

MARIA PAILE-HYVÄRINEN, ERKKI ELONEN, JORMA LAHTELA, ANNELI LAUHIO, JAANA PUHAKKA, PÄIVI RUOKONIEMI, JORI RUUSKANEN, ANTON SAARINEN, MERJA VIKKI
maria.paile-hyvarinen@fimea.fi

FREJA EBELING

dosentti, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HYKS,
hematologia

MARJATTA SINISALO

dosentti, osastonylilääkäri
TAYS, sisätautien vastuualue,
hematologia, Tampereen yliopisto

MARJAANA SÄILY

dosentti, osastonylilääkäri,
Suomen hematologiyhdistyksen
puheenjohtaja
Oulun yliopisto ja OYS,
hematologia

TOM WIDENIUS

LT, erikoislääkäri
Syöpäsairaala Docrates,
Terveystalo, Kotisairaala Foibos

TARU KUITTINEN

dosentti, ylilääkäri,
palvelulinjajohtaja
KYS, hematologia

MAIJA ITÄLÄ-REMES

dosentti, ylilääkäri,
vastuualuejohtaja
TYKS, kliininen hematologia ja
kantasolusiirtoyksikkö, Turun
yliopisto

KARI REMES

professori emeritus
Turun yliopisto

Raudanpuute ilman anemiamiaa

Plasman ferritiinipitoisuuden mittaaminen on elimistön rautapitoisuuden peruseelontakoe. Sen tulkinta ei ole kuitenkaan aina helppoa. Osoitettu raudanpuute voi olla rautahoidon aihe, vaikkei siihen liittyisikään anemiamiaa. Terveen henkilön varastorautavajaus korjataan yleensä suun kautta otettavilla valmisteilla.

Raudanpuutteesta kärsii koko maailmassa jopa 20 % naisista (1), ja fertiili-ikäisillä naisilla raudansaanti jää usein alle suositusten. Viime aikoina on keskusteltu vilkkaasti ”piilevästä raudanpuutteesta”, eli varastoraudan vähydestä, johon ei liity anemiamiaa. Sitä on epäilty moninaisten oireiden aiheuttajaksi. Keskustelun ytimessä on ollut ferritiini, jonka pieni pitoisuus kertoo aina raudanpuutteesta mutta jonka suuri pitoisuus ei välttämättä sulje pois raudanpuutteen mahdollisuutta.

Raudanpuutteen arviointi ei perustu pelkkiin ferritiinipitoisuuden määrittelyyn, vaan arvioinnissa on kokonaisvaltaisesti huomioitava potilaan oireet ja raudanpuutteelle altistavat tekijät. Tämä tietoisuus on laadittu ohjeeksi raudanpuutteen toteamiseksi ja ottamaan kantaa, milloin ja minkälaisessa muodossa lisärautaa tulisi käsityksemme mukaan antaa.

Mitä ferritiini on?

Ferritiini on rauta-atomeista ja proteiineista muodostunut raudan varastomuoto. Sen pitoisuutta plasmassa käytetään elimistön rautavarastojen mittarina.

Trfesat), liukoisen transferriinireseptorin pitoisuutta (P-TfR) ja CRP-määrittystä, joilla raudanpuute voidaan osoittaa tulehdustiloissakin.

Plasman pieni ferritiinipitoisuus on diagnostinen raudanpuutteelle. On vaikea asettaa ehdotonta raja-arvoa, joka aina sulkee pois raudanpuutteen. Kirjallisuudessa on hyväksytty raudanpuutteen osoittajaksi ferritiinin raja-arvo 30 µg/l (3).

Luuydinnäytteen rautavärjäystä on pidetty kultaisena standardina varastoraudan arvioinnissa. Suomalaisessa 123 vatsapotilaan aineistossa osoitettiin seerumin ferritiinin ja luuytimen värjäytyvän raudan hyvä korrelaatio: rauta puuttui seerumin ferritiinipitoisuuden alittaessa tason 20–25 µg/l (5).

Käytännön kliinisessä työssä raudanpuutetta on syytä epäillä, jos ferritiiniarvo on alle 15–30 µg/l ja potilaalla on tyypillisiä raudanpuutteen oireita ja hän kuuluu raudanpuutteen suhteen riskiryhmään (runsaat kuukautiset, useita synnytyksiä, pitkäaikainen protonipumpun estäjälääkitys, säännölliset verenvuodutukset jne.).

Kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa, munuaisten vajaatoiminnassa ja tulehduksellisissa suolistosairauksissa ferritiinipitoisuus < 100 µg/l tai transferriinin saturaatio < 20 % osoittavat asiantuntijasuosituksen mukaan raudanpuutetta (6).

Raudansaanti voi turvata punasolujen tuotannon ja hemoglobiiniarvo voi olla viitealueella vielä siinä vaiheessa, kun rautavarastot ovat jo osittain huneet ja seerumin ferritiinipitoisuus on pienempi kuin 30 µg/l. Tässä vaiheessa voi joskus esiintyä epäspesifisiä oireita, kuten väsymys, heikkous ja keskittymisvaikeudet, joita esiintyy lukuisissa muissakin yhteyksissä. Osa oireista selittyyneen raudan sisältävien entsyymien heikentyneellä aktiivisuudella.

Ferritiinin pitoisuus plasmassa suurenee monissa tulehdustiloissa.

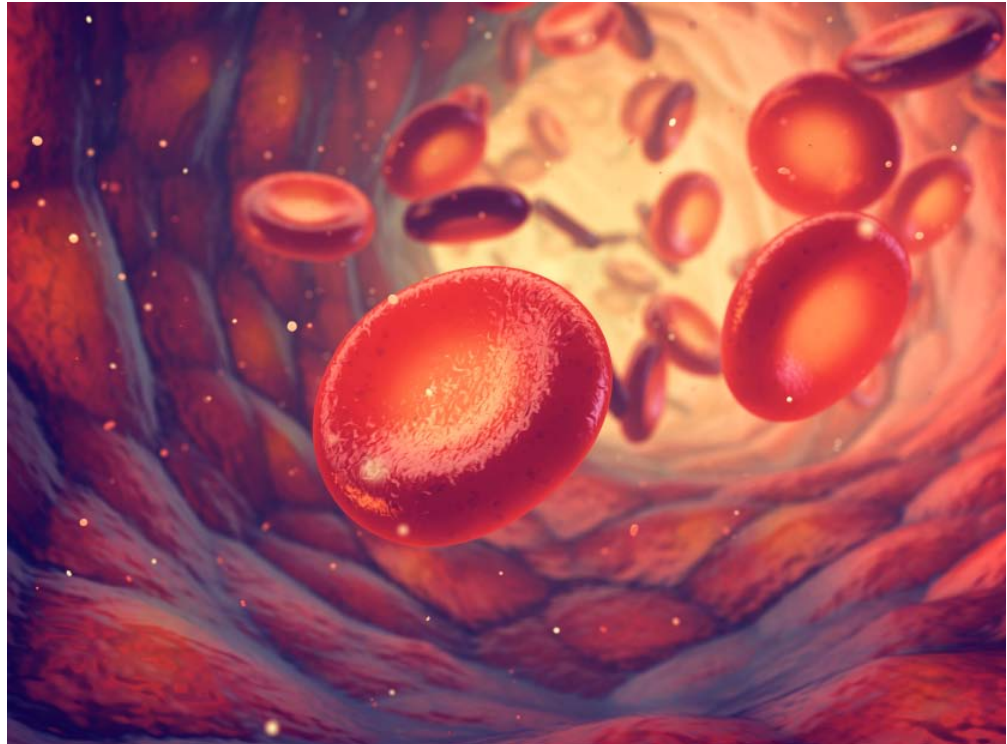
Ferritiinipitoisuuden tulkinnan ongelmana on ferritiinin lukeutuminen akuutin faasin proteiineihin. Sen pitoisuus plasmassa suurenee monissa tulehdustiloissa, kuten kroonisissa munuaistaudeissa, nivelreumassa, muissa autoimmuunitaudeissa, infektioissa ja maligniteeteissa (2). Siksi plasman ferritiini ei tulehdustiloissa paljasta taustalla mahdollisesti olevaa varastoraudan puutetta.

Täydentävinä tutkimuksina voidaan käyttää plasman transferriinin rautakylläisyyttä (fP-

KIRJALLISUUTTA

- 1 Kassebaum N, Jasararaia R, Naghavi M ym. A systemic analysis of global anemia burden from 1990-2010. *Blood* 2014;123:615–24.
- 2 Wang W, Knovich MA, Coffman LG ym. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:760–9.

- 3 Goodnough LT, Nemet E. Iron deficiency and related disorders. Kirjassa: Greer JP, Arber DA, Glader BE, List AF, Means RT, Rodgers GM, toim. Winrobe's Clinical Hematology, 14. painos. Wolters Kluwer Health 2018;615–43.
- 4 Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hulthen L. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. Br J Haematol 1993;85:787–98.
- 5 Harju E, Pakarinen A, Larmi T. A comparison between serum ferritin concentration and the amount of bone marrow stainable iron. Scand J Clin Lab Invest 1984;44:555–6.
- 6 Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A ym. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol 2017; 92:1068–78.
- 7 Houston BL, Hurrie D, Graham J ym. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. Brit Med J Open 2018;8:e019240, doi:10.1136/bmjopen-2017-019240.
- 8 Krayenbuehl P-A, Battegay E, Breyman C ym. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Blood 2011;118:3222–7.
- 9 Burden R, Pollock N, Whyte G ym. Effect of intravenous iron on aerobic capacity and iron metabolism in elite athletes. Medicine & Science in Sports & Exercise 2015;1399–407.



Onko pieni ferritiiniarvo rautahoidon aihe?

On selvää, että raudanpuuteanemiassa tarvitaan rautahoito korjaamaan anemiasta johtuvat veren hapenkuljetuskyvyn heikkenemisen oireet. Tilanne on epäselvempi, jos plasman ferritiinipitoisuus on pieni, mutta hemoglobiini viitealueella.

Rautahoito suun kautta on helppo, vaaraton ja halpa tapa hoitaa varastoraudan puutetta.

Viime vuonna julkaistiin 18 sokkoutetun vertailevan tutkimuksen yhteisanalyysi rautahoidon vaikutuksista väsymysoireeseen ja fyysisen suoriutumiskykyyn (7). Analyysi kattoi 1 170 ei-aneemista tutkittavaa, joilla oli raudanpuute. Suurimmassa osassa tutkimuksista rauta annettiin suun kautta ja hoito kesti keskimäärin n. 2 kk, mikä on lyhyt aika rautavarastojen korjaamiseksi. Sokkouttaminen suun kautta annettavilla rautavalmisteilla on vaikeaa myös suo- listo-oireiden ja ulosteen värjäytymisen vuoksi.

Kolmessa näistä tutkimuksista rauta ja lume-

lääke annettiin suonensisäisesti premenopausaalisille naisille, joilla oli pieni ferritiinipitoisuus (< 50 µg/l) mutta ei anemiaa. Näissä tutkimuksissa raudan antamiseen liittyi eri mittarein todennettu subjektiivisen väsymyksen väheneminen sekä henkisen hyvinvoinnin, kognitiivisten toimintojen ja hemoglobiiniarvon paraneminen, mutta ei muutoksia objektiivisissa fyysisen suorituskyvyn mittareissa (8–10). Merkitsevä ero hoitojen välillä rajoittui potilaisiin, joilla ferritiinipitoisuus oli < 15 µg/l.

Käytännössä katsotaan, että pelkkää raudanpuutetta on hyödyllistä hoitaa, vaikka siihen ei liittyisikään anemiaa. Rautahoito suun kautta on helppo, vaaraton ja halpa tapa hoitaa varastoraudan puutetta. Sillä pyritään estämään raudanpuutteen eteneminen tasolle, joka aiheuttaa anemian. Samalla selviää, vaikuttaako hoito mahdolliseen väsymysoireeseen. Suun kautta rautaa ei voi kertyä liikaa, ellei potilas sairasta hemokromatoosia tai talassemiaa.

Kenelle suonensisäiset rautainfuusiot?

Suoneen annettavan raudan lisäyhödyistä verrattuna korvaushoitoon suun kautta on näyttöä sy-

- 10 Favrat B, Balck K, Breyman C ym. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women - PREFER a randomized, placebo-controlled study. *Plos One* 2014;9:e94217.
- 11 Haapamäki J. Anemia ja raudanpuute tulehduksellisissa suolistosairauksissa. *Suom Lääkäri* 2016;71:2261-4.
- 12 Lassus J. Rautainen annos vahvistamaan vajaatoimintaista sydäntä. *Duodecim* 2018;134:9-10.
- 13 Mäkelä S, Saha H. Raudanpuute kroonisissa munuaistaudissa. *Suom Lääkäri* 2016;71:2265-8.

Suun kautta rautaa on syytä käyttää pitkään.

- 14 Stoffel N, Cercamondi CI, Brittenham G ym. 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 Nov;4(11):e524-e33. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5.
- 15 Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019;133:30-39; doi:https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944
- 16 Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2013; 347doi:https://doi.org/10.1136/bmj.f4822

dämen vajaatoimintapotilailla ja tulehduksellisissa suolistosairauksissa (11,12). Myös dialyysipotilaiden EPO-hoidon yhteydessä on tapana antaa rautahoito suonensisäisesti (13). Sitä harkitaan myös potilaille, joiden raudanpuute on vaikea (ja joilla on yleensä myös anemiaa) tai sen korjaustarve on kiireellinen, kuten ennen suuria leikkauksia.

Terveiden henkilöiden raudanpuutteen korjaamiseen ei muuten yleensä tule käyttää suonensisäistä rautahoidoa, vaan puute hoidetaan suun kautta otettavilla valmisteilla.

Suun kautta otettavien rautavalmisteiden kerta-annoksia voidaan tuoreiden tutkimusten mukaan pienentää ja annosteluväliä harventaa vain joka toinen päivä otettavaksi. Tällöin haittavaikutukset suolistossa vähenevät ja imeytymisenkin parantuu hepsidiinihaituksen vähentymisestä (14,15). Suun kautta rautaa on syytä käyttää pitkään, jopa 6–12 kk. Jos potilas ei voimakkaiden haittavaikutusten vuoksi siedä mitään rautavalmisteita suun kautta, voidaan harkita suonensisäistä hoitoa.

Suonensisäisen rautahoidon haitat

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, makuhäiriö, verenpaineen muutokset sekä allergiset ja infuusiokohdan reaktiot. Myös hypofosfatemiaa on raportoitu. Infektioiden yhteydessä on yleensä vältetty suonensisäisen raudan käyttöä, koska vapaa rauta lisää monen patogeenisen mikrobin kasvua. Infektioriskin lisääntymistä havaittiin laajassa meta-analyysissä, mutta tutkimusten taso vaihteli ja yhteys jäi epävarmaksi (16).

Rautainfuusioihin liittyneitä haittatapahtumia on kolmen viime vuoden aikana raportoitu Fimealle 62, ja niistä 34 oli luokiteltu vakaviksi. Vakavista haittatapahtumista 22 oli vakavia yliherkkyysoireita. Tämän takia rautahoito on toteutettava elvytysvalmiudessa, kuten kaikki muutkin suoneen annettavat lääkehoidot. Keyvyn indikaatioin annettavat toistetut suonensisäiset rautahoidot voivat johtaa raudan liialliseen kertymään.

Lopuksi

Muuten tervettä henkilöä, jonka ferritiinipitoisuus on pieni (< 50 µg/l) mutta jolla ei ole anemiaa, voidaan hoitaa suun kautta otettavalla rautavalmisteella näyttöön perustuen. Hoito saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia ruuansulatuskanavassa. Useimmiten se kuitenkin onnistuu etsimällä parhaiten sopiva valmiste ja kiinnittämällä huomio lääkehoidon käytännön toteutukseen. Jos ferritiinipitoisuus on suurempi kuin 50 µg/l, rautahoidosta ei yleensä ole odotettavissa hyötyä väsymysoireeseen.

Kun ferritiiniarvo on pieni eikä siihen liity anemiaa, näyttö suonensisäisen rautahoidon hyödystä ferritiiniarvon korjaamiseksi puuttuu suurelta osin. Jos hoito suun kautta ei todella onnistu, suonensisäinen hoito saattaa olla perusteltavissa, kun ferritiinipitoisuus on hyvin pieni (< 15 µg/l).

Sen sijaan suuremmat ferritiinipitoisuudet, joihin ei liity anemiaa, ovat rautahoidon tehon suhteen harmaata aluetta. Suonensisäisen raudan käyttö ei tällöin ole perusteltavissa ottaen huomioon sen mahdolliset haittavaikutukset ja hoidon kalleus tablettihoitoon nähden. Keskeistä on muistaa aina selvittää varastoraudan häviämisen ja raudanpuuteanemian kehittymisen taustalla oleva syy. ●