

Effekt av intravenös versus peroral järnbehandling vid järnbristanemi: en systematisk översikt samt nationella försäljningsdata av järnpreparat 2015-2024

Intravenous versus oral iron therapy in iron deficiency anaemia: systematic review and Swedish national sales data 2015–2024

- Dorothea Lagrange¹, Lars Breimer¹, Louise Olsson¹ och Elin Dahlén²
¹Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro
²Stiftelsen NEPI - Nätverk för läkemedelsepidemiologi



Följande personer har bidragit till denna rapport:

Litteratursökning: Linda Bejerstrand, Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Klinisk del: Lars Breimer MD, PhD, Dorothea Lagrange distriktsläkare, med dr,
Louise Olsson MD, PhD

Statistisk granskning: Rebecka Klang, MSc

Statistik över försäljning av läkemedel: Elin Dahlén Ph, PhD

Intern granskning:

Mei Li, MD, PhD

Extern granskning:

Soheir Beshara, överläkare, Kliniskt kemiska laboratoriet (hematologi), Karolinska sjukhuset, Stockholm

Torbjörn Karlsson, överläkare, Institutionen för medicinska vetenskaper, Hematologi

Akademiska sjukhuset, Uppsala

Externa granskare bidrar med värdefulla synpunkter till att höja kvaliteten på Camtös rapporter. Det slutgiltiga innehållet och utformningen av rapporten ansvarar dock enbart Camtö för. Samtliga författare och granskare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

För vidare kontakt och frågor: lars.breimer@regionorebrolan.se

Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto>

Diarirenummer: 24RS12755



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: camto@regionorebrolan.se

Publicerad 2025-10-28

Förkortningar

CKD	Chronic kidney disease; kronisk njursjukdom
COI	conflict of interest (intressekonflikt; jäv)
DDD	Definierade dygnsdoser
eGFR	Estimerad GFR
EOT	End of treatment
FCM	Ferric carboxymaltose (en iv beredning av järn)
FS	Ferrous sulphate (en typ av peroralt järn)
Hb	Hemoglobin
IBD	Inflammatory bowel disease; inflammatorisk tarmsjukdom
iv	Intravenöst
NR	Not reported
OA	Open access
6-MWT	Six Minute Walk Test
TIND	1000 invånare och dag
TKA	Total knee arthroplasty; total knäledsplastik
TSAT	Transferrin saturation

Innehåll

Abstract.....	5
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	6
Medicinsk faktaruta	7
Bakgrund.....	8
Metod	9
Resultat	12
Summary of Findings	20
Diskussion	21
Kunskapsluckor	22
Organisatoriska aspekter.....	23
En kartläggning av järnläkemedel i Sverige 2015–2024.....	24
Referenser	33
Bilagor	35

Abstract

Background

The aim of this systematic review was to compare the efficacy of intravenous vs oral iron therapy in anaemic adults with normal gastrointestinal absorption.

Methods

Librarians at Örebro University searched Medline, Embase, and the Cochrane Library for randomised controlled trials (RCTs) published between 2014 and December 2024. The selection process adhered to the PRISMA guidelines; studies on anaemia related to pregnancy, postpartum, or malignancies were not eligible. RoB 2 was used for risk of bias assessment, and a narrative synthesis was conducted.

Results

Of 1,295 publications, four RCTs were relevant, all conducted in Europe. Two of them had unacceptably high risk of bias and were left aside. Findings from two studies, one of high and one of moderate risk of bias, were extracted.

One RCT included 50 patients who were planned for cardiac surgery and had a preoperative Hb of 119 g/L in the intravenous group (IG) and 114 in the oral group (OG). After 3 weeks of treatment, mean (SD) Hb was 120 (9.8) in the IG vs 118 (12.0) in the OG. The other study was the only placebo-controlled RCT including 97 patients after upper gastrointestinal haemorrhage with Hb 97 in the IG and 101 in the OG. After 13 weeks, mean Hb was 139 in the IG and 135 in the OG.

Conclusion

No significant differences in Hb values were observed after intravenous vs oral iron treatment in two RCTs on patients with mild to moderate anaemia and normal gastrointestinal absorption. No relevant RCTs on severe anaemia were identified.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Syftet med detta projekt var att sammanställa studier som jämfört effekten mellan behandling med järn-tabletter eller intravenöst järn bland patienter med lågt blodvärde och med normal upptagningsförmåga av järn i tarmen.

Metod

Bibliotekarier vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet sökte efter randomiserade kontrollerade studier (RCT) i tre databaser publicerade från 2014 till december 2024. Studier relaterade till graviditet, förlossning och cancersjukdomar togs inte med. Två oberoende granskare valde ut relevanta studier, studierna granskades och resultatet sammanställdes.

Resultat

Fyra relevanta studier påträffades. Två av dem hade dock uttalade metodologiska svagheter som kan snedvrider resultatet varför de lämnades därhän.

En studie på 50 patienter som var inplanerade för hjärtkirurgi och som hade mycket lätt nedsatt blodvärde visade att efter 3 veckors behandling hade blodvärdet (Hb) ökat något i bägge grupperna och utan någon statistisk skillnad mellan tabletter och intravenös behandling.

Den andra studien hade 97 deltagare som vårdats på sjukhus med måttligt nedsatt blodvärde efter blödning från övre delen av magtarmkanalen. Efter tre månaders behandling var Hb 139 bland de som fått intravenöst järn och 135 bland de som fått tabletter, utan någon statistiskt säkerställd skillnad. Denna studie var placebokontrollerad och därför mer tillförlitlig.

Inga allvarliga biverkningar för järn intravenöst rapporterades i någon av studierna.

Slutsats

Två randomiserade kontrollerade studier med lätt till måttligt nedsatt blodvärde på grund av järnbrist visade ingen skillnad i effekt mellan de som fått järn intravenöst och de som fått tabletter. Det påträffades ingen studie som jämfört effekten mellan intravenöst järn och järntabletter vid mer uttalat lågt blodvärde.

Medicinsk faktaruta

Kristina Bohlin, specialist i allmänmedicin, VC Lillån och informationsläkare, Läkemedelscentrum, USÖ

I primärvården är substitutionsbehandling med järn vanligt förekommande. Indikationerna är flera och riktlinjer kring vilka patientgrupper som kan komma ifråga för behandling har på senare år blivit allt fler. En av de vanligaste grunderna för järnsubstitution är dock fortsatt järnbristanemi. I vissa fall finns skäl att välja intravenös behandling – exempelvis vid förväntat nedsatt upptagningsförmåga i tarmen utifrån inflammatoriska eller anatomiska orsaker. I majoriteten av fallen bör förstahandsvalet dock vara peroral järnbehandling.

I primärvården i Örebro har användningen av intravenös järnbehandling stadigt ökat de senaste åren. Det är svårt att få fram statistik över på vilka indikationer behandlingen är ordinerad.

Peroralt järn ger ofta gastrointestinala biverkningar, vilket kan vara tålamodsprövande för såväl patient som behandlare och innebär ett behov av tydlig information innan behandlingsstart. En del patienter upplever dessa biverkningar som så besvärande att man ställs inför beslutet att gå över till att behandla med intravenöst järn – en behandling som innebär betydligt större kostnader, dels i reell läkemedelskostnad men ännu mer utifrån den tid som behöver avsättas för ordination och administration av läkemedlet.

Det finns en föreställning om att intravenös behandling ger snabbare effekt på blodvärdet jämfört med tablettbehandling. Det kan också i vissa fall upplevas som en enklare och mer förutsägbar behandling då problemet med följsamhet till behandling uteblir. Samtidigt är intravenös behandling behäftat med betydligt allvarligare, om än också betydligt mer sällsynta, biverkningar.

Sammantaget finns ett behov av att närmare förstå i vilken utsträckning effekten av de båda behandlingsalternativen skiljer sig och hur risken för biverkningar bör beaktas vid ställningstagande till val av behandling.

Bakgrund

Järnsubstitution genom infusion används i allt större omfattning i Sverige. För vissa patientgrupper med järnbristanemi är intravenös tillförsel ett tydligt bättre alternativ, medan indikationen bedöms som mer relativ i andra grupper. Detta gäller framför allt patienter med normal upptagningsförmåga av järn i mag-tarmkanalen och utan några komplicerande sjukdomar. Peroral järnbehandling medför en ökad risk för gastrointestinala biverkningar, medan intravenös tillförsel är förknippad med färre men potentiellt allvarigare biverkningar.

Cochrane publicerade nyligen två systematiska översikter som jämför peroral och intravenös järnbehandling vid graviditet [1] respektive postpartum [2], med sökperioder fram till mars respektive april 2024. Intravenös tillförsel av järn under graviditet medförde ett högre Hb-värde men effekten på kliniska utfallsmått var osäker. För postpartumpatienter bedömdes intravenös tillförsel möjligen minska trötthet något under de första veckorna efter förlossning, men i övrigt var effekten på kliniska utfallsmått även här mycket osäker.

Syftet med denna systematiska översikt var att på motsvarande sätt kartlägga studier som jämfört effekten av peroral och parenteral järnbehandling hos individer med järnbristanemi utan komplicerande tillstånd eller diagnoser.

Metod

Denna systematiska översikt registrerades 2024-12-19 i Projektdatabasen för Region Örebro län [3].

Frågeställning:

Vilken skillnad i effekt finns mellan peroral och parenteral järnsubstitution vid järnbristanemi och fullgod järnupptagningsförmåga?

Följande PICO ställdes upp:

- **Population** Patienter ≥ 18 år med järnbristanemi och fullgod upptagningsförmåga av järn
- **Intervention** Intravenöst järn
- **Control** Peroralt järn
- **Outcome** Hb-värde
 Biverkningar
 Livskvalitet
- **Study design** Endast RCT

Inklusionskriterier:

Studier på i princip där det *a priori* inte föreligger några skäl mot peroral behandling av järnbristanemi, såsom exempelvis vid

- Menorrhagi eller annan benign blödning
- postoperativ anemi på i övrigt frisk patient, t ex efter höftkirurgi
- anemi efter trauma där patienten inte är i behov av blodtransfusion
- enbart studier publicerade på engelska

Exklusionskriterier:

- Studier på behandling av järnbristanemi under graviditet och postpartum samt vid malignitet
- Studier på järnbehandling för hjärtsvikt och njursvikt
- Studier på patienter med nedsatt upptagningsförmåga i tarmen (IBD, efter obesitaskirurgi)
- Studier på järnbehandling i kombination med annat läkemedel (t ex erytropoietin)
- Andra publikationsformer såsom översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter, abstracts
- Substanter som ej finns registrerade som läkemedel i Sverige, eller som avregistrerats

Det sista exklusionskriteriet tillkom först i samband med selektion av publikationer och hade förbisett under planeringen av projektet.

Litteratursökning

Litteratursökning gjordes av bibliotekarier vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet där PubMed, Cochrane Library och Embase eftersöktes från 2014 fram till 2024-12-19. Sökmallar redovisas i Bilaga 1.

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två granskare oberoende av varandra (LB, DL) och i två steg. I en första omgång selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjordes ånyo först en oberoende relevansbedömning och eventuella oenigheter mellan de två granskarna löstes slutligen i konsensus.

Referenslistor från inkluderade studier och från påträffade systematiska översikter gicks igenom för att identifiera relevanta korsreferenser. De genomgick samma selektionsprocess som de referenser som påträffades vid bibliotekets litteratursökning. Selektion och slutgiltigt antal inkluderade studier redovisas i ett PRISMA-diagram. Samtliga studier som inkluderats gick vidare till kvalitetsgranskning. Samtliga författare till de inkluderade studierna eftersöktes i Retraction Watch Database [4].

Bedömning av risk för bias

Risk för bias i de inkluderade studierna bedömdes utifrån granskningsmallen RoB 2 [5]. Tre medarbetare (LB, DL, LO) bedömde risken för bias oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes i konsensus.

Statistisk granskning

Några grundläggande aspekter av den statistiska hanteringen i de inkluderade studierna granskades (RK). Det omfattar redovisningen av beräkning av urvalsstorlek och justering för multipla tester. Baslinjevariabler i samtliga inkluderade studier extraherades för analys enligt Carlisles metod [6], där extrema värden i de beräknade kombinerade p-värdena kan orsakas av problem med randomiseringen. Gräns för potentiella problem sattes vid ett kombinerat p-värde ≤ 0.05 eller ≥ 0.95 . Medianer transformerades till medelvärden [7] och en sensitivitetsanalys genomfördes med de baslinjevariabler som endast redovisades som medelvärden. Bristfällig eller anmärkningsvärd hantering av statistiken i övrigt noterades.

Intressekonflikter

Andel författare som deklarerat finansiella intressekonflikter redovisas i en särskild tabell samt finansiering av studien, om det deklarerats.

Tidskrifter

De tidskrifter där inkluderade studier publicerats kartlades översiktligt, framför allt avseende möjlig rovdjurspublicering.

Extraktion av data

Data extraherades från inkluderade studier av en granskare (DL) och dubbel-kontrollerades av annan (LB). Hb-värden i rapporten anges i g/L.

Analys

En narrativ analys av inkluderade studier gjordes. En sammanställning över "Summary of Findings" utifrån GRADE redovisas slutligen [8].

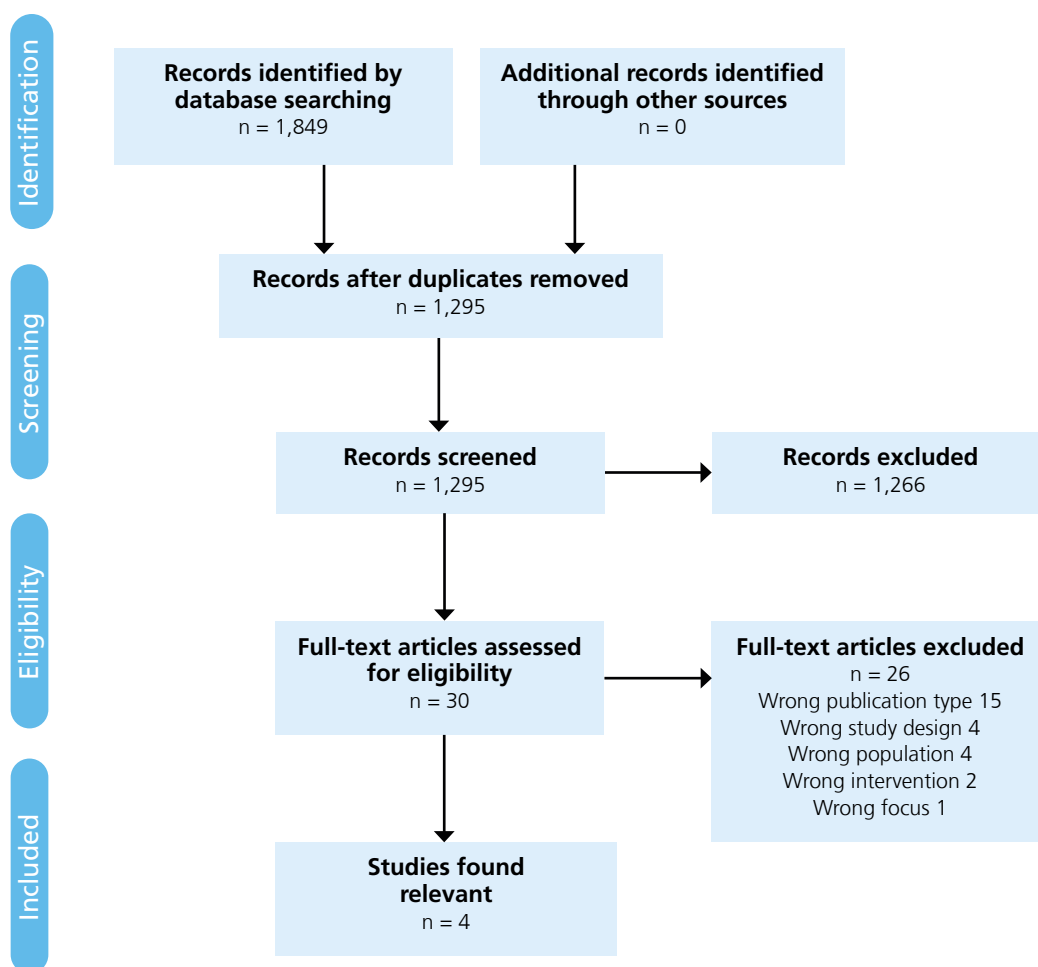
Pågående studier

Pågående systematiska översikter eftersöktes i databasen PROSPERO [9] och pågående primärstudier i Clinicaltrials [10] och ISRCTN [11].

Resultat

Granskning av inkluderade studier

Av 1 295 unika bedömdes fyra som relevanta för frågeställningen (Figure 1). Publikationer exkluderade på fulltextnivå (n= 26) redovisas i Bilaga 2. Författare till de inkluderade studierna eftersöktes i Retraction Watch Database våren 2025. För Bager och Dahlerup fanns två "expression of concern" vardera, men troligen av mindre relevans. JP Gisbert som är tongivande författare i studien av Ferrer-Barceló hade mer än 10 "expressions of concern" samt ett återkallat konferensbidrag från 2019.



Figur 1 Study flow chart

Studierna var genomförda i Europa och publicerade år 2014 och år 2019 (Table 1) [12-15]. Padmanabhan [15] inkluderade patienter med mycket mild anemi av oklar genes inför coronar by-pass eller klaffkirurgi. Ferrer-Barceló [14] inkluderade patienter efter sjukhusvård på grund av övre eller nedre gastrointestinal blödning, blödning från esofagusvaricer undantaget. Bager [12] inkluderade patienter när de skrevs hem efter övre GI-blödning, esofagusvaricer undantaget. Bisbe [13] inkluderade patienter efter knäplastik med Hb <120 g/L eller TSAT <20 % dagen efter operation. Karboxymaltos iv och järnsulfat 100 till 650 mg po per dygn gavs i alla studier.

De rapporterade primära utfallsmåtten var Hb-ökning efter 3 veckor i studien av Padmanabhan [15], andel med normaliserat Hb efter 42 dagar i studien av Ferrer-Barceló [14], samt skillnader i Hb-förändringar mellan dag 4 och 30 postoperativt och andel med utan anemi (Hb < 120) i studien av Bisbe [13]. Bager et al jämförde skillnader i Hb mellan behandlingsgrupperna efter 3 månader som ett sekundärt utfallsmått [12].

Table 1 Basic characteristics of studies comparing iv and oral iron treatment of anaemia (n= 4)

Author, year, country	n	Population	Hb* prior to treatment	Mean age, male sex (M)	Study period	Intervention iv	Control oral	Outcome
Padmanabhan 2019 UK [15]	50	Preop cardiac surgery	I: 119 C: 114	I: 73, M 59% C: 75, M 64%	Oct 2013 - Dec 2015	FCM max 1000 mg	FS 200 mg x 2	Change in Hb after 3 weeks (21 days)
Ferrer-Barceló 2019 Spain [14]	65	Non-variceal acute GI-bleeding	I: 94 C: 97	I: 58, M 59% C: 62, M 69%	NR	FCM Day 0: 1000 mg Day 7: 500/1000 mg	FS 650 mg x 1	% with complete response (Hb ≥120 or 130) at day 42
Bager 2014 Denmark [12]	97	Non-variceal acute upper GI haemorrhage	I: 97 C: 101	70, M 53%	April 2010 - Jan 2013	FCM 1000 mg	FS 100 mg x 2	Differences in Hb after 3 months ** (90 days)
Bisbe 2014 Spain [13]	161	Postop total knee arthroplasty	I: 97 C: 97	I: 73, M 22% C: 73, M 19%	Jan 2011 - Jan 2012	FCM Ganzoni formula + 500 mg	FS 100 mg x 1	ΔHb day 4 to 30 postop and proportion with Hb >120

*reported as mean values (g/L), **secondary objective of the study

FCM: ferric carboxymaltose, FS: ferrous sulphate

Risk för bias

I studien av Padmanabhan [15] är beskrivningen av hur randomisering gått till otydlig. Studien hade ett förregistrerat protokoll. Det primära utfallsmåttet beskrivs som effekt på Hb och andel som ökat Hb >15 g/L efter iv järn [16], men det rapporteras också skillnader i Hb-ökning mellan grupperna och andel som är kvarvarande anemiska efter behandling. Deltagarna var inte blindade för vilken behandling de fick, vilket kan ha påverkat rapportering av biverkningar och livskvalitet.

Studien av Ferrer-Barceló [14] angav en icke-acceptabel metod för "randomisering" där allokeringen till grupperna kontrollerades av studieansvarig forskare (PI). Grupptilldelningen baserades på ett mönster om "varannan patient" och kunde därmed förutsägas. I diskussions-avsnittet omnämner författarna det som "kvasirandomisering". Deltagarna var inte blindade för vilken behandling de fick, vilket kan ha påverkat rapportering av biverkningar och livskvalitet. Studien rapporterar flera analyser på samma Hb-utfall i form av procentuell andel deltagare med "complete" (Hb > 130 eller 120 för män respektive kvinnor) och "partial response" (Hb-ökning om 20 g/L jämfört med baseline) medan det i protokollet enbart anges att "evolution of Hb levels" ska undersökas. Exakta Hb-värden i form av medelvärden anges enbart i en graf, men utan SD vilket medför att angivna p-värden inte kan kontrollräknas. Ferritin däremot rapporteras med antal och SD på ett korrekt sätt i tabeller.

Endast studien av Bager [12] från 2014 blindade såväl deltagare som studiepersonal och använde placebo för både infusion och tabletter, dvs de patienter som fick aktiv substans i tablettform fick initialt även en koksaltinfusion och de som fick aktiv substans i med järninfusion fick även placebotabletter. Studien planerades med det primära syftet att jämföra järnsubstitution med placebo, dvs ingen aktiv substans i vare sig infusion eller tabletter. Under studiens gång noterades dock att var fjärde patient i denna placebogrupp kvarvarande var anemisk efter 13 veckor. I publikationen anges därför att efter godkännande från alla relevanta instanser upphörde därför studiearmen med enbart placebo i både peroral och intravenös tillförsel. Endast 14 patienter inkluderades i dock placebogruppen innan den upphörde, betydligt färre än de 42 som beräkningen av materialstorlek angivit. I den sista uppdateringen av protokollet på Clinicaltrials.gov 2013-04-04 [20] anges att placebogruppen finns kvar i studien. I sin rapportering lyfter författarna fram jämförelsen mellan järnbehandling och placebo efter övre gastrointestinal blödning som ett viktigt resultat.

Det sekundära syftet med studien av Bager var att jämföra effekten av en dos järn iv med järn peroralt under 3 månader, vilket gjorts. Anmärkningsvärt är att studieprotokollet anger att livskvalitet och hälsoekonomi också skulle utvärderas. En publikation om livskvalitet och trötthet publicerades senare men då med fokus på en jämförelse mellan anemiska och icke-anemiska patienter efter övre GI-blödning, och inte mellan peroral och intravenös järnbehandling [21]. Någon hälsoekonomisk uppföljning inte har kunnat påträffas. Sammantaget bedöms därför att studiens rapportering av utfallsmått har måttlig risk för bias.

I studien av Bisbe [13] redovisas baslinjevariabler som ter sig osannolika (se även statistik-avsnittet). Deltagarna var inte blindade, vilket kan ha påverkat rapportering av biverkningar och livskvalitet. Studien registrerades i Eudra-CT år 2010 [18] och i Clinicaltrials 2013-07-30 [19], dvs efter att materialinsamlingen var avslutad i januari 2012. Studien rapporterar resultat av Hb i subgrupper som inte specificeras i dessa protokoll för 1) patienter med lågt preoperativt ferritin <100 µg/L; 2) patienter med uttalad postoperativ anemi Hb <100 g/L och för 3) patienter med både postoperativ anemi Hb <100 g/L och lågt preoperativt ferritin <100 µg/L. I protokollet för studien av Bisbe (13) framgick att peroral järntillförsel skulle starta vid utskrivning dag 7 medan tidpunkt för den intravenösa dosen inte specificerades. I artikeln framkommer att den gavs dag 1 efter operation, dvs den perorala gruppen hade sex dagar kortare tid på sig fram till avslutande Hb-mätning dag 30.

Sammantaget bedöms därför två studier ha en oacceptabelt hög risk för bias – det gäller studien av Ferrer-Barceló på grund av avsaknad av randomisering och studien av Bisbe, främst på grund av olika behandlingstid för de två grupper som jämfördes (Figure 2). Studien av Padmanabhan bedöms ha hög risk för bias och studien av Bisbe måttlig risk för bias.

Author Year	Randomisation	Deviations from plan	Missing data	Outcome measurement		Outcome report	Summary
				Lab	Other		
Padmanabhan 2019	●	●	●	●	●	●	●
Ferrer-Barceló 2019	●	●	●	●	●	●	■
Bager 2014	●	●	●	●	NR	●	●
Bisbe 2014	●	●	●	●	●	●	■

● Low ● Moderate ● High ■ Unacceptably high

Figure 2 Risk of bias assessment of included studies

Statistisk granskning

Studierna av Ferrer-Barceló och Bager redovisar en beräkning av urvalsstorlek utan anmärkning (Table 2). För studien av Bager får det dock sägas vara anmärkningsvärt att antagandena för beräkningen inte verkar ha justerats när placeboarmen upphörde. Studien av Bisbe saknar referens till den effektstorlek som använts i beräkningarna. Studien av Padmanabhan baserade antagandet om effektstorlek på en studie som inte var helt lämplig, då det utgick från en annan population, men de var transparenta med detta.

I alla studier utfördes ett flertal statistiska tester men för att hålla risken för falskt positiva resultat på önskvärd nivå (oftast 5 %) behöver en justering för multipla tester göras. Studien av Bisbe rapporterade att justering för multipla tester gjorts medan övriga studier inte diskuterade detta.

Studien av Bisbe hade ett kombinerat p-värde $\geq 0,95$ för baslinjevariablerna, vilket innebär att de randomiserade grupperna var oväntat olika vid baslinjen. Möjliga förklaringar till extrema värden av kombinerade p-värden innefattar slump eller problem vid själva randomiseringen. Ingen av studierna hade ett kombinerat p-värde $\leq 0,05$ för baslinjevariablerna, vilket skulle innebära att grupperna var oväntat lika vid baslinjen. En sensitivitetsanalys baserad på baslinjevariabler som enbart redovisades med medelvärden ändrade inte resultatet.

Table 2 Summary of the statistical review of the included studies

Author Year	Sample size calculation	Calculated sample size / number randomized	Multiplicity correction	Distribution of baseline variables *	Interpretation *
Padmanabhan 2019	Reference for effect size not appropriate but this was transparently reported	46 / 50	NR	0.57	OK
Ferrer-Barceló 2019	No remarks	58 ** / 65	NR	0.35	OK
Bager 2014	No remarks	108 (aimed for 126) / 97	NR	0.79 ***	OK
Bisbe 2014	Reference for effect size missing	102 (aimed for 120) / 122	Yes	0.99997	Dissimilar groups

* Calculation based on Carlisle's method. Low values (<0.05) indicate the intervention and control groups are similar at baseline, higher values (>0.95) suggest the groups are dissimilar.

** Assumed a 15% loss to follow up

*** Calculated from medians only

Intressekonflikter

Samtliga fyra studier sponsrades av Vifor Pharma, som tillverkar den intravenösa järn-beredningen (Table 3).

Table 3 Financial conflict of interest disclosed in the included studies

Author Year	Authors N	Financial COI in relation to sponsor N (%)	Employed by sponsor N (%)	Funding
Padmanabhan 2019	8	1 (13%)	0	Supported by a Tripartite charitable award (hospital based) and Vifor Pharma (UK).
Ferrer-Barceló 2019	13	1 (8%)	0	Medical writing support was provided by Walter Fürst (SFL Regulatory Affairs & Scientific Communications, Switzerland) and funded by Vifor Pharma España.
Bager 2014	2	1 (50%)	0	Supported in part by an unrestricted grant from Vifor Pharma Nordiska AB, Sweden.
Bisbe 2014	5	1 (20%)	0	Anemia Working Group España (AWGE) was the promoter of the study, the hospital covered insurance costs, and Vifor Pharma provided study medication. Medical writing support by SFL Regulatory Affairs & Scientific Communication, Switzerland, that was funded by Vifor Pharma Ltd, and statistical analysis support by Vifor Pharma Spain.

Tidskrifter

En av studierna var publicerad open access men tidskriften fanns inte registrerad i DOAJ [22] och nådde enbart upp till vetenskaplig miniminivå (1) enligt den norska listan [23] (Table 4). Övriga tre återfanns i tidskrifter som publicerar enligt hybridmodellen och hade bättre kvalitet enligt norska listan. Ingen av studierna fanns med i Cabells reports [24] över rovdjurstidskrifter.

Table 4 Type of journals that published the identified studies

Author Year Country	Journal	Type of journal	DOAJ*	Predatory reports Cabells	Norska listan
Padmanabhan, 2019, UK	Interactive/Interdisciplinary Cardiovascular and Thoracic Surgery	OA	No	No	1
Ferrer-Barceló, 2019, Spain	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	Hybrid	-	No	2
Bager, 2014, Denmark	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	Hybrid	-	No	2
Bisbe, 2014, Spain	British Journal of Anaesthesia	Hybrid	-	No	2

* Relevant for OA journals only

Sammanfattning granskning av relevanta studier

Studierna av Ferrer-Barceló och Bisbe bedömdes vara behäftade med metodologiska svagheter och oacceptabelt hög risk för bias vilket påverkar tillförlitligheten till resultaten i dessa två studier. Därmed rapporteras endast resultat från de två övriga studierna av Padmanabhan respektive av Bager.

Resultat rapporterade i inkluderade studier

Effekt på Hb

Studien av Padmanabhan [15] rapporterade ingen signifikant skillnad i ökning av Hb från baslinjen mellan grupperna efter 21 dagar. Jämförelse mot baslinjen är dock inte ett korrekt sätt att utvärdera en randomiserad studie [25] men data fanns tillgängliga i studien, vi har därför extraherat dessa och beräknat p-värde med ett t-test (Table 2).

Studien av Bager [12] rapporterade medelvärden av Hb 139 g/L efter intravenös och 135 g/L efter peroral behandling i tre månader. I en graf anges att skillnaden testats med t-test (trots att figurtexten använder centralmåttet median) och att den inte är signifikant ($p=0,46$). Studien rapporterar även ett flertal utfall baserade på proportioner kring Hb-resultatet, utan att någon skillnad mellan grupperna påvisas.

Table 2 Reported hemoglobin values (g/L) at end of treatment.

Author year	Outcome	Intervention iv	Control oral	p-value
Padmanabhan 2019	Mean (SD) after 21 days	120.1 (9.8)	118.3 (12.0)	0.59
Bager 2014	Mean (95% CI) after 90 days	139 (134–143)	135 (129–141)	0.46*

*unclear whether the statistical test is based on mean or corresponding median Hb values.

Biverkningar

Angående biverkningar angav Padmanabhan att tre (12,5 %) patienter i den perorala gruppen haft gastrointestinala biverkningar. Inga skillnader i livskvalitet, mätt med EQ-5D och SF-36 framkom, men data saknas för 20–40 % av deltagarna [15].

Endast studien av Bager [12] var dubbelblindad, dvs mer lämpad att kartlägga symtom och biverkningar än övriga (även om peroral järntillförsel kan avslöjas genom svartfärgad avföring). I den perorala gruppen beskrevs endast 56 % som följsamma till behandlingen men det är oklart om det orsakades av biverkningar. Fyra patienter (ca 10 %) rapporterade gastrointestinala biverkningar så att dosen fick justeras eller behandlingen avbrytas. I den intravenösa gruppen noterades inga reaktioner i samband med infusion. För hälften av patienterna ($n=21$) med intravenös behandling noterades övergående lägre fosfatvärden, i fyra fall av mer uttalad natur men ingen åtgärd behövde vidtas.

Summary of Findings

Utfalls-mått	RCT	Risk of bias	Överför-barhet	Samstämmighet	Precision	Summering (GRADE)
Hb-värde	2 n= 147 (50 + 97)	Hög/ måttlig	Behandling före hjärtkirurgi med mycket lätt anemi av oklar genes Efter sjukhusvård pga övre GI-blödning med måttlig anemi Hb runt 100	Två studier visade ingen skillnad mellan iv och po järnbehandling	Ingen av studierna visade en signifikant skillnad mellan iv och po järn efter 3 veckor respektive 3 månader	Måttlig tillförlitlighet
Biverkningar	2 n= 147 (50 + 97)	Hög/ måttlig	s o	Varierande frekvens av GI-biverkningar rapporterades för peroralt järn. Ingen reaktion i samband med järn iv rapporterades, dock noterades några fall av måttligt låga fosfataser		Inga säkra slutsatser möjliga
QoL	1 n= 50	Hög	Behandling före hjärtkirurgi med mycket lätt anemi	Ingen skillnad mellan iv och po behandling rapporterades		Inga säkra slutsatser möjliga

Vi bedömer evidensstyrkan för att det inte finns någon skillnad mellan intravenös och peroral järnbehandling vid lätt till måttlig anemi som måttlig, baserat på två RCT med hög respektive måttlig risk för bias och uppföljning efter 3 veckor respektive 3 månader. Studierna var samstämmiga och med mycket lika punktskattning och konfidensintervall för de två grupperna intravenös och peroral i bägge studierna. Den ena studien var dock möjligen lätt underdimensionerad och randomiserade 97 patienter mot kalkylerade 108.

Diskussion

Fyra randomiserade studier utförda i Europa var relevanta för denna systematiska översikt men de var heterogena vad gäller diagnos, behandlingsdoser, behandlingstid samt utformning av primärt utfallsmått. Två studier bedömdes ha oacceptabelt hög risk för bias. Resultat från de endast två kvarvarande studierna angående lätt till måttlig anemi visade ingen skillnad i Hb-värde mellan intravenös och peroral järnbehandling vid behandlingstidens slut. Det inkluderar den enda placebokontrollerade studien hos patienter med anemi efter över gastrointestinal blödning.

Vi bedömde att effekt på Hb är ett rimligt utfallsmått i detta sammanhang, även om laboratoriedata i princip är utan ett surrogatmått. Det är värt att notera att ingen av studierna rapporterade symtomlindring under pågående järnsubstitution, t ex vad gäller hjärtklappning vid fysisk ansträngning. I en uppföljande studie av Bager framkom dock att 1 - 7 % av deltagarna rapporterade trötthet (fatigue) efter avslutad behandling, oavsett om de hade kvarstående anemi eller inte [21]. Även symtom som utfallsmått har således klara begränsningar och om studiedeltagarna inte är blindade kan intravenös tillförsel tänkas ha en större placeboeffekt än tabletter. Hb-koncentration påverkar ändå patienten, även om kroppen har en stor adaptationsförmåga. Av intresse är att samtliga studier rapporterade ferritin, vilket kan betraktas som ett surrogatmått.

I studierna saknas en fysiologisk förklaringsmodell om hur intravenöst järn kan leda till en kliniskt signifikant snabbare eller mer fullgod syntes som återställer Hb-värdet när järnupptaget i tarmen fungerar normalt, och framför allt vid lätt till måttlig anemi. Andra faktorer, såsom B-vitamin och erytropoetin, bidrar också till syntesen av hemoglobin, som ska inkorporeras i retikulocyter/erytrocyter. Även om just järn finns i överflöd finns andra begränsande faktorer för att Hb-värdet ska öka. Hög ålder och olika inflammatoriska tillstånd kan bidra till en avtagande benmärgsfunktion, och den kan inte återställas med enbart järn. Det är också värt att poängtera att ingen av de två rapporterade studierna inkluderade patienter med uttalade järnbristanemi, då det ter sig mer rimligt att snabb tillförsel av järn intravenöst är av större värde. Frågan är också vilken tidpunkt som är optimal för att avgöra behandlingsrespons.

Frågan om effekt av intravenös vs peroral järntillförsel ställdes från primärvården. De påträffade studierna är dock alla relaterade till kirurgiska specialiteter. Ingen studie som jämfört effekten av peroralt vs intravenös järnbehandling i en primärvårdspopulation identifierades. För de två studier som bedömdes tillförlitliga var medelåldern drygt 70 år.

Kunskapsluckor

Följande kunskapslucka har identifierats

- Det saknas randomiserade studier av god vetenskaplig kvalitet och utan intressekonflikter som jämfört effekten mellan intravenös och peroral järntillförsel vid järnbristanemi hos individer med normal järnupptagningsförmåga, särskilt vid mer uttalad anemi.

Organisatoriska aspekter

Moderna preparat för intravenös tillförsel av järn har avsevärt färre biverkningar än tidigare versioner. Andelen verkligt allvarliga biverkningar är mycket liten. Enligt EMA:s föreskrifter måste patienten ändå observeras i minst 30 minuter efter järninfusion. Detta har organisatoriska implikationer för att kravet på övervakning inte ska medföra ett ineffektivt arbetssätt och att läkemedel måste kasseras i onödan. I nuläget har vi dock intryck av att det är precis så det fungerar. Intravenös järnbehandling ges av sjuksköterskor som ombesörjer järninfusion för en patient i taget på varje vårdcentral. Det uppfattas därför angeläget att regionen utreder möjligheterna att ge järninfusion, när det är indicerat, på en särskild infusionsenhet där verksamheten kan bedrivas på ett mer rationellt sätt. För vissa patienter skulle det innebära någon enstaka längre resa än till ordinarie vårdcentral men fördelar för vården i sin helhet gör att det framstår som rimligt.

En kartläggning av järnläkemedel i Sverige 2015–2024

Försäljningsdata

Kartläggningen utgår ifrån försäljningsdata från E-hälsomyndigheten. Försäljningen kan delas upp i *receptfritt*, *förskrivning* och *rekvisition*. Receptfritt avser den försäljning som sker på apotek utan ett recept (även kallat egenvård). Förskrivning avser den försäljning som sker mot ett recept och expedieras på ett apotek (läkemedel som förskrivs men inte hämtas ut omfattas därför inte). Den försäljning som sker direkt till en vårdgivare för att sedan ges vid ett vårdbesök eller vid en sjukhusvistelse benämns här som rekvisition.

De järnläkemedel som ingår i rapporten är de preparat som inkluderas under ATC-grupperna B03AA-AC. Järnläkemedlen delas vidare in i peroralt järn (ATC-koder som börjar med B03AA-AB) och intravenöst järn (ATC-koder som börjar med B03AC).

I rapporten ingår försäljningsdata från Sveriges alla regioner. I vissa figurer redovisas data för den s.k. sjuklövern eller Sjukvårdsregion Mellansverige där följande regioner ingår: Dalarna, Gävleborg, Södermanland, Uppsala, Värmland, Västmanland och Örebro. För försäljning av järn inom primärvården specifikt har data inhämtats separat från de sju regionerna.

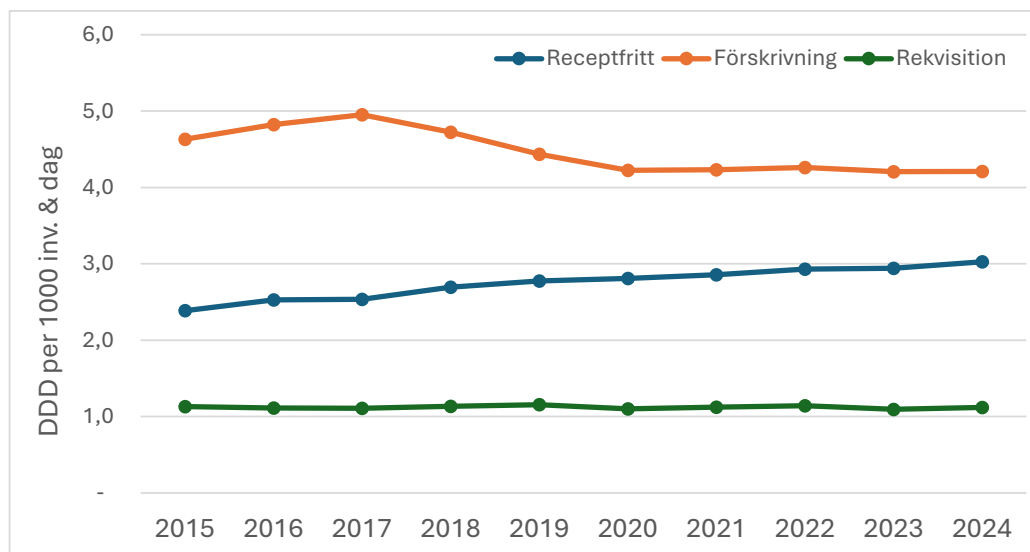
Försäljning av järnpreparat över tid och per försäljningssätt

Den totala försäljningen av järnpreparat i Sverige har ökat från 29 till 32 miljoner dygnsdoser (Definerad DygnsDos, DDD) under perioden 2015–2024 (Tabell 1). Det motsvarar en ökning på 11 %. Utgår man istället från måttet DDD per 1000 invånare och dag (DDD/TIND) blir ökningen under samma period 3 % (från 8,1 till 8,4 DDD/TIND).

Tabell 1 Försäljning av järnpreparat (ATC-koder B03AA-AC) i Sverige 2015 och 2024 uppdelat per måttenhet

	2015	2024	Differens	Differens %
Antal förpackningar	711 275	835 937	124 662	+18
Antal varurader	885 523	1 069 503	183 980	+21
DDD	28 995 699	32 272 718	3 277 020	+11
Förpackningar/TIND	0,20	0,22	0,02	+8
Varurader/TIND	0,25	0,28	0,03	+11
DDD/TIND	8,15	8,36	0,21	3

Andelen receptfritt järn mätt som DDD har ökat från 29 % under 2015 till 36 % under 2024 vilket motsvarar 2,4 DDD/TIND år 2015 och 3,0 DDD/TIND år 2024 (Figur 1). Majoriteten av försäljningen sker som förskrivning (57 % av DDD under 2015), men andelen har minskat över tid (50 % av DDD under 2024).



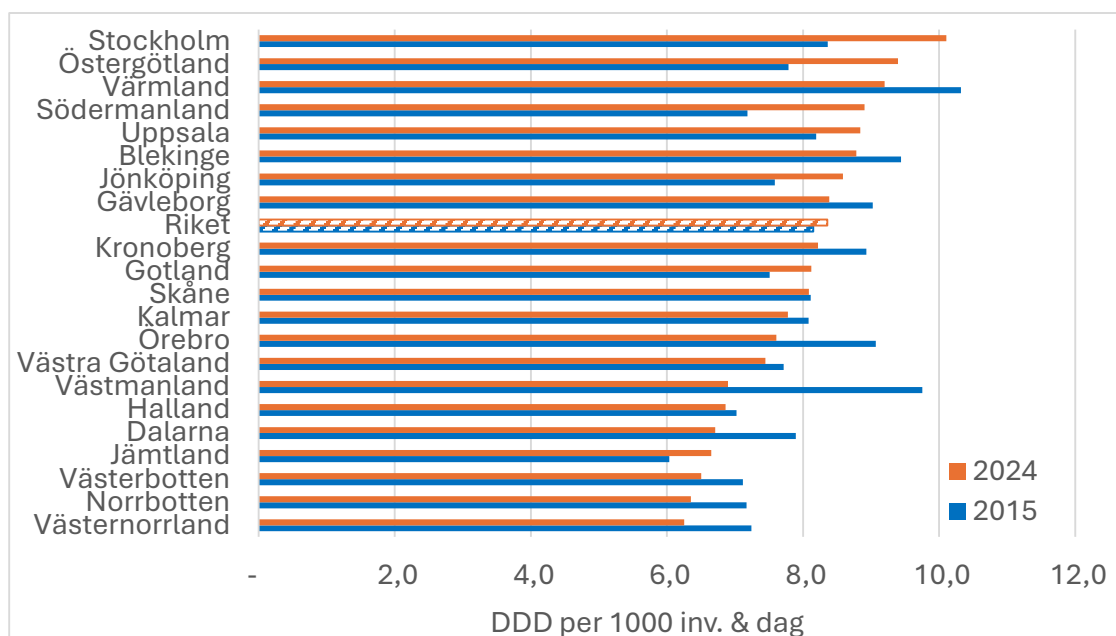
Figur 1 Försäljning av järnpreparat (ATC-koder B03AA-AC) i Sverige under perioden 2015–2024 uppdelat per försäljningsätt

Den receptfria försäljningen av järnpreparat har ökat från 8,5 miljoner DDD 2015 till 11,7 miljoner DDD 2024 (Tabell 2). Det motsvarar en ökning på 38 % eller 26,8 % omräknat till DDD/TIND. Förskrivningen av järnpreparat har minskat under samma period, från 4,6 till 4,2 DDD/TIND (-9,1 %). Försäljningen via rekvisition ligger på samma nivå 2015 och 2024.

Tabell 2 Försäljning av järnpreparat (ATC-koder B03AA-AC) 2015 och 2024 uppdelat per försäljningsätt

	2015	2024	Differens	Differens %
DDD				
Receptfritt	8 490 688	11 689 559	3 198 871	+38
Förskrivning	16 475 841	16 225 809	-220 031	-1
Rekvisition	4 029 171	4 327 350	298 180	+7
Totalt	28 995 700	37 242 718		
DDD/TIND				
Receptfritt	2,4	3,0	0,6	+26,8
Förskrivning	4,6	4,2	-0,4	-9,1
Rekvisition	1,1	1,1	-0,0	-1,1

Försäljningen av järnpreparat i Sverige skiljer sig åt mellan olika regioner (receptfritt, förskrivning och rekvisition summerat). Under 2024 var försäljningen högst i Stockholm (10,1 DDD/TIND) följt av Östergötland (9,4 DDD/TIND) och Värmland (9,2 DDD/TIND (Figur 2). Riksnittet var 8,4 DDD/TIND och lägst försäljning återfanns i regionerna Västernorrland (6,3 DDD/TIND), Norrbotten (6,4 DDD/TIND) och Västerbotten (6,5 DDD/TIND). De största ökningarna i järnförsäljning från 2015 till 2024 sågs i Stockholm, Södermanland och Östergötland och de största minskningarna i Västmanland och Örebro.



Figur 2 Försäljningen av järnpreparat (ATC-koder B03AA-AC) i Sverige 2015 och 2024 uppdelat per region (receptfritt, förskrivning och rekvisition summerat)

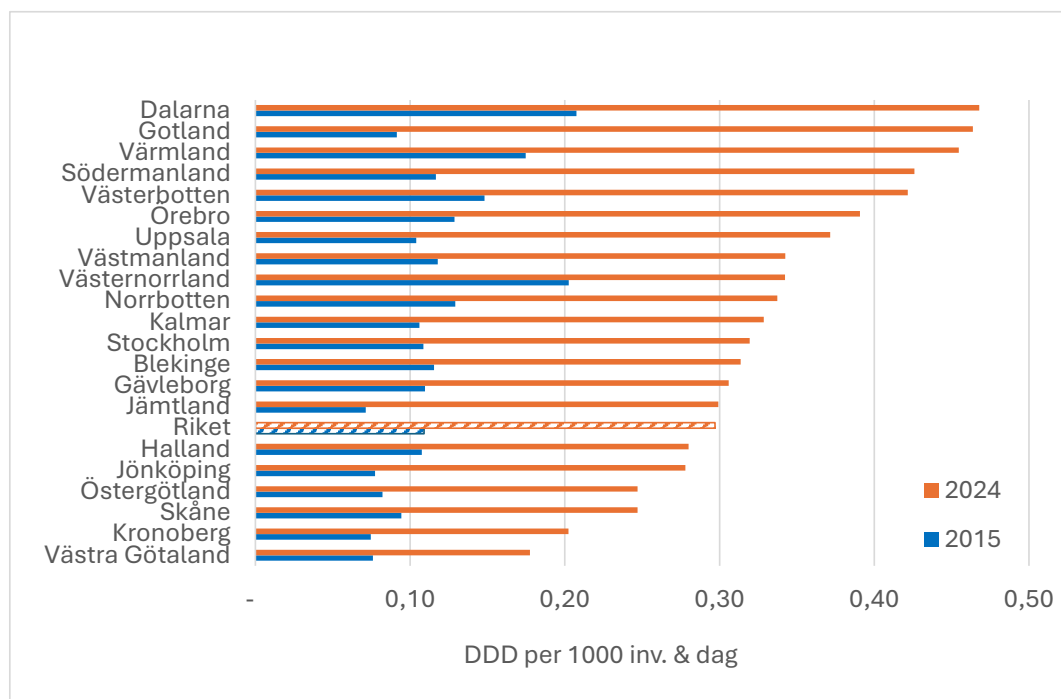
Försäljning av intravenöst järn

Försäljningen av intravenöst järn har ökat med 196 % under perioden 2015–2024, från 387 854 DDD till 1 147 295 DDD. Det har skett en förflyttning i försäljningen av intravenöst järn från förskrivning till rekvisition. Förskrivningen av intravenöst järn minskade med 46 % mellan åren 2015 och 2024 och rekvisitionen ökade med 262 % under samma period (Tabell 3). Receptfri försäljning av peroralt järn ökade med 38 % från 2015 till 2024.

Tabell 3 Försäljning av peroralt (ATC-koder B03AA-AB) och intravenöst (ATC-koder B03AC) järn uppdelat per försäljningssätt 2015 och 2024

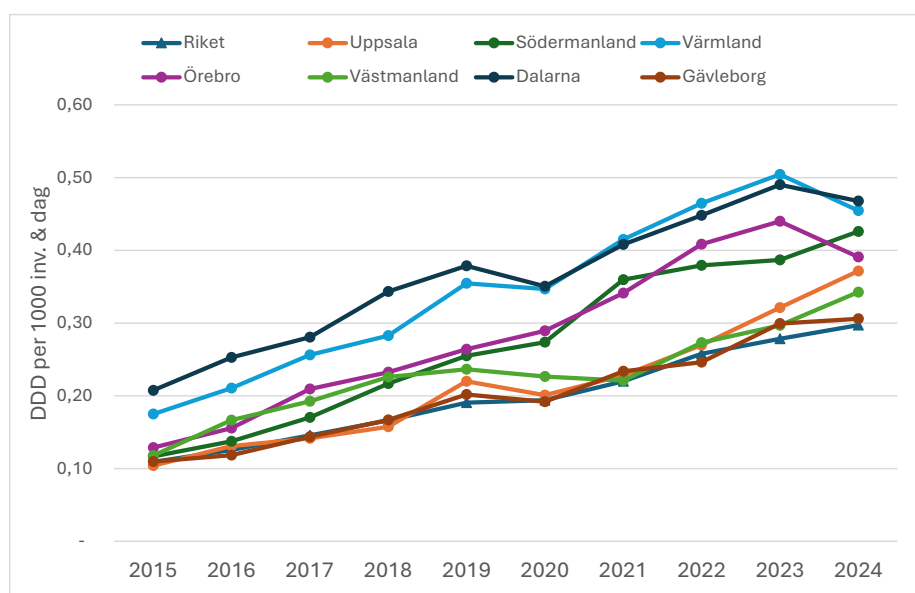
DDD	2015	2024	Differens	Differens %
Intravenöst				
Förskrivning	83 353	45 385	-37 968	-46
Rekvisition	304 501	1 101 910	797 410	+262
Totalt	387 854	1 147 295	759 442	+196
Peroralt				
Receptfritt	8 490 688	11 689 559	3 198 871	+38
Förskrivning	16 392 488	16 210 424	-182 063	-1,1
Rekvisition	3 724 670	3 225 440	-499 230	-13
Totalt	28 607 845	32 125 423	2 517 578	+8,8

Försäljningen av intravenöst järn har ökat i samtliga regionen i Sverige från 2015 till 2024 (figur 3). Rikssnittet för 2024 var 0,3 DDD/TIND och den högsta försäljningen i Dalarna (0,47 DDD/TIND) och den lägsta i Västra Götaland (0,18 DDD/TIND) (Figur 3).



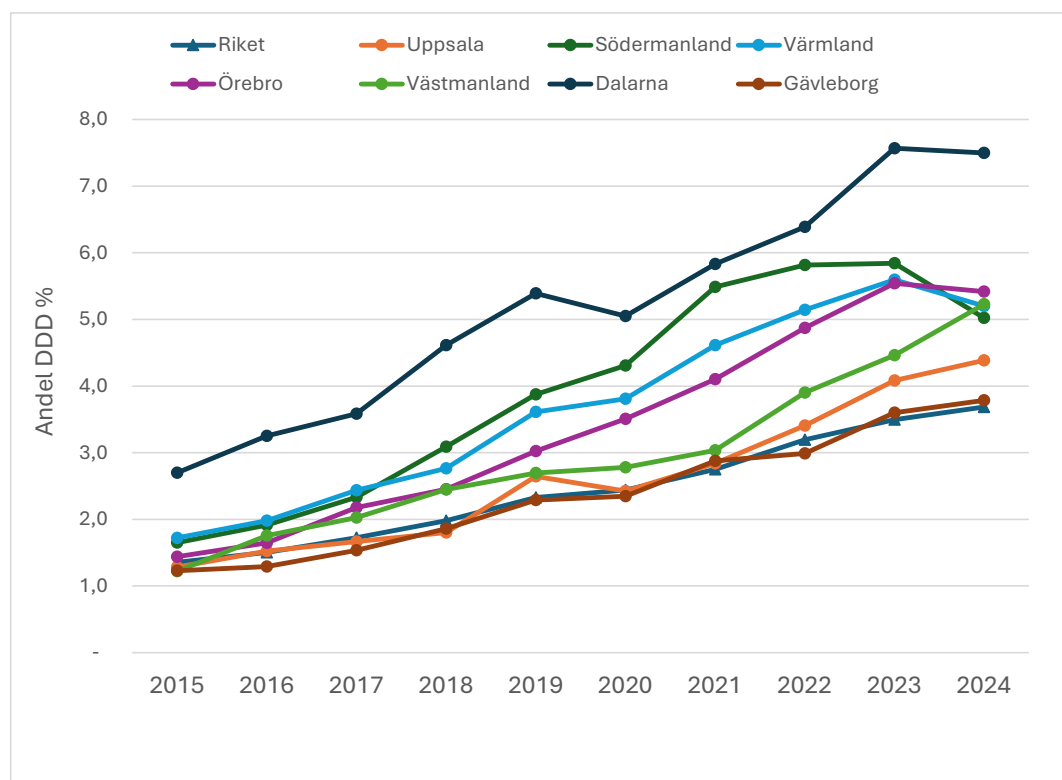
Figur 3 Försäljning av intravenöst järn (ATC-koder B03AC) i Sverige 2015 och 2024 uppdelat per region

Försäljningen av intravenöst järn inom riket ökade från 0,11 till 0,30 DDD/TIND under perioden 2015–2024. Inom sjuklövern hade alla regioner en högre försäljning av intravenöst järn, från 0,31 DDD/TIND i Gävleborg till 0,47 DDD/TIND i Dalarna under 2024 jämfört med 2015 (Figur 4).



Figur 4 Försäljning av intravenöst järn (ATC-koder B03AC) 2015–2024 uppdelat per region inom sjuklövern

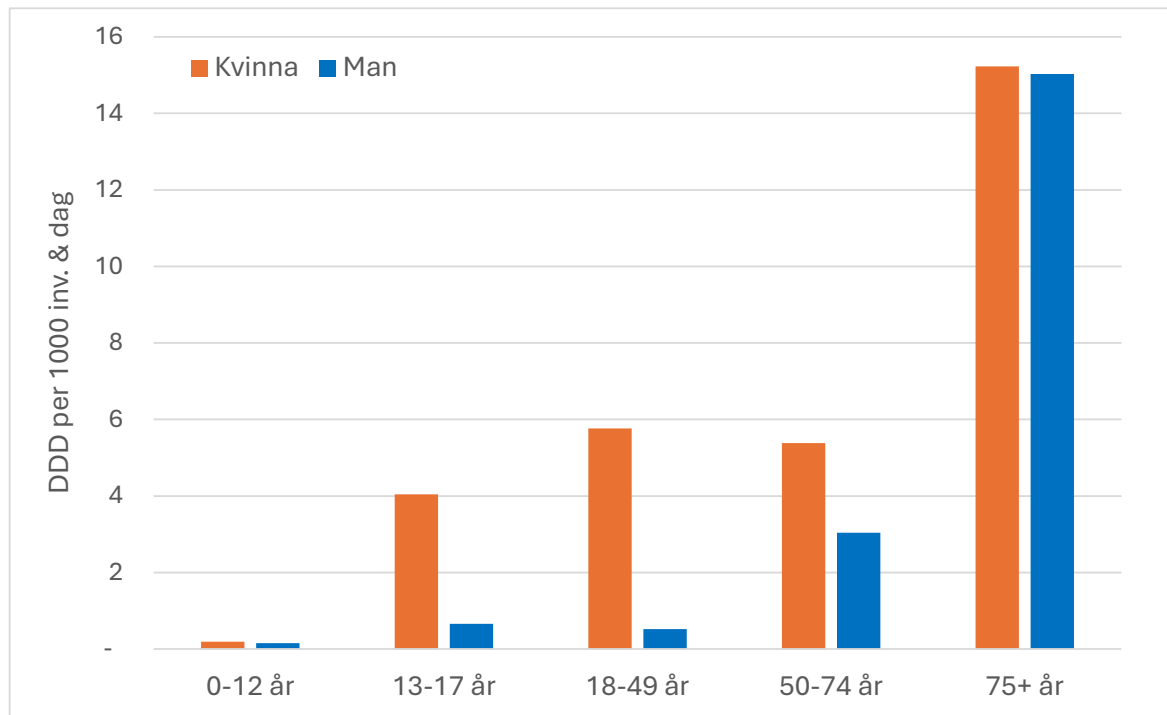
Vid en jämförelse av andelen intravenöst järn av all försäljning mätt som DDD var rikssnittet 1,4 % år 2015, med en spridning inom sjuklövern från 1,2 % till 2,7 % (Figur 5). Andelen intravenöst järn i riket ökade till 3,7 % år 2024 med en spridning inom sjuklövern från 3,7 till 7,5 %, dvs samtliga regioner i sjuklövern ligger nu över rikssnittet och Dalarna med högst andel.



Figur 5 Andel intravenöst järn (ATC-koder B03AC) av all försäljning 2015–2024 uppdelat per region inom sjuklövern

Förskrivning av järnpreparat per ålder och kön

Förskrivningen av järnpreparat ökar med stigande ålder (Figur 6). I alla åldersgrupper förutom de äldsta (75+ år) var järn vanligare bland kvinnor än män. I åldersgruppen 13–17 år förskrevs 4 DDD/TIND till kvinnor och 1 DDD/TIND till män. I åldersgruppen 18–49 år hade antal DDD/TIND ökat till 6 bland kvinnor men var oförändrad bland män. Förskrivningen av järn till de äldsta (75+ år) var ungefär 15 DDD/TIND för både kvinnor och män. När förskrivningen till äldre delas upp i två åldersgrupper blir motsvarande siffror för 2024 följande: 10,3 för kvinnor och 11,1 för män 75–84 år samt 22,7 för kvinnor och 29,6 för män 85+ år. Den absoluta majoriteten av förskrivningen är peroralt järn och år 2024 var den intravenösa andelen 0,3 % totalt (från <0,1 % för personer 18–44 år till 0,3 % för personer 45–74 år)



Figur 6 Förskrivning av järnpreparat (ATC-koder B03AA-AC) i Sverige 2024 uppdelat per kön och åldersgrupp

Försäljning av järn i primärvården

Förskrivning av järnpreparat sker framför allt inom primärvården inom sjuklövern (Tabell 4). Andelen av all järnförskrivning som förskrivs inom primärvården var mellan 64 och 85 % under 2024. Förskrivningen av intravenöst järn var begränsad och utgjorde 0,2 % av den totala järnförskrivningen. Andelen som förskrivs inom primärvården varierade mellan 27 till 76 %.

Försäljningen av järn via rekvisition var 23 % år 2024. Andelen av allt järn som rekvireras varierade från 6 % till 36 % mellan regionerna. Rekvisition av intravenöst järn utgjorde 31 % av all rekvisition. Andelen intravenöst järn som rekvireras inom primärvården varierade från 27 % i Gävleborg till 56 % i Dalarna. Totalt utgjorde andelen intravenöst järn av all järnförsäljning ca 7 %.

Tabell 4 Försäljning (DDD) av järn totalt och andel i primärvården samt försäljning av intravenöst järn och andel i primärvården uppdelat per försäljningssätt och region år 2024. Peroralt järn (po, ATC-kod B03AA-AB) och intravenöst järn (iv, ATC-kod B03AC)

DDD	Försäljning av järn po och iv	Andel från primärvården po och iv	Försäljning av järn iv	Andel från primärvården iv
Förskrivning per region				
Dalarna	366 399	304 499 (83 %)	85	65 (76 %)
Gävleborg	544 342	465 117 (85 %)	2 950	1 930 (65 %)
Södermanland	464 329	353 407 (76 %)	250	115 (46 %)
Uppsala	561 792	449 090 (80 %)	1 580	1 195 (76 %)
Värmland	549 946	350 365 (64 %)	375	85 (23 %)
Västmanland	396 539	326 560 (82 %)	200	105 (53 %)
Örebro	458 914	361 835 (79 %)	185	50 (27 %)
Summa förskrivning	3 342 261		5 625	
Rekvisition per region				
Dalarna	142 335	27 675 (19 %)	49 055	27 500 (56 %)
Gävleborg	129 265	7 950 (6 %)	28 930	7 950 (27 %)
Södermanland	52 295	18 595 (36 %)	46 870	18 595 (40 %)
Uppsala	204 016	20 823 (10 %)	50 190	20 560 (41 %)
Värmland	144 630	20 930 (14 %)	46 900	20 730 (44 %)
Västmanland	143 353	9 860 (7 %)	35 005	9 860 (28 %)
Örebro	168 000	18 305 (11 %)	48 650	18 305 (38 %)
Summa rekvisition	983 894		305 600	
Summa förskrivning och rekvisition	4 326 155		311 225	

Sammanfattning

Totalförsäljningen av järn i Sverige har ökat under perioden 2015–2024, framför allt vad gäller den receptfria försäljningen. Den största volymen utgörs av peroralt järn, men andelen intravenöst järn har ökat från 1,4 % av DDD till 3,7 %. Regionerna inom sjuklövern ligger över rikssnittet. Under perioden har det skett en förflyttning från förskrivning till rekvisition av intravenöst järn.

Referenser

1. Nicholson L, Axon E, Daru J, Rogozinska E. Effect and safety of intravenous iron compared to oral iron for treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 12: CD016136. doi:<https://10.1002/14651858.CD016136>
2. Jensen MCH, Holm C, Jorgensen KJ, Schroll JB. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 12: CD010861. doi:<https://10.1002/14651858.CD010861.pub3>
3. Projektdatabasen Region Örebro län. En systematisk översikt om effekt av parenteral vs peroral järnsubstitution hos individer med järnbristanemi utan komplicerande tillstånd, projektnummer 284118 [cited 2025 Sept, 11]. Available from: <https://www.researchweb.org/is/oll>.
4. Retraction Watch Database [cited 2025 April 30]. Available from: <http://retractiondatabase.org/RetractionSearch.aspx?>
5. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering SBU. Manual för bedömning av risk för bias i randomiserade kontrollerade studierSBU:s översättning och bearbetning av Cochrane's RoB-2. 2024 [cited 2025 April 30]. Available from: <https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning-av-risk-for-bias-rct.pdf>.
6. Carlisle JB, Dexter F, Pandit JJ, Shafer SL, Yentis SM. Calculating the probability of random sampling for continuous variables in submitted or published randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2015; 70: 848-58. doi:<https://10.1111/anae.13126>
7. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 135. doi:<https://10.1186/1471-2288-14-135>
8. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Metodboken, kapitel 8. Tillförlitlighet av det sammanvägda resultatet 2024 [cited 2025 April 30]. Available from: <https://www.sbu.se/sv/metod/metodboken-2023/?-pub=101442&clang=sv>.
9. University of York: Centre for Reviews and Dissemination. International prospective register of systematic reviews Prospero [cited 2025 May 05]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.
10. National Library of Medicine. ClinicalTrials [cited 2025 May 05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>
11. The UK's Clinical Study Registry. International Standard Randomised Controlled Trial Number ISRCTN [cited 2025 May 05]. Available from: <https://www.isrctn.com/>.
12. Bager P, Dahlerup JF. Randomised clinical trial: oral vs. intravenous iron after upper gastrointestinal haemorrhage--a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 176-87. doi:<https://10.1111/apt.12556>
13. Bisbe E, Molto L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2014; 113: 402-9. doi:<https://10.1093/bja/aeu092>
14. Ferrer-Barcelo L, Sanchis Artero L, Sempere Garcia-Arguelles J, Canelles Gamir P, J PG, Ferrer-Arranz LM, et al. Randomised clinical trial: intravenous vs oral iron for the treatment of anaemia after acute gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 258-68. doi:<https://10.1111/apt.15327>
15. Padmanabhan H, Siau K, Nevill AM, Morgan I, Cotton J, Ng A, et al. Intravenous iron does not effectively correct preoperative anaemia in cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28: 447-54. doi:<https://10.1093/icvts/ivy226>
16. The UK's Clinical Study Registry. Can administration of iron supplement injection reduce blood transfusion rates in people with a low red blood cell count (anaemia) who are undergoing heart operation? 2012 [cited 2025 May 5]. Available from: <https://www.isrctn.com/ISRCTN22158788>.

17. EU Clinical Trials Register. Treatment of Ferropenic Anaemia due to acute gastrointestinal bleeding: oral vs intravenous iron therapy 2016-002660-13: EU Clinical Trials Register; 2016 [cited 2025 May 5]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002660-13/ES>.
18. EU Clinical Trials Register. Eficacia del hierro intravenoso carboximaltosa para la mejoría de la anemia postoperatoria en pacientes de prótesis de rodilla 2010 [cited 2025 May 5]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023038-22>.
19. Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose in the Improvement of Anemia in Patients With Postoperative Knee Prosthesis [Internet]. 2013. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01913808>.
20. Comparison of the Efficacy of Compliant Oral Iron Treatment (FerroDuretter ®) for 3 Months After Discharge Versus Single-dose of Intravenous Iron (Ferinject ®) Before Discharge in Patients With Acute Bleeding From Upper Gastrointestinal Tract. A Double Blinded Randomized Trial [Internet]. 2009. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00978575>.
21. Bager P, Dahlerup JF. Patient-reported outcomes after acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. Scand J Gastroenterol 2014; 49: 909-16. doi:<https://doi.org/10.3109/00365521.2014.910544>
22. DOAJ Foundation. Directory of Open Access Journals (DOAJ) [cited 2025 May 05]. Available from: <https://doaj.org/>.
23. Norwegian Register for Scientific Journals. Norska listan: The Norwegian Ministry of Education and Research; [cited 2025 April 30]. Available from: <https://kanalregister.hkdir.no/en>.
24. Cabells. Cabells Predatory Reports [cited 2025 May 5]. Available from: <https://cabells.com/solutions/>
25. Bland JM, Altman DG. Comparisons against baseline within randomised groups are often used and can be highly misleading. Trials 2011; 12: 264. doi:10.1186/1745-6215-12-264

Bilagor

Bilaga 1 Sökmall

Database: Database(s): Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 18, 2024

Host: Ovid

Date searched: 2024-12-19

Limits applied: publications in English language, Publication Year from 2014 to 2024

Field Codes: /:Mesh-term; exp: Exploded Mesh-term; ab: Abstract; kf: Keyword heading word; ti: Title; pt: Publication type; fs: Floating sub-heading

Concept	#	Search	Results
Iron	1	exp Iron/ or exp "Iron Compounds"/ or Ferritins/ or Anemia, Iron-Deficiency/ or Iron Deficiencies/	194653
	2	(iron or ferric or ferritin or ferro* or ferinject or monofer or ferrum or 56fe or "iron 56" or fe or sideropeni* or hypoferritinemia*).ab,ti,kf.	421567
	3	1 or 2	477312
Parenteral administration	4	Infusions, Intravenous/	57664
	5	Administration, Intravenous/	13172
	6	Injections, Intravenous/	82658
	7	Infusions, Parenteral/	26568
	8	(intravenous or inject* or infusion* or drip).ab,kf,ti.	1346008
	9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	1403322
Oral administration	10	Administration, Oral/	157881
	11	(oral or peroral or "per oral" or "per os" or "standard care").ab,kf,ti.	794412
	12	10 or 11	845358
Kombinerade set	13	3 and 9 and 12	2522
Rct	14	randomized controlled trial.pt.	628302
	15	controlled clinical trial.pt.	95662
	16	randomized.ab.	672619
	17	placebo.ab.	254445
	18	dt.fs.	2764643
	19	randomly.ab.	448952
	20	trial.ab.	728833
	21	groups.ab.	2780024
	22	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	6153550
	23	exp animals/ not humans.sh.	5290499
	24	22 not 23	5389459
	25	13 and 24	1424
Kombinerade set	26	limit 25 to (english language and yr="2014 -Current")	679

*Glanville J, Kotas E, Featherstone R, Dooley G. Which are the most sensitive search filters to identify randomized controlled trials in MEDLINE? J Med Libr Assoc. 2020 Oct 1;108(4):556-563. doi: 10.5195/jmla.2020.912. PMID: 33013212. Se appendix A: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-and precision-maximizing version (2008 revision); Ovid format

Database: Embase**Host:** Embase.com**Date searched:** 2024-12-19**Limits applied:** publications in English language, Publication Year from 2014 to 2024

Field Codes: /de: Emtree term; /exp: Exploded Emtree term; ab: Abstract; kw: Author Keyword; ti: Title; tt: a word in the original non-English title

Concept	#	Search	Results
Iron	1	'iron'/de OR 'iron derivative'/de OR 'ferritin'/de OR 'iron deficiency'/exp	309501
	2	'56fe':ti,ab,kw OR 'fe':ti,ab,kw OR 'ferro*':ti,ab,kw OR 'ferrum':ti,ab,kw OR 'iron':ti,ab,kw OR ferric:ti,ab,kw OR ferritin:ti,ab,kw OR ferinject:ti,ab,kw OR monofer:ti,ab,kw OR sideropenia*:ti,ab,kw OR hypoferritinemia*:ti,ab,kw	502137
	3	#1 OR #2	576347
Parenteral administration	4	'intravenous drug administration'/exp OR 'injection'/de OR 'parenteral drug administration'/de	564635
	5	intravenous:ti,ab,kw OR inject*:ti,ab,kw OR infusion*:ti,ab,kw OR drip:ti,ab,kw	1879365
	6	#4 OR #5	2133519
Oral administration	7	'oral drug administration'/exp	423567
	8	peroral:ti,ab,kw OR 'per oral':ti,ab,kw OR 'per os':ti,ab,kw OR oral*:ti,ab,kw OR 'standard care':ti,ab,kw	1245340
	9	#7 OR #8	1536167
Rct	10	'randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de	1039492
	11	random*:ti,ab,tt	2146251
	12	'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de	409518
	13	placebo:ti,ab,tt	387170
	14	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	662833
	15	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	3041220
	16	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	120799
	17	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	291249
	18	'double blind procedure'/de	226731
	19	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	34706
	20	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	131846
	21	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	493740

	22	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	529479
	23	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	499507
	24	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	295895
	25	'human experiment'/de	678566
	26	trial:ti,tt	450152
	27	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	6867858
	28	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases))-ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3528
	29	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	443255
	30	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	23034
	31	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	306117
	32	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	19928
	33	'random field*':ti,ab,tt	3102
	34	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1704
	35	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1240802
	36	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	55651
	37	'update review':ab	149
	38	(databases NEAR/5 searched):ab	77775
	39	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1281631
	40	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2698339
	41	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	4711668
	42	#27 NOT #41	6042447
Kombinerade set	43	#3 AND #6 AND #9 AND #42	1407
	44	#43 AND [english]/lim AND [2014-2025]/py NOT 'conference abstract'/it	393

*ISSG: Embase RCT filter for Embase.com, 30 April 2023 revision by Glanville, J. et al. <https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home/rcts/embase-rct-filter#h.33an36c3ldl>

Database: Cochrane Library**Host:** Wiley**Date searched:** 2024-12-19**Limits applied:** Publication Year from 2014 to 2024

Field Codes: /MeSH descriptor: [] explode all trees: Exploderad Mesh-term; MeSH descriptor: [] this term only: unexplode Mesh-term; ab: Abstract; kw: Keywords; ti: Title

Concept	#	Search	Results
Iron	1	MeSH descriptor: [Iron] explode all trees	3314
	2	MeSH descriptor: [Iron Compounds] explode all trees	3032
	3	MeSH descriptor: [Anemia, Iron-Deficiency] explode all trees	1859
	4	MeSH descriptor: [Iron Deficiencies] explode all trees	2149
	5	(iron or ferric or ferritin or ferro* or ferinject or monofer or fer- rum or 56fe or fe or sideropeni* or hypoferritinemia*):ti,ab,kw	18464
	6	{OR #1#5}	18464
Parenteral admi- nistration	7	MeSH descriptor: [Infusions, Intravenous] explode all trees	12437
	8	MeSH descriptor: [Administration, Intravenous] explode all trees	23028
	9	MeSH descriptor: [Injections, Intravenous] explode all trees	9042
	10	MeSH descriptor: [Infusions, Parenteral] this term onlyMeSH	1839
	11	(intravenous or inject* or infusion* or drip):ti,ab,kw	258124
	12	{OR #7-#11}	258124
Oral administra- tion	13	MeSH descriptor: [Administration, Oral] explode all trees	30192
	14	(oral or peroral or "per oral" or "per os" or "standard care"):- ti,ab,kw	235194
	15	{OR #13-#14}	236097
Kombinerade set i Trials	16	#6 AND #12 AND #15 with Publication Year from 2014 to 2024, in Trials	763
Kombinerade set i Cochrane Reviews	17	#6 AND #12 AND #15 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to Dec 2024, in Cochrane Reviews	17

Bilaga 2 Exkluderade publikationer med exklusionsorsak

	Year	Publication	Reason for exclusion
1	2023	Teutsch B, Vánca S, Farkas N, Szakács Z, Vörhendi N, Boros E, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus oral ferrous sulfate replacement in elderly patients after acute non-variceal gastrointestinal bleeding (FIERCE): protocol of a multicentre, open-label, randomised controlled trial. <i>BMJ Open</i> . 2023;13(3).	Wrong publication type
2		Van Doren L, Auerbach M. IV iron formulations and use in adults. <i>Hematology American Society of Hematology Education Program</i> . 2023;2023(1):622-9.	Wrong publication type
3	2022	Kanwar S, Vats S, Nawaz AS, Sinha BK, Nayyer PS. The Efficacy of Ferric Carboxymaltose in Comparison to Iron Sucrose Among Mild to Moderate Iron Deficiency Anemics: A Comparative Study from North India. <i>Journal of Cardiovascular Disease Research</i> . 2022;13(1):431-8.	Wrong study design
4		Kong R, Hutchinson N, Hill A, Ingoldby F, Skipper N, Jones C, et al. Randomised open-label trial comparing intravenous iron and an erythropoiesis-stimulating agent versus oral iron to treat preoperative anaemia in cardiac surgery (INITIATE trial). <i>British journal of anaesthesia</i> . 2022;128(5):796-805.	Wrong study design
5	2021	Giordano G, Napolitano M, Di Battista V, Lucchesi A. Oral high-dose sucrosomial iron vs intravenous iron in sideropenic anemia patients intolerant/refractory to iron sulfate: a multicentric randomized study. <i>Annals of hematology</i> . 2021;100(9):2173-9.	Wrong intervention (dietary suppl)
6		Vanobberghen F, Lweno O, Kuemmerle A, Mwebi KD, Asilia P, Issa A, et al. Efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron for the treatment of iron deficiency anaemia in women after childbirth in Tanzania: a parallel-group, open-label, randomised controlled phase 3 trial. <i>The Lancet Global health</i> . 2021;9(2):e189-e98.	Wrong population
7	2020	Drexler C, Macher S, Lindenau I, Holter M, Moritz M, Stojakovic T, et al. High-dose intravenous versus oral iron in blood donors with iron deficiency: The IronWoMan randomized, controlled clinical trial. <i>Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)</i> . 2020;39(3):737-45.	Wrong population
8		Ghazzay HI, Alajeely MHJ, Al-Rawi TSS, Jasim MA. Comparison between parenteral and oral iron replacement therapy in anemic Iraqi female patients. <i>Systematic Reviews in Pharmacy</i> . 2020;11(12):1975-8.	Wrong study design
9		Siraj Ud D, Khan M, Mumtaz A, Ul Islam U, Azher A, Mehnaz G. Comparison the efficacy of IV iron versus oral iron therapy in anemic patients. <i>Pakistan Journal of Medical and Health Sciences</i> . 2020;14(3):1070-2.	Wrong publication type
10		van Vuren AJ, van Wijk R, van Beers EJ, Marx JJM. Liver Iron Retention Estimated from Utilization of Oral and Intravenous Radioiron in Various Anemias and Hemochromatosis in Humans. <i>International journal of molecular sciences</i> . 2020;21(3).	Wrong publication type
11	2018	Biboulet P, Bringuier S, Smilevitch P, Loupec T, Thuile C, Pencole M, et al. Preoperative Epoetin-alpha with Intravenous or Oral Iron for Major Orthopedic Surgery: A Randomized Controlled Trial. <i>Anesthesiology</i> . 2018;129(4):710-20.	Wrong intervention
12	2017	Giordano G, Parente A, Fratangelo R, Berardi D, Berardi G, Di Gregorio G, et al. Oral high dose sucrosomial iron support is safe, fast, well tolerated and cost-effective as intravenous iron in sideropenic anemia. Multicentric randomized study on 200 patients. 2017;102:56-7.	Wrong publication type

13		Holm C, Thomsen LL, Norgaard A, Markova V, Michaelsen KF, Langhoff-Roos J. Iron concentration in breast milk normalised within one week of a single high-dose infusion of iron isomaltoside in randomised controlled trial. <i>Acta paediatrica</i> (Oslo, Norway : 1992). 2017;106(2):256-60.	Wrong population
14		Macher S, Drexler C, Lindenau I, Sipurzynski S, Stojakovic T, Holter M, et al. High-dose intravenous iron versus oral iron in blood donors with iron deficiency: the ironwoman randomised, controlled trial. 2017; 112: 113-4. doi:10.1111/vox.12530	Wrong publication type
15		Padmanabhan H, Siau K, Nevill A, Luckraz H, Brookes MJ. Anaemia does not benefit from intravenous iron therapy in the cardiac pre-operative patients. 2017;66:A113.	Wrong publication type
16		Zeller MP, Verhovsek M. Treating iron deficiency. <i>CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne</i> . 2017;189(10):E409.	Wrong publication type
17	2016	Giordano G, Parente A, Gigli R, Magri M, Berardi G, Carabellese B, et al. Oral high dose liposomal iron vs intravenous iron in sideropenic anemia patients intolerant/refractory to iron sulphate. Multicentric randomized study. 2016;101:613.	Wrong publication type
18		Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. <i>The Lancet Haematology</i> . 2016;3(9):e415-25.	Wrong study design
19		Strauss WE, Dahl NV, Vadhan-Raj S, Acaster S, Bernard K, Dickerhoof R, et al. Effects of IV iron treatment with ferumoxytol on health-related quality of life of patients with iron deficiency anemia. <i>Journal of Community and Supportive Oncology</i> . 2016;14(8):342-50.	Wrong publication type
20	2015	Drexler C, Macher S, Stojakovic T, Sipurzynski S, Reinprecht C, Lindenau I, et al. Preliminary results of the IronWoMan study: a randomized, controlled trial about high dose intravenous iron supplementation for blood donors with iron deficiency. 2015;42:16.	Wrong publication type
21		Giordano G, Berardi D, Commatteo A, D'Amico F, Verdecampo A, Traficante D, et al. Oral high dose liposomal iron therapy is safe, fast, well tolerated and cost-effective as intravenous iron in patients with sideropenic anemia intolerant/ refractory to iron sulphate. Multicentric randomized study. 2015;100:48-9.	Wrong publication type
22		Giordano G, D'Amico F, Commatteo A, Berardi G, Berardi D, Carabellese B, et al. Oral high dose liposomal iron support is safe, fast, well tolerated and cost-effective as intravenous iron in sideropenic anemia. Multicentric randomized study. 2015;100:133.	Wrong publication type
23		Khalafallah A, Chilvers CR, Sexton M, Ingram E, Chilvers CM, Vialle M, et al. Assessment of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron sulphate in the management of preoperative Anaemia: a prospective randomized controlled trial. 2015;100:334-5.	Wrong publication type
24		Khalafallah A, Khelgi V, Al-Badri R, Robinson E, Yan C, Tan J, et al. Intravenous iron carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective randomized controlled trial. 2015;100:133.	Wrong publication type
25	2014	Bager P, Dahlerup JF. Patient-reported outcomes after acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. 2014; 49: 909-16.	Wrong focus
26		Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, et al. A multi-center, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. <i>Transfusion</i> . 2014;54(2):306-15.	Wrong population (only patients with inadequate oral iron response)



Region Uppsala



Region
Värmland



Region
Gävleborg



REGION
SÖRMLAND