

Statusartikel

Behandling af jernmangel og jernmangelanæmi hos kvinder med menstruation

Tsitsi Maria Kirk Jepsen¹ & Pernille Ravn²

1) Fælles Medicinske Afdelinger, Syddansk Universitetshospital – Esbjerg Sygehus 2) Gynækologisk Obstetriske Afdeling D, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V02240100. doi: 10.61409/V02240100

HOVEDBUDSKABER

- Jernmangel og jernmangelanæmi er særlig udbredt blandt menstruerende kvinder og diagnosticeres ved følgende koncentrationer: ferritin < 30 µg og hæmoglobin < 7,4 mmol/l.
- Førstevalg til behandling af jernmangel og jernmangelanæmi er peroral indgift af jern, men på trods af behandlingens overordnede positive effekter er den særligt begrænset af gastrointestinale bivirkninger. Aktuelle anbefaling er peroral indgift af 100 mg jern hver anden dag.
- Nye studier har vist, at man opnår samme stigning i hæmoglobinniveau ledsaget af færre bivirkninger ved dosering af 60-80 mg dagligt eller hver anden dag.

Jernmangel og jernmangelanæmi udgør en global byrde, der kan påvirke livskvaliteten hos de ramte individer [1, 2], og det rammer begge køn og alle aldersgrupper, men især kvinder, der menstruerer [3]. Prævalensen af jernmangelanæmi i denne gruppe er omkring 30% globalt og omkring 12% i Danmark [4].

Førstelingebehandling af jernmangel og jernmangelanæmi er peroral jernsubstitution, medmindre der forekommer gastrointestinal inflammation eller malabsorption [3].

Behandlingsmålet er normalisering af hæmoglobinniveau og at genopfylde jerndepoter, hvilket kan monitoreres ud fra ferritinniveau [3]. Korrigering af hæmoglobin og ferritin med peroral jernbehandling har vist sig at reducere stress og træthed samt forbedre den kognitive funktion og generelle opfattelse af eget helbred [2, 5]. På trods af behandlingens overordnet positive effekter er den dog begrænset af hyppig forekomst af gastrointestinale bivirkninger [6].

Jernmangel opstår, når det daglige tab af jern overstiger jernabsorptionen i tyndtarmen, hvilket kan føre til udtømmning af jerndepoter og heraf følgende jernmangelanæmi [7]. Blandt kvinder er

de hyppigste årsager til jernmangelanæmi kraftig menstruation, som påvirker 20-40% af kvinder med menstruationer, hyppigst teenagere og kvinder i klimakteriet, hvor anovulatoriske blødninger forekommer særligt hyppigt [7, 8]. Andre årsager kan være graviditet, post partum-blodtab og utilstrækkeligt indtag af jern [9].

Jernmetabolisme og optagelse af jern ved peroral indgift

Jernmetabolismen er et velreguleret system bestående af flere komponenter, der reguleres tæt og hovedsageligt af peptidhormonet hepcidin [9]. Absorptionen af jern foregår overvejende over de duodenale enterocytter, hvor jernet enten lagres som ferritin eller transporteres over den basolaterale membran bundet til ferroportin som eneste effluksrute [9, 10]. Jern transporteres herefter med transferrin og anvendes til syntese af hæmoglobin eller lagres som ferritin, primært i leveren [10]. Efter absorptionen af jern til plasma findes der ingen kendte aktive ekskretionsprocesser, hvilket nødvendiggør en nøje regulering af absorptionen:

- Forhøjet hepcidinniveau inducerer endocytose og nedbrydning af ferroportin for at hæmme optagelsen af jern, hvilket resulterer i nedsat intestinal absorption [11].
- Forhøjet hepcidinniveau ses ved inflammatoriske tilstande og fyldte jerndepoter og udviser også en vis døgnvariation med den højeste koncentration om morgenen [3].
- Nedsat hepcidinniveau ses ved lave/tomme jerndepoter [3].
- Uabsorberet og akkumuleret jern kan forårsage gastrointestinal inflammation, og som følge af dette kan der opstå mulige bivirkninger [10].

Den aktuelle behandlingsvejledning på pro.medicin.dk anbefaler 100-200 mg elementært jern dagligt fordelt over en eller to gange [12]. Det er dog blevet dokumenteret, at indtag af > 60 mg elementært jern af kvinder med jernmangel resulterer i en stigning af hepcidinniveau i de efterfølgende 24 timer med fald til et ikkesignifikant niveau efter 48 timer [13]. Senere har et cross-over-studie af kvinder med jernmangelanæmi vist højere fraktionel jernoptagelse ved indtag af 100-200 mg elementært jern hver anden dag sammenlignet med hver dag [14]. Dette taler for, at man ved at anvende mindre doser og/eller at indtage jern hver anden dag kan øge den fraktionelle absorption og dermed tolerancen af peroral jernbehandling.

Opgørelse af ny litteratur

I kraft af resultaterne fra de overnævnte studier har man forsøgt at evaluere effektiviteten og tolerancen af forskellige behandlingsregimer i en række nyere studier.

Seks studier [15-20] inkluderede deltagere med jernmangel eller jernmangelanæmi ud fra deres respektive nationalbestemte grænseværdier. Fraset et studie [20] inkluderede studierne ikke deltagere med svær anæmi, hvilket vil sige, at alle havde hæmoglobinniveau > 4 mmol/l [21].

Generelt blev personer med kendte kroniske sygdomme, bl.a. malabsorption samt anæmi som

følge af cancer og graviditet, ekskluderet.

De respektive studier sammenlignede forskellige doseringsregimer, herunder dosering hver anden dag over for daglig eller flere gange daglig dosering. Fem af de inkluderede studier [15, 16, 18-20] sammenlignede 60-80 mg elementært jern indtaget hver dag eller hver anden dag, hvoraf to studier [16, 19] også sammenlignede med jern givet to gange dagligt. To studier [17, 18] sammenlignede kun dosering af jern hver anden dag med jern givet to gange dagligt.

Studiernes varighed varierede mellem 28 dage og 24 uger. Kun et randomiseret klinisk forsøg [15] blev designet således, at deltagerne modtog den samme akkumulerede dosis jern i hver behandlingsgruppe ved studiets afslutning.

Effekten på ferritin og hæmoglobin

I fem af de inkluderede studier [15, 16, 18-20] blev der observeret en stigning af ferritin- og hæmoglobinniveau uden signifikant forskel mellem grupperne, der indtog 60-80 mg jern hver anden dag, sammenlignet med daglig dosering. Disse resultater blev observeret på trods af, at deltagerne i fire af studierne [16, 18-20], hvor deltagerne fik jern hver anden dag, kun modtog halvdelen af den akkumulerede dosis ved studiernes slutning. Varigheden af studierne påvirkede ikke resultaterne. Det sjette studie [20] endte kun med 13 deltagere, hvorfor resultaterne tillægges mindre værdi.

To studier [16, 19] sammenlignede 80 mg elementært jern givet hver anden dag med både 80 mg en gang dagligt og med 80 mg to gange dagligt. Disse studier fandt en signifikant stigning i ferritinniveau ved administration af 80 mg to gange dagligt sammenlignet med 80 mg dagligt eller hver anden dag, men ingen signifikante ændringer i hæmoglobinniveau.

Et studie [17] sammenlignede to doser af 80 mg jern givet hver anden dag med 80 mg jern to gange dagligt i 60 dage og fandt ingen signifikant forskel i ferritin- og hæmoglobinniveau mellem de to grupper.

Tolerance

Fire af de inkluderede studier [15, 16, 18, 19] sammenlignede prævalensen af gastrointestinale bivirkninger mellem de forskellige behandlingsgrupper og fandt ingen signifikant forskel i grupperne, der indtog 60-80 mg dagligt eller hver anden dag. De to studier [16, 19], der inkluderede en tredje gruppe, som modtog 80 mg jern flere gange dagligt, fandt en signifikant stigning i gastrointestinale bivirkninger ved hyppigere dosering frem for en mindre dosis en gang dagligt eller hver anden dag.

Diskussion

Sammenligning med øvrig litteratur

En Cochranemetaanalyse fra 2019 bestående af 25 studier [22] afslørede en lignende tendens for

både effektiviteten og tolerancen af forebyggende behandling med 60-100 mg jern en eller to gange ugentligt sammenlignet med en daglig dosering: Effekten på hæmoglobinniveau var sammenlignelig i begge grupper, og grupperne, der modtog jern en eller to gange ugentligt, havde færre gastrointestinale bivirkninger.

Derudover var der yderligere tre randomiserede studier [23-25], der både inkluderede mænd og kvinder med jernmangel og/eller jernmangelanæmi. Disse undersøgte også effekten af forskellige behandlingsregimer: I to af disse studier [23, 25] fandt man, at 120 mg og 60 mg jern givet hver anden dag havde lige så god effekt på hæmoglobinniveau som 120 mg og 180 mg jern dagligt. I det tredje studie [24] fandt man, at gruppen, der fik 60 mg jern hver anden dag, steg signifikant i hæmoglobinniveau sammenlignet med gruppen, der fik 60 mg dagligt. Desuden faldt prævalensen af gastrointestinale bivirkninger signifikant i de grupper, der fik jern hver anden dag, sammenlignet med grupperne, der fik jern dagligt.

Anvendelse i klinikken

De nuværende retningslinjer [12] beskriver den optimale dosis til voksne, uafhængig af køn, som værende 200 mg/døgn med mulighed for at dosere dette hver anden dag i tilfælde af nedsat toleranceniveau. I juni 2023 reviderede Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi retningslinjerne, og de anbefaler 100 mg hver anden dag fra behandlingsstart og i tre måneder efter normalisering af hæmoglobin- og ferritinniveau, baseret på resultaterne fra et af de inkluderede, randomiserede, kliniske forsøg sammenholdt med det tidligere nævnte cross-over-studie [14, 15, 26].

Ved at reducere dosering til 60-80 mg elementært jern dagligt eller hver anden dag kan man opnå en lige så effektiv forøgelse af hæmoglobinniveau som ved brug af 100-200 mg jern. Den lavere dosis vil øge tolerancen, og compliansen vil formentlig stige, eftersom gastrointestinale bivirkninger er den største terapeutiske forhindring. Bedre complians vil i sidste ende kunne bidrage positivt til forbedring af symptomer og livskvalitet hos patienter med jernmangel og jernmangelanæmi.

Det skal dog bemærkes, at evidensen for anvendelse af en lavere dosis end anbefalet i tilfælde af svær anæmi er sparsom, da det eneste studie, som inkluderede patienter med svær anæmi, var for lille til at kunne danne udgangspunkt for ændring i klinisk praksis.

Konklusion

Sammenfatningen af de nyeste studier viser, at den bedste balance mellem effektivitet og tolerance opnås ved en dosis på 60-80 mg jern administreret en gang dagligt eller hver anden dag. Til trods for mindre stigning i ferritinniveau er denne dosis det overlegne kompromis til kvinder med menstruation og let til moderat jernmangel og jernmangelanæmi.

Korrespondance *Tsitsi Maria Kirk Jepsen*. E-mail: maria-tsitsi@hotmail.com

Antaget 20. august 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. oktober 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V02240100

doi 10.61409/V02240100

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia in menstruating women

Iron deficiency and anaemia affect premenopausal women's quality of life. Daily oral iron supplements are standard treatment, causing gastrointestinal side effects, which could be overcome by an alternate-day dosing regimen. In this review, we compare dosing strengths and frequencies in trials: Twice-daily doses of 160 mg of elemental iron increases the ferritin- but not the haemoglobin level significantly and is poorly tolerated compared to 60-80 mg elemental iron taken daily or every other day, in mild to moderate anemia, although evidence for severe anaemia is limited.

REFERENCER

1. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breyman C et al. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(9):727-736. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1502081>
2. Ando K, Morita S, Higashi T et al. Health-related quality of life among Japanese women with iron-deficiency anemia. *Qual Life Res*. 2006;15(10):1559-63. <https://doi.org/10.1007/s11136-006-0030-z>
3. Dahlerup JF, Eivindson E, Jacobsen BA et al. Udredning og behandling af uforklaret anæmi med jernmangel uden synlig blødning. National guideline. 2023.
4. World Health Organization. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization, 2022.
5. Kapoor MP, Sugita M, Kawaguchi M et al. Influence of iron supplementation on fatigue, mood states and sweating profiles of healthy non-anemic athletes during a training exercise: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Contemp Clin Trials Commun*. 2023;32:101084. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2023.101084>
6. Ling Y, Meffe F, Robertson D et al. Take control. Period. Needs assessment leading to the development of a digital quality improvement intervention designed to enhance adherence to tranexamic acid and iron supplementation in women with heavy menstrual bleeding. *Blood*. 2019;134(suppl 1):5868. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-122521>
7. Napolitano M, Dolce A, Celenza G et al. Iron-dependent erythropoiesis in women with excessive menstrual

- blood losses and women with normal menses. *Ann Hematol.* 2014;93(4):557-63.
<https://doi.org/10.1007/s00277-013-1901-3>
8. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
 9. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-39. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>
 10. Cappellini MD, Santini V, Braxs C et al. Iron metabolism and iron deficiency anemia in women. *Fertil Steril.* 2022;118(4):607-614. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.014>
 11. Ems T, St Lucia K, Huecker MR. *Biochemistry, iron absorption.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204/> (20. apr 2022)
 12. Overgaard U. Jernmangel. *Medicin.dk*, 2024. <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318269> (aug 2024)
 13. Moretti D, Goede JS, Zeder C et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126(17):1981-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223>
 14. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM et al. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* 2020;105(5):1232-1239. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.220830>
 15. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e524-e533. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30182-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30182-5)
 16. Oflas ND, Demircioğlu S, Doğan NY et al. Comparison of the effects of oral iron treatment every day and every other day in female patients with iron deficiency anemia. *Intern Med J.* 2020;50(7):854-858. <https://doi.org/10.1111/imj.14766>
 17. Kaynar LA, Gökçen S, Can F et al. Comparison of daily oral iron replacement therapy with every other day treatment in female reproductive age patients with iron-deficiency anemia. *Ann Hematol.* 2022;101(7):1459-1464. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04835-6>
 18. Trithiphen S, Uaprasert N. Efficacy of iron supplements given on alternate days versus consecutive days in the treatment of iron deficiency anemia in women of reproductive age: non-inferiority, randomized controlled trial. Conference proceeding. *HemaSphere.* 2021;5(suppl 2):390&1. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000566>
 19. Yüksel M, Doğan O, Yüksel MK. Prospective analysis of different oral iron posology on clinical findings and serum iron parameters including hepcidin in patients with iron deficiency anemia. *HemaSphere.* 2021;5(suppl 2):760-1. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000566>
 20. Cisneros-Camacho AL, Powers JM, Adeyemi-Fowode O et al. 9. Alternate day versus daily oral iron therapy in adolescents with iron deficiency anemia and heavy menstrual bleeding: a randomized feasibility trial. *J Pediatric Adolescent Gynecol.* 2023;36(2):227. <https://doi.org/10.1016/j.jpjag.2023.01.081>
 21. Tas F, Eralp Y, Basaran M et al. Anemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am J Clin Oncol.* 2002;25(4):371-9. <https://doi.org/10.1097/00000421-200208000-00011>
 22. Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev.*

- 2019;1:CD009218. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009218.pub3>
23. Kaundal R, Bhatia P, Jain A et al. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. *Ann Hematol.* 2020;99(1):57&;63. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03871-z>
24. Mehta S, Sharma BS, Gulati S et al. A prospective, randomized, interventional study of oral iron supplementation comparing daily dose with alternate day regimen using hepcidin as a biomarker in iron deficiency anemia. *J Assoc Physicians India.* 2020;68(5):39&;41.
25. Jongkrajakra S, Dounggern T, Sripakdee W et al. A randomized controlled trial of thrice-weekly versus thrice-daily oral ferrous fumarate treatment in adult patients with iron-deficiency anemia. *Ann Hematol.* 2023;102(6):1333-1340. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05198-2>
26. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D et al. Oral iron supplementation in iron-deficient women: how much and how often? *Mol Aspects Med.* 2020;75:100865. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100865>