

JOHANNA HAAPAMÄKI
 LT, sisätautien ja
 gastroenterologian erikoislääkäri
 HYKS Vatsakeskus,
 gastroenterologia
 johanna.haapamaki@hus.fi

Anemia ja raudanpuute tulehduksellisissa suolistosairauksissa

- Anemia on yleistä tulehduksellisissa suolistosairauksissa. Se on tavallisimmin raudanpuuteanemia, kroonisen taudin anemia tai näiden yhdistelmä.
- Ohutsuolen loppuosan poisto aiheuttaa B₁₂-vitamiinin puutteen riskin.
- Anemia huonontaa potilaiden elämänlaatua ja työ- ja toimintakykyä.
- Tulehduksellista suolistosairautta sairastavat eivät useinkaan siedä suun kautta annettavaa rautahoitoa, ja heille parenteraalinen rautahoito on hyvä vaihtoehto.

Tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla anemia on yleinen: tuoreen meta-analyysin perusteella sitä esiintyy 24 %:lla potilaista, joskin esiintyvyyttä vaihtelee eri tutkimuksissa suuresti potilasaineiston ja anemian määrittelyn mukaan (1,2). Pohjoismaisessa monikeskustutkimuksessa 19 % potilaista oli aneemisia (3) ja italialaisessa tutkimuksessa suolistosairauden diagnosointivaiheessa jopa 68 %:lla potilaista

Aktiivinen suolitulehdus on tärkein raudanpuuteanemian syy tulehduksellisissa suolistosairauksissa.

oli anemia (4). Lapsipotilailla anemiaa todetaan yleisemmin kuin aikuisilla (5) ja Crohnin taudissa useammin kuin haavaisessa paksusuolitulehduksessa (2).

Anemia ja sen oireet, kuten väsymys, huimaus, päänsärky, takykardia ja hengästyminen, huonontavat potilaiden elämänlaatua, työkykyä ja kognitiivista toimintakykyä (6,7) ja lisäävät terveydenhuollon kustannuksia ja sairaalahoidon tarvetta (6), mutta silti raudanpuuteanemian hoitoon ei usein kiinnitetä riittävää huomiota (8). Raudanpuute on yhteydessä tromboosin (9,10) ja se saattaa lisätä tromboemolisten tapahtumien riskiä.

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) on vastikään julkaissut tulehduksellista suolistosairautta sairastavien potilaiden raudanpuutteen ja anemian hoitosuosituksen (11).

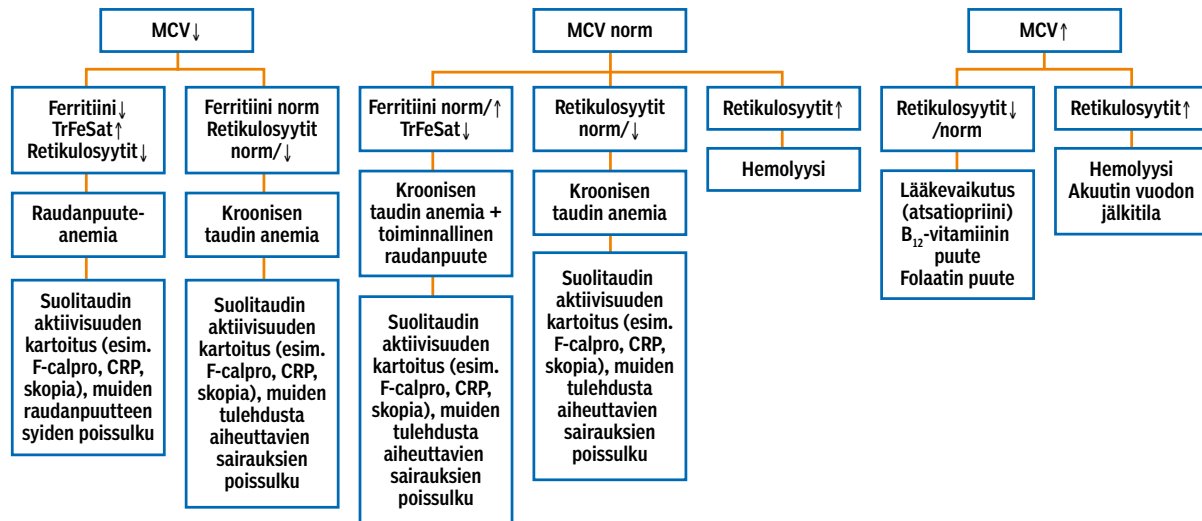
Anemian ja raudanpuutteen syyt suolistosairauksissa

Tulehduksellisissa suolistosairauksissa anemian tavallisin syy on raudanpuute, mutta kroonisen taudin anemia yksinään tai yhdistettynä raudanpuuteanemiaan on myös yleistä (kuvio 1). Kroonisen taudin anemian taustalla on tulehduksen aiheuttama punasolujen muodostuksen ja erytropoietiinin biologisen aktiivisuuden heikkeneminen ja häiriö raudan kuljetuksessa (12,13). Kroonisen inflammaation yhteydessä voi esiintyä toiminnallista raudanpuutetta, jossa rautaa kertyy proinflammatoristen sytokiinien ja hepsidiinin vaikutuksesta makrofageihin (11,13). Tuolloin transferriniin saturatiotaso on tavallisesti matala ja ferritiinitaso normaali tai korkea (14) (taulukko 1).

Aktiivinen suolitulehdus on tärkein raudanpuuteanemian syy tulehduksellisissa suolistosairauksissa, mutta anemiaa esiintyy myös inaktiivisen taudin yhteydessä (3). Haavaiselta ja tulehdukselta limakalvolta tihkuu verta, ja tämä johtaa vähitellen tai joskus nopeastikin raudanpuutteen, ja potilaan jatkuva tai toistuva raudanpuute viittaakin vahvasti suolitaudin aktiivisuuteen. Ohutsuolen tulehdus voi huonontaa raudan imeytymistä. Lisäksi osalla potilaista esiintyy ruokahaluttomuutta tai ruokavaliota rajoittavia suolioireita, jolloin raudan saanti ravinnosta jää riittämättömäksi (12,15). Iäkkäämmillä potilailla ja pitkään sairastaneilla suoliston maligniteetin mahdollisuus on otettava huomioon, jos ilmaantuu anemiaa ilman merkkejä taudin aktivoitumisesta. Maligniteetin lisäksi myös muu inflammaatio tai infektio voi olla kroonisen taudin anemian taustalla (11,12). Koska tulehdukselliset

KUVIO 1.

Tulehduksellista suolistosairautta sairastavan potilaan anemian selvittely: erotusdiagnostiikan kannalta tärkeimmät diagnoosit. MCV = punasolujen keskitilavuus, TrFeSat = Transferrinin saturaatiotaso.



KIRJALLISUUTTA

- 1 Gasche C. Anaemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:142–50.
- 2 Filmann N, Rey J, Schneeweiss S ym. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:936–45.
- 3 Bager P, Befrits R, Wikman O ym. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:304–9.
- 4 Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R ym. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Haematologica* 2010;2:199–205.
- 5 Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A ym. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:513–9.
- 6 Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health* 2005;8:629–38.

suolistosairaudet alkavat usein nuorella iällä, fertiili-ikäisillä naisilla kuukautisanamneesi on tärkeä raudanpuutteen syytä mietittäessä (16). Toistuva raudanpuuteanemia ilman muuta ilmeistä syytä on aihe selvittää suolitaudin aktiivisuus oireettomaltakin potilaalta (11).

B₁₂-vitamiinin puutteen ei ole todettu olevan tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla tavallisempaa kuin yleisväestössä, mutta Crohnin taudissa yli 20 cm:ä pidempi ohutsuolen loppuosan resektio on yhteydessä B₁₂-vitamiinin puutteeseen ja aihe parenteraalisen B₁₂-vitamiinikorvaushoidon aloittamiselle (17).

Toisinaan tulehduksellisen suolistosairauden hoitoon käytetty lääkitys voi olla anemian taustalla. Metotreksaatti ja sulfasalatsiini heikentävät foolihapon imeytymistä ja saattavat johtaa foolihapon puutteeseen ja megaloplastiseen anemiaan. Sulfasalatsiini ja 5-ASA voivat sivuvaikutuksenaan aiheuttaa hemolyyysiä ja luuydinlammia. Myös tiopuriineita (atsatiopriini ja 6-merkaptopuriini) tai metotreksaattia käyttävillä saattaa esiintyä lääkityksen aiheuttamaa luuytimen toimintahäiriötä ja anemiaa (18).

Raudanpuuteanemian diagnoosinnan haasteita

Vaikka raudanpuute on tulehduksellista suolistosairautta sairastavalla anemian tavallisin syy, eri tekijöiden aiheuttamaa anemiaa esiintyy usein samanaikaisesti. Niinpä anemian syyn selvittäminen voi olla haasteellista.

Raudanpuute on ilmeinen, jos seerumin tai plasman ferritiinipitoisuus on alle 30 $\mu\text{g/l}$. Koska inflammaatio suurentaa ferritiinipitoisuutta, aktiiviseen suolitulehdukseen liittyvässä raudanpuutteessa ferritiinitaso voi olla selvästi korkeampi. Ferritiinitason ollessa välillä 30–100 $\mu\text{g/l}$ potilaalla on usein raudanpuuteanemian ja kroonisen taudin anemian yhdistelmä. Tätä korkeampi ferritiinitaso viittaa vahvemmin puhtaaseen kroonisen taudin anemiaan tai toiminnalliseen raudanpuutteeseen (11,14). Parenteraalisesti annettu rauta lisää ferritiinisynteesiä ja nostaa ferritiinitasoa useaksi viikoksi infuusion jälkeen, ja tämä on otettava huomioon rautatasapainoa arvioitaessa (19).

Pelkkää seerumin ferritiinimittausta tarkemmaksi raudanpuuteanemian osoittimeksi on

- 7 Wells CW, Lewis S, Barton JR ym. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:123–30.
- 8 Ott C, Liebold A, Takses A ym. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:595970. doi: 10.1155/2012/595970
- 9 Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T ym. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med* 1999;245:295–300.
- 10 Voudoukis E, Karmiris K, Oustamanolakis P ym. Association between thrombocytosis and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1212–6.
- 11 Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D ym. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis* 2015;9:1–12.
- 12 Gasche C, Lomer MCE, Cavill I ym. Iron, anemia and inflammatory diseases. *Gut* 2004;53:1190–7.
- 13 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
- 14 Reinisch W, Staun M, Bhandari S ym. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013;7:429–40.
- 15 Lomer MC, Kodjashia K, Hutchinson C ym. Intake of dietary iron is low in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 2004;91:141–8.
- 16 Vannella L, Aloe Spiriti MA, Cozza G ym. Benefit of concomitant gastrointestinal and gynaecological evaluation in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:422–30.
- 17 Battat R, Kopylov U, Szilagyi A ym. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2014;4:1120–8.
- 18 Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C ym. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1460–7.
- 19 Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO ym. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet* 1982;319:652–5.

osoittautunut seerumin transferriniireseptorin (TfR) määrittäminen tai transferriniireseptorista ja ferritiinistä laskettava indeksi (TfR/ferritiini tai TfR/log ferritiini) (11,20). Myös hepsidiinin määrittämisestä voi olla hyötyä raudanpuuteanemian ja kroonisen taudin anemian erotusdiagnostiikassa (21). Tulehduksellisissa suolistosairauksissa lääkkeitä yleisesti käytetyt tiopuriinit aiheuttavat verenkuvaan makrosytoosia, joka voi peittää raudanpuutteen yleensä liittyvän mikrosytoosin (11,12).

Raudanpuutteen hoito

Raudanpuuteanemia huonontaa potilaan elämänlaatua ja toimintakykyä ja se tulee hoitaa. Toistaiseksi ei ole näyttöä siitä, että ilman anemiaa esiintyvän raudanpuutteen korjaaminen parantaisi suolistopotilaiden elämänlaatua (22).

Suun kautta otettava rautalääkitys on usein tulehduksellista suolistosairautta sairastavalle ongelmallinen maha-suolikanavan sivuvaikutusten ja raudan heikon imeytymisen vuoksi. Eläinmalleissa peroraalisella raudalla (yleensä rautasulfaattilla) on osoitettu olevan toksisia ja proinflammatorisia vaikutuksia, se on muuttanut suoliston bakteerikantaa ja jopa lisännyt karsinogeneesin ja taudin aktivoitumisen riskiä. Näitä vaikutuksia ei kuitenkaan ole osoitettu ihmisillä (11,23).

Parenteraalista rautahoitoa tulee harkita, jos potilas ei siedä tai ei saa vastetta peroraaliseen rautahoitoon, samoin kuin nopeaa raudanpuutteen korjaamista vaativissa tilanteissa ja suolitu-lehduksen ollessa aktiivinen. Tarvittava annos lasketaan siten, että anemian korjaamisen lisäksi luuytimen rautavarastot saadaan täydennettyä. Parenteraaliseen rautakorvaukseen liittyy haittavaikutuksia, kuten yliherkkyysoireita, mutta sivuvaikutukset ovat harvinaisempia ja hemoglobiinitaso korjaantuu tehokkaammin kuin suun kautta rautaa annettaessa (24). Parenteraalinen rautahoito on kuitenkin moninkertaisesti peroraalista hoitoa kalliimpaa ja vaatii koulutettua henkilökuntaa.

Lievässä tai inaktiivisessa tulehduksellisessa suolistosairaudessa ja lievässä anemiassa suun kautta otettava rautalääkitys on ensisijainen, mikäli potilas sen sietää. Peroraalisen rautakorvauksen sivuvaikutukset ovat annosriippuvia eikä raudan imeytyminen maha-suolikanavasta lisäännä suuremmilla rauta-annoksilla. Ravinnosta rautaa imeytyy normaalisti aikuisilla vain 1 mg vuorokaudessa ja rautavarastojen puutteessa ja rautakorvauksen yhteydessä imeytyminen voi lisääntyä 20–40 mg:aan/vrk (25). Näin ollen liian suurilla rauta-annoksilla tulee välttää ja yleensä riittävä annos on 100 mg/vrk (11,23).

TAULUKKO 1.

Laboratoriolöydökset anemiassa (mukailtu lähteestä 23).

	Raudanpuuteanemia	Kroonisen taudin anemia	Raudanpuuteanemian ja kroonisen taudin anemian yhdistelmä	Toiminnallinen raudanpuute
Punasolujen keskitilavuus (E-MCV)	pienentynyt	normaali tai pienentynyt	pienentynyt tai normaali	pienentynyt tai normaali
Ferritiini (P/S-Ferrit)	pienentynyt	suurentunut	suurentunut tai normaali	suurentunut
Transferriniireseptori (P/S-TfR)	suurentunut	pienentynyt tai normaali	suurentunut tai normaali	suurentunut
TfR/log ferrit	> 2	< 1	> 2	< 1
Transferrinisaturaatio (P/S-Trfesaatio)	pienentynyt	pienentynyt tai normaali	pienentynyt	pienentynyt
Hepsidiini (S-Hepsid)	pienentynyt	suurentunut	suurentunut (tai normaali)	suurentunut
Retikulosyytit (E-Retik)	pienentynyt	pienentynyt	pienentynyt	pienentynyt

Anemia uusii asianmukaisen hoidon ja rautavarastojen täydennyksen jälkeen usein.

- 20 Oustamanolakis P, Koutroubakis IE. Soluble transferrin receptor – ferritin index is the most efficient marker for the diagnosis of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:E158–9.
- 21 Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;372:1832–43.
- 22 Goldenberg BA, Graff LA, Clara I ym. Is iron deficiency in the absence of anemia associated with fatigue in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2013;108:1392–7.
- 23 Gomollón F, Gisbert JP. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: a practical guide. *Drugs* 2013;73:1761–70.
- 24 Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN ym. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2012;6:267–75.
- 25 Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994;84:1697–702.

Punasolusiirto ei ole anemian ensisijainen hoito, mutta sitä voidaan tarvita, jos hemoglobiinitaso on erittäin matala (alle 70 g/l). Tätä korkeammallakin hemoglobiinitasolla punasolusiirto voi olla aiheellinen, jos potilaalla on äkillinen runsas verenvuoto tai anemia vaatii välitöntä korjaamista esimerkiksi hemodynaamisten ongelmien vuoksi. Punasolusiirron jälkeen on aloitettava asianmukainen ja riittävä rautakorvaushoito (11).

Erytropoietiinia käytetään vain poikkeuksellisesti tulehdukselliseen suolistosairauteen liittyvän anemian hoidossa, kaikkein hoitoresistenteimmässä kroonisen taudin anemioissa, kun raudanpuutteen korjauksesta ja suolistosairauden asianmukaisesta hoidosta huolimatta anemia jatkuu vaikeana. Suositusten mukaan ennen erytropoietiinihoidon aloittamista ferritiinitason tulisi olla yli 200 µg/l ja seerumin transferriniin ja erytropoietiinin tason matala. Erytropoietiinia käytettäessä hemoglobiinitaso ei saa ylittää 120 g/l (11).

Anemian seuranta

Kaikkia tulehduksellista suolistosairautta sairastavia potilaita tulee seurata raudanpuuteanemian varalta. Lievässä taudissa veren kuvan seuranta 6–12 kuukauden välein riittää, mutta aktiivinen tauti vaatii tiheämpää, vähintään 3

kuukauden välein tapahtuvaa seurantaa (11). Anemia uusii asianmukaisen hoidon ja rautavarastojen täydennyksen jälkeen usein (3,18), joten seuranta on aiheellinen myös anemian korjauksen jälkeen. B₁₂-vitamiinin ja folaatin vuosittaista seurantaa suositellaan ainakin laaja-alaista ileumin Crohnin tautia sairastaville ja potilaille, joille on tehty ohutsuolen loppuosan laaja resektio (11).

Lopuksi

Anemia on tavallinen löydös tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla. Raudanpuuteanemian lisäksi tavataan usein kroonisen taudin anemiaa ja eri tekijöistä johtuvien anemioiden yhdistelmää, ja siksi diagnostiikassa on haasteita. Seerumin tai plasman ferritiini saattaa suolitulehduspotilailla olla lähes normaali raudanpuutteesta huolimatta, koska inflammaatio nostaa ferritiinitasoa.

Anemia huonontaa potilaiden elämänlaatua ja toimintakykyä, eikä sen seurantaa ja hoitoa saa laiminlyödä. Hoitoa hankaloittaa se, että potilaat sietävät usein huonosti peroraalista rautaa. Nykyaikainen parenteraalinen rautakorvaus on paremmin siedetty, mutta sen kustannukset ovat huomattavasti suuremmat. Punasolukorvaushoito ei ole anemian ensisijainen hoito, mutta se voi olla aiheellinen kiireellisissä tilanteissa ja vaikea-asteisten anemioiden hoidossa. Rautakorvauksen lisäksi on tärkeää hoitaa raudanpuutteen syy, joka tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla on yleensä aktiivinen suolisairaus. ●

JOHANNA HAAPAMÄKI
M.D., Ph.D.
University of Helsinki, Helsinki
University Central Hospital,
Department of Gastroenterology
E-mail: johanna.haapamaki@hus.fi

Anaemia and iron deficiency in inflammatory bowel diseases

Anaemia is common in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and present in as many as 24%. Iron deficiency anaemia (IDA) is most prevalent, but anaemia of chronic disease and the combination of both are common, as well. Occasionally anaemia can be caused by IBD medication, e.g. thiopurines. IDA is usually a consequence of active IBD, and recurrent anaemia in a patient with IBD is an indication for examining the activity of IBD even if the patient is asymptomatic.

Patients with Crohn's disease who have undergone resection of terminal ileum of a length of over 20 cm are at risk of developing a deficiency of vitamin B12, and need parenteral cobalamin substitution.

Diagnosis of IDA may be complicated, as inflammation elevates ferritin levels. Measurement of hepcidin, transferrin receptors, or the transferrin receptor/logarithm of ferritin (TrfR/log ferritin) index may be helpful in distinguishing between IDA and anaemia of chronic disease.

Anaemia impairs the quality of life as well as the cognitive function of the patients, and iron supplementation is recommended for all IBD patients with IDA. However, patients with IBD often tolerate oral iron poorly. As the side effects of oral iron are dose dependent, too high doses should be avoided and usually 100 mg/day is sufficient. For those with severe anaemia, active IBD, or intolerance to oral iron, intravenous iron is a good choice, even though it is much more expensive. Blood transfusions are needed if the anaemia is severe or if the patient suffers from haemodynamic problems. Erythropoietin therapy is reserved for only the most resistant cases of anaemia of chronic disease with functional iron deficiency.

Anaemia often recurs, and the patients need regular follow-up.