

# Post partum-jernmangelanæmi

Eva Christina Johannsen<sup>1</sup>, Nils Milman<sup>2</sup> & Hanne Benedicte Wielandt<sup>1</sup>



## STATUSARTIKEL

1) Gynækologisk Obstetriske Afdeling, Sygehus Lillebælt, Kolding  
2) Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved Sygehus

Ugeskr Læger  
2015;177:V08140430

Sundhedsfremme, forebyggelse og behandling er omdrejningspunkter for sundhedsvæsenets tilbud i forbindelse med graviditet, fødsel og barsel [1]. Der er lagt vægt på kost og kosttilskud til kvinden under graviditeten, herunder jerntilskud. Det er en vigtig pointe, at jernmangel eller jernmangelanæmi i graviditeten kombineret med blodtab ved fødslen er en væsentlig årsag til anæmi efter en fødsel, post partum (PP), PP-anæmi [2].

Blødning i forbindelse med en fødsel er en af de ti kvalitetsindikatorer i den Danske Kvalitetsdatabase for Fødsler [3]. Her fremgår det, at 6,4% af de fødende havde et målt blodtab på  $\geq 1.000$  ml inden for de første to timer efter fødslen. Hyppigheden af PP-blødning (*post partum haemorrhage* (PPH)) defineret som et blodtab på  $\geq 500$  ml inden for 24 timer efter fødslen må således være betydeligt højere [4].

PP-anæmi er forbundet med øget maternel mortalitet og morbiditet og er negativt associeret med faktorer, der er af betydning for både mor og barn [5-7]. Imidlertid er rutinerne for opfølgning forskellig. Helbredsundersøgelsen efter fødslen sker hos den praktiserende læge, men der foreligger ikke retningslinjer vedrørende jernmangel eller PP-anæmi [1].

I denne artikel sættes der fokus på PP-anæmi i en dansk sammenhæng, og såvel tema som litteratur er derfor begrænset til en vestlig kontekst.

## DEFINITIONER

Der er ikke konsensus om definitionen af PP-anæmi. World Health Organization (WHO) anbefaler en hæmoglobinkoncentration (Hb)  $< 100$  g/l  $\approx < 6,2$  mmol/l som grænseværdi [8]. Lige efter fødslen forsvinder den graviditetsinducerede hæmodilution, hvilket medfører en relativ stigning i Hb. Ved god jernstatus og et blodtab  $\leq 300$  ml kan man derfor forvente en uændret eller let stigende Hb. Grænseværdierne er svære at forholde sig til, fordi Hb afhænger af en lang række faktorer. Et referenceområde bør således baseres på målinger hos raske, hvor både blodtab ved fødslen og jernstatus i graviditeten er kendt og indgår (operationelle Hb-værdier). Indtil det foreligger, foreslår vi at bruge WHO's grænseværdi.

I to ældre danske undersøgelser har man målt Hb og jernstatus efter fødslen hos etnisk danske kvinder, der har haft en ukompliceret graviditet og fødsel og har fået placebo eller jerntilskud (Tabel 1) [9, 10]. I en nyere undersøgelse med konsekutive blodanalyser hos 801 raske gravide var den nederste referenceværdi for Hb to dage efter en normal fødsel angivet til 5,9 mmol/l (95 g/l), men der var tale om et større bortfald, og der var ikke taget højde for mulige konfoundere (f.eks. blodtab i forbindelse med blodprøverne og ved fødslen); evt. jerntilskud er ikke angivet [11].

Det er muligt at have jernmangel, uden at Hb-værdien er væsentlig påvirket. Jernmangel defineres ved plasmaferritin (ferritin)  $< 15$  mikrogram/l. Ferritin er biomarkør for kroppens jernreserver og dermed for jernstatus. Det inflammatoriske respons ved og efter fødslen medfører, at ferritin er en mindre pålidelig markør for jernstatus PP. Det kan derfor være en fordel at måle ferritinniveauet kort før fødslen [12]. Lavt ferritinniveau er imidlertid altid udtryk for jernmangel, også kort efter en fødsel. Omkring to uger PP kan ferritinniveauet som den vigtigste parameter bruges til vurdering af jernstatus, mens P-jernniveau, P-transferrinniveau, transferrinmætningsprocenten og S-soluble transferrinreceptor først bliver pålidelige flere uger PP.

## HYPPIGHED AF JERNMANGEL OG JERNMANGELANÆMI EFTER EN FØDSEL

Prævalensen af jernmangel og PP-anæmi i Danmark er ukendt. Der foreligger kun få valide studier af hyppigheden af PP-anæmi i vestlige lande, hvor prævalensen angives at være 30-40% [6].

De vigtigste risikofaktorer for PP-anæmi er jernman-

## FAKTABOKS

### Post partum-jernmangelanæmi

#### Definition

Hæmoglobinkoncentration (Hb)  $< 6,2$  mmol/l.

Jernmangel defineres ved ferritinniveau  $< 15$ -30 mikrogram/l og jernmangelanæmi ved anæmi + ferritinniveau  $< 12$ -15 mikrogram/l.

#### Skyldes en kombination af

1. Lav jernstatus/jernmangelanæmi før fødsel.
2. Blodtab under fødslen  $> 400$ -500 ml.

#### Forebyggelse

Jernprofylakse i graviditeten.  
God jernstatus før fødslen.  
Minimering af blodtab under fødslen.

#### Behandlingsmål

Hurtig forbedring af jernstatus og Hb-stigning til normalt niveau.

#### Behandlingsforslag

Hb 5,9-6,1 mmol/l: ferrojernbehandling oralt 100-200 mg/dag.

Kontrol af Hb og ferritinniveau efter to uger, hvor Hb skal være stigende.

Ved manglende terapeutisk respons: ferrijernbehandling intravenøst 1.000-1.500 mg afhængig af legemsvægt og Hb.

Kontrol af Hb og ferritinniveau efter to uger.

gel og anæmi før fødslen og blodtab under fødslen [2]. Andre risikofaktorer er inflammatoriske tarmsygdomme, lavt jernindtag i kosten og flere gangspartitet. Jernmangel og anæmi er hyppigere blandt immigranter fra Mellem- og Fjernøsten, og de har også en større hyppighed af hæmoglobinopater samt folat- og B<sub>12</sub>-vitaminmangel [13]. Fødende, der tidligere har fået foretaget en gastrisk by-passoperation, er en lille, men vigtig gruppe med høj risiko for jernmangel og PP-anæmi [14].

I et retrospektivt, tysk studie af PP-anæmi med 44.000 kvinder fandt man, at 22% havde Hb < 6,2 mmol/l [15]. Det skønnede medianblodtab ved fødslen var 300 ml; 10% af de fødende havde et blodtab ≥ 500 ml, og 1% havde et blodtab > 1.000 ml. Blodtabets størrelse var associeret med PP-anæmi. I et prospektivt studie af etnisk danske mødre, der havde haft normal graviditet og fødsel, fandt man, at blandt mødre, der ikke fik jerntilskud under graviditeten, havde 7,1% anæmi en uge PP og 16% otte uger PP (Hb < 7,5 mmol/l). Blandt mødre, der havde fået jerntilskud under graviditeten, havde 1,7% anæmi en uge PP og 6,3% otte uger PP [2].

#### BETYDNING AF JERNMANGEL OG JERNMANGEL-ANÆMI I FORBINDELSE MED EN FØDSEL

Et blodtab på 250-400 ml i forbindelse med en fødsel må anses for at være »normalt« [2]. Et blodtab på 300 ml svarer til et jerntab på 130 mg.

Behandlingen af større blodtab er en vigtig akut klinisk problemstilling i obstetrik, men den problematik er ikke medtaget her. Vedrørende PPH sondres der mellem blødning < 24 timer efter fødslen (tidlig PPH) og blødning > 24 timer (sen PPH) [4]. I Dansk Kvalitetsdatabase for Fødsler refererer indikator 5 til »andelen af kvinder, der i forbindelse med fødslen eller inden for de første to timer efter fødslen har haft et målt blodtab ≥ 1.000 ml« [3]. Hovedparten af fødsler i Danmark registreres i databasen, og derfor peger vi på den definition som en praktisk anvendelig parameter til opgørelser af hyppighed og betydning af blodtab i forbindelse med en fødsel.

Konsekvenserne af PP-anæmi er reduceret livskvalitet med nedsat fysisk og psykisk ydeevne, emotionel instabilitet, udmattelse (*fatigue*), PP-depression og øget risiko for infektioner [6]. God jernstatus (ferritinniveau > 30-40 mikrogram/l) i ammeperioden har betydning for moderens fysiske og psykiske velbefindende og en velfungerende amning og er associeret med en nedsat forekomst af fødselsdepression [6, 7].

#### DIAGNOSTIK AF ANÆMI EFTER EN FØDSEL

Screening for PP-anæmi diskuteres, og i USA anbefales individuel screening 4-6 uger PP [16].

I Danmark udskrives mange mødre 3-6 timer efter en ukompliceret fødsel. Større blødning i forbindelse



Bekymret mor med baby.

med fødslen medfører som regel indlæggelse, og sædvanligvis kontrolleres Hb. Men der kan være problemer med at tolke betydningen af svaret, ligesom vurdering af jernstatus ikke er rutine på alle fødesteder. Imidlertid får alle fødende tilbud om en helbredsundersøgelse otte uger PP hos deres praktiserende læge, og vi foreslår, at alle kvinder tilbydes kontrol af Hb og jernstatus på dette tidspunkt [1, 2].

#### BEHANDLINGSMÅL VED JERNMANGELANÆMI EFTER EN FØDSEL

Oralt jerntilskud påbegyndt tidligt i graviditeten forebygger jernmangel og anæmi og nedsætter dermed hyppigheden af PP-anæmi. I placebokontrollerede stu-

TABEL 1

Post partum-hæmoglobinniveauer hos danske kvinder efter normal graviditet med og uden jernprofylakse [9, 10].

	Jernprofylakse		
	66 mg/dag (n = 64)	20-80 mg/dag (n = 174)	placebo (n = 56)
<i>1 uge post partum</i>			
Hg-koncentration, middeltal (95% KI), mmol/l	7,9 (6,3-9,1)	-	7,3 (6,0-8,6)
<i>8 uger post partum</i>			
Hg-koncentration, middeltal (95% KI), mmol/l	8,2 (7,3-9,2)	8,2 (7,3-9,1)	8,1 (7,0-9,2)
Hg-niveauer, %			
< 6,2 mmol/l	1,7	-	7,1
< 6,8 mmol/l	14,1	-	21,4
< 7,5 mmol/l	23,4	-	57,1
Hg-niveauer, %			
< 6,2 mmol/l	0,0	0,0	0,0
< 6,8 mmol/l	0,0	0,0	1,8
< 7,5 mmol/l	7,8	5,7	16,1

Hg = hæmoglobin; KI = konfidensinterval.

dier har man påvist, at gravide, der fik oralt jerntilskud, havde højere jernstatus og lavere hyppighed af PP-anæmi end gravide, der ikke fik oralt jerntilskud [2, 13, 17]. Sundhedsstyrelsen anbefaler et jerntilskud på 40-50 mg ferrojern/dag til alle gravide fra tiende graviditetsuge [1]. Det kan diskuteres, om man bør fortsætte med jerntilskud 4-6 uger efter fødslen for at optimere moderens jernstatus.

Behandlingsmål ved PP-anæmi er hurtig forbedring af jernstatus og Hb-stigning til normalt niveau. Der er efterhånden god evidens for behandling af PP-anæmi enten med oralt eller intravenøst givet jerntilskud, afhængigt af anæmiens grad og den hastighed, hvormed jernmangel og anæmi ønskes korrigeret [18].

### BEHANDLINGSFORSLAG

Hvis der efter en fødslen er lav jernstatus og/eller jernmangelanæmi, skal der påbegyndes peroral jernbehandling, og ved udtalt jernmangelanæmi må intravenøs jernbehandling overvejes [7]. Effekten af ferriccarboxymaltose er veldokumenteret, og præparatet anvendes i stigende omfang i obstetrikken [19-21].

Let til moderat PP-anæmi (Hb 5,9-6,1 mmol/l) behandles initialt med oralt ferrojern 100-200 mg/dag [6]. Det er en fordel at give *sustained release*-jerntabletter for at mindske gastrointestinale bivirkninger. Hb måles efter to uger med henblik på effekten. Stiger Hb  $\geq 0,6$  mmol/l, anbefales det at fortsætte oral behandling med jern og fornyet kontrol af Hb og ferritinniveau efter otte ugers behandling. Jernabsorptionen reguleres bl.a. af kroppens jernreserver og erythropoiesens intensitet, og ved tomme jernreserver og kraftig stimuleret erythropoies vil absorptionen øges [22, 23]. Den høje jernabsorptionskapacitet er gunstig for oral jernbehandling PP. Når Hb er steget til  $\geq 7,5$  mmol/l (120 g/l), er anæmien korrigeret. Imidlertid bør jernreserverne genopbygges og jernbehandling derfor fortsætte i mindre dosis på 80-100 mg/dag, indtil ferritinniveauet er  $> 30$  mikrogram/l.

Ved behandling af jernmangelanæmi med oralt givet jern kan det tage måneder at genopbygge kroppens jernreserver [7]. Manglende behandlingsrespons på oralt givet jern skyldes hyppigst svigtende kompliance, eller at der er nedsat jernabsorption af forskellige årsager. Vedvarende mindre blødning fra uterus med kontinuerligt blodtab kan også maskere effekten af oral jernbehandling. Her kan intravenøs jernbehandling give en hurtigere korrektion af anæmien og dermed have en positiv virkning i barselsperioden [22, 24].

Ved større blødninger i forbindelse med en fødsel kan blodtransfusion komme på tale. PP-anæmi, som kræver blodtransfusion, ses hos 0,3-1,6% af de fødende [25]. I den forbindelse må der tages hensyn til de potentielle bivirkninger [22, 26]. Blodtransfusion bør forbeholdes kvinder med blødning og cirkulatorisk insta-

bilitet [4, 27]. Hos kvinder, der har svær PP-anæmi og ikke ønsker blodtransfusion, bør det initiale valg være intravenøst givet ferrijern i adækvat dosis, evt. kombineret med rekombinant humant erythropoietin 10.000-20.000 IE/dag givet subkutant i 3-5 dage [7, 28]. Behandlingsmålet er Hb  $\geq 7,5$  mmol/l (120 g/l). Den nødvendige jern dosis beregnes ud fra et simpelt doseringsregime, hvori der indgår kvindens vægt og Hb [29]. Den maksimale jern dosis pr. infusion er 1.000 mg. Hos de fleste kvinder med PP-anæmi er en totaldosis på 1.000-1.500 mg jern givet intravenøst tilstrækkeligt til at korrigere anæmien og genoprette jernreserverne. Ved intravenøst givet jernbehandling er en totaldosisinfusion enkel og praktisk for både patienten og behandleren, idet jernet indgives som én infusion. Pga. risikoen for anafylaksi skal infusionen foregå med tilgængeligt udstyr og kompetence til genoplivning. Hvis producentens anbefalinger for intravenøs infusion overholdes, er hyppigheden af *adverse events* under 0,5%, og det må selvfølgelig vejes op mod behovet og gevinsten ved en hurtig korrektion af jernmanglen [7].

### DISKUSSION

Anæmi i forbindelse med en fødsel er fortsat et betydeligt problem også i vestlige samfund [2, 30]. Hovedårsagen er præ partum-jernmangel/anæmi i kombination med blodtab under fødslen. Et blodtab på mere end 400-500 ml tømmer kroppens jernreserver og medfører længerevarende jernmangel og PP-anæmi. Kvinder med PP-anæmi er ikke i stand til at genopbygge jernreserverne alene via kosten, men behøver jerntilskud [10]. Set i lyset af den korte indlæggelsestid efter en fødsel er det hensigtsmæssigt, at den praktiserende læge tager hånd om dette, gerne som en rutine i forbindelse med helbredsundersøgelsen otte uger efter fødslen.

Rapporterne om blodtab i forbindelse med en fødsel tyder på, at der er behov for et øget kendskab til hyppigheden af PP-anæmi og behandling af jernmangel og PP-anæmi [3]. Der er ikke konsensus om definitionen af PP-anæmi, og der mangler systematiske studier. Det er f.eks. uafklaret, om eller hvor længe, man bør give jerntilskud efter en fødsel.

Profylaktisk jerntilskud bør gives under graviditeten, for at sikre en god jernstatus inden fødslen [1]. Mødre med præ partum-anæmi og/eller stor peripartumbloodning bør have kontrolleret Hb og om nødvendigt have oral eller intravenøs jernbehandling. For at sikre optimale forhold i barselsperioden og under amningen for både mor og barn kan det være relevant at tilbyde tjek for anæmi og jernmangel (Hb, ferritin) 1-2 uger PP og i hvert fald ved helbredsundersøgelsen otte uger efter fødslen.

**SUMMARY**

Eva Christina Johannsen, Nils Milman & Hanne Benedicte Wielandt:

Post-partum iron deficiency anaemia

Ugeskr Læger 2015;177:Vo8140430

Post-partum anaemia is an important global health issue. It is associated with increased maternal morbidity and mortality. This article focuses on the prevalence, causes and consequences of post-partum anaemia in Western countries. There is a need for national/international guidelines concerning the diagnosis, prevention and treatment of anaemia after delivery. In order to improve the mother's health status and quality of life, we suggest an increased awareness of diagnosing post-partum anaemia and use of evidence-based treatment options including oral and intravenous iron therapy.

**KORRESPONDANCE:** Hanne Benedicte Wielandt.

E-mail: hanne.wielandt@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 14. juli 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 16. november 2015

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

**LITTERATUR**

- Anbefalinger for svangreomsorgen. København: Sundhedsstyrelsen, 2013.
- Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol* 2011;90:1247-53.
- Dansk Kvalitetsdatabase for Fødsler. Kompetencecenter for Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik Vest, 2014. www.kcks-vest.dk (17. jul 2015).
- Postpartum blødning. Forebyggelse og håndtering. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2013.
- Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:980-1004.
- Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2012;91:143-54.
- Khalafallah AA, Dennis AE. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. *J Pregnancy* 2012;2012:630519.
- Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. WHO, INACG. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines\_for\_Iron\_supplementation.pdf (18. dec 1998).
- Milman N, Bergholt T, Byg KE et al. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol* 2007;79:39-46.
- Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. *Dan Med Bull* 1991;38:471-6.
- Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Laborat Med* 2010;48:237-48.
- Krafft A, Perewusnyk G, Hanseler E et al. Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomised placebo-controlled study. *BJOG* 2005;112:445-50.
- Nybo M, Friis-Hansen L, Felding P et al. Higher prevalence of anemia among pregnant immigrant women compared to pregnant ethnic Danish women. *Ann Hematol* 2007;86:647-51.
- Johannsen EC, Milman N, Wielandt HB. Jernmangel og graviditet efter gastrisk bypassoperation. *Ugeskr Læger* 2014;176: V01130076.
- Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE et al. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:126-31.
- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 1998;47 (Rr-3):1-29.
- Milman N. Iron and pregnancy - a delicate balance. *Ann Hematol* 2006;85:559-65.
- Breyman C, Honegger C, Holzgreve W et al. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:577-80.
- Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA et al. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14:115.
- Pfenniger A, Schuller C, Christoph P et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *J Perinat Med* 2012;40:397-402.
- Christoph P, Schuller C, Studer H et al. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med* 2012;40:469-74.
- Krafft A, Breyman C. Iron sucrose with and without recombinant erythropoietin for the treatment of severe postpartum anemia: a prospective, randomized, open-label study. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:119-24.
- Milman N, Graudal N, Nielsen OJ et al. Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo-controlled study on 118 women. *Int J Hematol* 1997;66:159-68.
- Seid MH, Derman RJ, Baker JB et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:435.e1-7.
- Balki M, Dhumne S, Kasodekar S et al. Blood transfusion for primary postpartum hemorrhage: a tertiary care hospital review. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:1002-7.
- Fuller AJ, Bucklin BA. Blood product replacement for postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:196-208.
- Vejledning om blodtransfusion. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
- Dodd J, Dare MR, Middleton P. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *The Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD004222.
- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2011;141:846-53.e1-2.
- Raisanen S, Kancherla V, Gissler M et al. Adverse perinatal outcomes associated with moderate or severe maternal anaemia based on parity in Finland during 2006-10. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014;28:372-80.