

# Kvinnor i fertil ålder behöver ofta järntillskott

Gynekologiska–obstetriska tillstånd som menstruation, graviditet och amning ger kvinnor ökad risk för blodbrist. Globalt sett beräknas ungefär var tredje kvinna vara anemisk.

**JAN WESSTRÖM**, med dr, överläkare, Centrum för klinisk forskning Dalarna; institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet; kvinnokliniken, Falu lasarett  
 jan.wesstrom@ltdalarna.se

Järnbrist är den vanligaste orsaken till nutritionsproblem i världen. Järnbrist och järnbristanemi drabbar proportionellt sett fler kvinnor och barn än män. Ungefär en tredjedel av världens kvinnor är anemiska, och järnbrist är den dominerande orsaken. I västvärlden har, enligt WHO, 2–5 procent av befolkningen blodbrist (Figur 1) [1]. I en dansk studie såg man att så mycket som 40 procent av kvinnorna i Danmark hade låga järndepåer (S-ferritin <32 µg/l), och 3–4 procent hade den allvarligare formen av järnbrist, anemi [2]. I en norsk studie från 2005 fann man tömda järndepåer (S-ferritin <12 µg/l) hos 15,1 procent av icke-gravida kvinnor [3].

Blodbrist är vanligare hos kvinnor som menstruerar, är gravida (Figur 1) eller ammar. Anemi anses föreligga hos den icke-gravida kvinnan om Hb-värdet är <120 g/l. I början och slutet av graviditeten är Hb >110 g/l normalt, i mitten av graviditeten är gränsen 105 g/l. Efter partus kan Hb >100 g/l accepteras, men efter 4–6 veckor ska Hb-värdet ha nått 120 g/l [4].

## Blödningsgenes bör misstänkas hos icke-gravida kvinnor

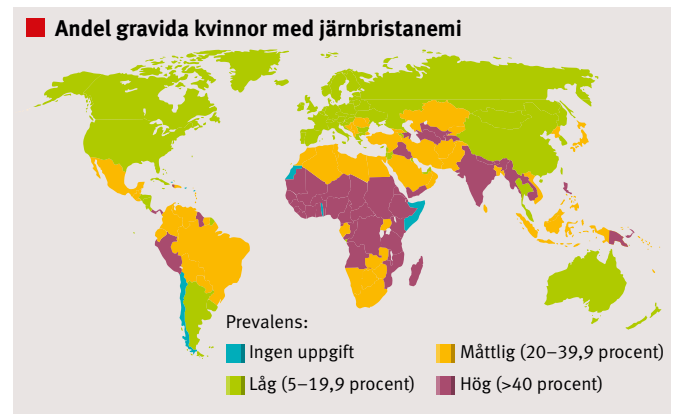
I alla fall av järnbristanemi ska blödningsgenes misstänkas. Blödningen minskar antalet röda blodkroppar samt minskar mängden och ökar behovet av tillgängligt järn för erytropoes. Kronisk blodförlust orsakas ofta av riklig menstruationsblödning. Förlängd menstruationsblödning föreligger om den pågår >7 dagar. Genomsnittlig blodförlust per menstruation är 35–40 ml, men spridningen är stor. Riklig menstruationsblödning anses föreligga om blödningsmängden överstiger 80 ml. Prevalensen av detta skattas till 10–35 procent [5], och av dessa kvinnor utvecklar 21–67 procent järnbristanemi [2].

Blödningsbekymmer påverkar livskvaliteten, leder ofta till återkommande korttidsfrånvaro från arbete och skola och stör samlivet. Vid utredning, som oftast kan ske polikliniskt, hittas ingen orsak i 40–60 procent av fallen. Riklig menstruationsblödning förekommer oftare i perioden kring menarke, i adolescens och före menopaus.

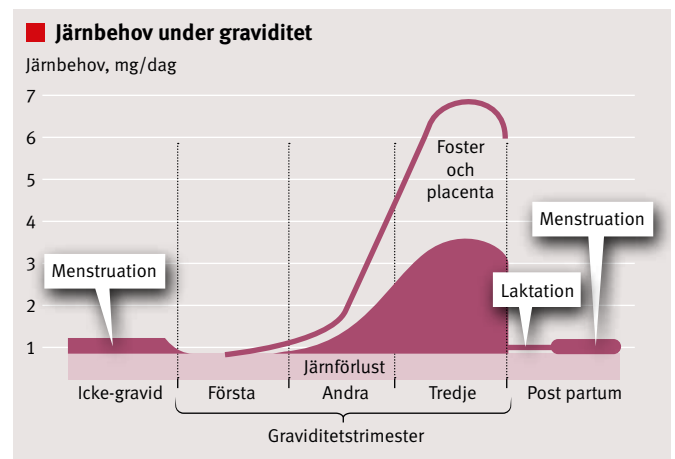
Orsaker till riklig menstruationsblödning kan vara anovulation, myom och polyper i livmodern, blödningsrubbingar/koagulopatier (tex von Willebrands sjukdom) och hormonrubbingar såsom hypotyreo. Blödningen kan också bero på intrauterin kopparspiral eller vara läkemedelsorsakad (tex warfarin och acetylsalicylsyra) [6].

## Riklig eller förlängd menstruationsblödning ska utredas

I basal utredning av riklig eller förlängd menstruationsblödning ska ingå gynekologisk undersökning för att bekräfta att



Figur 1. Andel gravida kvinnor med järnbristanemi i världen.



Figur 2. Järnbehovet ökar 10 gånger från första till andra graviditetstrimestern.

blödningen verkligen har uterint ursprung, graviditetstest och kontroll av blodstatus och S-ferritin (eventuellt också S-folat och S-kobalamin). Vid misstanke om koagulationsrubbing (tex anamnestiskt lättblödande, blåmärken och riklig menstruationsblödning redan från ung ålder samt hereditet) tas koagulationsparametrar. Vaginalt ultraljud avslöjar

## SAMMANFATTAT

**Förekomsten av järnbristanemi** skattas till 30 procent hos icke-gravida kvinnor i världen och ungefär 40 procent hos gravida. I västvärlden beräknas prevalensen hos gravida till 5–20 procent.

**Patienter med anemi** på grund av riklig menstruationsblödning ska utredas och behandlas för sin primära åkomma.

**Järnbrist och järnbristanemi** under graviditet ökar risken för allvarliga graviditetskomplikationer, postpartumdepression inkluderad. Även den neuropsykiatriska utvecklingen hos barnet kan påverkas.

**Peroralt järn** är förstahandsalternativ då järnbrist och järnbristanemi ska behandlas. Intravenöst järn ska övervägas då peroral behandling inte är effektiv, ger biverkningar eller då snabb effekt behövs.

**Intravenöst järn** kan ges även under graviditet.

**FAKTA 1. Peroralt järn – fördelar och nackdelar**

- |   |  |
|---|--|
| <p><b>Fördelar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lätt att administrera</li> <li>• Låg kostnad</li> </ul> <p><b>Nackdelar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absorberas dåligt av tarmen (10–20 procent)</li> <li>• Långsam och begränsad effekt</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intag krävs dagligen, ibland flera gånger dagligen</li> <li>• Minskat upptag vid samtidig inflammation</li> <li>• Biverkningar från mag–tarmkanalen är vanliga</li> <li>• Dålig följsamhet</li> <li>• Överdoserings möjlig</li> </ul> |
|---|--|

**FAKTA 2. Intravenöst järn – fördelar och nackdelar**

- |   |   |
|---|---|
| <p><b>Fördelar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Snabb effekt</li> <li>• Ökar snabbt järndepåerna och blodvärdet</li> <li>• Bra effekt även vid samtidig inflammation</li> <li>• Få biverkningar från mag–tarmkanalen</li> <li>• Ett eller få administrations-tillfällen</li> <li>• Bra följsamhet</li> </ul> | <p><b>Nackdelar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicinsk expertis behövs för administration</li> <li>• Potentiell risk för hypersensitivitet finns</li> <li>• Anafylaktoida reaktioner måste kunna åtgärdas på plats</li> <li>• Lokala reaktioner kan uppkomma</li> <li>• Dyrare än peroralt järn</li> </ul> |
|---|---|

tex myom och polyper, och det kan vara lämpligt att ta endometriebiopsi. Det senare ska göras om kvinnan är över 45 år men också på yngre kvinnor med långdragen och/eller terapiresistent blödning, kvinnor med östrogenstimulerat endometrium (tex obesitas, långdragen anovulation) och om kvinnan behandlas med tamoxifen. Vaginalt ultraljud och endometriebiopsi kan föranleda remiss till gynekolog.

**Järnbehovet ökar under graviditet**

Under graviditet behövs extra järntillskott under de senare två tredjedelarna av graviditeten, och störst är järnbehovet just före partus (Figur 2). Det beräknas att ca 1200 mg behövs från konception till förlossning [7]. Anledningar till det ökade järnbehovet under graviditet är att plasmavolym och antalet erythrocyter ökar (450 mg järn), foster- och placentatillväxt (360 mg järn) och förväntad blodförlust vid partus (200 mg järn). Bara knappt hälften av kvinnor har järndepåer tillräckliga för att täcka det ökade behovet av järn under graviditet.

Förutom de direkta symtom som kommer av blodbristen (trötthet, fatigue, yrsel, hjärtklappning m m), ger järn- och blodbrist ökad risk för kronisk placentainsufficiens, preklampsi, ökad hjärtsvikt och till och med hjärtdöd, infektionskänslighet och sämre förutsättningar att tolerera blödning under och efter förlossningen. Lågt blodvärde hos modern ökar också prevalensen av missfall, tillväxthämning, låg födelsevikt, »liten för tiden«, prematuritet, intrauterin fosterdöd och även morbiditet hos det födda barnet [8].

**Järnbrist och anemi under graviditet påverkar barnet**

Obehandlad järnbrist under graviditeten överförs också till barnet. Järn behövs för tillväxt och utveckling av alla vävnader hos foster och barn [9]. Järnbrist och anemi påverkar tex utmognaden av barnets hjärna och kognitiva funktioner [10]. Påverkan på neuropsykiatriska parametrar har setts hos vid födseln järnbristiga barn vid över 10 års ålder [11]. Järnbrist fortsätter under barn- och ungdomsåret att ligga på topp 3-listan över orsaker till sjukdom [12]. Det är också visat att barn som föds av mammor med järnbrist har ökad risk att utveckla schizofreni senare i livet [13].

**Fatigue är starkt associerat med järnbrist**

Fatigue är den medicinska termen för ett tillstånd associerat med stor trötthet eller utmattning som personer i olika svår-

righetsgrad upplever efter ansträngning, vid stress, sömnproblem eller sjukdom. Vid fatigue sänks prestationsförmågan och uppmärksamheten. Den kan uppträda fysiskt såsom muskelsvaghet eller mentalt som trötthet. I ett primärvårdsmaterial beräknas prevalensen så hög som 14–32 procent. Ofta förbises tillståndet, ibland används antidepressiva läkemedel (serotoninåterupptagshämmare).

Fatigue är dock starkt associerat till järnbrist, och på senare år har flera studier publicerats som visar att patienter, särskilt kvinnor med tomma järnförråd, på gruppnivå uppvisar mer fatigue och andra anemisyntom än jämförelsegrupper och att symptomen förbättras av järnterapi [14]. Det förefaller som om järnet har en specifik effekt oberoende av Hb i dessa studier. En förklaring är att järn behövs i syntesen av neurotransmittorer (GABA, dopamin och serotonin) [15].

**Behandling av riklig eller förlängd menstruationsblödning**

Om riklig eller förlängd menstruationsblödning diagnostiseras hos kvinnan, ska orsaken utredas. Om möjligt ska den primära orsaken behandlas så att järnbrist och järnbristanemi förhoppningsvis kan undvikas. Avgörande när man väljer terapimetod är förstas orsaken till blödningen och kvinnans ålder men också om det finns preventivmedelsbehov eller barnönskan. Till premenopausala kvinnor med riklig eller förlängd menstruationsblödning rekommenderas i första hand medicinsk behandling. Kombinerade p-piller eller hormonspiral är bra alternativ. P-piller kan tas kontinuerligt utan hormonfria intervall, och hormonspiral är en mycket bra blödningshämmande metod även om behov av antikonception saknas.

NSAID-preparat minskar också blödningsmängden och kan vara ett alternativ om hormonella alternativ inte fungerar eller accepteras och vid samtidig dysmenorré. Tranexamsyra vid behov är mer effektivt än NSAID men inte lika effektivt som hormonspiral vad gäller blödningshämmande effekt. Om medicinsk behandling inte är effektiv eller lämplig, finns olika kirurgiska behandlingsalternativ, tex endometriresektion, värmedestruktion av endometriet, polypekstirpation, myomresektion och hysterektomi.

Vid dessa behandlingar kan det ta tid innan effekt uppnås, och vid anemi är det oftast lämpligt att parallellt höja blodvärdet, och till det behövs järn som byggsten. Till icke-gravida kvinnor med järnbrist och järnbristanemi rekommenderas oralt järn [16]. I Sverige används vanligen tvåvärt järn (järnsulfatheptahydrat eller ferroglycinheptat) 100–200 mg/dag. Det finns också peroralt trevärt järn (järn(III)hydroxidpoly-maltoskomplex). Det sistnämnda finns dock ännu inte tillgängligt på svenska apotek.

Absorptionsmekanismen för Fe<sup>2+</sup> och Fe<sup>3+</sup> är olika. Det senare har en aktiv, kontrollerad mekanism. Det gör att biverkningsprofilerna kan skilja sig åt. S-ferritin kontrolleras 3 månader efter behandlingsstart. Till patienter som inte svarar på järn oralt, vid besvärlig uppkommen biverkan (oftast från mag–tarmkanalen) eller till patienter med svår anemi ges järn intravenöst. Det ökar snabbt blodvärdet, järndepåerna och livskvaliteten [17]. För- och nackdelar med respektive beredningsform sammanfattas i Fakta 1 och 2.

**Screening och profylax av järnbristanemi under graviditet**

Rekommendationer för profylax av järnbrist och järnbristanemi under graviditet har sett olika ut över tid och skiljer sig också åt mellan olika länder. Det är visat att daglig peroral järnsubstitution till gravida kvinnor minskar risken för anemi hos mor och barn samt också risken för låg födelsevikt [18]. I Sverige rekommenderar vissa landsting ferritinscreening i samband med Hb-kontrollen i tidig graviditet. Andra rekommenderar generellt att profylax med järn påbörjas från ca 20 veckors graviditet med dosering 100 mg dagligen [19].

Exempelvis i Landstinget Dalarna kontrolleras järnstatus

vid första besöket på mödravårdscentral. Om S-ferritinvärdet är  $<20 \mu\text{g/l}$  rekommenderas kvinnan att börja med järn direkt. Vid värden på  $20\text{--}60 \mu\text{g/l}$  råds kvinnan att börja med järn i mitten av graviditeten. Om S-ferritin är  $>60 \mu\text{g/l}$  anses det att inget järntillskott alls behövs under graviditeten.

### Intravenöst järn kan behövas under graviditet

Om järnbrist och järnbristanemi ändå föreligger, trots profylax, är behandling aktuell. Det finns ett flertal olika behandlingsrekommendationer vad gäller järnbrist och järnbristanemi under graviditet.

Om otillfredsställande järndepåer förelegat redan före graviditeten, vilket ofta är fallet hos kvinnor som tidigare fött barn, kan en mer aktiv hållning vad gäller handläggning av järnbristanemi krävas. Om lindrig anemi föreligger och det finns gott om tid kvar till partus, räcker det oftast med peroral järnbehandling. Vid mer uttalad symtombild och/eller anemi eller om tiden är knapp fram till beräknad förlossning, bör modern intravenös järnterapi användas. Ingen passage sker av läkemedlet över placentabarriären [20].

Det finns ett begränsat men växande antal studier rörande god säkerhetsprofil för nyare intravenösa järnpreparat [21–23]. Databasen Janusinfo skriver att dessa kan användas utan risk även under tidig graviditet (<http://www.janusinfo.se>). Benigna, snabbt övergående reaktioner som smärta i den arm där järninfusionen ges och flush/värmekänsla är väl kända och ses ibland. Efter några minuters administrationsuppehåll och därefter några minuters långsammare infusionstakt har besvären försvunnit i samtliga fall som jag känner till.

Det förefaller finnas en omotiverad rädsla hos kollegor och vårdpersonal för att ge även moderna järnpreparat intravenöst till gravida kvinnor. Bland andra har läkemedelskommittén i Dalarna diskuterat detta. Man anser att om administrerande enhet har beredskap att kunna ta hand om möjliga akuta reaktioner av givet vaccin, har man också möjlighet att ge intravenöst järn. Det är således väl lämpat att ge polikliniskt och i primärvården.

### Järnbrist och järnbristanemi under postpartumperioden

Graden av anemi under postpartumperioden är beroende av järnstatus före förlossningen och hur stor blodförlusten var vid partus. Behandling av järnbrist eller järnbristanemi är vanligen indicerad vid blodvärden  $<100\text{--}120 \text{g/l}$  [1]. Peroralt järn rekommenderas till patienter med lindrig anemi och intravenöst järn till kvinnor med mer uttalad anemi.

Järnbrist är associerad med klart ökad risk för postpartumdepression. Postpartumdepression är ett av de vanligaste sjukdomstillstånden efter barnafödande och drabbar 7–10 procent. Det medför stort lidande för den drabbade kvinnan men påverkar också det nyfödda barnet och övrig familj [24].

Det är vanligt att kvinnor under en period i den fertila perioden har tätt mellan sina graviditeter och förlossningar. Har de dessutom då och då stora järnförluster beroende av rikliga menstruationsblödningar och till det dålig följsamhet till peroral järnsubstitution/-behandling uppstår lätt en nedåtgående spiral vad gäller järndepåerna. Att fylla järndepåer peroralt tar lång tid, halvår till år [16].

### Blodtransfusion endast i fall av svår, oftast akut anemi

Blodtransfusion har flera negativa konsekvenser och ska användas endast i fall av svår och oftast akut anemi, med mycket lågt hemoglobinvärde ( $<60\text{--}70 \text{g/l}$ ) och cirkulatorisk påverkan.

Enligt en beräkning publicerad i Läkartidningen 2006 är samhällskostnaden för insamling, testning, preparation, lagring och transfusion av en enhet blod till kirurgipatienter 3 142 svenska kronor [25]. Detta ifrågasattes i en debattartikel i Läkartidningen 2007. Här angav man att landstingen ger

stora rabatter och att en enhet erythrocytkoncentrat kostade 459–724 kr; den totala kostnaden beräknades här till i genomsnitt 1 177 kronor per enhet [26]. En enhet erythrocytkoncentrat innehåller 200 mg järn.

### Järnbehandling av Willis–Ekboms sjukdom under graviditet

Willis–Ekboms sjukdom, tidigare kallad restless legs, är vanlig under graviditet. Prevalens upp mot 25 procent har rapporterats. I en studie från år 2013 angavs prevalensen (med symtom minst 2–3 gånger per vecka) till mellan 6,6 och 12,3 procent i Sverige. Tillgänglig effektiv behandling med dopaminerga läkemedel avråds under graviditet, och eftersom låga järndepåer spelar en central roll i patofysiologin vid Willis–Ekboms sjukdom är järnbehandling ett alternativ [27].

Vid Willis–Ekboms sjukdom ses S-ferritinnivåer  $<50 \mu\text{g/l}$  som behandlingsgräns, och om den gravida kvinnan har uttalade symtom har jag även här gett intravenöst järn (1 000 mg som engångsdos). God symtomlindrande (om än efter några veckor ibland övergående) effekt utan allvarligare biverkan har setts i de flesta fall. Ingen akut eller senare påverkan på fostret eller hos det nyfödda barnet har registrerats.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444-54.
- 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.
- Borch-Johnsen 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.
- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-3):1-29.
- Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract.* 2004;54:359-63.
- Singh S, Best C, Dunn S, et al. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35:473-9.
- Milman N. Iron and pregnancy – a delicate balance. *Ann Hematol.* 2006;85:559-65.
- Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1280S-4S.
- Colomer J, Colomer C, Gutierrez D, et al. Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1990;4:196-204.
- Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics.* 2010;126:e427-34.
- Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics.* 2000;105:E51.
- Gore FM, Bloem PJ, Patton GC, et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet.* 2011;377:2093-102.
- Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, et al. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:1136-44.
- Favrat B, Balck K, Breyman 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;9:e94217.
- Kim J, Wessling-Resnick M. Iron mechanisms of emotional behavior. *J Nutr Biochem.* 2014;25:1101-7.
- Lachowicz JI, Nurchi VM, Fanni D, et al. Nutritional iron deficiency: the role of oral iron supplementation. *Curr Med Chem.* 2014;21:3775-84.
- Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion.* 2009;49:2719-28.
- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(12):CD004736.
- Andersson A, Andén L. Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning. *Läkemedelsboken 2014.* Läkemedelsverket. <http://www.lakemedelsboken.se>
- Malek A. In vitro studies of ferric carboxymaltose on placental permeability using the dual perfusion model of human placenta. *Arzneimittelforschung.* 2010;60:354-61.
- Abhilashini GD, Sagili H, Reddi R. Intravenous iron sucrose and oral iron for the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:OC04-7.
- Christoph P, Schuller C, Studer H, et al. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med.* 2012;40:469-74.
- Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, et al. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:115.
- Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr.* 2005;135:267-72.
- Glenngård AH, Persson U. En blodtransfusion i Sverige – så mycket kostar den samhället. *Läkartidningen.* 2006;103:2752-6.
- Åkerblom O. Så mycket kostar inte en blodtransfusion i Sverige. *Läkartidningen.* 2007;104:148-9.
- Wesström J, Skalkidou A, Manconi M, et al. Pre-pregnancy restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) is associated with perinatal depression. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:527-33.

## SUMMARY

Estimations suggest that 30.2% of non-pregnant women ages 15–50 years are anaemic, compared to only 12.7% of men. Among pregnant women the prevalence exceeds 40%, iron deficiency being the underlying cause in 50% of the patients. Symptoms include fatigue, exhaustion and impaired cognitive function. The increased need for iron in women with heavy or prolonged menstrual bleeding or in pregnancy (~10-fold increase from first to third trimester) is largely unmet. Iron deficiency anaemia in pregnancy is associated with increased risk of maternal as well as infant morbidity or mortality. Postpartum it may lead to reduced milk production, increased prevalence of postpartum depression and impaired physical function. Treatment to prevent or improve iron deficiency with or without anaemia during and following pregnancy is recommended. Oral treatment is the method of choice. However, intravenous iron should be considered for patients that respond poorly to oral treatment, suffer from side effects or are in need of rapid effect. Intravenous iron may also be used during pregnancy.