

## Expertenbrief No 77 (ersetzt No 48)

Kommission Qualitätssicherung  
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

# Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal

C. Breyman, C. Honegger, I. Hösli, D. Surbek

### Einleitung

Die Anämie gehört zu den häufigsten Problemen in der Geburtshilfe. In der Schweiz besteht ein Eisenmangel bei bis zu 32% aller Schwangeren, eine Eisenmangelanämie bei bis zu 10%. Postpartal weist rund 1/3 aller Frauen eine Anämie auf. Es ist bekannt, dass die Anämie in Abhängigkeit des Schweregrades, einen bedeutenden **Risikofaktor** in Bezug auf die mütterliche und fetale Morbidität und Mortalität darstellt. Hierzu gehören auf der fetalen Seite eine erhöhte Frühgeburtsrate, intrauterine Wachstumsretardierung, ungünstige Beeinflussung der Plazentaentwicklung und verminderte neonatale Eisenspeicher im Falle einer Eisenmangelanämie der Mutter. Zu den mütterlichen potentiellen Folgen gehören: erhöhtes Infektionsrisiko, erhöhtes Risiko für eine Sectio, für eine postpartale Hämorrhagie, erhöhte Rate für postpartale Anämie und höhere Rate an Bluttransfusionen., kardiovaskuläre Belastung, Anämie Symptome (Müdigkeit, reduzierte physische und mentale Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen, orthostatischer Schwindel, Tachykardie, Hypotonie, Kurzatmigkeit, Erschöpfung u.a.m.), verlängerte Hospitalisationsdauer, verminderte Milchproduktion im Wochenbett, erhöhtes Risiko für postpartale Depressionen, verminderte mütterliche Eisenspeicher postpartal und in der Folgezeit. Bei einer schweren antepartalen Anämie ist die maternale Mortalität um das Doppelte erhöht.

Daraus ergibt sich, dass eine effiziente Therapie der Anämie nach entsprechender Diagnostik einen positiven Einfluss auf das mütterliche und fetale Outcome hat. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Reduktion, bestenfalls Vermeidung der Fremdblutgabe durch adäquate Therapie der Anämie im Vorfeld der Geburt. Alle Schwangeren sollten zu Beginn der Schwangerschaft auf eine ausgewogene Ernährung mit möglichst eisenhalten Nahrungsmitteln hingewiesen werden.

### Anämie in der Schwangerschaft

#### Diagnostik:

Als unterer Grenzwert des Hämoglobin-Wertes in der Schwangerschaft gilt **gemäss WHO-Richtlinien ein Hb < 110 g/L**. Da der Hb-Wert im 2. Trimester passager um 5 g/L abfällt, definiert das CDC (1998) im 2. Trimester den unteren Grenzwert zur Anämie bei < 105 g/L. Eine Anämie sollte abgeklärt und therapiert werden, da dann das Risiko für mütterliche Komplikationen (schwere peripartale transfusionspflichtige Anämie) und kindliche Komplikationen (intrauterine Wachstumsretardierung, Frühgeburt, postpartaler Eisenmangel des Säuglings und Kleinkindes mit konsekutiver Entwicklungsstörung) erhöht ist.

Zur Abklärung sollten zunächst ein **rotes Blutbild** und eine **Serum-Ferritinbestimmung** durchgeführt werden. Zur Diagnose einer Eisenmangelanämie ist die Bestimmung des Serumferritinwertes in der Regel genügend: Liegt dieser Wert **< 30 µg/L**, sind die Eisenspeicher leer und es liegt eine Eisenmangelanämie vor. Bei normalem und /oder erhöhtem Serumferritin müssen andere mögliche Ursachen (z.B. Hämoglobinopathien wie  $\beta$ -Thalassämie, Sichelzellenanämie, Infekt Anämie, Blutungsanämie etc.) abgeklärt werden.

**Eine sinnvolle Strategie und somit empfohlen ist es, bei allen schwangeren Frauen zu Beginn der Schwangerschaft und mit 24-28 SSW nebst dem Hämoglobinwert das Serum-Ferritin zu bestimmen.** Ist das Ferritin < 30 µg/L, bestehen mit neunzigprozentiger Wahrscheinlichkeit leere Eisenspeicher, selbst wenn noch keine Anämie vorhanden ist. In diesen Fällen ist eine Eisentherapie während der Schwangerschaft indiziert, auch wenn (noch) keine Anämie besteht. Grund dafür ist, dass der Eisenbedarf in der Schwangerschaft stark ansteigt, da der zusätzliche mütterliche Bedarf (Expansion Erythrocytenvolumen) und der fetale Bedarf (Aufbau Skelett, ZNS und fetale Erythrocyten-Zellmasse) gedeckt werden muss.

**Cave:** Im Rahmen von Entzündungsreaktionen kann das Serumferritin „falsch normal“ bis „falsch hoch“ sein, da es dann als Akutphasenprotein ansteigt. Deshalb empfiehlt sich die gleichzeitige Bestimmung des CRP-Wertes. Falls der Ferritinwert (entzündungsbedingt) nicht aussagekräftig ist, kann alternativ die Transferrinsättigung bestimmt werden, wobei diese bei Eisenmangel erniedrigt ist (< 20%).

Eine weitere wichtige Ursache von Anämien sind die **genetischen Hämoglobinopathien**, welche insbesondere in bestimmten ethnischen Gruppen vorkommen. In folgenden Situationen soll eine **Hämoglobin-Elektrophorese** oder eine **Hämoglobin-Chromatographie (HPLC, high performance liquid chromatography)** zur Abklärung der  $\beta$ -Thalassämie oder einer anderen Hämoglobinopathie als Ursache der Anämie durchgeführt werden: a) positive Familienanamnese bei der Schwangeren oder dem Partner, b) Anämie *ohne* Eisenmangel (Ferritin normal) c) ein MCV (mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten) Wert <80 fL oder ein MCH <27 pg (mittleres korpuskuläres Hämoglobin) (cave: Hb-Elektrophorese kann bei  $\alpha$ -Thalassämie normal sein!) und d) in Abhängigkeit von der Ethnizität (cave unauffälliges Blutbild bei Sichelzellenanämie). Beim Nachweis einer – meistens heterozygoten – Hämoglobinopathie muss eine Partnerabklärung erfolgen und allenfalls eine invasive pränatale Diagnostik angeboten werden, wenn ein relevantes Risiko für den Feten vorliegt. Da ein **Vitamin B12 Mangel** nicht selten vorkommt (insbesondere bei vegetarischer oder veganer Ernährung oder bei Hyperemesis gravidarum), sollte bei unklarer Anämie (insbesondere bei erhöhtem oder hochnormalen MCV / MCH-

Evi-  
denz-  
Level

Werten) das Holotranscobalamin (Vitamin B12) im Serum bestimmt und ein allfälliger Vitamin B12 Mangel substituiert werden. Bei der selteneren Folsäuremangelanämie zeigt sich ebenfalls eine makrozytäre megaloblastäre Anämie.

Ib

**Tab 1. Klassifikation der Anämie entsprechend MCV Werten**

Ib

MCV	Klassifikation	Ursache
< 80 fl (< 70, 78)	Mikrozytär	Eisenmangel Hämoglobinopathie
80-98 fl	Normozytär	Chronische Erkrankung (zB Niere, Darm) Transitorisch nach Blutverlust
>98 fl	Makrozytär	Vitamin B 12 Mangel Folsäuremangel Retikulozytose Knochenmarksuppression

Ila

**CAVE:** In der Schwangerschaft besteht zuweilen auch eine gemischte Anämie, z.B. Eisenmangel plus Vitamin B12 Mangel, womit die MCV-Werte respektive die Erythrocyten-Indices an diagnostischer Wertigkeit verlieren. Zudem kann bei mikrozytärer Anämie auch eine Hämoglobinopathie *und* ein Eisenmangel kombiniert vorliegen, weshalb eine Ferritinbestimmung als Standortbestimmung auch bei Schwangeren mit Hämoglobinopathie sinnvoll ist.

**Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft:**

Die Therapie richtet sich nach der Anämie Ursache, in den meisten Fällen also dem Eisenmangel. Prinzipiell ist eine Eisentherapie mit **oralen Eisenpräparaten** oder nach dem ersten Trimenon mit **iv-Eisenpräparaten** möglich. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die intravenöse Eisentherapie bei entsprechender Indikation der oralen Eisentherapie hinsichtlich Geschwindigkeit und absoluter Grösse des Hämoglobinanstiegs überlegen ist. Zudem treten bei der oralen Eisentherapie abhängig von der Dosierung klinisch relevante gastrointestinale Nebenwirkungen (Magenunverträglichkeit, Obstipation) in einer Häufigkeit von 20% auf, welche mit der iv-Eisentherapie vermieden werden können. 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.

Ib

**Primär soll die leichte Eisenmangelanämie und der Eisenmangel ohne Anämie in der Schwangerschaft mit einer peroralen Eisentherapie (Eisen II-Verbindungen oder Eisen-III-Polymaltose) in der Dosierung 80-200 mg/die (möglichst nüchtern, nicht fraktioniert) behandelt werden.** Dies gilt auch für Eisenmangel respektive leere Eisenspeicher zu Beginn der Schwangerschaft (Ferritin <30 µg/L) ohne Anämie, wegen dem zusätzlichen Eisenbedarf im weiteren Verlauf der Schwangerschaft. Höhere Dosierungen, aufgeteilt in 2 Dosen/d führen nicht zu einem höheren Hb- und Ferritinanstieg. Tiefere Einmaldosierungen sind mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit und Anstieg des Hb verbunden. Eine zusätzliche Einnahme von Vitamin C hat keinen signifikanten Einfluss auf den Hb-Anstieg. Die intermittierende Gabe (jeden 2. Tag) hat in einer Studie hinsichtlich Hb-Anstieg denselben Effekt gezeigt, jedoch einen geringeren Ferritinanstieg bei signifikant geringeren Nebenwirkungen. Eisenhaltige Multivitaminpräparate sind zur Therapie einer Eisenmangelanämie nicht ausreichend dosiert. **Eine Kontrolle des Therapieerfolges nach 2-4 Wochen ist indiziert.**

**In folgenden klinischen Situationen ist ab dem 2. Trimester eine intravenöse Eisentherapie in der Schwangerschaft indiziert:**

- Fehlendes Ansprechen auf orales Eisen (Hb-Anstieg um weniger als 10 g/L innerhalb von 14 Tagen) in der aktuellen oder in der vorangehenden Schwangerschaft
- Unverträglichkeit von oralen Eisenpräparaten (gastrointestinale NW) oder fehlende Compliance
- Gestörte Eisenabsorption (zB nach bariatrischen Eingriffen oder bei chron. Darmerkrankungen)
- Schwere bzw. fortgeschrittene Anämie (Hb < 90 g/L)
- Notwendigkeit der raschen und effizienten Anämiekorrektur (fortgeschrittenes Gestationsalter / 3. Trimester, Placenta praevia, sonografischer Verdacht auf Placentationsstörung, Zeuginnen Jehovahs u.a.m.)

**Wahl des intravenösen Eisenpräparates**

Folgende intravenöse Eisenpräparate stehen in der Schweiz zur Verfügung:

Präparat	Dosierung (mg)	Einzeldosis	Kommentare
Eisencarbo xymaltose Ferinject®	20 mg/kg KG max.1000mg / Woche	ja	Selten Hypersensitivitätsreaktionen. Kann bei wiederholter Gabe zu Hypophosphatämie führen, welche nach 3 Wochen nicht mehr nachweisbar ist (klinisch nicht relevant).

Eisensaccharat Venofer®	200mg	Nein	Kurzinfusion, benötigt mehrere Dosierungen bei Anämiebehandlung da nur geringe Dosierung möglich	la
Eisen(III)-Isomaltosid 1000 Monofer®	Max. 20 mg/kg KG, kein max. Wert	Ja	Zugelassen seit 2020 in der Schweiz. Hypersensitivitätsreaktionen selten, aber in gewissen Studien häufiger als bei Eisencarboxymaltose. Hypophosphatämie kommt vor aber seltener als bei Eisencarboxymaltose. Begrenzte Erfahrung in der Schwangerschaft	

**Eisencarboxymaltose:** Mit diesem Medikament bestehen die meisten klinischen Daten in der Schwangerschaft und postpartal. Es liegen zahlreiche publizierte Studien zur Verwendung von Eisencarboxymaltose zur Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft vor, unter anderem prospektiv-randomisierte Studien. In allen Studien war Eisencarboxymaltose den Vergleichspräparaten (Eisen oral, Eisensaccharatkomplex oder Eisendextran) in der Wirksamkeit überlegen bei gleichzeitig sehr geringer unerwünschter Nebenwirkungsrate. Schwere Unverträglichkeitsreaktionen nach Eisencarboxymaltose (anaphylaktischer Schock) wurden in keiner Studie beschrieben. 2016 wurde die erste grosse randomisierte kontrollierte Multizenterstudie mit Eisencarboxymaltose in der Schwangerschaft publiziert [Breyman et al. J Perinat Med 2016]. Die Studie zeigt, dass mit Eisencarboxymaltose behandelte Frauen, neben dem rascheren und effizienteren Hb-Anstieg im Vergleich zur oralen Eisengruppe auch von einer deutlich verbesserten Lebensqualität profitierten. Es konnten keine unerwünschten Effekte bei den Neugeborenen von mit Eisencarboxymaltose behandelten Frauen gezeigt werden. Eisencarboxymaltose soll gewichtsadaptierten Dosierungen von bis 1000 mg in einer Kurzinfusion über einen kurzen Zeitraum (15 - 30 Minuten pro Infusion) gegeben werden. Eine kontrollierte Vergleichsstudie zwischen Eisencarboxymaltose und Eisensaccharat Eisensaccharat die Überlegenheit von Eisencarboxymaltose hinsichtlich der iv-Dosis (1000 mg pro Kurzinfusion) bei gleich guter Verträglichkeit gezeigt [Christoph et al. J Perinat Med 2012]. Dadurch können kostenaufwendige wiederholte Infusionen kleinerer iv Eisenmengen vermieden werden. Eisencarboxymaltose ist im 2. und 3. Trimester der Schwangerschaft zugelassen. Es konnte in einer ex-vivo Plazentaperfusionsstudie gezeigt werden, dass Eisencarboxymaltose die Plazentarschranke nicht passiert [Malek, 2009]. Eisencarboxymaltose wird in der Regel als Kurzinfusion über 15-30 Min. in einer Dosierung von 1000 mg (maximal 20 mg pro KG Körpergewicht) verabreicht. Werden höhere Dosierungen (> 1000 mg) benötigt sind diese fraktioniert und im Abstand von mindestens 7 Tagen zu geben. Für weitere Details der Verwendung von Eisencarboxymaltose verweisen wir auf das Arzneimittel-Kompendium.

**Eisen(III)-Isomaltosid:** Neu in der Schweiz eingeführt und registriert wurde das Präparat Eisen(III)-Isomaltosid 1000 (Eisen(III)-Isomaltosid 1000). Eisen(III)-Isomaltosid 1000 wurde 2010 in Europa eingeführt und wurde inzwischen sowohl bei Schwangeren in kontrollierten Studien verwendet (unpublizierte Daten der Firma). Isomaltosid 1000 ist ein lineares, unverzweigtes Kohlenhydrat und unterscheidet sich damit von den verzweigten Polysacchariden, die beispielsweise bei Eisen Dextranen verwendet werden oder auch bei Eisencarboxymaltose. Eisen(III)-Isomaltosid 1000 gilt als sicheres parenterales Eisenpräparat. Bei der Dosierung von Eisen(III)-Isomaltosid 1000 gibt es keine obere Maximaldosis, sondern die Verabreichung einer gesamten Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht ist möglich, z.B. 1600 mg bei einer 80 kg schweren Patientin. Eisen(III)-Isomaltosid 1000® kann wie Eisencarboxymaltose oder Eisensaccharat als Bolus (maximal 500 mg, bis zu dreimal / Woche) oder durch eine Kurzinfusion über 15 Minuten (bis 1000mg) oder 30 Minuten (> 1000 mg) gegeben werden. Im Jahr 2020 publizierte J. Wesström eine retrospektive Studie über den Einsatz von Eisen(III)-Isomaltosid 1000 bei 213 Schwangeren mit Eisenmangelanämie, die 1000-1500 mg Eisen(III)-Isomaltosid 1000® als Einmaldosis erhielten. Diese Gruppe wurde mit 213 Frauen verglichen, die kein parenterales Eisen erhielten (case-control Studie). Es zeigte sich eine UNW Rate von 4.7%, wobei es sich gemäss dem Autor um leichte unerwünschte Nebenwirkungen, sogenannte „Fishbane“ Reaktionen handelte, die transient waren und sich nach wenigen Minuten besserten. In keinem Fall kam es zu einer schweren anaphylaktischen Reaktion und die UNW waren nicht dosisabhängig. Das outcome der Neugeborenen und der Mütter in den Gruppen war vergleichbar bzw es zeigte sich kein negativer Effekt von Eisen(III)-Isomaltosid 1000® auf Fetus, Neugeborenes und Schwangere (J. Wesstrom, Arch Gynecol Obst 2020). In einer Studie von 2021 wurden 100 Schwangere mit Eisenmangel (Ferritin < 30 mcg/L) prophylaktisch mit einer Einmaldosis (1000mg) von Eisen (III) Isomaltosid zur Vermeidung einer Anämie behandelt. Im Vergleich zur oralen Eisengruppe (n=101) waren ca 20 % weniger Frauen anämisch vor der Geburt. Die allgemeine Nebenwirkungsrate war bei beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigten sich ebenfalls positive Effekt auf Fatigue und Quality of Life Parameter bei den Frauen mit i.v. Eisen therapie (R. Hansen et al., Univ. Cobenhagen; submitted).

Alternativ zu Eisencarboxymaltose oder Eisen-III-Isomaltosid 1000 kann auch **Eisen-III-Saccharat** verwendet werden, wobei dies mehrfach appliziert werden muss.

Grundsätzlich soll in den ersten 3-4 Wochen nach einer iv-Eisentherapie keine Ferritinbestimmung durchgeführt werden, da der Wert nach iv Gabe rasch und stark ansteigt, um dann mittelfristig wieder langsam zu sinken.

**Unerwünschte Nebenwirkungen:**

Während gastrointestinale Nebenwirkungen signifikant seltener auftreten, können bei der iv. Applikation ein metallischer Geschmack, Arthralgien, Schwindel, Flush Symptome häufiger auftreten. Grundsätzlich können alle iv-Eisenpräparate Hypersensitivitätsreaktionen auslösen, weshalb Vorsichtsmassnahmen bei deren Applikation geboten sind (siehe unten). Zudem können die iv Eisenpräparate Hypophosphatämien auslösen, welche jedoch in der Regel klinisch irrelevant sind.

Gemäss einigen Publikationen kommt es beim Gebrauch von Eisen (III) Isomaltosid (Monofer®) signifikant häufiger zu allergischen Reaktionen (HSR = Hypersensitivitätsreaktionen) als bei Eisencarboxymaltose (Ferinject®) (Bager P et al

2017, Mulder MB et al 2017, Ehlken B et al 2019). So beträgt die Rate an HSR Reaktionen Grad I und Grad II (leichte und mittelschwere Reaktionen) in einer Studie bei Eisen (III) Isomaltosid 1000 ca 10% im Vergleich zu 2.5% bei Eisencarboxymaltose. Die Rate an schweren allergischen Reaktionen ist ebenfalls höher bei Eisen (III) Isomaltosid 1000 als bei Eisencarboxymaltose: 3.5 vs 0.5 pro 100 000 applizierten 100mg Dosen. Andere Studien zeigen keinen Unterschied (Achebe A et al 2020, Adkinson NF et al 2018, Auerbach M et al 2019), wobei die Studien nur begrenzt vergleichbar sind. Absolut gesehen sind diese schweren Reaktionen aber bei beiden Präparaten selten .

IIa

Demgegenüber kommt es nach Eisencarboxymaltose Infusionen signifikant häufiger zu biochemischen **Hypophosphatämien** (74% vs 8%, Wolf M et al 2020). Diese sind allerdings transient (gemäss einer Studie bei Schwangeren 3 Wochen nach Applikation nicht mehr nachweisbar, Huang LL et al 2018), und klinisch ohne Relevanz. Gemäss Swissmedic (Label) muss das Serumphosphat nur bei Langzeitbehandlungen und zugrundeliegenden Risikofaktoren bestimmt werden.

Generell ist festzustellen, dass die meisten Studien industriegesponsert sind, was die objektive Beurteilung der Unterschiede in der Nebenwirkungsart und -häufigkeit erschwert.

#### **Vorsichtsmassnahmen bei iv Eisentherapie:**

Bei der iv Eisentherapie sollen generell und speziell in der Schwangerschaft die von Swissmedic empfohlenen Vorsichtsmassnahmen eingehalten werden. Das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion ist mit den neueren Eisenpräparaten unter 1 zu 1000.

Dazu siehe den folgenden Link:

<https://www.admin.ch/gov/de/start/dokumentation/medienmitteilungen.msg-id-45615.html>

**CAVE: Paravasate sollen aufgrund des Risikos für langfristige Hautverfärbung unbedingt vermieden werden. Eine engmaschige Beobachtung der Infusionsstelle während der Eiseninfusion wird deshalb empfohlen. Im Falle eines Paravasates sofortiger Stop der Infusion (keine Nachspülung mit NaCl!) und Pharmakovigilanzmeldung.**

#### Kontraindikationen:

Erstes Trimester

Status nach anaphylaktische Reaktion oder schwere Nebenwirkungen unter iv Eiseninfusion

Akute schwere Infektion

Aktive akute oder chronische Bakteriämie

Dekompensierte Leberinsuffizienz

#### **Patient Blood Management: Vermeidung von Bluttransfusionen**

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Vermeidung von perioperativen Bluttransfusionen die Morbidität und Mortalität verschiedener Operationen verbessert. Eine wichtige Strategie dabei ist es, nebst der Vermeidung unnötiger Transfusionen die präoperative Ausgangslage hinsichtlich Hämoglobinwerte und Eisenreserven bei elektiven Eingriffen zu Optimieren. Obwohl es in der Geburtshilfe noch kaum Studien zu diesem Thema gibt, unterscheidet sich die Situation bei einer geplanten Sectio nur bedingt von einer elektiven Operation beispielsweise im Orthopädischen Bereich. **Bei geplanten Sectiones mit erwartetem hohem Blutverlust (Placenta praevia, Placenta increta, grosse Myome usw.) soll gegen Ende der Schwangerschaft eine hochdosierte iv-Eisentherapie in Betracht gezogen werden (abhängig vom Ferritin-Spiegel), um ein möglichst hohes Ausgangs-Hämoglobin zu erreichen und eine perioperative Bluttransfusion zu vermeiden.**

#### **Postpartale Anämie**

##### Diagnostik:

Ein Hb-Wert < 100 g/L entspricht einer signifikanten postpartalen Anämie. Es handelt sich dabei um eine Kombination aus Blutungs- und Eisenmangelanämie.

Der Entscheid über eine Hb-Kontrolle im Wochenbett sollte in Abhängigkeit des Blutverlustes und des klinischen Zustandes der Wöchnerin (Anämie Symptome) gefällt werden. Zudem ist der präpartale Hb-Wert von Relevanz. **Eine Hb-Kontrolle bei allen Frauen postpartal ist ebenfalls eine vertretbare Strategie.**

Der Nadir des Hb-Wertes postpartum ist nach ca. **48 Stunden** nach der primären Plasmavolumenverteilung erreicht. Die zusätzliche Bestimmung des Ferritinwertes im Wochenbett macht keinen Sinn, da innerhalb der ersten Wochen nach der Geburt der Serumferritinwert "falsch normal" resp. „falsch hoch“ sein kann (siehe oben: Ferritin = Akutphasenprotein). Die Eisenspeicher einer Wöchnerin können vor der Geburt oder z.B. ab ca. 6 Wochen nach der Geburt bestimmt werden. Die Ferritin-Bestimmung erübrigt sich bei kombinierter prä- und postpartaler Anämie, da hier von entleerten Eisenreserven ausgegangen werden kann. Eine parenterale Eisentherapie ohne vorausgehende Ferritinbestimmung kann im Fall einer Hämochromatose prinzipiell problematisch sein (Heterozygotenfrequenz 1:10).

##### Therapie der postpartalen Anämie:

Therapieoptionen der postpartalen Eisenmangelanämie umfassen prinzipiell **orale Eisengabe, iv-Eisentherapie, Erythropoietintherapie oder Bluttransfusionen**. Im Folgenden werden diese Therapieoptionen besprochen.

Die **intravenöse Eisentherapie** ist gegenüber der oralen Eisentherapie aufgrund des rascheren Hb-Anstieges, des höheren absoluten Hb-Wertes, der Verbesserung der Müdigkeit (Fatigue-Score) und der geringeren gastrointestinalen

Nebenwirkungen überlegen [Cochrane 2015]. Verschiedene randomisierte Studien zeigten einen Vorteil der iv-Eisentherapie gegenüber oralem Eisen. Eine Studie konnte sogar zeigen, dass es nach Einführung von parenteralem Eisen zu einer Reduktion der Fremdblutgabe am untersuchten Kollektiv kam. Als möglicher Nachteil kann das theoretische, extrem kleine Risiko der Hypersensitivitätsreaktion angesehen werden. Bei der Wahl der Therapiemethode muss dies berücksichtigt werden.

**Grundsätzlich richtet sich die Therapie nach dem Schweregrad der Anämie und dem Zustand der Wöchnerin:**

- Bei leichter Anämie (Hb 95 - 120 g/L): perorale Eisengabe von ca. 80-100 mg (Eisen II-Verbindungen oder Eisen-III-Polymaltose)
- Bei schlechter (gastrointestinaler) Verträglichkeit der peroralen Eisentherapie oder symptomatischer Patientin: Wechsel auf iv-Eisengabe
- Bei mittelschwerer (Hb 85 - 95 g/L) oder schwerer Anämie (Hb < 85 g/L): Intravenöse Eisengabe als erste Wahl.

#### Wahl des iv-Eisenpräparates:

**Eisencarboxymaltose:** Wenn eine iv-Eisentherapie postpartal indiziert ist, wird das in der Schwangerschaft und postpartal am häufigsten untersuchte Präparat Eisencarboxymaltose® als 1. Wahl empfohlen. Es wurde bereits in mehreren randomisierten Multizenterstudien im Vergleich zur oralen Eisensubstitution zur Therapie der postpartalen Anämie geprüft, und zeigte ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil bei sehr guter Wirksamkeit. In 3 von den 4 Studien war die Gabe von i.v. Eisencarboxymaltose der oralen Eisentherapie bei der Anämie Therapie im Wochenbett bezüglich Wirksamkeit (Hb-Anstieg, maximaler Hb-Wert) überlegen; lediglich in einer Studie war Eisencarboxymaltose iv gleichwertig wie die orale Eisentherapie über 12 Wochen. Im Vergleich zu anderen Eisenpräparaten ist der Vorteil, dass das Präparat dextransfrei ist und somit nur extrem selten Hypersensitivitätsreaktionen hervorruft. Auch im Vergleich zum ebenfalls gut verträglichen Eisen-Saccharat bestehen Vorteile, nämlich in der vielfach höheren möglichen max. Dosierung (Eisencarboxymaltose mit max. 1000mg per Kurzinfusion im Vergleich zu Eisensaccharat mit max. 200mg per Kurzinfusion). Eine retrospektive Vergleichsstudie hat dabei die bessere Wirksamkeit bei gleicher Nebenwirkungsrate gezeigt [Pfenninger et al, J Perinat Med 2012]. Praktische Vorteile, Patientinnen Komfort und reduzierte Kosten der einmaligen Verabreichung sprechen für den Vorteil von Eisencarboxymaltose im Vergleich zu Eisen-III-Saccharat (Eisensaccharat). Eisencarboxymaltose kann in einer Dosierung von max. 1000 mg als Kurzinfusion verabreicht werden, was im Abstand von einer Woche wiederholt werden kann (abhängig vom Hb-Wert).

**Eisen-III-Isomaltosid 1000** wurde in verschiedenen Studien bei Frauen mit Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartum eingesetzt und auch mit Eisen-III\_Saccharat und Eisen oral verglichen. Dabei war Eisen-III-Isomaltosid 1000 oralem Eisen und Eisen-III\_Saccharat in Bezug auf Hb- und Ferritinanstiegen überlegen bei gutem Sicherheitsprofil. Beim Vergleich von Eisen-III- Isomaltosid 1000 (Einzeldosis 1200mg) mit Eisen oral bei einer postpartalen Hämorrhagie von > 700 ml zeigte sich innerhalb 12 Wochen eine signifikante Reduktion in Beschwerden wie physische Müdigkeit, Aktivität und postpartaler Depression. Hämatologische Parameter stiegen unter Eisen-III-Isomaltosid 1000 signifikant schneller an bei gleichen Sicherheitsprofil.

Eisen-III- Isomaltosid 1000 kann auch bei hohem Blutverlust (> 1000 ml) als Einzeldosis verabreicht werden. Im Vergleich zu einer Bluttransfusion konnte gezeigt werden, dass sich die Hb werte nach 1 Woche nicht unterschieden, die hämatopoetische Reaktion (Reticulozytenanstieg) nach einer Bluttransfusion signifikant supprimiert waren und die Ferritinwerte signifikant schneller unter Eisen-III- Isomaltosid 1000 anstiegen.

**Die unerwünschten Nebenwirkungen der beiden iv Eisenpräparaten sind oben unter Therapie in der Schwangerschaft beschrieben.** Alternativ zu Eisencarboxymaltose oder Eisen-III-Isomaltosid kann auch **Eisen-III-Saccharat** verwendet werden, wobei dies mehrfach appliziert werden muss.

Bei schwerer Anämie < 80 g/L kann allenfalls eine Gabe von rekombinantem **Erythropoietin (rhEPO)** zusätzlich zu parenteralem Eisencarboxymaltose oder Eisen-III-Isomaltosid 1000 in Betracht gezogen werden. Gemäß Cochrane Database kann die Gabe von rhEPO die Anämie Therapie unterstützen, allerdings nur in Verbindung mit parenteralem Eisen, um eine ineffektive Erythropoese zu vermeiden. **Die Evidenz der zusätzlichen Wirksamkeit von rhEPO in Kombination mit iv-Eisentherapie im Vergleich zur alleinigen iv-Eisentherapie ist allerdings sehr beschränkt.** Die Gabe von rhEPO sollte deshalb – wenn überhaupt – Fällen mit schwerer Anämie und Zusatzfaktoren (ausgeprägte klinische Symptomatik, Ablehnung von Fremdblut, etc.) vorbehalten sein. Die Dosierung beträgt z.B. 150 IE/kg Körpergewicht 1 x täglich s.c., insgesamt 4 Dosen Epoietin alpha (*Eprex*®), zusätzlich zur parenteralen Eisencarboxymaltose-Therapie. 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** vorgenommen werden sollte, liegt um ca. 60-65 g/L, ist allerdings abhängig von den klinischen Symptomen. Die Fremdblutgabe sollte jedenfalls immer individuell entschieden werden, unter Berücksichtigung der Wünsche der Patientin. Es gibt keinen generellen Schwellenwert (z.B. Hb 60 g/L = Blutgabe), allerdings gilt es inapparente Komplikationen wie z.B. eine stumme Myokardischämie zu bedenken.

#### **Zusammenfassung:**

- **Eisenmangel in der Schwangerschaft ist häufig und kann mittels Screening des Serum-Ferritins im ersten Trimester diagnostiziert werden (Grenzwert < 30 µg/L). Regelmässige Hb-Kontrollen zumindest einmal pro Trimester sind generell empfohlen**

- Bei Eisenmangel mit oder Anämie sollte in der Schwangerschaft primär eine Therapie mit oralen Eisenpräparaten erfolgen. Bei 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 (Hb < 95 g/L) eine intravenöse Eisentherapie erfolgen
- Es stehen verschiedene iv Eisenpräparate zur Verfügung, mit unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil und unterschiedlicher publizierter Erfahrung in Studien. Bei allen iv Eisenpräparaten ist erhöhte Vorsicht gemäss der Swissmedic-Information empfohlen

Datum: 24.8.2022

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
<b>Ia</b> Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	<b>A</b> Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
<b>Ib</b> Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	<b>B</b> Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
<b>IIa</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	<b>C</b> Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertengruppen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
<b>IIb</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	<b>Good Practice Punkt</b> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
<b>III</b> Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>IV</b> Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

**Literatur:** Bei den Autoren

**Interessenskonflikte der Autoren:**

C. Breymann: Referenten-Honorare, Workshops, klinische Studien (Vifor)

C. Honegger: keine

I. Hösli: Referenten-Honorare (Vifor, Pierre Fabre)

D. Surbek: Referenten-Honorare und Advisory Board (Vifor und Pierre Fabre), unrestricted research grant für investigator-initiierte Studie (Vifor)

*Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.*

*Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.*