

# Diagnostik og behandling af jernmangel i graviditeten

Lana Rashid Flachs Madsen<sup>1</sup>, Nathalie Søderhamn Bülow<sup>2</sup>, Mette Tanvig<sup>3, 4</sup>, Anna Oldenburg<sup>5</sup>, Lise Lotte Torvin Andersen<sup>3</sup>, Malene Skorstengaard<sup>6</sup>, Liselotte Petersen<sup>4</sup>, Charlotte Mumm Ring<sup>3</sup>, Karin Magnusson<sup>7</sup> & Jeannet Lauenborg<sup>2</sup>.



KLINISK  
PRAKSIS

## STATUSARTIKEL

- 1) Kvinnokliniken, Skånes Universitets-sjukhus Malmö
- 2) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Herlev Hospital
- 3) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Odense Universitets-hospital
- 4) Afdeling for Kvindesygdomme og Fødsler, Sygehus Lillebælt, Kolding Sygehus
- 5) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Sjællands Universitets-hospital Roskilde
- 6) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
- 7) Blodbank og Medisinsk Biokjemi Afdeling, Innlandet Sykehus, Norge

Ugeskr Læger  
2018;180:V03180210

Denne artikel omhandler gravide kvinder med jernmangel og jernmangelanæmi og er et uddrag af den nationale guideline »Anæmi og jernmangel under graviditet og i puerperium«, der er baseret på Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation og godkendt på obstetrisk årsmøde i Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi i 2016 [1]. Artiklen omhandler ikke hæmoglobinopater eller andre anæmier, som f.eks. er forårsaget af B<sub>12</sub>- eller folatmangel. Litteratursøgningen er foretaget i databaserne PubMed og Embase for engelsk- og skandinaviskprogede systematiske review og primære publicerede artikler fra tidsperioden 1990-2015 samt i søgemaskinen Google for internationale guidelines. Der er ikke publiceret nyere systematiske review eller randomiserede studier om emnet siden 2015.

## FYSIOLOGI

Under en graviditet øges jernbehovet, idet jern bruges til udvikling af foster og placenta samt produktion af erythrocytter. Da antallet af erythrocytter øges med 20% og plasmavolumen med 50%, falder hæmoglobinniveauet hos gravide fysiologisk. Hæmoglobinniveau er ikke en sufficient prædiktør for jerndepoter, idet hæmoglobinniveauet først falder ved ferritinniveau < 15 µg/l. Derudover har nogle kvinder fysiologisk lavt hæmoglobinniveau, samtidig med at de har normale jerndepoter [2]. Fald i ferritinniveau vil være første tegn på begyndende jernmangel, og måling af hæmoglobinniveau bør derfor suppleres med måling af ferritinniveau. Ferritinniveauet kan dog blive forhøjet ved inflammatoriske tilstande [3], hvilket kan være en fejlkilde. Flere andre metoder til vurdering af jerndepoterne kan bruges, men afvejet i forhold til pris og laboratorietilgængelighed er ferritinniveau at foretrække [4]. Reference-

## HØVEDBUDSKABER

- ▶ På baggrund af måling af hæmoglobin- og ferritinniveau bør oral jernbehandling individualiseres tidligt i graviditeten.
- ▶ Intravenøst givet jern kan bruges efter første trimester ved behandlingssvigt med oralt indtaget jern eller tæt på terminen.
- ▶ Behandling af jernmangelanæmi kan reducere forekomsten af intrauterin væksthæmning og præterm fødsel.

intervaller for hæmoglobin- og ferritinniveau fremgår af **Tabel 1**.

Trods øget jernabsorptionen fra tarmen fra gestationsuge 20 kan diæt alene ikke imødekomme det øgede jernbehov [5], og uden jernbehandling vil 35% få jernmangelanæmi, og yderligere 15% vil have jernmangel i slutningen af graviditeten [7]. På trods af at to tredjedel af de gravide tager oral jernprofylakse, ses det, at 16% har jernmangelanæmi og 23% jernmangel i tredje trimester [8, 9]. Dette kan skyldes manglende kompliance eller manglende instruks i korrekt indtag af jern-tabletter. Et studie med raske bloddonorer har vist, at individualiseret jernbehandling baseret på estimering af jerndepoterne fremmer compliance, og det må antages også at gælde for raske gravide kvinder [10].

C-vitamin øger optagelsen af jern, og vitaminet er derfor tilsat til flere af de eksisterende jernpræparater på det danske marked. C-vitamin i frugt og grønt er ikke med sikkerhed nok til at øge optagelsen af jern, da effekten af C-vitamin kan reduceres af polyfenoler og andre stoffer, som hæmmer optagelsen [11].

## TABEL 1

Niveauer for hæmoglobin og ferritin til vurdering af jernmangel og anæmi.

	Anæmi			Normal jernstatus		Lave jerndepoter: ca. 45% <sup>a</sup>	Jernmangel: ca. 10% <sup>a</sup>
	1. trimester	2. & 3. trimester	post partum	ca. 15% <sup>a</sup>	ca. 30% <sup>a</sup>		
Hæmoglobin, mmol/l	< 6,8	< 6,5	< 6,2	-	-	-	-
Ferritin, µg/l	-	-	-	> 70	30-70	15-30	< 15

a) Fordeling af jernstatus hos ikkegravide danske kvinder i 20-30-årsalderen. Jernmangelanæmi fandtes hos 4% [4-6]

## BETYDNINGEN AF JERNMANGEL OG JERNMANGLEANÆMI UNDER EN GRAVIDITET

Gravide med svær jernmangelanæmi (hæmoglobinniveau  $< 5,3$  mmol/l og ferritinniveau  $< 15$   $\mu\text{g/l}$ ) har signifikant højere forekomst af et foster med lav fødselsvægt (oddsratio (OR): 1,44; 95% konfidens-interval (KI): 1,17-1,78) og præterm fødsel (OR: 1,34; 95% KI: 1,16-1,55) end gravide med hæmoglobinniveau på 6,5 mmol/l [7, 12-14], hvorimod gravide med jernmangel uden anæmi har højere risiko for et foster med lav fødselsvægt (OR: 2,2; 95% KI: 1,1-4,1), men ikke præterm fødsel [15]. Svær anæmi kan have alvorlige konsekvenser for fosteret, og den gravide kvinde vil have øget risiko for at få behov for blodtransfusion ved post partum-blødning, der er en relativt hyppig komplikation i forbindelse med en fødsel [13, 14, 16, 17]. Optimal behandling af anæmi formodes at reducere risikoen for lav fødselsvægt og præterm fødsel, øge den gennemsnitlige fødselsvægt og reducere jernmangel i barnets første levemåned [7, 12, 18].

### JERNMANGEL OG JERNMANGLEANÆMI I FØRSTE TRIMESTER

Tilskud på 40 mg jern dagligt er fundet tilstrækkeligt til at forebygge jernmangel hos 90% af alle gravide og jernmangelanæmi hos 95%, og der ses ikke yderligere effekt ved dosisøgning [19, 20]. Det er med baggrund i denne reference, at Sundhedsstyrelsen i »Anbefalinger for svangreomsorgen« fra 2013 anbefaler profylakse med 40-50 mg jern dagligt fra graviditetsuge 10, og kun screening for hæmoglobin- og ferritinmangel, hvis egen læge finder det indiceret [21]. Denne praksis medfører en underdiagnosticering, da det ikke er muligt at forudse jernmangel i graviditeten alene baseret på anamnesen, og da jernmangelsymptomer er diffuse og ofte subkliniske [22].

Hos 15-20% af de gravide kvinder vil ferritinniveauet være højere end 70  $\mu\text{g/l}$ , og de behøver slet ikke jerntilskud [4, 5]. Når de tager standardprofylakse på 40 mg, risikerer de lavere absorption af zink og magnesium samt skade på tarmmucosa pga. frie radikaler, der dannes ved jernoverskud [23, 24]. Derudover viste et nyligt publiceret randomiseret studie, at kvinder, der ikke har anæmi og tager profylaktisk jern, har signifikant øget risiko for gestationel hypertension og et foster med lav fødselsvægt [25] end kvinder, der ikke har anæmi og ikke tager profylaktisk jern.

På baggrund af dette anbefales screening for hæmoglobin- og ferritinmangel allerede i første trimester for at individualisere jernbehandling tidligt i graviditeten og imødekomme det fysiologiske behov samt forhindre de bivirkninger, der er forbundet med overbehandling hos kvinder med sufficente jerndepoter.



Grundstoffet jern.

### JERNMANGEL OG JERNMANGLEANÆMI I ANDET OG TREDJE TRIMESTER

#### Diagnostik

Gravide kvinder, der tidligere har haft anæmi, inflammatorisk tarmsygdom og menoragi, har fået foretaget gastrisk bypass, har flerfoldsgraviditet eller har under et år mellem graviditeterne, er i øget risiko for jernmangel og anæmi under graviditeten. De bør derfor screenes for hæmoglobin- og ferritinmangel, hvis dette ikke er gjort i første trimester, og fund af hæmoglobinniveau  $< 6,5$  mmol/l bør følges op med måling af ferritinniveau forud for behandling med jern. Mange gravide i andet og tredje trimester har anæmi, og det er derfor ønskeligt at karakterisere anæmien for derved at individualisere og optimere behandlingen [20]. Enkelte kvinder med hæmatologiske lidelser, som for eksempel talassæmi, diagnosticeres mest sikkert ved normale jerndepoter (ferritinniveau  $> 30$   $\mu\text{g/l}$ ). Ved mistanke om heterozygot talassæmi suppleres udredningen med måling af middelcellevolumen, middelcellehæmoglobin samt  $\text{B}_{12}$ - og folatniveau.

#### Behandling af jernmangel uden anæmi

Kun i få studier har man beskæftiget sig med behandling af jernmangel uden anæmi under en graviditet. I en konsensusbaseret guideline fra The British Society of Haematology anbefales oralt jerntilskud ved ferritinniveau  $< 30$   $\mu\text{g/l}$  til ikkeanæmiske gravide [26]. Halvdelen af danske kvinder indtager utilstrækkeligt jerntilskud til at dække det øgede behov under graviditeten. Da jernmangel tager tid at behandle ved oral medicinering, bør behandlingen iværksættes hurtigst muligt for at forebygge egentlig anæmi.

#### Behandling af jernmangelanæmi

Kvinder med hæmoglobinniveau  $< 6,5$  mmol/l og lavt ferritinniveau i andet og tredje trimester behandles med oralt indtaget jern [26]. Behandlingsforslag fremgår af **Tabel 2**. Behandlingseffekten bør kontrolleres

TABEL 2

Produkt	Indhold pr. tablet	Profylaksedosis, 40-50 mg 1 × dgl.	Jernmangel 60-80, mg 1 × dgl.	Jernmangelanæmi, 100 mg 1 × dgl.	De mest anvendte jernprodukter i dansk handel <sup>a,b</sup> .
GraviJern	26 mg ferrofumarat	2 tabl. dagl.	3 tabl. dagl.	4 tabl. dagl.	
GraviJern, Multi-tabs	40 mg ferrofumarat	1 tabl. dagl.	2 tabl. dgl.	3 tabl. dagl.	
Aminojern	25 mg Ferrochel-bisglycinat	2 tabl. dagl.	3 tabl. dagl.	4 tabl. dagl.	
Jern C	100 mg ferrofumarat	1 tabl. hver 2. dag	1 tabl. dagl.	1 tabl. dagl.	
Ferro Duretter <sup>c</sup>	100 mg ferrosulfat	1 tabl. hver 2. dag	1 tabl. dagl.	1 tabl. dagl.	
HemoJern	10 mg ferrofumarat & hæmoglobinpulver	4 tabl. dagl.	Anbefales ikke	Anbefales ikke	
Kräuterblut	1 mg/ml »jern«	40 ml dagl.	Anbefales ikke	Anbefales ikke	
Glycifer	1,7-1,8 mg/dr. ferrosulfat	23-28 dr. dagl.	42 dr. dagl.	56 dr. dagl.	

a) For alle præparaterne gælder, at de 1) skal tages højst 1 × dagl. for at optimere optaget, ved svær jernmangelanæmi (hæmoglobin < 5,3 mmol/l og ferritin < 15 µg/l) og erythrocytmiddelcellevolumen < 78 × 10<sup>-15</sup> l kan dog overvejes at give 200 mg jern 1 × dagl. i 2-3 uger og 2) skal tages mellem måltider med et glas vand, optimalt ved sengetid.

b) Der er interaktioner med flere præparater, de mest relevante for en obstetrisk population: antacida og magnesium tages 2 t. forskudt og methylropa og doxycyclin tages 4 t. forskudt.

med måling af hæmoglobinniveau efter to uger. I et review, der er baseret på tre randomiserede studier med i alt 266 kvinder, fandt man signifikante forskelle til fordel for oral jernbehandling frem for placebo og ikkesignifikant øgning af bivirkninger, såsom kvalme, opkastning, obstipation og abdominalsmerter [27].

Hvis den gravide kvinde har svært ved at optage oralt indtaget jern eller har svære gastrointestinale bivirkninger, er der en svag anbefaling af behandling med intravenøst givet jern frem for oralt indtaget jern. The British Society of Haematology anbefaler parenteral behandling, når der er nonkomplians eller maldabsorption [26]. I et review med fem randomiserede studier og 321 kvinder konkluderede man, at der ikke er evidens for, hvornår anæmi i graviditeten skal behandles, og hvornår der skal vælges parenteral behandling frem for oral behandling [28]. I et andet review fra 2015 med seks studier og 576 kvinder konkluderedes det, at gravide med gastrointestinale bivirkninger ved oral behandling eller med behov for hurtig korrektion af jerndepoterne med fordel kan skifte til parenteral behandling [6]. I ingen af studierne beskrev man allergiske reaktioner eller alvorlige bivirkninger ved intravenøst givet jern. Produktet er dog dyrt og ressourcekrævende, og behandling med intravenøst givet jern bør altid overvejes nøje og forbeholdes gravide, som har dårlig komplians eller absorptionsproblemer og ikke kan tage eller ikke responderer på oralt jern.

#### Jernmangelanæmi sent i tredje trimester

I tredje trimester er der for kort tid til terminen til at afvente effekt af oralt indtaget jern, og overvejelsen kan derfor være, om gravide kvinder, der er i gestationsuge 36 og har nyopdaget svær anæmi, i stedet skal behandles med intravenøst givet jern. I et review fra 2011 fandt man ingen sikker anbefaling af behandlingsmodalitet ved svær anæmi nær termin, men hæmoglobin-

niveauet vil stige hurtigere ved intravenøst givet end ved oralt indtaget jern [28]. Data i dette review var dog insufficiante til dokumentation af effekten på det føtale og materielle udkomme samt sikkerheden i behandlingen. Baseret på at behandling kan være med til at bedre rekonvalescens og forhindre blodtransfusion efter større blødninger post partum, er behandling med intravenøst givet jern ved nyopdaget svær anæmi sent i tredje trimester at foretrække frem for blodtransfusion.

#### BEHANDLINGSKONTROL

For at vurdere effekten på jernmangel med eller uden anæmi bør hæmoglobin- og ferritinniveau kontrolleres 2-4 uger efter påbegyndt behandling. The British Society of Haematology anbefaler, at hæmoglobinkoncentrationen bør stige med omkring 1,24 mmol/l over 3-4 uger. Dog skal udgangsværdien af hæmoglobin- og jernstatus, tab gennem tarmen, jernabsorption, infektion, nyresvigt og mangel på næringsstoffer medinddrages i vurderingen af stigningsgraden i hæmoglobinniveauet [26]. Ved behandlingsrespons og fravær af anæmisymptomer kan hæmoglobin- og ferritinniveau kontrolleres hver ottende uge resten af graviditeten. Der er ikke evidens i litteraturen for opfølgning på iværksat behandling af anæmi, hvorfor denne anbefaling er baseret på klinisk erfaring, da en del kvinder ikke opnår tilstrækkelig effekt af iværksat peroral jernbehandling. Ved fund af svær anæmi bør der derfor tilbydes tilvækstskanning i gestationsuge 28.

#### KONKLUSION

Jernmangel og jernmangelanæmi i graviditeten indebærer en alvorlig risiko for både kvinden og fosteret. Der anbefales screening af alle gravide i første trimester for hæmoglobin- og ferritinmangel. Screening for jernmangelanæmi kan med fordel foretages hos egen læge i forbindelse med rutinemæssig svangreundersø-

gelse, alternativt i forbindelse med et eventuelt forløb på en obstetrisk afdeling. Oralt indtaget jern i individualiseret dosis er førstevalg, mens intravenøs jernbehandling kan overvejes ved behandlingssvigt eller til hurtig korrektion sent i tredje trimester. Svær jernmangelanæmi kan være skadelig for fosteret, og den gravide kvinde bør tilbydes tilvækstskanning i andet trimester. Behandling af jernmangelanæmi giver signifikant bedre neonatalt udkomme. Anbefalingerne for screening, behandling og kontrol skal ses i lyset af de lave omkostninger, der er forbundet hermed, bedre komplicans og ingen alvorlige bivirkninger ved optimeret behandling.

## SUMMARY

Lana Rashid Flachs Madsen, Nathalie Søderhamn Bülow, Mette Tanvig, Anna Oldenburg, Lise Lotte Torvin Andersen, Malene Skorstengaard, Liselotte Petersen, Charlotte Mumm Ring, Karin Magnusson & Jeannet Lauenborg:

Diagnosics and treatment of iron deficiency in pregnancy  
Ugeskr Læger 2018;180:Vo3180210

Iron deficiency and iron deficiency anaemia are frequent complications to pregnancy and especially iron deficiency is underdiagnosed because of scarce symptoms. Due to the increased need for iron and the variation in iron storage in healthy pregnant women, iron supplementation should be individualised based on the level of haemoglobin and ferritin. First choice of treatment is oral iron supplementation, unless there is a failure of treatment, a known condition with malabsorption, or severe iron deficiency anaemia very close to due date. In these cases, intravenous iron may be considered.

**KORRESPONDANCE:** Jeannet Lauenborg. E-mail: lauenborg@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 20. juli 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 8. oktober 2018

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

## LITTERATUR

- Anæmi og jernmangel under graviditet og i puerperium: Obstetriske guidelines. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2016.
- Dalhøj J, Wiggers P. Hæmoglobinkoncentration og jerndepoter hos kvindelige bloddonorer. Ugeskr Læger 1991;153:643-5.
- Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2011;14:625-34.
- Milman N. Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. Int J Hematol 1996;63:103-35.
- Kotze SR, Pedersen OB, Petersen MS et al. Predictors of hemoglobin in Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. Transfusion 2015;55:1303-11.
- Shi Q, Leng W, Wazir R et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron in the treatment of pregnancy with iron deficiency anaemia: a systematic review. Gynecol Obstet Invest 2015;80:170-8.
- Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD004736.
- Vandevijvere S, Amsalkhir S, van Oyen H et al. Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women. J Acad Nutr Diet 2013;113:659-66.
- Hess SY, Zimmermann MB, Brogli S et al. A national survey of iron and folate status in pregnant women in Switzerland. Int J Vitam Nutr Res 2001;71:268-73.
- Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. Transfusion 2016;56:1588-97.
- Beck KL, Conlon CA, Kruger R et al. Dietary determinants of and possible solutions to iron deficiency for young women living in industrialized countries: a review. Nutrients 2014;6:3747-76.
- Imdad A, Bhutta ZA. Routine iron/folate supplementation during pregnancy: effect on maternal anaemia and birth outcomes. Paediatr Perinat Epidemiol 2012;26(suppl 1):168-77.
- Steer P, Alam MA, Wadsworth J et al. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. BMJ 1995;310:489-91.
- Ren A, Wang J, Ye RW et al. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. Int J Gynaecol Obstet 2007;98:124-8.
- Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ et al. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. Br J Nutr 2015;113:1985-92.
- Sagen N, Nilsen ST, Kim HC et al. Maternal hemoglobin concentration is closely related to birth weight in normal pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand 1984;63:245-8.
- Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG et al. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. Lancet 1986;1:992-5.
- Haider BA, Olofin I, Wang M et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;346:f3443.
- Milman N, Bergholt T, Eriksen L et al. Iron prophylaxis during pregnancy - how much iron is needed? Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84:238-47.
- Milman N, Byg KE, Bergholt T et al. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy - should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? Ann Hematol 2006;85:567-73.
- Anbefalinger for svangreomsorgen. Sundhedsstyrelsen, 2013.
- Kirschner W, Dudenhausen JW, Henrich W. Are there anamnestic risk factors for iron deficiency in pregnancy? J Perinat Med 2016;44:309-14.
- Rossander-Hulten L, Brune M, Sandstrom B et al. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. Am J Clin Nutr 1991;54:152-6.
- Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ et al. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. Am J Clin Nutr 1999;69:250-5.
- Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S et al. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin > or = 13.2 g/dl. BJOG 2007;114:684-8.
- Pavord S, Myers B, Robinson S et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol 2012;156:588-600.
- Suharno D, West CE, Muhilal et al. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. Lancet 1993;342:1325-8.
- Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG et al. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2011;10:CD003094.