréquence des effets indésirables médicamenteux (EIM) chez les patients suivant un traitement par voie orale (n = 270) ou parentérale (n = 1056).

orale ou intraveineuse, pour soigner les patients souffrant d'une carence en fer, avec ou sans anémie. En complément des études cliniques contrôlées, cette enquête fournit des données, tirées directement de la pratique quotidienne, sur l'utilisation, l'efficacité et la tolérance du traitement à base de fer.

La majorité des patients a été soignée pour une carence en fer sans anémie. Il est intéressant de constater que l'intensité des symptômes spécifiques était comparable dans les deux groupes de patients souffrant d'une carence en fer, avec ou sans anémie. Cette observation confirme les résultats des études cliniques précédentes montrant que ces symptômes n'apparaissent pas seulement avec l'anémie ferriprive mais peuvent aussi survenir dans les cas de carence en fer sans anémie [6–9]. Ceci soutient l'hypothèse actuelle selon laquelle le problème de la carence en fer sans anémie a été jusqu'à présent sous-estimé [5].

Généralement, le traitement à base de fer administré aux patients atteints de carence en fer, avec ou sans anémie, a entraîné une atténuation des symptômes et une amélioration des paramètres de laboratoire mesurés. Une amélioration a été rapportée par les médecins auprès de plus de 90% des patients traités par voie parentérale (essentiellement avec du fer-carboxymaltose). Le taux d'amélioration relativement faible constaté chez les patients ayant suivi un traitement par voie orale (48–62%) est dû en partie à une mauvaise tolérance ou à une observance insuffisante.

Parmi les patients observés, 18,6% ont certes commencé par un traitement par voie orale mais 11,5% (soit 61,8% des patients traités par voie orale) sont passés de la voie orale à la voie parentérale. La majorité des patients (81,1%) a été traitée par voie parentérale pendant cette enquête et seul un faible pourcentage lui a par la suite préféré un traitement oral, ou a poursuivi son traitement par des préparations orales. Ce phénomène parle en faveur de la grande efficacité et de la bonne tolérance du traitement parentéral. D'autre part, les données montrent aussi que, pour une partie des patients, le traitement par voie orale permet également d'obtenir des résultats satisfaisants.

De prime abord, le coût du traitement parentéral est élevé comparé à la voie orale. Mais le rapport coût/bénéfice (sur l'ensemble du traitement) des préparations par voie parentérale ne doit pas être négligé, puisque que le traitement est très efficace, bien toléré et qu'il favorise l'observance, limitant ainsi probablement les coûts de suivi (moins de consultations). Il n'existe à ce jour aucune étude pharmaco-économique sur le rapport coût/bénéfice exact des traitements oraux comparé aux traitements parentéraux.

Les effets secondaires des traitements par voie orale et par voie parentérale observés dans ce rapport d'expérience pratique correspondent à ceux décrits dans le Compendium Suisse des Médicaments. Le type d'EIM et leur fréquence concordent avec leurs profils de sécurité respectifs. Les EIM du traitement oral se sont essentiellement manifestés par des troubles gastro-intestinaux et une mauvaise tolérance; ceux-ci sont ont été la cause principale pour les cas de manque d'amélioration observé. Les EIM du traitement parentéral ont le plus

souvent concerné une modification au site d'injection (coloration, extravasation). Étant donné le risque de coloration lors d'injection paraveineuse, il est particulièrement important d'éviter les extravasations avec les préparations à base de fer.

Chez les patients souffrant d'anémie ferriprive, les résultats de cette enquête concordent avec les données des études précédentes [11–15]. De plus, ils confirment les résultats des rares études cliniques qui ont analysé l'effet d'un traitement à base de fer par voie orale chez les patients souffrant d'une simple carence en fer [9, 16]. Il n'existe pas encore d'étude clinique sur le traitement par voie parentérale de la carence en fer sans anémie. Notre enquête fournit les premières indications concrètes sur l'efficacité et la tolérance du traitement parentéral à base de fer (notamment le fer-carboxymaltose) chez les patients souffrant de carence en fer sans anémie. Étant donné que le problème de la carence en fer sans anémie ait été sous-estimé et en considérant les données rassemblées ici, il serait extrêmement souhaitable d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement parentéral dans ce groupe de patients important au moyen d'études cliniques contrôlées.

Conclusion

La carence en fer sans anémie est un problème de santé très répandu. Dans cette étude observationnelle, elle a été diagnostiquée même plus fréquemment que l'anémie ferriprive. Les symptômes et leur intensité sont largement comparables dans ces deux pathologies. Même si le traitement oral de la carence en fer avec ou sans anémie a été efficace pour une partie des patients, dans beaucoup de cas, seule la thérapie martiale parentérale a pu corriger complètement et de façon durable la carence en fer. Dans la pratique suisse, le traitement parentéral, notamment le fer-carboxymaltose, est la forme de traitement à base de fer la plus fréquemment utilisée, avec une bonne efficacité et peu d'effets secondaires.

Nous remercions le docteur M. Good (Target BioScience AG) pour la gestion des données et l'analyse statistique, ainsi que M. Walter Fürst (rédacteur médical, archimed AG) pour son aide dans l'élaboration du texte.

Correspondance:

Pr Christoph Beglinger
Département de biomédecine
Gastroentérologie
Hôpital universitaire de Bâle
Hebelstrasse 20
CH-4031 Bâle
beglingerc@uhbs.ch

Références

- 1 Umbreit J. Iron deficiency: a concise review. *Am J Hematol.* 2005;78:225–31.
- 2 Clark SF. Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:128–41.
- 3 Herberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr.* 2001;4:537–45.
- 4 WHO, CDC. Assessing the iron status of populations. 2004. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241593156_eng.pdf.
- 5 Martius F. Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen? *Schweiz Med Forum.* 2009;9:294–9.
- 6 Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. *Am J Nephrol.* 2007;27:565–71.
- 7 Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:437–43.
- 8 Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet.* 1996;348:992–6.
- 9 Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2003;326:1124–6.
- 10 Connor JR. Pathophysiology of restless legs syndrome: evidence for iron involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008;8:162–6.
- 11 Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69:739–56.
- 12 Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC 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;103:1182–92.
- 13 Charytan C, Qunibi W, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2005;100:c55–c62.
- 14 Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int.* 2005;68:2846–56.
- 15 Westad S, Backe B, Salvesen KA, Nakling J, Okland I, Borthen I et al. A 12-week randomised study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:916–23.
- 16 Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient non-athletic athletes. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:30–9.