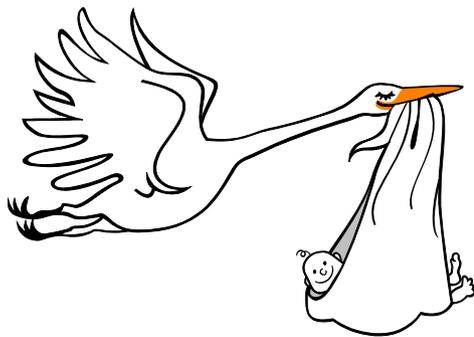




<http://www.urlaubwelt.com/wp-content/uploads/2016/02/Hamburg-11.jpg>



Anämie in der Schwangerschaft

Peter Nielsen

Interdisziplinäre klinische Gruppe Eisenstoffwechsel (Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin/Zentrum für Experimentelle Medizin) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Hamburg GERMANY, www.eiseninfo.de

verschiedene Ursachen möglich:

- Verschiedenes (z.B. Thalassämie, etc.)
- Eisenmangelanämie **95 %**
- Folsäuremangel

Definition: **Cut-Off-Values**

Gruppe	Hämoglobin (g/dL)	Serum Ferritin (µg/L)	sTfR (mg/L)	TfR/ log(Ferritin)	Zn-PP (µMol/Mol heme)
Premenopausal	12,0 ¹	<12-15 ¹	>2.7 ²	>1.5 ²	>40 ³
Schwangere Frauen	10,5 (2 nd Trim) ⁴ 11,0 (1 st , 3 rd Trim) ⁴	<12-15 ¹			>20 ³
Männer und postmenopausale Frauen	13,0 ¹	<12-15 ¹	>1.8 ²	>1.5 ²	>40 ³

sTfR, löslicher Transferrin-Rezeptor
Zn-PP, Zinc-Protoporphyrin

1. WHO/NHD/01.3 2001

2. Punnonen Blood 1997;89:1052-7

3. Harthoorn-Lasthuizen Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:660–66.

4. Current Trends CDC Morb Mortal Wkly Rep 1989;38(22);400-404

Daru J et.al. Systematic review of randomized trials of the effect of iron supplementation on iron stores and oxygen carrying capacity in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016 Mar;95(3):270-9.

- **Europa:** Prävalenz der Anämie in der Schwangerschaft: **25 %**
- Speichereisenmangel wesentlich häufiger

Rahman MM et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2016 Feb;103(2):495-504.

- In „**low- and middle-income countries**” . **42.7 %**
- Höheres Risiko für niedriges Geburtsgewicht (RR: 1.31; 95% CI: 1.13, 1.51), Frühgeburt (RR: 1.63; 95% CI: 1.33, 2.01), Perinatale Mortalität (RR: 1.51; 95% CI: 1.30, 1.76), und Neonatal Mortality (RR: 2.72; 95% CI: 1.19, 6.25) in anämischen Schwangeren.

Spina bifida

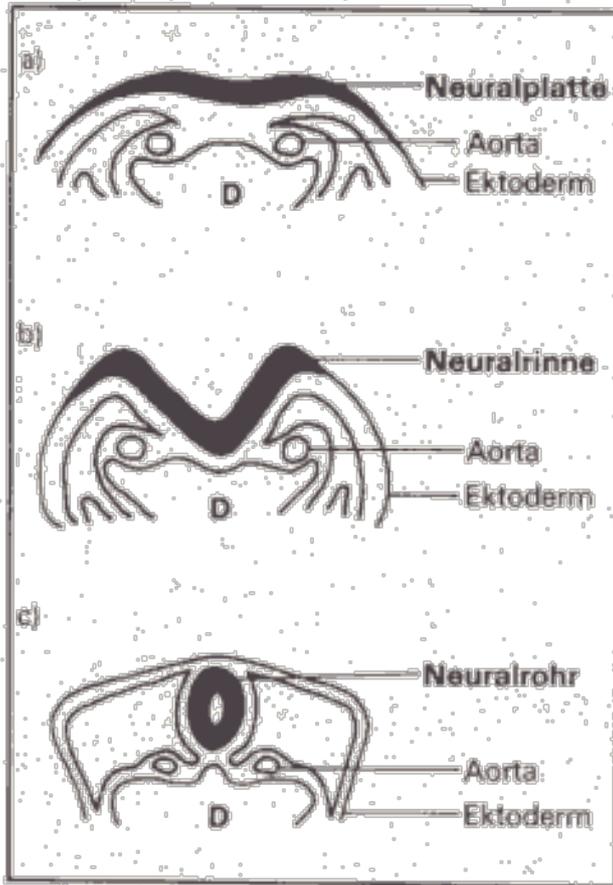


Abb. 1

In der ersten Schwangerschaftsphase bildet sich die Anlage des Rückenmarks zunächst in einem Nervenkanal, der sich bis zur vierten Schwangerschaftswoche zu einem Nervenrohr (Neuralrohr) schließt, um das wiederum die Wirbelsäule entsteht. Schließt sich das Neuralrohr nicht vollständig, so bleibt ein Wirbelbogen offen und es entsteht eine **Spina bifida**.

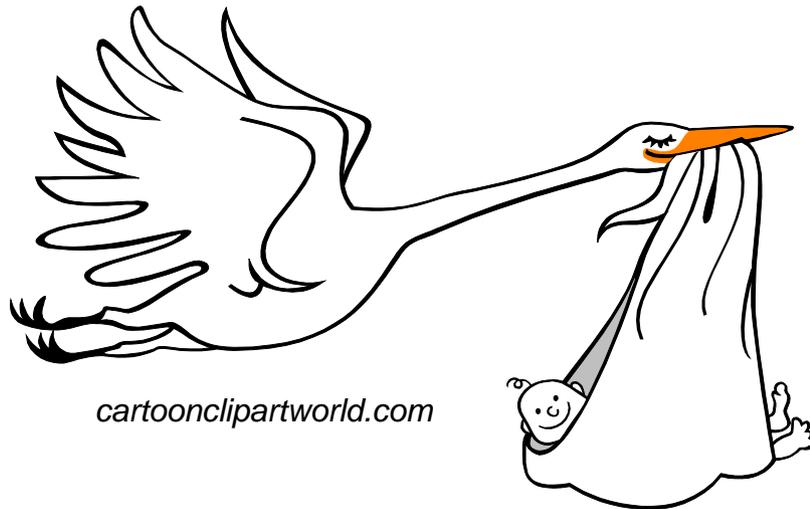
Etwa ein Kind von 1000-2000 Kindern ist betroffen.

Defekt der **monofunktionale C1-Tetrahydrofolat-Synthase (MTHFD1L)**, entsprechende Mutationen sind offenbar häufig:

- Sp.bif. occulta: 5% aller Menschen!
- Meningocele ev. auch ohne Auswirkungen
- 75% der fötalen Todesfälle durch Defekte des Neuralrohrschlusses



S.b. korreliert mit Folsäuremangel bei Schwangeren. Präventive Medikation, z.B. Folsäuresupplementation von Getreideprodukten in USA, hilft eindeutig!

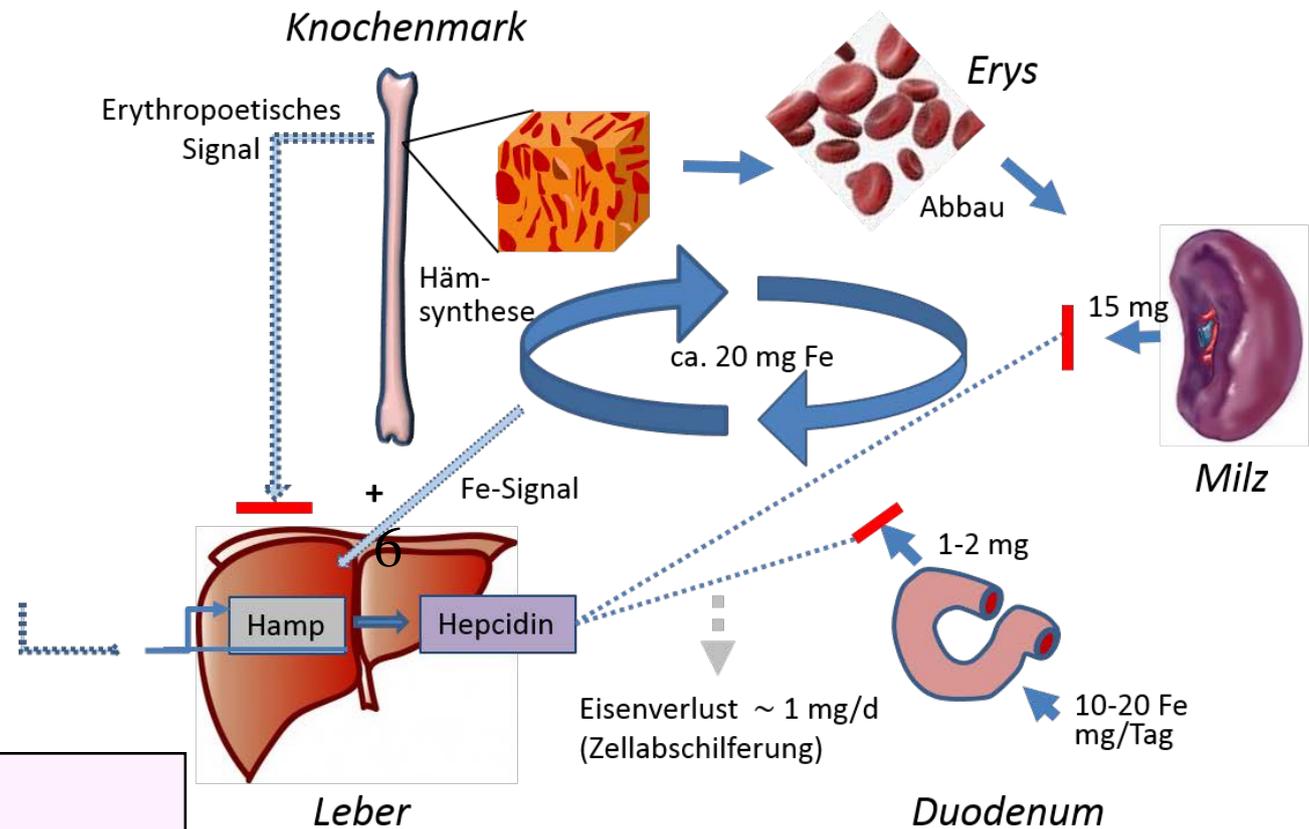


Eisenverlust in der normalen Schwangerschaft	mg
Obligater Verlust (0.8 mg* 290 Tage)	230
Zunahme der Erythrozytenmasse	450
Neugeborenes (3.5 kg)	270
Plazenta und Nabelschnur	90
Blutverlust bei Geburt	200
	1240
Reduzierte Erythrozytenmasse postpartum	- 450
Menostasis	- 160
Totaler Verlust	630



hoher Eisenbedarf in der Schwangerschaft

Eisen: das wichtigste Spurenelement beim Menschen



Fakten

Fe Bedarf: 1-2 mg/Tag
Nahrungs-Fe: 6 mg/1000 kcal
Absorption aus einer Mischkost
 → nur 10 %, es wird mehr Eisen aus Fleisch als aus pflanzlicher Kost absorbiert
Fe-Ausscheidung: 1-2 mg (vorwiegend abgeschilferte Zellen)

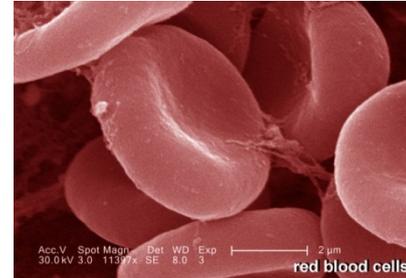
Eisen kann nicht aktiv ausgeschieden werden!

P. Nielsen in „Transfusions-assoziierte Pharmakotherapie“ (G. Singbartl, Springer 2016)

„Wofür brauchen wir Eisen?“

→ für ca. 30 Enzyme und Proteine

Hämoglobin:
O₂-Transport



DNA-Synthese

Ribonukleotidreduktase (Fe³⁺)
Aminophosphoribosyltransferase

Energiestoffwechsel

Cytochrome
Akonitase (4Fe+4S)

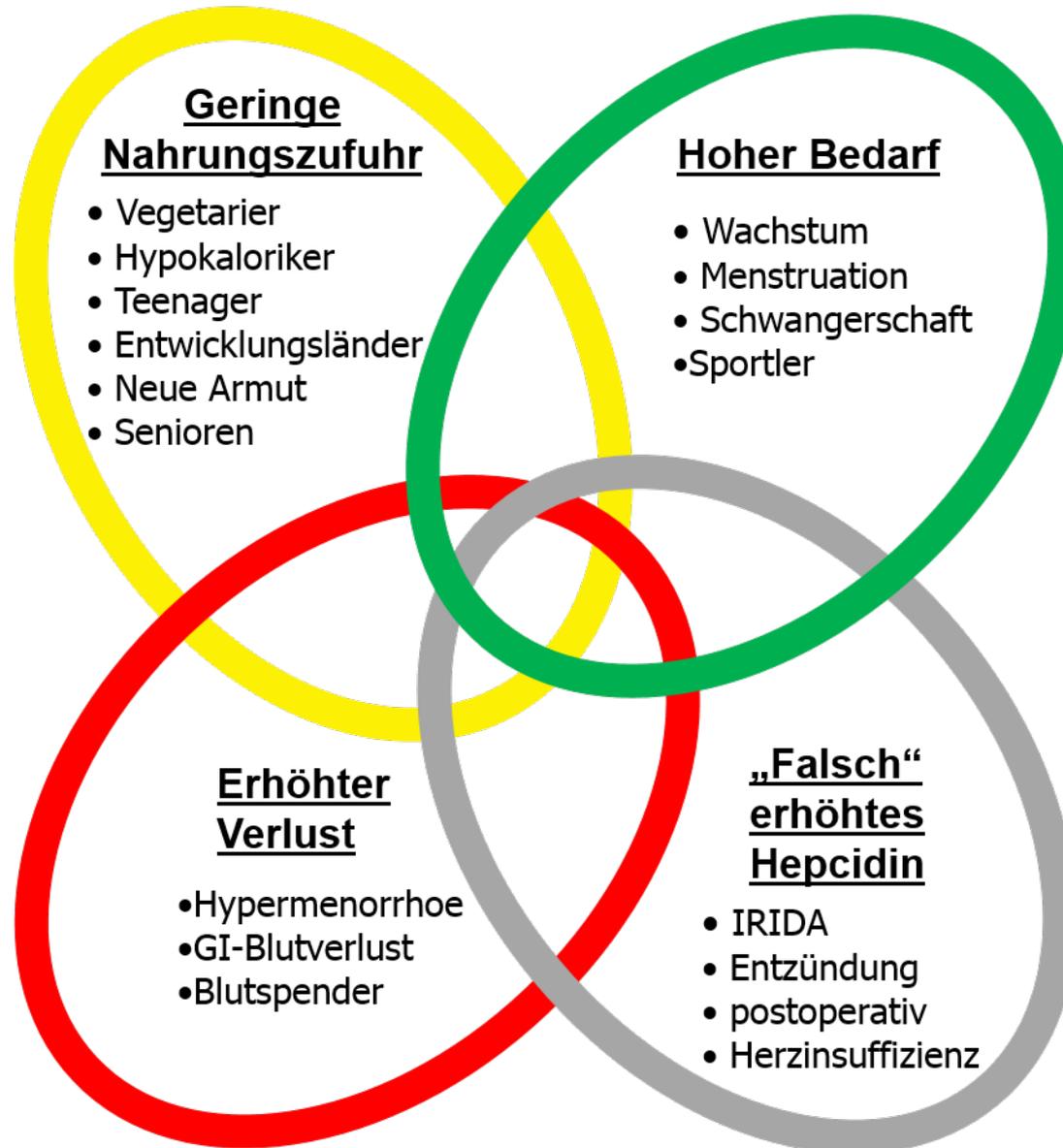
Enzyme in Stoffwechselwegen

z.B. Tryptophan-5, Thyrosin-3-MO, CytP450
Fettsäuredesaturase (2Fe²⁺ 2Cytb5)
Δ-9-Desaturase

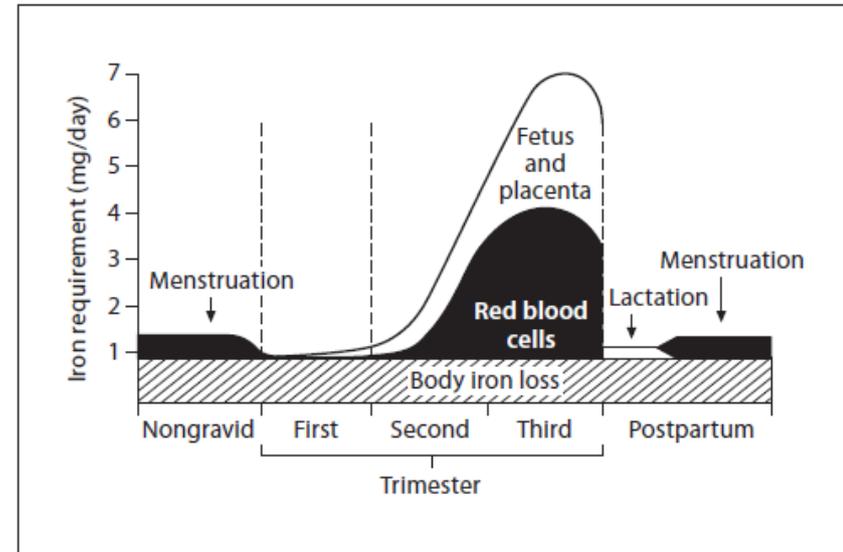
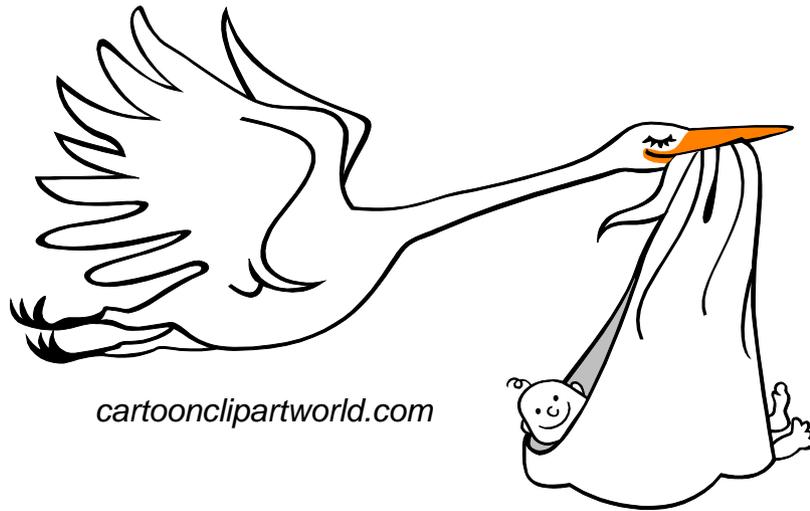


Bei schwerem chronischen Eisenmangel auch Funktionseinbußen von Stoffwechselsystemen zu befürchten nicht nur Anämie

Ursache von Eisenmangel



P. Nielsen in „Transfusions-assozierte Pharmakotherapie“ (G. Singbartl, Springer 2015)



Bothwell, T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72, 257S–264S.



hoher Eisenbedarf (> 5 mg Fe/d) im 3. Trimenon

REFERENZWERTE FÜR DIE NÄHRSTOFFZUFUHR / REFERENCE VALUES FOR NUTRIENT INTAKE / German Nutrition Society (DGE) 2000

Iron

A. Recommended intake

Age	Iron			
	mg/day		mg/MJ ¹ (Nutrient density)	
	m	f ²	m	f
Infants³				
0 to under 4 months ^{4,5}		0.5	0.3	0.3
4 to under 12 months		8	2.7	2.8
Children				
1 to under 4 years		8	1.7	1.8
4 to under 7 years		8	1.3	1.4
7 to under 10 years		10	1.3	1.4
10 to under 13 years	12	15	1.3	1.8
13 to under 15 years	12	15	1.1	1.6
Adolescents and adults				
15 to under 19 years	12	15	1.1	1.8
19 to under 25 years	10	15	0.9	1.9
25 to under 51 years	10	15	1.0	1.9
51 to under 65 years	10	10	1.1	1.4
65 years and older	10	10	1.2	1.4
Pregnant women		30	3.3	
Lactating women⁶		20	1.9	

(=5000 kcal/d)

→ ist aus der Nahrung allein nicht zu schaffen

Regulation der Eisenaufnahme im Darm



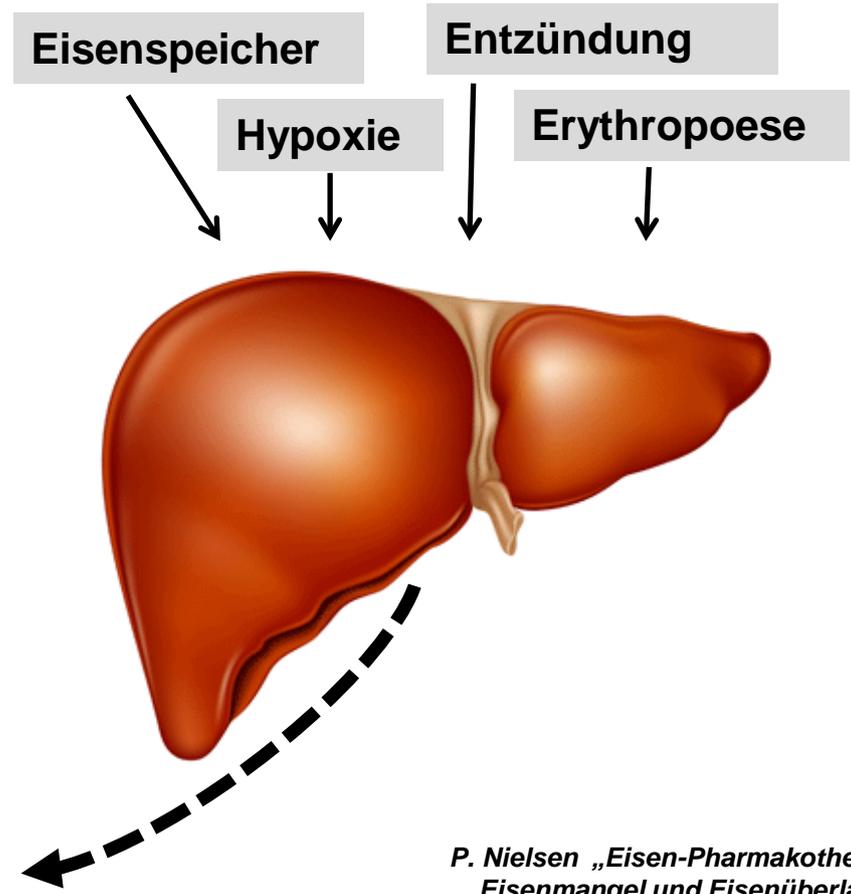
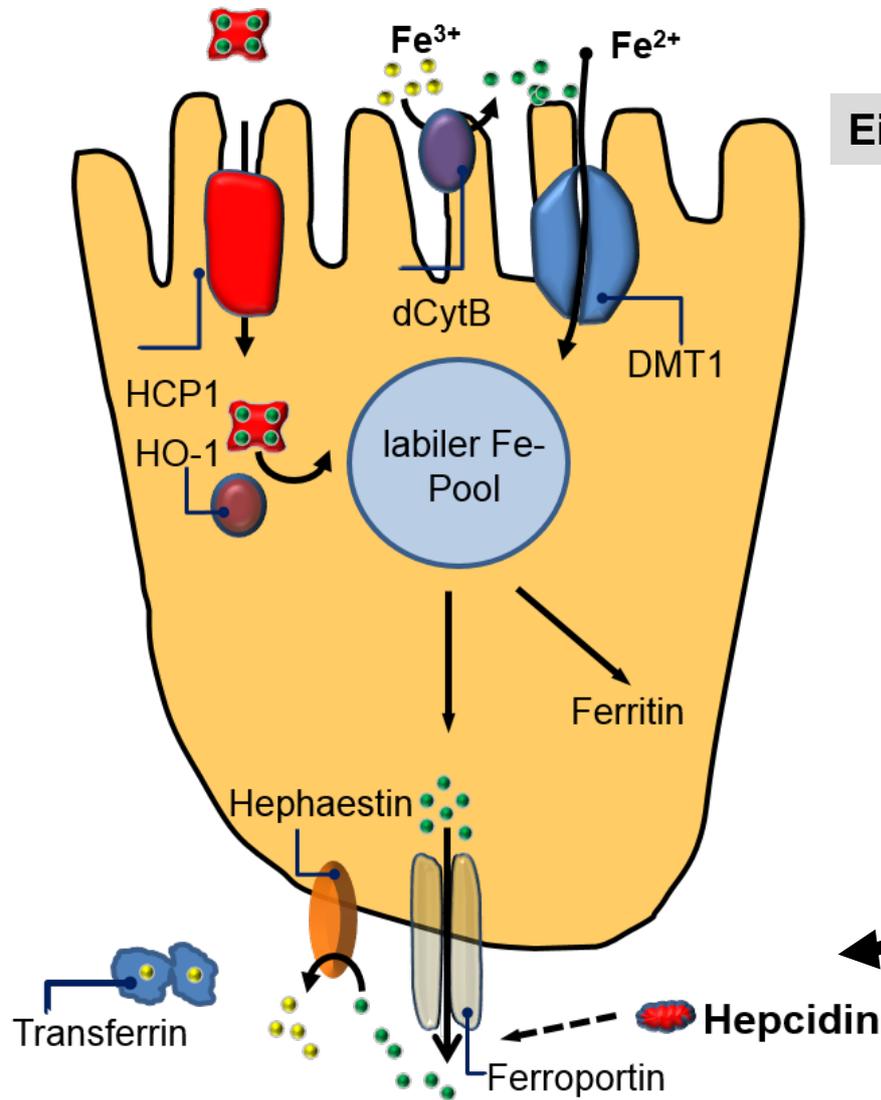
Häm-Eisen
(Fe²⁺)



nicht-Häm-Eisen
(Fe³⁺)



orale Eisentherapie
(Fe²⁺)



P. Nielsen „Eisen-Pharmakotherapie von Eisenmangel und Eisenüberladung,“ in „Allgemeine und spezielle Pharmakologie & Toxikologie,“ 12. Aufl. 2016, Elsevier

Stimulierende Faktoren (nicht-Häm-Eisen)

Vitamin C/Ascorbinsäure (in Früchten, Gemüse, Kartoffeln, Fruchtsäften etc)
Fleisch, Geflügel, Fisch und Seefrüchte („Fleischeffekt“)
Fermentierte Gemüse (Sauerkraut), bestimmte Soja Soßen.

Hemmende Faktoren (nicht-Häm-Eisen)

Phytinsäure und andere **Inositol-Phosphate** (z.B. in Getreideprodukten, bestimmten Brotsorten, Frühstückscerealien, ungeschälter Reis, Nudelprodukte, Nüsse, Kakao, Sojabohnen)

Eisenbindende **phenolische Verbindungen** (Tannate in **Tee**, Kaffee, Kakao, Gewürzen, bestimmten Gemüse, Rotweine)

Calcium in Milch und Käse

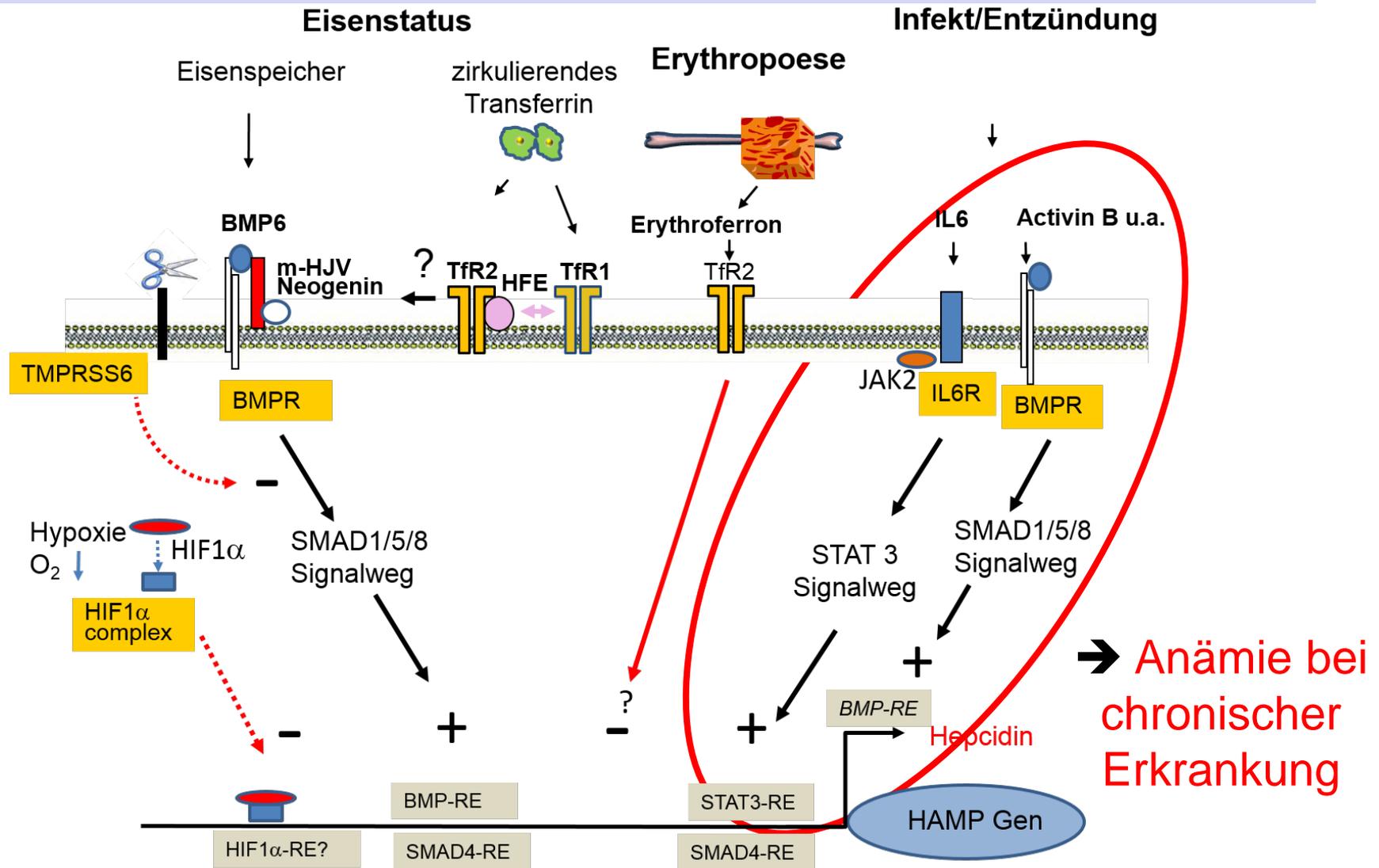
Soja-Protein



Spinat bringt
es nicht!



Entzündung führt zu starker Hepcidinexpression (Serum-Fe ↓)



P. Nielsen in „Diagnostik und Therapie von Eisenmangel mit und ohne Anämie UniMed 2009/2016

Koenig MD et al. **Hepcidin** and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014 Aug 4;6(8):3062-83.

- Hepcidin ist niedriger bei Schwangeren
- Schwangere mit nicht messbarem Hepcidin transferieren mehr Eisen zum Fötus
- Schwangere mit Entzündungsstatus, wie bei Präeklampsie, Malaria, Übergewicht zeigen höhere Hepcidinwerte

M.F. Young et al. Impact of maternal and neonatal iron status on **placental transferrin receptor expression** in pregnant adolescents. *Placenta*. 2010 Nov;31(11):1010-4.

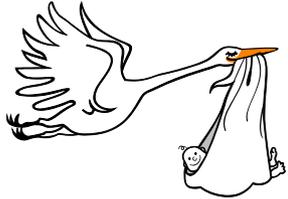
- Mütter mit Speichereisenmangel haben eine signifikant höhere plazentale Expression von TfR als Kompensationsmechanismus

Garcia-Valdes L et al. The impact of **maternal obesity** on iron status, placental transferrin receptor expression and hepcidin expression in human pregnancy. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Apr;39(4):571-8

- RNA und Protein von Placenta-TfR1 sind invers korreliert mit dem maternalen Eisenstatus.
- Maternale Hepcidin-Spiegel bei Geburt sind höher in übergewichtigen Müttern (26.03 ± 12.95 vs 18.00 ± 10.77 , $P < 0.05$) und korrelieren mit dem sTfR ($r = 0.2$ $P = 0.025$)



Eisenmangel bei der Mutter kann in gewissen Ausmaß von der Placenta kompensiert werden (höherer Eisentransfer zu Lasten der Mutter)



Große Interventionsstudie aus China an 5828 Schwangeren und 4697 Lebendgeburten

Eine Pilotstudie zeigte 13% niedriges Geburtsgewicht und 57% Anämie (Hb <11 g/dl) im 3. Trimester

Multimikronutr: 30 mg Fe/d

Eisen-Folsäure: 60 mg Fe/d

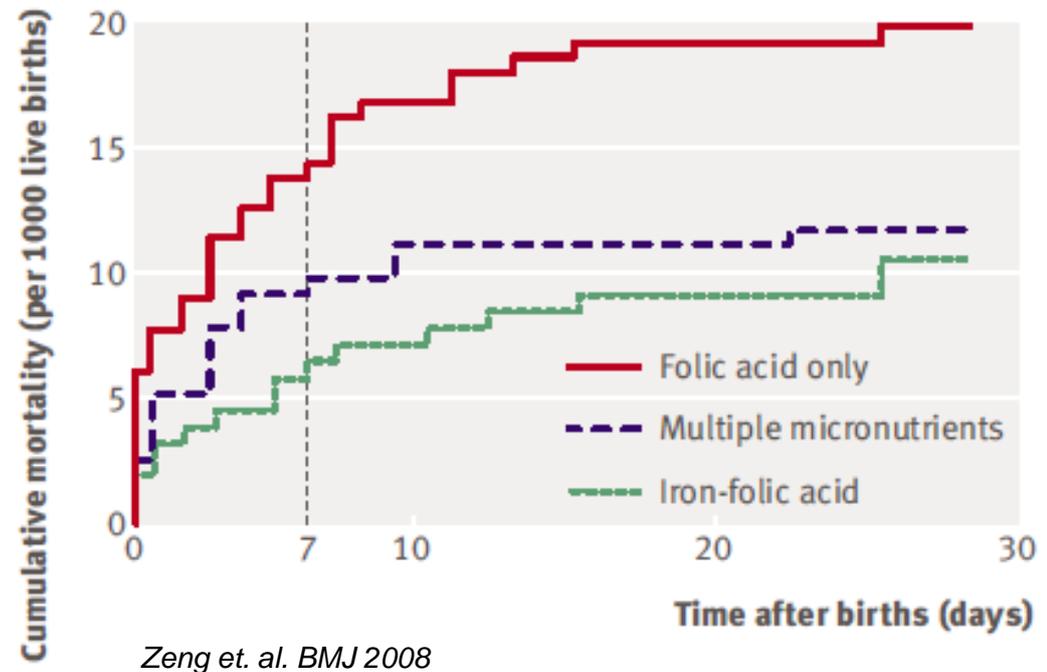


Fig 2 | Cumulative mortality curves for infants from birth to 28 days by treatment. Log rank test of difference: P=0.055 for three groups; 0.032 for iron-folic acid v folic acid; 0.077 for multiple micronutrients v folic acid; 0.708 for multiple micronutrients v iron-folic acid



USA: 2008 : → Eisensupplementation für alle Schwangeren empfohlen

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin no. 95: anemia in pregnancy. Obstet Gynecol. 2008;112:201–207.

Europa 1993: → tägliche Eisensupplementation in der 2. Hälfte der Schwangerschaft.

Commission of the European Communities. Nutrient and Energy Intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food. Luxembourg: Commission of the European Communities; 1993.

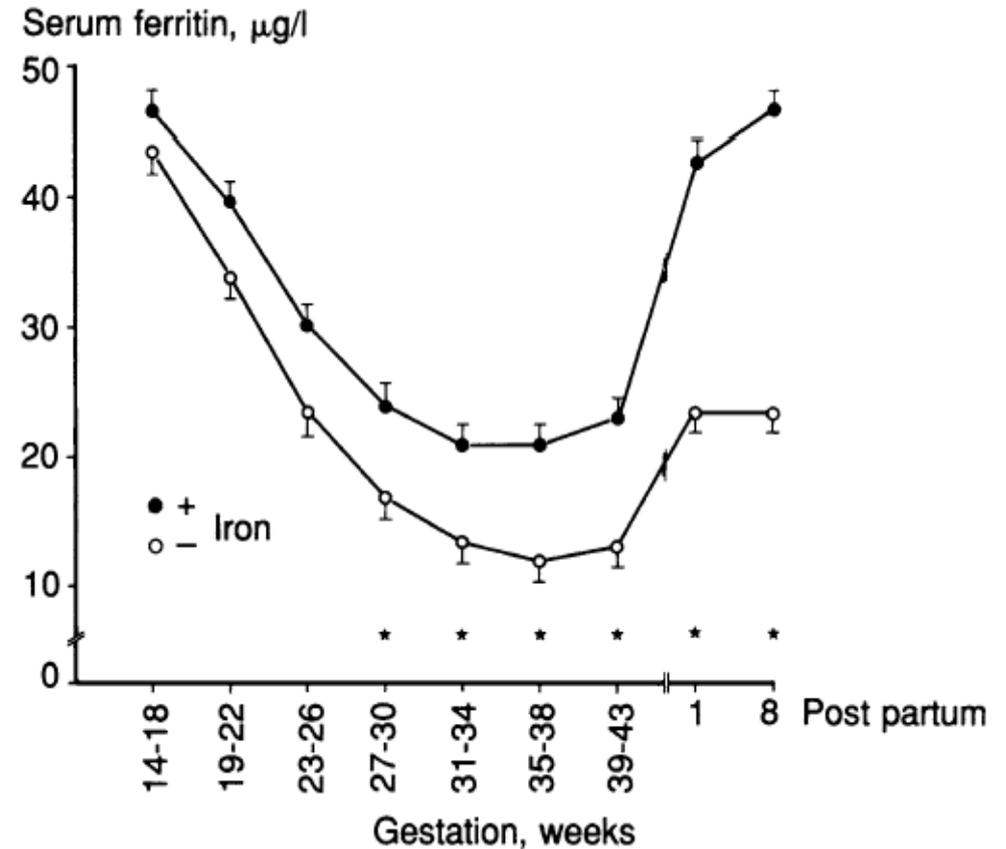
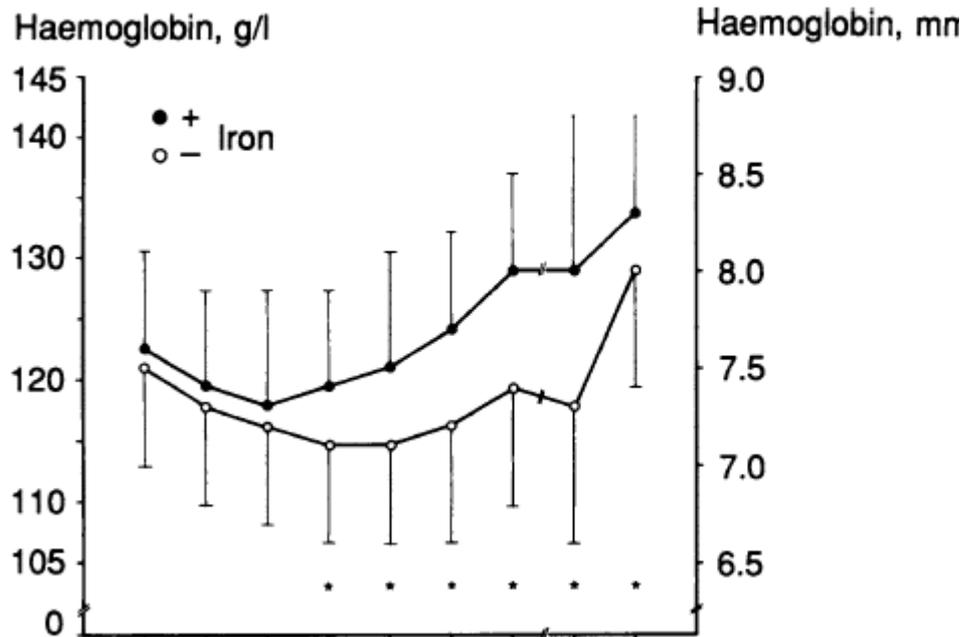
England 2008: Fe-Supplementation nur bei Hb <11 g/dL im 1. Trimester und bei Hb <10.5 g/dL ab der 28 Woche.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.

Deutschland: keine Leitlinien:

Empfehlung: Anämie (Hb < 11 g/dl bzw. 10.5 g/dl) und Ferritin < 30 µg/l ist behandlungsbedürftig. Bei allen Schwangeren nach der 10. Woche 30-40 mg Fe gut bioverfügbares Präparat, Ferritin < 30 µg/l: 100 mg Fe/d; bei Ferritin < 12 µg/l und Hb < 9 g/dl parenterale Eisentherapie; Hb < 7 g/dl Transfusionsindikation

Bergmann et al. Geburtsh Frauenheilk 2009;69:682-686



Fe-Therapie mit 66 mg Fe/d ab 14-18 Woche

Fawcett EJ et al. A meta-analysis of the worldwide prevalence of pica during pregnancy and the postpartum period. Int J Gynaecol Obstet. 2016 Feb 3.

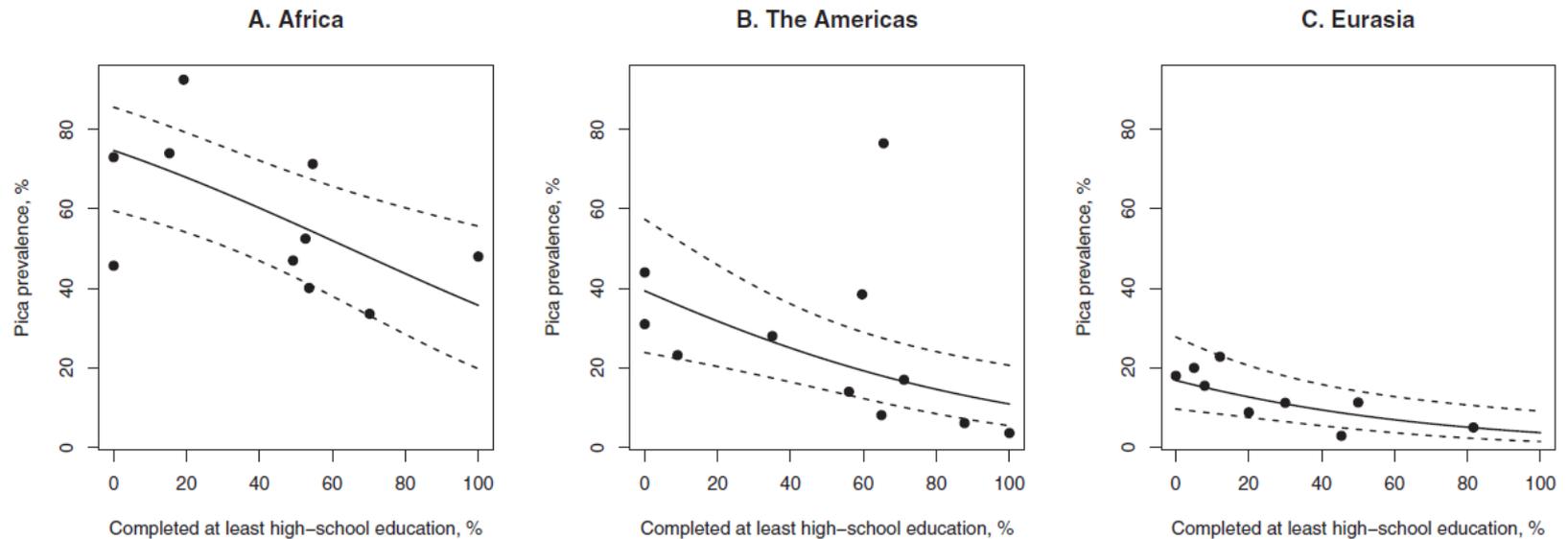


Fig. 4. Scatterplot of association between having completed at least high-school education and pica prevalence in (A) Africa, (B) the Americas, and (C) Eurasia.



Bei Eisenmangel in der Schwangerschaft Pica-Symptomatik häufig

Risikofaktoren

- hoher BMI (kg^2/m^2) vor der Schwangerschaft
BMI 20 Kontrolle: BMI 28 → 2fach, BMI 38 → 3fach
Bodnar LM et al. Obes Res 2004;12:941-8.
höheres Risiko für postpartum Hämorrhagie mit hohem Blutverlust bis 1000 ml, Makrosomie
- Fehlende Eisensubstitution in der Schwangerschaft
- Anämie schon vor der Geburt
- Mehrlingsschwangerschaften (höherer Bedarf, größerer Blutverlust)
- nicht- bzw. nur kurz-stillende Frauen (früher einsetzende Regelblutung) *Kalkwarf HJ et al. Am J Clin Nutr 1998;67:1244-9.*

oral



intravenös

i.m. → **obsolet**

Ist im Regelfall die Therapie der 1. Wahl:

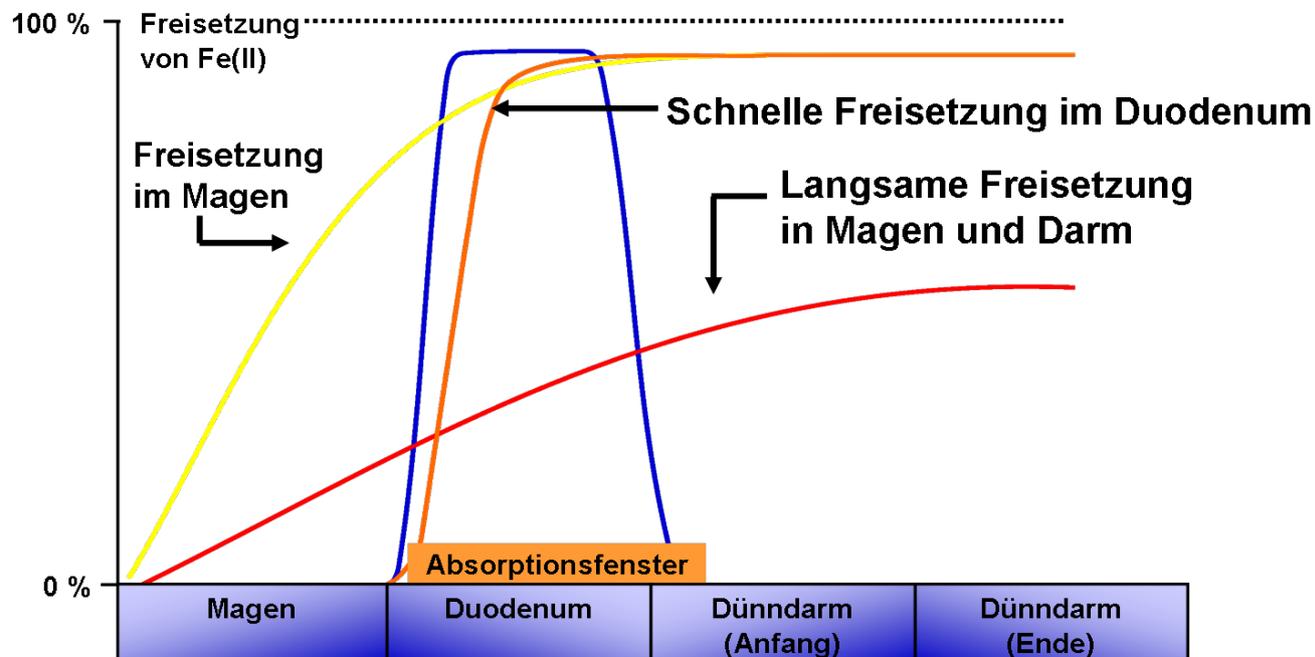
- sicher
- effektiv
- kostengünstig

Therapie der 2. Wahl:
anerkannte Indikationen:

- bei renaler Anämie unter Epo
- bei Darmentzündungen
- Therapieversager orale Eisentherapie
- Anämie bei chronischer Herzinsuffizienz

Eisenabsorption: Eisenpräparat ist nicht gleich Eisenpräparat!

- Löslichkeit von Eisen bei pH 6-7 grundsätzlich sehr begrenzt
- Bioverfügbarkeit aus 100 mg Dosis maximal 15-25 mg
- Galenik eines Präparates ist sehr wichtig



P. Nielsen Diagnostik und Therapie von Eisenmangel ...Uni-Med 2009



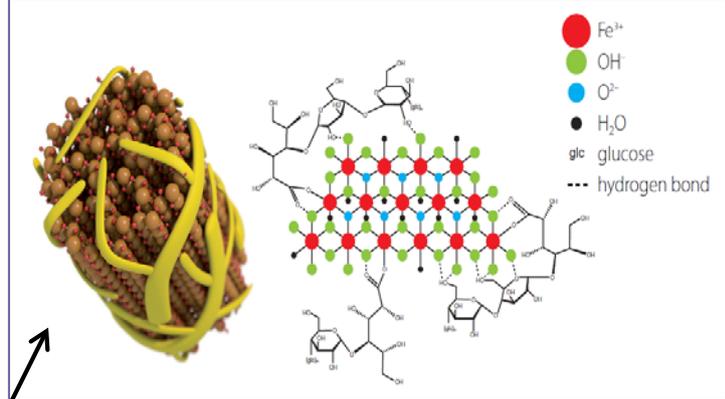
Rasche Bereitstellung von Eisen erforderlich

Parenterale Eisentherapie

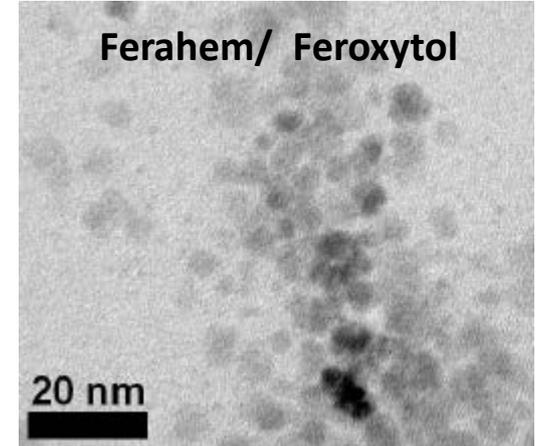
Verbindung	Mol.-gewicht	HWZ-Plasma	Maximal-Dosis	Testdosis notwendig	Preis
Fe(III)-Dextran	165000 D	40-60 h	100-200 mg	Ja 29.2/1.4	5x100mg 104,49€
Fe(III)-Glukonat	289000-440000 D	~ 1 h	62.5-125 mg	ja 10.5/0.6	6x62,5mg 39,09€
Fe(III)-Saccharat/Sucrose	34.000-60.000 D	~ 5 h	200-500 mg	nein 4.2/0.0	5x100mg 109,68€
Fe(III)-Carboxymaltose	150.000	16 h	1000 mg	nein n.d./n.d.	5x100mg 172,05€
Ferumoxytol	750.000		510 mg	ja	

adverse/ tödliche Reaktionen#

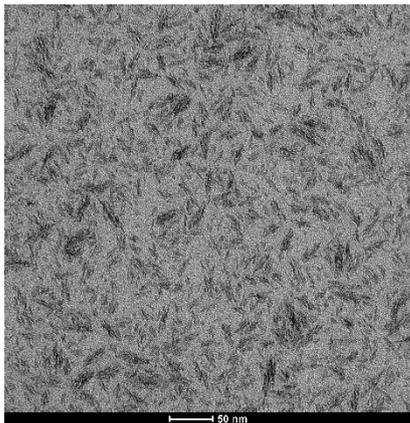
Figure 1: Structure of ferric carboxymaltose [11]



Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose Ferinject®: structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert.* 2009;23(1):11-6. Printed with permission.



Bullivant et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 17501-17510; doi:10.3390/ijms140917501



Fe(III)carboxymaltose FCM

➔ Nanopartikel

per Million 100 mg Anwendungen

Vorteil: Injektion größerer Fe-Mengen möglich

- Risikowarnung beachten
 - **European Medicines Agency** 2013 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl.
 - **Rote-Hand-Brief Okt.** 2013 www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20131021.pdf
- Gilt einheitlich für alle Präparate: schwere adverse Reaktionen sind selten, aber unberechenbar
- Indikation nur wenn eine orale Therapie nicht geht
- besondere Vorsicht bei allergischen Patienten
- nicht in der Schwangerschaft
- nur wenn Notfallbehandlung personell und apparative möglich

- Mit Fe-Sucrose und Fe(III)carboxymaltose weltweit die besten Erfahrungen.

- Dosierung nach Ganzoni-Formel: Fe-Defizit in mg = body weight (kg) × [15 – aktuell Haemoglobin (g/dL)] × 2.4 + 500.

- Ein hohes Ferritin nach Injektion ist nur transient und geht nach Umverteilung sofort wieder runter!

- Anämie in der Schwangerschaft: Risiko für Kind und Mutter
- Häufigste Ursache: Eisenmangel.
- Ein leichter Eisenmangel der Mutter kann durch Gegenregulation der Placenta kompensiert werden, sodass das Kind ausreichend mit Eisen versorgt wird. Gilt nicht für schwere chronische Anämie der Mutter: hier hohe Mortalität im ersten Lebensmonat!
- Eisenmedikationen in der Schwangerschaft, vorallen im letzten Trimenon, wird in vielen Ländern in Leitlinien empfohlen. Am besten nach Ferritin steuern.
- Orale Eisentherapie nach Leitlinien → 1. Wahl vor allem in der Schwangerschaft!

Ein früher Kenner des Eisenstoffwechsels

Eisenmangel-
anämie

Albrecht Dürer

„Adam und Eva
1507“

www.eiseninfo.de

