



2024-06-10

Upplevda hälsoeffekter efter järns substitution till friska premenopausala kvinnor med järnbrist utan anemi - en Scoping Review

Emelie Carlsbecker, ST-läkare
Närhälsan Solgärde vårdcentral

Rapport: 2829I6 (rapportnr FoU i VGR), 2024

T°C" VÄSTRA
y GÖTALANDSREGIONEN

Andrea Mikkelson
Andrea Mikkelson

Litteraturstudie 2024

FoU i VGR: <https://www.research1.eb.ondi.vgr/project/282916>

Utförd under ST i alhnänmedicin, Södra Älvsborg
inom kurs MFM340 Forskningsmetodik för hälso- och sjukvårdsanställda, 10.5 hp

Kursort: Göteborg

Handledare:

Andrea Mikkelsen, Universitetslektor, Avd. för invärtesmedicin och klinisk nutrition,
Göteborgs Universitet

Studierektor:

Anna Lundborg Ander, Specialistläkare i Alhnänmedicin

Innehållsförteckning

Sammanfattning	4
Bakgrund	5
Syfte	7
Metod	8
Resultat	9
Diskussion	18
Slutsats	21
Referenslista	23

Sammanfattning

Bakgrund

WHO uppskattar att närmare hälften av alla över en och en halv miljard fall av anemi i världen beror på järnbrist och globalt beräknas omkring 33 % av alla icke-gravida kvinnor i reproduktiv ålder lida av järnbrist. Järnbrist är hos kvinnor fram till menopaus särskilt vanligt förekommande på grund av det ökade behovet och förlusten av järn som uppkommer i samband med graviditet, förlossning och menstruationsblödning. Järn har förutom den grundläggande rollen i hemoglobinet syretransport även viktiga funktioner i mitokondrierna, DNA-syntesen, aerob metabolism, myelinisering av nerver och i syntesen av neurotransmittorer. Detta förklarar varför en järnbrist kan ge uppkomst till inte bara påverkad uthållighet, fysisk prestation och fatigue utan även påverkan på kognition i form av exempelvis uppmärksamhets- och koncentrationsstörning och även humörpåverkan och försämrad hälsorelaterad livskvalitet. Detta är även bakgrunden till varför besvär kan visa sig redan innan en järnbristanemi uppkommit. Vid kontroll med enbart blodstatus utan också kontrollera ett ferritin riskeras att missa att identifiera en patient med järnbrist utan anemi.

Syfte/frågeställning

Studien syftar till att kartlägga forskning kring friska, premenopausala kvinnors upplevda hälsoeffekter av järnsubstitutionsbehandling vid konstaterad järnbrist utan anemi.

Finns vetenskapliga belägg för att järnsubstituera friska, premenopausala kvinnor med järnbrist utan anemi?

Metod

Studien är genomförd som en kartläggande litteraturöversikt; en Scoping Review, med litteratursökning i två olika databaser där artiklar och studier valdes ut efter på förhand bestämda kriterier för inklusion.

Resultat

Sammanlagt kunde 13 studier inkluderas, varav sju RCTer, en pilot-RCT, två prospektiva studier, ytterligare ett pilotprojekt, en retrospektiv studie och en interventionsstudie.

Konklusion

Sammantaget visar denna Scoping review att det är viktigt att kunna identifiera premenopausala kvinnor med järnbrist utan anemi då det tycks finnas grund att erbjuda en järnsubstitutionsbehandling efter att annan behandlingskrävande orsak uteslutits och där kvinnan upplever eller visar tecken till symptom på potentiella järnbrist-associerade besvär såsom fatigue, påverkan på livskvalitet eller kognition.

Nyckelord

Järnbrist utan anemi. Premenopausala, menstruerande kvinnor, reproduktiv ålder. Fatigue. Humör. Livskvalitet. Kognition. Minne.

Bakgrund

År 2019 hade globalt ca 30 % av alla icke-gravida kvinnor i åldern 15 till 49 år, över en halv miljard kvinnor, en anemi. De vanligaste orsakerna till anemi i världen är dietär järnbrist, thalassemi, sickel-cell-anlag och malaria. Järnbrist är sammantaget den vanligaste orsaken till anemi, och den mest förekommande näringsbristen (1). Världshälsoorganisationen, WHO, uppskattar att närmare hälften av alla över en och en halv miljard fall av anemi i världen beror på järnbrist (2). Globalt beräknas omkring 33 % av icke-gravida kvinnor i reproduktiv ålder lida av järnbrist. Järnbrist är hos kvinnor fram till menopaus särskilt vanligt förekommande på grund av det ökade behovet och förlusten av järn som uppkommer i samband med graviditet, förlösning och menstruationsblödning (1). Åtminstone 10 % av menstruerande kvinnor tros lida av menorragi, men andelen varierar stort beroende på diagnoskriterie (3, 4, 5).

Det finns få prevalensstudier på järnbrist gjorda i Sverige, men en studie på svenska ungdomar visade att 26---45 % av 16-18-åriga tjejer hade s-ferritin <15 µg/L (6). I en norsk studie konstaterades s-ferritin <12 µg/L hos 15,1 % av icke-gravida kvinnor (7). En dansk studie visade att omkring 40 % av kvinnorna i Danmark hade s-ferritin <32 µg/L och 3-4 % hade en järnbristanemi (8). I en kanadensisk studie sågs en prevalens av järnbrist på 16 % hos premenopausala kvinnor, med en medelkoncentration av s-ferritin på 33,8 µg/L, signifikant lägre jämfört med postmenopausala kvinnor (9)

WHO definierar anemi hos icke-gravida kvinnor som Hb-koncentration <120 g/L och rekommenderar cut-offvärde för att definiera en absolut järnbrist hos till synes friska individer som s-ferritin <15 µg/L (10). En absolut järnbrist uppkommer successivt på grund av en negativ järnbalans där förlusterna är större än tillförseln och absorptionen. Först ses en mild järnbrist när järndepåerna töms; s-ferritin-koncentration och nivåer av järn i benmärgen sjunker. Detta övergår till en marginell järnbrist, en mild funktionell brist, där järnlagren utarmas, s-Fe sjunker, järntillförsel till erythropoetiska celler sjunker; erythropoesen blir järnristig; transferrinmättningen sjunker, s-TIBC stiger, men Hb-nivåerna är vanligtvis inom normalt spann. Till sist är järnlagren tömda. Hematokrit och Hb-nivåer sjunker vilket resulterar i en microcytär, hypokrom anemi med små röda blodkroppar, låga retikulocyter och låga Hb-koncentrationer. Erytrocyterna överlever normalt ca 120 dagar, vilket medför att MVC sjunker ganska sakta. Uttalad järnbrist kan finnas även utan väldigt lågt Hb och MVC. En patient kan höja Hb och MVC via järnbehandling, och på det sättet behandla en individuell järnbristanemi (11).

Rekommenderat dagligt järnintag för premenopausala, menstruerande kvinnor i Sverige är 15 mg per dag (12). I USA och Canada är det rekommenderade dagliga intaget av järn för kvinnor mellan 14 och 18 år också 15 mg, men mellan 19 och 50 år istället 18 mg. Om vegetarian rekommenderas ytterligare 1,8 gånger mer per dag, detta pga att hem-järn som finns mer i kött har en högre biotillgänglighet jämfört med icke-hem-järn i växt-baserad kost och dessutom ökar animalerna absorptionen av icke-hemjärn (13, 14).

Även här i västvärlden ses indikationer på ett alltmer frekvent lågt dietärt järnintag. En review-artikel som undersökte järnintag via kosten hos kvinnor i reproduktiv ålder och inkluderande 49 studier från 29 olika europeiska länder kunde konstatera ett järnintag under rekommenderat dagligt intag på 15 mg per dag hos 61 till 97 % av kvinnorna (15).

Järn är ett mineralämne som utöver att vara en grundläggande komponent i hemoglobinet syretransporterande funktion i kroppen (16) även finns i myoglobin som också är ett protein som tillhandahåller syre, järnet stödjer även muskelmetabolism och bindväv (17). Järnet är också viktigt för fysisk tillväxt, neurologisk utveckling såsom myelinisering av nerver och i syntesen av neurotransmittorer. Järnet har också en viktig cellulär funktion såsom i mitokondrierna, DNA-syntesen och i syntesen av vissa hormoner. Detta förklarar varför en järnbrist kan ge uppkomst till inte bara påverkad uthållighet, fysisk prestation och fatigue utan även symptom såsom håravfall, restless legs, påverkan på kognition i form av exempelvis uppmärksamhets- och koncentrationsstörning och även humörpåverkan och försämrad hälsorelaterad livskvalitet. Detta är även bakgrunden till varför besvär potentiellt kan visa sig redan innan en järnbristanemi uppkommit (17, 18).

I relativt nya guidelines från British Society of Gastroenterology rekommenderas daglig dos med 50-100 mg po. järn som behandling vid järnbrist (19). Peroral järnsubstitutionsbehandling är dock ofta behäftad med gastrointestinala biverkningar som i sin tur kan ge uppkomst till minskad compliance till behandling. Biverkningar ses med en frekvens på upp till 47 % (20) som beror på att en stor del av järnet inte kan absorberas, ger uppkomst till en irritation i tarmslemhinnan och ytterligare minskat upptag av järn från tarmen (21).

WHO rekommenderar att man mäter koncentration av ferritin för att diagnostisera en järnbrist hos en annars till synes frisk individ; fysiskt välmående för ålder och fysiologiskt status, utan detekterbara sjukdomar eller där det inte finns misstanke om sådan. Vidare förordas även att mätning av ferritin används för monitorering och utvärdering av påverkan på järnstatus efter en intervention såsom behandling med järntillskott (10).

I en studie där man undersökte unga kvinnor med kraftiga menstruations blödningar, kunde man i färre än hälften av fallen hitta en järnbrist enbart med kontroll av Hb eller blodstatus. Där krävdes komplettering med mätning av s-ferritin. Detta kan vara viktigt att ha i åtanke för att så tidigt som möjligt identifiera problem med järnbrist och påbörja järnsubstitutionsbehandling för att få till en symptom lindring (22).

En stor del av patienter med järnbrist-associerade symptom, men utan anemi söker primärt hjälp inom primärvården. Bakgrunden till deras besvär kan potentiellt missas eller tas för någon annan åkomma såsom exempelvis depression eller ångest och att de förblir obehandlade eller felbehandlade med ett onödigt lidande som följd. Det finns brist på riktlinjer för hantering av patienter med järnbrist utan anemi vad gäller hur hitta, diagnostisera., behandla och följa upp. Och hur kan man förvänta sig att patienterna svarar på behandling med järntillskott?

Syfte

Att kartlägga forskning kring friska, premenopausala kvinnors upplevda hälsoeffekter av järnsubstitutionsbehandling vid konstaterad järnbrist utan anemi.

Frågeställningar

- Vilka hälsoeffekter finns utvärderade i studier på friska, premenopausala kvinnor med järnbrist utan anemi efter behandling med järnsubstitution?
- Finns vetenskapliga belägg för att järnsubstituera friska, premenopausala kvinnor med järnbrist utan anemi?

Metod

Studiedesign

Studien genomfördes som en kartläggande litteraturöversikt, (Scoping Review). Denna typ av studie syftar till att ge en översiktlig bild av all den forskning som finns tillgänglig på ett område och identifiera eventuella kunskapsluckor. Det ingår dock inte någon kvalitetsgranskning av inkluderade studier såsom i en systematisk review (23).

Urval

I studien användes följande inklusionskriterier: studier genomförda på friska kvinnor i fertil, barnafödande ålder, från menarche till menopaus, med järnbrist utan anemi (10, 11) som erhöll någon form av järnsubstitutionsbehandling i läkemedelsform och som hade utfallsvariabel kring hälsoeffekter gällande fatigue, humör, kognition, minne och livskvalitet.

De exklusionskriterier som användes var: studier som undersökt kvinnor i utvecklingsländer och kvinnor som var gravida eller ammande. Studier exkluderades som undersökt patienter med järnbrist och annan sjukdom såsom inflammatoriska tarmsjukdomar, celiaki, njursvikt eller hjärtsvikt och även patienter som genomgått kirurgi såsom exempelvis en gastric bypass-operation.

Databassökning och urvalsprocess

Litteratursökningen genomfördes i databaserna PubMed och Scopus och begränsades till studier på engelska. Söksträngar utformades med hjälp av bibliotekarie på Göteborgs Biomedicinska bibliotek. Med anledning av databasernas olikheter valdes olika söksträngar för de olika databaserna.

I PubMed-sökningen kombinerades två olika sökblock;(iron-depleted OR iron deficien* OR iron-deficien* OR low ferritin) AND (fatigue* OR mood OR cognit* OR memory OR quality of life)

I Scopus-sökningen kombinerades tre olika sökblock;(fatigue OR mood OR cognition OR memory OR "quality of life") AND ("non-anemic iron-deficiency" OR "non anemic iron deficiency" OR "iron deficiency without anemia" OR "iron-deficiency without anemia") AND (premenopausal OR menstruating OR "of childbearing age")

Ett beslut togs att begränsa sökningen till studier publicerade mellan 2000 och mars 2024 efter att ha gått igenom referenslistor av nyare studier inom ämnet där det kunde konstateras att dessa bestod av studier där majoriteten var publicerade under 2000-talet och därtill kunde vid sökning i PubMed på ämnet ses en tydlig uppgång i antal artiklar kring efter millennieskiftet.

Etiska överväganden

Då denna studie baseras på enbart redan genomförda och publicerade studier behövdes ingen etisk prövning för genomförande. Studier i aktuell Scoping review inkluderades dock enbart om de hade etiskt godkännande innan genomförande.

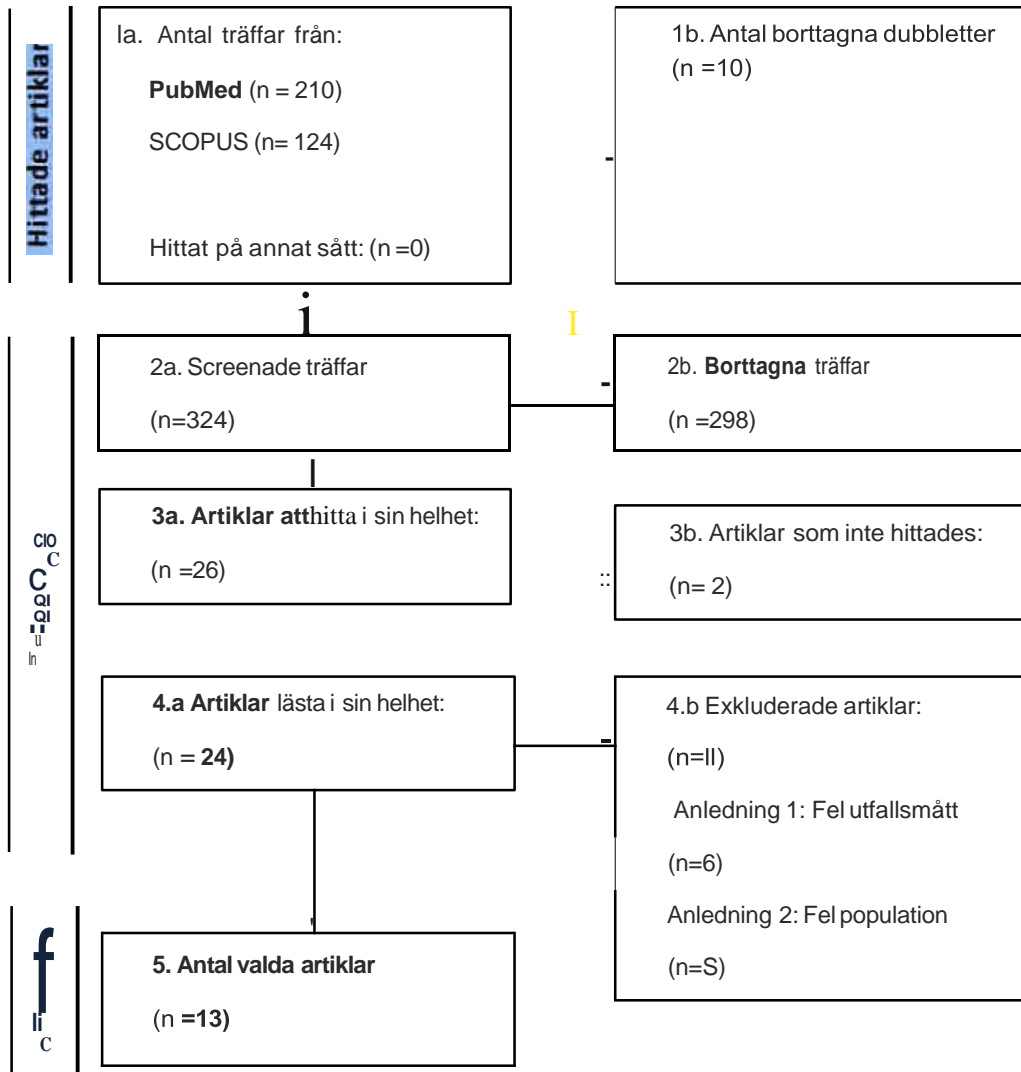
Resultat

Resultat av litteratursökning

Sökningarna i de två olika databaserna genererade initialt totalt 334 artiklar; i PubMed 210 träffar och i Scopus 124 träffar. Dessa kontrollerades för dubletter och därefter utifrån exklusions- och inklusionskriterier. Efter genomgång av titlar och abstract kvarstod 26 artiklar. I nästa steg hämtades dessa i fulltext. Två av dessa gick inte att hitta i fulltext och exkluderades följaktligen. Efter genomläsning av återstående 24 artiklar i fulltext exkluderades ytterligare elva artiklar.

Urvalsprocessen presenteras i nedanstående PRISMA-flödesschema (Figur 1.).

Redovisning 1 av screeningsprocessen



Figur 1. Flödesschema för urvalsprocessen

Inkluderade studiers karaktäristika

Studiedesign

Sammantaget inkluderades 13 artiklar i denna Scoping Review. Studierna är publicerade mellan år 2001 och 2023. Totalt sju randomiserade kontrollerade studier; RCT-studier (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30), en pilot-RCT (31), två prospektiva studier (32, 33), ett ytterligare pilotprojekt (34), en retrospektiv studie (35) och en interventionsstudie (36). Det fanns ingen systematisk Review att hitta som kunde inkluderas.

Studiepopulation

I två av studierna undersöktes primärvårdspatienter i Frankrike respektive Schweiz (25, 27). Tre av studierna utfördes på blodgivare, två av dessa på personer som besökt två olika blodtransfusionscenter i Schweiz och den tredje i Danmark (29, 34, 26). En studie är genomförd på ett barnsjukhus i USA (33). Fyra av studierna är genomförda på patienter från allmänna sjukhus och Universitetssjukhus i Österrike, Tyskland, Sverige, Schweiz och Japan (24, 28, 32, 35). Tre av studierna rekryterade friska, frivilliga deltagare från samhället, två av dessa i Australien och en i USA (30, 31, 36).

Antalet studiedeltagare i inkluderade studier varierar mellan 290 och som minst 20 deltagare.

De inkluderade studierna presenteras i tabell 1.

Tabell 1. Presentation av de inkluderade studierna

Artikel	Studiedesign	Syfte	Population	Huvudsakliga resultat
Simicet al. 2023 (32)	Prospektiv studie. Univeritetssjukhuset Zurich, Schweiz. Intervention: 6 mg po. järn (=18,6 mgjämsulfat) x2/dag i 8 veckor.	Att undersöka behandlingens påfyllnad av järndepåer, grad av biverkningar och effek_ t på generell hälsostatus.	n=36 friska, premenopausala kvinnor, s-ferritin 90 µWl., Hb 117 g/L	Självrapporterat generellt hälsostatus förbättrat efter 8 veckor (p <0,001). 67 % (n=24) rapporterade förbättrat hälsostatus.
Sharma et al. 2013 (33)	Prospektiv observationell klinisk studie Barnsjukhus Columbus, Ohio, USA, 2014-2015. intervention: i.v. järninfusion 4 x 200 mg under 14-dagarsperiod	Att undersöka behandl ingseffekt fatigue med <i>Peds QL</i> . ifylldes av patienter och föräldrar.	n=20 kvinnor efter menarke, 14-21 år, med fatigue och järnbrist utan anemi/med mild anemi. Medel-Hb 120 g/L (103-141g/L).	Klinisk signifikant förbättring graderade fatigue-poäng (i 19 av 20 fall) efter 6 veckor, 3 månader och 6 månader
Pittori et al 2011 (34)	Pilotprojekt, blodtransfusionscenter Basel, Schweiz. 2005-2008. Intervention: 80 mg po järn/dag 16 veckor.	Undersöka och utvärdera frekvens av potentiella järnbristrelaterade symptom innan och efter behandling.	n=70 kvinnliga blodgivare, :550 är med Hb-värde adekvat för att ge blod, s-ferritin :510 µWl.	Mest frekvent rapporterat hos symptomatiska blodgivare fatigue (69 %), utmattning (41%) och svårigheter koncentrera sig (29 %). Efter intervention; 30 %, 11 % respektive 1 % (=statistiskt signifikant minskning).
Favrat et al. 2014 (24)	Singel-blindad RCT Privata praktiker och allmänna sjukhus Österrike, Tyskland, Sverige och Schweiz. 201 2011 Intervention: i v järninfusion 1000 mg	Att utvärdera behandlingseffekt på fatigue med PFS Sekundära utfall Ismått; livskvalitet (kortversion SF-12), kognition (datorbaserade funktionstest)	n=290 premenopausala kvinnor med järnbrist (=ferritin <50 µIL och transferrinmättnad <20% eller ferritin< 15 µIL och normalt eller gränsvärde Hb 115 µIL) och oklar fatigue (PFS 5 poäng). behandlade (n=144), placebo (n=146).	Förbättrade poäng alla PFS-undergrupper + mental livskvalitet hos behandlade. 50 % minskning i PFS-poäng 33,3 % behandlings-gruppen vs. 16,4 % placebo-gruppen (p <0,001). Ferritin <15 µg/L, signifikant skillnad i uppmärksamhet behandlade vs. placebo.
Vaucher et al. 2012 (25)	Multicenter, parallell, blindad RCT. Primärvårdspatienter, Frankrike 2006 Intervention: po järn 80mg/dag i 12 veckor.	Att utvärdera behandlingseffekt på fatigue mätt med <i>Current and Past Psychological Scale</i> . Sekundära utfallsmått; andra mått på fatigue, vitalitet och livskvalitet med <i>Multidimensional Assessment of Fatigue score</i> , SF-12 och Current and Past Psychological Scale.	n=198 menstruerande kvinnor, 18-50 år, med oklar fatigue, s-ferritin <50 µ wi., Hb> 120 wi., behandlade (n=102), placebo (n=96)	Minskad fatigue 47,7 % från baseline, signifikant skillnad med 19 % jämfört med placebo + signifikant effekt på det globala fatigue-indexet från <i>Multidimensional Assessment of Fatigue score</i> (p = 0,03) och dess allvarlighetsgrads-index (p = 0,03). Ingen signifikant effekt mätta indikatorer för livskvalitet förutom de direkt relaterade till fatigue.
Gybel-Brask et al. 2018 (26)	Prospektiv, dubbelblindad RCT Danmark, Köpenhamn Universitetssjukhus, 2013-2016. intervention: 1000 mgJärn iv.	Sekundärt utfall!smått: bla behandlingseffekt på fatigue mätt med Fatigue Yisual Numeric Scale och 5 frågor fi-ån FSS_	n=85 kvinnor 18 år, s-ferririn :560 µ g/L, förstagångsblodgi vare. behandlade (n=43), placebo (n=42).	Ej signifikant skillnad förändring poäng fatigue-symptom. Större skillnad i förbättring jämlirt med placebo Poäng "Fatigue som påverkar mitt jobb, mitt familje- eller sociala liv"

				minskade signifikant vid behandling
Verdon et al. 2003 (27)	Dubbelblindad RCT. Primärvårdspatienter, Schweiz 1997-2000. Intervention: 80 mg po. järn/dag i 4 veckor	Att undersöka behandlingseffekt på fatigue mätt med VAS.	n:136. Oklar fatigue. (medel-s-ferritin 30,4 µg/L (behandling), medel-s-ferritin (placebo) 29,2 µg/L, Hb:::117 g/L) behandlade (71), placebo (n:65).	Signifikant respons fatigue enbart hos patienter med från början s-ferritin::: 50 µg/L.
Krayenbuehl et al. 2011 (28)	Dubbelblindad RCT Patienter från fyra olika internmedicinska och gynekologiska/obstetriska kliniker och sjukhus i Schweiz. Intervention: totalt 800 mg i v järn (4x200 mg på 2 veckor).	Att undersöka behandlingseffekt på fatigue mätt med <i>Brief Fatigue Inventory</i> .	n:86, premenopausa kvinnor, s-ferritin <50 µg/L, Hb > 120 g/L behandlade (n:42), placebo (n:44)	Signifikant effekt fatigue s-ferritin <15 µg/L vid baseline. Mer än 80 % av dem även minskad fatigue efter 6 och 12 veckors behandling och vid studieslut minskning i allvarlighetsgrad fatigue till mindre än hälften av initialt värde.
Waldfoegel et al. 2012 (29)	Dubbelblindad RCT. Blodtransfusionscenter, Lausanne, Schweiz, 2008-2010. Intervention: po. järn 80 mg/dag i 4 veckor.	Att undersöka behandlingseffekt på fatigue med VAS och FSS. Sekundära utfallsmått: bla humör, och livskvalitet <i>medSF-12</i> .	n:154, kvinnliga blodgivare, 18-50 år. Hb::: 120 g/L, s-ferritin::: 30 µg/L. behandlade (n:78), placebo (n 6)	Inga signifikanta kliniska effekter på fatigue (p: 0,697) eller på andra utfallsmått.
Leonard et al. 2014 (31)	Dubbelblindad, pilot-RCT. Australien, 2010--2013. Deltagare: friska, frivilliga i samhället. Intervention: po. järn 60 mg/dag (n:8), 80 mg/dag (n:8), placebo (n:8).	Att undersöka behandlingseffekt på kognitiv funktion. Utvärdering genom <i>IntegNeuro</i> .	n:24, kvinnor, 18--35 år, s-ferritin:, 20 µg/L , Hb > 120 g/L En kontrollgrupp utan järnbrist (n:8) fick placebo.	Förbättringspoäng för Impulsivitet och Uppmärksamhet var signifikant högre hos de som förbättrade sitt ferritin (oavsett behandlingsgrupp) jämfört med de som inte förbättrade ferritin .
Pattersoo et al. 2001 (30)	RCT. Universitet Newcastle, Australien. Deltagare rekryterades via allmänläkare och frivilliga i samhället. Intervention: po. järn 105 mg/dag eller diet rik på järn 12 veckor.	Att undersöka behandlingseffekt på fatigue och generell hälsa med PFS och SF-36.	n:44 Kvinnor, 18-50 år, s-ferritin <15 ug/L eller s-ferritin 15-20 ug/L, + två av följande; s-jäm <10 umol/L, TIBC > 68 umol/L eller transferrin-nätnad <15%, (medel-Hb 127,6 (diet) resp. 125,2 (jäm). Utan järnbrist (22)	Vid baseline skattades mental hälsa och vitalitet lägre och fatigue-poäng högre bland kvinnorna med järnbrist jämfört med de utan. Skattningen förbättrades i båda interventionsgrupperna
Murray-Kolb et al. 2007 (36)	Blindad, placebo-kontrollerad interventionsstudie Pennsylvania State University, USA, 1999-2002 Deltagare; frivilliga i	Att undersöka relationen mellan järnstatus och kognitiv förmåga, 8 olika kognitiva prestationsuppgifter	n:113, friska kvinnor, 18-35 år med varierande järnstatus	Vid järnbrist utan anemi noggrannhet och tid behövd för fullföljande av uppgifterna mellan de två extremerna av järnstatus; utan järnbrist och järnbristanemi Signifikant förbättring s-ferritin 5-7 gångers förbättring kognitiv

	samhället Intervention: po järn 60 mg/dag i 16 veckor.			förmåga, signifikant förbättring Hb relaterat till förbättrat tempo fullföljande kognitiva uppgifter.
Hirosawa et al 2022 (IS)	Retrospektiv kohort-studie Internmedicinsk öppenvårdsavdelning universitetssjukhus Japan 2016--2022.	All jämföra fr:kv.:ns av potentiellu j, mbris In:la. lernde symptöm före och ner bi!bandling 12 veckor hllS pnticntcr med j:trmb!risl med och utan nncm,	naJ47, kvinnliga pmicnter som förskml Is någon form *,ll!ml lllskotl > 15 år. Jnrmbnsl utan anc,m. n=77. Jombnsl med-nneo111 n 0 (Anemi = Hb<120 g/l... Jtrmbris...s-fomtm 30 µg/LJ	Inga igni llknnta skillnader inulnla 111p1omeller l förhållai l dct nv symptom-f rbltting mdlon g,upperna före och efter bchandllll .

po. - peroral

i.v. -intravenös

RCT - Randomized controlled trial

VAS - Visual analogue scale

PFS-Piper Fatigue Scale

SF-36 - Self-Reported Health Questionnaire

SF-12 - *Self-Reported Health Questionnaire (kort-form av SF-36)*

FSS - Fatigue Severity Scale

Utfall

De utfallsmått som studerats i inkluderade studier är effekt av järnsubstitution på fatigue, livskvalitet, humör och kognition (inklusive koncentration, uppmärksam och korttidsminne). Positiv signifikant effekt av järnsubstitutionsbehandling kunde sammantaget ses avseende fatigue och påverkan på livskvalitet och kognition.

Effekt på fatigue, livskvalitet och humör

Flera av de inkluderade studierna hade som primärt utfallsmått att undersöka effekt av järnbehandling på fatigue. Två av dessa (25, 27) undersökte primärvårdspatienter med oklar fatigue där patienterna randomiserades till antingen peroral järnsubstitutionsbehandling eller placebo. Verdon et al. (27) mätte fatigue med VAS. Man kunde konstatera en signifikant minskad fatigue hos de patienter som från början hade ett s-ferritin $\geq 50\mu\text{g/L}$. Vaucher et al. (25) utvärderade fatigue med *Current and Past Psychological Scale* (le questionnaire de la fatigue de Pichot et Brun). Sekundära utfall var andra mätningar av fatigue, utvärderade med *Multidimensional Assessment of Fatigue score* och vitalitets-delen från kort-versionen av *Self-Reported Health Questionnaire (SF-12)*. Effekten på livskvalitet utvärderades med hela SF-36 och hela Current and Past Psychological Scale. I interventionsgruppen sågs en minskad fatigue med 47,7 %, en signifikant skillnad i minskning med 19 % jämfört med placebogruppen. Järnbehandlingen sågs också ha signifikant effekt på det globala fatigue-indexet från *Multidimensional Assessment of Fatigue score* ($p = 0,03$) och dess allvarlighetsgrads-index ($p = 0,03$). Ingen signifikant effekt sågs på mätta indikatorer för livskvalitet förutom de direkt relaterade till fatigue.

Favrat et al. (24) undersökte också patienter med en oklar fatigue (2'. fem Piper Fatigue Scale-poäng (PFS-poäng). Man utvärderade behandlingseffekt på fatigue av en intravenös järninfusionsbehandling jämfört med placebo där primärt utfallsmått var andel patienter med minskad fatigue (2'. en poängs minskning i PFS-poäng från studiens start till dag 56). Sekundära effektmått var medelförändring från baseline till dag 56 i total-PFS och subgrupps-poäng och utvärdering av kortversionen av SF-12 med inriktning mot livskvalitet. Andelen patienter med förbättrad total-PFS-poäng var statistiskt signifikant högre i interventionsgruppen jämfört med i placebo-gruppen. Man kunde se en konsekvent förbättring i poäng i alla PFS- undergrupperna dag 56 och de var signifikant större jämfört med i placebo-gruppen. En minskning i total-PFS-

poäng med 50 % sågs hos 33,3 % i behandlings-gruppen vs hos 16,4 % i placebo-gruppen ($p < 0,001$). Vid utvärdering av SF-12 sågs en medelförbättring i mental livskvalitet i interventionsgruppen som var statistiskt signifikant bättre jämfört med i placebo-gruppen ($p=0,007$).

Shanna et al. (33) undersökte också effekten av iv. jäminfusionsbehandling hos unga, amerikanska kvinnliga patienter med oklar fatigue. Symptomen utvärderades genom ifyllnad av Peds QL av både patienterna och deras föräldrar. En klinisk signifikant förbättring i graderade fatigue-poäng (i 19 av 20 fall) sågs efter sex veckor, tre månader och sex månader.

Krayenbuehl et al. (28) undersökte effekten av intravenös järninfusions-behandling på fatigue. Utvärdering skedde genom ifyllnad av *Brief Inventory questionnaire* innan behandling och sex och tolv veckor efter behandlingen. En signifikant effekt på grad av fatigue sågs efter järnbehandling, jämfört med placebo hos patienter med s-ferritin $< 15 \mu\text{g/L}$ innan behandling. Mer än 80 % av de patienterna rapporterade minskad fatigue sex och tolv veckor efter behandling. Vid studiens slut sågs en minskning i allvarlighetsgraden av fatigue till mindre än hälften av det initiala värdet.

Patterson et al. (30) undersökte effekten av po. järnbehandling på fatigue och generell hälsa hos australiensiska, friska kvinnor. Studiedeltagarna randomiserades till po. järnbehandling eller en diet innehållande mycket järn under tolv veckor. PFS och SF-36 fick fyllas i vid studiens start, efter tolv veckors intervention och efter ytterligare sex månader utan intervention. Innan behandling skattades mental hälsa och vitalitet lägre och fatigue-poäng högre bland kvinnorna med järnbrist jämfört med de utan. Skattningen förbättrades under intervention i båda interventionsgrupperna.

I tre av de inkluderade studierna (26, 29, 34) undersöktes friska blodgivare och effekt av järnbehandling på fatigue. Waldvogel et al. (29) undersökte förändring i nivå av fatigue före och efter fyra veckors peroral järnbehandling 80 mg/dag. Sekundära utfallsmått som studerades var bland annat humör och livskvalitet. Utvärdering av fatigue skedde genom ifyllnad av VAS och Fatigue Severity Scale (FSS) innan och efter behandling. Man såg inga signifikanta kliniska effekter på fatigue eller för de sekundära utfallen som studerades. Gybel-Brask et al. (26) undersökte som sekundärt utfallsmått en intravenös järninfusions effekt på fatigue hos kvinnliga förstagsångsblodgivare. Man såg inga signifikanta skillnader mellan grupperna efter behandling med avseende på förändring i poäng för fatigue-symptom, men hos de som fick järntillskott sågs en större skillnad i förbättring jämfört med placebo och poängen för "Fatigue

som påverkar mitt jobb och familje- eller sociala liv" minskade signifikant i järntillskottsgruppen. Pittori et al. (34) tittade på effekt av peroral järnbehandling 80 mg/dag i 16 veckor. Bland de symptomatiska blodgivarna var trötthet (69 %), utmattning (41%) respektive svårigheter att koncentrera sig (29 %) mest frekvent rapporterat. Efter 60 dagars behandling fanns dessa symptom hos en signifikant lägre andel av deltagarna. Efter 16 veckors behandling fanns de tre vanligaste symptomen kvar hos 30 %, 11 % respektive 1 % och minskningen var statistisk signifikant.

Hirosawa et al. (35) jämförde symptom för potentiella kliniska manifestationer av järnbrist hos japanska kvinnor som förskrivits någon form av järnbehandling och jämförde symptom samt blod- och järnstatus före och efter järnbehandling i tolv veckor hos de med järnbrist med anemi och de med järnbrist utan anemi. Vid studiens start uppgav 40,3 % av de med järnbrist utan anemi en fatigue. Man såg inga signifikanta skillnader i de initiala symptomen eller i förhållandet av symptom förbättring beroende på det anemiska järnstatuset mellan grupperna före och efter behandling.

Simic et al. (32) undersökte om en låg dos med peroralt järn, 6 mg två gånger per dag under åtta veckor kunde fylla på järndepåerna, med en förhoppning om dessutom få biverkningar. Som sekundärt utfallsmått kunde ses att självrapporterat generellt hälsostatus var förbättrat efter åtta veckor ($p < 0,001$). 67 % rapporterade ett förbättrat hälsostatus.

Effekt på kognition och korttidsminne

Två av de inkluderade studierna (31, 36) undersökte effekten av järnbehandling på kognition som primärt utfallsmått. Leonard et al. (31) utvärderade effekten av peroral järnbehandling 60 eller 80 mg dagligen i 16 veckor jämfört med placebo, och en kontrollgrupp utan järnbrist fick också placebo. Man jämförde skillnader i kognitiv funktion vid studiens början och efter behandlingsperioden. Man tittade även på skillnader hos de som förbättrade ferritin-nivåer jämfört med som inte förbättrade ferritin-nivåer respektive de som förbättrade sina Hb-värden och inte förbättrade sina Hb-värden. Kognitiva förändringspoäng för impulsivitet och uppmärksamhet sågs signifikant högre hos de som förbättrade sitt ferritin, oavsett behandlingsgrupp, jämfört med de som inte förbättrade ferritin och för impulsivitet hos kvinnor som hade järnbrist innan behandling och sedan behandlades med järntillskott jämfört med placebo-behandlade. Murray-Kolb et al. (36) undersökte också relationen mellan järnstatus och

kognitiv funktion. Studiedeltagarna, kvinnor med olika järnstatus, randomiserades till behandling med peroral järnbehandling 60 mg/dag i 16 veckor eller placebo och fick genomföra åtta olika kognitiva prestations uppgifter. Kvinnorna utan järnbrist var bättre på de kognitiva testerna ($p=0,011$) och genomförde dem snabbare ($p=0,038$) än kvinnorna med järnbristanemi. Kvinnorna med järnbrist utan anemi hamnade mellan de två extremerna av järnstatus när det kommer till faktorer som noggrannhet och tid behövd för att fullfölja uppgifterna. Efter behandling var signifikant förbättring i s-ferritin associerad med fem till sju gångers förbättring av kognitiv förmåga, medan en signifikant förbättring i Hb var relaterat till förbättrat tempo i att fullfölja de kognitiva uppgifterna.

Favrat et al. (24) hade som ett av sina sekundära utfallsmått att genom datorbaserade kognitiva funktionstest utvärdera behandlingseffekt på uppmärksamhet, koncentration och korttidsminne och även med Bond-Lader visual analogue scale (VAS) utvärdera effekt på självskattad bedömning av vakenhet, tillfredsställelse och lugn. Signifikant större förbättring i VAS-poäng för vakenhet från dag 7 och framåt konstaterades hos behandlade jämfört med placebo. Dag 56 även en signifikant större förbättring för tillfredsställelse jämfört med placebo. Förändringar i subskalorna för kognitiv funktion var numeriskt större för de i interventionsgruppen jämfört med i placebo-gruppen, men utan signifikant skillnad jämfört med placebo. Hos patienter med från början s-ferritin < 15 µg/L sågs dock en signifikant skillnad i förbättring vad gäller uppmärksamhet hos de som fick behandling jämfört med placebo ($p=0,006$).

Diskussion

Sammantaget visar de flesta inkluderade studierna på goda hälsoeffekter och förbättrad funktion hos de järnbehandlade kvinnorna. Det är således viktigt att kunna identifiera premenopausala kvinnor med järnbrist utan anemi. Det tycks finnas grund att erbjuda en järnsubstitutionsbehandling efter att annan behandlings- eller utredningskrävande bakgrund till järnbristen uteslutits och där kvinnan upplever eller visar tecken till potentiella järnbristassocierade symptom såsom fatigue och påverkan på livskvalitet och kognition. Detta även för att förhindra utvecklingen av en järnbristanemi. Vidare har aktuell kartläggning även underbyggt det faktum att järnbrist, och inte minst järnbrist utan anemi, är ett mycket vanligt tillstånd som påverkar många kvinnor.

Järnbehandling gavs i de olika studierna i olika former; peroralt och intravenöst, i olika doser samt med olika behandlingslängd och det finns även en skillnad i grad av järnbrist hos de olika studiedeltagarna. Fatigue, generell hälsa, livskvalitet och humör skattas subjektivt och graderades och utvärderades med olika skattningssinstrument i de inkluderade studierna. Nämnade faktorer försvårar eller närmast omöjliggör några egentliga jämförelser mellan studierna.

I flera av de inkluderade studierna hade studerade patienter och studiedeltagare redan från början upplevt en fatigue. I alla dessa studier sågs signifikant positiva resultat av järnbehandlingen i någon form. Det faktum att de redan innan behandlingen upplevt och uttryckt en fatigue gör att man kan tänka sig att dessa vid behandling i större utsträckning kan förväntas känna av en effekt av behandlingen, och att även placebo-effekten kan förväntas bli större. Det ses dock en signifikant positiv effekt på fatigue även i de flesta av de studier där fatigue inte varit ett inklusionskriterie för deltagande i studien men sedan studerades som ett utfall. De blodgivande studiedeltagarna i Waldvogel et al. (29) hade inte, trots att de flesta fått en absolut järnbrist en vecka efter blodgivning, upplevelse av en fatigue innan behandlingen. Där sågs inga signifikanta kliniska effekter på fatigue eller för de andra sekundära utfallen som studerades, detta trots signifikant effekt på både Hb och s-ferritin efter behandling. Detta att jämföra med blodgivande studiedeltagare i Pittori et al. (34) där det kunde konstateras att många av de blodgivande studiedeltagarna vid studiens start led av besvär som trötthet, utmattnings besvär och koncentrationssvårigheter och dessutom låga s-ferritin-koncentrationer. De som randomiserades till peroral järnbehandling konstaterades ha fått en signifikant effekt på symptom efter sex veckors behandling.

Krayenbuehl et al. (28) såg enbart signifikant effekt på grad av fatigue efter behandling hos patienter som innan given behandling hade s-ferritin-värden $<15 \mu\text{g/L}$ medan Verdon et al. (27) såg signifikant respons på fatigue redan hos patienter med från början s-ferritin $50 \mu\text{g/L}$. Patienterna i Krayenbuehl et al. (28) hade en från början uttryckt oklar trötthet, vilket delvis möjligen skulle kunna förklara.

I stort sett alla studier visade signifikant effekt på s-ferritin-värden hos de som fick järnbehandling. Även Hb-värden följdes i de flesta studierna, och i flera av dessa sågs inte Hb-värdet öka signifikant trots effekt på fatigue. Minskad fatigue efter järnbehandlingen skulle i dessa fall kunna visa på den icke-hematologiska effekten hos järnet (28, 33).

Simic et al. (32) visade på att en stor andel av studiedeltagarna rapporterade en förbättring i egenrapporterat hälsostatus efter åtta veckors behandling efter en relativt låg dos med peroral järnbehandling, att denna dos räckte för att signifikant förbättra järndepåerna hos de studerade kvinnorna och med där till låg frekvens av rapporterade biverkningar. Studieförfattarna resonerar kring om den uppenbart effektiva absorptionen av järn vid låg-dos-behandlingen kan tänkas bero på att den behandlingen genererar en lägre plasma-hepcidin-produktion jämfört med högre doser. Detta är en liten studie. Då detta är ett önskvärt behandlingsalternativ, inte minst hos många inom primärvården, vore intressant att se resultat från en större placebo-kontrollerad studie med jämförelse av låg-dos och högre dos av järntillskott och utvärdera förekomsten av biverkningar och behandlingseffekt på exempelvis fatigue hos premenopausala kvinnor med järnbrist utan anemi.

Att behandla järnbrist utan anemi med intravenös järnsubstitution verkar i kliniken fortfarande lite kontroversiellt, både på grund av större kostnader och en oro som lever kvar för eventuella reaktioner vid behandlingen. Det är något man använder vid järnbristanemi och där patienten absolut inte kunnat tolerera en peroral behandling. De studier som inkluderats i denna Scoping review visar flertalet få icke önskvärda reaktioner i samband med intravenös behandling och ofta en mycket god effekt på både påfyllnad av järndepåer och på lindring av de symptom som patienten upplever. Och patienten slipper de gastrointestinala biverkningarna. Möjligen att intravenösa järninfusioner i något större utsträckning skulle övervägas i kliniken. Vid blodbrist i blodbanker skulle intravenös järnbehandling potentiellt vara etiskt försvarbart för att öka compliance till järnsubstitution och öka möjligheten för människor att lämna blod. Alternativ för att öka compliance kan, såsom redan diskuterats, vara lägre, eventuellt uppdelade doser av peroral järnbehandling eller att i större utsträckning behandla med antikonception som hindrar menstruationsblödning eller ger mer sporadiska blödningar hos menstruerande kvinnor.

Styrkor och svagheter

En styrka var att litteratursökningen gjordes i två olika sökmotorer och att sökmetoden var systematisk och är reproducerbar. Söksträngar finns angivna och kan göras om, inklusions- och exklusionskriterier är beskrivna, flödesschema över varje steg finns och anledning till inkluderad respektive exkluderad artikel finns beskrivet och motiverat.

Å andra sidan kan på samma sätt sägas att det var en svaghet att enbart två sökmotorer använts. Dessa sökmotorer är databaser med svagheter i flera led; är exempelvis beroende av hur artiklar lagts in, vilket i sin tur påverkar vad en specifik sökning genererar. Vidare beror detta även på hur söksträngar byggts upp där utrymme finns för selektionsbias. Även om syfte, inklusions- och exklusionskriterier satts upp i förväg sker sedan sällningen och exkluderingen av artiklar hela tiden till stor del efter en bedömning, i detta fall gjord av en person, vilket är en svaghet.

Etiska aspekter

Man kan resonera kring om det är helt etiskt försvarbart att randomisera järnbehandling mot placebo med ingen verksamt behandling då man ändå vet att jämbehandlingen har en påfyllnadseffekt på järndepåerna och sannolikt på funktion och mående hos de undersökta kvinnorna. Man kan resonera kring att man i stället skulle göra jämförande studier där man jämför olika doser, beredningsformer, administreringstider eller dylikt. Man kan särskilt i studierna där man studerat blodgivare fråga sig om det känns försvarbart att låta studiedeltagarna fortsätta att lämna blod efter konstaterande av symptom som trötthet, utmattning och koncentrationssvårigheter. Även de studiedeltagare som fick jämbehandling sågs i och med fortsatta bloddonationer ha svårt att öka s-ferritin till några högre nivåer, även om de svarade signifikant på given behandling.

Slutsats

Sammantaget visar denna Scoping review att det är viktigt att kunna identifiera premenopausala kvinnor med järnbrist utan anemi. Det tycks finnas grund att erbjuda en järnsubstitutionsbehandling, efter att annan behandlingskrävande orsak till järnbristen

uteslutits, när kvinnan upplever eller visar tecken till symptom på potentiella järnbrist- associerade besvär såsom fatigue, påverkan på livskvalitet eller kognition. Det finns behov av ytterligare jämförande studier av olika former av järnsubstitution, mängd, fördelning över dygnet och kopplat till kostintag och administrering av behandlingen. Detta att ligga till grund för framtagande av tydligare riktlinjer kring behandling av konstaterad järnbrist utan anemi; med svar kring när och hur järnsubstituera, behandlingens längd, hur uppföljning bör se ut över tid och även för att minska biverkningar av behandlingen och öka compliance, men även för att minimera risk för överbehandling.

Referenslista

1. Institute for health metrics and evaluation. Anaemia-Level 1 impairment. 2019. Hämtad april 2024 från: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-anemia-level-1-impairment>
2. World Health Organization. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia. 2020. Hämtad maj 2024 från: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241596657>
3. Matthews ML. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42:103-15.
4. Bitzer J, Heikinheimo O, Nelson AL, Calaf-Alsina J, Fraser IS. Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2015;70:115-30.
5. El-Hemaidi I, Gharaibeh A, Shehata H. Menorrhagia and bleeding disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:513-20.
6. Sjöberg A, Hulthen L. Comparison of food habits, iron intake and iron status in adolescents before and after the withdrawal of the general iron fortification in Sweden. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(4):494-500.
7. Borch-Iohnsen B, Sandstad B, Asberg A. Iron status among 3005 women aged 20-55 years in Central Norway: the Nord-Trøndelag Health Study (the HUNT study). *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65:45-54.
8. Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol.* 1998;77:13-9.
9. Chang C. V, Cotterchio M, Kotsopoulos J, Bondy J. S. Iron Status and Associated Factors among Canadian Women: Results from the Canadian Health Measures Survey from the Canadian Health Measures Survey. *J Nutr.* 2023 Mar;153(3):781-797.
10. WHO. WHO guidelines on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. [Internet] Geneva: World Health Organization; 2020. Hämtad från: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/micronutrients/ferritin-guideline/ferritin-guidelines-executivesummary.pdf?sfvrsn=8c98babb_2
11. Powers JM, Buchanan GR. Disorders of iron metabolism: New diagnostic and treatment approaches to iron deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Jun;33(3):393-408.
12. Livsmedelsverket. Om salt och mineraler - järn. Livsmedelsverket 2024. Hämtad från: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/salt-och-mineraler/i/jarn>.

13. National institute of health. Fact sheet for health professionals: Iron. National health institute 2023. Hämtad från: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/>
14. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: a Report of the Panel on Micronutrients. Washington, DC: National Academy Press; 2001. Hämtad från: <https://nap.nationalacademies.org/read/10026/chapter/1>
15. Milman NT. Dietary Iron Intake in Women of Reproductive Age in Europe: A Review of 49 Studies from 29 Countries in the Period 1993-2015. *J Nutr Metab*. 2019 Jun;2019:7631306.
16. Wessling-Resnick M. Iron. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler RG, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins. 2014:176-88.
17. Aggett PJ. Iron. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell. 2012:506-20.
18. Murray-Kolbe LE, Beard J. Iron. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare. 2010:432-8.
19. Snook J, Bhala N, Beales IL, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021 Nov;70(11):2030-51.
20. Tolken Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Feb;10(2):e0117383.
21. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013 Apr;29(4):291-303.
22. Johnson S, Lang A, Sturm M, O'Brien S.H. Iron Deficiency without Anemia: A Common Yet Under-Recognized Diagnosis in Young Women with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016 Dec;29(6):628-631.
23. Arksey H, O'malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International journal of social research methodology*. 2005;8(1): 19-32.
24. Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women--PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2014 Apr 21;9(4):e94217.
25. Vaucher P, Druais P.L, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *Cmaj*. 2012;184(11):1247-1254.

26. Gybel-Brask M, Seeberg J, Thomsen L. L, Johansson I. P. Intravenous iron isomaltoside improves hemoglobin concentration and iron stores in female iron-deficient blood donors: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Transfusion*. 2018;58(4):974-981.
27. Verdon F, Bumand B, Stubi C. L, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *Bmj*. 2003;326(7399):1124.
28. Krayenbuehl P. A, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011;118(12):3222-3227.
29. S. Waldvogel S, Pedrazzini B, Vaucher P, Bize R, Comuz J, Tissot J. D, et al. Clinical evaluation of iron treatment efficiency among non-anemic but iron-deficient female blood donors: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2012;10:8.
30. Patterson A. J, W. J. Brown W. J, Roberts D. C. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr*. 2001;20(4):337-342.
31. Leonard A. J, Chalmers K. A, Collins C. E, Patterson A. J. A study of the effects of latent iron deficiency on measures of cognition: a pilot randomised controlled trial of iron supplementation in young women. *Nutrients*. 2014;6(6):2419-2435.
32. Simic S, Karczewski M, Klapdor S, Nowak A, Schubert **M**, Moretti **D**, et al. Effectiveness of low-dose iron treatment in non-anaemic iron-deficient women: a prospective open-label single-arm trial. *Swiss Med Wkly*. 2023;153:40079.
33. Sharma R, Stanek J. R, Koch T. L, Grooms L, O'Brien S. H. Intravenous iron therapy in non-anemic iron-deficient menstruating adolescent females with fatigue. *Am J Hematol*. 2016;91(10):973-977.
34. Pittori C, Buser A, Gasser U. E, Sigle J, Job S, Riesch **M**, et al. A pilot iron substitution programme in female blood donors with iron deficiency without anaemia. *Vox Sang*. 2011; 100(3): 303-311.
35. Hirosawa T, Hayashi A, Harada Y, Shimizu T. The Clinical and Biological Manifestations in Women with Iron Deficiency Without Anemia Compared to Iron Deficiency Anemia in a General Internal Medicine Setting: A Retrospective Cohort Study. *International Journal of General Medicine*. 2022; 15: 6765-6773.
36. Murray-Kolb L.E, Beard J. L. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(3): 778-787.

