

Udredning og behandling af uforklaret anæmi med jernmangel uden synlig blødning

Forfattere og korrespondance

Jens Frederik Dahlerup (tovholder), Martin Eivindson, Bent Ascanius Jacobsen, Nanna Martin Jensen, Søren Peter Jørgensen, Stig Borbjerg Laursen, Morten Rasmussen, Torben Nathan.

Korrespondance: Overlæge, dr. med. Jens F. Dahlerup
Hepato-gastroenterologisk afdeling V,
Aarhus Universitetshospital,
8000 Aarhus C.
e-mail: jensdahl@rm.dk

Status

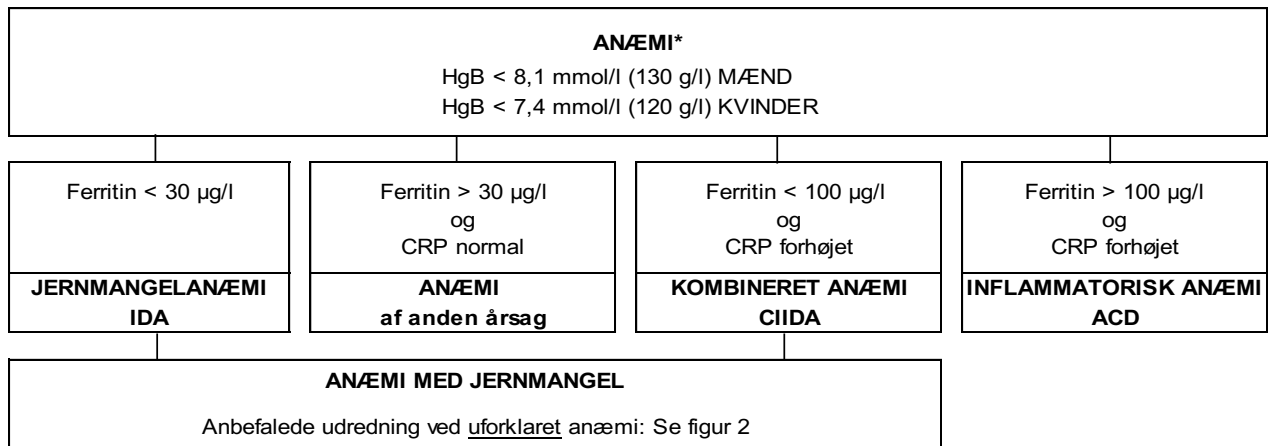
Første udkast: 14.07.2013
Diskuteret på Hindsgavl: 07.09.2013
Korrigeret udkast: 12.01.2014
Endelig guideline: 12.01.2014
Guideline skal revideres senest: 12.01.2017

Afgrænsning af emnet:

Fokus for denne guideline er *udredning og behandling af uforklaret anæmi med jernmangel, uden synlig blødning - hos voksne med normal nyrefunktion.*

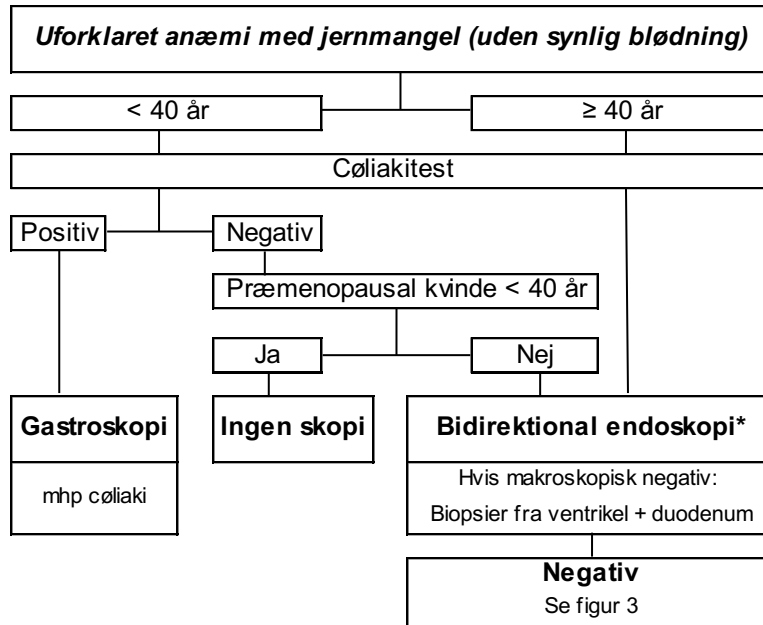
Vejledningen omhandler ikke anæmi og jernmangel i graviditeten. Ej heller anæmi og jernmangel hos patienter med synlig blødning, hvor udredningen naturligt retter sig mod sandsynligt blødningsfokus.

Quick-guide



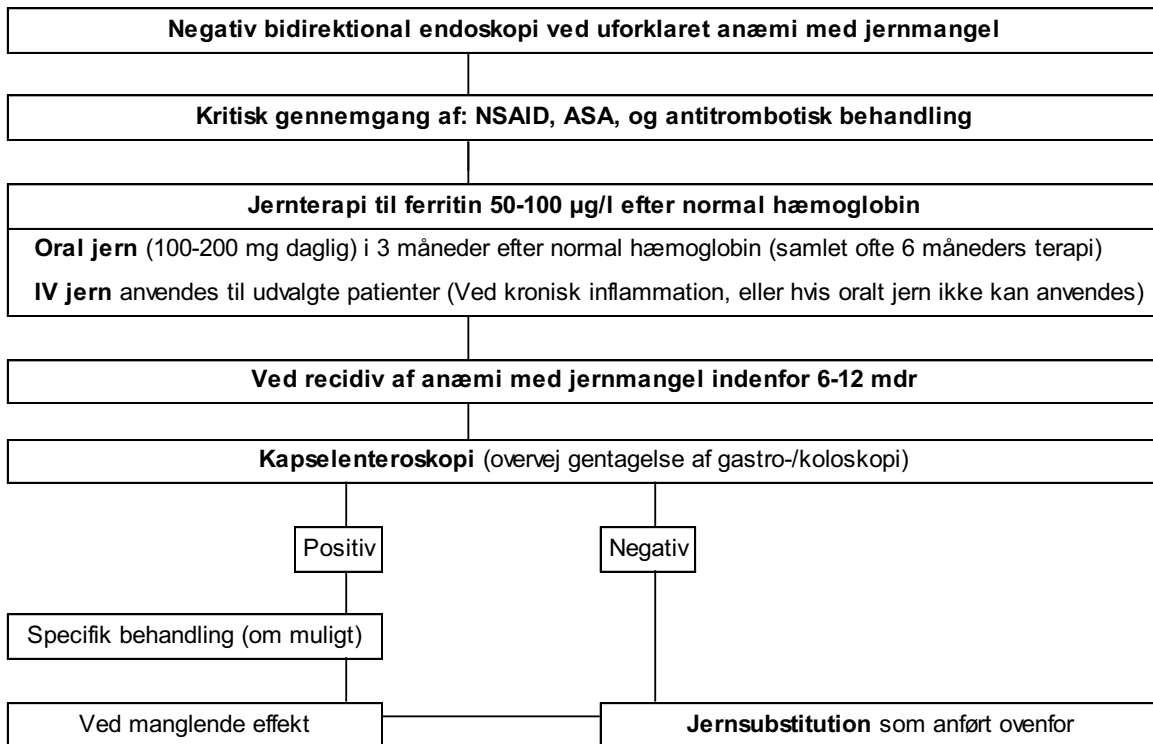
Figur 1. Diagnostik af anæmi med jernmangel. * WHO definition af anæmi ^{1,2}.

IDA: iron deficiency anaemia. CIIDA: combined inflammatory and iron deficiency anaemia. ACD: anaemia of chronic disease (inflammatory anaemia). CRP: C-reaktivt protein



Figur 2. Udredning af uforklaret anæmi med jernmangel. Cøliakitest: måling af transglutaminase-antistof samt IgA.

* I henhold til Sundhedsstyrelsens pakkeforløb for kræft i tyk- og endetarm 2012³.



Figur 3. Strategi ved fortsat uafklaret anæmi med jernmangel efter i bidirektional endoskopi af mavetarmkanalen i henhold til figur 2.

Indledning

Baggrund

Anæmi defineres som hæmoglobinniveau lavere end nedre referenceregrense – (for mænd < 8.1 mmol/l samt for ikke-gravide kvinder < 7.4 mmol/l og for gravide < 6.8 mmol/l)^{1,2} og afficerer globalt flere end 2 milliarder mennesker og hvor jernmangelanæmi skønnes at udgøre ca. 50% med betydelig varierende geografisk hyppighed^{1,4}.

I vor del af verden angives 1-2 % af voksne at have jernmangelanæmi¹. I Danmark er jernmangel og anæmi med jernmangel i epidemiologiske undersøgelser fundet med prævalens på < 1 % hos 30-70-årige mænd og omkring 4 % hos fertile kvinder (*for oversigt over hyppigheder i Danmark, se tabel 1*)

På verdensplan er hovedårsagen til jernmangelanæmi malnutrition og gastrointestinalt blodtab pga. infektioner/infestationer. Hyppigheden af jernmangelanæmi er afhængig af geografi, køn og alder. I den vestlige verden er det især børn i vækst, piger i pubertet, menstruerende kvinder, gravide og postpartum kvinder samt bloddonorer, som er i risiko for at udvikle jernmangelanæmi⁵ (*for oversigt over årsager, se tabel 2*).

Definitioner

- *Anæmi*: Defineres ud fra blod koncentrationen af hæmoglobin (Hgb) - koncentration mindre end 130 g/l (~8.1 mmol/l) for mænd og mindre end 120 g/l (~7.4 mmol/l) for ikke-gravide kvinder^{1,2}.
- *Jernmangel* (iron deficiency (ID)): Nedsat jernindhold i organismen, bedst bedømt ved måling af serum ferritin.
- *Jernmangelanæmi* (iron deficiency anaemia (IDA)): Anæmi der skyldes kompromitteret erythropoiese ved lave/tomme jerndepoter.
- *Anæmi pga af inflammation* (inflammatory anaemia (IA)): Anæmi pga inflammation (også kendt som *anaemia of chronic disease - ACD*) som skyldes nedsat optagelse af jern, samt mangelfuld frigørelse af jern fra jerndepoter.
- *Blandet inflammatorisk anæmi /jernmangelanæmi* (combined inflammatory and iron deficiency anaemia (CIIDA)): Anæmi pga. inflammation samtidig med jernmangel.
- *Anæmi med jernmangel*: IDA eller CIIDA.
- *Okkult gastrointestinal blødning*: Positiv fæces blødningstest (fecal occult blood test (FOBT))
- *Overt blødning*: Synlig gastrointestinal blødning.
- *Obskur blødning*: Persisterende/recidiverende blødning fra mavetarmkanalen uden at blødningsfokus er erkendt ved gastroskopi, koloskopi plus billeddiagnostik af tyndtarmen. Obskur blødning kan klassificeres som obskur overt blødning eller obskur okkult blødning – afhængigt af synligt eller intet synligt blod i fæces⁶.
- *Bidirektional endoskopi*: Ileo-koloskopi plus gastroskopi.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Vurdering af evidensniveau (EN, 1 – 5) og anbefaling/rekommendationsgrad (RG, A-D) følger Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford ([link](#)).

	Evidensniveau	Anbefaling
Der bør foretage serologisk cøliaki screening (transglutaminase antistof (IgA type) og IgA – ved nedsat IgA måles transglutaminase antistof (IgG- type).	2b	B
Der bør foretages bidirektional endoskopi (EN2a). Undtaget herfor er dog: <ul style="list-style-type: none"> – Præmenopausale kvinder under 40 år (EN2b). – Mænd og kvinder < 40 år med nydiagnosticeret cøliaki(EN2b). <ul style="list-style-type: none"> ○ Hvis der er transfusionskrævende anæmi, arvelig disposition for kolorektal-cancer i ung alder eller utilsigtet vægttab, bør man se bort fra de to undtagelser og gennemføre bidirektional endoskopi 	2a/2b	B
Bidirektional endoskopi udføres: <ul style="list-style-type: none"> – Uafhængigt af patientens eventuelle forbrug af NSAID/ASA, antitrombotisk behandling – Uafhængigt af resultatet af en eventuel fæces-undersøgelse for okkult blod – Ileo-koloskopi udføres med fokus på blødningskilder, herunder tumor/polyp, ulcerationer, angiodysplasi og inflammatorisk tarmsygdom – Gastroskopi udføres mhp identifikation af blødningskilder: Ulcera, mucosal inflammation, angiodysplasi og portal gastropati. Hvis der ikke er fundet overbevisende blødningskilder, suppleres som hovedregel med bioptering for cøliaki, atrofisk gastritis og <i>H. pylori</i> infektion 	3b	B
Ved bidirektional endoskopi kan man med fordel indlede med ileo-koloskopi efterfulgt af gastroskopi,- fordi man i en række tilfælde kan undgå bioptering for malabsorption i de tilfælde, hvor der er fundet overbevisende blødningskilde, og fordi koloncancer er hyppigere end øvre gastrointestinal cancer	2a	B
Tyndtarmsudredning (kapselendoskopi, CT- eller MR enterografi) anbefales ikke rutinemæssigt efter negativ bidirectional endoskopi (EN4, RG C), men bør foretages ved samtidige andre indicier på malign eller inflammatorisk tyndtarmslidelse (f.eks. ufrivilligt vægttab, mavesmerter eller påvirkede akut-fasereaktanter)	4	C
Udbyttet af kapselendoskopi for patienten er relativt lav og de fleste synes bedst tjent med jernsubstitution og kritisk gennemgang af NSAID, ASA og antitrombotisk behandling - uafhængig af kapselendoskopi fundet	4	C
Kapselendoskopi er indiceret, såfremt der er hurtigt recidiv af jernmangel efter jernbehandling med fyldte jerndepoter - hvis der ikke er mistanke om tyndtarmsstenose	4	C
Udredning for ekstraintestinal malignitet f.eks. med CT af thorax og abdomen kan overvejes efter negativ bidirektional endoskopi, hvis der samtidig er andre indicier på malign sygdom	4	C

Patientens medicin bør gennemgås kritisk, især med henblik på NSAID, ASA, antitrombotisk behandling samt interaktioner. Antitrombotisk behandling kan evt. afstemmes i samråd med kardiolog	4	C
Peroralt behandles med 100-200 mg elementært jern dagligt (dosisreduktion ved bivirkninger) Der fortsættes med jernbehandling indtil 3 måneder efter normaliseret HgB niveau	2b	B
Intravenøs jernbehandling anvendes ved manglende effekt af eller bivirkninger til peroral behandling, samt ved intestinal malabsorption eller ved længerevarende inflammation.	1b	A

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning er afsluttet 30.04.2013. Søgning er udført på PubMed,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>,

med anvendelse af MeSH termer "anemia", "iron deficiency", "diagnosis", "etiology", "therapy", med og uden anvendelse af *Filters*, herunder *randomized controlled trial* og *practice guideline*.

Referencelister i identificerede oversigtsarbejder og guidelines er gennemgået for yderligere relevante studier.

Emneopdelt gennemgang :**Oversigt**

1. Paraklinisk diagnostik af anæmi med jernmangel
2. Forekomsten af jernmangelanæmi i Danmark
3. Patogenese/ætiologi til anæmi med jernmangel
4. Årsager til anæmi med jernmangel
 - a. Malign sygdom som årsag til anæmi med jernmangel
 - b. Benigne gastrointestinale årsager til anæmi med jernmangel
 - i. Præmenopausale kvinder
 - ii. Gastrointestinale blødningskilder
 - *Gastrointestinale ulcerationer*
 - *Angiodysplasi*
 - *Andre blødningskilder*
 - iii. Lægemedler
 - iv. Malabsorption
 - *Cøliaki*
 - *Gastric bypass og ventrikel resektion*
 - *Atrofisk gastritis*
 - *Helicobacter pylori infektion*
5. Udbytte af gastrointestinalendoskopi
 - i. Kolo - og gastrokopi
 - ii. Kapselenteroskopi
 - iii. Negativt udfald af udredning
6. Diagnostisk strategi ved påvist anæmi med jernmangel – kliniske rekommandationer
7. Referencer
8. Appendiks
 - i. Kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD)
 - ii. Jernomsætningen ved erythrocytdannelse og nedbrydning
 - iii. Jernabsorptionstest

Paraklinisk diagnostik af anæmi med jernmangel⁷⁻¹¹

De hæmatologiske målinger, der indikerer jernmangelanæmi er nedsat hæmoglobin med hypokrome og mikrocytære samt størrelsesvarierende erythrocytter.

Reticulocytternes indhold af hæmoglobin giver et øjebliksbillede af jerntilgængeligheden i knoglemarven – men målingen er ikke almen tilgængelig.

Måling af ferritin langt den mest givende mhp diagnosticering af jernmangel⁹. Skønsmæssigt svarer 1 µg/l ferritin til 8 mg jern i jerndepoterne. Kombination af ferritin med måling af transferrin-saturation (jernmætning) samt MCV (mean corpuscular volume) og RDW (red cell distribution width) øgede kun marginalt den diagnostiske sikkerhed mhp jernmangel⁹. Da ferritin er en akutfase reaktant skal der altid vurderes, om der er inflammation ved eksempelvis måling af CRP, mhp diagnosticering af jernmangel.

Som diskriminationsværdi for jernmangel uden samtidig inflammation (CRP normal) er anført ferritin < 30 µg/l. Ved samtidig inflammation (CRP forhøjet) er ferritin-niveau mellem 30 til 100 µg/l forenelig med jernmangel. Ferritin > 100 µg/l udelukker jernmangel uafhængigt af CRP niveau⁹⁻¹¹.

Måling i plasma af transferrin receptor fragmenter (soluble transferrin receptor - sTfR) afspejler antal af celler med stort jernbehov - øget ved jernmangel samt ved øget erythropoiese – men målingen er ikke almen tilgængelig. Måling af jern og transferrin har ingen diagnostisk værdi.

Samlet er det måling af hæmoglobin, ferritin og CRP (se figur 1), der kan bruges til diagnostik af jernmangelanæmi og anæmi med jernmangel (kombineret anæmi):

Anæmi med ferritin < 30 µg/l uanset CRP-niveau:	jernmangelanæmi
Anæmi med ferritin > 30 µg/l og CRP-normal:	anæmi af anden årsag (cobalamin/folat mangel etc)
Anæmi med ferritin < 100 µg/l og CRP forhøjet:	kombineret inflammatorisk anæmi og jernmangelanæmi
Anæmi med ferritin > 100 µg/l og CRP forhøjet:	inflammatorisk anæmi.

Forekomsten af jernmangelanæmi i Danmark

I Danmark har epidemiologiske undersøgelser udført af Milman fundet følgende hyppigheder (tabel 1) af tomme jerndepoter (ferritin < 13 – 16 µg/l) / lave jerndepoter (ferritin < 32-34 µl) og jernmangelanæmi (Hgb nedsat, ferritin < 13-16 µl) ¹²⁻¹⁴.

Tabel 1. Hyppighed af tomme/lave jerndepoter (jernmangel) og anæmi med jernmangel i Danmark¹²⁻¹⁴.

Køn og aldersgruppe	Tomme* jerndepoter	Lave** jerndepoter	Jernmangelanæmi***
Mænd ^{12, 13}			
16 – 31 år	0,8 %	5,3 %	0 %
40 – 70 år	0,4 %	1,5 %	0,16 %
Kvinder ^{12, 14}			
16 – 19 år	14,7 %	47,1 %	14,7 %
20 – 24 år	9,2 %	35,6 %	3,4 %
25 – 31 år	8,6 %	35,2 %	3,7 %
40 – 70 præmenopause	11,1 %	29,9 %	2,8 %
40 – 70 postmenopause	1,8 %	5,7 %	0,3 %

*tomme jerndepoter(ferritin < 13-16 µg/l).** lave jerndepoter (ferritin < 32-34 µl) *** jernmangelanæmi (Hgb nedsat, ferritin < 13-16 µl)

Patogenese/ætiologi til anæmi med jernmangel

Patogenesen til anæmi er forenklet: utilstrækkelig produktion eller øget tab/destruktion af erythrocytter (ved blødning eller hæmolyse) samt kombination af nedsat produktion og øget tab.

Nedsat produktion (hypogenerativ anæmi) ses blandt andet ved mangel på jern; cobalamin; folat; ved infektion/inflammation med øget apoptose af erythrocytforstadier/nedsat effekt af erythropoietin (EPO) pga påvirkning af cytokinerne tumor nekrosing factor (TNF), interleukin-1 (IL-1) og interferon-γ (INF-γ); hæmatologiske sygdomme samt malign knoglemarvsinfiltration.

Anæmi med øget men ikke tilstrækkelig knoglemarvsproduktion af erythrocytter (regenerativ anæmi) ses ved blødninger (1 ml blod svarer til 0.5 mg jern) eller hæmolyse^{15, 16}. Reticulocytaltal vil være henholdsvis nedsat/forhøjet ved hypogenerative/regenerativ anæmi.

Anæmi kan skyldes en kombination af utilstrækkelig produktion og øget tab/destruktion af erythrocytter – for eksempel ved kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, hvor kronisk inflammation reducerer erythrocyt produktionen pga nedsat jernoptagelse fra tarmen og reduceret frigørelse af jern fra jerndepoterne, samt øget tab af erythrocytter pga blødning.

Samlet oversigt over årsager til jernmangel og anæmi med jernmangel fremgår af tabel 2. Mange af de nævnte årsager må hos den enkelte person karakteriseres som sandsynlig men ikke nødvendigvis eneste årsag til jernmangel, da den enkelte kan have kombinationer af årsager.

Tabel 2. Mulige årsager til anæmi med jernmangel (modificeret fra Polin⁸ og Liu¹⁷)

Nedsat intestinal optagelse	Øget behov	Øget tab	Manglende frigørelse af jern fra jerndepoter
Inflammation (generelt)	Øget vækst	Mavetarm blødning: Esofagitis Gastritis Ulcus NSAID/ASA behandling	Inflammation (generelt)
Cøliaki	Graviditet		
Ventrikelresektion	EPO behandling	Cancer/Polypper	
Bariatrisk kirurgi med gastrisk bypass		Colitisulcerosa Crohns sygdom	
Helicobacter pylori		Vaskulært betinget: angiodysplasi varicer	
Atrofisk gastritis		portal hypertensiv gastropati gastrisk vaskulær ektasi hereditær angiodysoplasi hæmorrhoider	
Kostbetinget (vegetar)		Divertikler	
		Parasitær infektion	
		Anden blødning: Menstruation/menorrhagi Makroskopisk hæmaturi Recidiverende epistaxis	
		Hyppig bloddonation	
		Traumer inklusiv kirurgiske indgreb	

Malign sygdom som årsag til anæmi med jernmangel

Jernmangelanæmi er associeret med risiko for malign sygdom i gastrointestinkanalen, især coloncancer. I en amerikansk population var prævalens af gastrointestinal malignitet 0,2 % men 6 % hos personer med jernmangelanæmi¹⁸. I heterogene studier af patienter med jernmangelanæmi var hyppigheden 8-15 %¹⁹⁻²³. I en stor engelsk jernmangel anæmi population (mere end 600 patienter) var frekvensen af øvre gastrointestinal cancer 1/7 af forekomsten af colon cancer²³.

Tyndtarmstumor er sjælden. Tyndtarmstumor fandtes gennemsnitlig blandt 3,5 % af 1194 patienter i forskellige studier, udredt for obskur blødning med kapselenteroskopi. Men studierne er præget af selektionsbias og er ikke repræsentative for IDA patienter generelt. Blandt patienter med jernmangelanæmi er forekomsten 0 %^{23,24} til 0,9 %²².

Ekstraintestinal malignitet rapporteres med forskellig hyppighed i retrospektive opgørelser. Hos 3,5 % af > 50 årige blev der konstateret ekstraintestinal malignitet i 5 års follow-up periode, efter initial negativ bidirektional endoskopi for jernmangelanæmi²³.

Høj alder, mandligt køn og lavt hæmoglobinniveau er associeret med øget risiko for malign sygdom ved jernmangelanæmi^{20, 22, 23}.

Forbrug af NSAID, ASA eller antitrombotisk behandling blandt jernmangelanæmi patienter nedsætter ikke risikoen for at have coloncancer eller ventrikelcancer²². Følgende faktorer har heller ikke kunnet vises anvendelige til at prædiktere risiko for malignitet blandt gruppen af patienter, der har fået konstateret jernmangelanæmi: væggtab, mavesmerter, afføringsforstyrrelser, gastrointestinal malignitet blandt 1. gradsslægtninge og fæces undersøgelse for okkult blod^{22, 24, 25}.

Benigne gastrointestinale årsager til anæmi med jernmangel

Præmenopausale kvinder

Fertile kvinder har på baggrund af fysiologiske forhold (blodtab ved menstruation, graviditeter, postpartum) et lavere hæmoglobin og ferritin-niveau. Dette afspejler sig i de respektive referenceområder (se afsnit om definition anæmi). Derudover har en del kvinder kraftig menstruationsblødning. Hyppighed af menoragi hos præmenopausale kvinder med IDA er rapporteret at være 35-65 %^{26, 27}.

Dette udelukker naturligvis ikke at præmenopausale kvinder med IDA og menoragi samtidig kan have en supplerende gastrointestinal årsag til IDA. Dette er vist i flere retrospektive studier og det drejer sig oftest om jernmalabsorption ved f.eks. cøliaki, atrofisk gastrit og *H. pylori* infektion men meget sjældent om ulcus eller malignitet²⁸⁻³⁰. Samtidigt fund af menoragi og en benign gastrointestinal årsag til IDA er set hos 20-35 % af præmenopausale kvinder med IDA.^{26, 27, 31}

Den relativt hyppige forekomst af atrofisk gastritis blandt præmenopausale kvinder med jernmangelanæmi^{7, 11} retfærdiggør ikke rutinemæssig brug af gastroskopi hos denne gruppe, da behandlingen uafhængigt af gastroskopifundet består i jernsubstitution. Endvidere er der ikke evidens for at *H. pylori* eradikation hos denne specifikke patientgruppe har effekt på jernmangelanæmi.

Samlet bør alle kvinder > 40 år med uforklaret jernmangelanæmi tilbydes bidirektional endoskopi (koloskopi og gastroskopi).^{3, 27, 29, 31}

Gastrointestinale blødningskilder

Gastrointestinale ulcerationer

I nyere opgørelser af patienter udredt for jernmangelanæmi var hyppigheden af gastrointestinale ulcerationer 6 % – 7 %^{22, 23} hvilket er betydeligt mindre end de ca. 30 % der fandtes i studier fra 1986-1998^{19, 20, 32, 33}. Formentlig repræsenterer forskellen en reel afspejling af udviklingen.

Angiodysplasi

Angiodysplasi er anslået at udgøre 3-5 % af tilfælde med okkult eller overt GI blødning^{19, 34} og er lokaliseret i colon (ca. 80 %), tyndtarmen (ca. 15 %) og mavesækken³⁵. Angiodysplasi i colon er næsten altid lokaliseret i coecum og højre halvdel³⁶ mens angiodysplasi i tyndtarmen i vestlige populationer hovedsagligt er lokaliseret i duodenum og oralt i jejunum³⁷⁻⁴⁰.

Andre blødningskilder

Ikke erkendt kronisk inflammatorisk tarmsygdom, portal hypertensiv gastropati, arvelig teleangiectasi og gastrisk antral vaskulær ectasi (GAVE) er andre, mindre hyppige årsager til jernmangelanæmi, uden synlig gastrointestinal blødning.

Lægemidler

Flede lægemidler kan være ulcerogene i gastrointestinkanalen, især non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og acetylsalicylsyre (ASA).

Behandling med NSAID og ASA er udbredt og er associeret med et vidt spektrum af ændringer i gastrointestinal integritet og funktion⁴¹. Hæmorhagiske erosioner ses hyppigt og gastro-duodenal ulcussygdom ses hos op til 40 % af patienter i vedvarende behandling med NSAID uden samtidig protektiv behandling⁴².

Eksponering for NSAID og ASA øger gastrointestinalt blodtab hos personer uden gastrointestinal sygdom⁴³ og NSAID udløst kronisk blødning fra tyndtarmen kan bidrage til jernmangelanæmi blandt patienter med rheumatoid artrit⁴⁴. NSAID er associeret med colitis og kan aktivere kronisk inflammatorisk tarmsygdom og udløse ulcerationer i colon - især hos ældre⁴¹.

Antitrombotiske medikamenter og kombinationer heraf anvendes i stigende grad⁴⁵ til behandling og forebyggelse af tromboembolisme, efter indsættelse af artificielle hjerteklapper og efter indsættelse af coronare stents. Antitrombotisk behandling øger blodtabet fra gastrointestinale læsioner (f.eks. fra ulcera eller angiodysplasier). Risikoen varierer mellem de forskellige antitrombotiske medikamenter⁴⁶.

Der kendes en lang række rækker interaktioner mellem antitrombotiske medikamenter og andre typer af medicin (F.eks. NSAID + warfarin, NSAID/ASA + prednisolon), der øger risiko for GI blødning.

Udvalget af antitrombotiske medikamenter er stigende og de anvendes ofte i kombination. Vurderingen af fordele /ulemper for den individuelle patient kan med fordel afstemmes med kardiolog^{47, 48}.

Malabsorption

Cøliaki.

Frekvensen af cøliaki varierer fra 2-15 % afhængig af patientselektion og geografisk lokalisation^{23, 49-54}. Prævalensen af cøliaki ved jernmangelanæmi er i europæiske studier omkring 5 %^{23, 55}.

Atrofisk gastritis.

Atrofisk gastritis kan ledsages af akyli og derfor af hæmmet jernabsorption. Hyppigheden af atrofisk gastritis hos asymptomatiske patienter med jernmangelanæmi og normale makroskopiske forhold ved gastroskopi samt koloskopi er 20-27 %^{21, 56, 57}. Typisk har patienterne *ikke* samtidig B12-mangel. Der kan ofte påvises forhøjet serum gastrin og positiv parietalcelleantistof⁵⁷. Patienter med jernmangelanæmi og atrofisk gastrit er i de tilgængelige studier relativt unge (median alder ~ 45 år).

Gastric bypass og ventrikel resektion

Resektion af ventriklen og gastric bypass ledsages af jernmalabsorption og jernmangelanæmi^{16, 58, 59}.

Jernmangel hos overvægtige indstillet til bariatrisk kirurgi er fundet hos 30 % til 40 % og anæmi hos 10-15 %¹⁶. Dette understøttes af en direkte sammenhæng mellem body mass index og jernmangel hos både præ- og postmenopausale kvinder⁶⁰. Insufficient ernæring og kronisk inflammation med øget hepcidin syntese menes at medvirke hertil^{16, 61}.

Bariatrisk kirurgi benytter 2 principper hvor man ved det første princip enten nedsætter ventriklens kapacitet ved at fjerne en del af ventriklen eller reversibelt ved at nedsætte ventriklens kapacitet ved hjælp af et bånd, der snører ventriklen ind (gastric banding). Ved det andet princip laver man en kirurgisk omkørsel, hvor man fører føden uden om duodenum samt et stykke af jejunum (gastric bypass). Den mest benyttede form for bariatrisk kirurgi i Danmark i dag er en kombination med reduktion af ventriklens størrelse samt en omkørsel med brug af en Roux-en-Y slynge (Roux-en-Y gastric bypass). Reduktionen af ventriklen medfører akyli og kan derved nedsætte jernabsorptionen

Efter bariatrisk kirurgi ses jernmangel hos 12 % til 60 % og anæmi hos 10 % til 54 % formentlig betinget af nedsat indtagelse af jernholdige fødeemner, nedsat solubilisering af ferri-jern pga nedsat syresekretion samt ved Roux-en-Y gastric bypass udshuntning af duodenum og øvre del af jejunum, hvor absorption af jern finder sted^{16, 58}.

Efter bariatrisk kirurgi er der behov for livslang monitorering af jernomsætningen samt jerntilskud peroralt - og intravenøst såfremt peroral jernsubstitution ikke har effekt.

Helicobacter pylori infektion

Jernmangel og jernmangelanæmi ses med øget hyppighed ved *H. pylori* infektion⁶². Prævalensen af *H. pylori* udløst jernmangelanæmi er uvis.

Jern er essentiel for væksten af *H. pylori* og det er vist, at *H. pylori* absorberer såvel hæm-jern fra erythrocytter som ikke-hæm jern fra bl.a. laktoferrin⁶³⁻⁶⁵. Herudover er infektion med *H. pylori* forbundet med en reversibel nedsat sekretion af ascorbinsyre i ventriklen⁶⁶. *H. pylori* infektion er således både associeret med et øget jernforbrug og - teoretisk set - nedsat jernabsorption.

En metaanalyse fandt at *H. pylori* infektion er forbundet med en 2,8 gange øget risiko for jernmangelanæmi⁶². To metaanalyser har sammenlignet effekten af peroral jernbehandling alene versus peroral jernbehandling og *H. pylori* eradikation hos *H. pylori* positive patienter med jernmangelanæmi^{67, 68}. Begge studier fandt, at kombineret jernbehandling og *H. pylori* eradikation var forbundet med et signifikant øget hæmoglobin (op til 0,8 mmol/l) sammenlignet med jernbehandling alene.

Man kan indvende at studierne overvejende er udført på asiatiske patient-populationer, der i denne sammenhæng ikke direkte kan sammenlignes med vestlige populationer. Endvidere er der ikke foretaget gastroskopi af patienterne, således at en del af effekten kan tænkes opnået ved opheling af ulcussygdom snarere end helicobacter-eradikationen i sig selv.

Udbytte af gastrointestinal endoskopi

Kolo- og gastroskopi

Udbytte af gastroskopi og koloskopi er opgjort til 35-55 % og 25-30 %^{19, 32, 69, 70}.

Der er rapporteret forekomst af samtidige positive fund ved både øvre og nedre endoskopi hos 1-23 % af patienterne^{19, 32, 69, 70}, med hyppighed af potentiel blødningsårsag på 9 % til 23 % - givet at der er et initialt positivt mulig blødningsårsag ved enten gastroskopi eller koloskopi^{69, 70}.

Under koloskopi er følgende positive fund evidente som blødningskilder: cancer, polypper, angiodysplasi, IBD. Positive fund ved gastroskopi omfatter blødningskilder (ulcerationer, angiodysplasier, cancer) såvel som malabsorption, der ikke er evident under skopien, men som kræver supplerende bioptering eller biokemiske tests (cøliaki, atrofisk gastrit).

Kapselenteroskopi

Diagnostisk udbytte af kapselenteroskopi, efter negativ bidirektional endoskopi, er beregnet til 67 % (95 % sikkerhedsgrænser: 61-72 %) i en metaanalyse af 24 retro- og prospektive studier (1960 patienter) af patienter med jernmangelanæmi⁷¹. Studierne er dog heterogene, retro- såvel som prospektive og generelt præget af selektionsbias. Det hyppigste fund var angiodysplasier i tyndtarm (24,5 %) inflammatoriske læsioner (10,5 %) og tumor/polyp (3,5 %).

Det er ikke afklaret hvorvidt kapselenteroskopi bedrer forløbet (outcome) for patienterne med jernmangelanæmi. Anæmifremkaldende angiodysplasier i tyndtarmen uden overt blødning behandles muligvis bedre med jerntilskud og reduktion i evt. trombocythæmmende og antikoagulations behandling end med endoskopisk eller kirurgisk terapi. Men der savnes gode undersøgelser til afklaring heraf. Et blindet, randomiseret, prospektivt studie kunne ikke finde forskel i behov for blodtransfusion, indlæggelser eller mortalitet 12 måneder efter randomisering til kapselendoskopi eller dedikeret tyndtarms kontrast radiografi for obskur blødning med negativ push-enteroskopi⁴⁰. I et andet studie fandt man fortsat jernmangelanæmi hos 8 % ved 8-18 måneders opfølgning efter kapselendoskopi⁷². En nylig irsk retrospektiv opgørelse af 65 patienter, som fik lavet kapselenteroskopi for jernmangelanæmi (fund hos 71 %) viste at 42 % fortsat var anæmiske uafhængigt af fundet ved kapselenteroskopien og at 6 ud af de 22, der fik foretaget yderligere undersøgelser eller indgreb, fik kureret deres anæmi⁷³.

Negativt udfald af udredning

Negativt udfald af gastrointestinal udredning for jernmangelanæmi er almindeligt forekommende hos 14-60 %^{19, 20, 23, 24, 32, 74}. Hyppigheden afhænger af hvilke tilstande, der er accepteret som tilstrækkelige årsager til jernmangelanæmi - men også af de anvendte undersøgelsesmetoder, kriterier for at gennemføre udredningen, samt den undersøgte patientpopulation.

Diagnostisk strategi ved påvist anæmi med jernmangel - kliniske rekommandationer

- Der bør foretage serologisk cøliaki screening (transglutaminase antistof (IgA type) og IgA – ved nedsat IgA måles transglutaminase antistof (IgG- type) (**EL 2b, RG B**).
- Der bør foretages bidirektional endoskopi (**EL 2a, RG B**).
Undtaget herfor er dog
 - Præmenopausale kvinder under 40 år (**EL 2b, RG B**).
 - Mænd og kvinder < 40 år med nydiagnosticeret cøliaki (**EL 2b, RG B**).
 - Hvis der er transfusionskrævende anæmi, arvelig disposition for kolorektalcancer i ung alder eller utilsigtet væggtab, bør man se bort fra de to førnævnte undtagelser og gennemføre bidirektional endoskopi.
- Bidirektional endoskopi udføres
 - Uafhængigt af patientens eventuelle forbrug af NSAID/ASA, antitrombotisk behandling (**EL 3b, RG B**).
 - Uafhængigt af resultatet af en eventuel fæces undersøgelse for okkult blod (**EL 3b, RG B**)
 - Ileo-koloskopi udføres med fokus på blødningskilder, herunder tumor/polyp, ulcerationer, angiodysplasi og inflammatorisk tarmsygdom (**EL 3b, RG B**).
 - Gastroskopi udføres mhp identifikation af blødningskilder: ulcera, mucosal inflammation, angiodysplasi og portal gastropati. Hvis der ikke er fundet overbevisende blødningskilder, suppleres som hovedregel med bioptering for cøliaki, atrofisk gastritis og *H. pylori* infektion (**EL 3b, RG B**).
- Ved bidirektional endoskopi kan man med fordel indlede med ileo-koloskopi efterfulgt af gastroskopi,- fordi man i en række tilfælde kan undgå bioptering for malabsorption i de tilfælde, hvor der er fundet

overbevisende blødningskilde, og fordi koloncancer er hyppigere end øvre gastrointestinal cancer (**EL 2a, RG B**).

- Tyndtarmsudredning (kapselendoskopi, CT- eller MR enterografi) anbefales ikke rutinemæssigt efter negativ bidirektional endoskopi (**EL 4, RG C**), men bør foretages ved samtidige andre indicier på malign eller inflammatorisk tyndtarmslidelse (f.eks. ufrivilligt vægttab, mavesmerter eller påvirkede akut fasereaktanter)
- Udbyttet af kapselendoskopi er relativt lavt og de fleste patienter synes bedst tjent med jernsubstitution og kritisk gennemgang af NSAID, ASA og antitrombotisk behandling - uafhængig af kapselendoskopi fundet (**EL 4, RG C**).
- Kapselendoskopi er indiceret, såfremt der er hurtigt recidiv af jernmangel efter jernbehandling med fyldte jerndepoter - hvis der ikke er mistanke om tyndtarmsstenose (**EL 4, RG C**)
- Patientens medicin bør gennemgås kritisk, især med henblik på NSAID, ASA, antitrombotisk behandling samt interaktioner. Antitrombotisk behandling kan evt. afstemmes i samråd med kardiolog (**EL 4, RG C**).
- Udredning for ekstraintestinal malignitet f.eks. med CT af thorax og abdomen kan overvejes efter negativ bidirektional endoskopi, hvis der samtidig er andre indicier på malign sygdom (**EL 4, RG B**).

Jernbehandling

Der skal foretages målrettet behandling af eventuel årsag til anæmi med jernmangel fundet ved den diagnostiske udredning og herudover skal der foretages jernsubstitution hos patienten med erkendt jernmangelanæmi^{7, 75, 76}.

Behandlingsmålet er en normalisering af hæmoglobinniveau samt opfyldning af jerndepoterne.

Peroral jernsubstitution kan bruges, såfremt der ikke er inflammation (medførende intestinal nedsat jernabsorption) eller intestinal malabsorptiv sygdom.

Sædvanligvis anbefales 100 til 200 mg elementær jern (ferrosalte) fordelt på 2 doser dagligt^{7, 75}. Brug af mindre doser/dosering hver anden dag kan bruges (da absorptionsprocenten af indgiven dosis er øget ved nedsatte jerndepoter) og derved nedsætte hyppigheden af bivirkninger som kvalme, mavesmerter, obstipation/diare⁷. Såfremt peroral jernsubstitution er effektiv, kan man forvente øget erythropoiese (stigende reticulocytal) indenfor 3 til 10 dage med normalisering af hæmoglobin indenfor 6 til 12 uger. Opfyldning af jerndepoterne vil som regel kræve yderligere 12 til 16 ugers peroral jernsubstitution^{7, 75}. Ofte vil den samlede perorale behandling således være på omkring 6 måneder før både anæmi er korrigeret og jerndepoterne er fyldt.

Intravenøs jernsubstitution anvendes hvis der er længevarende inflammation (f.eks. aktiv kronisk inflammatorisk tarmsygdom), malabsorption eller bivirkninger til/manglende indtagelse af peroral jern – hvor der ønskes en hurtig øgning af jerndepoterne^{77, 78}. De forskellige intravenøse jernpræparater skønnes at være lige effektive, men to præparater (ferriccarboxymaltose og jern-isomaltosid) kan gives med 20 mg/kg legemsvægt over 15 til 60 minutter.

Det totale jernbehov (mg) kan beregnes⁷⁸ ud fra målt hæmoglobin (mmol/l), ønsket hæmoglobin værdi (mmol), vægt (kg) samt opfyldning af jerndepot (ca. 10 -15 mg/kg legemesvægt⁷⁹):

- totale jernbehov (i mg) = 3.84 x vægt x (ønsket hæmoglobin – målt hæmoglobin) + depotjern

eller forenklet og skønsmæssigt

- totale jernbehov (i mg) = vægt x (4 x ønsket hæmoglobin stigning + 10).

Kliniske rekommandationer

- Peroralt behandles med 100-200 mg elementært jern dagligt (dosisreduktion ved bivirkninger) (**EL 2b, RG B**).
- Reticulocytaltal kan kontrolleres efter ca. 1 uge og skal vise stigning
- Der fortsættes med jernbehandling indtil 3 måneder efter normaliseret HgB niveau (**EL 2b, RG B**)
- Intravenøs jernbehandling anvendes ved manglende effekt af eller bivirkninger til peroral behandling, samt ved intestinal malabsorption eller ved længerevarende inflammation (**EL 1B, RG A**).

Litteratursøgning og referencer:

- 1 WHO. Iron deficiency anemia; assesment, prevention and control. 2001.
- 2 WHO. Assesing the iron status of populations. 2007.
- 3 Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for kræft i tykt- og endetarm. 2012.
- 4 WHO, Bruno de Benoist. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. 2008.
- 5 Milman N. Anemia--still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol* 2011; 90: 369-77.
- 6 Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1697-717.
- 7 Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust* 2010; 193: 525-32.
- 8 Polin V, Coriat R, Perkins G, et al. Iron deficiency: From diagnosis to treatment. *Dig Liver Dis* 2013.
- 9 Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-53.
- 10 Hagve TA, Lilleholt K, Svendsen M. Iron deficiency anaemia--interpretation of biochemical and haematological findings. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2013; 133: 161-4.
- 11 Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Munoz M. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 429-40.
- 12 Milman N, Clausen JO, Jordal R. Iron status in young Danish men and women: a population survey comprising 548 individuals. *Ann Hematol* 1995; 70: 215-21.
- 13 Milman N, Byg KE, Ovesen L, Kirchhoff M, Jurgensen KS. Iron status in Danish men 1984-94: a cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload. *Eur J Haematol* 2002; 68: 332-40.
- 14 Milman N, Byg KE, Ovesen L, Kirchhoff M, Jurgensen KS. Iron status in Danish women, 1984-1994: a cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload. *Eur J Haematol* 2003; 71: 51-61.
- 15 Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 393-404.
- 16 Munoz M, Botella-Romero F, Gomez-Ramirez S, Campos A, Garcia-Erce JA. Iron deficiency and anaemia in bariatric surgical patients: causes, diagnosis and proper management. *Nutr Hosp* 2009; 24: 640-54.
- 17 Liu K, Kaffes AJ. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 109-16.
- 18 Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med* 2002; 113: 276-80.
- 19 Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1691-5.

- 20 McIntyre AS, Long RG. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron deficiency anaemia. *Gut* 1993; 34: 1102-7.
- 21 Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; 111: 439-45.
- 22 James MW, Chen CM, Goddard WP, Scott BB, Goddard AF. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1197-203.
- 23 Pengelly S, Fabricius M, McMenamin D, et al. Attendance at iron deficiency anaemia clinic: audit of outcomes 5 years on. *Colorectal Dis* 2013; 15: 423-7.
- 24 Capurso G, Baccini F, Osborn J, et al. Can patient characteristics predict the outcome of endoscopic evaluation of iron deficiency anemia: a multiple logistic regression analysis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 766-71.
- 25 Ho CH, Chau WK, Hsu HC, et al. Predictive risk factors and prevalence of malignancy in patients with iron deficiency anemia in Taiwan. *Am J Hematol* 2005; 78: 108-12.
- 26 Vannella L, Aloe Spiriti MA, Cozza G, et al. Benefit of concomitant gastrointestinal and gynaecological evaluation in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 422-30.
- 27 Kepczyk T, Cremins JE, Long BD, et al. A prospective, multidisciplinary evaluation of premenopausal women with iron-deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 109-15.
- 28 Bini EJ, Micale PL, Weinshel EH. Evaluation of the gastrointestinal tract in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Am J Med* 1998; 105: 281-6.
- 29 Green BT, Rockey DC. Gastrointestinal endoscopic evaluation of premenopausal women with iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 104-9.
- 30 Carter D, Maor Y, Bar-Meir S, Avidan B. Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3138-44.
- 31 Robson K, Barto A, Liberman RF. The evaluation of premenopausal women with anemia: what is the yield of gastrointestinal endoscopy? *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1667-71.
- 32 Kepczyk T, Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1283-9.
- 33 Cook IJ, Pavli P, Riley JW, Goulston KJ, Dent OF. Gastrointestinal investigation of iron deficiency anaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 1380-2.
- 34 Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419-24.
- 35 Dray X, Camus M, Coelho J, et al. Treatment of gastrointestinal angiodysplasia and unmet needs. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 515-22.
- 36 Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 807-18.
- 37 Cellier C. Obscure gastrointestinal bleeding: role of videocapsule and double-balloon enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 329-40.
- 38 Gerson LB, Batenic MA, Newsom SL, Ross A, Semrad CE. Long-term outcomes after double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 664-9.
- 39 Bollinger E, Raines D, Saitta P. Distribution of bleeding gastrointestinal angioectasias in a Western population. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6235-9.
- 40 Laine L, Sahota A, Shah A. Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? Randomized trial versus dedicated small bowel radiography. *Gastroenterology* 2010; 138: 1673-80.
- 41 Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112: 1000-16.
- 42 Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 238-43.
- 43 Gaskell H, Derry S, Moore RA. Is there an association between low dose aspirin and anemia (without overt bleeding)? Narrative review. *BMC Geriatr* 2010; 10:71.

- 44 Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, et al. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987; 2: 711-4.
- 45 Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333:726.
- 46 Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004; 75: 40-7.
- 47 Dansk Cardiologisk Selskab SH. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme »Trombokardiologi«. 2012.
- 48 Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 7S-47S.
- 49 Emami MH, Karimi S, Kouhestani S. Is routine duodenal biopsy necessary for the detection of celiac disease in patients presenting with iron deficiency anemia? *Int J Prev Med* 2012; 3: 273-7.
- 50 Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J* 2004; 97: 30-4.
- 51 Mandal AK, Mehdi I, Munshi SK, Lo TC. Value of routine duodenal biopsy in diagnosing coeliac disease in patients with iron deficiency anaemia. *Postgrad Med J* 2004; 80: 475-7.
- 52 Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, et al. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 756-60.
- 53 Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7381-5.
- 54 Dube C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128:S57-S67.
- 55 Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 153-6.
- 56 Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Porter KG, McConnell JB. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 469-72.
- 57 Marignani M, Delle FG, Mecarocci S, et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: a prospective screening study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 766-72.
- 58 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.
- 59 Lim CH, Kim SW, Kim WC, et al. Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long-term follow-up observational study. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6114-9.
- 60 Neymotin F, Sen U. Iron and obesity in females in the United States. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 191-9.
- 61 Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ, et al. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity (Silver Spring)* 2013.
- 62 Muhsen K, Cohen D. Helicobacter pylori infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 323-40.
- 63 Doig P, Austin JW, Trust TJ. The Helicobacter pylori 19.6-kilodalton protein is an iron-containing protein resembling ferritin. *J Bacteriol* 1993; 175: 557-60.
- 64 Husson MO, Legrand D, Spik G, Leclerc H. Iron acquisition by Helicobacter pylori: importance of human lactoferrin. *Infect Immun* 1993; 61: 2694-7.
- 65 Wang Z, Zhang L, Guo Z, et al. A unique feature of iron loss via close adhesion of Helicobacter pylori to host erythrocytes. *PLoS One* 2012; 7:e50314.
- 66 Banerjee S, Hawksby C, Miller S, et al. Effect of Helicobacter pylori and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut* 1994; 35: 317-22.
- 67 Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for Helicobacter pylori infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2010; 49: 1103-9.

- 68 Huang X, Qu X, Yan W, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 2010; 86: 272-8.
- 69 Alemayehu G, Jarnerot G. Same-day upper and lower endoscopy in patients with occult bleeding, melena, hematochezia, and/or microcytic anemia. A retrospective study of 224 patients. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 667-72.
- 70 Stray N, Weberg R. A prospective study of same day bi-directional endoscopy in the evaluation of patients with occult gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 844-50.
- 71 Koulaouzidis A, Rondonotti E, Giannakou A, Plevris JN. Diagnostic yield of small-bowel capsule endoscopy in patients with iron-deficiency anemia: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 983-92.
- 72 Apostolopoulos P, Liatsos C, Gralnek IM, et al. The role of wireless capsule endoscopy in investigating unexplained iron deficiency anemia after negative endoscopic evaluation of the upper and lower gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2006; 38: 1127-32.
- 73 Holleran GE, Barry SA, Thornton OJ, Dobson MJ, McNamara DA. The use of small bowel capsule endoscopy in iron deficiency anaemia: low impact on outcome in the medium term despite high diagnostic yield. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 327-32.
- 74 Hardwick RH, Armstrong CP. Synchronous upper and lower gastrointestinal endoscopy is an effective method of investigating iron-deficiency anaemia. *Br J Surg* 1997; 84: 1725-8.
- 75 Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2720-5.
- 76 Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60: 1309-16.
- 77 Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 51-60.
- 78 Gomollon F, Gisbert JP. Intravenous iron in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 201-7.
- 79 Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101: 3359-64.
- 80 Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545-53.
- 81 Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 599-610.
- 82 Bager P, Befrits R, Wikman O, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 304-9.
- 83 Rejler M, Tholstrup J, Andersson-Gare B, Spangeus A. Low prevalence of anemia in inflammatory bowel disease: a population-based study in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 937-42.
- 84 Borch-Johnsen B, Hagve TA, Hauge A, Thorstensen K. [Regulation of the iron metabolism]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009; 129: 858-62.
- 85 Hoppe M, Hulthen L, Hallberg L. The validation of using serum iron increase to measure iron absorption in human subjects. *Br J Nutr* 2004; 92: 485-8.
- 86 Joosten E, Vander EB, Billen J. Small-dose oral iron absorption test in anaemic and non-anaemic elderly hospitalized patients. *Eur J Haematol* 1997; 58: 99-103.
- 87 Jensen NM, Brandsborg M, Boesen AM, Yde H, Dahlerup JF. Low-dose oral iron absorption test in anaemic patients with and without iron deficiency determined by bone marrow iron content. *Eur J Haematol* 1999; 63: 103-11.
- 88 Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 319-32.
- 89 Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med* 2008; 121: 943-8.

Appendiks:

Kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD)

Anæmi er den hyppigste extraintestinale komplikation til kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohn's sygdom CD, colitis ulcerosa UC) pga inflammation med manglende jernabsorption og nedsat jernfrigørelse fra jerndepoter samt eventuelt blodtab fra tarmen. Anæmi ved IBD skyldes relativt sjældent cobalamin/folat mangel eller bivirkning til immunosuppressiv behandling^{80, 81}.

I en konsekutiv opgørelse af skandinaviske ambulante IBD patienter fandtes 19 % (23 % CD, 14 % UC) at have anæmi⁸² hvoraf ca. 90 % havde enten ren jernmangelanæmi (20 %) eller kombineret inflammatorisk anæmi og jernmangelanæmi (68 %). En lavere anæmi hyppighed på 6 % (9 % CD, 5 % UC) er fundet i en svensk IBD populationsopgørelse⁸³. Da aktiv IBD med inflammation oftest er årsagen til anæmi med jernmangel anbefales intravenøs jernsubstitution som regel⁸⁰.

Ved IBD og anæmi er der som regel ikke uforklaret anæmi med jernmangel – men ved påvisning af jernmangelanæmi hos en IBD patient i remission uden synlig blødning bør strategien for udredning og behandling følge samme retningslinjer, som hvis patienten ikke havde IBD.

Kliniske rekommandationer

- IBD patienter uden inflammatorisk aktivitet og uden synlig blødning fra mavetarmkanalen bør udredes efter samme retningslinjer, som hvis patienten ikke havde IBD.
- Ved aktiv IBD med inflammation og anæmi med jernmangel anbefales intravenøs jernsubstitution.

Jernomsætningen ved erythrocytdannelse og nedbrydning^{8, 15, 16, 84}

En rask voksen person rummer størrelsesafhængigt 2 – 6 g jern, der findes i form af jern bundet til hæmoglobin (70 %), enzymer og myoglobin (10 %), jern i plasma (transferrin-jern) (0.1 %) samt i jerndepoterne (20 %) bundet til ferritin i makrofager i det reticuloendotheliale system samt i hepatocytter.

Der er ingen mekanisme der regulerer jerntab, men normalt er jernoptagelse og jerntab ækvivalente (1-2 mg/døgn).

Jernoptagelsen foregår hovedsageligt i duodenum og proksimalt i jejunum og jern eksporteres ud af enterocytterne via *jernporten* – det membranbundne *ferroportin* – og bindes til transportproteinet *transferrin*.

Jern, bundet til transferrin (der har 2 bindingssteder for jern) transporteres via blodbanen til alle celler og især til knoglemarvens erytocytforstadier. Der er en meget effektiv recirkulation, idet der hvert døgn transporteres 20-30 mg jern/døgn. Den helt overvejende del af dette jern stammer fra makrofagernes phagocyttering og nedbrydning af gamle erythrocytter.

Jernomsætningen består af 3 kilder af jern til transferrin i cirkulationen: (i) recirkulering af jern fra phagocytterede erythrocytter i makrofager (langt den vigtigste), (ii) fra jerndepot i hepatocytter samt (iii) fra intestinal absorption af jern.

Ferroportin findes på enterocytter, hepatocytter og makrofager. Hepcidin kontrollerer jernomsætningen fra disse tre celletyper via ferroportin, idet hepcidin binder sig til ferroportin molekylerne på celleoverfladen og komplekset ferroportin-hepcidin internaliseres og degraderes. Hermed reduceres jernporten på cellerne og jerneksporten til transferrin går ned.

Hepcidin dannelsen foregår i leveren og hepatocytternes syntese styres til dels af transferrins jernmætningsgrad med øget dannelse ved jernoverskud og nedsat dannelse ved jernmangel dels ved inflammation.

Ved inflammation bevirker forhøjet interleukin-6 (IL-6) niveau en øget hepatisk syntese af hepcidin. Øget hepcidin medfører nedsat jerneksport fra makrofager/hepatocytter (jerndepoterne) og enterocytter. Ved inflammation er der således en hæmmet intestinal absorption af jern og samtidigt binding af jern intracellulært i depoterne. Ved inflammation er der *funktionel jernmangel* med utilstrækkelig tilførsel af jern til erytropoisen i knoglemarven.

Jernabsorptionstest

Udredning med en jernabsorptionstest kan være diagnostisk vejledende ved manglende respons på peroral jernbehandling hvis man ønsker vished for om patienten har intestinal jernmalabsorption. Men i langt de fleste tilfælde har testens resultat ikke indflydelse på den endelige behandlingsstrategi (oral jernsubstitution eller intravenøs jernsubstitution ved manglende effekt heraf)

Påvisning af en given stigning i P-jern efter peroral jernindgift afspejler intestinal jernabsorption⁸⁵ og stigningen i P-jern er en sensitiv markør for kroppens jerdepoter^{86, 87}.

Patienter med anæmi og lavt P-jern sekundær til kronisk sygdom (inflammationsanæmi) adskiller sig fra patienter med ren jernmangelanæmi ved ikke at respondere med en tilsvarende stigning i P-jern ved en jernabsorptionstest^{86, 87}.

Metode

Der i de foreliggende studier variation angående anvendt jerdosis, varighed mellem måling af P-jern og anbefalede tærskelværdi.

Ved udførsel af en jernabsorptionstest skal patienten være fastende (minimum 8 timer). Som følge af betydelig døgnvariation i P-Jern bør undersøgelsen gennemføres fra kl. 8 til 10 om formiddagen^{86, 87}. Testen indledes med måling af P-Jern. Herefter indtager patienten 20-100 mg ferrosulfat, der skylles ned med 100-200 mL vand. To timer efter jernindtagelse foretages kontrol måling af P-jern.

Tolkning

Ved en stigning i P-jern *over 18 µmol/l* har patienten med overvejende sandsynlighed normal jernabsorption og jernmangelanæmi⁸⁶⁻⁸⁹. Såfremt patienter med en stigning i P-jern over 18 µmol/L ikke responderer på sufficient på peroral jernbehandling må man overveje om årsagen er relateret til manglende kompliance eller evt. større pågående jerntab.

Ved en stigning i P-jern *under 18 µmol/l* har patienten sandsynligvis jernmalabsorption. Dette ses ved malabsorptiv tyndtarmssygdom (cøliaki), følger efter kirurgisk resektion (frakobling af proksimale tyndtarm, tyndtarmsresektion, ventrikelresektion medførende akylie), atrofisk gastritis samt inflammationsbetinget ved akut og kronisk inflammatoriske sygdom/cancer^{86, 87}.