

# 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, lektor emeritus, dr. med. Jens F. Dahlerup  
Lever-Mave-og-Tarmsygdomme, Aarhus  
Universitetshospital,  
8200 Aarhus N.  
e-mail: [jensdahl@rm.dk](mailto:jensdahl@rm.dk)

## Status

Endelig guideline: 12.01.2014  
Guideline revideret 01.06.2023  
Guideline skal revideres senest: 01.06.2027

### Ændringer i aktuelle opdatering/revision i forhold til tidligere:

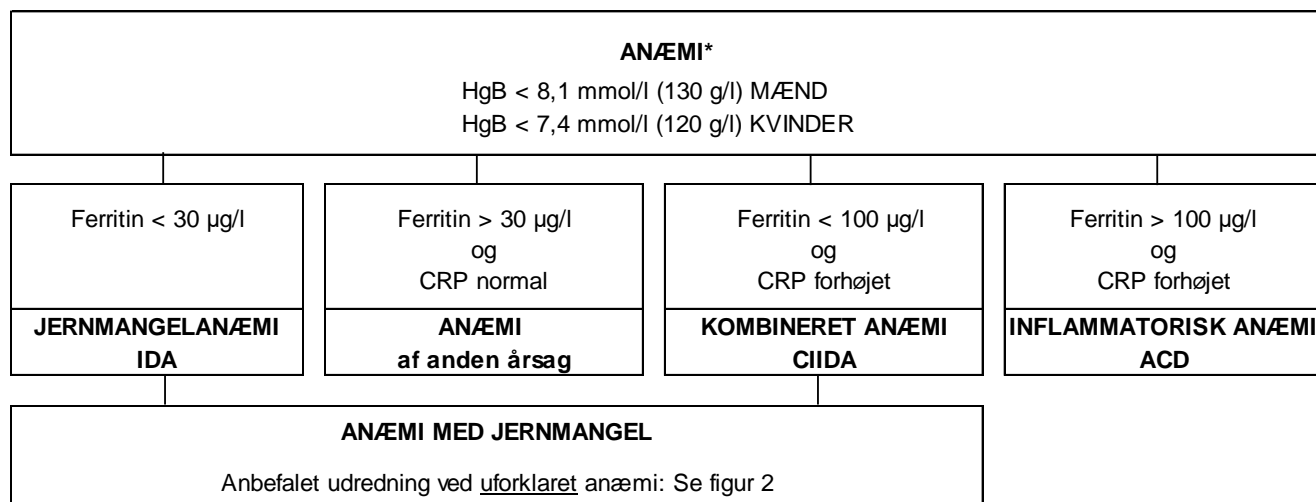
- *Alarmsymptomer (anamnese med nytilkomne mavesmerter, blødning fra tarmen, ufrivilligt væggtab eller ændret afføringsmønster), genetisk disposition for gastrointestinal cancer samt sværhedsgrad af anæmi* indgår nu som kriterier for bidirektional endoskopi for yngre (<40 år), uafhængig af cøliakitest og status for menstruation.
- Det er præciseret, at der ved "bidirektional endoskopi" forstås *koloskopi først*. Efterfølgende udføres *gastroskopi* ved manglende fund af blødningskilde ved koloskopien.
- Brug af *kapselenteroskopi* af tyndtarmen efter negativ bidirektional endoskopi er præciseret i forhold til evt antitrombotisk behandling, NSAID og ASA samt protonpumpehæmmer behandling – samt anvendelsen af kapselenteroskopi ved *behandlingsrefraktær jernmangelanæmi* (ved peroral jernsubstitution) og *recidiv af anæmi* – samt at *bidirektional endoskopi eventuelt bør gentages* forud for undersøgelse med kapselenteroskopi.
- *Doseringen ved oral jernsubstitution* er ændret til anbefaling om *100 mg jern hver 2. dag*
- Afsnittet om *peroral jernabsorptionstest* er udeladt i denne opdatering, da oral jernabsorptionstest kun yderst sjældent er relevant i klinisk praksis, samt for at afkorte denne vejledning.

### Afgrænsning af emnet:

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

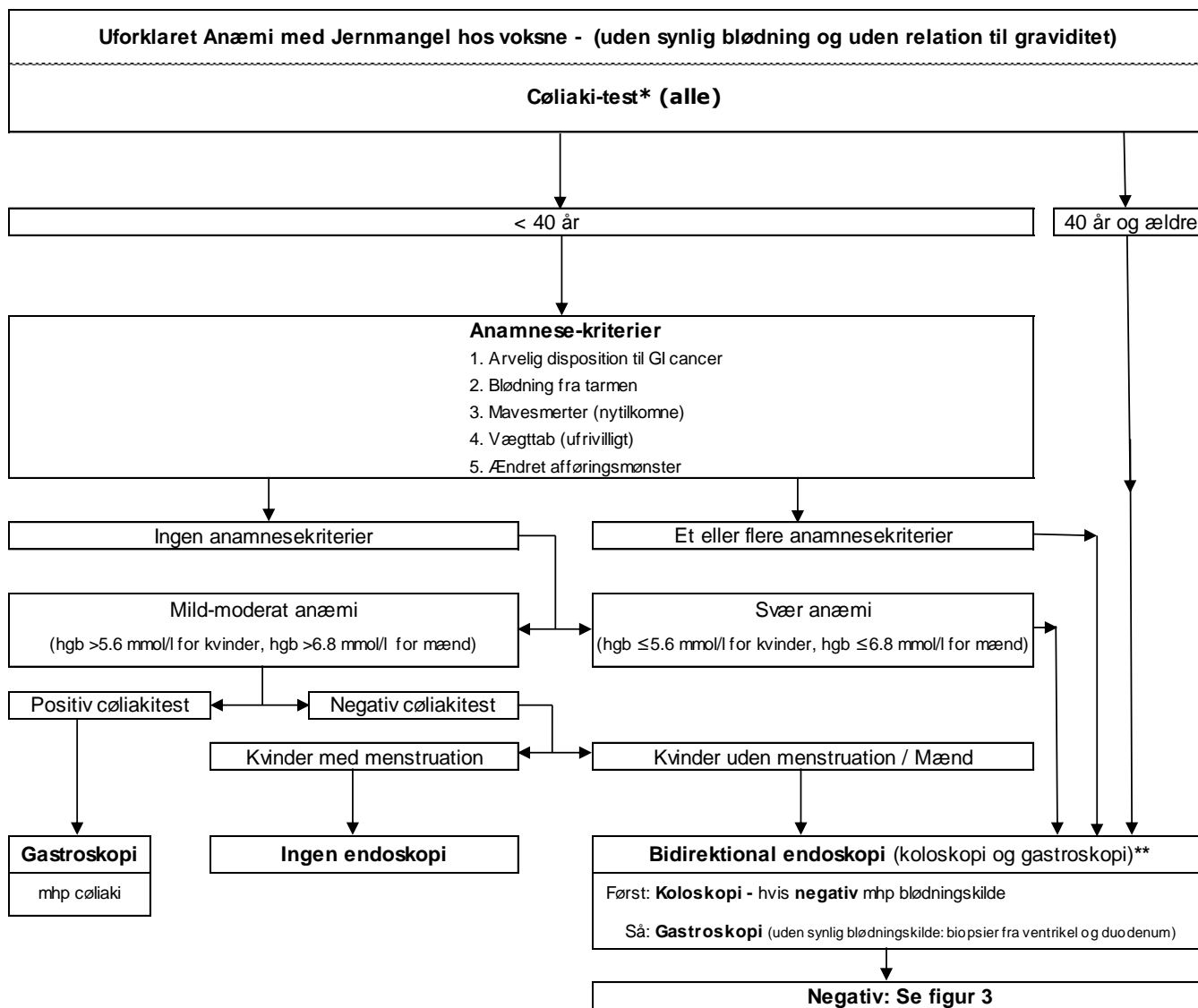
Vejledningen omhandler ikke anæmi og jernmangel i graviditeten. Ej heller anæmi og jernmangel hos patienter med synlig blødning, hvor udredningen naturligt retter sig mod sandsynligt blødningsfokus

## Quick-guide

Figur 1. Diagnostik af anæmi med jernmangel - \*WHO definition af anæmi<sup>1</sup>.

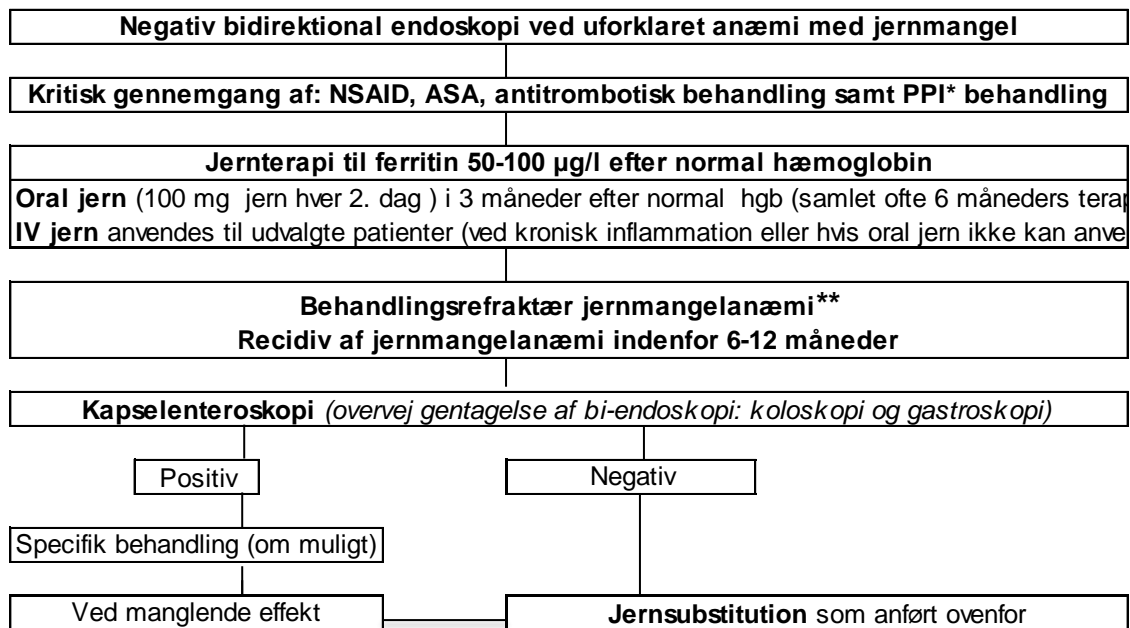
IDA: iron deficiency anaemia. CIIDA: combined inflammatory and iron deficiency anaemia.

ACD: anaemia of chronic disease (inflammatory anaemia). CRP: C-reaktivt protein



Figur 2. Udredning af uforklaret anæmi med jernmangel.

\*Cøliakitest: måling af IgA transglutaminase-antistof samt total IgA – samt ved nedsat IgA måling af IgG transglutaminase antistof<sup>2</sup>.\*\*I henhold til Sundhedsstyrelsens diagnostisk pakkeforløb<sup>3</sup> og pakkeforløb for kræft i tyk- og endetarm 2022<sup>4,5</sup>



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

\*PPI – protonpump hæmmer

\*\*Behandlingsrefraktær jernmangelanæmi: lav/manglende hæmoglobinstigning >0.6 mmol/l efter 4 – 6 ugers oral jernsubstitution

## 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) og afficerer globalt flere end 1.8 milliarder mennesker (ca 23% af alle i 2019) og hvor jernmangelanæmi skønnes at udgøre ca. 50% med betydelig varierende geografisk hyppighed <sup>1,6</sup>.

I vor del af verden angives at af voksne har 1-2% af mænd og 5-6% af kvinder jernmangelanæmi <sup>1,6-8</sup>. I Danmark er i epidemiologiske kohorte undersøgelser af raske fundet jernmangel og anæmi med jernmangel med prævalens på < 1% hos 30-70-årige mænd <sup>9,10</sup> og omkring 4% hos fertile kvinder samt < 1% for post-menopausale kvinder <sup>9,11</sup> (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 puberteten, menstruerende kvinder, gravide og postpartum kvinder samt bloddonorer og patienter med kronisk inflammatoriske tilstande, som er i risiko for at udvikle anæmi med jernmangel <sup>1,6,12-14</sup> (for oversigt over årsager til anæmi med jernmangel, se tabel 2).

### Definitioner

- **Anæmi:** Defineres ud fra blod koncentrationen af hæmoglobin (Hgb) - koncentration mindre end 130g/l (~8.1 mmol/l) for mænd og mindre end 120 g/l (~7.4 mmol/l) for ikke-gravide kvinder <sup>1</sup>.
- **Jernmangel (iron deficiency (ID)):** Nedsat jernindhold i organismen, bedst bedømt ved måling af serum ferritin <sup>15-18</sup>.
- **Jernmangelanæmi (iron deficiency anaemia (IDA)):** Anæmi der skyldes kompromitteret erythropoiese pga lave/tomme jerndepoter (anæmi med *absolut jernmangel*) <sup>7,8,12</sup>.
- **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 – (*funktionel jernmangel* - med nedsat levering af jern til erythropoisen i knoglemarven) <sup>8,13,14,19</sup>.
- **Blandet inflammatorisk anæmi /jernmangelanæmi (combined inflammatory and iron deficiency anaemia (CIIDA)):** Anæmi med inflammation (funktionel jernmangel) samtidig med jernmangelanæmi pga af absolut jernmangel <sup>8,12-14,19</sup>.

- *Anæmi med jernmangel*: IDA eller CIIDA.
- *Okkult gastrointestinal blødning*: Intet synligt blod - positiv fæces blødningstest (fecal occult blood test -FOBT)
- *Overt gastrointestinal blødning*: Synlig gastrointestinal blødning.
- *Obskur gastrointestinal blødning (OGIB)*: 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 fæces <sup>20,21</sup>.

- *Bidirektional endoskopi* (bi-endoskopi): Ileo-koloskopi plus gastroskopi.

#### **Forkortelser**

ASA	: acetylsalicylsyre / acetylsalicylic acid
CI	: konfidensinterval – sikkerhedsgrænser / confidence interval
CE	; kapselenteroskopi
EN/EL	: evidensniveau / evidence level
NSAID	: non-steroidt antiinflammatoriske lægemiddel / non-steroidal anti-inflammatory drug
PPI	: protonpumpehæmmer
RG	: anbefaling - rekommendationsgrad – styrke af anbefaling / grades of recommendation

**Evidensniveau for kliniske rekommandationer**

Vurdering af **evidensniveau/evidence level** (EN/EL, 1 – 5) og **anbefaling/rekommendationsgrad** (RG, A-D) følger Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford guideline: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations ([evidence levels - grades of recommendation](#))

<b>Uforklaret anæmi med jernmangel uden synlig blødning</b>	<b>Evidensniveau EN/EL</b>	<b>Anbefaling RG</b>
Der bør hos alle foretages serologisk cøliakiscreening (transglutaminase antistof (IgA type) og total IgA – ved nedsat IgA måles IgG transglutaminaseantistof)	<b>1b</b>	<b>A</b>
Der bør foretages bidirektional endoskopi Undtaget herfor er <ul style="list-style-type: none"> <li>Personer &lt; 40 år med nydiagnosticeret cøliaki (positiv cøliaki screening)</li> <li>Menstruerende kvinder &lt; 40 år</li> </ul> <p>Hvis der er arvelig disposition for gastrointestinal cancer, blødning fra tarmen, mavesmerter, utilsigtet større vægttab over kort tid, ændret afføringsmønster eller svær anæmi (hgb ≤ 5.8 mmol/l for kvinder, hgb ≤ 6.8 mmol/l for mænd), bør man se bort fra undtagelserne og gennemfører bidirektional endoskopi.</p>	<b>2a/2b</b>	<b>B</b>
Bidirektional endoskopi udføres: <ul style="list-style-type: none"> <li>Uafhængigt af patientens eventuelle forbrug af ASA/NSAID eller antitrombotisk behandling</li> <li>Uafhængigt af resultatet af en eventuel fæces-undersøgelse for okkult blod</li> <li>Ileo-koloskopi udføres med fokus på blødningskilder, herunder tumor/polyp, erosioner/ulcerationer, angiodysplasi og inflammatorisk tarmsygdom</li> <li>Gastroskopi udføres mhp identifikation af blødningskilder: ulcera, mukosal inflammation (erosiv), angiodysplasi og portal gastropati</li> <li>Hvis der ikke er fundet overbevisende blødningskilder ved bidirektional endoskopi, suppleres som hovedregel med bioptering (ventrikel og duodenum) for cøliaki, autoimmun/atrofisk gastritis og <i>H. pylori</i> infektion</li> </ul>	<b>3b</b>	<b>B</b>
Ved bidirektional endoskopi kan man med fordel indlede med ileo-koloskopi efterfulgt af gastroskopi <ul style="list-style-type: none"> <li>ved fund af overbevisende blødningskilde i kolon (kolorektal cancer er langt hyppigere end øvre gastrointestinal cancer) kan gastroskopi undlades</li> </ul>	<b>2a</b>	<b>B</b>
Tyndtarmsudredning (kapselenteroskopi, CT- eller MR enterografi) anbefales ikke rutinemæssigt efter negativ bidirektional endoskopi men bør foretages ved <ul style="list-style-type: none"> <li>samtidige andre indicier på malign eller inflammatorisk tyndtarmslidelse (f.eks. ufrivilligt vægttab, mavesmerter eller påvirkede akut-fasereaktanter)</li> </ul>	<b>4</b>	<b>C</b>
Udbyttet af kapselenteroskopi er relativt lavt og de fleste patienter synes bedst tjent med jernsubstitution og kritisk gennemgang af NSAID, ASA og antitrombotisk behandling samt protonpump hæmmer (PPI) behandling - uafhængig af kapselenteroskopi fundet	<b>4</b>	<b>C</b>

<p>Kapselenteroskopi er indiceret (hvis der ikke er mistanke om tyndtarmsstenose) ved persisterende <b>behandlingsrefraktær jernmangelanæmi</b> (lav/manglende hæmoglobinstigning &gt;0.6 mmol/l efter 4 – 6 ugers peroral jernsubstitution) samt recidiv af jernmangelanæmi efter endt jernbehandling med fyldte jerndepoter (<b>recidiv anæmi</b>)</p> <p>Overvej gentagelse af bidirektionel endoskopi (koloskopi og gastroskopi) før kapselenteroskopi</p>	<b>4</b>	<b>C</b>
<p>Patientens medicin bør gennemgås kritisk, især med henblik på NSAID, ASA, antitrombotisk behandling samt protonpump hæmmer (PPI) behandling</p> <p>Antitrombotisk behandling kan evt. afstemmes i samråd med behandlingsansvarlig læge</p>	<b>4</b>	<b>C</b>
<p>Udredning for ekstraintestinal malignitet f.eks. med CT af thorax og abdomen kan overvejes efter negativ bidirektionel endoskopi, hvis der samtidig er andre indicier på malign sygdom</p>	<b>4</b>	<b>C</b>
<p>Peroralt behandles med 100 mg elementært jern hver 2. dag (dosisreduktion ved bivirkninger) til normalisering af hæmoglobin (behandlingstid ofte 12 – 16 uger)</p> <p>Hæmatologiske parametre (hæmoglobin og reticulocytal) bør kontrolleres efter 2- 4 uger og skal vise stigning</p> <p>Der fortsættes -efter normaliseret hæmoglobin niveau - med peroral jernbehandling i yderligere 8 -12 uger mhp opfyldning af jerndepoter (behandlingsmålet er at ferritin kommer til at ligge mellem 50 µg/l – 100 µg/l).</p> <p>Samlet behandlingstid med peroral jern er ofte 6 måneder</p>	<b>2b</b>	<b>B</b>
<p>Intravenøs jernbehandling anvendes ved manglende effekt af eller bivirkninger til peroral behandling, samt ved intestinal jernmalabsorption eller ved længerevarende inflammation</p>	<b>1b</b>	<b>A</b>

#### Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning er afsluttet 30.09.2022. 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*.

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

#### Emneopdelte gennemgang:

##### Oversigt

- Paraklinisk diagnostik af anæmi med jernmangel
- Forekomsten af jernmangelanæmi i Danmark
- Patogenese/ætiologi til anæmi samt anæmi med jernmangel
- 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 erosive tilstande/ulcerationer*
      - *Angiodysplasier (angioektasier – "vascular malformations")*

versionsdato: 2023-05-19

- *Andre blødningskilder*
- iii. Lægemedler og gastrointestinal blødning
- iv. Malabsorption
  - *Cøliaki*
  - *Autoimmun gastritis/atrofisk gastritis*
  - *Helicobacter pylori infektion*
  - *Gastrointestinal kirurgi – ventrikelresektion/bariatrisk kirurgi*
  - *Protonpumpehæmmer terapi*
- Udbytte af gastrointestinal endoskopi i udredning af anæmi med jernmangel (IDA og CIIDA)
  - i. Kolo - og gastroskopi
  - ii. Kapselenteroskopi
  - iii. Negativt udfald af udredning med bidirektionel endoskopi (bi-endoskopi)
- Diagnostisk strategi ved påvist uforklaret anæmi med jernmangel uden synlig blødning
  - i. kliniske rekommandationer
- Jernbehandling
- Referencer
- Appendiks
  - i. Kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD)
  - ii. Jernomsætningen ved erythrocytdannelse og nedbrydning

### Paraklinisk diagnostik af anæmi med jernmangel <sup>7,8,12-14,16,19,22,23</sup>

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 er langt den mest givende mhp diagnosticering af jernmangel <sup>16</sup>. Skønsmæssigt svarer 1 µg/l ferritin til 8-10 mg jern i jerndepoterne <sup>15</sup>. 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 jernmangel <sup>16</sup>. Da ferritin er en akutfasereaktant skal der altid vurderes, om der er inflammation ved eksempelvis måling af CRP, mhp diagnosticering af jernmangel.

Som diskriminationsværdi for absolut jernmangel (lave/tomme jerndepoter) uanset om der er inflammation eller ej (CRP niveau uden betydning for tolkning) er anført ferritin < 30 µg/l.

Ved samtidig inflammation (CRP forhøjet) er ferritin-niveau mellem 30 til 100 µg/l forenelig med jernmangel (kombineret absolut og funktionel jernmangel). Ferritin > 100 µg/l udelukker jernmangel uafhængigt af CRP niveau <sup>14,16,22,23</sup>

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<sup>8</sup>. Måling af jern og transferrin alene har ingen diagnostisk værdi.

Samlet er det måling af hæmoglobin, ferritin og CRP (se figur 1), der kan bruges til diagnostik af **Anæmi med jernmangel** som kan være ren jernmangelanæmi (anæmi med lave/tomme jerndepoter – absolut jernmangel - IDA) eller kombineret inflammatorisk anæmi /jernmangelanæmi (blandet absolut og funktionel jernmangel - CIIDA):

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

### Forekomsten af jernmangelanæmi i Danmark

I Danmark har epidemiologiske kohorteundersøgelser af raske udført af Milman fundet følgende hyppigheder (tabel 1) af tomme jerndepoter (ferritin < 13 – 16 µg/l) / lave jerndepoter (ferritin < 32-34 µg/l) og jernmangelanæmi (Hgb, nedsat, ferritin < 13-16 µg/l) <sup>9-11</sup>.

Tabel 1. Hyppighed af tomme/lave jerndepoter (jernmangel) og anæmi med jernmangel i Danmark <sup>9-11</sup> .

Køn og aldersgruppe	Tomme* jerndepoter	Lave** jerndepoter	Jernmangelanæmi***
<b>Mænd</b> <sup>9,10</sup>			
16 – 31 år	0,8 %	5,3 %	0 %
40 – 70 år	0,4 %	1,5 %	0,16 %
<b>Kvinder</b> <sup>9,11</sup>			
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 µ/L) \*\*\* jernmangelanæmi (Hgb nedsat, ferritin < 13-16 µ/L)

### Patogenese/ætiologi til anæmi samt anæmi med jernmangel <sup>12-14,19,22,24,25</sup>

Patogenesen til anæmi er forenklet: utilstrækkelig produktion af erythrocytter i knoglemarven eller øget tab/destruktion af erythrocytter (ved blødning eller hæmolyse) samt kombination af nedsat produktion og øget tab <sup>24</sup>.

Nedsat produktion af erythrocytter i knoglemarven (*hypogenerativ anæmi*) ses blandt andet ved mangel på jern; cobalamin; folat; ved infektion/inflammation (inflammation generelt uanset årsagen til inflammationen) med øget apoptose af erythrocytforstadier/nedsat effekt af erythropoietin (EPO) pga cytokinerne tumor necrosis 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 0.4-0.5 mg jern <sup>14</sup>) eller hæmolyse <sup>24,25</sup>. Reticulocytaltal vil være henholdsvis nedsat/forhøjet ved hypogenerative/regenerativ anæmi <sup>25</sup>.

Anæmi som sådan er ofte multifaktoriel - og kan skyldes en kombination af utilstrækkelig produktion og øget tab/destruktion af erythrocytter – for eksempel ved kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, hvor kronisk inflammation reducerer erythrocytproduktionen pga nedsat jernoptagelse fra tarmen og reduceret frigørelse af jern fra jerndepoterne (*funktionel jernmangel*), samt øget tab af erythrocytter pga blødning (medførende nedsatte/lave jerndepoter - *absolut jernmangel*)

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 (især IBD-patienter samt ældre) kan have kombinationer af årsager <sup>19,22,25</sup>.



Tabel 2. Mulige årsager til anæmi med jernmangel (modificeret fra Lopez <sup>12</sup>, Weiss <sup>13</sup>, og Pascrha <sup>14</sup>.)

Nedsat optagelse af jern i tarmen	Øget behov	Øget tab	Nedsat frigørelse af jern fra jerndepoter
Inflammation (generelt) bevirker <i>nedsat intestinal jernabsorption</i> (pga nedsat enterocyt frigørelse af jern til blodbanen)	Øget vækst	<b>Mavetarm-blødning:</b>	Inflammation (generelt): Bevirker <i>nedsat cellulær frigørelse af jern fra jerndepoterne</i> i lever, milt og knoglemarv medførende "funktionel jernmangel" med nedsat tilførsel af jern til erytropoisen i knoglemarven – selvom der er jern i jerndepoterne
Cøliaki	Graviditet	Esofagitis Gastritis Ulcus	
	EPO*behandling	NSAID/ASA Trombocythæmmer/ Antikoagulationsbehandling	
Ventrikelresektion Bariatrisk kirurgi med gastrisk bypass/sleeve operation		Cancer/Polypyper	
Helicobacter pylori infektion Autoimmun gastritis Atrofisk gastritis		Colitis ulcerosa Crohns sygdom	
Proton-pumpehæmmer (langvarig behandling)		Vaskulært betinget: angiodysplasi varicer portal hypertensiv gastropati gastrisk vaskulær antral ektasi hereditær angiodysplasi hæmorrhoider	
Kostbetinget (jernfattig kost / vegetarisk kost)		Divertikler	
		Parasitær infektion/infestation	
		<b>Anden blødning:</b> Menstruation/menorrhagi Makroskopisk hæmaturi Recidiverende epistaxis	
		Hyppig bloddonation	
		Traumer inklusiv kirurgiske indgreb	

\*EPO: erythropoietin

### Malign sygdom som årsag til anæmi med jernmangel

Nyerkendt anæmi (hos ca 48925 personer) er påvist (indenfor 12 måneder) at være med fund af forskellige cancer typer hos 7.9% af mændene og 5.2% af kvinderne i en dansk prospektiv kohorteundersøgelse fra almen praksis <sup>26</sup>. I undersøgelsen forelå blodprøvemålinger hos 15523 personer (31.7%) så anæmien kunne klassificeres som IDA, IA, CIIDA samt Anæmi af anden årsag – med gastrointestinal cancer som den hyppigste cancer hos personer med klassificeret anæmi – højeste frekvens af gastrointestinal cancer var 10.8% (95% CI: 7.0-14.6) hos mænd med CIIDA <sup>26</sup>.

Ovenstående er i tråd med Sundhedsstyrelsens Diagnostisk Pakkeforløb fra 2022, hvor en uforklaret lav blodprocent (anæmi) er anset som et af de uspecifikke symptomer på alvorlig sygdom, der kan være kræft – og som bør foranledige yderligere udredning <sup>3</sup>.

Anæmi med jernmangel er associeret med øget risiko for malign sygdom i gastrointestinkanalen, især coloncancer. En metanalyse af frekvensen af dels kolorektal cancer dels øvre gastrointestinal cancer hos mænd og postmenopausale kvinder med jernmangelanæmi fandt kolorektalcancer hos 8.9% (95% CI: 8.3-9.5%) og øvre gastrointestinal cancer hos 2% (95% CI: 1.7-2.3%)<sup>7</sup>. Samlet var der en betydelig overestimering af cancerincidensen ved uforklaret jernmangelanæmi pga inklusion af personer med gastrointestinale symptomer.

I en spansk undersøgelse med udredning af mavetarmkanalen hos 4552 IDA patienter (anæmi med hæmoglobin < 5.6 mmol/l) med sammedags bidirektionel endoskopi (koloskopi efterfulgt af gastroskopi) var hyppigheden af kolorektal cancer 11% og kolorektale polypper hos 5% mens øvre gastrointestinal cancer og gastriske polypper forekom hos 2% og 3% <sup>27</sup>. I hele kohorten var 2331 IDA patienter (52%) uden gastrointestinale symptomer - mens de 583 IDA patienter med endoskopisk diagnosticeret øvre eller nedre gastrointestinal cancer var mere end halvdelen (56%) uden gastrointestinale symptomer.

I en stor engelsk jernmangelanæmikohorte (flere end 2800 patienter (med kvinde mand ratio på 2:1) i en periode

på 15 år) med systematiseret diagnostisk udredning (inkluderende bidirektionel endoskopi samt CT kolografi) var frekvens af kolorektal cancer 7.1% mens hyppigheden af øvre gastrointestinal cancer var 1.2%<sup>28</sup>.

Forekomsten af tyndtarmstumorer er generelt sjælden og forekomsten af primær eller sekundær tyndtarmscancer i undersøgelser af tyndtarmen ved IDA med kapselenteroskopi (CE) varierer meget – fra 0% til 9% – men studierne er meget heterogene og en del præget af selektionsbias (eksempelvis inklusion af symptomatiske patienter med IDA)<sup>29</sup>. I en metaanalyse af hyppigheden af tyndtarmstumorer hos patienter med uforklaret anæmi med jernmangel/okkult blod fandt man en samlet hyppighed på 1.3 % (95% CI: 0.8%-1.8%) med 56 neoplastiske tyndtarmsforandringer blandt 2899 patienter<sup>7</sup>. I den engelske jernmangel anæmi-population på flere end 2800 patienter fandt man samlet 21 primære/sekundære neoplastiske forandringer i tyndtarmen/urinvejene (16 i tyndtarmen og 5 i urinvejene – henholdsvis hyppighed på 0.6% og 0.2%)<sup>28</sup>

Høj alder, mandligt køn og lavt hæmoglobinniveau samt erythrocyt middel celle volumen (MCV) er associeret med øget risiko for gastrointestinal malign sygdom ved jernmangelanæmi<sup>28,30-32</sup>. Der er ud fra 2390 patienterne med IDA og minimale eller ingen symptomer fra den engelske jernmangelanæmi-kohorte<sup>28</sup> lavet prædiktionskore (IDIOM app - *Predict GI cancer in IDA*)<sup>31,33</sup> mhp risiko for at have gastrointestinal cancer ved IDA med høj intern og extern validitet angående placering af den enkelte patient i risikogrupper for at have gastrointestinal cancer ved udredning<sup>31,32</sup>. Kvinder under 40 år med IDA og hæmoglobin  $\geq 5.6$  mmol/l placeres i "meget lav risikogruppe for GI cancer – risiko for cancer < 1.5%, mens mænd under 40 år og hæmoglobin på  $\geq 6.8$  mmol/l placeres i "lav risikogruppe for GI cancer – risiko for cancer mellem 1.5% - 2.8%"<sup>33</sup>.

Forbrug af NSAID, ASA eller antitrombotisk behandling blandt jernmangelanæmi-patienter nedsætter ikke risikoen for at have coloncancer eller ventrikelcancer<sup>30</sup>. Følgende faktorer har heller ikke vist sig sikkert at kunne anvendes til at prædiktere risiko for gastrointestinal malignitet hos patienter med jernmangelanæmi: væggtab, mavesmerter, afføringsforstyrrelser, gastrointestinal malignitet blandt 1. gradsslægtninge og fæces undersøgelse for okkult blod<sup>8,30,34,35</sup>. En negativ fæcesundersøgelse for okkult blod (FOBT) hos en patient med jernmangelanæmi udelukker ikke en benign eller gastrointestinal årsag til anæmi, da en metaanalyse viser en sensitivitet af FOBT på 58% for ved endoskopi at finde en gastrointestinal årsag til IDA<sup>35</sup> og med en lav sensitivitet af FOBT som fæces immunokemist testning (FIT) for GI cancer hos IDA patienter<sup>31</sup>.

Ekstraintestinal malignitet hos patienter med anæmi med jernmangel (IDA og CIIDA) forekommer<sup>26</sup> men hyppigheden efter gastrointestinal udredning for uforklaret IDA er mellem 0.2% til 2.2%<sup>28,36,37</sup>.

I henhold til Sundhedsstyrelsens Pakkeforløb for kræft i tyk- og endetarm fra 2022<sup>4</sup> bør uforklaret blødningsanæmi/jernmangelanæmi, særligt hos personer over 40 år, føre til udredning, som anført i Dansk Colorectal Cancer Group (DCCG)'s nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektal cancer, hvor der under symptomet "blødningsanæmi" anbefales gastroskopi og koloskopi<sup>5</sup>.

## Benigne gastrointestinale årsager til anæmi med jernmangel

### Præmenopausale kvinder og blødning

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 af anæmi). Disse forhold medfører at jernmangel (ID) og jernmangelanæmi (IDA) er langt hyppigere (se tabel 1) hos præmenopausale kvinder end hos mænd eller kvinder uden menstruation (e.g –postmenopausale eller hysterektomerede kvinder).

Dette udelukker naturligvis ikke at præmenopausale kvinder med IDA og menoragi samtidig kan have en supplerende benign gastrointestinal årsag til IDA – eksempelvis *inflammatoriske forandringer* (IBD, erosive esophagitis, peptisk ulcus, gastritis/duodenitis), *vaskulære forandringer* (angiodysplasier – portal hypertensive gastropati) eller især *cøliaki*<sup>8,28</sup>.

Angående mulig malign gastrointestinal årsag til IDA hos præmenopausale kvinder foreligger der ikke prospektive kohorteundersøgelser med endoskopi (gastroskopi og koloskopi) af udelukkende asymptomatiske præmenopausale kvinder med IDA - men der er lavet en metaanalyse af 9 undersøgelser (inkluderende 910 symptomatiske/asymptomatiske præmenopausale kvinder med IDA) hvor man fandt at 0.95% (95% CI: 0.3%-1.86%) havde kolorektal cancer mens 0.24% (95% CI: 0%- 0.87%) havde øvre gastrointestinal cancer<sup>7</sup>. Samlet var der en overestimering af cancerincidensen pga inklusion af kvinder med gastrointestinale symptomer.

I en amerikansk retrospektiv kohorte (US Veteran Health Administrations) med 5 års opfølgning af forekomsten af nedre gastrointestinal cancer (kolorektal cancer) hos yngre mænd og kvinder (18 år – 49 år) blandt personer med IDA matched med 4 non-IDA personer fandt man blandt 47500 personer med IDA ialt 187 kolorektale cancer (incidens på 0.45% (95% CI: 0.28%-0.51%)) og blandt 191 200 non-IDA personer fandt man 73 kolorektale cancer (incidens på 0.05% (95% CI: 0.04%-0.07%))<sup>38</sup>.

I IDA gruppen var den kolorektale cancer incidens for mænd 0,85% (95% CI: 0.72%-1.00%) og for kvinder 0,11% (95% CI: 0.07%-0.17%)<sup>38</sup>. Blandt personer, yngre end 30 år, blev der fundet 7 cancer tilfælde, alle mænd, ingen blandt kvinder.

Hos de 5047 mænd < 40 år med IDA fandt man 20 kolorektal cancer og blandt de 12133 kvinder < 40 år med IDA

fandt man 8 kolorektal cancer – det kan estimeres at i denne aldergruppen er "number needed to scope" for at finde et tilfælde af kolorektal cancer hos mænd med IDA vil være 252 (95% CI: 164- 417 koloskopier) og hos kvinder med IDA vil være 1516 (95% CI 769 – 3333 koloskopier).

I en retrospektiv kohorte undersøgelse (Kaiser Permanente Northern California) af forekomsten af øvre og nedre gastrointestinal cancer hos 32440 kvinder mellem 20 til 49 år klassificeret mhp anæmi (9783 kvinder) eller ingen anæmi (22657 kvinder) samt klassificeret mhp jernmangel (ID) eller ej - havde 6627 kvinder anæmi med jernmangel (IDA) og 3156 kvinder anæmi uden jernmangel (non-ID anæmi) <sup>39</sup>.

I hele kohorten fandt man ved 5 års opfølgningen blandt kvinder *med anæmi* 6 med øvre gastrointestinale cancer (4 hos IDA / 2 hos non-ID anæmi) samt 26 med kolorektale cancer (18 hos IDA / 8 hos non-ID anæmi) – og blandt kvinder *uden anæmi* fandtes 3 med øvre gastrointestinal cancer (0 hos ID / 3 hos non-ID) og 31 med kolorektal cancer (16 hos ID / 15 hos non-ID) <sup>39</sup>.

Blandt de 9783 kvinder med anæmi var der ingen forskel i cancer incidens om der var IDA eller non-ID anæmi med en incidens af øvre gastrointestinal cancer ved anæmi med ID og uden ID i begge tilfælde på 0.06% mens incidensen for kolorektal cancer var henholdsvis 0.27% og 0.25% <sup>39</sup>.

Blandt de 4778 kvinder med IDA *uden gastrointestinale symptomer* (i.e.vægttab, øvre og nedre mavesmerter, dyspepsia, dysfagi, ændret afføringsmønster eller rektal blødning) blev der ikke erkendt nogen øvre gastrointestinal cancer mens blev erkendt 4 kolorektale cancer – en incidens på 0.08% (95% CI: 0.02% - 0.21%) <sup>39</sup>.

I den amerikanske guideline om gastrointestinal udredning af IDA fra 2020 <sup>7</sup> er estimeret at hos præmenopausale kvinder med uforklaret anæmi er gastrointestinal malignitet hyppigere end hos kvinder uden IDA – og bidirektional endoskopi er bedre end ingen endoskopiske undersøgelser ved uforklaret anæmi hos præmenopausale kvinder <sup>7</sup>.

I den engelske guideline for håndtering af jernmangelanæmi hos voksne fra 2021 <sup>8</sup> er anført at IDA er hyppigt forekommende hos yngre kvinder (pga menstruelt blodtab, graviditet og insufficient jernindtag) så efter cøliaki screening anbefales endoskopisk udredning *ikke* med mindre der er alarmsymptomer, arvelig disposition for cancer samt persisterende eller recidiverende anæmi <sup>8</sup>.

Samlet er der holdepunkter for, at der ved asymptomatisk anæmi med jernmangel laves *cøliaki-screening* hos *alle uanset alder* samt *bidirektional endoskopi* (koloskopi og gastrokopi) hos *alle mænd/ikke-menstruerende kvinder < 40 år med negativ cøliaki-screening* og at der laves *bidirektional endoskopi* hos *alle personer ≥ 40 år uafhængigt af cøliaki screenings resultatet*.

*Personer < 40 år og arvelig disponeret for gastrointestinal cancer* eller med anamnesticke *alarmsymptomer* (blødning, nytilkomne mavesmerter, vægttab, ændret afføringsmønster) eller *svær anæmi* (hæmoglobin ≤ 5.6 mmol/l kvinder, hæmoglobin ≤ 6.8 mmol/l mænd) udredes ligeledes med *bidirektional endoskopi*: Menstruerende kvinder < 40 år med negativ cøliaki-screening udredes ikke yderligere (*ingen endoskopi*) <sup>2,4,5,7,8,31,33,38,39</sup>.

### **Gastrointestinale blødningskilder**

#### *Gastrointestinale erosive tilstande/ulcerationer*

I opgørelser fra 3 britiske jernmangel-udredningsklinikker fandt man erosive esophagitis/gastritis/duodenitis eller gastriske/duodenale ulcera hos fra 5% til 15% af IDA patienterne <sup>28,36,37</sup>.

I en spansk undersøgelse med udredning af mavetarmkanalen hos 4552 IDA patienter (anæmi med hæmoglobin < 5.6 mmol/l) fandt man erosive esophagitis hos 11%, erosiv gastritis/duodenitis hos 14% samt gastrisk/duodenalt ulcera hos 17% - samlet 42% <sup>27</sup>.

I en islandsk prospektiv kohorteundersøgelse af nytilkommen anæmi (planlagte hæmoglobinmålinger gennem 18 måneder) blandt 3218 patienter i antikoagulansbehandling (warfarin) fandt man 235 patienter med initialt uforklaret anæmi. Ved gastrointestinal endoskopi af 82 patienter (asymptomatiske og uden anæmi ætiologi efter initial vurdering/diagnostik) fandt man hos 34 patienter enten cancer eller polyper – 41% (95% CI: 31%-53%) og hos 14 patienter var der gastriske/duodenale/esofageale erosioner eller gastriske ulcera – 17% (95% CI: 10 %-27%) <sup>40</sup>.

#### *Angiodysplasier (angioektasier – "vascular malformations")*

Blødning fra gastrointestinal angiodysplasier er anslået at udgøre mellem 5% –10% af alle okkulte eller overte GI blødninger og med angiodysplasier lokaliseret i tyndtarmen (57%-80%) efterfulgt af colon (44%) samt i ventriklen (32%) – med over 60% af de gastrointestinale angiodysplasier i mere end en lokalitet <sup>41</sup>. I udredningen af IDA er gastrointestinale angiodysplasier fundet hos mellem 1% <sup>37</sup> til 12% <sup>27,28</sup>. I den spanske undersøgelse fandt man 448 patienter med angiodysplasier – 12% (95% CI: 11%-13%) <sup>27</sup> mens den islandske undersøgelse påviste vaskulære malformationer hos 7 patienter – 9% (95% CI: 4%-17%) <sup>40</sup>

#### *Andre blødningskilder*

Ikke erkendt kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD), portal hypertensiv gastropati, arvelig teleangiectasi og gastrisk antral vaskulær ektasi (GAVE) er andre, mindre hyppige årsager til jernmangelanæmi uden synlig gastrointestinal blødning <sup>12,14,27</sup>.

### **Lægemidler og gastrointestinal blødning**

Flere lægemidler kan inducere mukosale ændringer (erosion/ulcera) i mavetarmkanalen – medførende både overt og okkult gastrointestinal blødning – især non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og acetylsalicylsyre (ASA) <sup>42,43</sup>.

Antitrombotiske medikamenter (ASA og non-ASA trombocythæmmere samt antikoagulantia som vitamin K antagonist (VKA) og direkte orale antikoagulantia/non-vitamin K antagonist (DOAK) kan alle forårsage overt og okkult blødning fra mavetarmkanalen sekundært til mukosal skade samt øget blødning fra eksisterende benigne læsioner (e.g. angiodysplasier) eller maligne og præmaligne læsioner (e.g. polypper) <sup>42,43</sup>.

Der er ingen forskel mellem nye (DOAK) eller konventionelle (VKA) antikoagulantia mhp risiko for overt gastrointestinale blødninger <sup>44</sup>.

Gastrointestinal endoskopisk udredning (gastroskopi/koloskopi) af uforklaret anæmi udviklet under antitrombotisk behandling demaskerede maligne (10 koloncancer – 1 esofagus cancer) / præmaligne forandringer (16 kolonpolypper – 7 gastriske polypper) hos 34 af 82 patienter – 41% (95% CI: 31% -53%) og benigne forandringer (e.g. erosive/ulcerative læsioner, vaskulære malformationer etc) hos 25 patienter – 28% (95% CI: 19%-39%) <sup>40</sup>.

Fortsat antitrombotisk behandling er påvist associeret med dobbelt så stor risiko for recidiv af okkult gastrointestinal blødning hos patienter, udredt med videokapselenteroskopi <sup>43</sup>.

Udvalget af antitrombotiske medikamenter er stigende og de anvendes ofte i kombination (Dansk Cardiologisk Selskabs [Nationale Behandlingsvejledning](#)) <sup>45</sup>. Vurderingen af fordele /ulemper for den individuelle patient ved påvisning af en eller flere "ubehandlelige årsager" til okkult gastrointestinal blødning (med anæmi) kan med fordel afstemmes med behandlingsansvarlig læge.

### **Malabsorption**

#### *Cøliaki*

I en meta-analyse er frekvens af cøliaki (biopsiverificeret cøliaki) hos patienter med IDA fundet at være 3.2% (95% CI: 2.6% – 3.9%) <sup>46</sup> mens en metaanalyse kun inkluderende amerikanske studier fandt en hyppighed af 1.2% (95% CI: 0.9%-1.4%) <sup>7</sup>. Hovedmekanismen bag anæmi med jernmangel ved cøliaki er den mukosale skade med stærkt reduceret absorptiv overflade i duodenum (hvor hovedparten af jernabsorptionen foregår) og jejunum <sup>47</sup>. Større enkelte studier finder ved udredning af IDA patienter en frekvens af cøliaki på 1% til 6% <sup>27,28,36</sup> med højeste hyppighed hos yngre < 40 år <sup>36</sup> og præmenopausale kvinder <sup>47</sup>.

Samlet anbefales at der foretages serologisk screening for cøliaki (cøliaki-test) med måling af IgA transglutaminase antistof samt total IgA ( ved nedsat IgA måles IgG transglutaminase antistof) hos alle med nyerkendt anæmi med jernmangel uafhængigt af alder eller køn samt at eventuel positiv cøliaki-test følges op med gastroskopi med duodenale biopsier <sup>2,7</sup>. Endvidere at der hos alle tages duodenale biopsier, hvis der ved bi-endoskopisk udredning ikke påvises blødningskilder, da serologisk negative cøliaki tilfælde forekommer ved uforklaret anæmi med jernmangel – især hos ældre <sup>8</sup>.

#### *Autoimmun gastritis/atrofisk gastritis*

Autoimmun gastritis med progression til atrofisk gastritis afficerer ventriklens saltsyreproducerende område (corpus ventriculi) og medfører derfor, over tid, hypoklorhydri/aklorhydri med nedsat absorption af jern i duodenum og øvre tyndtarm <sup>48</sup>. Autoimmun gastritis bevirker IDA hos yngre (<50 år) især kvinder og præsenterer sig som pernicious anæmi hos ældre – især mænd <sup>7,48</sup>.

I en samlet analyse af 6 undersøgelser af udredning af IDA patienter med gastriske biopsier (samlet kohorte var 567 patienter) fandt man at 10.1 % (95% CI: 7.6%-12.8%) havde atrofisk gastritis <sup>7</sup> – dog skelnede man ikke i mange af studierne om det var atrofisk gastritis pga Helicobacter pylori eller autoimmune gastritis.

Samlet kan rutinebioptering (at der tages gastriske biopsier hos alle) mhp atrofisk gastritis/autoimmune gastritis ikke anbefales ved bi-endoskopi af patienter med uforklaret anæmi med jernmangel - men at bioptering foretages ved makroskopisk negativ (ingen oplagte blødningskilder set) bi-endoskopi <sup>7,8</sup>.

#### *Helicobacter pylori infektion*

Jernmangel og IDA er fundet med let øget hyppighed ved *H. pylori* infektion blandt børn og voksne i metaanalyse af observationelle undersøgelser af *H. pylori* infektion og IDA <sup>49</sup>. *H. pylori* infektion kan forårsage gastriske/duodenale ulcera (med OGIB) samt atrofisk gastritis med hypoklorhydri/aklorhydri med nedsat intestinal jernabsorption – hvilket samlet kan forårsage jernmangel/IDA.

I metaanalyser af randomiserede klinisk kontrollerede undersøgelser (kun et studie hos voksne) af *H. pylori*

behandling+jernbehandling vs jernbehandling alene fandtes ingen statistisk signifikant forskel i gennemsnitlig hæmoglobin-stigning trods signifikant øgning af ferritin <sup>49</sup>.

I en amerikansk retrospektiv kohorte undersøgelse af om *H. pylori* kunne være årsagen til uforklaret IDA, identificerede man 508 voksne patienter med IDA og negative bi-endoskopi ("unexplained IDA") samt *H. pylori* infektion <sup>50</sup>. Kohortens patienter blev opdelt efter om de var blevet behandlet for *H. pylori* (408 patienter) eller ikke blevet *H. pylori* behandlet (100 patienter) med 18-24 måneders opfølgning. Der var ingen signifikant forskel i hyppighed af IDA efter 2 år blandt *H. pylori* behandlet patienter (IDA hyppighed på 24%) og blandt de ikke *H. pylori* behandlede (IDA hyppighed på 27%) <sup>50</sup>. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi's *Helicobacter pylori* guideline anbefaler at der ved uforklaret jernmangel og jernmangelanæmi kan bestemmes *H. pylori* status <sup>51</sup>.

Samlet kan rutinebioptering (at der tages gastriske biopsier hos alle) mhp *H. pylori* ikke anbefales ved bi-endoskopi af patienter med asymptomatisk uforklaret IDA men at bioptering mhp *H. pylori* infektion/atrofisk gastritis kunforetages ved makroskopisk negativ bi-endoskopi <sup>7,8</sup>.

#### *Gastrointestinal kirurgi – ventrikelresektion/bariatrisk kirurgi*

Da jernoptagelse afhænger af ventriklens saltsyreproduktion (med nedsat optageligt jern ved nedsat syresekretion) samt af optagelse duodenum og øverste del af tyndtarmen vil ventrikelresektion samt udshuntning af duodenum og øvre jejunum ledsages af jernmalabsorption og jernmangelanæmi <sup>8,52,53</sup>.

I systematisk review med metaanalyse fandt man før bariatrisk kirurgi af adipøse patienter (Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) eller sleeve gastrectomy (SG)) jernmangel hos 15% , som fik lavet RYGB samt hos 37%, som fik lavet SG – samlet hyppighed af jernmangel forud for bariatrisk kirurgi var 26% <sup>52</sup>. Jernmangelanæmi /uklassificeret anæmi blev fundet post-RYGB hos 15%/23% og post-SG hos 2%/20% <sup>52</sup>.

I en norsk observational kohorte undersøgelse med retrospektiv analyse af jernmangel (ferritin < 15 µ/L) og anæmi forekomst 10 år efter RYGB fandte man at 24% havde jernmangel ( 25% af kvinderne, 18% af mændene) mens anæmi blev fundet hos 16% af kvinderne samt 24 % af mændene – trods selvreporteret jernindtagelse regelmæssigt (21%) eller periodisk (34%) samt behandling med jerninfusioner hos 28% i løbet af de 10 år <sup>54</sup>.

Efter ventrikelresektion samt bariatrisk kirurgi er der behov for livslang monitorering af jernomsætningen samt peroralt jerntilskud – og intravenøst jern såfremt peroralt jernsubstitution ikke har effekt (pga jernmalabsorption sekundært til indgreb) eller ikke tolereres <sup>54,55</sup>.

Ved påvisning af anæmi eller IDA efter bariatrisk kirurgi bør man løbende overveje om det skyldes manglende peroralt indtag af vitamin/sporstoffer/jern – malabsorption af disse pga det kirurgiske indgreb – eller om der foreligger OGIB, der giver anledning til endoskopisk udredning af IDA <sup>8,55</sup>.

#### *Protonpumpe terapi*

To meget store case-control undersøgelser har vist at langvarig (årelang) protonpumpehæmmer behandling er associeret med øget risiko for jernmangel med odds ratio på 2.5 -3.6 for protonpumpehæmmer terapi blandt personer med jernmangel <sup>56,57</sup>. Den af protonpumpebehandlingen nedsatte saltsyreproduktion bevirker nedsat intestinal absorption af jern og dette kan ved langvarig behandling give jernmangel og i sjældne tilfælde være eneste årsag til jernmangelanæmi <sup>58</sup>.

Samlet bør årelang protonpumpe terapi overvejes som mulig årsag til uforklaret anæmi med jernmangel efter negativ udredning mhp gastrointestinal årsag til uforklaret anæmi med jernmangel.

### **Udbytte af gastrointestinal endoskopi i udredning af anæmi med jernmangel (IDA og CIIDA)**

#### ***Koloskopi og gastroskopi (bidirektional endoskopi – bi-endoskopi)***

Under koloskopi er følgende positive fund evidente som blødningskilder: cancer, polypper (>1 cm), vaskulære malformationer/angiodyplasi, erosive/ulcerative inflammatoriske forandring (IBD).

Positive fund ved gastroskopi omfatter blødningskilder (erosioner/ulcerationer, angiodyplasier, cancer) såvel som malabsorption, der ikke er evident under skopien, men som kræver supplerende bioptering eller biokemiske tests (cøliaki, atrofisk gastrit).

Det samlede diagnostiske udbytte ("diagnostic yield") af gastroskopi og koloskopi i udredning af IDA er i større opgørelse opgivet til 27% - 89% <sup>27,28,30,36,40</sup> med fund af dual/synkron patologi hos 1.7% <sup>28</sup> til 7% <sup>27</sup>.

Det diagnostiske udbytte ved gastroskopi/koloskopi afhænger af hvilken gastrointestinal patologi forårsagende okkult blødning eller malabsorption af jern, der er accepteret som tilstrækkelige årsager til IDA - men også af de anvendte undersøgelsesmetoder, kriterier for at gennemføre udredningen, samt den undersøgte patientpopulation <sup>7,8,27,28</sup>.

Ved udredning af patienter med anæmi med jernmangel er det langt hyppigere (5-7 fold) at finde kolorektal cancer (hos

7.1% til 8.9%) end øvre gastrointestinal cancer (1.2%-2%)<sup>7,28</sup>.

Ved bidirektional endoskopi kan man med fordel indlede med ileo-koloskopi efterfulgt af gastroskopi, fordi man ved fund af overbevisende blødningskilde i colon (kolorektal cancerer langt hyppigere end øvre gastrointestinal cancer) kan undlade gastroskopi.

### **Kapselenteroskopi**<sup>21</sup>

Diagnostisk udbytte af kapselenteroskopi (CE) af tyndtarmen ved IDA/obskur GI blødning er 47% (95%CI: 42%-52%) i en metaanalyse af 24 retro- og prospektive studier (samlet 1960 patienter)<sup>59</sup>.

Ved subanalyse af de 4 studier, der kun omfattede IDA patienter (samlet 264 kapselenteroskoperede patienter) var det samlede diagnostisk udbytte på 67% (95% CI: 61%-72 %) med hyppigste fund angiodysplasier (31%), erosive/ulcerative inflammation (18%) samt cancer/polyp (8%)<sup>59</sup>

Hvad angår påvisning af tyndtarmscancer ved CE af patienter med IDA/obskur gastrointestinal blødning fandt man i anden metaanalyse en samlet hyppighed på 1.3% (95% CI: 0.8%-1.8%)<sup>7</sup>.

I begge metaanalyserne er de inkluderede studier meget heterogene, retro- såvel som prospektive og generelt præget af selektionsbias.

I en europæisk retrospektiv multicenterundersøgelse med CE af 220 yngre patienter (gennemsnitlig 41 år) med uforklaret IDA (med negative bi-endoskopi) fandt man cancer i tyndtarmen hos 10 (4.8% - 95% CI: 2.3%-8.6%) og non-maligne klinisk betydningsfulde forandringer hos 61 (27.7% - 95% CI: 21.9% - 34.1%) – med vægttab associeret til påvisning af tyndtarmscancer<sup>60</sup>.

I en stor engelsk jernmangel anæmi kohorte (flere end 2800 patienter i en periode på 15 år) med systematiseret diagnostisk udredning fandt man recidiv af IDA ("recurrent" IDA – jernmangelanæmi igen efter at jernbehandling normaliseret hæmoglobin og ferritin) hos 12.4% og CE hos 83 patienter med recidiv IDA viste vaskulære malformationer hos 31 (37%), Crohn's sygdom hos 17 (20%), NSAID betinget enteropati hos 3 (4%) og tyndtarmscancer hos 1 (1%)<sup>28</sup>.

### **Negativt udfald af udredning med bidirektional endoskopi (bi-endoskopi)**

Det findes ikke undersøgelser der afklarer om man skal lave CE hos alle patienter med IDA efter negative bidirektional endoskopi (gastroskopi og koloskopi) og at det bedrer forløbet (clinical outcome) for patienterne med jernmangelanæmi. Anæmifremkaldende angiodysplasier i tyndtarmen uden overt gastrointestinal blødning behandles muligvis bedre med jernsubstitution (peroral/intravenøst) - og ændring/ophør af behandling med NSAID samt eventuelt ændringer i antitrombotisk behandling (trombocythæmmere og antikoagulantia) - end med endoskopisk eller kirurgisk terapi. Men der savnes gode undersøgelser til afklaring heraf.

En retrospektiv case-control-undersøgelse af effekten af CE ved uforklaret IDA på kliniske forløb viste at gruppen med positive fund ved CE i kun få tilfælde (19%) fik lavet yderligere endoskopiske undersøgelser (dobbel ballon/push enteroskopi) versus gruppen uden fund ved CE – med ingen forskel i ophør af anæmi (35% i positive CE gruppe og 45% i negative CE gruppe)<sup>61</sup>

Samlet er der ikke sikre holdepunkter for, at der efter negativ bi-endoskopi ved udredning af uforklaret IDA skal laves CE af tyndtarmen hos alle<sup>7,8,21</sup>. Men CE kan gøres efter jernbehandling (peroral), hvis der er **behandlingsrefraktær jernmangelanæmi** (lav/manglende hæmoglobinstigning >0.6 mmol/l efter 4 – 6 ugers peroral jernsubstitution) trods adækvat jernsubstitution – eller ved **recidiv af anæmi** – (IDA igen efter endt jernbehandling)<sup>7,8,28</sup>.

Udredning for ekstraintestinal malignitet f.eks. med CT af thorax og abdomen kan overvejes efter negativbidirektional endoskopi, hvis der er andre indicier på malign sygdom, da ekstraintestinal malignitet forekommer hos patienter med uforklaret anæmi med jernmangel (IDA og CIIDA)<sup>26,28,36,37</sup>.

### **Diagnostisk strategi ved uforklaret anæmi med jernmangel uden synlig blødning - kliniske rekommandationer**

- Der bør hos alle foretages serologisk cøliaki screening (transglutaminase antistof (IgA type)) og IgA – ved nedsat IgA måles transglutaminaseantistof (IgG- type) (**EL 1b, RG A**).
- Der bør foretages bidirektional endoskopi (**EL 2a, RG B**).  
Undtaget herfor er
  - Personer < 40 år med nydiagnosticeret cøliaki (positiv cøliaki screening) (**EL 2b, RG B**)
  - Menstruerende kvinder < 40 år

Hvis der er arvelig disposition for gastrointestinal cancer, blødning fra tarmen, mavesmerter (nytilkomne), utilsigtet større vægttab over kort tid, ændret afføringsmønster eller svær anæmi (hgb ≤ 5.8 mmol/l for kvinder, hgb ≤ 6.8 mmol/l for mænd), bør man se bort fra undtagelserne og gennemfører bidirektional endoskopi.

- Bidirektional endoskopi udføres
  - Uafhængigt af patientens eventuelle forbrug af ASA/NSAID eller 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 (erosive), angiodysplasi og portal gastropati (**EL 3b, RG B**).
  - Hvis der ikke er fundet overbevisende blødningskilder ved bidirektional endoskopi, suppleres som hovedregel med bioptering (ventrikel og duodenum) for cøliaki, autoimmun/atrofisk gastritis og *H. pylori* infektion (**EL 3b, RG B**).
- Ved bidirektional endoskopi kan man med fordel indlede med ileo-koloskopi efterfulgt af gastroskopi
  - ved fund af overbevisende blødningskilde i kolon (kolorektal cancer er langt hyppigere end øvre gastrointestinal cancer) kan gastroskopi undlades (**EL 2a, RG B**).
- Tyndtarmsudredning (kapselenteroskopi, 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 kapselenteroskopi er relativt lavt og de fleste patienter synes bedst tjent med jernsubstitution og kritisk gennemgang af NSAID, ASA og antitrombotisk behandling samt protonpumpehæmmer (PPI) behandling - uafhængigt af kapselenteroskopi fundet (**EL 4, RG C**).
- Kapselenteroskopi er indiceret (hvis der ikke er mistanke om tyndtarmsstenose) ved persisterende **behandlingsrefraktær jernmangelanæmi** (lav/manglende hæmoglobinstigning >0.6 mmol/l efter 4-6 ugers peroral jernsubstitution) samt recidiv af jernmangelanæmi efter endt jernbehandling med fyldte jerndepoter (**recidiv anæmi**).  
Overvej gentagelse af bidirektional endoskopi (koloskopi og gastroskopi) før kapselenteroskopi (**EL 4, RG C**).
- Patientens medicin bør gennemgås kritisk, især med henblik på NSAID, ASA, antitrombotisk behandling samt protonpumpehæmmer (PPI) behandling. Antitrombotisk behandling kan evt. afstemmes i samråd med behandlingsansvarlig læge (**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 alle patienter med erkendt jernmangelanæmi<sup>8,62</sup>. Behandlingsmålet ved jernsubstitution ved anæmi med jernmangel er normalisering af hæmoglobin og opfyldning af jerndepoterne<sup>8,12,14,62</sup> – hvor ferritin kan bruges som monitorering for jerndepotopfyldning.

*Peroral jernsubstitution* med jern – ofte ferrosalte - (hyppigst ferrosulfat) men også jern-polymaltose og sukrosomialt jern anvendes<sup>8,12,14,62,63</sup> - såfremt der ikke er inflammation (hvilket medfører intestinal nedsat jernabsorption) eller intestinal malabsorptiv sygdom. Doseringen afhænger bl.a. af de enkelte præparaters indhold af elementært jern<sup>8,14</sup>.

Den intestinale jernabsorption af orale jernpræparater er kompleks og med hepcidin som regulerende for optagelsen - hvor forhøjet hepcidin medfører nedsat intestinal optagelse og lavt hepcidinniveau øger intestinal jernoptagelse. Hepcidinniveau er nedsat ved absolut jernmangel med nedsatte/tomme jerndepoter men øget ved inflammation – herudover udviser hepcidin døgnvariation med højeste niveauer om morgenen<sup>8,62</sup>.

Det har vist sig at alternerende indtag (hver 2. dag) af en enkelt dosis jern ikke giver samme forhøjelse af hepcidin som daglig jernindtagelse samt at sammedags enkelt dosis af 120 mg jern versus sammedags to doser a 60 mg jern giver samme fraktionelle jernabsorption og totale jernabsorption over tid<sup>64</sup>. I et cross-over jernabsorptionsstudie hos kvinder med IDA var den fraktionelle jernabsorption højere af både 100 mg og 200 mg ved indtagelse af en enkelt dosis hver 2. dag modsat daglig indtagelse<sup>64</sup>.

Samlet er det en fordel at bruge lave jerdoser (60-120 mg elementært jern) eksempelvis 100 mg taget fastende om morgenen før et måltid og uden samtidig anden medicinindtagelse (mhp at undgå interaktioner) **hver anden dag** som oral jernbehandling ved IDA (da absorptionsprocenten af indgiven dosis er øget ved nedsatte jerndepoter) og de lavere jerdoser forventes at nedsætte intolerans og hyppigheden af bivirkninger til oral jernbehandling<sup>8,62,64</sup>.

Såfremt peroral jernsubstitution er effektiv, kan man forvente øget erythropoiese (stigende reticulocytal) i løbet af få dage til 14 dage med normalisering af hæmoglobin indenfor 6 til 12 uger afhængigt af hæmoglobinniveau ved initiering af jernsubstitution. Opfyldning af jerndepoterne vil som regel kræve yderligere 12 til 16 ugers peroral jernsubstitution. Så ofte omkring 6 måneders samlet peroral jernbehandling.

Det tilrådes at kontrollere hæmoglobin, reticulocytal, ferritin og CRP regelmæssigt (eksempelvis hver 2. – 4. uge mhp adækvat stigning i hæmoglobin > 0.6 mmol/l efter 2- 4 uger <sup>8,62</sup>) de første 3 måneder - samt hæmoglobin, ferritin og CRP i yderligere 3 måneder efter normalisering af hæmoglobin mhp om jerndepoterne er blevet fyldt op <sup>8,62</sup>. Herefter (såfremt årsagen til anæmien ikke har kunnet behandles kausalt) måling af hæmoglobin, ferritin og CRP hver 3. måned i 1 år mhp recidiv af anæmi med jernmangel <sup>8</sup>.

Ferritin kan bruges til vurdering af jerndepot opfyldning, da 1 µg/l ferritin skønsmæssigt svarer til omkring 8-10 mg jern/kg legemesvægt <sup>15</sup> samt at normale jerndepoter hos raske voksne estimeres til ca 10 mg jern pr kg legemesvægt <sup>14,65</sup>. Så efter normalisering af hæmoglobin niveau under jernsubstitution (peroral eller intravenøs) er behandlingsmålet at ferritin kommer til at ligge mellem 50 µg/l – 100 µg/l angående opfyldning af jerndepoterne <sup>62</sup>.

*Intravenøs jernsubstitution* anvendes, hvis der er længevarende inflammation (f.eks. aktiv kronisk inflammatorisk tarmsygdom - IBD), malabsorption eller bivirkninger til/manglende indtagelse af peroralt jern – samt hvor der ønskes en relativ hurtig hæmoglobinstigning og hurtig opfyldning af jerndepoterne <sup>8,22,62,66</sup>.

De forskellige intravenøse jernpræparater skønnes at være lige effektive mhp på normalisering af hæmoglobin niveau og opfyldning af jerndepoterne - og med meget lav frekvens af alvorlige infusionsreaktioner <sup>67,68</sup>. Der er to præparater (ferricarboxymaltose (FCM) og ferri-derisomaltosid (FDI)) som kan gives med 20 mg/kg legemesvægt over 15 til 60 minutter – og derfor kan det totale jernbehov ved den enkelte IDA patient ofte dækkes ved 1 til 3 infusioner indenfor en kort tidsperiode (4-8 uger) – og man er sikker på adhærens til behandlingen <sup>62,66</sup>. Som noget særligt ses langvarig hypofosfatæmi langt hyppigere efter FCM infusion end efter FDI infusion – og med et gennemsnitlig signifikant større fald i plasma fosfat hos patienterne, som fik FCM <sup>69,70</sup>. Baggrunden for hypofosfatæmien ved især FCM infusioner er et langvarigt forhøjet plasma niveau af fibroblast growth factor 23 (FDG-23) medførende et betydelig øget renalt fosfatab <sup>68,70</sup>.

Monitorering efter intravenøs jernsubstitution er som ved peroral jernbehandling<sup>8</sup>.

**Det totale jernbehov** ved jernmangelanæmi (hvor meget jern, der skal tilføres for *normalisering af hæmoglobin samt opfyldning af jerndepoter*) eller **jerndeficit** (i mg) kan beregnes <sup>71</sup> ud fra målt hæmoglobin (mmol/l), ønsket hæmoglobin værdi (mmol) samt vægt (kg) mhp opfyldning af jerndepot (ca. 10 mg jern per kg legemesvægt):

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

eller forenklet og skønsmæssigt

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

#### **Kliniske rekommandationer**

- Peroralt behandles med 100 mg elementært jern hver 2. dag (dosisreduktion ved bivirkninger) til normalisering af hæmoglobin (behandlingstid ofte 12 – 16 uger) **(EL 2b, RG B)**.
- Hæmatologiske parametre (hæmoglobin og reticulocytal) bør kontrolleres efter 2- 4 uger og skal vise stigning.
- Der fortsættes - efter normaliseret hæmoglobinniveau - med jernbehandling i yderligere 8-12 uger mhp opfyldning af jerndepoter (behandlingsmålet er at ferritin kommer til at ligge mellem 50 µg/l – 100 µg/l) **(EL 2b, RG B)**
- Samlet behandlingstid med peroralt jern ofte 6 måneder
- Intravenøs jernbehandling anvendes ved manglende effekt af eller bivirkninger til peroral behandling, samt ved intestinal malabsorption eller ved længevarende inflammation **(EL 1B, RG A)**.



## Litteratursøgning og referencer:

1. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Hvas CL RL, Rumessen JJ, Teisner A, Wildt S, Borre M, (Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi - DSGH). DSGH guideline -Cøliaki: diagnostik, behandling og kontrol 2020 [Available from: <https://dsgh.dk/guidelines/>.
3. Sundhedsstyrelsen. Diagnostisk pakkeforløb. Til fagfolk 2022 [Available from: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2022/Diagnostisk-pakkeforloeb>.
4. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for kræft i tykt- og endetarm. For fagfolk 2022 [Available from: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2022/Pakkeforloeb-for-kraeft-i-tyk-og-endetarm>.
5. Danish Colorectal Cancer Group -DCCG. Nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektale cancer - Symptomer, klinisk mistanke og undersøgelsesstrategi 2015 [Available from: <https://dccg.dk/retningslinjer/kolorektal-cancer/>.
6. Safiri S, Kolahi AA, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14:185.
7. Rockey DC, Altayar O, Falck-Ytter Y, Kalmaz D. AGA technical review on gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology.* 2020;159:1097-1119.
8. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021;70:2030-2051.
9. Milman N, Clausen JO, Jordal R. Iron status in young Danish men and women: a population survey comprising 548 individuals. *Ann Hematol.* 1995;70:215-221.
10. 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;68:332-340.
11. 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.
12. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387:907-916.
13. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133:40-50.
14. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397:233-248.
15. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med.* 1986;145:657-663.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med.* 1992;7:145-153.
17. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
18. Garcia-Casal MN, Pasricha SR, Martinez RX, Lopez-Perez L, Pena-Rosas JP. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5:CD011817.
19. Lanser L, Fuchs D, Kurz K, Weiss G. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis-mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment. *Nutrients.* 2021;13:3732.
20. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1265-1287.
21. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, Dray X, Keuchel M, Moreels T, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy.* 2023;55:58-95.
22. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9:211-222.
23. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92:1068-1078.
24. Moreno Chulilla JA, Romero Colás MS, Gutiérrez Martín M. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4627-4637.
25. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood.* 2018;131:505-514.
26. Boennelykke A, Jensen H, Østgård LSG, Falborg AZ, Hansen AT, Christensen KS, et al. Cancer risk in persons with new-onset anaemia: a population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer.* 2022;22:805.
27. Bosch X, Montori E, Guerra-García M, Costa-Rodríguez J, Quintanilla MH, Tolosa-Chapasian PE, et al. A comprehensive evaluation of the gastrointestinal tract in iron-deficiency anemia with predefined hemoglobin below 9mg/dL: A prospective cohort study. *Dig Liver Dis.* 2017;49:417-426.
28. Stone H, Almilaji O, John C, Smith C, Surgenor SL, Ayres L, et al. The dedicated iron deficiency anaemia clinic: a 15-year experience. *Frontline Gastroenterol.* 2022;13:20-24.

29. Kim SH, Kim JW. Small bowel malignancies in patients undergoing capsule endoscopy for iron deficiency anemia. *Diagnostics (Basel)*. 2021;12:91.
30. 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;17:1197-1203.
31. Almilaji O, Smith C, Surgenor S, Clegg A, Williams E, Thomas P, et al. Refinement and validation of the IDIOM score for predicting the risk of gastrointestinal cancer in iron deficiency anaemia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7.
32. Almilaji O, Webb G, Maynard A, Chapman TP, Shine BSF, Ellis AJ, et al. Broad external validation of a multivariable risk prediction model for gastrointestinal malignancy in iron deficiency anaemia. *Diagn Progn Res*. 2021;5:23.
33. Almilaji O, Snook J, Thomas P. The IDIOM app (ver 1.0): a web-based application to predict the risk of gastrointestinal cancer in iron deficiency anaemia (Software Medical Device, class 1, MDD). BU Innovations Limited (BUI), UK 2020 2020 [Available from: <https://www.predict-gi-risk-in-ida.com>].
34. Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, You JY, Chen CC. Predictive risk factors and prevalence of malignancy in patients with iron deficiency anemia in Taiwan. *Am J Hematol*. 2005;78:108-112.
35. Lee MW, Pourmorady JS, Laine L. Use of fecal occult blood testing as a diagnostic tool for clinical indications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:662-670.
36. Pengelly S, Fabricius M, McMenamin D, Wu E, Metzner M, Lewis SJ, et al. Attendance at iron deficiency anaemia clinic: audit of outcomes 5 years on. *Colorectal Dis*. 2013;15:423-427.
37. Townsend SA CD, Horne E, Ransford E. A 5-year follow-up of study patients with asymptomatic iron-deficiency anemia using a nurse-led pathway. *Gastroenterol Nurs*. 2016;39:466-471.
38. Demb J, Liu L, Murphy CC, Doubeni CA, Martínez ME, Gupta S. Young-onset colorectal cancer risk among individuals with iron-deficiency anaemia and haematochezia. *Gut*. 2021;70:1529-1537.
39. Szpakowski JL, Tucker LY. Iron deficiency and symptoms in women aged 20-49 years and relation to upper gastrointestinal and colon cancers. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9:e000947.
40. Johannsdottir GA, Onundarson PT, Gudmundsdottir BR, Bjornsson ES. Screening for anemia in patients on warfarin facilitates diagnosis of gastrointestinal malignancies and pre-malignant lesions. *Thromb Res*. 2012;130:e20-25.
41. García-Compeán D, Del Cueto-Aguilera Á N, Jiménez-Rodríguez AR, González-González JA, Maldonado-Garza HJ. Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points. *World J Gastroenterol*. 2019;25:2549-2564.
42. Lanás Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:906-912.e902.
43. Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Triantafyllou K. Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy positive findings in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2019;64:15-24.
44. Gu ZC, Wei AH, Zhang C, Wang XH, Zhang L, Shen L, et al. Risk of major gastrointestinal bleeding with new vs conventional oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:792-799.
45. Dansk Cardiologisk Selskab. National behandlingsvejledning 2022 [Available from: <https://nbv.cardio.dk/>].
46. Mahadev S, Laszkowska M, Sundstrom J, Bjorkholm M, Lebowl B, Green PHR, et al. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia-a systematic review with meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;155:374-382.
47. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Canamares-Orbis P, Garcia-Erce JA. Iron deficiency in celiac disease: prevalence, health impact, and clinical management. *Nutrients*. 2021;13.
48. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM, et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:56.
49. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017;22:doi: 10.1111/hel.12330.
50. Tseng DS, Li D, Cholleti SM, Wei JC, Jodesty Y, Pham HV. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm J*. 2019;23:18-195. doi: 110.7812/TPP/7818-7195.
51. Bytzer P DJ, Eriksen JR, Jarbøl D, (Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi - DSGH). DSGH guideline - *Helicobacter pylori* infektion: Diagnostisk og behandling 2020 [Available from: <https://dsg.dk/guidelines/>].
52. Enani G, Bilgic E, Lebedeva E, Delisle M, Vergis A, Hardy K. The incidence of iron deficiency anemia post-Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a systematic review. *Surg Endosc*. 2020;34:3002-3010.
53. Bjørklund G, Peana M, Pivina L, Dosa A, Aaseth J, Semenova Y, et al. Iron deficiency in obesity and after bariatric surgery. *Biomolecules*. 2021;11:613.
54. Sandvik J, Bjerkan KK, Graeslie H, Hoff DAL, Johnsen G, Klockner C, et al. Iron deficiency and anemia 10 Years after Roux-en-Y gastric bypass for severe obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:679066.
55. Gribsholt SB, Nielsen JB, Melen CJ, Richelsen B. Udredning og behandling af jernmangelanæmi efter fedmekirurgi med gastrisk bypass. *Ugeskr Laeger*. 2014;176:V12130739.
56. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152:821-829 e821.
57. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med*. 2019;285:205-214.
58. Boxer M. Iron deficiency anemia from iron malabsorption caused by proton pump inhibitors. *EJHaem*. 2020;1:548-551.

59. 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;76:983-992.
60. Yung DE, Rondonotti E, Giannakou A, Avni T, Rosa B, Toth E, et al. Capsule endoscopy in young patients with iron deficiency anaemia and negative bidirectional gastrointestinal endoscopy. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:974-981.
61. Bermont A, Cohen DL, Richter V, Broide E, Shirin H. Video capsule endoscopy has a minor long-term therapeutic impact on patients with iron deficiency anemia. *Isr Med Assoc J.* 2022;24:497-502.
62. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol.* 2018;107:16-30.
63. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9.
64. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Aspects Med.* 2020;75:100865.
65. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood.* 2003;101:3359-3364.
66. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. *Mol Aspects Med.* 2020;75:100862.
67. Richards T, Breyman C, Brookes MJ, Lindgren S, Macdougall IC, McMahon LP, et al. Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. *Ann Med.* 2021;53:274-285.
68. Boots JMM, Quax RAM. High-dose intravenous iron with either ferric carboxymaltose or ferric derisomaltose: A benefit-risk assessment. *Drug Saf.* 2022;45:1019-1036.
69. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:2256-2273.
70. Zoller H, Wolf M, Blumenstein I, Primas C, Lindgren S, Thomsen LL, et al. Hypophosphataemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomised clinical trial. *Gut.* 2023;72:644-653.
71. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:454-458.
72. Shah Y, Patel D, Khan N. Iron deficiency anemia in IBD: an overlooked comorbidity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15:771-781.
73. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:304-309.
74. Nemeth E, Ganz T. Heparin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22.
75. Nemeth E, Ganz T. Heparin and iron in health and disease. *Annu Rev Med.* 2023;74:261-277.

## Appendiks:

### Kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD)

Anæmi er den hyppigste extraintestinale komplikation til kronisk inflammatorisk tarmsygdom (IBD) pga inflammation med manglende jernabsorption og nedsat jernfrigørelse fra jerndepoter samt eventuelt blodtab fra tarmen <sup>22,72</sup>. Anæmi ved IBD skyldes relativt sjældent cobalamin/folatmangel eller bivirkning til immunosuppressiv behandling.

I en konsekutiv opgørelse af skandinaviske ambulante IBD-patienter fandtes 19 % (23 % CD, 14 % UC) at have anæmi <sup>73</sup> hvoraf ca. 90 % havde enten ren jernmangelanæmi (20 %) eller kombineret inflammatorisk anæmi og jernmangelanæmi (68%).

Da aktiv IBD med inflammation oftest er årsagen til anæmi med jernmangel anbefales intravenøs jernsubstitution som regel <sup>8,22</sup>.

Ved IBD og anæmi er der som regel ikke uforklaret anæmi med jernmangel – men ved påvisning af recidiverende jernmangelanæmi hos en IBD-patient i komplet 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 med recidiverende anæmi med jernmangel 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 <sup>7,8,12-14,19,74,75</sup>

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

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

Kosten indeholder jern i form af hæm-jern (fra animalsk fødeemner) og non-hæm jern (fra non-animalske fødeemner). Hæm-jern absorberes relativt let og omkring 10% af absorberet jern kommer fra hæm-jern mens resten kommer fra non-hæm jern.

Jernoptagelsen foregår helt overvejende via enterocytterne i duodenum og proksimalt i jejunum og enterocytten optager kun jern som ferro-jern ( $Fe^{2+}$ ) eller hæm-jern. Duodenal non-hæm jern (i form af ferri-jern ( $Fe^{3+}$ ) komplekser) reduceres til  $Fe^{2+}$ , der transporteres intracellulært via divalent metal transporter 1 på enterocytternes luminal overflade. I enterocytterne bindes jern til ferritin samt eksporteres basolateralt ud af enterocytterne til blodet 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 erythrocytforstadier. 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:

- recirkulering af jern fra phagocytterede erythrocytter i makrofager (langt den vigtigste),
- fra jerndepot i hepatocytter samt (iii) fra intestinal absorption af jern.

Ferroportin findes på enterocytter, hepatocytter og makrofager. Hepcidin kontrollerer jernomsætningen fra disse tre cellyper 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 (medførende nedsat intestinal absorption).

Ved inflammation er der således en *hæmmet intestinal absorption af jern og samtidigt binding af jern intracellulært i jerndepoterne*. Ved inflammation er der *funktionel jernmangel* med utilstrækkelig tilførsel af jern til erythropoiesen i knoglemarven.