

Udredning og behandling af jernmangelanæmi efter fedmekirurgi med gastrisk bypass

Sigrid Bjerge Gribsholt, Joan Bach Nielsen, Charlotte-Joséphine Ström Melén & Bjørn Richelsen

STATUSARTIKEL

Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V12130739

Cirka 47% af den danske befolkning er overvægtige (*body mass index* (BMI) > 25 kg/m²), og 13,6% er svært overvægtige (BMI > 30 kg/m²), hvilket er en 30-40 gange stigning i forekomsten i forhold til for 50 år siden [1].

Da konventionel behandling af svær overvægt med livsstilsændringer (hypokalorisk kost, fysisk aktivitet og adfærdsmodifikation) sjældent fører til store, blivende vægttab [2, 3], har bariatrisk kirurgi vundet mere indpas i behandlingen af de sværeste tilfælde af overvægt, og 13.842 danskere har fået foretaget fedmekirurgi i perioden 2007-2012 [4]. Det almindeligste bariatriske indgreb er *Roux-en-Y*-gastrisk bypass (RYGB).

ROUX-EN-Y-GASTRISK BYPASS

Ved RYGB laves en 15-30 ml stor *pouch* af ventriklen som anastomoseres til den proksimale jejunum 75-150 cm distalt fra den oprindelige ventrikel. Den distale del af ventriklen, duodenum og den proksimale jejunum anastomoseres til den distale jejunum. Føden »bypasser« således stort set hele ventriklen samt 75-150 cm af den øvre del af tyndtarmen, og derfor kan der opstå problemer med optagelsen af mineraler og vitaminer [5, 6] (Figur 1).

ANÆMI

En af de almindeligste komplikationer i forbindelse med RYGB er anæmi. Flere større opgørelser viser, at 22-64% får anæmi, selv om de tager multivitamin-tilskud, og 3,5% af disse får transfusionskrævende anæmi [7-14]. Den store variation i angivelse af forekomsten af anæmi skyldes, at der i studierne er stor forskel på design og opfølgningstid samt i tilrådet vitamin- og mineraltilskud. Flere studier er retrospektive, hvor data mangler for en relativt stor del af patienterne. Det største prospektive studie af forekomst af anæmi har vist en forekomst på 19%, på trods af at patienterne tog multivitamin-tilskud med jern [14].

JERNMANGELANÆMI

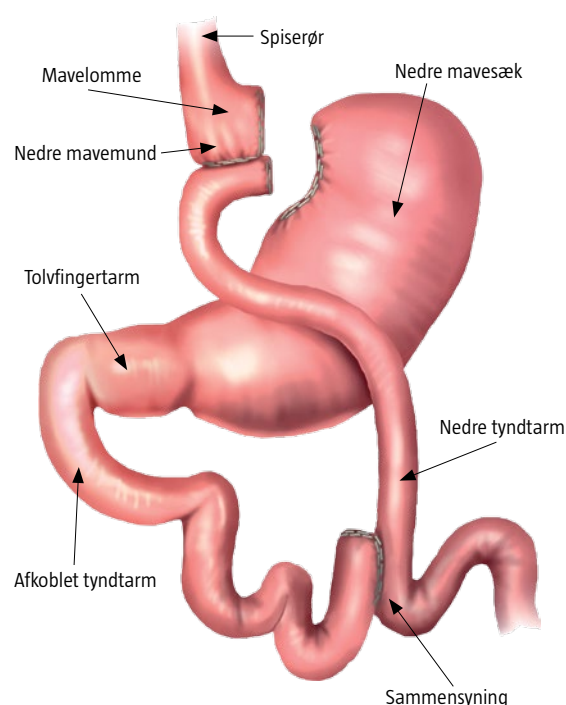
Anæmi efter RYGB kan have flere årsager, den vigtigste er jernmangelanæmi, og jernmangel påvises hos 23-66% af de RYGB-opererede, selv om de dagligt tager multivitamin-tilskud, der indeholder 12-27 mg

jern. Før operationen er forekomsten af anæmi 5-12% hos denne patientgruppe [9-11, 13-16]. Jernmangelanæmi efter RYGB har flere årsager, der ofte virker sammen. Det vigtigste er, at jernoptagelsen kompromitteres ved RYGB-indgrebet og reduceres til ca. en tredjedel af det normale [17]. Den mest effektive optagelse af jern foregår i duodenum og den proksimale jejunum, som føden jo netop ledes udenom efter RYGB. Føden kommer i mindre grad i kontakt med mavesyren, hvilket påvirker reduktionen af jern fra Fe³⁺ til det absorberbare Fe²⁺ [7, 18]. Derudover kan RYGB-opererede have svært ved at indtage jernholdige fødevarer som for eksempel kød og grøntsager, så tilførslen af jern også er reduceret efter RYGB.

Selv om der er nedsat jernoptagelse efter RYGB, skal der oftest også et øget jerntab (blødning) til, før

FIGUR 1

Roux-en-Y-gastrisk bypass. Figur bragt med tilladelse fra Aleris-Hamlet.



der opstår reel anæmi. Da mere end 80% af de RYGB-opererede er kvinder i den fertile alder [18], er menstruationsblødning en væsentlig medvirkende årsag til anæmi hos denne patientgruppe. Cirka 50% af de præmenopausale kvinder får anæmi, selv om de tager multivitamin tilskud [18]. Det er fundet, at orale kontracetiver kan reducere tabet af blod i forbindelse med menstruationsblødning med op til 60%, hvilket kan forebygge udvikling af anæmi hos en del af disse patienter [18].

Andre årsager til øget tab af jern er blødning fra et ulcus, som efter RYGB hyppigst er lokaliseret til den øvre anastomose (Figur 1). Dette ses hos 1-25% af de RYGB-opererede [19-21]. Risikoen for ulcus er ligeledes baggrunden for, at nonsteroid antiinflammatoriske medikamenter generelt ikke anbefales til patienter, der har fået foretaget RYGB [22].

Maligne tilstande i mave-tarm-kanalen kan vise sig ved jernmangelanæmi på grund af okkult blødning, hvilket man altid skal have in mente. Malignitet er dog en relativt sjælden årsag til anæmi hos denne patientgruppe.

I et case-kontrol-studie med 56 RYGB-opererede præmenopausale kvinder randomiseredes kvinderne til henholdsvis 320 mg ferrosulfat svarende til 100 mg jern dagligt og placebo [10]. Begge grupper tog multivitamin tilskud. I den jernbehandlede gruppe fik seks patienter jernmangelanæmi, men ingen af disse tog deres jerntilskud regelmæssigt. Efter forsøg på bedring af kompliance havde fem ud af de seks patienter et godt respons på oralt jerntilskud, mens den sidste patient fortsat var nonkompliant [10]. Således kan god compliance i forhold til gældende retningslinjer i mange tilfælde forebygge udvikling af jernmangelanæmi.

ANDRE ERNÆRINGSRELATEREDE ÅRSAGER TIL ANÆMI EFTER ROUX-EN-Y-GASTRISK BYPASS

B₁₂-mangel

Optagelsen af B₁₂-vitamin er væsentligt nedsat efter RYGB, dels på grund af »bypassningen« af ventriklen og den øvre del af tyndtarmen, hvor den største B₁₂-optagelse foregår, dels på grund af den manglende syre til nedbrydning af maden, manglende *intrinsic factor* etc. [11]. Alle, der har fået foretaget RYGB, tilrådes derfor livslangt supplement med B₁₂-vitamin. Anæmi og neurologiske symptomer på grund af B₁₂-mangel ses således næsten kun hos patienter med nedsat compliance [18]. B₁₂-vitaminsupplement kan gives parenteralt eller peroralt (Tabel 1), da ikke-fødebundet B₁₂-vitamin godt kan optages [23].

Folatmangel

Op imod 37-38% af de RYGB-opererede får folatman-



TABEL 1

Anbefalinger om vitamin- og mineralsubstitution efter Roux-en-Y-gastrisk bypass.

Tablet jern 100 mg × 2 dagligt
Tablet multivitamin 2 stk. dagligt
Tablet calcium 800 mg med 38 µg D ₃ -vitamin dagligt
Tablet B ₁₂ -vitamin 1 mg dagligt, alternativt injektion B ₁₂ -vitamin 1 mg intramuskulært hver 3. måned

gel [11, 19]. Hvis patienterne tager multivitamin tilskud, korrigeres folatmanglen stort set altid [11]. I forbindelse med en graviditet er der risiko for neuralrørsdefekt hos barnet, hvis moren har folatmangel, hvilket er rapporteret hos flere børn, der er født af RYGB-opererede kvinder, hvorfor supplement med folat er ekstra vigtigt hos denne gruppe [7, 18].

Anæmi på grund af malnutrition og proteinmangel

Anæmi kan også opstå efter en mere generel tilstand med malnutrition og proteinmangel, hvilket er en ret sjælden komplikation i forbindelse med RYGB [7]. Dette kan resultere i anæmi, formentlig på grund af ineffektiv erythropoiese [24]. Denne type anæmi er normokrom, normocytær og giver lavt reticulocytaltal [7].

Som en del af malnutritionen kan der også ses nedsat optag af C-vitamin og dermed suboptimal jernabsorption og inkorporering af jern i hæmmolekylet, idet C-vitamin er en nødvendig kofaktor for disse to biokemiske processer, hvilket derfor kan resultere i anæmi [25].

I sjældne tilfælde ses det, at mangel på kobber, tiamin, riboflavin, niacin og pyridoxin kan give anæmi efter RYGB [7].



FAKTABOKS

Jernmangelanæmi er en særdeles hyppig komplikation i forbindelse med Roux-en-Y-gastrisk bypass (RYGB).

Årsagen er betydeligt nedsat jernoptagelse efter RYGB ofte kombineret med tab af jern (blødning).

Især menstruerende kvinder er i risiko for at få anæmi efter RYGB.

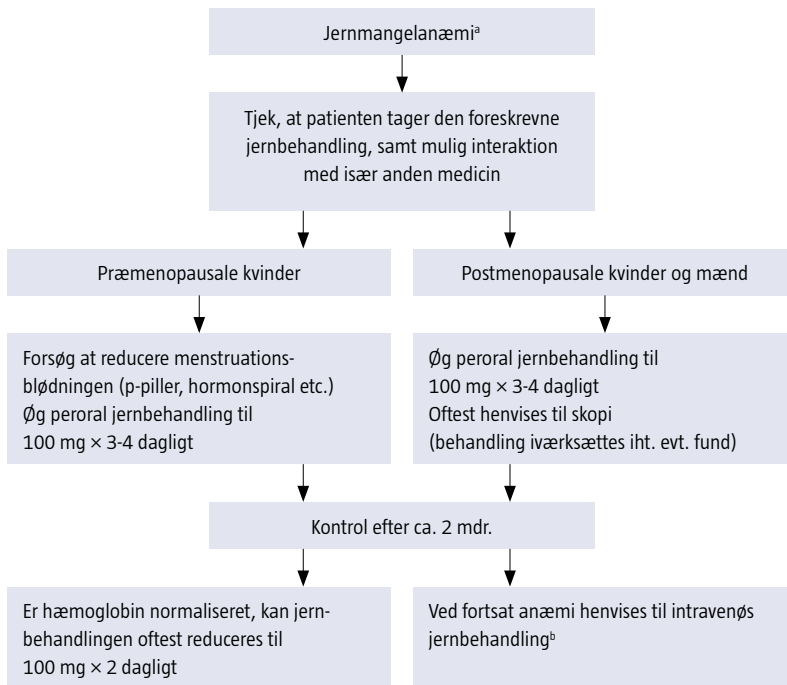
Behandlingen består af ekstra peroralt jerntilskud samtidig med initiativer til at reducere (menstruations)blødning. I sjældne tilfælde er der behov for intravenøs jernbehandling på hospital.

I de danske retningslinjer om substitutionsbehandling med vitaminer og mineraler efter RYGB anbefaler man, at RYGB-opererede tager tilskud i form af jern, B₁₂-vitamin, kalk og multivitamin.

RYGB-opererede bør følges årligt med blodprøver for udvikling af mangeltilstande samt vurdering af behovet for fortsat jerntilskud.

FIGUR 2

Behandling af jernmangelanæmi efter Roux-en-Y-gastrisk bypass.



a) Ved svær, symptomgivende anæmi indlægges patienten til blodtransfusion.

b) Skopier overvejes også hos præmenopausale kvinder, hvis anamnese giver mistanke om anden årsag til anæmi.

DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF JERNMANGELANÆMI EFTER ROUX-EN-Y-GASTRISK BYPASS

Anæmi defineres som B-hæmoglobin < 8,3 mmol/l hos mænd og < 7,3 mmol/l hos kvinder [26].

Klinisk kan anæmi hos RYGB-opererede ses som hos alle andre med forskellige sværhedsgrader fra at være stort set asymptomatisk til at give symptomer som træthed, nedsat fysisk ydeevne, hjertebanken, hovedpine, dyspnø, pica, angina pectoris og claudicatio intermittens [18].

Biokemi

Der udredes som sædvanligt ved anæmi. Jernmangelanæmi viser sig klassisk som en hypokrom mikrocytær anæmi. Ferritin er også hos denne patientgruppe et godt mål for jernstatus, og ved typisk jernmangelanæmi vil ferritinniveauet ofte være meget lavt (under 10 mikrogram/l). Desuden er der typisk forhøjet transferrin- og lavt serum-jernniveau, forhøjet total jernbindingskapacitet, lavt middelcellevolumen og lav intracellulær hæmoglobinkoncentration. Oftest ses der et reduceret antal retikulocytter (der stiger ved jernbehandling). Såfremt rutinescreening for jernmangel giver negativt resultat, bør der udredes

for mangel på især B₁₂-vitamin og folat, men også kobber, selen og zink [22].

Behandling

Ved lettere grader af jernmangelanæmi udspørges til kompliance i forhold til retningslinjer for jerntilskud (Figur 2). Indtagelse af jern kan være et problem for nogle patienter på grund af abdominale gener især tendens til obstipation. Abdominale gener kan i en del tilfælde lindres ved skift til en anden type af jerntilskud eller med milde laksantia. Hvis jerntilskud tages, skal det gennemgås, om det tages korrekt eller sammen med medicin eller føde. Det er velkendt, at jernoptagelsen påvirkes af samtidig indtagelse af farmaka som antacida, kalktabletter, H₂-blokkere og protonpumpeninhibitorer samt fødevarer bl.a. mælkeprodukter [27]. Samtidig indtagelse af C-vitamin synes at bedre optagelsen af peroralt jerntilskud [27], hvilket dog ikke er påvist i alle undersøgelser. Det perorale jerntilskud kan øges til 100 mg × 3-4 med opfølgning efter et par måneder (diskussion af mulige forskelle i optagelsen af diverse jernpræparater er ikke fokus for denne artikel).

Ved manglende respons trods peroral behandling kan intravenøst tilskud af jern være nødvendigt, hvilket er en hospitalsopgave. Ved meget svær anæmi med symptomer vil indlæggelse med henblik på blodtransfusion ofte være påkrævet som den initiale behandling.

Hos præmenopausale kvinder med jernmangelanæmi er det vigtigt også at have fokus på menstruationsblødning (varighed, styrke, hyppighed etc.), og om muligt at reducere menstruationsblødningen med en hormonspiral, p-piller, brænding af endometriet, tranexamsyre mv. Hos disse patienter er der ofte ikke behov for yderligere udredning.

Mænd, postmenopausale kvinder og patienter, hvor anamnese og objektiv undersøgelse i øvrigt giver mistanke om anden ætiologi, viderehenvises til skopiundersøgelse, især for ulcus, men også undersøgelse for eventuel malignitet i mave-tarm-kanalen, og relevant behandling iværksættes. Alkoholoverforbrug kan også være medvirkende til udvikling af anæmi.

Substitution

Ser man på de internationale anbefalinger for jerntilskud efter fedmekirurgi, anbefaler man i USA og Australien, at RYGB-opererede profylaktisk indtager 45-60 mg jern dagligt, og 150-200 mg, hvis de har fået anæmi [22]. I Storbritannien anbefaler man tilskud med multivitamin, som indeholder jern [28], og de europæiske selskaber for fedme og fedmekirurgi anbefaler, at man rutinemæssigt giver multivitamin efter RYGB [29].

I Danmark anbefales de fleste steder, at alle RYGB-opererede tager tilskud, der svarer til 100 mg jern \times 2 dagligt, 2 stk. multivitamin dagligt, 800 mg calcium med 38 mikrogram D₃-vitamin og 1 mg B₁₂-vitamin dagligt, alternativt B₁₂-injektion hver tredje måned (Tabel 1) [30]. Det er vigtigt, at patienterne efter RYGB følger de anbefalede årlige blodprøvekontroller hos egen læge livslangt for at monitorere, om forskellige mangeltilstande udvikles og for i givet fald at få iværksat specifik behandling herfor. Jern kan som anført give bivirkninger fra mave-tarm-kanalen, og ved høj dosering kan jern muligvis også fremme dannelsen af stærkt reaktive frie radikaler, hvorfor det er vigtigt årligt at vurdere, om der fortsat er behov for jerntilskud. Ganske mange, der ikke har blødning eller menstruation, kan holde et normalt hæmoglobinniveau med multivitaminer alene og har ikke behov for længerevarende jerntilskud.

KONKLUSION

Efter RYGB er jernoptagelsen betydeligt nedsat. Derfor får mange patienter jernmangel, og nogle får anæmi efter RYGB. Specielt menstruerende kvinder er udsatte. Endvidere er der en del, der får bivirkninger af jern og derfor ikke tager det. Disse personer får svær jernmangel og tilbydes behandling med intravenøst givet jern i hospitalsregi samt yderligere udredning, hvis det skønnes indiceret.

Hos menstruerende kvinder skal der være stort fokus på at få for kraftige menstruationsblødninger reduceret, hvilket ofte er tilstrækkeligt til at forebygge anæmiudviklingen. Den første tid efter RYGB-operationen anbefales alle de fleste steder at tage et jerntilskud, men med tiden, og hvor der ikke længere er et jerntab eller blødning, kan mange igen ophøre med jernstilsuddet, hvilket kan afgøres ud fra de årlige blodprøver. Det er vigtigt, at alle efter RYGB følges årligt med blodprøver med henblik på at identificere mangeltilstande.

KORRESPONDANCE: Sigris Bjerge Cribsholt, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Tage-Hansens Gade 2, 8000 Aarhus C.
E-mail: sigrgrib@rm.dk

ANTAGET: 7. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. juni 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Richelsen B, Astrup A, Hansen GL et al. Den danske fedmeepidemi. Oplæg til en forebyggelsesindsats. København: Ernæringsrådet, 2003.
- Sacks FM, Bray GA, Carey VJ et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73.
- Christiansen T, Bruun JM, Madsen EL et al. Weight loss maintenance in severely obese adults after an intensive lifestyle intervention: 2- to 4-year follow-up. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:413-20.
- Statens Serum Institut. Fedmeoperationsforløb fordelt på alder efter operationsår og køn 2007-2012. 2013. www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Dataformidling/Sundhedsdata/Saropgoelser/Fedmeoperationer.aspx (17. dec. 2013).
- Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L et al. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. *Diabetes Metab* 2009;35:544-57.
- Becker DA, Balcer LJ, Galetta SL. The neurological complications of nutritional deficiency following bariatric surgery. *J Obes* 2012;2012:608534.
- Marinella MA. Anemia following Roux-en-Y surgery for morbid obesity: a review. *South Med J* 2008;101:1024-31.
- Cable CT, Colbert CY, Showalter T et al. Prevalence of anemia after Roux-en-Y gastric bypass surgery: what is the right number? *Surg Obes Relat Dis* 2011;7:134-9.
- Vargas-Ruiz AG, Hernandez-Rivera G, Herrera MF. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiency anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2008;18:288-93.
- Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC et al. Prophylactic iron supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, double-blind, randomized study. *Arch Surg* 1998;133:740-4.
- Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC et al. Are vitamin B12 and folate deficiency clinically important after Roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg* 1998;2:436-42.
- Alexandrou A, Armeni E, Kouskouni E et al. Cross-sectional long-term micronutrient deficiencies after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a pilot study. *Surg Obes Relat Dis* 14.7.2013 (epub ahead of print).
- von Drygalski A, Andris DA, Nuttleman PR et al. Anemia after bariatric surgery cannot be explained by iron deficiency alone: results of a large cohort study. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7:151-6.
- Aarts EO, van Wageningen B, Janssen IM et al. Prevalence of anemia and related deficiencies in the first year following laparoscopic gastric bypass for morbid obesity. *J Obes* 2012;2012:193705.
- Blume CA, Boni CC, Casagrande DS et al. Nutritional profile of patients before and after Roux-en-Y gastric bypass: 3-year follow-up. *Obes Surg* 2012;22:1676-85.
- Thurnheer M, Bisang P, Ernst B et al. A novel distal very long Roux-en-Y gastric bypass (DVLRYGB) as a primary bariatric procedure – complication rates, weight loss, and nutritional/metabolic changes in the first 355 patients. *Obes Surg* 2012;22:1427-36.
- Ruz M, Carrasco F, Rojas P et al. Heme- and nonheme-iron absorption and iron status 12 mo after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese women. *Am J Clin Nutr* 2012;96:810-7.
- Aills L, Blankenship J, Buffington C et al. Allied Health Sciences Section Ad Hoc Nutrition Committee. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4(suppl 5):S73-108.
- Brethauer SA, Chand B, Schauer PR. Risks and benefits of bariatric surgery: current evidence. *Cleve Clin J Med* 2006;73:993-1007.
- Leifsson BG, Gislason HG. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with 2-metre long biliopancreatic limb for morbid obesity: technique and experience with the first 150 patients. *Obes Surg* 2005;15:35-42.
- Coblijn UK, Goucham AB, Lagarde SM et al. Development of ulcer disease after Roux-en-Y gastric bypass, incidence, risk factors, and patient presentation: a systematic review. *Obes Surg* 16.12.2013 (epub ahead of print).
- Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(suppl 1):S1-27.
- Smith CD, Herkes SB, Behrns KE et al. Gastric acid secretion and vitamin B12 absorption after vertical Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 1993;218:91-6.
- Borelli P, Blatt S, Pereira J et al. Reduction of erythroid progenitors in protein-energy malnutrition. *Br J Nutr* 2007;97:307-14.
- Cohen SA, Paeglow RJ. Scurvy: an unusual cause of anemia. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:314-6.
- Nordin G, Martensson A, Swolin B et al. A multicentre study of reference intervals for haemoglobin, basic blood cell counts and erythrocyte indices in the adult population of the Nordic countries. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:385-98.
- Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Jern C. 2010. www.produktresume.dk/docshare/dsweb/View/Collection-256 (16. dec 2013).
- National Institute of Health and Clinical Excellence. Bariatric surgical service for the treatment of people with severe obesity. Commissioning guide. Implementing NICE guidance. 2007/2012. www.nice.org.uk/media/87F/65/BariatricSurgeryFINALPlusNewToolUpdates.pdf (17. dec 2013).
- Fried M, Yumuk V, Oppert JM et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts* 2013;6:449-68.
- Danske Regioner, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Kommunernes Landsforening Fedmekirurgi. 2011. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/praksisinformation/almen-praksis/midtjylland/patientforloeb/forloebbeskrivelser/t-endokrinologi-metabolik-ernaering/fedmekirurgi (17. dec 2013).