Expertenbrief Nr. 77
(siehe auch: http://sggg.ch/de/members_news/1005)
Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek

gynécologie suisse
Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

Evidenzlevel

Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal

Die Anämie gehört zu den häufigsten Problemen in der Geburtshilfe und kann insbesondere als Eisenmangelanämie einen grossen Risikofaktor für Mutter und Kind darstellen. Das Update der SGGG fasst neue Optionen in Diagnostik und Therapie einschliesslich Vorsichtsmassnahmen zusammen.

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

In der Schweiz besteht ein Eisenmangel bei bis zu 32% aller Schwangeren, eine Eisenmangelanämie bei bis zu 10%. Postpartal weist rund ein Drittel aller Frauen eine Anämie auf. Bekannt ist, dass die Anämie in Abhängigkeit des Schweregrads, einen bedeutenden ***Risikofaktor für die mütterliche und die 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 potenziellen Folgen gehören: erhöhtes Infektionsrisiko, erhöhtes Risiko für Sectio, postpartale Hämorrhagie, eine erhöhte Rate an postpartaler Anämie und eine erhöhte Rate an Bluttransfusionen, kardiovaskuläre Belastung, Anämiesymptome (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 Depression sowie 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 der Vermeidung der Fremdblutgabe durch die adäquate Therapie der Anämie im Vorfeld der Geburt. Alle Schwangeren sollten zu Beginn der Schwangerschaft auf eine ausgewogene Ernährung mit möglichst eisenhaltigen Nahrungsmitteln hingewiesen werden.

Zusammenfassung

- **Eisenmangel in der Schwangerschaft ist häufig** und kann mittels Screening des Serumferritins im 1. Trimester diagnostiziert werden (Grenzwert < 30 µg/L). Regelmässige Hb-Kontrollen zumindest einmal pro Trimester sind generell empfohlen.
- **Bei Eisenmangel mit oder ohne 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 für eine rasche und effiziente Anämiekorrektur sollte eine **intravenöse Eisentherapie** durchgeführt werden.
- **Postparatal sollte bei leichter Eisenmangelanämie** (Blutungsanämie) eine Therapie mit oralem Eisen und bei mittelschwerer bis schwerer Anämie (Hb < 95 g/L) eine intravenöse Eisentherapie erfolgen.
- **Verschiedene i.v. Eisenpräparate** stehen zur Verfügung – mit unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil und unterschiedlicher publizierter Erfahrung in Studien. Bei allen i.v. Eisenpräparaten ist **erhöhte Vorsicht** gemäss der Swissmedic-Information empfohlen.

Anämie in der Schwangerschaft

Diagnostik

Als ***unterer Grenzwert des Hämoglobins (Hb)*** in der Schwangerschaft gilt ***gemäss WHO-Richtlinien < 110 g/L.*** Da der Hb-Wert im 2. Trimester passager um 5 g/L abfällt, definiert das Center of Disease Control and Prevention (CDC; 1998) im 2. Trimester den unteren Grenzwert zur Anämie bei < 105 g/L. Eine Anämie sollte abgeklärt und therapiert werden, da bei Befund das Risiko für mütterliche Komplikationen (s.o.; v.a. schwere peripartale transfusionspflichtige Anämie) und für 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 ***Serumferritinbestimmung*** veranlasst werden. Zur Diagnose einer Eisenmangelanämie ist die Bestimmung des Serumferritinwerts in der Regel genügend: Liegt dieser ***Wert < 30 µg/L,*** sind die Eisenspeicher leer, und es besteht eine ***Eisenmangelanämie.*** Bei normalem und/oder erhöhtem Serumferritin müssen andere mögliche Ursachen (z.B. Hämoglobinopathien wie

β-Thalassämie, Sichelzellenanämie, Infektanämie, Blutungsanämie usw.) abgeklärt werden.

Eine sinnvolle Strategie und somit empfohlen ist es, bei allen schwangeren Frauen zu Beginn der Schwangerschaft und mit 24 bis 28 Schwangerschaftswochen (SSW) nebst dem Hb-Wert das Serumferritin zu bestimmen. Liegt der Ferritinwert < 30 µg/L, bestehen mit 90% Wahrscheinlichkeit leere Eisenspeicher. 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 des Erythrozytenvolumens) und der fetale Bedarf (Aufbau von Skelett, ZNS und fetaler Erythrozytenzellmasse) gedeckt werden müssen.

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-Werts. 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 **Hb-Elektrophorese** oder eine **Hb-Chromatografie** (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 (Ferritinwert normal)
c) MCV-Wert (MCV, mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten) < 80 fL oder MCH-Wert (MCH, mittleres korpuskuläres Hb) < 27 pg (***cave:*** Hb-Elektrophorese kann bei α-Thalassämie normal sein!) und
d) in Abhängigkeit von der Ethnizität (***cave:*** unauffälliges Blutbild bei Sichelzellanämie).

Bei Nachweis einer (meistens heterozygoten) Hämoglobinopathie muss eine Partnerabklärung erfolgen und allenfalls eine invasive pränatale Diagnostik angeboten werden, wenn ein relevantes Risiko für den Fetus vorliegt.

Da ein ***Vitamin-B_{12}-Mangel*** nicht selten vorkommt (insbesondere bei vegetarischer oder veganer Ernährung oder bei Hyperemesis gravidarum), sollte bei unklarer Anämie (insbesondere bei erhöhten oder hoch normalen MCV/MCH-Werten) das Holotranscobalamin (Vitamin B_{12}) im Serum bestimmt und bei allfälligem Vitamin-B_{12}-Mangel substituiert werden. Bei der selteneren Folsäuremangelanämie zeigt sich ebenfalls eine makrozytäre megaloblastäre Anämie. (*Tabelle 1*). Ib

CAVE: In der Schwangerschaft besteht zuweilen eine gemischte Anämie, z. B. Eisenmangel plus Vitamin-B_{12}-Mangel, womit die MCV-Werte respektive die Erythrozytenindizes an diagnostischer Wertigkeit verlieren. Zudem können bei mikrozytärer Anämie eine Hämoglobinopathie und ein Eisenmangel kombiniert vorliegen, weshalb eine Ferritinbestimmung als Standortbestimmung bei Schwangeren mit Hämoglobinopathie sinnvoll ist.

Tabelle 1:
Klassifikation der Anämie entsprechend den MCV-Werten
(mittleres korpuskuläres Volumen)

MCV-Werte	Klassifikation	Ursache
< 80 fl (< 70, 78)	mikrozytär	Eisenmangel-Hämoglobinopathie
80–98 fl	normozytär	chronische Erkrankung (z.B. der Niere, des Darms) transitorisch nach Blutverlust
> 98 fl	makrozytär	Vitamin-B_{12}-Mangel Folsäuremangel-Retikulozytose Knochenmarksuppression

Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft

Die Therapie richtet sich nach der Anämieursache, in den meisten Fällen also dem Eisenmangel. Prinzipiell ist eine Eisentherapie ***mit oralen Eisenpräparaten*** oder nach dem 1. Trimenon mit ***i.v. Eisenpräparaten*** möglich. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die i.v. Eisentherapie bei entsprechender Indikation der oralen Eisentherapie hinsichtlich Geschwindigkeit und absoluter Grösse des Hb-Anstiegs 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 i.v. Eisentherapie vermieden werden können. Die Verträglichkeit und die Sicherheit von bestimmten i.v. Eisenpräparaten in der Schwangerschaft wurden in mehreren Studien gezeigt. Eine Hypersensitivitätsreaktion (Hautexanthem, Bronchokonstriktion, evtl. Blutdruckabfall) kommt mit den neuen, nicht dextranhaltigen Eisenpräparaten extrem selten vor. Ib

Primär sollen 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 bis 200 mg/Tag *(möglichst nüchtern, nicht fraktioniert)* ***behandelt werden.*** Das gilt auch für Eisenmangel respektive leere Eisenspeicher zu Beginn der Schwangerschaft (Ferritin < 30 µg/L) ohne Anämie wegen des zusätzlichen Eisenbedarfs im weiteren Verlauf der Schwangerschaft. Höhere Dosierungen, aufgeteilt in 2 Dosen/Tag, führen nicht zu einem höheren Hb- und Ferritinanstieg. Tiefere Einmaldosierungen sind mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit und gleichem Anstieg des Hb-Werts 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 des Hb-Anstiegs denselben Effekt gezeigt, jedoch einen geringeren Ferritinanstieg bei signifikant verringerten Nebenwirkungen. Eisenhaltige Multivitaminpräparate sind zur Therapie einer Eisenmangelanämie nicht ausreichend dosiert. ***Eine Kontrolle des Therapieerfolgs nach 2 bis 4 Wochen ist indiziert.***

In folgenden klinischen Situationen ist ab dem 2. Trimester eine i.v. 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 IIa

- Unverträglichkeit von oralen Eisenpräparaten (gastrointestinale Nebenwirkungen) oder fehlende Compliance
- gestörte Eisenabsorption (z. B. nach bariatrischen Eingriffen oder bei chronischen Darmerkrankungen)
- schwere bzw. fortgeschrittene Anämie (Hb < 90 g/L)
- Notwendigkeit für eine rasche und effiziente Anämiekorrektur (fortgeschrittenes Gestationsalter/3. Trimester, Placenta praevia, sonografischer Verdacht auf Plazentationsstörung, bei Zeuginnen Jehovahs u.a.m.)

Wahl des i.v. Eisenpräparats

Die in *Tabelle 2* aufgelisteten i.v. Eisenpräparate stehen in der Schweiz zur Verfügung.

Eisencarboxymaltose

Zu diesem Medikament liegen die meisten klinischen Daten in der Schwangerschaft und postpartal vor; zahlreiche, teilweise prospektive, randomisierte Studien untersuchten die Verwendung von Eisencarboxymaltose zur Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft. In allen Studien war Eisencarboxymaltose den Vergleichspräparaten (Eisen oral, Eisensaccharatkomplex oder Eisendextran) in der Wirksamkeit überlegen, und das bei gleichzeitig sehr geringer Rate an unerwünschten Nebenwirkungen. 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 (*Breymann et al. J Perinat Med 2016*). Die Studie zeigt, dass mit Eisencarboxymaltose behandelte Frauen neben dem rascheren und effizienteren Hb-Anstieg im Vergleich zur Gruppe mit oralem Eisen von einer deutlich verbesserten Lebensqualität profitierten. Es konnten keine unerwünschten Effekte bei den Neugeborenen von mit Eisencarboxymaltose behandelten Müttern gezeigt werden. Eisencarboxymaltose soll in gewichtsadaptierten Dosierungen von bis 1000 mg in einer Infusion über einen kurzen Zeitraum (15–30 Minuten pro Infusion) gegeben werden. Eine kontrollierte Studie, die Eisencarboxymaltose und Eisensaccharat miteinander verglich, hat die Überlegenheit von Eisencarboxymaltose hinsichtlich der i.v. Dosis (1000 mg pro Kurzinfusion) bei gleich guter Verträglichkeit gezeigt (*Christoph et al. J Perinat Med 2012*). Dadurch können kostenaufwendige wiederholte Infusionen kleinerer i.v. Eisenmengen vermieden werden.

Eisencarboxymaltose ist im 2. und 3. Trimester der Schwangerschaft zugelassen. In einer Ex-vivo-Plazentaperfusionsstudie konnte gezeigt werden, dass Eisencarboxymaltose die Plazentarschranke nicht passiert (*Malek, 2009*). Eisencarboxymaltose wird in der Regel als Kurzinfusion über 15 bis 30 Minuten 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 zur 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.

Das Präparat wurde 2010 in Europa eingeführt und inzwischen bei Schwangeren in kontrollierten Studien verwendet (unpublizierte Daten der Herstellerfirma). Isomaltosid 1000 ist ein lineares, unverzweigtes Karbohydrat und unterscheidet sich damit von den verzweigten Polysacchariden, die beispielsweise bei Eisen-Dextranen oder bei Eisencarboxymaltose verwendet werden.

Eisen(III)-Isomaltosid 1000 gilt als sicheres parenterales Eisenpräparat. Bei der Dosierung gibt es keine obere Maximaldosis; die Verabreichung einer gesamten Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht ist möglich (z. B. 1600 mg bei einer 80 kg schweren Patientin). Das Präparat kann wie Eisencarboxymaltose oder Eisensaccharat als Bolus (maximal 500 mg, bis zu 3 ×/Woche) oder über eine Kurzinfusion über 15 Minuten (bis 1000 mg) 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 bis 1500 mg als Ein-

Tabelle 2:
Folgende i.v. Eisenpräparate stehen in der Schweiz zur Verfügung

Präparat	Dosierung (mg)	Einzeldosis	Kommentare
Eisencarboxymaltose (Ferinject®)	20 mg/kg KG max. 1000 mg/Woche	ja	selten Hypersensitivitätsreaktionen kann bei wiederholter Gabe zu Hypophosphatämie führen und nach 3 Wochen nicht mehr nachweisbar sein (klinisch nicht relevant)
Eisensaccharat (Venofer®)	200 mg	nein	Kurzinfusion, benötigt mehrere Dosierungen bei Anämiebehandlung, da nur geringe Dosierung möglich
Eisen-III-Isomaltosid 1000 (Monofer®)	max. 20 mg/kg KG kein maximaler 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

maldosis erhielten. Diese Gruppe wurde mit 213 Frauen verglichen, die kein parenterales Eisen erhielten (Fallkontrollstudie). Dabei zeigte sich eine Rate an unerwünschten Nebenwirkungen (UNW) 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 beziehungsweise es zeigte sich kein negativer Effekt von Eisen(III)-Isomaltosid 1000 auf Fetus, Neugeborenes und die Schwangere (*Wesstrom J, Arch Gynecol Obst 2020*).

Ib In einer Studie aus dem Jahr 2021 wurden 100 Schwangere mit Eisenmangel (Ferritin < 30 µg/L) prophylaktisch mit einer Einmaldosis (1000 mg) von Eisen(III)-Isomaltosid zur Vermeidung einer Anämie behandelt. Im Vergleich zur Gruppe mit oralem Eisen (n = 101) waren zirka 20% weniger Frauen anämisch vor der Geburt. Die UNW-Rate war bei beiden Gruppen vergleichbar. Ebenfalls zeigten sich positive Effekt auf Fatigue- und Quality-of-Life-Parameter bei den Frauen mit i.v. Eisentherapie (*Hansen R et al., Univ. Copenhagen; submitted*).

Eisen-III-Saccharat

Alternativ zu Eisencarboxymaltose oder zum Eisen(III)-Isomaltosid 1000 kann Eisen-III-Saccharat verwendet werden, wobei das mehrfach appliziert werden muss.

Anmerkung

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

Unerwünschte Nebenwirkungen

Während bei der i.v. Applikation gastrointestinale Nebenwirkungen signifikant seltener auftreten, können ein metallischer Geschmack, Arthralgien, Schwindel, Flush-Symptome häufiger als bei oraler Eisengabe auftreten. Grundsätzlich können alle i.v. Eisenpräparate Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) auslösen, weshalb Vorsichtsmassnahmen bei der Applikation geboten sind (siehe unten). Zudem können i.v. 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) 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

IIa II (leichte und mittelschwere Reaktionen) in einer Studie mit Eisen(III)-Isomaltosid 1000 zirka 10% im Vergleich zu 2,5% mit Eisencarboxymaltose. Die Rate an schweren allergischen Reaktionen ist ebenfalls höher bei Eisen(III)-Isomaltosid 1000 als bei Eisencarboxymaltose mit 3,5% versus 0,5% pro 100 000 applizierten 100-mg-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.

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 mit 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 zugrunde liegenden 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 i.v. Eisentherapie

Bei der i.v. Eisentherapie sollen generell und speziell in der Schwangerschaft die von Swissmedic empfohlenen Vorsichtsmassnahmen eingehalten werden. Das Risiko für eine anaphylaktische Reaktion liegt mit den neueren Eisenpräparaten unter 1:1000.

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 Stopp der Infusion (keine Nachspülung mit NaCl!) und Pharmakovigilanzmeldung.

Kontraindikationen der i.v. Eisentherapie

- erstes Schwangerschaftstrimester
- Status nach anaphylaktischer Reaktion oder schwere Nebenwirkungen unter i.v. Eiseninfusion
- akute schwere Infektion
- aktive akute oder chronische Bakteriämie
- dekompensierte Leberinsuffizienz.

Patient-Blood-Management: Vermeidung von Bluttransfusionen

Verschiedene Studien zeigten, dass die Vermeidung perioperativer Bluttransfusionen die Morbidität und die Mortalität verschiedener Operationen verbessert. Eine wichtige Strategie dabei ist es, nebst der Vermeidung unnötiger Transfusionen die präoperative Ausgangslage hinsichtlich Hb-Werten und Eisenreserven bei elektiven Eingriffen zu optimieren. Obwohl es in der Geburtshilfe kaum Studien zu diesem Thema gibt, unterscheidet sich die Situation bei einer geplanten Sectio nur bedingt von einer elektiven Operation beispielsweise im orthopädischen Bereich.

Deshalb gilt: Bei geplanten Sectiones mit erwartetem hohem Blutverlust (Placenta praevia, Placenta increta, grosse Myome usw.) soll ***gegen Ende der Schwangerschaft eine hoch dosierte i.v. Eisentherapie in Betracht gezogen werden*** (abhängig vom Ferritinspiegel), um ein möglichst hohes Ausgangshämoglobin 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 zu einer Hb-Kontrolle im Wochenbett sollte in Abhängigkeit des Blutverlusts und des klinischen Zustands der Wöchnerin (Anämiesymptome) 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-Werts postpartum ist etwa 48 Stunden nach der primären Plasmavolumenverteilung erreicht. Die zusätzliche Bestimmung des Ferritinwerts im Wochenbett ergibt keinen Sinn, da innerhalb der ersten Wochen nach der Geburt der Serumferritinwert «falsch normal» respektive «falsch hoch» sein kann (siehe oben: Ferritin = Akutphasenprotein). Die Eisenspeicher einer Wöchnerin können vor der Geburt oder zum Beispiel ab zirka 6 Wochen nach der Geburt bestimmt werden. Die Ferritinbestimmung 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

Therapieoptionen bei der postpartalen Eisenmangelanämie umfassen prinzipiell die ***orale Eisengabe, i.v. Eisentherapie, Erythropoietintherapie oder Bluttransfusionen.*** Im Folgenden werden diese Therapieoptionen besprochen.

Die intravenöse Eisentherapie

Gegenüber der oralen Eisentherapie ist die i.v. Eisentherapie aufgrund des zu erwartenden rascheren Hb-Anstiegs, des höheren absoluten Werts, der Verminderung der Müdigkeit (Fatigue-Score) und der zu erwartenden geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen überlegen (*Cochrane 2015*). Verschiedene randomisierte Studien zeigten einen Vorteil der i.v. 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 für SR angesehen werden. Bei der Wahl der Therapiemethode muss das 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 80 bis 100 mg (Eisen-II-Verbindungen oder Eisen-III-Polymaltose)
- bei schlechter (gastrointestinaler) Verträglichkeit der peroralen Eisentherapie oder bei symptomatischer Patientin: Wechsel auf i.v. Eisengabe
- bei mittelschwerer (Hb: 85–95 g/L) oder schwerer Anämie (Hb: < 85 g/L): i.v. Eisengabe als erste Wahl.

Wahl des i.v. Eisenpräparats

Eisencarboxymaltose

Wenn eine i.v. 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 der 4 Studien war die Gabe von i.v. Eisencarboxymaltose der oralen Eisentherapie in der Anämietherapie im Wochenbett bezüglich Wirksamkeit (Hb-Anstieg, maximaler Hb-Wert) überlegen; lediglich in einer Studie war Eisencarboxymaltose i.v. gleichwertig wie die orale Eisentherapie über 12 Wochen. Im Vergleich zu anderen Eisenpräparaten hat es den Vorteil, dass es dextranfrei ist und somit nur extrem selten HSR hervorruft.

Auch im Vergleich zum ebenfalls gut verträglichen Eisensaccharat bestehen Vorteile, nämlich den der vielfach höheren möglichen maximalen Dosierung (Eisencarboxymaltose mit max. 1000 mg per Kurzinfusion im Vergleich zu Eisensaccharat mit max. 200 mg per Kurzinfusion). Eine retrospektive Vergleichsstudie hat dabei die bessere Wirksamkeit bei gleicher Nebenwirkungsrate gezeigt (*Pfenninger et al., J Perinat Med 2012*). Praktische Vorteile – Patientinnenkomfort und reduzierte Kosten bei der einmaligen Verabreichung – sprechen für Eisencarboxymaltose im Vergleich zu Eisen-III-Saccharat (Eisensaccharat). Eisencarboxymaltose kann in einer Dosierung von maximal 1000 mg als Kurzinfusion verabreicht werden, was im Abstand von einer Woche wiederholt werden kann (abhängig vom Hb-Wert).

Eisen(III)-Isomaltosid 1000

Das Medikament 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 dem oralem Eisen und dem Eisen III-Saccharat in Bezug auf Hb- und Ferritin-Anstieg überlegen, und das bei gutem Sicherheitsprofil. Beim Vergleich von Eisen(III)-Isomaltosid 1000 (Einzeldosis 1200 mg) mit oralem Eisen bei einer postpartalen Hämorrhagie von > 700 ml zeigte sich innerhalb von 12 Wochen eine signifikante Reduktion bei Beschwerden wie physischer Müdigkeit, verminderter Aktivität und postpartaler Depression. Hämatologische Parameter stiegen unter Eisen(III)-Isomaltosid 1000 signifikant schneller an, und zwar bei gleichem 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 einer Woche nicht unterschieden, die hämatopoetische Reaktion (Retikulozytenanstieg) nach einer Bluttransfusion signifikant supprimiert war und die Ferritinwerte signifikant schneller unter Eisen(III)-Isomaltosid 1000 anstiegen.

Nebenwirkungen

Die UNW der beiden i.v. Eisenpräparate sind oben unter Therapie in der Schwangerschaft beschrieben. Alternativ zu Eisencarboxymaltose oder Eisen(III)-Isomaltosid kann Eisen-III-

Saccharat verwendet werden, wobei dieses mehrfach appliziert werden muss.

Weitere Optionen

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 Anämietherapie unterstützen, allerdings nur in Verbindung mit parenteralem Eisen, um eine ineffektive Erythropoiese zu vermeiden. Die ***Evidenz der zusätzlichen Wirksamkeit*** von rhEPO in Kombination mit i.v. Eisentherapie im Vergleich zur alleinigen i.v. 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 usw.) vorbehalten sein. Die Dosierung beträgt z. B. 150 IE/kg Körpergewicht, 1 × täglich s.c. (insgesamt 4 Dosen Epoietin alpha, *Eprex®*), zusätzlich zur parenteralen Eisencarboxymaltose-Gabe. Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei rhEPO um einen Off-label-use handelt und dass die Kosten des Präparats beträchtlich sind.

Der kritische Hb-Wert, unter dem eine ***Fremdbluttransfusion*** vorgenommen werden sollte, liegt um 60 bis 65 g/L und ist zudem abhängig von den klinischen Symptomen. Die Fremdblutgabe sollte jedenfalls immer individuell unter Berücksichtigung der Wünsche der Patientin entschieden werden. Es gibt keinen generellen Schwellenwert (z.B. Hb: 60 g/L = Blutgabe), weiter gilt es, inapparente Komplikationen wie eine stumme Myokardischämie zu bedenken.

Datum des Expertenbriefs: 24. August 2022

Literatur bei den Autoren

Interessenkonflikte der Autoren: C. Breymann: Referentenhonorare, Workshops, klinische Studien (Vifor), C. Honegger: keine, I. Hösli: Referentenhonorare (Vifor, Pierre Fabre), D. Surbek: Referentenhonorare und Advisory Board (Vifor und Pierre Fabre), Unrestricted Research Grant für Investigator-initiierte Studie (Vifor).

* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben

Evidenzlevel	
Ia	Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
Ib	Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
IIa	Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasi-experimentelle Studie
III	Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
IV	Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

Empfehlungsgrad	
A	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	Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III).
C	Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und/oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV).
✔	Good-Practice-Punkt Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.

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