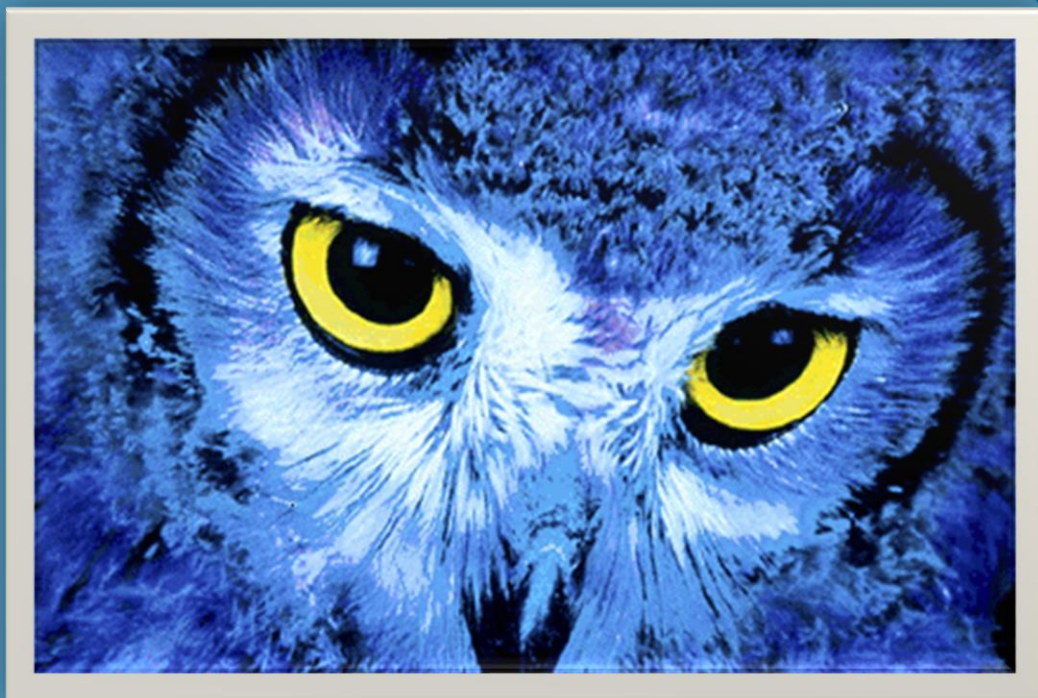


Kan järnsubstitution minska fatigue hos kvinnor med järnbrist utan anemi?



Författare:

Julia Larsson, ST-läkare allmänmedicin

Vårdcentralen Nordstan, Vänersborg

Rapport 2024:12

FoUI-centrum Fyrbodal

Rapport 2024:12

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282772>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Anna Bergenheim, med. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Johan Granlund, med. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftade till att undersöka om järnsubstitution kan lindra fatigue hos i övrigt friska kvinnor med järnbrist utan anemi. Järnbrist hos menstruerande kvinnor är relativt vanligt förekommande och flera studier har visat att järnbrist kan ge diffusa symptom i form av fatigue, även utan anemi. Fatigue är en vanlig sökorsak inom vården och primärvårdsläkare bör uppmärksammas att kvinnor, framför allt i fertil ålder, kan vara drabbade av detta tillstånd. I denna litteraturstudie ingick sex studier som togs fram via PubMed. Resultaten talade för att järnsubstitution kan ha en positiv inverkan, genom att minska de subjektiva symptomen av fatigue. Litteraturstudien genomfördes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En litteraturstudie med syfte att undersöka om järnsubstitution kan lindra fatigue hos i övrigt friska kvinnor med järnbrist utan anemi. Resultaten talade för att järnsubstitution kan ha en positiv inverkan genom att minska fatigue i denna population. Litteraturstudien genomfördes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Fatigue, ferritiner, järnbrist, kvinnor.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	1
Metod	1
Resultat	2
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats.....	6
Referenser	7

Introduktion

Järnbrist utan anemi kan vara ett underdiagnostiserat tillstånd som drabbar många unga friska kvinnor i fertil ålder (1). I Sverige är det uppskattat att 26-45 % kvinnor mellan 16-18 år har tomma järndepåer (2). Järnbrist definieras av World Health Organization (WHO) som serum Ferritin < 15 µg/l hos i övrigt friska vuxna individer (3). Det är uppskattat att två miljarder människor lider av järnbrist med en prevalens upp till 5 % av vuxna i industrialiserade länder. Järnbrist är en av de vanligaste orsakerna till anemi, definition av WHO som Hb < 120 g/L hos kvinnor (1,4,5). Järnsubstitution till patienter med järnbristanemi är sedan länge en erkänd behandling, vilket minskar symptom av fatigue samt ökar blodvärdet (4). Fatigue är en vanlig sökorsak inom primärvården, med en prevalens mellan 7-45 % (4). Det finns flera studier som indikerar att järnbrist trots normalt blodvärde kan ge besvär i form av fatigue, järnsupplement kan minska risken för framtida anemi och möjligtvis även fatigue (1,2,4,6). Med tanke på hur vanligt det är att i övrigt friska kvinnor i fertil ålder kan drabbas av järnbrist finns det sannolik ett stort antal som inte diagnostiseras utan samtidig anemi. Detta tillstånd kan vara en orsak till att man söker sig till primärvården med ospecifika symptom i form av fatigue och ämnet väcker ett intresse att undersöka närmare, finns evidens för att järnsubstitution kan minska deras symptom.

Syfte

Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka om järnsubstitution minskar fatigue i jämförelse med placebo hos i övrigt friska kvinnor med konstaterad järnbrist utan anemi.

Metod

Arbetet startade i januari 2024 initialt genom att göra provsökningar för att hitta lämpliga sökord på PubMed. Den 8 februari 2024 genomfördes en sökning i PubMed med söksträngen (Iron deficiencies[MeSH] AND fatigue[MeSH]) vilket genererade 116 träffar. 22 artiklar utifrån rubriken bedömdes kunna vara relevanta för frågeställningen. Studier på i övrigt friska kvinnor, där ferritinvärde <60 mikrogram per liter (µg/l), blodvärde (Hb) >115 gram per liter inkluderades. Efter genomläsning av abstrakt valdes 15 artiklar ut. En av dessa gick inte att få i fulltext och tio artiklar svarade inte på relevant frågeställning. I minst två av artiklarna noterades referenser som inte kom upp via söksträngen, efter genomläsning av referensartiklarna inkluderades ytterligare två artiklar som var relevanta för frågeställningen. Totalt valdes sex artiklar att ingå i denna litteraturstudie, samtliga randomiserade placebokontrollerade studier.

Resultat

I en pragmatisk randomiserad dubbelblindad placebokontrollerad klinisk studie i Västra Schweiz av Verdon et al, deltog 144 kvinnor mellan 18–55 år (7). Deltagare rekryterades under ca två års tid via ett akademiskt center samt via åtta olika primärvårdsenheter. Kvinnor som sökte pga fatigue inkluderades i studien. Exklusionskriterier: Hb <117 g/l, de med uppenbara fysiska eller psykiska orsaker till fatigue. 136 deltagare fullföljde interventionen (per oral järnsubstitution 80mg/dag n=71 och placebo n=65). 115 deltagare hade ferritin <50 µg/l varav 69 deltagare <20 µg/l. Deltagarna graderade fatigue på en visuell analog skala, VAS, 1–10 (0 = inga symptom, 10 = värsta tänkbara). Efter en månads behandling kunde man se en förbättring avseende fatigue i interventionsgruppen med 29 %, -1.82 (SD 1,7) jämfört med placebogruppen 13 %, -0,85 (SD 2,1). Skillnaden i poäng i grupperna var 0,97 (95 % konfidensintervall 0,32 till 1,62, P=0,004). >1 poäng förbättring på VAS skalan ansågs vara kliniskt signifikant.

I Frankrike 2006 utfördes en dubbelblindad randomiserad placebokontrollerad multicenterstudie av Vaucher et al (8). 44 privata vårdgivare bjöd in menstruerande kvinnor mellan 18–50 år med oförklarlig fatigue att ingå i en 12 veckor lång studie. Inklusionskriterier > 6 poäng på likert skalan (likert skalan graderad 1-10, 0 = inga symptom, 10 = värsta tänkbara), Hb > 120 g/l, > Ferritin < 50 µg/l. Exklusionskriterier: somatisk- eller psykisk sjukdom, gravid eller ammande. Slutligen randomiserades 198 deltagare till två grupper, intention to treat (ITT), interventionsgruppen erhöll järnsulfat 80mg/dag (n=102) och placebogruppen (n=96). Deltagarna självskattade fatigue vid baslinjen, efter sex- samt 12 veckor via olika skattningsskalor. “Current and past psychological scale, fatigue score” 0-40 poäng, “Multidimensional Assessment of fatigue scale, Global fatigue index” från 0-50 poäng samt “Multidimensional Assessment of fatigue scale, severity index of fatigue” 0-10 poäng (samtliga skalor med 0 = inga symptom, >10 = värsta tänkbara). Efter 12 veckor såg man att interventionsgruppens fatiguepoäng minskade med 47,7 % på “Current and past psychological scale, fatigue score” medan placebogruppen endast rapporterade 28,8 % minskade besvär. Skillnaden i förändring -18,9 % (95 % konfidensintervall -34,5 % till -3,2 %; p= 0,02). Skillnaden i förändring mellan interventionsgruppen i jämförelse med placebogruppen på “Global fatigue index” skalan skillnad i förändring -10 (95 % konfidensintervall -19,2 till 1,9 p= 0,03), samt “severity index of fatigue” -9,7 (95 % konfidensintervall -18,1 till -1,2 p=0,03). Per protocol analysen visade liknande resultat.

I en randomiserad dubbelblindad placebokontrollerad studie, utförd på 4 olika kliniker i Schweiz av Krayenbuehl et al 2011, deltog 90 menstruerande kvinnor över 18 år som sökte vård pga fatigue (9). Inklusionskriterier: Hb >120 g/l och serum ferritin < 50 µg/l. Exklusionskriterier: Kronisk somatisk- eller psykisk sjukdom, pågående läkemedelsbehandling, graviditet. Deltagarna randomiserades till två grupper, n=43 erhöll järninfusion 4 gånger under 2 veckor (4 x 200 mg järn (III)-hydroxide sackaros) och n=47 erhöll placebo (0,9 % NaCl 4 x 200 ml). Innan behandlingsstart, efter sex- samt 12 veckor fick alla deltagare skatta fatigue på "Brief Fatigue Inventory questionnaire (BFI)" en skala 0-10 (0 = inga symptom, 10 = värsta tänkbara). Man kompletterade med ytterligare ett frågeformulär efter sex- och 12 veckor "Short Performance Inventory (SPI)" som jämförde symptom från baslinjen, "bättre, mycket bättre, symptom är borta, eller oförändrat status". I jämförelse med baslinjen minskade BFI poängen med median på 1,1 i interventionsgruppen och 0,7 i placebogruppen (p=0,07) efter sex veckor. SPI vecka sex, visade att 28 % av interventionsgruppen var "mycket bättre" avseende sina symptom vs 13 % i placebogruppen, totalt såg man förbättring avseende fatigue i 65 % av interventionsgruppen och 40 % i placebogruppen (p=0,02). BFI poäng efter 12 veckor minskade från baslinjen med 1,8 i interventionsgruppen vs 0,9 i placebogruppen (P>0,1). SPI formulär visade 63 % förbättring av symptom i interventionsgruppen och 34 % i placebogruppen (p=0,006). Man utförde en subgruppsanalys för serum ferritin <15 µg/l där man såg tydligare resultat till interventionsgruppens fördel. BFI minskade med 1,8 i interventionsgruppen vs 0,4 i placebogruppen (p=0,005). SPI frågeformuläret visade 82% förbättring i interventionsgruppen vs 47 % i placebogruppen (p=0,03).

Favrat et al genomförde en randomiserad placebokontrollerad singelblindad studie på 21 olika sjukhus och vårdcentraler i 4 olika länder Sverige, Schweiz, Österrike och Tyskland (10). Inklusionskriterier: Menstruerande kvinnor över 18 år med oförklarlig fatigue. Fatigue graderades via en självskattningsskala med 22-punkter "Piper fatigue scale" (PFS). Hb >115 g /L, serum ferritin < 50 µg/L. Exklusionskriterier: kronisk somatisk- eller psykisk sjukdom, gravida, pågående läkemedelsbehandling eller vitamin/mineraltillskott. 290 deltagare randomiserades till två grupper, interventionsgruppen (n=144) erhöll intravenös injektion med järnkarboxymaltose 1000 mg och placebogruppen (n=146) erhöll intravenös NaCl 0,9 %. 125 deltagare (86,9 %) ur interventionsgruppen och 125 deltagare (85,9 %) av placebogruppen hade Hb >120g/L. Av gruppen med Hb >120 g/L såg man redan efter 1 vecka förbättrat resultat på PFS, >1 poäng minskning ansågs vara klinisk relevant och jämförbart med 10% förbättring av fatigue. Efter 56 dagar utfördes en ny PFS i subpopulationen med Hb >120g/L där

poängen visade en signifikant förbättring avseende fatigue i jämförelse med baslinjen. Interventionsgruppen förbättrades med 29,6 % och placebogruppen med 16 %, vilket utgör en skillnad på 12,8%. "Numbers needed to treat= 7,7: p= 0,016". Efter 56 dagar såg man en förbättring i det totala värdet av Piper Fatigue Scale för samtliga deltagare i interventionsgruppen med Hb>115 g/l. Man uppmätte 50 % minskade symptom i 33,3 % av deltagarna i interventionsgruppen jämfört med 16,4 % i placebogruppen, p <0,001.

I en dubbelblindad randomiserad kontrollerad studie i Schweiz 2012, undersökte man i övrigt friska kvinnliga blodgivare mellan 18–50 år (11). En vecka efter bloddonation mättes serum ferritin och dem som hade <30 µg/dl och hemoglobin >120g/l, inkluderades i studien. Totalt 154 kvinnor varav n=78 erhöll 80 mg / dag järnsulfat per os och n=76 placebo. Deltagarna skattade fatigue på en visuell analog skala samt Fatigue Severity Scale med 9 frågor, där varje fråga graderas med poäng 1–7, ju högre poäng desto mer symptom. 1 vecka efter bloddonation skattades ökade besvär med fatigue via FSS skalan. 4 veckor efter behandling utfördes ny VAS samt FSS skattning. VAS medelvärde: interventionsgruppen 3,4 (SD 2,4) vs placebogruppen 3,5 (SD 2,5) (-0,15 poäng, 95 % konfidensintervall -0,9 poäng till 0,6 poäng) p=0,679. FSS medelvärde interventionsgruppen 2,5 (SD 1,3) vs placebogruppen 2,6 (SD 1,5) p=0,760.

Gybel-Brask et al publicerade 2018 resultaten av en randomiserad dubbelblindad placebokontrollerad studie som utfördes i Danmark mellan 2013–2016 (12). Studien utfördes på i övrigt friska, icke gravida, kvinnliga bloddonatorer mellan 18-45år. Under 24 veckor studerades effekten av intravenös behandling med järn(III)derisomaltos i jämförelse med placebo. Inklusionskriterier: ferritin <60 µg/dl och hemoglobin >120g/L. Totalt randomiserades 85 deltagare att erhålla antingen en enstaka dos av Järn(III)derisomaltos 1000 mg (n=43) eller placebo 100 ml NaCl 0,9 % (n=42) i samband med bloddonation. Man mätte via 2 olika skalor fatigue, Fatigue Visual Numeric Scale samt 5 frågor från Fatigue Severity Scale (respektive skalor visar mer symptom vid högre poäng), vid baslinjen samt 12 veckor efter första och andra bloddonationen. I jämförelse med baslinjen minskade poängen på Fatigue Visual Numeric Scale mer i interventionsgruppen än i placebogruppen, men inte signifikant (p= 0,0747). FSS poäng ökade i placebogruppen (baslinje 2,38, tredje besöket 2,69, och fjärde besöket 2,29) medan de minskade i interventionsgruppen (baslinjen 1,93, tredje besöket 1,78, och fjärde besöket 1,82), vilket visade en signifikant förbättring av fatigue i interventionsgruppen i jämförelse med placebo p=0,0164.

Diskussion

Fem studier av sex visar att järnsupplement kan ha en positiv effekt på självskattad fatigue, vid järnbrist utan anemi. Av de sex randomiserade placebokontrollerade studierna är fem dubbelblindade (7-9,11,12) och en enkelblindad (10). I studierna av Verdon F et al samt Vaucher et al bedömdes det att i övrigt friska kvinnor mellan 18-55 år med oförklarlig fatigue och järnbrist utan anemi med låga/ gränslåga ferritinnivåer <50 µg/l, kan ha nytta av järnsubstitution (7,8). Krayenbuehl et al konkluderade att järninfusion kan ha ett värde i den kliniska vardagen, framför allt till menstruerande kvinnor med oförklarlig fatigue, serum ferritin <15 µg/l utan anemi (9). Favrat et al såg att en enstaka dos med järninfusion kan förbättra kvinnors symptom av fatigue med normalt till gränslågt hemoglobin och ferritin <50 µg/L, transferrinmättnad <20 % eller ferritin < 15 µg/L (10). Dessa resultat väcker tankar om att kvinnor möjligen kan ha järnbrist redan vid högre ferritinnivåer än vad WHO har som gräns. Studierna på bloddonatorer Waldvogel et al samt Gybel-Brask et al visade inte eniga resultat, ena studien där man använde järnsubstitution per os under 4 veckors tid såg man ingen signifikant skillnad i interventionsgruppen i jämförelse med placebo, men den andra studien med järninfusion visade förbättrade symptom via ena skattningsskalan men inte den andra, kan administreringssättet möjligen vara det som påverkade resultatet? För kort behandlingstid/uppföljningstid och inte lika bra upptag per os (11,12). Bloddonatorer är sannolikt en subgrupp som är friskare, så kan resultaten verkligen generaliseras till övrig befolkning? Studiernas metoder skiljer sig åt, hur man rekryterar deltagare, population bloddonatorer vs i övrigt friska kvinnor som söker vård pga fatigue, till viss del ålder, skattningsskalor av fatigue, behandlingsform samt behandlingstid vilket ger svårigheter att dra en gemensam slutsats av studierna som besvarar forskningsfrågan. Tre av studierna har utvärderat effekten av järntillskott per os, i två studier 80 mg järnsulfat per dag under fyra veckor versus 80 mg /dag i 12 veckor (7,8,11). Resterande tre har studerat effekten av intravenös järninfusion med olika preparat Venofer, Ferinject och Monofer, (9,10,12). En studie med fyra infusionstillfällen under två veckor, två studier med en singeldos intravenöst järn (9,10,12). Även om studierna är dubbelblindade så har järnsubstitution en biverkningsprofil som inte kan utlösas med placebo, eg gastrointestinala biverkningar, svart avföring, lokal reaktion vid injektionsstället, värmevallningar bland annat, vilket kan få deltagarna att misstänka att dem erhållit det verksamma läkemedlet, vilket kan påverka det slutliga resultatet. Samtliga studier är utförda på i övrigt friska, icke-gravida kvinnor men i fyra studier söker kvinnorna pga oförklarlig fatigue (7-10), medan två av studierna är utförda efter bloddonation (11,12). Man kan misstänka att fatigue pga järnbrist ger liknande symptom oavsett vad som orsakat järnbristen. En intressant

fråga är om järnbrist som pågått under en längre tid kan orsaka en typ av kronisk fatigue, kan man då jämföra dessa två grupper och dra en gemensam slutsats av resultaten. Kan orsaken till skillnaden i resultaten bero på att man behandlar två olika typer av fatigue? Man kan inte heller vara säker på compliance gällande studierna med tablettbehandling vilket också kan påverka resultaten. Fatigue är ett subjektivt symptom vilket ger en personcentrerad mätning och kan därför vara svårare att generalisera. Söksträngen som användes kunde sannolikt finslipas, då referenser från utvalda artiklar visade sig vara relevanta för aktuell frågeställningen och ytterligare relevanta artiklar kan ha missats. Standardbehandling mot järnbrist utan anemi är järnsubstitution per os, vilket är en kostnadseffektiv behandling, men där många får besvärliga biverkningar vilket kan leda till att man avslutar sin behandling i förtid. De tre studierna med intravenös järninfusion visade att fatigue minskade och detta skulle kunna vara ett alternativ till tablettbehandling hos patienter som inte tolererar järn per os. Utifrån resultaten finns en klinisk relevans och kliniker bör ha i åtanke att provta för järnbrist även vid normalt blodvärde, framför allt hos kvinnor i fertil ålder med fatigue som inte kan förklaras av annan uppenbar orsak. Resultaten talar även för att järnbrist utan anemi kan orsaka fatigue, något som är omdiskuterat, och oavsett hemoglobinvärde hos en patient bör man upprätthålla ett normalt järnstatus. Det finns ännu ingen konsensus kring när behandling ska initieras. Referensvärdet för ferritin är till synes för brett och resultatet kan vara påverkat av inflammation vilket leder till att det kan misstolkas. Mer forskning krävs inom området och det hade varit intressant att undersöka närmare vilken serum ferritinnivå som indikerar behandling. Denna litteraturstudie har inte utförts systematisk, detta medför en risk att bias inte upptäckts vilket kan påverka tillförlitligheten av resultatet. Relevanta studier kan ha undgått att inkluderas och denna studie kan inte anses ge en fullständig bild av forskningen kring effekten av järnsupplement vid symptom av fatigue och järnbrist utan anemi.

Konklusion/slutsats

De studier som inkluderats i denna litteraturstudie talar för att järnsubstitution minskar de subjektiva symptomen av fatigue hos kvinnor med järnbrist utan anemi. Litteraturstudien utfördes inte systematiskt varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Referenser

1. Nowak A, Angelillo-Scherrer A, Betticher D, et al. Swiss Delphi study on iron deficiency. *Swiss Med Wkly.* 2019 Jul 3;149:w20097. (doi:10.4414/smw.2019.20097)
2. Söderman L. Nya matvanor kan ytterligare öka prevalensen av järnbrist [Iron deficiency and new dietary habits]. *Lakartidningen.* 2023 May 4;120:23002.
3. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. EXECUTIVE SUMMARY. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569877/> (åtkomst 2024-03-14)
4. Houston BL, Hurrie D, Graham J, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2018 Apr 5;8(4):e019240. (doi:10.1136/bmjopen-2017-019240)
5. GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol.* 2023 Sep;10(9):e713-e734. (doi:10.1016/S2352-3026(23)00160-6)
6. Yokoi K, Konomi A. Iron deficiency without anaemia is a potential cause of fatigue: meta-analyses of randomised controlled trials and cross-sectional studies. *Br J Nutr.* 2017 May;117(10):1422-1431. (doi:10.1017/S0007114517001349)
7. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2003 May 24;326(7399):1124. (doi:10.1136/bmj.326.7399.1124)
8. Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, et al. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2012 Aug 7;184(11):1247-54. (doi:10.1503/cmaj.110950)
9. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood.* 2011 Sep 22;118(12):3222-7. (doi:10.1182/blood-2011-04-346304)
10. Favrat B, Balck K, Breymann C, 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. (doi:10.1371/journal.pone.0094217)
11. Waldvogel S, Pedrazzini B, Vaucher P, et al. Clinical evaluation of iron treatment efficiency among non-anemic but iron-deficient female blood donors: a randomized controlled trial. *BMC Med* **10**, 8 (2012). (doi:10.1186/1741-7015-10-8)

12. Gybel-Brask M, Seeberg J, Thomsen LL, Johansson PI. 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 Apr;58(4):974-981. (doi:10.1111/trf.14521)



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal