

Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft

Wann und wie intravenöses Eisen verabreichen?

Eisenmangel in der Schwangerschaft und im Wochenbett ist mit einer erhöhten mütterlichen und kindlichen Morbidität und Mortalität assoziiert. Eine korrekte Diagnostik und eine frühzeitige und dem Schweregrad angepasste Therapie sind deshalb wichtig. Zur Auswahl für eine Eisentherapie stehen perorale und parenterale Eisenpräparate.

PATRICIA CHRISTOPH

Eine Anämie findet sich am häufigsten bei Kindern im Vorschulalter (47%), bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter (30,2%) und bei Schwangeren (41,8%).

Fast ein Viertel der Weltbevölkerung ist von einer Anämie betroffen. In Afrika sind > 50% der Schwangeren anämisch, > 40% in Asien und > 30% in Südamerika und Ozeanien. Am wenigsten betroffen sind Schwangere in Europa (18,7%) und Nordamerika (6%) (1). Die WHO definiert die Anämie aufgrund der hohen Prävalenz und aufgrund der Bedeutung für den Gesundheitszustand als 1 der 10 bedeutendsten Erkrankungen weltweit (2).

Ursachen

Die Ursachen, die einer Anämie zugrunde liegen, sind vielfältig. Darunter finden sich genetische Hämoglobinopathien, akute und chronische Entzündungen (z.B. entzündliche Darmerkrankungen), Infektionskrankheiten (Malaria, Helminthosen) und Mangelernährung mit unzureichender Aufnahme von Folsäure, Vitamin B₁₂ und Eisen.

Eine *Eisenmangelanämie* ist die häufigste Ursache der Anämie weltweit und zugleich die schwerste Ausprägung des Eisenmangels, der durch leere Eisenspeicher geprägt ist. Ein Eisenmangel lässt sich in drei Schweregrade einteilen:

1. latenter Eisenmangel mit Entleerung der Eisenspeicher
 2. manifester Eisenmangel ohne Anämie
 3. manifester Eisenmangel mit Anämie (Tabelle 1).
- Jede Form des Eisenmangels ist therapiebedürftig. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad.

Eisenmangel

in der Schwangerschaft

Pathophysiologie und Eisenbedarf

Die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft, die mit einer grösseren Zunahme des mütterlichen Plasmavolumens verglichen mit der des Erythrozytenvolumens einhergehen, bedingen bereits einen gewissen Abfall der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits. Dieser Abfall – als «physiologische Schwangerschaftshydrämie» bezeichnet – ist der Grund, weshalb die Normwerte für das Hämoglobin in der Schwangerschaft nach unten korrigiert sind im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen. Der Eisenbedarf einer Schwangeren steigt im Mittel auf insgesamt 1 g an. Davon decken 250 mg den Bedarf, der für Wachstum von Plazenta und Fetus benötigt wird. 500 mg werden für die Steigerung des Erythrozytenvolumens benötigt. 250 mg gehen mit dem Blutverlust bei der Geburt verloren. Der erhöhte Bedarf muss durch eine vermehrte Eisenzufuhr gedeckt werden:

- im 1. Trimenon 6 mg/Tag,
- im 2. Trimenon 19 mg/Tag und
- im 3. Trimenon 22 mg/Tag (3).

Eisenmangel hat einen wesentlichen Einfluss sowohl auf die mütterliche als auch auf die kindliche Gesundheit. Besteht ein mütterlicher Eisenmangel in der Schwangerschaft, so ist bei sehr ausgeprägtem Ausmass von einer Zunahme der mütterlichen Sterblichkeitsrate, aber auch der intrauterinen Fruchttodes-

Definition Anämie

Die WHO definiert eine Anämie beim Vorliegen eines Hämoglobinwertes **unter 110 g/dl** in der Schwangerschaft und unter 100 g/dl im Wochenbett.

Die Definition der Center of Disease Control (CDC) berücksichtigt den Nadir des physiologischen Hämoglobinverlaufs während der Schwangerschaft und definiert eine Anämie, wenn ein Hämoglobinwert von **105 g/dl im 2. Trimenon unterschritten** ist.

fälle auszugehen. Bei deutlichem Eisenmangel der Mutter ist mit intrauteriner fetaler Wachstumsretardierung, Frühgeburtlichkeit und damit der perinatalen Mortalität zu rechnen.

Untersuchungen haben gezeigt, dass die kindlichen Eisenspeicher die mütterlichen Eisenreserven während der Schwangerschaft widerspiegeln. Somit ist bei maternalem Eisenmangel auch die kindliche Entwicklung von Beginn an kompromittiert. Andererseits wurde nachgewiesen, dass Schwangere, die eine Eisensubstitution erhielten, eine signifikant längere Schwangerschaftsdauer hatten, Kinder mit höherem Geburtsgewicht zur Welt brachten und ein geringeres Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit hatten (4, 5).

Diagnostik

Zum Ausschluss einer Anämie (vgl. *Definition im Kasten*) werden Hämoglobinkonzentration und die Erythrozytenindizes routinemässig zu Beginn der Schwangerschaft bestimmt. Im Falle einer Anämie müssen mögliche Ursachen gesucht werden. Zu den häufigsten Ursachen gehören nebst dem Eisenmangel auch Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangel, oder hereditäre Hämoglobinopathien. Chronisch-entzündliche Erkrankungen (z.B. M. Crohn) oder schwere Nierenkrankheiten können Ursachen sein, bei Schwangeren aber selten.

Zur Diagnostik der Anämie gehört in erster Linie die Erfassung von Eisenmangel. Dazu wird *als Goldstandard* das *Serumferritin* bestimmt, das die Eisenspeicher am besten widerspiegelt. Der Grenzwert des Ferritins für einen Eisenmangel ist unterschiedlich definiert. In der Regel gilt ein Ferritinwert von zwischen 15 und 30 µg/l als unterer Grenzwert. Es darf dabei nicht vergessen werden, dass das Ferritin ein Akut-Phasen-Protein ist und bei Infektionen ansteigt. So kann ein Eisenmangel kaschiert werden, da das Ferritin dann nicht mehr die Eisenspeicher widerspiegelt. Daher empfiehlt sich die Mitbestimmung des CRP-Wertes zum Ausschluss eines Infektes. Sind die Ferritinwerte in der Grauzone, also zwischen 30 und 50 µg/l, kann eine Transferrinsättigung < 20% einen Hinweis auf einen latenten Eisenmangel geben. Heute wird in der Regel die routinemässige Bestimmung des Ferritins (inklusive CRP) zu Beginn der Schwangerschaft empfohlen, denn so kann bereits früh abgeschätzt werden, ob ein Eisenmangel in der Schwangerschaft entstehen wird. Wenn zu diesem Zeitpunkt die Ferritinwerte bereits tief sind, sollte prospektiv mit einer Eisentherapie begonnen werden, da sich ohne Therapie aufgrund des erhöhten Eisenbedarfs von Mutter und Fetus ein Eisenmangel entwickeln wird. Eine andere Strategie, welche sich insbesondere in anglosächsischen Ländern weitgehend etabliert hat, ist die generelle routinemässige Substitution von Eisenpräparaten bei allen Schwan-

Tabelle:

Eisenmangel (bei normalen CRP-Werten)

Ferritin < 15 µg/l:	Eisenspeicher sind vollständig entleert
Ferritin 15-30 µg/l:	leere oder knappe Eisenspeicher
Ferritin 30-50 µg/l:	Grauzone, funktioneller Eisenmangel ist noch möglich
Ferritin > 50 µg/l:	Genügende Eisenreserve

geren – ohne vorhergehende Ferritinbestimmung. In der Schweiz wird eher ein generelles Screening mittels Bestimmung von Hämoglobin, Erythrozytenindizes und Ferritin empfohlen, um dann bei Bedarf eine gezielte Eisentherapie einzuleiten (6).

Eisenmangel im Wochenbett

Pathophysiologie

Während der Geburt kann es zu grösserem Blutverlust und entsprechend schwerer Anämie kommen. Ein vorbestehender Eisenmangel kann diese Situation noch verschlimmern. Neben den körperlichen Symptomen einer Anämie wie Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen kommt es postpartal zu einer verminderten Milchproduktion mit entsprechenden Stillproblemen und vermehrtem Auftreten von «Baby Blues» bis hin zur Wochenbettsdepression. Der Start in einen neuen Lebensabschnitt mit Kind wird dadurch unter Umständen extrem erschwert.

Diagnostische Kriterien

Die Diagnostik der Anämie im Wochenbett ist dadurch eingeschränkt, dass der CRP-Wert nach Sectio, aber auch oft nach vaginaler Geburt durch Entzündungsvorgänge erhöht ist und somit der Ferritinwert «falsch hoch» respektive nicht aussagekräftig ist. Die Diagnostik stützt sich deshalb in der Regel auf den Hämoglobin- respektive den Hämatokritwert, der den Nadir am zweiten portpartalen Tag erreicht. Als signifikante postpartale Anämie wird ein Hämoglobinwert < 100 g/l bezeichnet. Ein Eisenmangel besteht allerdings bereits bei einem Hämoglobin unter 110 g/l, sodass diese Grenze in der Regel als Therapiegrenze genommen wird.

Therapie des Eisenmangels

Parenterale Eisentherapie

Für die parenterale Eisentherapie in Schwangerschaft und in Postpartalzeit war bisher das Eisen-III-Saccharat (Venofer®) das Präparat der Wahl. Das Medikament findet bereits seit den 1990er-Jahren breite Verwendung. Eisen-III-Saccharat (Venofer®) wird als Einzeldosis von maximal 200 mg in 100 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung gelöst und (nach vorgängiger Injektion einer Testdosis zur Verträglichkeit) als Kurzinfusion über 30 Minuten verabreicht. Eine schnelle Infusionsgeschwindigkeit sollte wegen der Gefahr einer hypotensiven Reaktion vermieden werden. Die Applikatio-

nen werden in Abhängigkeit vom Ausgangs-Hämoglobinwert 1- bis 3-mal wöchentlich wiederholt, bis ein Zielwert von $> 110 \text{ g/l}$ erreicht ist. Anschliessend kann auf die orale Eisensubstitution zur Erhaltung gewechselt werden.

Orale Eisentherapie

Zur oralen Eisentherapie stehen verschiedene Präparate zur Auswahl, die sich hauptsächlich in der Gale- nix und damit in der Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit unterscheiden. Eisen-II-Salze und Eisen-III-Salze sind die am häufigsten verwendeten oralen Eisenpräparate. Die Wirksamkeit hinsichtlich des bioverfügbaren Eisens ist dabei nur wenig unterschiedlich. Aus einer oral eingenommenen 100-mg-Dosis werden nur zirka 5 bis maximal 20% resorbiert. Als Anfangsdosis werden 80 bis 100 mg/Tag empfohlen, morgens nüchtern eingenommen mit viel Wasser (evtl. Apfel- oder Orangensaft zur Begünstigung des sauren Milieus) – aber keinesfalls mit Tee, Kaffee oder Milch! Die Dosis kann auf 2 x 100 mg/Tag gesteigert werden.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen (Magenunverträglichkeit, Obstipation) kann versucht werden, dies durch

- Verschiebung des Einnahmezeitpunktes auf mit- tags oder abends,
- Verteilung der Dosis auf den Tag,
- Wechsel auf ein anderes Präparat oder auch
- Einnahme während der Mahlzeiten

begegnen. Hauptproblem bleibt oft die Obstipation. Durch die relativ häufig auftretenden gastrointestina- len Nebenwirkungen kommt es oftmals zu einer schlechten Compliance, was den Therapieerfolg ver- mindert. In diesen Fällen ist eine intravenöse Eisen- therapie indiziert, mit welcher die gastrointestinalen Nebenwirkungen grösstenteils vermieden werden können.

Als Therapieerfolg darf ein Hämoglobinanstieg von zirka 8 g/l/Woche gewertet werden. Falls sich unter der oralen Therapie kein ausreichender Hämoglobin- anstieg einstellt, sollte eine intravenöse Eisengabe erfolgen.

Intravenöse Eisentherapie

In verschiedenen, teilweise randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass mit intravenöser Eisen- therapie ein rascherer Anstieg des Hämoglobins und eine effizientere Auffüllung der Eisenspeicher (Ferra- tinanstieg) als mit der peroralen Gabe erreicht werden kann – und dies mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen. Mit einer oralen Eisensubstitution kann in der Regel kein signifikanter Anstieg des Ferra- tinwertes erreicht werden (7).

Die ersten intravenösen Eisengaben fanden bereits in den 1930er-Jahren statt. Die ersten Präparate wa- ren hochmolekulare dextranhaltige Verbindungen,

die ein sehr ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf- wiesen. Nachdem schwere anaphylaktische Reaktio- nen mit Todesfolge aufgetreten waren, wurden diese dextranhaltigen Präparate nicht zur breiten Anwen- dung empfohlen.

Die heute zur Verfügung stehenden Präparate sind niedermolekular, enthalten kein Dextran und sind ausgezeichnet verträglich. Das Risiko für eine schwere Anaphylaxie besteht praktisch nicht mehr. Trotzdem wird zur Sicherheit empfohlen, eine intra- venöse Eisentherapie nur in Einrichtungen zu appli- zieren, wo die Möglichkeit zur kardiopulmonalen Reanimation gegeben ist.

Eisencarboxymaltose (*Ferinject®*) ist das neueste Präparat zur intravenösen Eisentherapie. Seit 2008 ist es in der Schweiz von der Swissmedic zugelassen. In der Schwangerschaft ist es zur Anwendung im zwei- ten und dritten Trimenon zugelassen. Der grosse Vor- teil von Eisencarboxymaltose besteht in der verein- fachten und effizienteren Anwendung: Die Injektion einer Testdosis ist nicht mehr erforderlich. Bei einer Einmalapplikation können bis zu 1000 mg Eisen (ma- ximal $15 \text{ mg pro kg Körpergewicht}$) intravenös ge- geben werden, was der fünffachen Maximaldosierung des Eisen-III-Saccharat-Präparates entspricht. Eisen- carboxymaltose wird ebenfalls als Zusatz zu $100 \text{ ml } 0,9\%$ -iger NaCl-Lösung als Kurzinfusion über 30 Mi- nuten verabreicht. Werden höhere Dosierungen ($> 1000 \text{ mg}$) benötigt, sind diese fraktioniert und im Abstand von sieben Tagen zu geben. Die Anzahl der erforderlichen Infusionszyklen wird mit diesem Präparat reduziert; damit sind eine Kostenreduktion und ein zunehmender Patientinnenkomfort verbun- den.

Therapie in der Schwangerschaft

Bei Eisenmangelzuständen (Ferritin $< 30 \text{ mcg/l}$) oder leichter Eisenmangelanämie mit Hämoglobinwerten zwischen 90 und 105 g/dl ist zunächst eine perorale Eisentherapie indiziert. In folgenden Situationen ist auf eine intravenöse Eisentherapie in der Schwanger- schaft umzusteigen:

- Schwere Anämie (mit einem Hämoglobinwert $< 90 \text{ g/l}$)
- Unverträglichkeit der peroralen Eisentherapie (gastrointestinale Nebenwirkungen!)
- Ungenügender Therapieerfolg (wenig Anstieg des Hämoglobins bzw. Ferritins)
- Notwendigkeit der raschen Anämietherapie (z.B. bei fortgeschrittenem Gestationsalter, erwarteten Blutungskomplikationen wie Placenta praevia etc.) oder bei Patientinnen mit Konfession Zeuge Jeho- vachs.

Mehrere Kohortenstudien belegen den Vorteil der in- travenösen Eisentherapie in der Schwangerschaft und deren Sicherheit. Zudem haben experimentelle Studien gezeigt, dass Eisencarboxymaltose die Pla-

zentabariere nicht passiert (8). Da bisher für beide verfügbaren Präparate zur intravenösen Eisentherapie (Venofer® und Ferinject®) keine grossen randomisierten Studien zur fetalen Sicherheit in der Schwangerschaft vorliegen, muss der i.v.-Verabreichung von Eisenpräparaten in der Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimester eine klare Indikationsstellung unter Berücksichtigung der erwähnten Kriterien vorausgehen. Neue Vergleichsstudien der beiden Präparate Venofer® und Ferinject® bei Frauen in Schwangerschaft und Wochenbett zeigen eine vergleichbare Verträglichkeit und Sicherheit, wobei Ferinject® um ein Vielfaches höher dosiert werden kann (9, 10).

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen, der publizierten Studiendaten, der Vorteile gegenüber Venofer® und der erfolgten Zulassung wird Ferinject® als Präparat der Wahl für die intravenöse Eisentherapie im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester empfohlen.

Therapie im Wochenbett

Die Therapie der postpartalen Anämie richtet sich nach dem Schweregrad der Anämie und den gegebenenfalls vorhandenen Komorbiditäten der Mutter. Bis zu einem Hämoglobinwert von 95 g/l ist eine perorale Eisensubstitution analog den präpartalen Empfehlungen empfohlen. Bei einer mittelschweren bis schweren Anämie mit Hämoglobinwerten unter 95 g/l wird eine parenterale Eisensubstitution empfohlen. Auch hier zeigte sich in Studien, dass die Verwendung von Ferinject® gegenüber Venofer® mehrere Vorteile bietet und eine höhere Dosierung bei ebenso niedriger Nebenwirkungsrate möglich ist. Ferinject® gilt deshalb auch postpartal als Präparat der Wahl für die intravenöse Eisentherapie. Bei schwerer Anämie < 80 g/l kann eine Gabe von rekombinantem Erythropoietin (rhEPO) zusätzlich zur

parenteralen Eisengabe in Betracht gezogen werden. Gemäss Cochrane Database kann die Gabe von rhEPO die Anämietherapie unterstützen, allerdings *nur in Verbindung mit parenteralem Eisen*, um eine ineffektive Erythropoiese zu vermeiden. Die Gabe von rhEPO sollte Fällen mit schwerer Anämie und Zusatzfaktoren (ausgeprägte klinische Symptomatik, Ablehnung von Fremdbluttransfusionen, etc.) vorbehalten sein. Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei rhEPO um einen «off-label use» handelt und dass die Kosten des Präparates beträchtlich sind.

Der kritische Hb-Wert, unter dem eine Fremdbluttransfusion in Betracht gezogen werden muss, liegt bei etwa 60 bis 65 g/l. Die Entscheidung für eine Fremdblutgabe ist immer individuell zu treffen und abhängig von den klinischen Symptomen. Zusätzlich müssen auch inapparente Komplikationen wie stumme Myokardischämien bedacht werden. ■



Dr. med. Patricia Christoph
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: patricia.christoph@insel.ch

Quellen:

1. World Health Organization Worldwide Prevalence of Anaemia Report 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. Geneva, WHO 2008.
2. World Health Organisation: The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, WHO 2002.
3. Huch R, Breyman C: Anämie in Schwangerschaft und Wochenbett. 1. Auflage. Bremen 2005. ISBN 3-89599-772-2.
4. Scholl TO: Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. Nutrition Reviews 2011, 69: S23–S29. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00429.x
5. Zeng L, Cheng Y, et al.: Impact of micronutrient supplementation during pregnancy on birth weight, duration of gestation, and perinatal mortality in rural western China: double blind cluster randomised controlled trial. BMJ 2008;337:a2001 doi:10.1136/bmj.a2001 2008.
6. Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D: Expertenbrief No 22, Kommission Qualitätssicherung, SGGG: Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal. Dezember 2009.
7. Gaskell H, Rose P, et al.: Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data BMC Blood Disord. 2011; 11: 4. doi: 10.1186/1471-2326-11-4.
8. Malek A: In vitro studies of ferric carboxymaltose on placental permeability using the dualperfusion model of human placenta. Arzneimittelforschung 2010; 60 (6a): 354–61.
9. Schuller CR, Pfenniger A, Christoph P, Surbek D.: Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. J Perinat Med, in press.
10. Christoph P, Schuller C, Martinez de Tejada B, Surbek D.: Efficacy and safety of high-dose intravenous iron treatment in pregnancy. Prenat Diagn 2010; 30: S33.

merkmale

- **Eisenmangel** in Schwangerschaft und Wochenbett ist mit einer erhöhten mütterlichen und kindlichen Morbidität und Mortalität assoziiert und ist zu behandeln.
- **Im ersten Trimester** sollen routinemässig Hämoglobin, Hämatokrit, die Erythrozytenindizes und Ferritin bestimmt werden.
- **Ein Eisenmangel** in der Schwangerschaft sollte rechtzeitig behandelt werden.
- **Die Verabreichung von intravenösen Eisenpräparaten** sollte nur im zweiten und dritten Trimenon und nach klarer Indikationsstellung erfolgen.
- **Eisencarboxymaltose** ist das Präparat der Wahl zur intravenösen Eisensubstitution im zweiten und dritten Trimenon.