

– – – Rubrik Apothekenpraxis – – –

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Eisensubstitution in der Schwangerschaft.

Nutzen und Risiko
für Mutter und Kind.



Eisenhaushalt
Eisenkreislauf
Eisenmangel
Diagnostik

Prophylaktische Eisensubstitution
Therapeutische Eisensubstitution
Eisenpräparate
Beratungsvorschläge für Fallbeispiele

Eisensubstitution in der Schwangerschaft.

Nutzen und Risiken für Mutter und Kind

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

Lektorat:

N.N.

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

Abstract

Iron deficiency in pregnancy – even in the absence of anemia - is known to induce several complications such as preterm delivery, low birth weight and iron deficiency anemia in newborns and early childhood. In addition, iron deficiency anemia may impair cognition and behaviour in later childhood. Thus, it appears desirable to estimate total body iron stores at the initial examination of pregnant women in the course of medical pregnancy survey and to initiate iron supplementation in case of low serum ferritin levels. In striking contrast, current knowledge generally speaks against prescribed or patient-initiated routine iron supplementation without knowledge of the iron status. This applies to non-pregnant women and men as well. Such a blind therapy should be strictly banned, particularly during pregnancy, because it may cause considerable harm to both mother and child. So far undiagnosed iron storage diseases such as hemochromatosis may progress more rapidly. Furthermore, fetal growth restriction, preterm delivery and preeclampsia may be precipitated and the risk of developing gestational diabetes may increase. Appropriate consultations on iron supplementation have to face expectations raised by advertisements recommending routine iron supplementation. In view of this, it appears reasonable to call into question the availability of such preparations in non-pharmacy drug stores.

Abstrakt

In der Schwangerschaft kann bereits ein latenter Eisenmangel auch ohne begleitende Anämie verschiedene Komplikationen wie vorzeitige Geburt, niedriges Geburtsgewicht und Eisenmangelanämie in Säuglingsalter und früher Kindheit verursachen. Darüber hinaus führt eine Eisenmangelanämie bei Kleinkindern und Jugendlichen möglicherweise zu einer Beeinträchtigung von Kognition und Verhalten. Insofern wäre es wünschenswert, wenn bei der Erstuntersuchung der Schwangerenvorsorge der Eisenstatus durch Bestimmung von Serumferritin erfasst und ein evidenter Eisenmangel

umgehend therapiert würde. Im Gegensatz dazu sprechen bisherige Erkenntnisse ganz allgemein gegen die unkritische Einnahme von Eisenpräparaten ohne Kenntnis des Eisenstatus. Dies gilt nicht nur in der Schwangerschaft, sondern auch bei Männern und nicht schwangeren Frauen. Die eigenmächtige Einnahme von eisenhaltigen Arzneimitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln ist daher strikt abzulehnen. Dies trifft vor allem in der Schwangerschaft zu, denn ein solcher Blindflug kann auch zur Eisenüberladung und den sich daraus ergebenden Risiken für Mutter und Kind führen. Hierzu zählen die beschleunigte Progression einer Eisenspeichererkrankung sowie fetale Wachstumsretardierung, vorzeitige Geburt und Präeklampsie sowie ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftsdiabetes. Für die Beratung bedeutet dies auch, der mittels Werbung empfohlenen routinemäßigen Einnahme eisenhaltiger Präparate entgegenwirken zu müssen. Vor diesem Hintergrund sollte die freie Verfügbarkeit nicht apothekenpflichtiger Eisenpräparate überdacht werden.

Einleitung und Fallbeispiele

In der Schwangerschaft tritt häufig Eisenmangel mit oder ohne begleitende Anämie auf. Die Prävalenz eines solchen Eisenmangels liegt in den westlichen entwickelten Ländern bei etwa 15 % (1). In weniger entwickelten Ländern ist dieser Prozentsatz deutlich höher (2). Ein Eisenmangel in der Schwangerschaft kann verschiedene Komplikationen verursachen, die sowohl die Mutter als auch das Kind betreffen. Hierzu zählen neben der Anämie auch **vorzeitige Wehentätigkeit**, **niedriges Geburtsgewicht** und **Eisenmangelanämie** in Säuglingsalter und früher Kindheit (1,3). Darüber hinaus wird vermutet, dass eine Eisenmangelanämie bei Kleinkindern und Jugendlichen zu einer **Beeinträchtigung von Kognition und Verhalten** führen kann, auch wenn diese Effekte als insgesamt gering eingestuft werden (4,5). Diese negativen Folgen geben sowohl bei den Schwangeren als auch bei Hebammen, Ärzten und Apothekern Anlass zur Sorge, und sie sind Anstoß und Motivation für eine Substitutionsthe-

rapie. Die folgenden beiden Fallbeispiele stehen stellvertretend für viele verschiedene Fragen zur Eisensubstitution in der Schwangerschaft:

Fallbeispiel 1: Die 27 Jahre junge Frau M.S. mit Kinderwunsch fragt Sie, ob es vorteilhaft für sie sei ein Eisenpräparat einzunehmen. Sie wisse zwar, dass eine ausreichende Folsäureversorgung vor der Konzeption wichtig ist, aber wie sich das mit Eisen verhalte, sei ihr nicht bekannt. Eine Freundin habe ihr jedoch erzählt, dass bei ihr während ihrer Schwangerschaft eine richtige Eisenblutarmut aufgetreten sei. Hierfür wären ihr Tabletten verordnet worden, die sie kaum vertragen habe aber wegen der möglichen Gefahren für das Baby nehmen sollte und wollte. Frau M.S. möchte gerne einer solchen Problematik vorbeugen und die von ihrer Freundin geschilderten Nebenwirkungen der medikamentösen Eisensubstitution vermeiden. Wie sollte diese Patientin beraten und ggf. behandelt werden?

Fallbeispiel 2: Die bereits sichtlich schwangere 25 Jahre junge Frau T.H. bittet Sie um Ihren Rat wegen der Unverträglichkeit eines Eisenpräparates, welches Sie vor einigen Tagen von ihrer Gynäkologin verordnet bekommen hat. Das Rezept habe sie kommentarlos auf dem Postweg erhalten. Auf Ihre Nachfrage schaut sie in Ihren Mutterpass und antwortet ihr Hb-Wert sei 11,0 mg/dl. Der Wert wurde vor etwa einer Woche zum Zeitpunkt der 26. Schwangerschaftswoche bestimmt. Weitere Laborwerte zur Bestimmung des Körpereisens liegen nicht vor. Daneben habe sie keinerlei Probleme und fühle sich gut und wohl. Nur sei sie oft müde und schlafe deshalb viel mehr als vor der Schwangerschaft.

Das retardierte Eisenpräparat enthält 100 mg Eisen-II-sulfat und soll laut Packungsbeilage einmal täglich morgens nüchtern oder einmal täglich etwa 2 Stunden vor oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Sie habe zwar beides versucht, würde aber in jedem Fall unter unangenehmen Magenschmerzen mit Übelkeit und Druckgefühl leiden. Sie fragt, ob sie ihr es ein besser verträgliches Eisenpräparat empfehlen könnten, oder ob ein zusätzliches Magenpräparat ihren Beschwerden lindern

könnte. Wie sollte diese Patientin beraten und ggf. behandelt werden?

Eisenhaushalt

Der menschliche Körper enthält etwa 3,7 g Eisen. Der weitaus größte Teil davon, etwa 2,5 g, ist in den Erythrozyten an Hämoglobin gebunden (**Abb. 1**). Ungefähr 1 g Eisen liegt als körpereigene Eisenreserve gespeichert in Ferritin vor (Eisenspeicher). Einige Zehntel Gramm Eisen sind in Myoglobin gebunden und ein sehr kleiner Teil von etwa 20 mg Eisen verteilt sich auf die vielen verschiedenen Proteine, die Elektronen transportieren. Hierzu gehören beispielsweise die Enzyme der Atmungskette oder die als CYP 450 Enzyme bezeichneten Monooxygenasen, die auch Arzneistoffe verstoffwechseln (6).

Der Eisenbedarf erwachsener Menschen ist geschlechtsabhängig, jedoch in Verhältnis zum Gesamteisen des Körpers eher gering und im Wesentlichen durch Eisenverluste bedingt. Während der tägliche Substitutionsbedarf von Männern etwa 1 mg beträgt, benötigen nicht schwangere Frauen, hauptsächlich wegen der Eisenverluste durch die Regelblutung, 1,5-2,0 mg Eisen pro Tag. Bei Schwangeren steigt der Bedarf wegen des fetalen Wachstums trotz ausbleibender Regelblutung sogar auf 3,0 mg pro Tag. Die geringe Resorptionsquote (siehe unten) ist der Grund dafür, dass die tägliche Eisenzufuhr den Substitutionsbedarf um das 10-fache übersteigen muss. Demnach muss beispielsweise eine Schwangere eine tägliche Eisenzufuhr von 30 mg gewährleisten. Dies ist in der Regel alleine durch Ernährung nicht zu erreichen (1-3).

Eisenkreislauf

Eisenresorption Eisen wird nur in zweiwertiger Form resorbiert, da im alkalischen Milieu des Darms dreiwertiges Eisen (Eisen-III-hydroxid) unlöslich ist. Allerdings findet sich auf der Oberfläche der Duodenalschleimhaut die Ferrireduktase, welche Fe^{3+} zu Fe^{2+} reduziert. Die Resorption von zweiwertigen Eisensalzen erfolgt im Duodenum und oberen Jejunum mit einer Quote von ungefähr

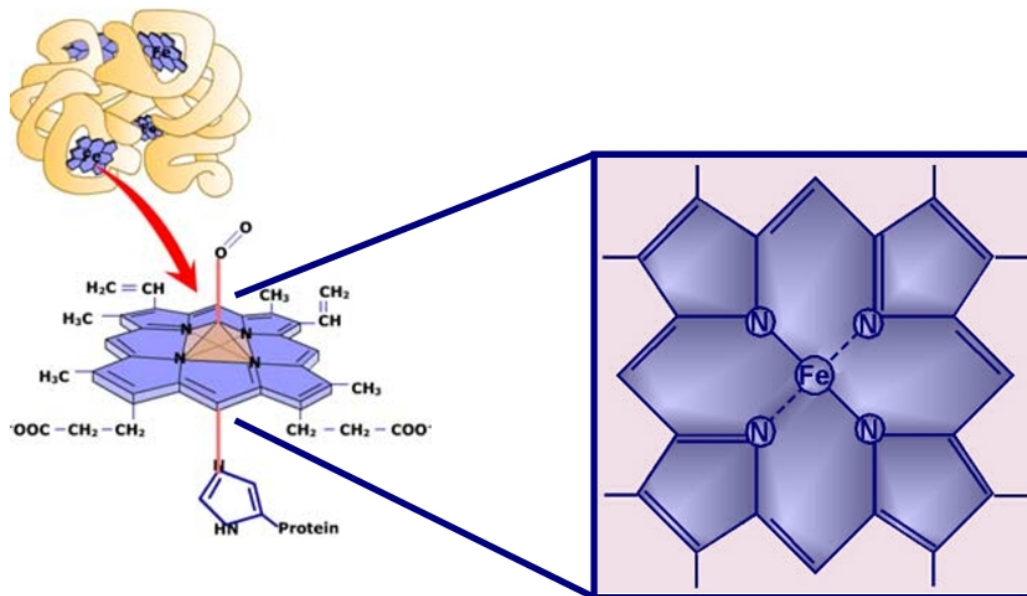


Abb. 1: Chemische 2D-Struktur von Hämoglobin und Bindung von Sauerstoff an das Eisenzentralatom des Porphyringerüsts (nach **Weblink 1**)

10-20 %. Das teilweise in Nahrungsmitteln vorkommende an Hämoglobin gebundene Eisen wird wesentlich besser resorbiert. Die Resorption von Fe^{2+} ist sehr komplex und erfolgt unter Beteiligung verschiedener Proteine. Eine große Bedeutung hat der „divalent metal transporter 1“ (DMT1). Dieses Membranprotein der apikalen Mukosazellen der Duodenumschleimhaut transportiert Fe^{2+} energieabhängig in die Zellen wo es an eisenregulatorische Proteine gebunden wird. Interessanterweise wird DMT1 bei Eisenmangel unter Beteiligung dieser dann eisenfreien Proteine (mRNA-Schutz) hochreguliert um so die Eisenresorption zu verbessern. Weitere Proteine, wie das Eisenexportprotein Ferroportin, sorgen für die Ausschleusung von Fe^{2+} aus den Mucosazellen in das Blutplasma.

Eisenspeicherung Eine Eisenspeicherung in Mucosazellen ist ebenfalls möglich. Hierzu wird Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert und im Eisenspeicherprotein **Ferritin** eingelagert. Eisenfreies Ferritin bezeichnet man als Apoferritin. Ferritin besteht aus 24 identischen Untereinheiten, die eine kugelartige Hohlstruktur bilden. Auch in der Milz und der Leber, den Hauptabbauorten von Hämoglobin, sowie im Knochenmark stellt Ferritin den Eisenspeicher dar (**Abb. 2**) (7). Bei

Bedarf wird Ferritin direkt ins Blut abgegeben. Die Konzentration dieses Serum- bzw. Plasmaferritins korreliert gut mit der Gesamtmenge von Eisen im Körper und kann deshalb zur Bestimmung des körpereigenen Gesamteisens herangezogen werden. Serumferritin ist auch der empfindlichste Sensor eines beginnenden Eisenmangels (siehe unten). Die Speicherung von Eisen im Körper erfolgt bevorzugt in der Dünndarmschleimhaut, im retikuloendothelialen System (Monozyten-Makrophagen-System) und in Hepatozyten.

Eisentransport Im Blutstrom bindet das zur dreiwertigen Form oxidierte Eisen an Transferrin und bildet den **Transferrin-Eisen-Komplex**, die Eisen-Transportform im Plasma (**Abb. 2**). Ein Transferrinmolekül bindet 2 Eisenionen. Der Transferrin-Eisen-Komplex wird von Transferrin-Rezeptoren auf der Oberfläche von beispielsweise Retikulumzellen erkannt und mittels Endozytose ins Zytoplasma aufgenommen. Nach der Freisetzung des Eisens kann Transferrin die Zelle wieder verlassen und steht erneut dem Eisentransport zur Verfügung. Die Retikulumzellen geben das Eisen an Erythroblasten weiter, welche es zur Hämoglobinsynthese verwenden. Innerhalb des Hämoglobins ist zweiwertiges Eisen der Bindungspartner für

Sauerstoff und ermöglicht damit den Transport von Sauerstoff in die Gewebe und Zellen. Es dient im Wesentlichen als Zentralatom eines Protoporphyringerüsts, welches als Häm bezeichnet wird und die **Sauerstoffbindungsstelle** des Hämoglobins in Erythrozyten darstellt (**Abb. 1**). Das im Hämoglobin gebundene Eisen wird beim Abbau der Erythrozyten in der Milz nach einer Zwischenspeicherung in Hämosiderin zur erneuten Hämoglobinsynthese wiederverwendet. Hämosiderin ist ein wasserunlöslicher Komplex, der aus Proteinen und einem hohem Eisengehalt besteht und nur intrazellulär zu finden ist.

Eisenverluste Eisenverluste des Körpers kommen im wesentlichen durch Blutverluste, Zellabschilferungen im Magen-Darm-Kanal und Sekretion von Schweiß und Galle zustande (**Abb. 2**). Allerdings sind diese Verluste unter physiologischen Bedingungen relativ gering (ca. 1 mg/Tag). Frauen verlieren während der Menstruation zusätzlich etwa 30 mg Eisen.

Eisenmangel

Unter manifestem **Eisenmangel** versteht man eine Verminderung und/oder Depletierung körpereigener Eisenspeicher, der hauptsächlich durch einen Anstieg von Transferrin und einen Abfall von Serumferritin und Hämoglobin (Hb) gekennzeichnet ist (Normwerte siehe **Tab. 1**). Grundsätzlich entwickelt sich ein Eisenmangel in den meisten Fällen über eine längere Zeit hinweg. Dementsprechend werden mehrere Stufen eines Eisenmangels unterschieden:

- **Prälatenter Eisenmangel**
(Serumferritin vermindert, löslicher Transferrinrezeptor erhöht)
- **Latenter Eisenmangel**
(zusätzlich: Serumeisen vermindert, vermehrt hypochrome Erythrozyten, Transferrin erhöht)
- **Manifester Eisenmangel**
(zusätzlich: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytengröße und -zahl vermindert)

Wichtige Ursachen für einen Eisenmangel sind (nach (3)):

- **erhöhte Eisenverluste**
Chronische Blutungen (bei 8 von 10 Eisenmangelfällen), u.a. durch starke Menstruation (Blutverlust >80 mL, 1mL Blut- entspricht etwa 0,5 mg Eisenverlust), gastrointestinale Blutungen (in Entwicklungsländern sind u.a. Infektionen durch *Trichuris trichiura* [Peitschenwurm] und *Necator americanus* [Hakenwurm] bedeutsam)
- **ungenügende Eisenzufuhr**
besonders bei Fehl- und Unterernährung (Entwicklungsländer!), Vegetariern, Säuglingen und Kleinkindern
- **ungenügende Eisenresorption**
beispielsweise bei Achlorhydrie (häufig geriatrische Patienten) oder Malabsorptions-Syndrom
- **gesteigerter Eisenbedarf**
besonders bei Schwangerschaft, Stillperiode und Wachstum (Säuglinge, Kleinkinder)

Die mit einem Eisenmangel verbundene **Symptomatik** ist insbesondere in früheren Stadien eher unspezifisch und oft nicht vorhanden. Symptomatische Anzeichen eines Eisenmangels sind beispielsweise Haut- und Schleimhautveränderungen, wobei vor allem Hauttrockenheit, Juckreiz, Nagelanomalien (Rillen, Brüchigkeit) und Mundschleimhautaphten (rezidivierend) auftreten können. Haarausfall kann ebenfalls Folge eines Eisenmangels sein. Zusätzlich werden teilweise auch Kopfschmerzen und Konzentrationsschwäche angegeben.

Eisenmangelanämie Eisenmangelanämie ist die weitaus häufigste Anämieform und Ausdruck eines manifesten Eisenmangels. Etwa 80 % aller Anämien sind Eisenmangelanämien und etwa 80 % der Betroffenen sind Frauen (8). Die Eisenmangelanämie wird auch mit den Begriffen hypochrom und mikrozytär bezeichnet. Dabei steht *hypochrom* für den zu geringen Hämoglobingehalt der Erythrozyten und *mikrozytär* für zu kleine Erythrozyten. Die wesentlichste Ursache einer Eisenmangelanämie sind **chronische Blutverluste**, wobei die Blutungsquellen häufig im Gastrointestinaltrakt lokalisiert sind (z.B. Ulzera, Hämorrhoiden, Karzinome). In der **Schwangerschaft** entwickeln sich Eisenmangel und/oder Eisenmangelanämie auf der Basis eines gesteigerten und nicht durch

die Nahrungszufuhr gedeckten Eisenbedarfs. Die mit einer Eisenmangelanämie verbundene **Symptomatik** besteht neben den oben genannten Symptomen insbesondere aus Hautblässe, Müdigkeit und verminderter Leistungsfähigkeit.

Schwellenwerte Hämoglobin (Hb)		
Alter, Geschlecht	Schwelle [g/dl]	Referenzbereich [g/dl]
1. Lebenstag	14	14-24
1 Monat	10	10-17
bis 6 Monate	10,5	10,5-14,5
6-59 Monate	11	11-14
5-11 Jahre	12	
Frauen	12	12-16
Schwangerschaft	11,2^a	
Männer	13	13,5-17

Schwellenwerte Ferritin		
Alter, Geschlecht	Schwelle [$\mu\text{g/l}$] ^b	Referenzbereich [$\mu\text{g/l}$]
2.-3. Woche	12	90-628
6 Monate	12	19-142
0,5-15 Jahre	12	7-142
Schwangerschaft	15	8-140
Frauen bis 50 Jahre		
Frauen ab 50 Jahre	15	20-400
Männer		20-400

Schwellenwerte Erythrozyten		
Alter, Geschlecht	Schwelle [Mio./ml]	Referenzbereich [Mio./ml]
2.-3. Woche	12	3,0-5,5
6 Monate	12	3,8-5,0
1-15 Jahre	12	4,2-5,5
Schwangerschaft	3,5	3,9-5,3
Frauen		
Männer	4	4,3-5,7

Schwellenwerte Retikulozyten		
Alter, Geschlecht	Schwelle [$^{\circ}/_{\infty}$ Erys]	Referenzbereich [$^{\circ}/_{\infty}$ Erys]
1.-4. Woche	3	3-13
6 Monate	3	3-13
1-12 Jahre	3	1-13
Schwangerschaft	3	3-18
Frauen		
Männer	3	3-18

Tab. 1: Normwerte zur Einschätzung von Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Die Referenzbereiche und Schwellenwerte können je nach Bestimmungsmethode deutlich schwanken (Daten nach (9) sowie **Weblinks 2,3**). ^aaus Mutterschaftsrichtlinien, ^bSchwelle zeigt völlige Entleerung der Eisenspeicher an).

Die häufig mit Eisenmangelanämie assoziierte „blasse Hautfarbe“ ist allerdings wenig aussagekräftig und unsicher. Weitere Symptome einer Eisenmangelanämie können körperliche Schwäche bzw. rasche Erschöpfung sein. Die Verminderte Leistungsfähigkeit kann sich auch in Atembeschwerden äußern (Dyspnoe), die mitunter als Anzeichen einer Herzinsuffizienz fehlgedeutet werden.

Diagnostik

Grundsätzlich muss im Falle einer **Anämie**, d.h. einer Verminderung der Erythrozytenzahl, immer die zugrunde liegende Ursache abgeklärt werden. Dies gilt selbstverständlich auch in der Schwangerschaft. Die Bestimmung des **Hb-Wertes** ist eine gebräuchliche und weltweit häufig angewandte Screening-Methode um Hinweise für einen Eisenmangel bzw. eine Eisenmangelanämie zu erhalten (**Tab. 1**). Allerdings ist die Sensitivität eher gering. So zeigt ein niedriger Hb-Wert erst einen bereits fortgeschrittenen bzw. manifesten Eisenmangel an. Auch die Spezifität ist gering, denn andere Anämieformen, wie beispielsweise die Thalassämie, gehen ebenfalls mit einem verminderten Hb-Wert einher. Zu Beginn der Schwangerschaft ist die Bestimmung des Hb-Wertes Bestandteil der Vorsorgeuntersuchungen. Bei unauffälligem Befund ($\text{Hb} \geq 11,2 \text{ g/dl}$) erfolgt erst zwischen der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche (Ende des 2. Trimenons) eine erneute Kontrollbestimmung, denn zu diesem Zeitpunkt erreicht der Hb-Wert seinen niedrigsten Stand (Nadir) in der Schwangerschaft. Da zu niedrige Werte auf eine Anämie hindeuten, wird in den Mutterschaftsrichtlinien für jede Untersuchung empfohlen bei Hb-Werten $< 11,2 \text{ g/dl}$ eine Zählung der Erythrozyten durchzuführen (**Weblink 4**).

Zum **Nachweis eines Eisenmangels** können verschiedene Laborwerte bestimmt werden (**Tab. 1**). Als besonders geeignet zur Einschätzung der Eisenspeicher gilt Serumferritin (9). Dieser Wert, wie auch der Wert für den löslichen Transferrinrezeptor, zeigt bereits bei prälatentem Eisenmangel eine messbare Veränderung. Weitere Laborwerte zum

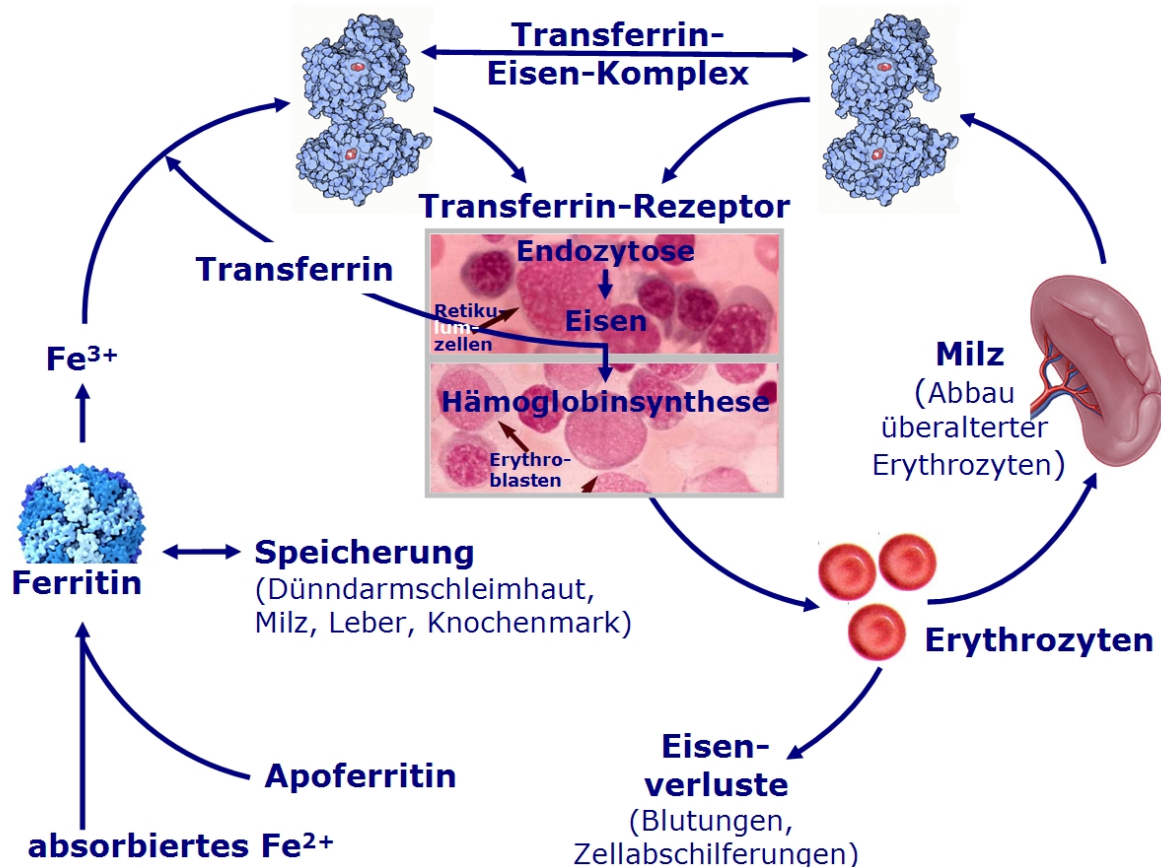


Abb. 2: Eisenkreislauf im Körper (nach (7)).

Eisenstatus sind erst bei latentem und/oder manifestem Eisenmangel verändert ([Weblinks 2,3](#)). Eine Übersicht zu den Veränderungen der Laborwerte mit zunehmendem Eisenmangel zeigt [Abb. 3](#).

Serumferritin Serumferritin ist ein früher Indikator für einen Eisenmangel. Bei Gesunden ist Serumferritin direkt proportional zur Menge des Körpereisens. So entspricht $1\mu\text{g/l}$ Ferritin in etwa $8\text{-}10\text{ mg}$ Körpereisen bzw. $120\text{ }\mu\text{g}$ Speichereisen pro kg Körpergewicht (9). Die Bestimmung von Serumferritin ist weit verbreitet und gut standardisiert. Ein zu niedriger Wert gilt bei niedrigem Hb-Wert bzw. verminderter Erythrozytenzahl als beweisend für eine Eisenmangelanämie. Da Serumferritin ein Akute-Phase-Protein ist und daher bei Entzündungen auch unabhängig vom Körpereisen ansteigt, kann der Abfall von Serumferritin durch chronische Entzündungsvorgänge, beispielsweise Rheuma, Morbus Crohn, Asthma etc., maskiert

werden und so ausreichendes Körpereisen vortäuschen. Auch bei Krebserkrankungen, Hyperthyreoidismus, Lebererkrankungen und hoher Alkoholfuhr ist die Bestimmung von Serumferritin nicht verlässlich. Um hierbei einen Eisenmangel zu erkennen, kann der lösliche Transferrinrezeptor bestimmt werden.

Löslicher Transferrinrezeptor Der lösliche Transferrinrezeptor stellt die extrazelluläre Domäne des zellulären Transferrinrezeptors dar (9). Dieser Rezeptor bindet das Eisen-beladene Transferrin und ermöglicht auf diese Weise den Zellen Eisen aufzunehmen ([Abb. 2](#)). Der größte Teil des löslichen Transferrin-Rezeptors kommt von den Vorstufen der roten Blutkörperchen. Liegt ein Eisenmangel vor, steigt kompensatorisch die Zahl der Transferrinrezeptoren pro Zelle und damit auch die Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors im Serum an. Eine ähnliche Erhöhung ist jedoch auch bei einer erhöhten Zahl von Erythrozyten-

Vorläuferzellen messbar, die man typischerweise bei hämolytischen Anämien, beispielsweise bei Malaria, aber auch bei Vitamin B12/Folsäure-Mangelanämien (perniziöse Anämie, megaloblastäre Anämie) findet. Insofern haben die Transferrinrezeptorbefunde nur im Zusammenhang mit den anderen Befunden des Eisenstoffwechsels und des Blutbildes Aussagekraft. Der Test gilt als schlecht standardisiert und der Referenzbereich von 0,9-2,8 mg/l ist stark abhängig von analytischen Verfahren (**Weblinks 2,3**).

Serumtransferrin Die alleinige Bestimmung von Serumtransferrin (Referenzbereich 170-330 mg/dl, methodenabhängig) zur Einschätzung des Eisenstatus ist wenig aussagekräftig. Dies liegt zum einen daran, dass Serumtransferrin erst bei einem fortgeschrittenen Eisenmangel ansteigt. Andererseits ist bekannt, dass beispielsweise Östrogene (Kontrazeptiva, Schwangerschaft), Schilddrüsenhormone, Leberschäden und eventuell auch Eisenüberladung, beispielsweise bei Thalassämie, erhöhte Serumtransferrin Spiegel verursachen können.

Serumeisen Im Allgemeinen ist bei einem Eisenmangel auch der Wert für Serumeisen erniedrigt. Als Referenzbereiche gelten 40-150 µg/dl bei Frauen und 60-160 µg/dl bei Männern. Im Verlauf der Schwangerschaft verändert sich der Referenzbereich kaum, liegt jedoch zum Zeitpunkt der Geburt bei 25 – 137 µg/dl. Sechs Wochen nach der Geburt liegt der untere Referenzwert noch niedriger (16-150 µg/dl, **Weblink 3**). Allerdings ist auch die Bestimmung von Serumeisen wegen verschiedenster Einflüsse unverlässlich.

Retikulozyten Die Bestimmung der Retikulozyten ist ebenfalls bei einer Anämie von Bedeutung. Retikulozyten sind späte Vorstufen der Erythrozyten, die nach Ausschleusung aus dem Knochenmark noch etwa 1 bis 2 Tage bis zur vollständigen Erythrozytenreife im Plasma zirkulieren (Indikator für Erythropoese). Ihre Zahl beträgt unter Normalbedingungen etwa 18.000-160.000 Zellen und wird oft in Promille der Erythrozytenzahl angegeben (**Tab. 1**). Hohe Werte für Retikulozyten sprechen für Blutverluste oder Hämolyse,

wobei die Neubildung nicht gestört ist. Bei Eisenmangelanämie oder anderen Blutbildungsstörungen sind die Retikulozytenzahlen niedrig oder normal. Die Bestimmung der Retikulozyten eignet sich insbesondere zur Kontrolle einer Substitutionstherapie mit Eisen oder Vitaminen. Bei erfolgreicher Therapie einer Eisenmangelanämie oder einer perniziösen Anämie steigt Zahl von Retikulozyten bereits nach ein bis zwei Wochen an.

Prophylaktische Eisensubstitution

Im Allgemeinen ist Inzidenz eines Eisenmangels in den entwickelten Staaten wegen der ausreichenden Versorgung mit eisenreichen Nahrungsmitteln wie Fisch und Fleisch, roter Beete, Vollkornprodukten, Holunder, Himbeeren, schwarzen Johannisbeeren und Paranüssen insgesamt geringer als in Entwicklungsländern (3,8). Deshalb besteht beispielsweise in Deutschland bei Einwanderern oder Flüchtlingen ein besonderes Risiko. Wie in Fallbeispiel 1 dargestellt, ergibt sich bereits für eine Frau mit Kinderwunsch die Frage nach einer adäquaten Versorgung mit Eisen.

Nutzen Bei einer Schwangerschaft steigt der tägliche Eisenbedarf deutlich an und kann durch Ernährung alleine in der Regel nicht gedeckt werden (1-3). Es ist daher zu erwarten, dass sich ein bereits präkonzeptionell bestehender Eisenmangel im Verlauf der Schwangerschaft verschlimmert und sich möglicherweise eine Eisenmangelanämie entwickelt. Aber auch ein Eisenmangel ohne begleitende Anämie kann zu Komplikationen während der Schwangerschaft führen. Zu solchen Komplikationen zählen neben der maternalen Eisenmangelanämie vor allem auch vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitige Geburt, niedriges Geburtsgewicht und Eisenmangelanämie in Säuglingsalter und früher Kindheit (1,3).

Daher fordern Fachleute und Gesundheitsorganisationen vieler Länder, einschließlich der **WHO**, dass eine Frau vor Beginn der Schwangerschaft über ausreichend Speichereisen verfügen sollte (1,3). Untersuchungen in Südostasien hatten beispielsweise gezeigt, dass eine Substitution mit Eisen (60 mg Fe²⁺/die)

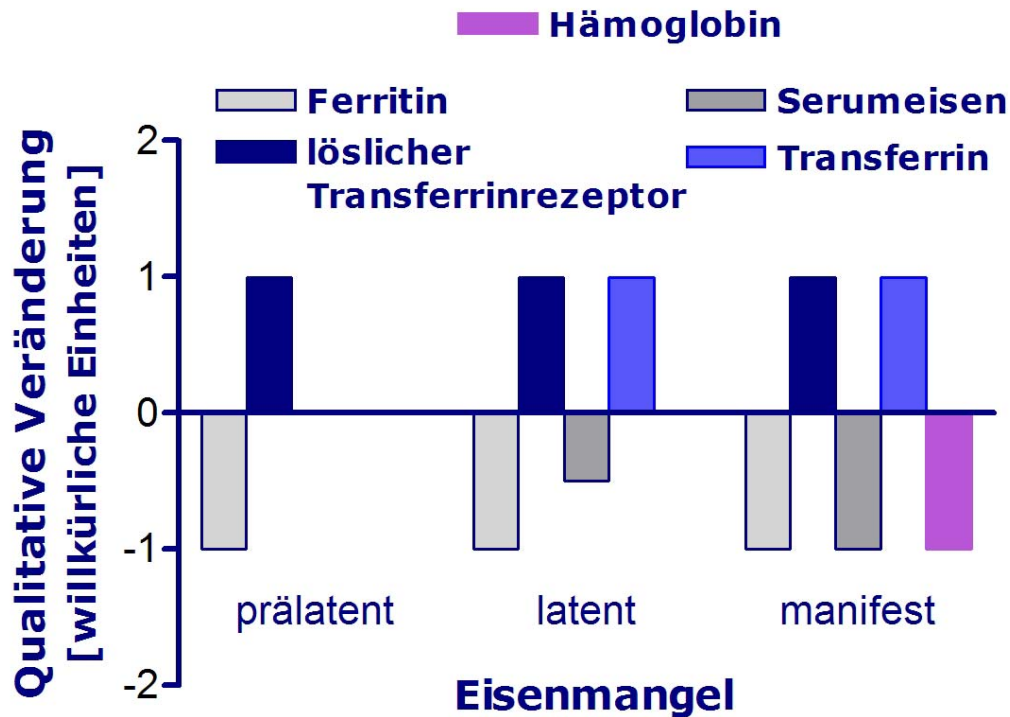


Abb. 2: Veränderung von Laborwerten zur Einschätzung des Körperereisens bei ansteigendem Schweregrad eines Eisenmangels.

und Folsäure (3,5 mg/die) bei Frauen im gebärfähigen Alter die Eisenversorgung verbessert und die Häufigkeit einer Eisenmangelanämie vermindert (10,11). Ob sich solche Effekte auch in Industrieländern mit einer besseren Versorgung durch Nahrungseisen erzielen lassen, ist nicht bekannt. Vor dem Hintergrund der bisherigen Erkenntnisse zur routinemäßigen Supplementation mit Eisenpräparaten (12) oder eisenhaltigen Multimikronnährstoffpräparaten (13) in der Schwangerschaft kann jedoch keine generelle Empfehlung für solche Präparate ausgesprochen werden. In beiden Fällen kommen die Autoren der *Cochrane Collaboration*[®] nach systematischer Analyse vorhandener klinischer Studien zu dem Schluss, dass die Evidenzlage nicht ausreicht um Nutzen und Risiken ausreichend sicher einschätzen zu können.

Risiken Eine routinemäßige prophylaktische „Therapie“ mit eisenhaltigen Arzneimittel- und Nahrungsergänzungsmitteln kann durchaus auch Schäden bei Mutter und Kind anrichten. Immerhin ist in Deutschland etwa jeder 400. Bürger von einer Eisenspeicherkrankheit, der **hereditären**

Hämochromatose, betroffen, die mit zunehmendem Alter zu einer Eisenüberladung des Körpers führt (**Weblink 5**). Diese genetisch bedingte Störung im Eisenstoffwechsel des Menschen beruht auf einer Fehlregulation der intestinalen Eisenabsorption, die wahrscheinlich durch eine Punktmutation (C282Y) des HFE-Gens auf Chromosom 6 verursacht wird. Bei dieser Erkrankung werden trotz voller Eisenspeicher im Körper erhöhte Mengen Nahrungseisen resorbiert (14,15). Die Erkrankung verursacht bei Frauen mit dokumentierter Eisenüberladung (z.B. Serumferritin > 1.000 µg/l) weniger Symptome und Folgeschäden als bei Männern. So treten Zirrhose, Leberfibrose, hepatozelluläre Karzinome, erhöhte Aminotransferasewerte und metacarpophalangeale Arthropathien (degenerative und/oder entzündliche Veränderungen im Fingeransatzgelenk) in der Altersgruppe 40-69 Jahre bevorzugt bei Männern auf (14). Auch wenn betroffene Frauen geringeren Alters oft keine Symptome aufweisen, würde eine Eisensubstitution die Eisenspeicher unnötigerweise weiter füllen und die Progression der Erkrankung beschleunigen.

In der Schwangerschaft kommen weitere Risiken, auch für das Kind, hinzu. Theresa Scholl von der Universität New Jersey hat in einer 2005 publizierten lesenwerten Übersicht eine Reihe klinischer Studien zu diesem Thema zusammengestellt (16). Sie berichtet, dass hohe maternale Werte für Hämoglobin, Ferritin und Hämatokrit mit einem erhöhten Risiko für fetale Wachstumsretardierung, vorzeitige Geburt und Präeklampsie einhergehen, also Gefahrensituationen, die auch bei Eisenmangel auftreten. Weiterhin zitiert sie klinische Hinweise darauf, dass Eisensupplementation und vermehrte Eisenspeicherung die Gefahr eines Schwangerschaftsdiabetes erhöhen. Schließlich ist bekannt, dass das für die Eisenresorption essentielle Membranprotein „divalent metal transporter 1“ auch die Resorption anderer divalenter Kationen, beispielsweise Zn^{2+} , ermöglicht (1). Deshalb können durch Verdrängungsmechanismen bei Eisensupplementation Defizite bei der Aufnahme solcher Kationen auftreten (17). Andererseits wird die Resorption von Eisen durch Zink-Supplementation nicht beeinflusst (1).

Die routinemäßige Supplementation mit Eisenpräparaten oder eisenhaltigen Mikronährstoffpräparaten ohne Bestimmung des Eisenstatus ist nicht empfehlenswert. Dies gilt vor allem in der Schwangerschaft.

Bislang ist kaum bekannt, ob ein durch Eisensubstitution induzierter Zinkmangel in der Schwangerschaft Nachteile für den Schwangerschaftsverlauf bzw. die frühkindliche Entwicklung hat. Es konnte allerdings an einer Kohorte von 1295 jungen Frauen aus dem Süden von Lima, Peru, im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie gezeigt werden, dass eine, ab einem Gestationsalter von 16 Wochen beginnende, Supplementation mit Eisen-Folsäure-Zink im Vergleich zur alleinigen Eisen-Folsäure-Supplementation zu einer Wachstumszunahme der Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres führt (18). Insgesamt sprechen die bisherigen Erkenntnisse ganz allgemein gegen die unkritische Einnahme von Eisenpräparaten ohne Kenntnis des Eisenstatus. Für

die Beratung bedeutet dies auch, der von Herstellerwerbung empfohlenen routinemäßigen Einnahme eisenhaltiger Präparate entgegenwirken zu müssen. Vor diesem Hintergrund sollte die freie Verfügbarkeit nicht apothekenpflichtiger Eisenpräparate überdacht werden.

Therapeutische Eisensubstitution

Bei manifester Eisenmangelanämie ist die Eisensubstitution das Mittel der Wahl. Diese Indikation gilt auch als zugelassene Ausnahme der gesetzlichen Versorgungsausschlüsse bei der Arzneimittelversorgung ([Weblink 6](#)), d.h. dass die Eisenpräparate erstattungsfähig sind. Für die Schwangerschaft sollte allerdings beachtet werden, dass diese Einschätzung eher auf physiologischen, biochemischen, pathologischen und pharmakologischen Überlegungen als auf klinischen Daten beruht. Reveiz et al. kommen in ihrer gerade erst veröffentlichten systematischen Analyse der vorliegenden Daten zu dem Schluss, dass „ein Mangel an qualitativ guten klinischen Studien an Schwangeren mit Eisenmangelanämie besteht, die die Effekte einer Eisensubstitution für Mutter und Kind dokumentieren“ (19). Dementsprechend sei es nicht möglich eine Bewertung von Nutzen und Risiken der Eisensubstitution bei anämischen Schwangeren vorzunehmen.

Nutzen Trotz dieser unzureichenden klinischen Evidenzlage, wird die Substitution von Eisen bei dokumentiertem Eisenmangel in der Schwangerschaft von vielen Fachleuten und staatlichen Gesundheitsbehörden empfohlen (1-3,8). Richtlinien von Fachgesellschaften für diese Indikation existieren jedoch nicht. Die erfolgreiche Therapie einer Eisenmangelanämie lässt sich bereits nach ein bis zwei Wochen an einem Anstieg der Zahl von Retikulozyten (siehe oben) ablesen und sollte durch eine entsprechende Untersuchung dokumentiert werden. Auch der Hb-Wert und der Hämatokrit steigen an. Insgesamt sollte der Erfolg einer therapeutischen Eisensubstitution erst nach 3-4 Wochen beurteilt werden. Weiterhin ist wichtig, dass zur Auffüllung körpereigener Eisenspeicher (Normalisierung von Ferritin) normalerweise eine Eisensubstitution über **mehrere Monate** notwendig ist.

Risiken Im letzten Trimenon der Schwangerschaft kann man davon ausgehen, dass die Gabe von etwa 100 Einzeldosen zu je 100 mg Eisen-II-sulfat in etwa dem zusätzlichen Eisenbedarf durch fetales Wachstum und Blutverlusten während der Entbindung entspricht. Im Hinblick auf die verfügbaren Eisenpräparate sollten nur Arzneimittel mit verfügbarer Fachinformation eingesetzt werden (**Tab. 2**), die auch Auskunft über Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit des Präparates gibt. Nicht entsprechend biopharmazeutisch validierte komplexe Mischungen mit beispielsweise Vitamincocktails und/oder anderen Bestandteilen von zweifelhaftem Wert sollten vermieden werden. Kombinationen mit **Folsäure und/oder Vitamin B₁₂**, welche ebenfalls die Blutbildung beeinflussen, haben den Nachteil, dass sich die Wirkung des Eisenanteils nicht mehr sicher beurteilen lässt. Bei Unverträglichkeit lohnt sich oft ein Versuch mit einem anderen Eisensalz oder eine einschleichende Dosierung, wobei beispielsweise in der ersten Therapiewoche nur die Hälfte der gewünschten Dosis eingenommen wird. Alternativ kann die empfohlene Nüchtereinnahme auch durch eine Einnahme mit den Mahlzeiten ersetzt werden. Dabei muss jedoch mit einer Verminderung der Bioverfügbarkeit gerechnet werden, was vermutlich auch verantwortlich für die bessere Verträglichkeit ist. Auch deshalb ist eine laborchemische Kontrolle des Therapieerfolgs unerlässlich.

Eisenpräparate

Bei den Arzneimitteln zur Therapie von Eisenmangelzuständen handelt es sich um verschiedene Salze des zweiwertigen Eisens. Eine aktuelle Zusammenstellung der oralen Arzneiformen zeigt **Tab. 2**. Parenterale Eisenpräparate sind wegen der höheren Inzidenz und Gefährlichkeit von Nebenwirkungen (siehe unten) für die ambulante Versorgung nicht geeignet. Grundsätzlich besteht das oben diskutierte Problem der schlechten Evidenzlage bei Eisenmangelzuständen in der Schwangerschaft. Es existieren auch keine ausreichenden Evidenzen, die Unterschiede in der Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Eisenpräparaten belegen. Dabei bleibt fraglich, ob sich

das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit, das bei Eisenpräparaten eng mit der Bioverfügbarkeit zusammenhängt, durch die Wahl des Salzes, der galenischen Zubereitung oder weiterer Ingredienzien verändern lässt. Insofern sind entsprechende Werbeaussagen eher Wunschdenken als Realität. Dies gilt auch für beliebte eisenhaltige Flüssigzubereitungen, die sich nicht etwa auf randomisierte kontrollierte doppelblinde Vergleichsstudien berufen können, sondern sich durch massiven Werbeinsatz bei vielen Heilberuflern und auch vielen Patienten den Ruf einer „guten Verträglichkeit“ erschlichen haben.

Bei Eisenpräparaten hängt die Verträglichkeit von der Stoffmenge bioverfügbaren Eisens ab, d.h. dass eine „gute Verträglichkeit“ Ausdruck einer Wirkungslosigkeit sein kann. Deshalb ist eine laborchemische Kontrolle des Therapieerfolgs unerlässlich.

Nebenwirkungen Eisen löst eine Reizung der Magen- und Darmschleimhaut aus. Diese beruht wahrscheinlich auf der Ausbildung von Radikalen, die zu einer Mukosaschädigung führen. Daher treten bei einer Therapie mit Eisenpräparaten häufig gastrointestinale Störungen auf, die sich vor allem als epigastrales Druckgefühl, Übelkeit und Erbrechen äußern. Auch krampfartige Beschwerden können vorkommen. Insgesamt hängt die Schwere und Häufigkeit solcher Beschwerden von der Menge bioverfügbaren Eisens ab, die verabreicht wurde. Anders ausgedrückt wird ein Salz, welches eine geringere Bioverfügbarkeit aufweist, bei gleicher Stoffmenge an Eisen vermutlich besser verträglich aber auch weniger wirksam sein.

Eisenpräparate sollten wegen der Resorptionsbehinderung in der Regel nüchtern, d.h. mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Dennoch kann eine Einnahme zum oder nach dem Essen zur Reduzierung gastrointestinaler Störungen versucht werden. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass der therapeutische Erfolg wegen der verringerten Resorption langsamer einsetzt.

Eisensulfat – nicht retardiert			
Handelsname	Fe ²⁺ -Gehalt [mg]	FI*	Schwangerschaft
Aktiferrin® Merckle GmbH	50		Keine Angabe
Ceferro® Teopharma	100	X	Ja
Dreisafer® GRY-Pharma GmbH	100	X	Keine Angabe
Eisentabletten® Ratiopharm	50	X	Strenge Indikationsstellung
Eisensulfat® Lomapharm	50/100		Keine Angabe
Eryfer® Casella-med	100	X	Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung
Ferrogamma® Wörwag	60	X	Keine Angabe
Ferroinfant® Rubie Pharm			Nach Absprache mit dem Arzt
Haemoprotect® Betapharm	50/100		Ja
Hämoptan® Wolff	50/100	X	Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung
Plastufer mite® Valeant	50/100	X	Ja
Eisensulfat – retardiert			
Eisensulfat® STADA	150		Nach Absprache mit dem Arzt
Kendural® Abbott	105		Keine Angabe
Plastulen® STADA	55	X	In empfohlener Dosierung anwendbar
Tardyferon Depot® Pierre Fabre Pharma	80 mg	X	Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung
Eisengluconat – nicht retardiert			
Eisen® Sandoz	25 mg	X	Kontrollierte Gabe: ja
Ferrum® Verla	35 mg		Keine Angabe
Lösferron® Mibe Jena	80,5 mg	X	Ja
Rulofer® Lomapharm	5 mg		Keine Angabe
Eisenglycinsulfat – nicht retardiert			
Ferro sanol® Duodenal mite Sanol/Schwarzpharma	50/100 mg		ja
Eisensuccinat – nicht retardiert			
Ferrlecit® Aventis	95,2 mg	X	ja
Eisenfumarat – nicht retardiert			
Rulofer® Filmtabletten Lomapharm	50		Keine Angabe
Eisenfumarat – retardiert			
Ferrum Hausmann® Vifor	100 mg	X	Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung

Tab. 2: Apothekenpflichtige Eisenpräparate (FI* = Fachinformation vorhanden).

Ein Wechsel des Präparates kann ebenfalls zu einer Verminderung gastrointestinaler Störungen beitragen. Allerdings ist diese "bessere Verträglichkeit" möglicherweise auch Ausdruck einer verminderten Bioverfügbarkeit des zugeführten Eisens. Diese Zusammenhänge zwischen Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit von Eisentherapeutika verdeutlichen auch, wie wichtig die laborchemische Kontrolle des Therapieerfolges ist.

Bei der Einnahme flüssiger Zubereitungen zur Eisensubstitution kann es zu Verfärbungen der Zähne kommen. Alle oralen Eisenpräparate führen zur einer Schwarzfärbung des Stuhls (Eisensulfid). Im Gegensatz zur oralen Gabe ist die parenterale Applikation von Eisenpräparaten mit höheren Therapierisiken belastet. Hierzu zählen vor allem die, wenn auch seltenen, Gefahren der Auslösung anaphylaktischer Reaktionen oder eines Kreislaufversagens. Hinzu kommen zentralnervöse Störungen, die sich als Kopfschmerz, Parästhesien oder Krampfanfälle äußern. Ebenfalls beschrieben sind Herzrhythmusstörungen (auch AV-Block), Blutdruckabfall und Tachykardie.

Kontraindikationen Bei Eisenüberladung sind alle Eisenpräparate kontraindiziert. Gleiches gilt, wenn deren Gabe zu einer Eisenüberladung mit der Gefahr der Vergiftung führt. Eine (z.T. therapiebedürftige) Eisenüberladung des Körpers besteht beispielsweise bei sideroblastischen (auch sideroachrestischen) Anämien, einer Gruppe seltener Anämien, die mit fehlerhafter Synthese von Häm und Erythrozyten einhergeht (auch Alkohol- und Blei-Anämie), Thalassämien (hämolytische Anämie) oder Hämochromatose, einer Erkrankung, die mit vermehrter Eisenspeicherung und Ablagerung von Eisen in Geweben und Organen (Hämosiderose) verbunden ist. Ähnliches gilt auch für chronische Hämolyse. Wegen der durch Eisen verursachten Reizung gastrointestinaler Schleimhäute gilt bei bestehenden Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes eine strenge Indikationsstellung. Dies betrifft eine Reihe verschiedener Erkrankungen wie z.B. Magen-Darm-Ulzera, Darmstenose, Colitis ulcerosa, Enteritis regionalis Crohn (Morbus Crohn) oder Divertikulose.

Beratungsvorschläge

Bei beiden Fallbeispielen handelt es sich um die Beurteilung einer prophylaktischen Eisensubstitution, denn es ist weder ein Eisenmangel noch eine Eisenmangelanämie nachgewiesen.

Fallbeispiel 1: Von der prophylaktischen und/oder eigenmächtigen Einnahme eines Eisenpräparates ohne Kenntnis des Eisenstatus sollte grundsätzlich abgeraten werden. Wie dargelegt, kann ein solcher Blindflug auch Probleme bereiten. Es empfiehlt sich, den Hb-Wert und das Serumferritin bestimmen zu lassen, beispielsweise um unspezifische Symptome abzuklären. Sollte sich ein latenter oder manifester Eisenmangel ergeben, erscheint eine kontrollierte Substitution für 3-6 Monate sinnvoll. Hierfür sollten eisenhaltige Fertigarzneimittel mit einem Gehalt von beispielsweise 60-100 mg Eisen-II-sulfat eingesetzt werden. Wichtig ist, den Erfolg der Substitution frühzeitig zu überprüfen, beispielsweise durch Bestimmung der Retikulozytenzahl (siehe oben).

Fallbeispiel 2: Auch in der Schwangerschaft muss von der prophylaktischen Einnahme eines Eisenpräparates ohne Kenntnis des Eisenstatus abgeraten werden. Allerdings deutet der grenzwertig erniedrigte Hb-Wert von 11,0 g/dl

(Grenze 11,2 g/dl, **Tab. 1**) auf einen Eisenmangel hin, der sicherlich auch Grund für die Verordnung eines Eisenpräparates war. Die in den Mutterschaftsrichtlinien (**Weblink 4**) empfohlene Zählung Erythrozyten liegt zwar noch nicht vor, jedoch erscheint die Eisensubstitution auf der Basis des vorliegenden Hb-Wertes gerechtfertigt.

Grundsätzlich kann bei der von der Patientin angegebenen typischen Magenunverträglichkeit ein Wechsel des Präparates hilfreich sein. Dies sollte jedoch nur in Absprache mit der betreuenden Gynäkologin erfolgen. Alternativ können nicht-medikamentöse Maßnahmen unter Umständen die Verträglichkeit verbessern und sind deshalb einen Versuch wert. So läßt sich durch eine Einnahme mit viel Wasser die Magenpassage beschleunigen. Andere Maßnahmen reduzieren den Einfluss des Eisenpräparates auf die Magenschleimhaut. Hierzu zählen eine einschleichende Dosierung oder die Einnahme mit den Mahlzeiten. Allerdings muss bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme mit einer Verminderung der Bioverfügbarkeit gerechnet werden, was letztlich auch verantwortlich für die bessere Verträglichkeit ist. Von Magenpräparaten aller Art zur Verbesserung der Verträglichkeit einer Eisensubstitution ist abzuraten.

Der Autor dankt Frau Melanie Flören, operationstechnische Assistentin, Pharmaziestudentin, für Ihre wertvolle Hilfe bei der Zusammenstellung von Tab. 2.

Weblinks

- 1) Bildquellen Abbildung 1
<http://biology.clc.uc.edu/>, www.home-air-purifier-expert.com
- 3) Laborparameter-Tabellen mit Referenzbereichen, Referenzwerttabellen mit vielen wichtigen Laborparametern auch für besondere Patientengruppen, als PDF herunterladbar
http://www.thieme.de/viamedici/schwarzereihe/original/2007f/labor_referenzwertliste_m2%20_f07.pdf
- 4) Online-Tabellen mit Referenzbereichen mit allen wichtigen Laborparametern auch für besondere Patientengruppen, übersichtlicher alphabetischer Zugriff auf die gesuchten Laborwerte
<http://www.laborlexikon.de/index.html> und http://www.med4you.at/laborbefunde/referenzwerte/refb_ferritin.htm
- 5) Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutter-schaftsrichtlinien), Informations-Archiv/Richtlinien, Gemeinsamer Bundesausschuss, Abschnitt A, Ziffer 2, Ende des ersten Absatzes auf Seite 5
<http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/19/>
- 6) Internetseite "Interdisziplinäre, klinische Gruppe Eisenstoffwechsel" Eisenstoffwechselambulanz, UKE-Haus N41, Martinistr. 52, 20246 Hamburg mit Informationen zum Thema Eisensubstitution in der Schwangerschaft
<http://www.eiseninfo.de/index.htm>
- 6) Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, Abschnitt F: Gesetzliche Verordnungsausschlüsse bei der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen, Ziffern 16.4.1-16.4.49, Seiten 12-16
<http://www.g-ba.de/downloads/62-492-286/RL-AMR-2008-07-18.pdf>

Literatur

1. Milman N Iron prophylaxis in pregnancy--general or individual and in which dose? *Ann Hematol* 2006;85:821-8.
2. Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, et al. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet* 2008;371:417-40.
3. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511-20.
4. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006;64:S34-S43.
5. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr* 2007;85:931-45.
6. Andrews NC Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:75-98.:75-98.
7. Kojda G, D Hafner, M Behne, M Wilhelm: *Pharmakologie Toxikologie Systematisch*. Bremen, London, Boston, UNI-MED AG, 2002, pp 1-987
8. Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:54-63.
9. Zimmermann MB Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr* 2008;99 Suppl 3:S2-9.:S2-S9.
10. Cavalli-Sforza T, Berger J, Smitasiri S, Viteri F. Weekly iron-folic acid supplementation of women of reproductive age: impact overview, lessons learned, expansion plans, and contributions toward achievement of the millennium development goals. *Nutr Rev* 2005;63:S152-S158.

11. Cavalli-Sforza T Effectiveness of weekly iron-folic acid supplementation to prevent and control anemia among women of reproductive age in three Asian countries: development of the master protocol and implementation plan. *Nutr Rev* 2005;63:S77-S80.
12. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004736.:CD004736.
13. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004905.
14. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-30.
15. Edison ES, Bajel A, Chandy M. Iron homeostasis: new players, newer insights. *Eur J Haematol* 2008;81:411-24.
16. Scholl TO Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1218S-22S.
17. O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, Wen J, Abrams SA. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J Nutr* 2000;130:2251-5.
18. Iannotti LL, Zavaleta N, Leon Z, Shankar AH, Caulfield LE. Maternal zinc supplementation and growth in Peruvian infants. *Am J Clin Nutr* 2008;88:154-60.
19. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003094.

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>