

Expertenbrief No 22

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal (aktualisierte Version, ersetzt Weisung vom 19.10.07)

C. Breymann, C. Honegger, W. Holzgreve, D. Surbek

Einleitung

Die Anämie gehört zu den häufigsten Problemen in der Geburtshilfe. Es ist bekannt, dass die Anämie in Abhängigkeit des Schweregrades, einen bedeutenden **Risikofaktor** in Bezug auf die mütterliche und fetale Morbidität 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 Risiken gehören: Verminderte Blutreserven bei der Geburt und damit ein erhöhtes Risiko der Fremdblutgabe bei grösserem Blutverlust, kardiovaskuläre Belastung, Anämiesymptome (Müdigkeit, reduzierte physische und mentale Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen, orthostatischer Schwindel, Erschöpfung u.a.m.), verlängerte Hospitalisationsdauer, verminderte Milchproduktion im Wochenbett, verminderte mütterliche Eisenspeicher postpartal und in der Folgezeit. 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 Anämie-therapie im Vorfeld der Geburt. Im Folgenden wird bewusst auf die **Therapie** und nicht Prophylaxe der **Eisenmangelanämie** eingegangen.

Anämie in der Schwangerschaft

Diagnostik:

Als unterer Grenzwert des Hämoglobin-Wertes in der Schwangerschaft gilt ein Hb < 110 g/L im ersten und letzten Trimester und < 105 g/L im zweiten Trimester (CDC 1998). Ein Hb-Wert < 105 g/L weist somit zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft auf eine Anämie hin und sollte abgeklärt und therapiert werden, da dann das Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung und Frühgeburt steigt. 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 < 15 µg/L, ist eine Eisenmangelanämie bewiesen. Bei normalem und/oder erhöhtem Serumferritin müssen andere Ursachen (z.B. Hämoglobinopathien wie β-Thalassämie, Sichelzellenanämie, Infektanämie, Blutungsanämie etc.) abgeklärt werden. Eine mögliche sinnvolle Strategie ist es, zu **Beginn der Schwangerschaft 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 Eisensubstitution während der Schwangerschaft indiziert. Cave: Im Rahmen von Entzündungsreaktionen kann das Serumferritin „falsch normal“ bis „falsch hoch“ sein, da es wie ein Akutphasenprotein reagiert, also ansteigt. Deshalb empfiehlt sich die gleichzeitige Bestimmung des CRP-Wertes. In folgenden Situationen soll eine **Hämoglobin-Elektrophorese** oder eine **Hämoglobin-Chromatographie (HPLC, high performance liquid chromatography)** zur Abklärung der β-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 Erythrocyten) Wert < 70 fL und ein MCH < 27 pg (mittleres korpuskuläres Hämoglobin) (cave: Hb-Elektrophorese kann bei α-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 eine invasive Pränataldiagnostik angeboten werden, wenn ein relevantes Risiko für den Feten vorliegt.

Therapie:

Die Therapie richtet sich nach der Anämieursache, in den meisten Fällen also der Eisenmangel. Leichtere Eisenmangelanämien (Hb 90 – 105 g/L) sollten primär mit einer **peroralen Eisentherapie** (Eisen II-Salze oder Eisen-III-Polymaltose) in der Dosierung 160-200 mg/die (möglichst nüchtern (Eisen-II-Salze), fraktioniert) behandelt werden. Dies gilt auch für leere Eisenspeicher zu Beginn der Schwangerschaft (Ferritin < 30 µg/L) ohne Anämie, wegen dem zusätzlichen Eisenbedarf im weiteren Verlauf der Schwangerschaft.

In verschiedenen Situationen kann ein Wechsel auf ein **intravenöses Eisenpräparat** von Vorteil sein. Hierzu gehören: Fehlendes Ansprechen auf orales Eisen (Hb-Anstieg um weniger als 10 g/L innerhalb von 14 Tagen), fehlende Compliance, Unverträglichkeit von oralen Eisenpräparaten (gastrointestinale Nebenwirkungen), schwere bzw. fortgeschrittene oder progrediente Anämie (Hb < 90 g/L), Wunsch nach rascher Anämie-therapie (fortgeschrittenes Gestationsalter, Zeugin Jehovahs u.a.m.). Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die intravenöse Eisentherapie bei entsprechender Indikation der oralen Eisentherapie überlegen ist. Zudem bleiben die typischen gastro-intestinalen Nebenwirkungen der oralen Eisentherapie aus.

Eisen-III-Saccharat (Venofer®) Als sicheres und sehr gut verträgliches parenterales Eisenpräparat hat sich der Eisen-III-Saccharat Komplex weltweit erwiesen. Die Anwendung in der Schwangerschaft ab dem zweiten Trimenon ist zugelassen, die allgemeine Nebenwirkungsrate liegt unter 0.5%. Die Infusion von Venofer® sollte nur in Einrichtungen vorgenommen werden, wo die Möglichkeit zur kardiopulmonalen Reanimation gegeben ist. Die **Dosierung** von parenteralem Eisen-III-Saccharat liegt bei maximal 200 mg pro Applikation, vorzugsweise gelöst in 100 ml 0.9%-iger NaCl-Lösung als Kurzinfusion. Die Applikation erfolgt über ca. 30 Minuten über einen i.v. Zugang (cave zu schnelle Infusion: Gefahr der hypotensiven Reaktion). Die i.v.-Gaben sollen, abhängig vom Hb-Ausgangswert, 1–3-mal wöchentlich wiederholt werden, bis ein Ziel Hb-Wert von > 105 g/L erreicht ist. Anschließend kann auf orale Eisensubstitution zur Erhaltung gewechselt werden. Eine Eisenüberladung ist dabei nicht zu befürchten.

Eisencarboxymaltose (Ferinject®) ist ein neuer, nicht-dextranhaltiger Eisenkomplex mit dem Vorteil, dass hohe Dosierungen (bis 1000 mg/Gabe) über einen kurzen Zeitraum (15 - 30 Minuten pro Infusion) gegeben werden können. Dadurch können kostenaufwendige wiederholte Infusionen kleinerer i.v. Eisenmengen vermieden werden, bei wahrscheinlich gleich guter Verträglichkeit wie Eisen-III-Saccharat. Analog zu

Eisen-III-Saccharat ist das Präparat zur Verwendung in der Schwangerschaft ab dem 2. Trimester zugelassen. Bisher liegen (wie auch bei Eisen-III-Saccharat) keine grossen randomisierten Studien zur fetalen Sicherheit in der Schwangerschaft vor, weshalb bei der i.v.-Verabreichung von Eisenpräparaten auch im zweiten und dritten Trimester eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden muss. Es konnte gezeigt werden, dass Eisencarboxymaltose im Plazentaperfusionsmodell nicht die Plazentabarriere auf die fetale Seite passiert (Malek 2009). Eisencarboxymaltose wird als Kurzinfusion über 15-30 Min. oder Bolusinjektion über 1 - 2 Min. verabreicht (nicht s.c. oder i.m.!). Als Kurzinfusion kann Eisencarboxymaltose als Einzeldosis von bis zu 1000 mg Eisen bzw. 15 mg/Eisen / kg KG (bis zum Erreichen der gewünschten Gesamtdosis) gegeben werden; die maximale Dosis für die i.v.-Bolusverabreichung beträgt max. 200 mg. Werden höhere Dosierungen (> 1000 mg) benötigt sind diese fraktioniert und im Abstand von 7 Tagen zu geben.

[Gemäß letztem update der Cochrane Database (Revez, Gyte & Cuervo, 2007, CD 003094) gibt es keine klare Empfehlung zur Wahl der Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft. Die Gabe von parenteralem Eisen führt zu einem rascheren Hämoglobinanstieg als orales Eisen, demgegenüber steht ein Mangel an Daten zur Sicherheit von parenteralem Eisen im Bezug auf Thrombosen und schwere allergischen Reaktionen. Daneben ist die Datenlage der 17 Studien nicht ausreichend, um den Nutzen bezüglich maternalem und fetalem Outcome der Behandlung zu beurteilen. Neuere Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Eisensaccharat in der Schwangerschaft sind allerdings in diesem update noch nicht erfasst.]

Hinsichtlich der fetalen Sicherheit (Eisencarboxymaltose und Eisen-III-Saccharat) bestehen für beide Präparate keine grösseren Studien.

Postpartale Anämie

Diagnostik:

Ein Hb-Wert < 100 g/L wird als klinisch signifikante postpartale Anämie bezeichnet. Es handelt sich dabei um eine Kombination aus Blutungs- und z.T. vorbestehender Eisenmangelanämie.

Der Entscheid über eine Hb-Kontrolle im Wochenbett sollte in Abhängigkeit des Blutverlustes und des klinischen Zustandes der Wöchnerin (Anämiesymptome) gefällt werden. Zudem ist der präpartale Hb-Wert von Relevanz.

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 6 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 problematisch sein (Heterozygotenfrequenz 1:10).

Therapie:

Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Anämie und dem Zustand der Wöchnerin. In der Regel wird bei leichter Anämie bei einem Hb (95 - 120 g/L) eine **perorale Fe-Eisengabe** von ca. 80-200 mg (Eisen II-Salze oder Eisen-III-Polymaltose) empfohlen. Bei schlechter (gastrointestinaler) Verträglichkeit der peroralen Eisentherapie ist eine i.v.-Eisengabe eine gute Alternative.

Bei mittelschweren (Hb < 95 g/L) bis schweren Anämien (Hb < 85 g/L) stellt die **parenterale Eisengabe** eine wichtige Alternative zur oralen Eisentherapie dar. Verschiedene Studien zeigten einen Vorteil der parenteralen Gabe von Eisen-III-Saccharat gegenüber oralem Eisen. Eine Studie konnte sogar zeigen, dass es nach Einführung von parenteralem Eisen-III-Saccharat zur Anämiebehandlung zu einer Reduktion der Fremdblutgabe am untersuchten Kollektiv kam. Die **Dosierung** von intravenösem Eisen-III-Saccharat liegt bei maximal 200 mg pro Applikation, vorzugsweise gelöst in 100 ml 0.9%-iger NaCl-Lösung als Kurzinfusion. Die Applikation erfolgt über ca. 30 Minuten über einen i.v.-Zugang (cave zu schnelle Infusion: Gefahr der hypotensiven Reaktion). Die i.v.-Gaben sollen, abhängig vom Hb-Ausgangswert, 2 – 3 Mal wöchentlich wiederholt werden, bis ein Ziel Hb-Wert von > 100 g/L erreicht ist. Anschließend kann auf orale Eisensubstitution zur Erhaltung gewechselt werden. Eine Eisenüberladung ist dabei nicht zu befürchten. Innerhalb von 14 Tagen kann ein Anstieg um 30 g/L erwartet werden. Wöchnerinnen, die mit parenteralem Eisen-III-Saccharat therapiert werden, haben höhere Ferritinwerte im Vergleich zu oral behandelten Frauen am Ende des Beobachtungszeitraumes und somit wahrscheinlich bleibend höhere Eisenreserven. Dies wirkt sich v.a. bei rascher Schwangerschaftsfolge positiv aus.

Das neue Präparat Eisencarboxymaltose (Ferinject®) wurde bereits in mehreren randomisierten Multizenterstudien im Vergleich zur oralen Eisensubstitution zur Therapie der postpartalen Anämie geprüft, und zeigte ein ausgezeichnetes, mit Eisen-III-Saccharat vergleichbares Sicherheitsprofil bei sehr guter Wirksamkeit. In 3 von den 4 Studien war die Gabe von i.v. Eisencarboxymaltose der oralen Eisentherapie bei der Anämiebehandlung im Wochenbett bezüglich Wirksamkeit überlegen; in einer Studie war Eisencarboxymaltose i.v. gleichwertig wie die orale Eisentherapie über 12 Wochen. Das Sicherheitsprofil ist dabei als sehr hoch anzusehen und mit dem von Eisensaccharat vergleichbar. Praktische Vorteile, Patientinnenkomfort und reduzierte Kosten der einmaligen Verabreichung sprechen für den Vorteil von Eisencarboxymaltose im Vergleich zu Eisen-III-Saccharat.

Bei schwerer Anämie < 80 g/L kann eine Gabe von rekombinantem **Erythropoietin (rhEPO)** zusätzlich zu parenteralem Eisencarboxymaltose in Betracht gezogen werden. Gemäss Cochrane Database kann die Gabe von rhEPO die Anämiebehandlung unterstützen, allerdings nur in Verbindung mit parenteralem Eisen, um eine ineffektive Erythropoese zu vermeiden. Die Gabe von rhEPO sollte 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 Epoetin 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** in Betracht gezogen werden muss, liegt um ca. 60 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. stumme Myokardischämiezeichen zu bedenken.

Literatur: Bei den Autoren

Datum: 24. Dezember 2009