

## Veileder i fødselshjelp

### Anemi og graviditet

---

Eva Marie Jacobsen, uxemja@ous-hf.no (hematolog)

Anne Flem Jacobsen OUS

Chen Sun HUS

Camilla Smith OUS

Ragnhild F. Skagseth (LIS) HUS

#### Anbefalinger:

- I. Hb og s-ferritin anbefales målt før utgangen av uke 15 (*sterk anbefaling*)
- II. Ferritin >70 ug/L: Tilskudd av jern ikke nødvendig  
Ferritin 30-70 ug/L: Tilskudd av 40 mg jern per dag fra uke 18-20 og ut svangerskapet  
Ferritin <30 ug/L: Tilskudd av 60 mg jern per dag fra uke 18-20 og ut svangerskapet  
I mangel av ferritinmåling anbefales alle gravide tilskudd av 40 mg jern per dag fra uke 18-20 (*svak anbefaling*)
- III. Jernmangelanemi behandles vanligvis med peroralt jern 60-200 mg daglig (*svak anbefaling*)
- IV. Intravenøs jerntilførsel frarådes i første trimester (*sterk anbefaling*)
- V. Intravenøs jerntilførsel (2. og 3. trimester) vurderes ved redusert absorpsjon, betydelige bivirkninger på tross av forsøk med redusert dose (60-100 mg peroralt, eventuelt hver annen dag) eller ved hb <8 etter svangerskapsuke 34 (*svak anbefaling*)
- VI. Blodtransfusjon vurderes ved pågående blødning, uttalte anemisymptomer eller hb <8 etter uke 34 (*svak anbefaling*)
- VII. Andre anemier enn ukomplisert mangelanemi og thalassemia minor bør vanligvis henvises indremedisinsk eller hematologisk poliklinikk/spesialist (*sterk anbefaling*)

#### Definisjon:

WHO definerer anemi hos gravide som hb <11,0 g/L i første og tredje trimester, <10,5 g/L i andre trimester.<sup>1</sup>

Erytrocyttmassen øker gjennom svangerskapet, men fordi plasmavolumet øker enda mere, er et visst fall i Hb gjennom graviditeten fysiologisk. Hemodilusjonen er maksimal i uke 22-24. Svangerskapet krever gjennomsnittlig 600-1000 mg ekstra jern for å øke erytrocyttvolumet og bygge opp fosterets erytrocyttmasse.

#### Diagnostikk:

De fleste anemier hos gravide er jernmangelanemi: Anemi med lav MCV og lavt ferritin = sikker jernmangel. Ytterligere utredning er da vanligvis ikke nødvendig.

Ved påfallende lav MCV, men normalt ferritin hos kvinne av ikke-kaukasisk avstamning må hemoglobinopati/thalassemi vurderes. Diagnosen stilles ved hemoglobintyping/hemoglobinelektroforese, eventuelt supplert med mutasjonsanalyse hvis nødvendig (alfa-thalassemi). Det vanligste patologiske funnet er thalassemia minor som gir en lett (eller ingen) anemi. Thalassemia minor krever ingen anemibehandling. Hvis barnefaren også er av ikke-kaukasisk avstamning er det aktuelt med typing av ham for å vurdere risiko for alvorlig thalassemia major hos barnet. Paret bør da henvises Avdeling for medisinsk genetikk. Pregestasjonell genetisk veiledning bør foretrekkes hvis begge foreldre er bærere. Se også under «Andre anemier»).

### **Supplerende blodprøver ved påvist anemi som ikke skyldes jernmangel:**

MCH, MCV, leukocytter med differensialtelling, trc, retikulocytter, haptoglobin, LD, bilirubin, vitamin B12, folsyre, kreatinin, blodutstryk, TSH. Suppleres ved behov.

**Gravide med andre anemier enn ukomplisert mangelanemi eller thalassemia minor bør vanligvis henvises til vurdering av indremedisiner eller hematolog.**

### **Makrocytær anemi (høy MCV):**

NB! Graviditet kan gi lett makrocytose.

- (a) Vitamin B12 og/eller folsyremangel? Folsyremangelanemi hos gravide svært sjelden i Norge pga anbefalt tilskudd til gravide.
- (b) Hypothyreose?
- (c) Leversykdom?
- (d) Alkoholisme?

### **Normocytær anemi (normal MCV):**

Normocytær anemi med normal eller høy ferritin kan ha en rekke årsaker. Vi foreslår henvisning til indremedisinsk eller hematologisk utredning.

### **Jernsubstitusjon til gravide uten anemi:**

Serumferritin måles før utgangen av uke 15 for å vurdere jernstatus.<sup>2,3</sup>

Ferritin >70 ug/L: Tilskudd ikke nødvendig.

Ferritin 30-70 ug/L: Tilskudd av 40 mg jern per dag fra uke 18-20.

Ferritin <30 ug/L: Tilskudd av 60 mg jern per dag fra uke 18-20 og ut svangerskapet.

I mangel av ferritinmåling anbefales alle gravide tilskudd av 40 mg jern per dag fra uke 18-20.<sup>2,3</sup> Nyere data tyder på at dosering hver annen dag gir mindre bivirkninger og bedre absorpsjon, f.eks. 65-100 mg (1 tablett) hver annen dag.

Dette er effektivt for å forebygge jernmangel og jernmangelanemi i svangerskapet og 6-8 uker etter fødsel.<sup>4</sup>

## Behandling av jernmangelanemi

Standardbehandling ved ukomplisert jernmangelanemi: 100-200 mg jern peroralt daglig. Ved plagsomme bivirkninger kan man forsøke 60-100 mg annenhver dag.

**Peroralt jern** er billig, trygt og enkelt, men kan gi plagsomme gastrointestinale bivirkninger og redusert compliance. Man bør unngå inntak av kaffe, te eller melkeprodukter samtidig. C-vitamin (juice) øker jernopptaket, men kan eventuelt også øke magesmerter/ubehag av jernet.

Gravide i første trimester og de fleste i andre og tredje trimester, bør behandles med peroralt jern. Ca en uke etter oppstart vil man kunne se retikulocytose og innen 2-3 uker hemoglobinstigning med minst 1 g/dL. Det er ingen forskjell mellom peroral og parenteral administrering på hvor fort hb og ferritin stiger.

**Perorale preparater:** Mest brukt er ferrosulfat 65-200 mg daglig (Duroferon duresetter 100 mg depottabletter, Ferromax 65 mg tabletter, Nycoplus Ferro-Retard 100 mg depottabletter). Ferroglysylnsulfat 100 mg finnes som enterotabletter (Niferex).

Depottabletter/enterotabletter skal gi mindre gastrointestinale bivirkninger, men da med noe lavere absorpsjon. Bivirkninger fra øvre GI tractus (kvalme, dyspepsi) er doseavhengige, mens avføringsendringer er mindre doseavhengige.<sup>5</sup>

**Parenteral substitusjon** er *ikke* anbefalt i 1. trimester, men kan brukes i andre og tredje trimester. Tradisjonelt har man vært tilbakeholden med intravenøst jern hos gravide pga mulig risiko for anafylaktoide reaksjoner. Indikasjoner for parenteral behandling kan være inflammatorisk tarmsykdom eller annen tilstand som gir redusert absorpsjon, betydelige bivirkninger av peroralt jern (på tross av forsiktig dosering med 100 mg hver annen dag eller 60 mg daglig) eller kvinner som ikke får den ønskede effekt av peroral behandling pga redusert absorpsjon eller manglende compliance. Uttalte anemisymptomer eller uttalt anemi etter uke 30 kan være grunn til å velge intravenøs behandling.

En nylig metaanalyse viste at hb og ferritin var høyere både målt 2-6 uker etter behandlingsstart og ved start av fødsel ved intravenøs behandling sammenliknet med peroral behandling.<sup>6</sup> Det var imidlertid ingen forskjell i transfusjonshyppighet, antall keisersnitt, gestasjonsalder eller neonatal hb. Det ble rapportert høyere neonatal fødselsvekt ved intravenøs behandling. Intravenøs jern gir mindre bivirkninger enn peroral behandling. Det ble ikke rapportert alvorlige allergiske reaksjoner i noen av gruppene.

**Parenteral behandling:** Det er 4 registrerte jernpreparater for intravenøs infusjon som kan brukes hos gravide i 2. eller 3. trimester. Jern(III)karboksymaltose (Ferinject®) eller jern(III)isomaltosid (Monofer®) kan vanligvis gis som én intravenøs infusjon, evt. to infusjoner med en ukes mellomrom hvis jernbehovet er stort (se Felleskatalogen). Jern(III)-sukrosekompleks (Venofer®) må gis som gjentatte infusjoner à 100-200 mg, og ved bruk av lavmolekylvekt jern(dextran) (CosmoFer®) er det anbefalt å gi en testdose på 25 mg først. Premedikasjon brukes ikke rutinemessig, men metylprednisolon kan vurderes hos pasienter med astma, multiple medikamentallergier eller autoimmune arthritter.<sup>7</sup>

## Indikasjoner for blodtransfusjon?

Kvinner med jernmangelanemi som er hemodynamisk stabile skal vanligvis ikke behandles med blodtransfusjon så sant det ikke er en pågående blødning eller høy risiko for (klinisk betydningsfull) blødning. Ved uttalte anemisyntomer og/eller alvorlig anemi (hb <8,0, spesielt etter uke 34), kan blodtransfusjon vurderes.<sup>8,9</sup>

### Andre anemier:

- a. B12 og folsyremangel
- b. Thalassemi
- c. Sigdcelleanemi
- d. Sjeldne årsaker

**Folatmangel** kan sees ved ensidig kost eller slankediett, men er en sjelden årsak til anemi hos gravide, spesielt fordi gravide rådes til å ta 0,4mg folat daglig for å forebygge nevraltørdefekter.

**B12-mangel** er også en sjelden årsak til anemi i svangerskapet, blant annet fordi uttalt B12-mangel gir infertilitet. B12 (cobalamin) i plasma synker normalt i løpet av svangerskapet (nedre referansegrense faller fra 96 til 71 pmol/l og stiger postpartum).

**Thalassemia minor** sees med økende hyppighet med den stigende innvandring fra Pakistan, India, Øst-Asia og Middelhavsområdet. Dette er en genetisk betinget reduksjon i produksjonen av hemoglobins alfa- eller betakjede.

Pasientene har typisk påfallende lav MCV, men kun lett eller ingen anemi.

**Anbefaling:** utelukke samtidig jernmangel. Kvinner med thalassemi bør få genetisk veiledning prenatalt, men thalassemia minor nødvendiggjør ikke i seg selv spesiell oppfølging i svangerskapet. Ved thalassemia minor er hb normal eller kun lett redusert. **Det er viktig å være klar over at thalassemi er assosiert med økt jernabsorpsjon så jern skal kun forordnes ved sikker jernmangel.**

Hvis en kvinne med thalassemia minor har mer uttalt anemi må man mistenke at det foreligger flere årsaker.

**Thalassemia intermedia eller major.** Kvinner med disse tilstandene må følges tett i samarbeid mellom obstetriker og hematolog, og nærmere retningslinjer om oppfølging av disse gis ikke her.

### Sigdcelleanemi

*Homozygot* HbS gir sigdcellesykdom. *Heterozygot* HbS er i utgangspunktet en benign tilstand, men kan være kombinert med thalassemi og gi alvorlig sykdom/anemi.

Gravide med sigdcellesykdom har overhyppighet av svangerskapskomplikasjoner, inkludert økt mortalitet. Disse pasientene bør derfor følges nøye gjennom svangerskap, fødsel og postpartum.<sup>10</sup> **Vi anbefaler at oppfølging og fødsel foregår ved regionsykehus.**

Eventuell behandling med hydroksyurea bør seponeres. Den daglige folatdosen bør være 5 mg.

Dersom man bruker kelatorbehandling mot jernopphopning bør også det seponeres. Gravide med sigdcellesykdom antas å ha økt risiko for preeklamsi, derfor tilrådes oppstart med acetylsalicylsyre

75 mg daglig fra 2. trimester, seponeres ca 3 uker før fødsel ved kombinasjon med lavmolekylært heparin. Man bør gi profylakse med lavmolekylært heparin fra påvist svangerskap til 6 uker postpartum. Med tanke på risikoen for pulmonal hypertensjon bør ultralyd av hjertet tidlig vurderes. Ved kontrollene bør man sjekke blodtrykket, rekvirere blodcelletellinger (inkl. HbS fraksjon) samt lever- og nyreprøver. Man bør sjekke urinen ved hver kontroll med tanke på bakteriuri. Blodtransfusjon bør ikke gis regelmessig, aktuelle indikasjoner kan være:

- Hb < 6 g/dL
- Alvorlige komplikasjoner i tidligere svangerskap
- Flerling-svangerskap
- Ved forløsning, spesielt keisersnitt, men også ved vaginal forløsning.
- Smerter som kan tilskrives sigdcellesykdommen

Det må regnes med økt risiko for:

- Preeklamsi
- Placentasvikt (føtal tilveksthemming)
- Trombotiske komplikasjoner (arterielle og venøse)
- Infeksjoner (obs. urinveier/sepsis)
- Sigdcellekrise

Ved forløsning:

- Forebygge dehydrering: Ca. 4 liter væske per døgn iv/per os
- Antibiotikaprofylakse vurderes. Bør alltid gis ved keisersnitt (akutt eller planlagt) og ved operative vaginale forløsninger med større perineale rifter
- Pulsoksymetri vurderes
- Blodtransfusjon for å få Hb til ca 9 g/dl

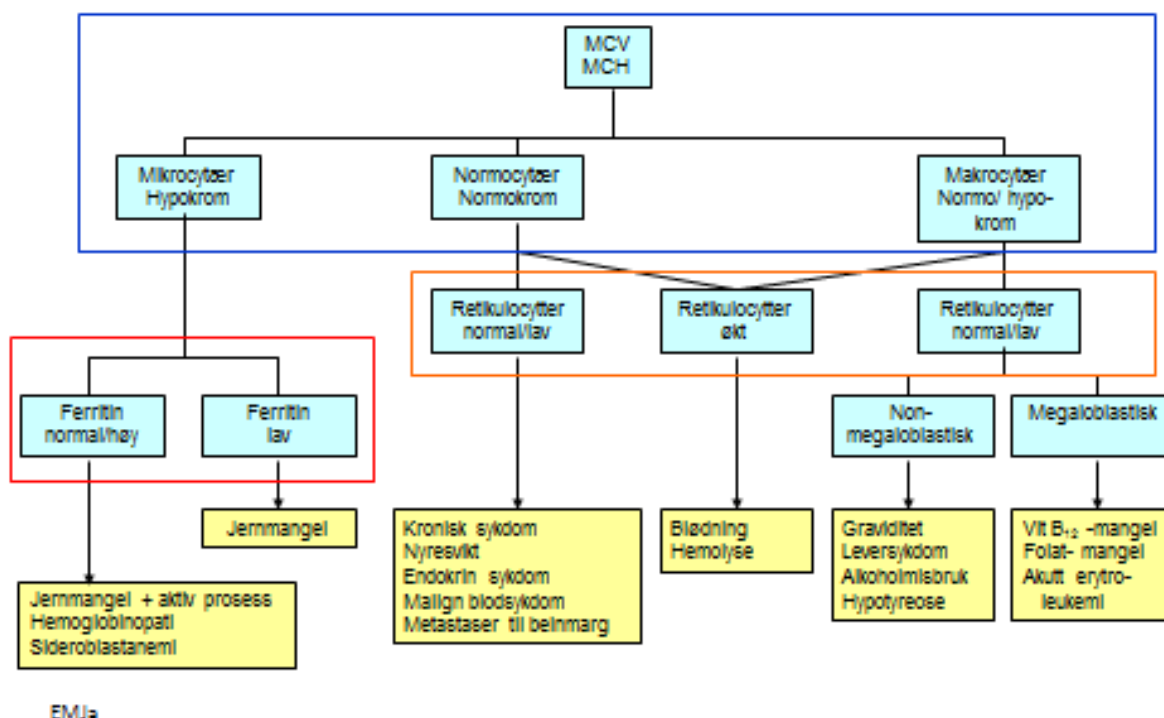
I barseltiden:

- Tromboseprofylakse fortsettes/startes etter individuell vurdering
- Forebygge dehydrering  
Oppfølging av gravide kvinner med sigdcellesykdom må skje i tett samarbeid mellom hematolog og obstetrikere.

## Sjeldne årsaker

Sjeldne årsaker til anemi er hemolyse, nyresvikt, hypotyreose, kreft, malign blodsykdom, revmatoid artritt, SLE og inflammatorisk tarmsykdom.

## Utredning av anemi



Figuren er gjengitt med tillatelse fra Finn Wisløff

### Referanser

- 1) The clinical use of blood in general medicine, obstetrics, paediatrics, surgery & anaesthesia, trauma & burns. Geneva, World Health Organization; 1998 ([http://www.who.int/bloodsafety/clinical\\_use/en/Manual\\_EN.pdf](http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Manual_EN.pdf)).
- 2) WHO Daily iron and folic acid supplementation during pregnancy. Guidance summary. [https://www.who.int/elena/titles/guidance\\_summaries/daily\\_iron\\_pregnancy/en/](https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/daily_iron_pregnancy/en/)
- 3) Nasjonale faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen, oppdatert 05.07.18. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen/rutinemalinger-i-blodet-til-gravide#gravide-bor-i-forste-trimester-fa-tilbud-om-maling-av-serumferritin-for-vurdering-av-jernstatus-og-rad-om-jerntilskudd>
- 4) Peña-Rosas JP et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;7.
- 5) Fei C. Iron deficiency anemia: A guide to oral iron supplements. Clinical Correlations. Online Journal of Medicine. NYU Langone Medical Center. <https://www.clinicalcorrelations.org/2015/03/26/iron-deficiency-anemia-a-guide-to-oral-iron-supplements/>

- 6) Lewkowitz AK et al. Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2019;39(4):519-532.
- 7) Auerbach M, Landy HJ. Anemia in pregnancy. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Oppdatert 27.03.19.
- 8) Mirza FG et al. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Exp Rev Hematol* 2018;11(9):727-736.
- 9) Muñoz M et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfusion Medicine* 2018;28:22-39.
- 10) Boga C, Ozdogu H. Pregnancy and sickle cell disease: A review of the current literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;98:364-74.