**Eisenmangel und Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartum**

**Konsensuspapier**

Ersteller:

Harald Zeisler1, Christoph Weiss2, Franz Moser3, Angela Ramoni4, Christoforos Konnaris1

1Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

2Gynäkologie, Geburtshilfe und Gyn. Endokrinologie, Kepler Universitäts Klinikum Linz

3Universitätsfrauenklinik, Medizinische Universität Graz

4Univ.-Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

1. **Hintergrund**

Der Eisenmangel ist die häufigste Ursache für eine Anämie in der Schwangerschaft und postpartum. Laut Bericht der World Health Organisation (WHO) aus 2008 wird die Prävalenz der Eisenmangelanämie bei schwangeren Frauen in Österreich auf 15.5 % geschätzt. Angaben zum Eisenmangel selbst liegen in diesem Bericht nicht vor. Österreich hat bis dato keine eigenen Daten zu dieser Thematik.

Der Eisenmangel entsteht bei einem Ungleichgewicht zwischen Eisenaufnahme und -bedarf. Mögliche typische Ursachen können einerseits eine ungenügende Eisenzufuhr mit der Nahrung, andererseits ein gesteigerter Bedarf oder ein erhöhter Verlust des Eisens sein.

Der Eisenbedarf steigt während der Schwangerschaft auf ca. 1000mg (abhängig vom Körpergewicht), welcher sich unter Umständen weder durch eine spezielle Ernährung ausgleichen lässt noch aus den Eisenspeichern der Frauen gedeckt werden kann. Symptomatisch bestehen schon während der Phase des latenten Eisenmangels die psychischen und körperlichen Symptome wie Müdigkeit, Schwäche, Schwindel, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, verminderte Belastbarkeit bei der Arbeit. Hinzu können in der Phase der Anämie Dyspnoe, Kopfschmerzen, Diplopie, Konzentrationsstörungen, Kälteintoleranz, Nervosität, Schlafprobleme und so weiter hinzukommen.

In der Literatur gibt es eindeutige Hinweise, dass der Eisenmangel bzw. die Eisenmangelanämie assoziiert sind mit der Frühgeburtlichkeit, einer höheren Sectiorate, Mehrbedarf an Erythrozytenkonzentraten, small-for-gestational age (SGA), einem niedrigen Geburtsgewicht, der Transferierung des Kindes auf die NICU (Neonatal Intensive Care Unit) und der postpartalen Depression.

Welchen Einfluss der mütterliche Eisenmangel bzw. die Eisenmangelanämie auf das Neugeborene in seiner Entwicklung hat, ist gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschungsaktivitäten. Mütterliche Anämie während der Schwangerschaft ist besonders belastend für eine gesunde Entwicklung des fetalen Nervensystems. Langzeitfolgen für das Kind bezüglich Sprache, motorische Funktion, Aufmerksamkeit und Lernfähigkeit usw. sind beschrieben worden.

Diese Stellungnahme deckt sich im Wesentlichen mit aktuellen Empfehlungen und Leitlinien anerkannter ExpertInnen und Fachgesellschaften.

1. **Diagnostik und Definition**

2.1. Eisenmangel- und Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und post partum

* Eisenmangel: Ferritin-Wert <30 µg/l
* Eisenmangelanämie: Ferritin-Wert <30 µg/l und Hämoglobin (Hb) -Konzentration < 11 g/dl im ersten und letzten Trimenon der Schwangerschaft bzw. Hb-Konzentration < 10,5 g/dl im mittleren Trimenon der Schwangerschaft (Dowdle, CDC 1989).
* Postpartal wird ein Hb-Wert < 10 g/dl als klinisch signifikante Anämie bezeichnet.
* Bei kombinierter prä- und postpartaler Anämie kann unabhängig von Ferritin durch eine erniedrigte Transferrinsättigung (< 20%) auf eine Eisenmangelanämie rückgeschlossen werden.
* Die Transferrinsättigung ist ein errechneter Wert aus Serumeisen und Transferrin (Tf-Sat % = Serum-Eisen [µg/dl] / Serum-Transferrin [mg/dl] x 70,9). Aufgrund der circadianen sowie nahrungsabhängigen Schwankungen des Serum-Eisens hat die morgendliche Blutabnahme (nüchtern) die höchste Aussagekraft.
* Wird Ferritin alleine als Beurteilungskriterium verwendet, muss berücksichtigt werden, dass Ferritin ein Akutphaseprotein ist. Daher sollte Ferritin gegebenenfalls unter Berücksichtigung des C-reaktiven Proteins (CRP) interpretiert werden.
* Die Ferritinbestimmung innerhalb der ersten sechs Wochen nach der Geburt ist nicht zielführend, da es falsch erhöht sein kann.
* Die häufigste Ursache der postpartalen Anämie sind peripartale Blutverluste.

2.2.Ausschluss anderer zugrunde liegender Ursachen einer Anämie

2.2.1 Hämoglobinopathien

Zur Abklärung einer β-Thalassämie oder einer anderen Hämoglobinopathie wird in folgenden Situationen die Durchführung einer Hämoglobin-Elektrophorese oder Hämoglobin-Chromatographie (HPLC, high performance liquid chromatography) empfohlen:

* Positive Familienanamnese bei der Schwangeren oder dem Partner
* Anämie ohne Eisenmangel
* MCV (Mittleres Zellvolumen) < 78 fl und MCH (Mittleres Zellhämoglobin) < 27 pg (Cave: Hb-Elektrophorese kann bei α-Thalassämie normal sein!)
* In Abhängigkeit von der Ethnizität (Cave: Unauffälliges Blutbild bei Sichelzellanämie)

Beim Nachweis einer Hämoglobinopathie (meistens heterozygot) muss eine Partnerabklärung erfolgen und eine invasive Pränataldiagnostik angeboten werden, wenn ein relevantes Risiko für den Feten besteht.

2.2.2 Bakterielle und parasitäre Erkrankungen

* Malaria
* Wurmerkrankungen
* Helicobacter pylori Infektion

2.2.3 Nutritive Störungen

* Folsäuremangel
* Vitamin B12-Mangel
1. **Medikamentöse Prophylaxe/Therapie**

Eisensupplemente während der Schwangerschaft können das Serum-Ferritin und die Hb-Konzentration erhöhen und die Prävalenz der Eisenmangelanämie vermindern (Bergmann et al. 2009). Bei Vorhandensein eines Eisenmangels beziehungsweise einer Eisenmangelanämie wird eine medikamentöse Behandlung empfohlen. Prinzipiell ist eine Eisentherapie mit oralen Eisenpräparaten oder mit intravenösen (iv) Präparaten möglich. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die iv-Eisentherapie bei entsprechender Indikation der oralen Eisentherapie hinsichtlich Geschwindigkeit und absoluter Größe des Hämoglobinanstiegs überlegen ist. Zudem treten bei oraler Eisentherapie klinisch relevante gastrointestinale Nebenwirkungen (Magenunverträglichkeit, Obstipation) in einer Häufigkeit von 20% auf, welche mit der iv-Eisentherapie vermieden werden können. Bei schlechter Verträglichkeit/Compliance kann bei mildem Eisenmangel oder Eisenmangelanämie auch durchwegs eine intermetierende orale Substitution versucht werden kann. Die Verträglichkeit und Sicherheit von bestimmten iv-Eisenpräparaten in der Schwangerschaft wurde in mehreren Studien gezeigt. Eine Hypersensitivitäts-Reaktion (Hautexanthem, Bronchokonstriktion, evtl. Blutdruckabfall) kommt mit den neuen nicht-dextranhaltigen Eisenpräparaten extrem selten vor.

1. **Vorgehen bei Schwangeren mit Eisenmangel und Eisenmangelanämie**

4.1. Eisenmangel (Serum-Ferritin < 30 µg/l) und/oder leichte Eisenmangelanämie (Hb 10 g/dl - < 11 g/dl)

* Eine Serumkonzentration von unter 30 µg/l Ferritin stellt in der Schwangerschaft die Indikation für eine Eisensubstitution dar, da dies einen Hinweis auf leere Eisenspeicher liefert, auch wenn noch keine Anämie vorliegt.
* Eine orale Eisensubstitution mit 100-200mg täglich (bei guter Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit) stellt die Behandlung der ersten Wahl dar. In diesem Zusammenhang ist auf den Eisengehalt von Supplementen (Nahrungsergänzungsmittel, Vitaminpräparate) zu achten.

Wichtig ist auch zu beachten, dass nur 10%-30% des oral zugeführten Eisens auch tatsächlich vom Darm aufgenommen wird, insbesondere bei Retardpräparaten ist auf eine korrekte Einnahme (nüchtern) zu achten, um eine Resorption zu ermöglichen.

Bei schlechter Verträglichkeit oder fehlendem Ansprechen (Nichtanstieg von Hämoglobin > 0,5-1g/dl nach maximal 4 wöchiger Gabe) der oralen Eisentherapie ist die iv-Eisengabe eine Alternative. Unter den in Österreich zugelassenen iv-Eisenpräparaten liegen zu Eisen-Carboxymaltose[[1]](#footnote-2) die meisten Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit während der Schwangerschaft und postpartum vor. Alternativ oder bei Nichtverfügbarkeit zu/von Eisencarboxymaltose können als 2. Wahl auch andere dextranfreie iv-Eisenpräparate wie z.B. Eisen-III-Saccharat verwendet werden.

4.2 Mittelschwere ( 8,5 g/dl - < 10 g/dl) und schwere Eisenmangelanämie (Hb < 8,5 g/dl)

* Therapie der ersten Wahl zur Behebung des Eisenmangels ist die iv-Eisensubstitution.
* Hat die Schwangere eine schwere Anämie und weist sie akute Blutvolumenmangelsymptome auf, ist die Gabe von Erythrozyten-Konzentraten individuell zu erwägen.
	1. In folgenden klinischen Situationen ist eine iv-Eisentherapie in der Schwangerschaft indiziert:
* Fehlendes Ansprechen auf orales Eisen (Hb-Anstieg um weniger als 0,5-1g/dl innerhalb von maximal 4 Wochen).
* Unverträglichkeit von oralen Eisenpräparaten (gastrointestinale Nebenwirkungen) oder fehlende Compliance.
* Mittelschwere (8,5 g/dl -<10 g/dl) und schwere Anämie (Hb < 8,5 g/dl).
* Notwendigkeit der raschen und effizienten Anämiekorrektur (fortgeschrittenes Gestationsalter, Placenta praevia, Zeugen Jehovas etc.).
1. **Spezielles Vorgehen bei Frauen mit Anämie im Wochenbett**
* Die Optimierung des Hämoglobinwerts präpartal kann das Risiko einer peripartalen oder postpartalen Bluttransfusion reduzieren.
* Die Ferritin-Bestimmung erübrigt sich bei kombinierter prä- und postpartaler Anämie, da hier von entleerten Eisenreserven ausgegangen werden kann.
* Bei leichter Anämie sollte eine orale Behandlung mit einem gut bioverfügbaren und verträglichen Präparat erfolgen (täglich 200 mg). Zusätzlich wird bei Verträglichkeit die Einnahme von oralem Vitamin C empfohlen, um die enterale Eisenresorption zu optimieren.
* Bei mittelschwerer bis schwerer Anämie wird die iv-Eisengabe empfohlen. Unter den in Österreich zugelassenen iv-Eisenpräparaten liegen zu Eisen-Carboxymaltose die meisten Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit im Wochenbett vor.
* Die Gabe von Fremdbluttransfusionen muss individuell entschieden werden und bei einem erhöhten Blutverlust nach der Geburt und Symptomen des Blutmangelvolumens in Betracht gezogen werden. Der kritische Hb-Wert liegt um ca. 6 g/dl. Eine Fremdbluttransfusion sollte möglichst unter Berücksichtigung der Patientenwünsche erfolgen, allerdings muss bei vitaler Indikation der Ernst der Situation unmissverständlich kommuniziert werden.
* Die Evidenz zum Einsatz von iv-Eisen in Kombination mit Erythropoetingabe ist eingeschränkt und spielt in der Behandlung der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft derzeit keine Rolle.
1. **Zusammenfassung**
* Eisenmangel in der Schwangerschaft ist häufig und kann mittels Screening des Serum-Ferritins bis zum Ende der 16. Schwangerschaftswoche bzw. zwischen der 25.-28. Schwangerschaftswoche diagnostiziert werden. (Blutuntersuchungen im Rahmen der Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen)
* Bei Eisenmangel oder leichter Eisenmangelanämie sollte in der Schwangerschaft primär eine Therapie mit oralen Eisenpräparaten erfolgen. Bei mittelschwerer bzw. schwerer Eisenmangelanämie, Unverträglichkeit von oralem Eisen, fehlendem Ansprechen auf orales Eisen, oder bei klinischer Notwendigkeit der raschen und effizienten Anämiekorrektur sollte eine intravenöse Eisentherapie durchgeführt werden.
* Postpartal sollte bei leichter Eisenmangelanämie (Blutungsanämie) eine Therapie mit oralem Eisen und bei mittelschwerer bis schwerer Anämie eine iv-Eisentherapie erfolgen.
* Wenn eine Indikation zur iv-Eisentherapie in der Schwangerschaft oder postpartal besteht, ist Eisen-Carboxymaltose aufgrund der vorhandenen Studien das Präparat der Wahl.
1. **Vorsichtsmaßnahmen bei iv Eisentherapie:**

Die Verabreichung von Eisenpräparaten intravenös kann zu Überempfindlich-keitsreaktionen oder sogar zum anaphylaktischen Schock führen. Hinsichtlich dieser möglichen Reaktionen sollten Patientinnen nach der Eiseninfusion für 30 Minuten beobachtet werden.

Folgende Medikamente (bzw. wirkstoffgleiche Medikamente) sollten zur Notfallsbehandlung zur Verfügung stehen: H\_1-Antihistaminikum, Prednisolon, Adrenalin

Hilfestellung liefert folgender Link:

<https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Leitlinien/Leitlinie_Anaphylaxie_2014.pdf>

1. **Offenlegungen**

Univ.-Prof. Dr. Harald Zeisler erklärt, dass er von Vifor Pharma Österreich GmbH und Fresenius Kabi Austria GmbH ein Honorar für Vorträge bzw. von Vifor Pharma Österreich GmbH einen Forschung-Grant erhalten hat.

Univ.-Prof. Dr. Christoforos Konnaris erklärt, dass er von Vifor Pharma Österreich GmbH ein Honorar für Vorträge erhalten hat.

1. Literatur
* ACOG Practice Bulletin: Anemia in pregnancy, Obstet Gynecol 2008;112:201-7. Reaffirmed 2017
* Auerbach M, Landy HJ, UPTODATE. Anemia in pregnancy (03, 2019)
* Beard JL. J Nutr. 2005 ;135:267-72
* Bergmann RL et al. Geburtsh Frauenheilk 2009; 69: 682-686
* Bhandal N, Russell R. Br J Obstet Gynecol 2006; 113: 1248-52
* Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. Immunol Allergy Clin North Am. 2014 Aug;34(3)
* Bodnar LM et al, Am J Obstet Gynecol. 2005; 193:36-44
* Breymann C. et al. Expertenbrief der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal (2017) http://sggg.ch/files/Expertenbrief\_No\_22\_0.pdf
* Breymann C. Blood Cells Mol Dis. 2002; 29:506-16.
* Breymann C. Fet Matern Med Rev 2002; 13: 1-29
* Breymann C et al. Arch Gyn Obst 2010 June 25 [Epub ahead of print]
* Breymann C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Expertenbrief No 48. Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal (01/2017)
* Charytan C et al. Nephrol Clin Pract 2005; 100: c55-c62
* Christoph P. et al. J Perinat Med. 2012 May 13;40(5):469-74
* Corwin EJ. J Nutr. 2003; 133:4139-42.
* Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (2000)
* Dowdle W. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women MMMWR Morb Mortal Wkly Report 1989; 38:400-4
* Drukker L, Hants Y, Farkash R, et al. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. Transfusion 2015; 55:2799.
* Eisenmangelanämie. S1-Leitlinie, AWMF-Register Nr. 025/021, Stand 01/2016
* Frossler B et al. BMC Pregnancy Childbirth 2014 Mar 25; 14:115
* Froessler B et al. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2018 Jul;298(1):75-82.
* Ganz T, J Am SocNephrol 2007; 18:394-400
* Ganz T. Blood 2003; 102:783-788
* Geisser P et al. Drug Res 1992; 12: 1439–52
* Geisser P. Port J Nephrol Hypert 2009; 23:11-1
* Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy With Intravenous Versus Oral Iron: A Meta-Analysis of RCTs [10OP] Obstetrics & Gynecology: May 2018
* Hallberg L et al. Human Nutr. Appl. Nutr. 1986; 40A, 97-113
* Hentze WM et al. JBiol Chem 2004; 117: 285-97
* Huch R, Schaefer R. Iron deficiency and iron deficiency anemia. Thieme 2006
* Iron Nutrition during Pregnancy, Institute of Medicine, Washington DC, National Academic Press, 1990 p272-298
* Khalafallah AA, Hyppa A, Chuang A, Hanna F, Wilson E, Kwok C, Yan C, Gray Z, Mathew R, Falloon P, Dennis A, Pavlov T, Allen JC. A Prospective Randomised Controlled Trial of a Single Intravenous Infusion of Ferric Carboxymaltose vs Single Intravenous Iron Polymaltose or Daily Oral Ferrous Sulphate in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy. Semin Hematol. 2018 Oct;55(4):223-234
* Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. BMC Womens Health. 2018 Jan 5;18(1):6.
* Perez EM. J Nutr. 2005;135:850-5
* Pfenninger A J Perinat Med. 2012 Apr.2; 40(4):397-402
* Reveiz L. et al. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews (2007) www.cochrane.org
* Ren A et al. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. Int J Gynaecol Obstet 2007; 98:124.
* Rohilla M, Raveendran A, Dhaliwal LK, Chopra S. Severe anaemia in pregnancy: a tertiary hospital experience from northern India. J Obstet Gynaecol 2010; 30:694.
* Scholl TO. Am J Clin Nutr 2005; 81(suppl): 1218S–22S
* Stein J et al. Z Gastroenterol 2009; 47: 228–236
* U.S. Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm186899.htm>
* Shim JY et al. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose versus ferrous sulfate for iron deficiency anemia during pregnancy: subgroup analysis of Korean women. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Aug 28;18(1):349.
* Tunkyi K, Moodley J. Anemia and pregnancy outcomes: a longitudinal study. J Matern Fetal Neonatal Med 2017; :1.
* Van Wyck et al., Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anaemia. Obstet Gynecol 2007; 110:267-78
* Van Wyck et al. Transfusion. 2009 Dec;49:2719-28.
* WHO, Iron deficiency anemia: Assessment, Prevention and Control, 2001
* WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization; Luxembourg, 2016.
* WHO Global Database on Anaemia. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005, htpp://www.who.int/vmnis/publications/anaemia\_prevalence/en/index.html
1. Eisencarboxymaltose® 50 mg Eisen/ml Injektionslösung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Laut österreichischer Fachinformation keine Kontraktion für die Gabe im 1. Trimenon [↑](#footnote-ref-2)