

# Graviditet og jernprofylakse – hvordan og i hvilken dosis?

Speciallæge Nils Milman & overlæge Jens Hertz

En god jernstatus er en forudsætning for en normal graviditet og en sund baby. Hos ikkegravide kvinder medfører jernmangel emotionel uligevægt, depression, stress, nedsættelse af de kognitive evner og den fysiske formåen.

Hos gravide er jernmangelanæmi associeret med præmatur fødsel og lav fødselsvægt hos nyfødte og disponerer til jernmangelanæmi efter fødslen.

Antallet af anæmiske gravide i Europa er ca. 2,5 millioner. Prævalensen af jernmangelanæmi er ca. 25% blandt gravide, der ikke tager profylaktisk jerntilskud (1) og < 5% hos gravide der tager 40 mg ferrojern daglig [1, 2].

Vi har tidligere beskrevet de generelle facetter af jernproblematikken under graviditet [3-5]. Denne statusartikel fokuserer på forebyggelse af jernmangel hos danske gravide.

## JERNS BETYDNING FOR FOSTERET

Det er vigtigt at forebygge jernmangel under hele fosterudviklingen. Fosteret bruger det meste jern til dannelse af hæmoglobin, men jern spiller en vigtig rolle i udviklingen af flere organsystemer, bl.a. centralnervesystemet. Den voksende hjerne kræver en balanceret tilførsel af jern over blod-hjerne-barrieren. Hvis jernbehovet ikke dækkes, kan det medføre blivende skader på hjernen, som påvirker intelligensen og adfærden senere i livet.

## JERNSTATUS HOS NYFØDTE

Børn af mødre, der har fået jerntilskud, har højere plasmaferritin, dvs. større jernreserver end børn af mødre, der ikke har fået tilskud, og de har derfor mindre risiko for jernmangel i de første leveår. Den blodmængde, der overføres gennem placenta til den nyfødte inden navlestrengen klippes over, har betydning for jernstatus [6]. Sen afnavling anbefales frem for tidlig afnavling [6], da det mindsker risikoen for jernmangel i spædbarnsperioden.

## JERNSTATUS OG BARNETS FØDSLSVÆGT

Jernmangelanæmi er en risikofaktor for tidlig fødsel og lav fødselsvægt. I Nepal blev fødselsvægten øget af 60 mg ferrojern og 0,4 mg folinsyre daglig fra 11. graviditetsuge. I New Jersey fordoblede jernman-

gelanæmi risikoen for tidlig fødsel før 37. uge og tredoblede risikoen for et barn med lav fødselsvægt < 2.500 g; kvinder, der tog 65 mg ferrojern daglig, havde lavere hyppighed af for tidlig fødsel og lav fødselsvægt. I Cleveland medførte 30 mg ferrojern daglig signifikant højere fødselsvægt sammenlignet med placebogruppen.

## JERNPROFYLAKSE TIL GRAVIDE, HVILKEN ER DEN MINDSTE EFFEKTIVE DOSIS?

Placebokontrollerede studier har vist, at gravide, der ikke får jerntilskud, har lavere jernstatus (plasmaferritin og hæmoglobin), end gravide, der får jerntilskud [1, 5]. Det gælder i særlig grad indvandrerkvinder fra Mellem- og Fjernøsten [7].

Blandt ikkegravide, fertile danske kvinder har ca. 4% moderat jernmangelanæmi, før de bliver gravide. Derfor skal et jerntilskud kunne forebygge udvikling af jernmangelanæmi hos > 95% af gravide. I et placebokontrolleret studie med 66 mg ferrojern daglig fra ca. 14. graviditetsuge [1] udviklede 50% af de kvinder, der fik placebo, jernmangel og 21% jernmangelanæmi. Blandt kvinder, der tog jerntilskud, fik 10% jernmangel sent i graviditeten, og ingen fik jernmangelanæmi.

Tidligere anbefalede man jerntilskud på 100-200 mg ferrojern daglig til gravide [5], men af hensyn til jerns potentielle negative virkninger (se nedenfor) bør man stile mod at give den laveste effektive dosis. I Frankrig er 40 mg ferrojern daglig nok til at forebygge jernmangel, og selv 27 mg ferrojern bedrer



### FAKTABOKS

#### Positiv effekt af jerntilskud

*Gravide:* ingen jernmangel/-anæmi, højere hæmoglobin, bedre fysisk formåen, psykisk og fysisk velbefindende.

*Mødre efter fødslen:* større jernreserver til at imødegå jernmangel pga. blodtab ved fødslen.

*Foster/nyfødte:* normal udvikling af hjernen, født til tiden, normal fødselsvægt.

*Spædbørn:* større jernreserver forebygger jernmangel i de første leveår.

## STATUSARTIKEL

Rigshospitalet, Juliane Marie Centeret, og Gentofte Hospital, Gynækologisk-obstetriske Klinik

jernstatus hos norske gravide. Blandt australske gravide kunne 20 mg ferrojern fra 20. graviditetsuge reducere hyppigheden af jernmangel fra 58% i placebogruppen til 35% i jerngruppen og hyppigheden af jernmangelanæmi fra 11% til 3%. Dvs. at selv et lille jerntilskud er bedre end intet jerntilskud.

I det seneste relevante studie af danske gravide undersøgte effekten af henholdsvis 20, 40, 60 og 80 mg ferrojern/dag fra 18. graviditetsuge til 8 uger efter fødslen [2]. Som vist i **Tabel 1**, var 20 mg ferrojern for lidt til at forhindre jernmangel hos 50% og jernmangelanæmi hos 10% af kvinderne. Derimod var 40 mg ferrojern tilstrækkeligt til at forebygge jernmangelanæmi hos > 95% af kvinderne, og der var ingen signifikant forskel på plasmaferritin og hæmoglobin i 40, 60 og 80 mg grupperne [2].

Komponenter i føden (calcium, polyphenoler, phytater) kan nedsætte absorptionen af jerntilskud med ca. 40%. Jerntilskud bør derfor tages mellem måltiderne for at opnå optimal absorption, gerne med et glas juice, som indeholder C vitamin, der også fremmer absorptionen [2].

#### UØNSKEDE VIRKNINGER AF JERNILSKUD

Jernoptagelsen i tarmen sker via en specifik transportør af divalente metaljoner. Det er denne mekanisme, som bevirker, at jernmangel kan føre til en øget absorption af toksiske divalente metaller, f.eks. bly og cadmium. Den indebærer ligeledes, at jerntilskud kan nedsætte absorptionen af andre livsvigtige divalente metaller (zink, kobber, krom, m.fl.). Jernoptagelsen fra multivitamin-mineral-tabletter er ikke specifikt belyst, men vurderet ud fra et dansk studie er den meget lav, idet 18 mg ferrojern i en multivitamin-mineral-tablet fra 16. graviditetsuge medførte jernmangel hos 72% af kvinderne. Pga. interaktionen med hensyn til absorption er det hensigtsmæssigt, at jerntilskuddet bliver taget i en separat tablet.

Det oksidative stress stiger under graviditet.



Jernprofylakse til gravide er vigtig for en normal udvikling af barnet (www.polfoto.dk).

Generelt øger jerntilskud det oksidative stress, og jerntabletter indebærer risiko for en høj koncentration af frie radikaler i tarmepitelet. Derfor bør jern dosis være lavest mulig under hensyntagen til formålet, dvs. forebyggelse af jernmangel.

#### HAR JERNILSKUD BIVIRKNINGER?

Det er en udbredt opfattelse, at jerntilskud altid giver mavegener, men i placebokontrollerede studier med 20-100 mg ferrojern daglig [2] var der ingen signifikant forskel i gastrointestinale gener i placebo- og aktivgrupperne. De gastrointestinale gener, der blev registreret før start på jerntilskud, var ikke signifikant forskellige fra de gener, der efterfølgende sås under jerntilskud bortset fra en let øget tendens til obstipation.



TABEL 1

Hyppigheden af jernmangel og jernmangelanæmi under graviditet og efter fødsel i relation til jerntilskud fra 18. graviditetsuge til 8 uger efter fødslen (pp). Hyppighederne er angivet i %.

	Jernmangel, graviditetsuger				Jernmangelanæmi, graviditetsuger			
	18 (n = 427)	32 (n = 310)	39 (n = 269)	8 pp (n = 173)	18 (n = 427)	32 (n = 310)	39 (n = 269)	8 pp (n = 173)
Ferrojern (mg/dag)								
20	6,1	50,0	28,8	6,7	0	1,3	10,0	0
40	9,0	26,0	11,1	2,9	1,9	1,3	4,5	0
60	6,9	16,9	10,0	2,1	0	0	0	2,1
80	10,8	13,2	9,0	0	0	0	1,5	0
p-værdi <sup>a</sup>		< 0,0001	< 0,01				0,02	

a) Kun signifikante værdier er angivet.

## JERNPROFYLAKSE – GENEREL ELLER INDIVIDUEL?

Generel jernprofylakse indebærer, at alle gravide tager jerntilskud uanset jernstatus. Individuel profylakse betyder, at jerntilskuddet justeres efter kvindens jernstatus. Fra et fysiologisk og ernæringsmæssigt synspunkt er individuel jernprofylakse at foretrække [3, 5].

Jernstatus vurderes under graviditet ved måling af plasmaferritin og hæmoglobin. Plasmajern og erytrocytmiddelcellevolumen er ikke egnede pga. graviditetsrelaterede fluktuationer. Gennem måling af plasmaferritin, der er en god biomarkør for jernstatus (kroppens jernreserver), kan man identificere kvinder med lav jernstatus, der har risiko for jernmangel, så man undgår unødvendig jernbelastning af kvinder med god jernstatus, dvs. serumferritin > 70 mikrogram/l = jernreserver > 500 mg. Ligeledes undgår man at behandle kvinder med disposition til jernoverskud (arvelig hæmokromatose), som skyldes en mutation på *HFE*-genet. I den danske befolkning er 0,4% homozygot og 10% heterozygot.

Ved individuel profylakse skal plasmaferritin måles enten før eller tidligt i graviditeten og senest i 11.-15. graviditetsuge.

### GENEREL JERNPROFYLAKSE

Sundhedsstyrelsen har siden 1992 anbefalet generel jernprofylakse med 50-70 mg ferrojern daglig fra 20. graviditetsuge [8]. Retninglinjerne er i juni 2008 ændret til »Et daglig jerntilskud på 40-50 mg ferrojern fra 10. graviditetsuge og resten af graviditeten. Såfremt den gravide lider meget af kvalme kan man evt. vente med at starte jerntilskud til senest graviditetsuge 18. Jerntilskuddet tages separat og mellem måltiderne, hvor absorptionen er bedst«. »Jern, der indgår i multivitaminer, medregnes ikke, idet jernet ikke absorberes optimalt i konkurrence med de andre stoffer, der indgår i en multivitamintablet«.

Generelt bør gravide derfor anbefales 40 mg ferrojern/dag, og jerntilskud af denne størrelse kan nu købes som »kosttilskud«. Desuden anbefaler Sundhedsstyrelsen »et tilskud på 400 mikrogram folsyre daglig i form af en folsyretablet eller en multivitamintablet fra graviditeten planlægges til og med tre måneder henne i graviditeten«.

### INDIVIDUEL JERNPROFYLAKSE

Fødevarestyrelsen anbefalede i 2002 »en daglig multivitamin-mineral-tablet med 400 mikrogram folsyre til alle gravide. Jerntilskud bør begrænses til kvinder med behov for jern. Styrelsen anbefaler individuel profylakse og foreslår, at plasma ferritin måles ved første graviditetsbesøg hos lægen. Er ferritin < 70 mikrogram/l, anbefales jerntilskud på 50-70 mg



## FAKTABOKS

### Vurdering af jernstatus hos gravide

#### 1. Jernmangel

Plasmaferritin < 30 mikrogram/l = små jernreserver.

Plasmaferritin < 15 mikrogram/l = ingen jernreserver.

#### 2. Jernmangelanæmi

Hæmoglobin < 6,8 mmol/l i 1. og 3. trimester, < 6,5 mmol/l i

2. trimester og plasmaferritin < 15 mikrogram/l.

ferrojern daglig« [9]. Motions- og Ernæringsrådet har i sin rapport 2005 om kost til gravide [10] foreslået individuel jernprofylakse efter stort set samme retninglinjer som nævnt nedenfor.

### FORSLAG TIL INDIVIDUEL JERNPROFYLAKSE

Plasmaferritin måles før eller tidligt i graviditeten. Desuden en daglig multivitamin-mineral-tablet med 400 mikrogram folsyre til alle gravide.

- Ferritin > 70 mikrogram/l: jerndepoterne er > 500 mg: intet jerntilskud. Ved ferritin > 150 mikrogram/l tilrådes multivitamin-mineral-tablet uden jern og udredning for hæmokromatose.
- Ferritin 30-70 mikrogram/l: jerndepoterne er 200-500 mg: jerntilskud på 40 mg ferrojern/dag.
- Ferritin < 30 mikrogram/l: jerndepoterne er meget små: jerntilskud på 66-100 mg ferrojern/dag.

Gravide kvinder får taget blodprøver ved 1. lægeundersøgelse i 6.-10. uge. Måling af plasmaferritin kan derfor kobles til den allerede eksisterende logistik omkring blodprøver. Plasmaferritin kan tages uden ekstra besvær for den gravide, og omkostningerne vedrører kun analysen, da de ydre rammer (konsultation, prøvetagning, transport) allerede er på plads.

### HVORNÅR BØR KVINDEN BEGYNDE PÅ JERNTILSKUD?

De officielle anbefalinger har hidtil angivet 20. graviditetsuge som det bedste tidspunkt at starte jerntilskud. Denne grænse er valgt ud fra studier, der viser stigende jernoptagelse efter 20. uge – men nærlæsning af undersøgelserne afslører, at det skyldes udtalt jernmangel! Set i lyset af jerns betydning for hjernens udvikling, graviditetsforløbet og fødselsvægten, bør jernprofylakse påbegyndes tidligt i graviditeten, gerne når graviditeten planlægges. I overensstemmelse hermed tilråder Sundhedsstyrelsen nu, at jernprofylakse startes i 10. graviditetsuge.

### JERNTILSKUD EFTER FØDSLEN?

Moderen bør fortsætte med en daglig multivitamin-mineral-tablet i ammeperioden. Der findes ingen stu-

dier vedrørende jerntilskud i laktationsperioden. Hvis blodtabet ved fødslen er større end »normalt«, bør man tilråde fortsat jerntilskud i de følgende 12 uger, og ved manifest postpartum jernmangelanæmi bør man øge dosis til 100 mg ferrojern daglig.

**KORRESPONDANCE:** Nils Milman, Lindevangen 87B, DK-2830 Virum.

E-mail: nils.mil@dadnet.dk

**ANTAGET:** 27. november 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Milman N, Agger OA, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull* 1991;38:471-6.
2. Milman N, Bergholt T, Eriksen L et al. Iron prophylaxis during pregnancy – how much iron is needed? A randomised, controlled study of 20 to 80 mg ferrous iron daily to pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:238-47.
3. Milman N, Bergholt T, Eriksen L et al. Jernbehov og jernbalance under svangerskabet. Er det nødvendigt med jerntilskud til gravide? *Ugeskr Læger* 1997;159:6057-61.
4. Milman N. Jern og graviditet. En vanskelig balance. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2006;84:511-20.
5. Milman N. Jernprofylakse til gravide. Generel eller individuel og i hvilken dosis? *Månedsskr Prakt Lægegern* 2006;84:683-93.
6. Møller NK, Weber T. Tidlig eller sen afnavning af det mature, det præmature og det meget præmature barn. *Ugeskr Læger* 2008;170:1919-21.
7. Nybo M, Friis-Hansen L, Felding P et al. Gravide indvandrerkvinder har markant højere hyppighed af anæmi sammenlignet med etnisk-danske kvinder – sekundærpublikation. *Ugeskr Læger* 2007;169:3586-8.
8. Sundhedsstyrelsen. Barn i Vente. Graviditet · Fødsel · Barseltid. Vejledning til gravide. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.
9. Fødevarerdirektoratet. Jern – bør forsyningen i den danske befolkning forbedres? Fødevarer rapport 2002:18.
10. Olsen SF, Dragsted LO, Hansen HS Kost til gravide. Det videnskabelige grundlag for råd om kost i forbindelse med graviditet. København: Ernæringsrådet, 2005.

## Organisering af basal uddannelse i laparoskopisk kirurgi

Overlæge Lars Lund, overlæge Lars Høj, overlæge Johan Poulsen, professor Peter Funch-Jensen & cheflæge Tove Nilsson

### ORIGINALARTIKEL

Regionshospitalet Viborg, Urologisk Afdeling, Aarhus Universitet, Center for Postgraduat Medicinsk Uddannelse, Den Lægelige Videreuddannelse, Region Nordjylland, og Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, og Administrationen

### RESUME

**INTRODUKTION:** Oplæringen, udvikling og implementeringen inden for den minimalt invasive kirurgi er resursekrævende, hvilket kombineret med øgede krav til den nye speciallægeuddannelse, kortere ansættelsesforløb og reduceret arbejdstid har øget behovet for en mere effektiv uddannelse og oplæring.

**MATERIALE OG METODER:** Artiklen omhandler i alt 106 introduktionslæger i kirurgi, gynækologi og urologi indgået i en formaliseret uddannelse i laparoskopi i videreuddannelsesregion 1 i perioden 2006 til 2008. Uddannelsen blev opbygget i flere moduler, hvoraf de to første beskrives. Som trænings- og evalueringmetode er anvendt *objective structured clinical examination (OSCE-test)* og *objective structured assessment of technical skills (OSATS-test)*.

**RESULTATER:** Af de 106 læger er der færdigtrænet 80 læger på modul 1 og 2. Deltagernes fordeling på specialer var ved modul 1: kirurgi 47 læger, urologi 14 læger og gynækologi 45 læger. Seks læger (6%) blev ikke certificeret. Der er registreret OSATS-score for 64 deltagere med en medianscore på 3,0 (spændvidde 1-4,4). For *multiple choice*-testens vedkommende blev 66% korrekte svar anset for laveste acceptable niveau. På modul et lå 20 ud af 57 (35%) og på modul to var 32 ud af 60 (53%) under denne grænse.

**KONKLUSION:** Det er lykkedes gennem politisk bevågenhed og finansiering af oprette et murstensløst center, som nu i to år har sikret laboratoriebaseret færdighedstræning i laparoskopisk teknik til regionens introduktionslæger inden for kirurgi, gynækologi og urologi. Konceptet kan anvendes både som uddannelse samt som karrierevejledning for den uddannelsessøgende læge.

Den laparoskopiske teknik har udviklet sig med rivende hastighed gennem de seneste årtier [1-3] og har fundet anvendelse ved de fleste indgreb inden for gastroenterologi, gynækologi og urologi. Disse minimalt invasive procedurer medfører mindre udtalte patofysiologiske ændringer sammenlignet med åben kirurgi [3]. Den primære gevinst for patienten er mindre kirurgisk traume, hurtigere rekonvalescens og kortere indlæggelsestid, og dermed er der også en samfundsmæssig gevinst [4-6].

I løbet af få år må det forventes, at størstedelen af den urologiske, gynækologiske og gastroenterologiske kirurgi sker med minimalt invasiv teknik. Det er derfor væsentligt, at de basale laparoskopiske færdigheder sikres tidligt i det kirurgiske uddannelsesforløb.

Træning i manuelle færdigheder bør ske så tidligt som muligt i uddannelsesforløbet, og de senere års udvikling har givet mulighed for, at denne oplæring kan ske i modeller f.eks. *black-box* og *simulatorer*. Det er solidt dokumenteret, at simulatortrænede novicer udfører deres første operationer hurtigere og med færre fejl sammenlignet med en utrænnet kontrolgruppe. Herved kan den uddannelsessøgende opnå et højt færdighedsniveau forud for den egentlige patientbehandling [7-10].

Det øgede fokus på patientsikkerhed og akkrediteringsarbejdet har desuden tydeliggjort behovet for certificering af den uddannelsessøgende kirurg.