

Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft: Empfehlung der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Diagnosis and Therapy of Iron Deficiency Anemia During Pregnancy: Recommendation of the Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (OEGGG)



Autoren

Thorsten Fischer¹, Hanns Helmer², Philipp Klaritsch³, Claudius Fazelnia¹, Gerhard Bogner¹, Katharina M. Hillerer¹, Christoph Wohlmuth¹, Heidi Jaksch-Bogensperger¹, für den Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)*

Institute

- 1 Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg (PMU), Salzburg, Österreich
- 2 Leitliniengruppe der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Univ.-Klinik f. Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
- 3 Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Key words

pregnancy, anemia, hemoglobin, iron substitution, neonatal outcome

Schlüsselwörter

Schwangerschaft, Anämie, Hämoglobin, Eisensubstitution, neonatales Outcome

eingereicht 24. 11. 2021

angenommen 30. 11. 2021

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 392–399

DOI 10.1055/a-1710-3387

ISSN 0016-5751

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Thorsten Fischer

Vorstand der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg (PMU)

Müllner Hauptstrasse 48, 5020 Salzburg, Österreich

th.fischer@salk.at

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Übersicht und erstmalige Empfehlung soll die Datenlage zur kontrovers diskutierten Therapie der Eisensubstitution während der Schwangerschaft, deren Diagnose und indikationsbezogenen Therapie bewerten. Die Auswirkungen einer Anämie während einer Schwangerschaft auf das postnatale Outcome sind Gegenstand intensiver Forschung mit noch immer widersprüchlichen Erkenntnissen. Eine abschließende wissenschaftliche Bewertung eines „optimalen“ maternalen Hämoglobin-Wertes ist durch die unterschiedlichen Studienergebnisse, die überwiegend aus sogenannten Schwellenländern mit spezifischen Ernährungsgewohnheiten und strukturellen Unterschieden in den jeweiligen Gesundheitssystemen stammen, nur eingeschränkt möglich. Der

* Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG):

Priv. Doz. Dr. Gunda Pristauz-Telsnigg (Graz), Dr. Ingrid Geiss (Lilienfeld), Univ.-Prof. Dr. Karl Tamussino (Graz), Univ.-Prof. Dr. Christian Marth (Innsbruck), Univ.-Prof. Dr. Heinz Kölbl (Wien), Univ.-Prof. Dr. Thorsten Fischer (Salzburg), Univ.-Prof. Dr. Herbert Kiss (Wien), Univ.-Prof. Dr. Peter Oppelt (Linz), Univ.-Prof. Dr. Bettina Toth (Innsbruck), MR. Dr. Michael Sommergruber (Salzburg), Assoc.-Prof. Dr. Philipp Klaritsch (Graz), Priv.-Doz. Dr. Omar Shebl (Linz), Dr. Rainer Heider (Kufstein), Dr. Volgger Birgit (Lienz), Dr. Gerhard Berger (Hartberg), Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet (Innsbruck), Univ.-Prof. Dr. Petra Kohlberger (Wien), Dr. Alexandra Ciresa-König (Graz), Dr. Thomas Fiedler (Linz), Dr. Karin Windsperger (Wien), Dr. Brigitte Wiesenthal (Wien), Univ.-Prof. Dr. Lothar Fuith (Eisenstadt), Univ.-Prof. Dr. George Ralph (Bruck an der Mur), Univ.-Prof. Dr. Dagmar Bancher-Todesca (Wien), Univ.-Doz. Dr. Walter Neunteufel (Dornbirn), Univ.-Prof. Dr. Ludwig Wildt (Innsbruck)

Trend der Datenlage lässt einen Zusammenhang sowohl von erniedrigten als auch erhöhten maternalen Serum-Hämoglobin-Konzentrationen mit einem ungünstigen kurz- und langfristigen neonatalen Outcome als wahrscheinlich erscheinen. In Österreich supplementieren 67% der Schwangeren pharmakologisch oder nutritiv Eisenprodukte. Die Prävalenz der maternalen Anämie wird dabei klinisch häufig überschätzt und führt konsekutiv zu einer Überbehandlung von Schwangeren (Eisensubstitution ohne Indikation). Vor jeder Eisensubstitution während einer Schwangerschaft sollte daher die Indikationsstellung auch in Hinblick auf die Differenzialdiagnosen abgewogen werden, bei richtiger Indikationsstellung reicht eine orale Eisensubstitution meist aus. Aufgrund der Zulassung und des potenziellen Nebenwirkungsprofils sind die Anforderungen an eine intravenöse Eisensubstitution streng zu stellen. Eine intravenöse Eisensubstitution ohne vorausgegangene vollständige Anämiediagnostik ist als eine Therapie im Off-Label-Use restriktiv zu indizieren und auch als solche aufzuklären.

ABSTRACT

This overview analyzes the data on the controversial therapy of iron substitution during pregnancy, the diagnosis of iron deficiency anemia and the indication-related therapy, and is the first recommendation issued by the OEGGG on the appro-

prate therapy. The effects of anemia during pregnancy on postnatal outcomes have been intensively investigated with heterogeneous results. A final scientific conclusion with regards to the “optimal” maternal hemoglobin level is limited by the heterogeneous results of various studies, many of which were conducted in emerging nations (with different dietary habits and structural differences in the respective healthcare systems). The current literature even suggests that there may be a connection between both decreased and increased maternal serum hemoglobin concentrations and unfavorable short-term and long-term neonatal outcomes. In Austria, 67 percent of pregnant women take pharmacological supplements or use a variety of dietary supplements. Clinically, the prevalence of maternal anemia is often overestimated, leading to overtreatment of pregnant women (iron substitution without a medical indication). To obtain a differential diagnosis, a workup of the indications for treatment should be carried out prior to initiating any form of iron substitution during pregnancy. If treatment is medically indicated, oral iron substitution is usually sufficient. Because of the restricted approval and potential side effects, medical indications for intravenous iron substitution should be limited. Intravenous iron substitution without a prior detailed diagnostic workup is an off-label use and should only be used in very limited cases, and women should be advised accordingly.

Einleitung

Die Eisensubstitution zur Behandlung einer schwangerschaftsassozierten Anämie ist eine der häufigsten pharmakologischen Interventionen während einer Schwangerschaft. Ungeklärt bleibt die Frage, ob die Eisensubstitution während einer Schwangerschaft unter strengen medizinischen Gesichtspunkten auch immer indiziert ist. Immerhin beginnen alleine in Österreich 28,1% der mit Eisen supplementierten Frauen ihre Therapie, bevor eine Schwangerschaft klinisch bestätigt wird, und 46,5% vor Fertigstellung ihrer ersten Hämoglobin-Bestimmung im Rahmen der Schwangerenvorsorge [1]. In Österreich schätzt man laut WHO die Prävalenz der schwangerschaftsassozierten Anämie bezogen auf die Gesamtbevölkerung auf ca. 15,5% [2], für die Schweiz rechnet man mit einer Rate von ca. 7% [3]. Generell variiert die Prävalenz weltweit sehr und ist ethnischen, regionalen und sozioökonomischen Einflüssen unterworfen [4–6]. Trotz der weit verbreiteten Eisensubstitution in der großen Bevölkerungsgruppe der Schwangeren wird der mögliche therapeutische und präventive Nutzen dieser Therapie heterogen diskutiert. Die vorliegende Übersicht soll die Datenlage zur kontrovers diskutierten Therapie der Eisensubstitution während einer Schwangerschaft, deren Diagnose und indikationsbezogene Therapie darstellen. Bisher gibt es keine unabhängigen Empfehlungen gynäkologischer Fachgesellschaften zu diesem Thema.

Methode

Aufgrund der weiten Verbreitung und uneinheitlichen Behandlung durch eine Eisensubstitution während einer Schwangerschaft ergab sich für die Autoren und den Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe die Fragestellung, die Evidenz zur schwangerschaftsassozierten Eisenmangelanämie und die klinische Bedeutung der Eisensubstitution zu evaluieren und eine Empfehlung zur Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft zu erarbeiten.

Für die Beantwortung der Fragen (klinische Bedeutung der schwangerschaftsassozierten Eisenmangelanämie und die Notwendigkeit einer Eisensubstitution) wurde eine Literaturrecherche (neonatale klinische Auswirkungen einer Eisenmangelanämie) in PubMed (Key words: Pregnancy, Anemia, Fetal Outcome; berücksichtigte Literatur von 1972 bis 07/2021) durchgeführt und die für die Beantwortung der Fragestellung maßgebliche Literatur analysiert.

Die Empfehlung wurde von den führenden Autoren (TF, HH, PK, CF, GB, KMH, CW, HJB) erarbeitet und in einem strukturierten Prozess vom Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) zur Publikation freigegeben.

Physiologischer Bedarf

Die physiologische Anpassung des Blutvolumens ist die führende Ursache einer Anämie in der Schwangerschaft, gefolgt von der Eisenmangelanämie als Folge des physiologischen Mehrbedarfs an Eisen. Das Blutvolumen nimmt im Schwangerschaftsverlauf bis zu 30% zu, somit ist die Anämie zunächst die Folge der physiolo-

gischen Hämodilution [7–9]. Das meiste plazentare und fetale Eisen wird im letzten Trimenon benötigt, der Fetus nutzt das maternale Eisen, die maternale Erythropoese reduziert sich, und die konsekutiven Eisenspeicher entleeren sich [8].

Die WHO und das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) definieren die Anämie in der Schwangerschaft zeitabhängig über den Hb-Wert [10, 11]:

- 1. Trimenon: Hb < 11 g/dl
- 2. Trimenon: Hb < 10,5 g/dl
- 3. Trimenon: Hb < 11 g/dl

Klinik

Abhängig von der Stärke und Geschwindigkeit der Entstehung kommt es aufgrund eines Eisenmangels zu Symptomen wie Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Konzentrationsschwierigkeiten, einer erhöhten Haar- und Nagelbrüchigkeit, Mundwinkelrhagaden und einer Produktionsverminderung des Hämoglobins (Hb). Da ein Eisenmangel alle Zellen des Körpers betreffen kann, führt dies mitunter zu Erschöpfungszuständen (z. B. Fatigue-Syndrom), zum Restless-Legs-Syndrom, und/oder zu depressiven Verstimmungen [12, 13].

Bei Säuglingen und Kleinkindern kann ein chronischer schwerer Eisenmangel neurologische Defizite und Wachstumsstörungen auslösen [14, 15]. Die Verfügbarkeit des Eisens im Blut der Mutter gewährleistet, dass über Transferrinrezeptoren der Transport über die Plazenta die Versorgung des fetalen Eisenhaushalts gewährleistet. Erst schwere, maternale Eisenmangelzustände können zu einem Eisenmangel des Fetus führen, wobei bisherige Untersuchungen kein klares Ergebnis zeigen. Eine Anämie im 2. und 3. Trimenon kann aufgrund der Hämodilution physiologisch sein, weshalb eine Unterscheidung zur pathologischen Anämie schwierig ist [16]. Eine schwere Eisenmangelanämie, die durch Messung mehrerer Parameter des Eisenstoffwechsels bestimmt werden sollte, ist mit einer höheren Rate an Aborten, Frühgeburtlichkeit und niedrigerem Geburtsgewicht verbunden [17, 18].

Maternales Hämoglobin-Niveau und Geburtsgewicht: „Konzentrations-Wirkungs-Beziehung“

Zahlreiche Studien untersuchten den Einfluss einer maternalen Anämie auf den Feten und das Neugeborene [19]. Die Studienlage ist widersprüchlich und die gewählten Studienmethoden für nachhaltige Aussagen sind häufig unzureichend. Grund dafür sind die überwiegend retrospektiven Analysen mit zahlreichen unberücksichtigten Einflussfaktoren.

Eine direkte „Konzentrations-Wirkungs-Beziehung“ zwischen niedrigem maternalem Hb-Wert und niedrigem Geburtsgewicht (< 2500 g, low birth weight [LBW]) ist in einer Metaanalyse nachgewiesen [20]. Allerdings gelten auch hier die methodischen Einschränkungen der überwiegend aus Schwellenländern stammenden Studien. Meist sind keine exakten Percentilangaben zum Geburtsgewicht erhoben worden, die Steigerungen der LBW-Situationen verhalten sich folgendermaßen: Hb ≤ 11 g/dl OR: 1,42; Hb ≤ 10 g/dl OR: 1,49; Hb ≤ 9 g/dl OR: 2,48; Hb ≤ 8 g/dl OR: 2,77; Hb ≤ 7 g/dl OR: 2,97. Die Unterschiede bei steigenden Hb-Werten von über 12 g/dl sind nicht statistisch signifikant [20]. Grundsätzlich sind die höheren LBW-Raten bei Anämien zu allen pränatalen

Zeitpunkten erkennbar, allerdings ohne Signifikanz im 2. Trimenon und statistisch mit dem höchsten Einfluss bei einer bereits präkonzeptionell bestehenden Anämie. Präkonzeptionell erhöhte Hb-Werte oder erhöhte Werte im 1. Trimenon gehen nicht mit einer erhöhten Rate von erniedrigten Geburtsgewichten einher.

Auch für das Ausmaß der Frühgeburtlichkeit (< 37+0 SSW) besteht eine „Konzentrations-Wirkungs-Beziehung“ zur maternalen Hb-Konzentration (Hb ≤ 11 g/dl OR: 1,36; Hb ≤ 10 g/dl OR: 1,47; Hb ≤ 9 g/dl OR: 1,73; Hb ≤ 8 g/dl OR: 2,89; Hb ≤ 7 g/dl OR: 3,72). Erhöhte Hb-Konzentrationen ≥ 12 g/dl bis ≤ 16 g/dl haben keine statistische Signifikanz auf das Ausmaß der Frühgeburtlichkeit [20].

Die Aussagen der umfangreichen Metaanalyse [20] finden ihre Limitation dadurch, dass nur die wenigsten Studien eine Eisenmangelanämie von der Anämie einer anderen Ätiologie unterscheiden. Nur 2 Studien in dieser Metaanalyse untersuchten den Zusammenhang von Eisenmangelanämie zum niedrigen Geburtsgewicht (OR: 1,17, KI: 0,95–1,42) und 3 Studien den Zusammenhang von Anämien anderer Ursachen (OR: 1,43, KI: 0,82–2,50). Die Häufigkeit von SGA-Kindern ist bei Schwangeren mit Eisenmangelanämie – bei der Analyse von nur 2 Studien – geringer (OR: 0,77, KI: 0,68–0,87). In 4 Studien konnte für dieses Kollektiv bei Schwangeren mit Nichteisenmangelanämien eine Erhöhung des Risikos festgestellt werden (OR: 1,20, KI: 0,85–1,70). Die Frage des Einflusses einer Eisenmangelanämie auf die Frühgeburtlichkeitsraten kann nach Ansicht der Autoren der Metaanalyse nicht beantwortet werden, da nur 4 Studien Kollektive mit Nichteisenmangelanämien diskriminierten (OR: 1,07, KI: 0,68–1,70). Differenzierte Analysen zur Ätiologie der Anämie gibt es weder für den intrauterinen Fruchttod noch für die perinatale oder neonatale Mortalität [20].

Cochrane-Analyse

Die Cochrane-Analyse [21] zur täglichen oralen Eisensubstitution während der Schwangerschaft kommt zu der Schlussfolgerung, dass hohe und niedrige Hb-Werte gleichermaßen mit einem negativen prä- und perinatalen Outcome einhergehen. Besonders Hb-Konzentrationen ≤ 10,5 g/dl gehen mit erniedrigten Geburtsgewichten und gesteigerten Frühgeburtsraten einher. Andererseits steigt die Häufigkeit eines ungünstigen Schwangerschafts-Outcomes (Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht) bei maternalen Hb-Konzentrationen von > 13 g/dl. Eine mexikanische Studie konnte bei täglicher oraler Eisensubstitution erhöhte maternale Hb-Konzentrationen mit einem konsekutiv erhöhten Risiko für niedrige Geburtsgewichte und erhöhten Frühgeburtlichkeitsraten nachweisen [22].

Maternales Hämoglobin-Niveau und fetale bzw. neonatale Auswirkungen

Die bisherigen Erkenntnisse zum Thema stammen aus überwiegend retrospektiven Analysen, weisen aber in Einzelfällen große Fallzahlen auf. In einer Kohorte aus 10 amerikanischen Bundesstaaten von über 173 000 Schwangeren konnte im Jahre 2000 [23] gezeigt werden, dass die Frühgeburtlichkeit erhöht ist, wenn Schwangere im 1. und 2. Trimenon an einer Anämie (< 2–3 Standardabweichungen) litten. Bei einer Standardabweichung von < 3 war die Odds Ratio (OR) für eine Frühgeburt (< 37 + 0 SSW) mit

1,68 signifikant erhöht. Dagegen war die Rate einer SGA-Situation bei Geburt (< 10. Perzentile) bei anämischen Müttern nicht erhöht, im Gegenteil. Ein hohes Hb-Niveau (> 3 SD) in den ersten 2 Trimenon korreliert mit einer erhöhten SGA-Rate (12. SSW: Hb > 14,9 g/dl OR: 1,27; 18. SSW: > 14,4 g/dl OR: 1,79) [23]. Eine chinesische Studie [24] mit einer Stichprobenzahl von n = 10 430 Schwangeren kommt im Detail zu abweichenden Ergebnissen. Die Kohortenstudie zeigt, dass grundsätzlich der maternale Hb-Wert keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Frühgeburten hat, allerdings mit folgenden Ausnahmen. Ein Hb-Wert (Hb < 13,0 g/dl) im 1. Trimenon (8,8 ± 2,2 SSW) mit konsekutiv erhöhtem Hb-Wert (Hb > 13,0 g/dl) im 2. Trimenon (25,8 + < 1,4 SSW) korreliert nach Angaben der chinesischen Autoren mit einer Steigerung der Frühgeburtenrate (OR 2,26). Eine weitere große chinesische Kohortenstudie [25] mit über 2,7 Millionen analysierten Schwangeren zeigt eine leichte U-förmige Beziehung zur Verteilung der Frühgeburten bei schwerer Anämie (Hb < 7 g/dl OR: 1,19) bzw. deutlich erhöhten Hb-Werten (Hb ≥ 17 g/dl OR: 1,19). Bei einer Anämie mit einem Hb-Wert von 7,0–9,9 g/dl und 10,0–10,9 g/dl waren die Beziehungen zu der Frühgeburtenrate mit einer OR von 0,96 bzw. 1,04 marginal. Auch die Rate der frühen Frühgeborenen (< 32 + 0 SSW) korreliert nur leicht und ebenfalls U-förmig zum maternalen Hb-Niveau (Hb < 11,0 g/dl und > 15,0 g/dl OR: 1,07 bzw. 1,06) gegenüber Schwangeren mit einem Hb-Wert von 11,0 g/dl bis 14,9 g/dl) [25]. Nach indischen Daten einer aufwendig randomisierten, placebokontrollierten Studie (n = 366; [5]) korreliert allerdings eine maternale Anämie (Hb < 11,0 g/dl) mit einer signifikanten Frühgeburtenrate (RR: 2,67) und einem gegenüber nicht anämischen Müttern 166,8 g niedrigeren Geburtsgewicht (< 2500 g RR: 2,15).

In einer palästinensischen Fallkontrollstudie [26] wurde der Einfluss einer Anämie, gemessen durch die Serum-Hb-Konzentrationen, und der Eisenspeicher (Serum-Ferritin-Konzentrationen) untersucht. In dieser Studie wurde versucht, durch die gematchten Paare biologische und sozioökonomische Aspekte auszuschließen (Alter, BMI, Parität, Anzahl vorausgegangener Aborte, Bildungsniveau und Monatseinkommen). Insgesamt ist die Schwangerschaftsdauer bei Schwangeren mit einer Eisenmangelanämie etwas geringer (Hb < 11 g/dl 37,8 ± 1,5 SSW; Hb 11,0–12,0 g/dl 38,6 ± 1,4 SSW; Hb > 12 g/dl 38,8 ± 1,6 SSW; p = 0,012), die Häufigkeit einer Frühgeburt (< 37 + 0 SSW) und die Häufigkeit eines geringen Geburtsgewichts unter 2500 g sind in den 3 Hb-Kollektiven nicht signifikant unterschiedlich [26]. Zu heterogenen Ergebnissen kommt eine aktuelle, chinesische retrospektive und statistisch aufwendig designte Kohortenstudie (n = 11 581 Schwangere; [27]). Demnach gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen einer maternalen Anämie und dem Geburtsgewicht von Neugeborenen, die häufiger Makrosomien oder eine Large-for-gestational-Age-Situation zeigen, und ein reziprokes Verhältnis zu der Häufigkeit von Frühgeburten, geringem Geburtsgewicht und Small-for-gestational-Age-Situationen. Auch der gewichtsabhängige Zusammenhang von Präeklampsie und Gestationsdiabetes zum maternalen Hb-Wert während einer Schwangerschaft ist beschrieben [28]. Demnach steigt das Risiko eines Gestationsdiabetes bei hohem Serum-Hb-Niveau (Hb 13,0–14,9 g/dl OR: 1,27; Hb ≤ 15 g/dl OR: 1,84) bei Schwangeren mit einem BMI < 24. Das Frühgeburtenrisiko steigt allerdings

bei einer maternalen Anämie < 11 g/dl (OR: 1,41). Das Risiko für Schwangere mit einem Hb-Wert 13,0–14,9 g/dl und > 15 g/dl fällt dagegen auf eine OR von 0,77 respektive eine OR von 0,23. Bei adipösen Schwangeren mit einem BMI von ≥ 24 ist allerdings ein gesteigertes Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes erst ab einem Hb-Wert von 15 g/dl (OR: 2,33) nachweisbar [28].

Zu einer klinisch bemerkenswerten Schlussfolgerung kommt eine weitere chinesische und prospektive Kohortenstudie (n = 163 313 Schwangere, IUFT: 1081 Fälle; [29]). Demnach würde sich eine maternale Anämie zwischen 9,0–10 g/dl im 3. Trimenon protektiv (– 20%, Hazard Ratio 0,89) auf das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes (IUFT) auswirken. Ein Hb-Wert von über 12 g/dl geht dagegen mit einem gering erhöhten IUFT-Risiko einher (HR: 1,1). Ein Zusammenhang von maternaler Anämie und neonataler Morbidität konnte nicht nachgewiesen werden. Die bereits erwähnte umfangreiche aktuelle Metaanalyse [20] kann dieses Ergebnis allerdings nicht bestätigen. Demnach zeigt diese Metaanalyse (aus n = 19 Publikationen) eine direkte Beziehung von der IUFT-Rate zum Ausmaß der maternalen Anämien mit einer nahezu 4-fachen Steigerung des Risikos bei einem maternalen Hb-Wert von < 7 mg/dl. Allerdings kann aufgrund der Qualität der Datenlage nicht auf die Ätiologie der Anämien geschlossen werden.

Eisentherapie

Eisenbedarf in der Schwangerschaft

Für die gesamte Schwangerschaft benötigt es einen physiologischen Mehrbedarf an Eisen, der sich folgendermaßen zusammensetzt [30]:

- Fetus ca. 270 mg Eisen
- Plazenta ca. 90 mg Eisen
- Erythropoese ca. 450 mg Eisen
- Blutverlust durch Geburt ca. 150 mg Eisen
- physiologischer Eisenverlust ca. 230 mg

Während der Schwangerschaft verändert sich der Eisenbedarf: Im 2. Trimenon beträgt der tägliche Bedarf ca. 5 mg, im 3. Trimenon ca. 7 mg/d [13]. Circa 2 Monate vor der Entbindung kann der Bedarf auf maximal 20–30 mg/d steigen, womit auch die Eisenaufnahme kontinuierlich steigt und diese aus der Ernährung und den Reserven gewonnen werden muss [11, 31]. Für die Beurteilung während der Schwangerschaft benötigt es exakte Referenzwerte, wobei Werte unter 9 g/dl mit einem vermehrten fetalen LBW und einer erhöhten Frühgeburtenrate und/oder mit einer kardiovaskulären Erkrankung der Mutter assoziiert sein können [17]. Führt der kontinuierliche Abfall des Ferritinwertes im 2. Trimenon zu einem Wert unter 30 µg/l, ist eine orale Substitution von 50 mg/d ausreichend, um einen Eisenmangel und eine Eisenmangelanämie auszugleichen [32]. Da 5–10% der Schwangeren auf eine orale Substitution mit Unverträglichkeit reagieren können, oder die Therapie refraktär bleibt, kann in diesen Situationen eine intravenöse Eisengabe erwogen werden, allerdings nicht im 1. Trimenon. Bei einer Eisenmangelanämie mit einem deutlich erniedrigten Hb-Wert < 6 g/dl sollten aufgrund der schnelleren Wirksamkeit und der höheren Effektivität Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden [13].

Orale Substitution

Aus den bisher beschriebenen Erkenntnissen geht hervor, dass während einer Schwangerschaft erhöhte und erniedrigte Hb-Konzentrationen für Schwangere gleichermaßen zu vermeiden sind. Der tägliche Eisenbedarf von 1 mg erhöht sich bei Schwangeren auf max. 20–30 mg/d. Der Eisenbedarf aus tierischen Lebensmitteln ist gegenüber pflanzlichen Produkten für den Menschen grundsätzlich leichter zu decken. Aber auch Vegetarier können durch gezielte Auswahl und Zubereitung ihrer Lebensmittel eine ausreichende Eisenzufuhr nutritiv erreichen [32]. Schwangere generieren eine zusätzliche Eisenzufuhr aus Nahrungsergänzungsmitteln, die in der Schwangerschaft weit verbreitet sind und mit Ausnahme von Folsäure und Jod meist unnötig sind. Zum Beispiel enthält Femibion, das von einem großen Teil der Schwangeren über die gesamte Schwangerschaftsdauer eingenommen wird, 10 bzw. 14 mg Eisen pro Tablette (Femibion 1 bzw. 2). Diese Zufuhr entspricht nach Angaben auch des Herstellers bereits 71 bzw. 100% des täglich empfohlenen Nährstoffbezugswertes. In Österreich „substituieren“ darüber hinaus 46,5% des Schwangeren orale Eisenprodukte, bevor eine Labordiagnostik im Rahmen der 1. Mutter-Kind-Pass-Untersuchung durchgeführt wird, und 28,1%, bevor eine Schwangerschaft bestätigt wurde. Angaben über eine vollständige Anämiediagnostik liegen nicht vor. In 88,6% der Fälle wurde die Substitution durch ihren behandelnden Arzt oder Ärztin empfohlen [1]. Internationale Empfehlungen zur Eisensubstitution in der Schwangerschaft sind heterogen und häufig von Bedürfnissen der verschiedenen Gesundheitssysteme geprägt. In Großbritannien wird keine Routinesubstitution empfohlen [33]. Spezifische AWMF-Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Anämien während und nach einer Schwangerschaft gibt es nicht. Eine Schweizer Empfehlung [3] sieht zu Beginn einer Eisentherapie bzw. -substitution vor, eine Anämiediagnostik, bestehend aus der Bestimmung von Serum-Hb und Serum-Ferritin, durchzuführen. Die WHO empfiehlt eine Routinesubstitution aller Schwangeren [34]. Bei WHO-Empfehlungen muss allerdings berücksichtigt werden, dass die eigentliche Zielgruppe Entwicklungs- und Schwellenländer sind, die über eingeschränkte diagnostische Möglichkeiten (z.B. kein Hb-Screening während der Schwangerschaft) verfügen, häufig Ernährungsdefizite aufweisen und deren jeweilige Gesundheitssysteme keine eigenen adaptierten Empfehlungen erstellen können.

Wenn eine nutritive Eisenzufuhr bzw. die häufig primär gewählte Behandlung durch Nahrungsergänzung-Substanzen nicht ausreichen und eine behandlungsbedürftige, tatsächliche Eisenmangelanämie optimalerweise nach der simultanen Bestimmung von Serum-Hb, Serum-Ferritin, Transferrinsättigung und CRP nachgewiesen wurde, ist eine perorale Behandlung mit Eisenpräparaten indiziert. Eine Eisensubstitution ausschließlich in Kenntnis des Hb-Wertes ist medizinisch nicht indiziert, da es eine Therapie auf Basis einer unvollständigen Diagnostik wäre und Schwangere mit ausreichenden Eisenspeichern unnötigerweise substituiert würden. Wie bereits zuvor beschrieben, führen auch hohe Serum-Hb-Konzentrationen in der Schwangerschaft zu negativen Auswirkungen für Feten und Schwangere, sodass eine falsch indizierte Eisensubstitution zu vermeiden ist.

Unklar ist, ob auch Schwangere mit erniedrigten Eisenspeichern (erniedrigtes Serum-Ferritin) und („noch“) normalen Hb-

Werten von einer Behandlung profitieren. Einzelne Publikationen empfehlen dieses Vorgehen [3].

Bei der Notwendigkeit einer Eisensubstitution bei einer leichten bis mittelschweren Anämie ist das Mittel der ersten Wahl die perorale Substitution. Von einer Eisenmangelanämie sind in Österreich unter 10% der Schwangeren betroffen [1]. Häufig verschriebene Präparate enthalten eine über den zusätzlichen Tagesbedarf hinausgehende Dosierung (z. B. Ferretab mit 304,2 mg Eisen[II]-fumarat entsprechend 100 mg 2-wertigem Eisen; Ferro Sano Duodenal 100 mg Eisen[II]-Monopräparat; Eisentabletten ratiopharm 100 mg Eisen[II]-sulfat 1 H₂O u. v. m.).

Die Mehrheit der behandelten Frauen vertragen die Präparate gut, jedoch sind mit unterschiedlicher Prävalenz auch Nebenwirkungen beschrieben, die in Einzelfällen zum Therapieabbruch führen.

Intravenöse Eisensubstitution

Bei schwerer Anämie mit der Notwendigkeit eines raschen Therapieerfolges sind in seltenen Fällen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten indiziert, wobei Alternativen für Transfusionen immer öfter erwünscht sind. Seit einigen Jahren sind eine verstärkte Publikationstätigkeit und ein vermehrtes Produktmarketing für intravenös verabreichte Eisenpräparate zu erkennen. Intravenöses Eisen in hohen Konzentrationen (z. B. Ferinject 1000 mg Eisen) ist grundsätzlich innerhalb von 4 Wochen effektiv [35] und ab dem 2. Trimenon laut Fachinformation [36] auch für die Feten sicher.

Behandlungsindikationen und Zulassungen

Die Behandlungsindikationen sind durch Zulassung der Medikamente vorgegeben und beschränken sich auf Situationen, wenn orale Präparate unwirksam sind oder in Einzelfällen bestehende Kontraindikationen einer oralen Eisensubstitution bestehen. Der Eisenmangel muss laborchemisch nachgewiesen sein (siehe Fachinformationen). Eine Behandlung ausschließlich auf Basis einer Serum-Hb-Bestimmung ohne weiterführende Diagnostik der vorhandenen Eisenspeicher (zumindest Serum-Ferritin) ist forensisch gesehen problematisch, aber zumindest in der Frauenheilkunde weit verbreitet. In diesen Fällen handelt es sich um eine Therapie im Off-Label-Use, für die höhere Anforderungen an Aufklärung und Dokumentation bestehen. Die Kenntnis der beschriebenen Zulassungsbeschränkungen ist von Bedeutung, da in seltenen Fällen schwere Nebenwirkungen von intravenös verabreichten Eisen möglich sind und in diesen Fällen die korrekte Indikationsstellung haftungsrechtlich von Bedeutung werden könnte. Das österreichische Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen hat 2014 [37] eine Mitteilung zum Umgang mit intravenös verabreichten Eisen herausgegeben und hervorgehoben, „*dass alle intravenösen Eisenprodukte ernsthafte und möglicherweise tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen können. Diese können auch dann auftreten, wenn eine vorangegangene Verabreichung toleriert wurde (einschließlich einer negativen Testdosis).* Der Nutzen intravenöser Eisenprodukte überwiegt nach gegenwärtigen Kenntnisstand die Risiken, wenn die Empfehlungen (des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen) befolgt werden“ [37]. Zu einer ähnlichen Sichtweise kommt die European Medicines Agency [38].

Trotz der Indikationseinschränkungen und des Warnhinweises des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen und der eu-

ropäischen Stellungnahme zeigen Studien der letzten Jahre grundsätzlich eine gute Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Eisen. Eine aktuelle Metaanalyse [39] (präpartale Therapie: n = 11; postpartale Therapie: n = 8) belegt die gute Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Eisen gegenüber oral substituiertem Eisen mit häufigeren Nebenwirkungen, mit vor allem gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhö und Obstipation. Ernste Komplikationen nach einer Behandlung mit intravenösem Eisen sind in der Metaanalyse [37] nicht beschrieben. Paravasate dagegen mit eisenbedingter Hyperpigmentierung der Haut, die auch lange bestehen können, sind ein reales und aufklärungspflichtiges Risiko. Die laborchemisch nachgewiesene Kompensation der Anämie ist unter einer intravenösen Substitution gegenüber der oralen Substitution effektiver [39]. Eine US-amerikanische Metaanalyse aus dem gleichen Jahr 2019 kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis einer höheren Effektivität und einem niedrigeren Nebenwirkungsprofil von intravenös verabreichtem Eisen gegenüber peroral substituiertem Eisen [40, 41].

Schlussfolgerung

Die Auswirkungen einer Anämie während einer Schwangerschaft auf das unmittelbare und langfristige postnatale kindliche Befinden ist Gegenstand der Forschung. Die Datenlage zum Thema ist heterogen und vor allem durch retrospektive Studien aus sog. Entwicklungs- und Schwellenländern geprägt, die sich häufig durch eine unzureichende Qualität des Studiendesigns auszeichnen [42]. In einem rezenten Editorial hat die Australierin Antonia Shand [42] klar formuliert, dass es bis heute kein optimales und etabliertes Management für Prävention, Screening und Behandlung einer schwangerschaftsassozierten Eisenmangelanämie gäbe. Aus ihrer Sicht ist es aufgrund der bestehenden Datenlage unklar, ob verbesserte therapieassoziierte hämatologische Ergebnisse [35] auch tatsächlich zu einem verbesserten klinischen Ergebnis führen. Auch in der amerikanischen Empfehlung der U. S. Preventive Services Task Force [43] wird diese kritische Sichtweise bestätigt, in der die widersprüchlichen Ergebnisse der häufig schlecht designten Studien hervorgehoben werden. Aus Sicht der amerikanischen Empfehlung gibt es auch eine unzureichende Evidenz, klinisch unauffällige Schwangere auf eine Eisenmangelanämie mit dem Ziel eines verbesserten maternalen und neonatalen Outcomes zu screenen. Diese international veröffentlichten Darstellungen und die klinisch uneinheitliche Vorgehensweise in Österreich und den deutschsprachigen Ländern hat die OEGGG veranlasst, diese eigene Empfehlung zu veröffentlichen; sie empfiehlt analog zu Antonia Shand und der U. S. Preventive Services Task Force weitere und effektive Studien durchzuführen, um die Kernfrage des fetalen, neonatalen und maternalen Outcomes in Abhängigkeit einer möglichen Eisenmangelanämie zu evaluieren.

Insgesamt lässt der Trend der Datenlage zum gegenwärtigen Zeitpunkt zumindest einen Zusammenhang sowohl von maternalen Anämie, aber auch erhöhten maternalen Hämoglobin-Konzentrationen mit einem ungünstigen kurz- und langfristigen neonatalen Outcome als wahrscheinlich erscheinen.

In den letzten Jahrzehnten hat sich im klinischen Alltag bei Schwangeren eine meist orale Eisensubstitution etabliert, ohne dass in der Mehrheit der Fälle eine indizierte vorherige Anämiediagnostik durchgeführt wurde. Insgesamt wird die schwangerschaftsassozierte Anämieinzidenz bei uns häufig überschätzt und dürfte unter 10% liegen. Die WHO geht mit 15,5% von einer etwas höheren Inzidenz aus. Zur differenzialdiagnostischen Einschätzung einer Anämie und der Beurteilung einer möglicherweise indizierten Behandlung – z. B. durch eine Eisensubstitution – muss die differenzialdiagnostische Abklärung der Anämie durch die geeigneten laborchemischen Verfahren vorangehen. Eine intravenöse Eisensubstitution kann in Einzelfällen prä- oder postpartal indiziert sein. Allerdings muss beachtet werden, dass die Zulassung und damit die Behandlung mit intravenös applizierten Eisen auf Eisenmangelzustände beschränkt ist, „wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können. Die Diagnose einer Eisenmangelanämie muss laborchemisch bestätigt sein“ [36]. Somit ist die intravenöse Behandlung einer Anämie ausschließlich aufgrund eines erniedrigten Hämoglobin-Wertes nicht indiziert, da in diesen Fällen die In-vivo-Eisenreserven nicht bekannt sind. Möglicherweise wurde in der Vergangenheit durch offensive industrieinduzierte Marketingstrategien und publizistische Tätigkeit im Zusammenhang mit „Interessenkonflikten“ die weit verbreitete nicht fachgerechte Eisensubstitution ohne ausreichende Diagnostik gefördert. Dagegen hat die *indizierte* präpartale Eisensubstitution bei einer schwangerschaftsassozierten Eisenmangelanämie mit hoher Wahrscheinlichkeit Vorteile für das kurz- und langfristige neonatale Outcome. Die indizierte postpartale maternale Eisensubstitution bei nachgewiesener Eisenmangelanämie kann darüber hinaus die Rekonvaleszenz positiv beeinflussen.

- Sowohl eine maternale Anämie als auch erhöhte maternale Hb-Konzentrationen in der Schwangerschaft scheinen mit einem nachteiligen neonatalen Outcome (Frühgeburt, Small for gestational Age) einherzugehen.
- Die Prävalenz der maternalen Anämie wird in Mitteleuropa klinisch überschätzt und führt konsekutiv häufig zu einer nicht indizierten Überbehandlung von Schwangeren (Eisensubstitution ohne Indikation).
- Vor jeder angedachten Eisensubstitution während einer Schwangerschaft sollte eine differenzialdiagnostische Anämiediagnostik erfolgen, die zumindest die Bestimmung des Hämoglobin-Wertes und des Ferritinspiegels beinhalten sollte.
- Aufgrund des potenziellen Nebenwirkungsprofils und der Zulassung sind die Anforderungen an eine intravenöse Eisensubstitution streng zu stellen. Eine intravenöse Eisensubstitution ohne vorausgegangene vollständige Anämiediagnostik oder bei fehlender Indikation ist ein Off-Label-Use und muss als solcher dokumentiert und aufgeklärt werden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Spary-Kainz U, Semlitsch T, Rundel S et al. How many women take oral supplementation in pregnancy in Austria?: Who recommended it? A cross-sectional study. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131: 462–467. doi:10.1007/s00508-019-1502-9
- [2] World Health Organization. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia/Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell*. Geneva: World Health Organization; 2008: 1–51
- [3] Breymann C, Honegger C, Hösli I et al. Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft und postpartal (aktualisierte Version, ersetzt Version vom 24.12.2009) – Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Expertenbrief No 48 (ersetzt No 22): 2017. Online (Stand: 08.03.2021): <https://www.rosenfluh.ch/gynaekologie-2017-02/diagnostik-und-therapie-der-eisenmangelanaemie-in-der-schwangerschaft-und-postpartal>
- [4] Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2003. doi:10.1002/14651858.CD000117
- [5] Finkelstein JL, Kurpad AV, Bose B et al. Anaemia and iron deficiency in pregnancy and adverse perinatal outcomes in Southern India. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74: 112–125. doi:10.1038/s41430-019-0464-3
- [6] WHO. Meeting to develop a global consensus on Preconception Care to Reduce Maternal and Childhood Mortality and Morbidity. Meeting Report. Geneva: World Health Organization Headquarters; 2012. ISBN: 9789241505000. Online (Stand: 08.03.2021): https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/concensus_preconception_care/en/
- [7] Means RT. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients* 2020; 12: 447. doi:10.3390/nu12020447
- [8] Puolakka J, Janne O, Pakarinen A et al. Serum ferritin as a measure of iron stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1980; 95: 43–51. doi:10.3109/00016348009156379
- [9] Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 440–450. doi:10.1016/0002-9378(72)90493-0
- [10] ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 201–207. doi:10.1097/AOG.0b013e3181809c0d
- [11] WHO. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Luxembourg: World Health Organization; 2016. Online (Stand: 08.03.2020): <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>
- [12] Baum E, Donner-Banzhoff N, Maisel P. Müdigkeit. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-002, DEGAM-Leitlinie Nr. 2. AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 11/2017. AWMF Reg.-Nr. 053-002. Online (Stand: 08.03.2021): <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>
- [13] Hastka J, Metzgeroth G, Gattermann N. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. *onkopedia leitlinien*. DGHO e.V. 2018. Online (Stand: 08.03.2021): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@guideline/html/index.html>
- [14] Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325: 687–694. doi:10.1056/NEJM199109053251004
- [15] Marcus WL. Development of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1992; 326: 575; author reply 575–576. doi:10.1056/NEJM199202203260816
- [16] Falahi E, Akbari S, Ebrahimzade F et al. Impact of prophylactic iron supplementation in healthy pregnant women on maternal iron status and birth outcome. *Food Nutr Bull* 2011; 32: 213–217. doi:10.1177/156482651103200305
- [17] Brabin L, Brabin BJ, Gies S. Influence of iron status on risk of maternal or neonatal infection and on neonatal mortality with an emphasis on developing countries. *Nutr Rev* 2013; 71: 528–540. doi:10.1111/nure.12049
- [18] Milman N, Paszkowski T, Cetin I et al. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32: 509–516. doi:10.3109/09513590.2016.1149161
- [19] Smith C, Teng F, Branch E et al. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 134: 1234–1244. doi:10.1097/AOG.0000000000003557
- [20] Young MF, Oaks BM, Tandon S et al. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450: 47–68. doi:10.1111/nyas.14093
- [21] Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD004736. doi:10.1002/14651858.CD004736.pub5
- [22] Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 2003; 133: 1700S–1708S. doi:10.1093/jn/133.5.1700S
- [23] Scanlon KS, Yip R, Schieve LA et al. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 741–748. doi:10.1016/s0029-7844(00)00982-0
- [24] Zhang Y, Li Z, Li H et al. Maternal haemoglobin concentration and risk of preterm birth in a Chinese population. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38: 32–37. doi:10.1080/01443615.2017.1325454
- [25] Zhang X, Xu Q, Yang Y et al. Preconception Hb concentration and risk of preterm birth in over 2.7 million Chinese women aged 20–49 years: a population-based cohort study. *Br J Nutr* 2018; 120: 508–516. doi:10.1017/S0007114518001721
- [26] Srour MA, Aqel SS, Srour KM et al. Prevalence of Anemia and Iron Deficiency among Palestinian Pregnant Women and Its Association with Pregnancy Outcome. *Anemia* 2018; 2018: 9135625. doi:10.1155/2018/9135625
- [27] Yuan X, Hu H, Zhang M et al. Iron deficiency in late pregnancy and its associations with birth outcomes in Chinese pregnant women: a retrospective cohort study. *Nutr Metab (Lond)* 2019; 16: 30. doi:10.1186/s12986-019-0360-9
- [28] Wang C, Lin L, Su R et al. Hemoglobin levels during the first trimester of pregnancy are associated with the risk of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia and preterm birth in Chinese women: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 263. doi:10.1186/s12884-018-1800-7
- [29] Zhang Q, Ananth CV, Rhoads GG et al. The impact of maternal anemia on perinatal mortality: a population-based, prospective cohort study in China. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 793–799. doi:10.1016/j.annepidem.2009.06.002
- [30] McMahon LP. Iron deficiency in pregnancy. *Obstet Med* 2010; 3: 17–24. doi:10.1258/om.2010.100004
- [31] Domke A, Großklaus R, Niemann H et al. Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln. Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte. Bundesinstitut für Risikobewertung 2004; Teil II. Online (Stand: 08.03.2021): <https://www.bfr.bund.de/de/suche.html?search%5Bquery%5D=Verwendung+von+Mineralstoffen+in+Lebensmitteln.+Toxikologische+und+ern%C3%A4hrungsphysiologische+Aspekte>
- [32] Milman N, Bergholt T, Eriksen L et al. Iron prophylaxis during pregnancy – how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20–80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 238–247. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00610.x
- [33] Pavord S, Myers B, Robinson S et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 156: 588–600. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x

- [34] WHO. Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women. Geneva: WHO; 2012. ISBN: 9789241501996. Online (Stand: 08.03.2021): https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/daily_iron_pregnancy/en/
- [35] Rogozinska E, Daru J, Nicolaidis M et al. Iron preparations for women or reproductive age with iron deficiency (FRIDA): a systemic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol* 2021; 8: e503–e512
- [36] Vifor Pharma. Fachinformation. 2017. Online (Stand: 08.03.2021): www.viforpharma.com
- [37] Schranz R; BASG Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Wichtige Information über das Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Anwendung intravenöser Eisenprodukte. Zulassungsnummer 1–24166. 2014. Online (Stand: 08.03.2021): https://www.basg.gv.at/gesundheitsberufe/sicherheitsinformationen-dhpc?tx_theme_uploads%5B%40widget_0%5D%5BcurrentPage%5D=7&cHash=2fe0d1a0ac934b06d7773eb41f45f568
- [38] Gomollon F, Chowers Y, Danese S et al. Letter: European Medicines Agency recommendations for allergic reactions to intravenous iron-containing medicines. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 743–744. doi:10.1111/apt.12648
- [39] Radhika AG, Sharma AK, Perumal V et al. Parenteral Versus Oral Iron for Treatment of Iron Deficiency Anaemia During Pregnancy and post-partum: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol India* 2019; 69: 13–24. doi:10.1007/s13224-018-1191-8
- [40] Lewkowitz AK, Gupta A, Simon L et al. Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2019; 39: 519–532. doi:10.1038/s41372-019-0320-2
- [41] Wesstrom J. Safety of intravenous iron isomaltoside for iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301: 1127–1131. doi:10.1007/s00404-020-05509-2
- [42] Shand AW. Iron preparations for iron deficiency anaemia in pregnancy: which treatment is best? *Lancet Haematol* 2021; 8: e471–e472
- [43] Siu AL. Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015; 163: 529–536