

Az anémia etiopatológiája, diagnózisa és kezelése gyulladásos bélbetegségekben

Resál Tamás dr., Molnár Tamás dr.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Szeged
Correspondence: molnaribd@hotmail.com

Az anémia az egyik leggyakoribb komorbiditás gyulladásos bélbetegeknél (IBD), amelynek a hátterében leggyakrabban a vasháztartás zavara áll. Bár az anémia prevalenciája kifejezetten magas, és az életminőséget is jelentősen rontja, a pontos etiológia tisztázása és a kezelés is gyakran elmarad IBD-ben. Jelen összefoglaló közlemény célja, hogy bemutassa az anémia epidemiológiai adatait, segítse a fennálló vérszegénység etiopatológiai tisztázását, és ezáltal segítse a megfelelő terápia választását az anémia és a vasháztartás rendezésére.

KULCSSZAVAK: anémia, vashiány, vaspótlás, vas(III)-karboximaltóz

Etiopathology, diagnosis, and management of anaemia in inflammatory bowel disease

Anaemia is one of the most common comorbidities in inflammatory bowel disease (IBD), most often due to disturbed iron metabolism. Although the prevalence of anaemia is markedly high and it has a significant impact on quality of life, both the exact aetiology and treatment are often overlooked in IBD. The aim of this present review article is to present the epidemiology of anaemia, to help clarify the etiopathology of existing anaemia and thereby to assist in the choice of appropriate therapy for the resolution of anaemia and iron deficiency.

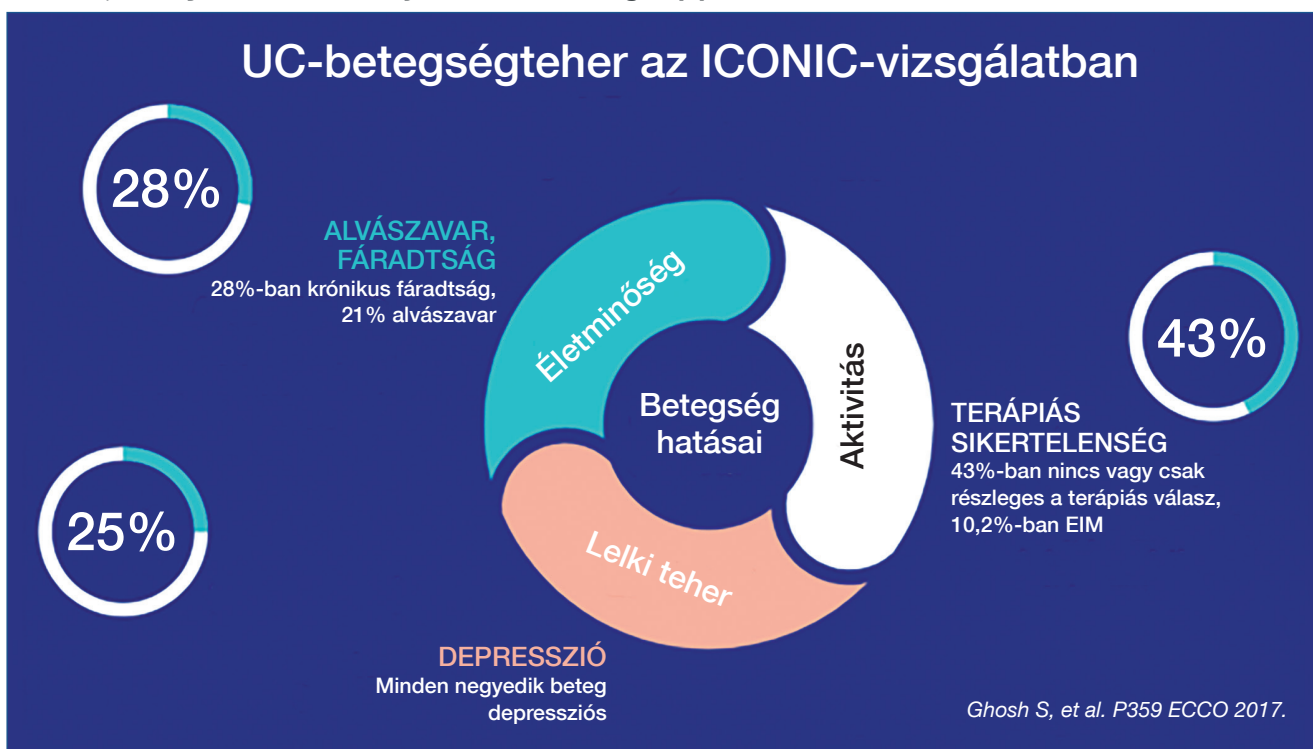
KEYWORDS: anaemia, iron deficiency, iron supplementation, ferric carboxymaltose

A gyulladásos bélbetegségek (IBD; Crohn-betegség [CD], colitis ulcerosa [UC]) az emésztőtraktus intermitáló-krónikus gyulladásával járó betegségei, amelyekben a fellángolások és a tünetmentes időszakok váltakoznak. Az IBD jelentős terhet jelent a betegeknek (1. ábra), és a számos életminőséget csökkentő tünete mellett egyéb komorbiditásokkal, emésztőtraktuson kívüli tünetekkel is együtt járhat. Az egyik leggyakoribb kísérőbetegség az anémia (1, 2). Egy szisztematikus áttekintés és metaanalízis alapján az anémia prevalenciája betegpopulációtól függően kb. 8,8% és 73,7% között változik, amelynek hátterében leggyakrabban a vasháztartás zavara áll (3). Egy keresztmetszeti vizs-

gátat alapján a vérszegénység prevalenciája magasabb gyermekkori IBD esetén (70%) a felnőtt betegekhez képest (40%) (4).

Az vashiányos anémia (IDA) az alapbetegség mellett szintén hozzájárul az életminőség csökkenéséhez, a gyakran panaszolt krónikus fáradtságérzéshez, ennek ellenére azonban gyakran marad kezeletlen az IBD-s betegek körében (4). Az anémia gyakran lehet tünetmentes, de gyakori panasz lehet a fáradtság, gyengeség, figyelemzavar, alvászavarok, palpitációérzés, szédülés (6–8). Az életminőség csökkenése mellett a vasháztartás zavarával járó anémiának szerepe van a betegség monitorizálásában is, hiszen a remisszióban jelentkező vashiány vagy silent

1. ábra: A colitis ulcerosa által okozott betegségteher, amelynek gyakori oka a vashiányos anémia, amely tovább ronthatja az életminőséget (5)



aktivitást, vagy súlyos krónikus bélkárosodást jelezhet klinikai és biokémiai aktivitás objektív hiányában is. Fontos azonban megkülönböztetni a vasháztartás zavarával járó anémiákat etiológiájuk és patomechanizmusuk ismeretében (9, 10).

Az anémia diagnózisa és etiopatológiája IBD-ben

A WHO definíciója alapján felnőtt férfiak esetében <130 g/l, míg nők esetében <120 g/l, és terhes nők esetében <110 g/l hemoglobin esetében beszélünk anémiáról (11) (1. táblázat). Tekintettel arra, hogy krónikus gyulladásos kórképekben a vashiány lehet valódi, kevert vagy funkcionális, az etiológia tisztázásához kiterjesztett laborvizsgálat szükséges. Szükség van a teljes vérkép mellett (a hemoglobin, a hematokrit, a vörösvértestek átlagos térfogata [MCV], a vörösvértestek átlagos hemoglobintartalma [MCH] és koncentrációja [MCHC], a vörösvértestek eloszlási szélessége [RDW], a fehérvérsejtszám) a C-reaktív protein (CRP), a szérumferritin, a transzferrinszaturáció, a szolúbilis transzferrinreceptor, a laktát-dehidrogenáz (LDH), valamint a kreatinin- és az ureaszintek meghatározására. Ha felmerül egyéb ok az anémia hátterében, úgy szükség lehet a folsav- és reticulocytaszint, valamint a B₁₂-vitamin-koncentráció meghatározására is (9).

A vasháztartás zavarával járó anémiák

IBD esetén valódi vashiányról beszélünk, ha a klinikai, biokémiai – valamint endoszkópos – aktivitás hiányában a ferritinszint <30 µg/l. Emellett a valódi vashiány miatt

kialakult anémiára (a továbbiakban: vashiányos anémia [IDA]) jellemző a csökkent reticulocytaszám és transzferrinszaturáció (TSAT). A szolúbilis transzferrinreceptor szintje is differenciáldiagnosztikai szereppel bírhat, mivel valódi vashiány esetén a szintje megnőhet, míg a krónikus gyulladás miatt kialakult funkcionális vashiánynál nem változik (12–14).

Krónikus gyulladás okozta funkcionális vashiánnyal járó vérszegénység (anaemia of chronic disease [ACD]) esetén klinikai és biokémiai aktivitás mellett a szérumferritin >100 µg/l és a TSAT <20%. Amíg az IDA-t a microcyter anémia jellemzi, úgy ACD esetén az MCV-szint normális is lehet (9, 10).

Klinikai és biokémiai aktivitás esetén, ha a ferritin <100 µg/l, de nagyobb, mint 30 µg/l, úgy IDA és ACD által okozott, kevert eredetű anémia valószínűsíthető (9, 15, 16).

1. táblázat: A WHO anémiadefiníciója (11)

	Hemoglobin (g/l)	Hematokrit (%)
Gyermek 6 hónap és 5 év között	<110	<33
Gyermek 5 és 11 év között	<115	<34
Gyermek 12 és 13 év között	<120	<36
Terhes nő	<110	<36
Nő	<120	<33
Férfi	<130	<39

Azért fontos az IDA és az ACD megkülönböztetése, mert – tekintettel az eltérő etiopatológiára – az adekvát kezelési stratégia is eltérő. IBD-ben, IDA esetén az anémia hátterében krónikus vérvesztés, malnutrició és csökkent vasfelvétel állhat, addig ACD esetén a gyulladás okozta emelkedett hepcidinszint által okozott vasretenció, csökkent vasfelszívódás és a gyulladást promotáló citokinek által eredményezett, csökkent erythropoiesis állhat fent. Tekintettel az ACD-ben jelen lévő funkcionális, és nem valódi vashiányra, a vaspótlás csökkent hatékonyságú az IDA-hoz képest, ráadásul a szérumvas csökkenti az IFN- γ -mediált útvonalakat, ezáltal deprimálja az immunrendszer működését, valamint hozzájárul a tumoros sejtek és mikroorganizmusok proliferációjához (17, 18).

Vaspótlás IBD-ben

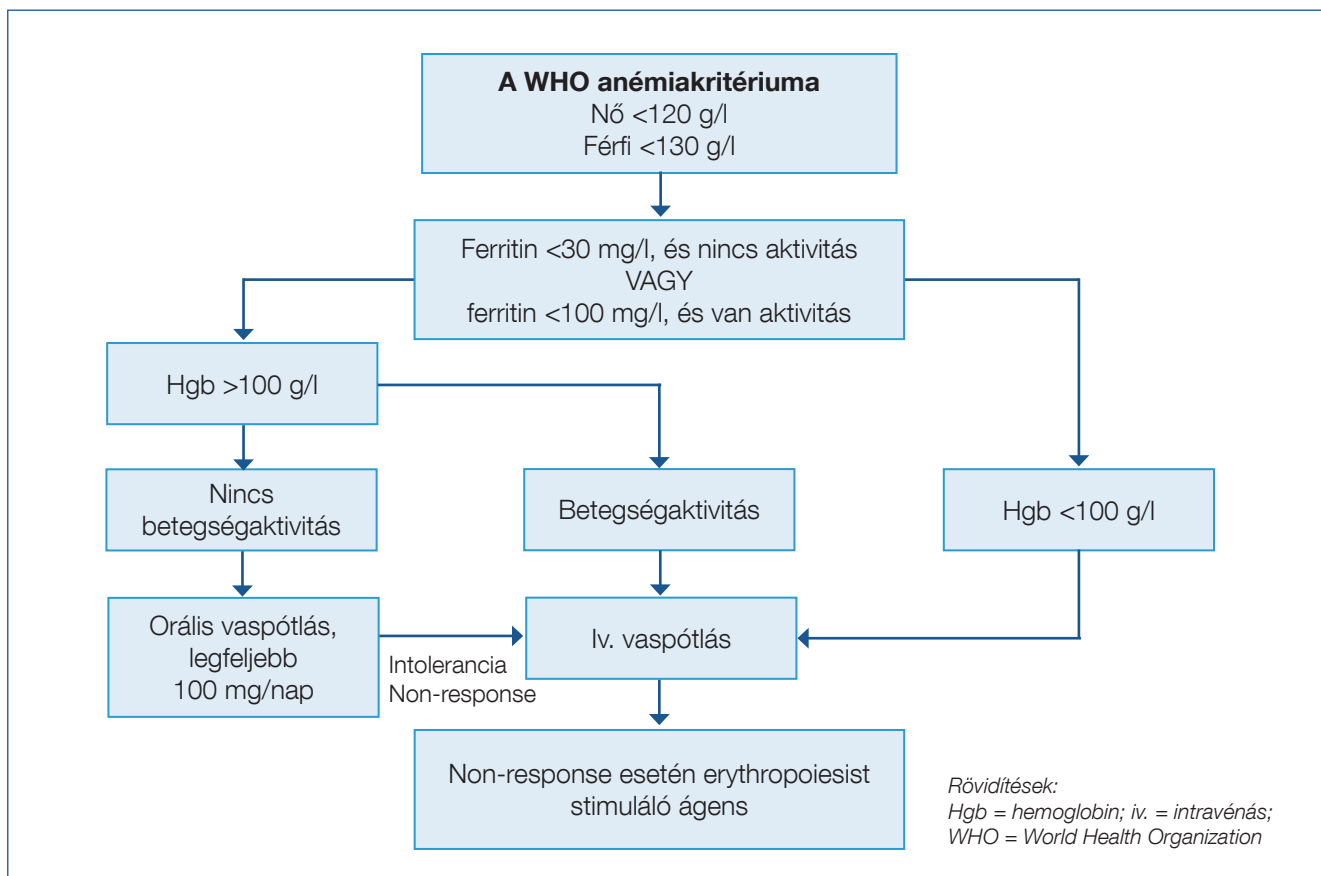
Az Európai Crohn és Colitis Társaság (ECCO) ajánlása alapján valódi vashiánnyal járó anémiás betegeknél minden esetben szükséges a vaspótló terápia, amelynek célja a vasháztartás és a hemoglobinszint rendezése. A hemoglobinszint 20 g/l növekedése 4 hét alatt elfogadható terápiás válasz. Fontos megjegyezni, hogy az anémia rendezése a klinikai aktivitástól függetlenül is javítja a betegek életminőségét (9, 19, 20). A vashiány rendezésére egyértelmű ajánlás nincs, ha anémia nem áll fent. A vaspótlás protokollját IBD-ben a 2. ábra foglalja össze, az orális és a vénás vaspótlás előnyeit és hátrányait pedig a 2 táblázat. Az étrend változtatásával is segíthetünk a vasháztartás

rendezésében mind a hem (állati eredetű forrásból származó, magas biohasznosulású), mind a nem hem típusú vasban (növényi eredetű élelmiszerekben, alacsony biohasznosulású) gazdag ételek fogyasztásával. Bár az állati eredetű, pl. vörös húsookban található hemvas jobb felszívódású és kedvezőbb biohasznosulású, hangsúlyozandó a növényi eredetű források fogyasztása is (pl. csicseriborsó, zöldborsó, lencse), mert a legtöbb ember számára a nem hem típusú vas a táplálékkal bevitt vas fő forrása. Emellett a vasfelszívódást serkentő (C-vitaminban gazdag gyümölcsök és zöldségek) és gátló (koffein, polifenolok, fitátok, kalcium) ételek befolyásolhatják a vastartalmú ételek és készítmények hasznosulását (21).

Orális vaspótlás

Az ECCO ajánlása alapján orális vaspótlás javasolt azoknál az IBD-s betegeknél, akiknél nincs, vagy enyhe klinikai aktivitás áll fenn, és korábban nem jelentkezett intolerancia a per os vaspótló készítményekkel szemben. Azonban hangsúlyozandó, hogy az orális vaspótlás számos gasztrointesztinális mellékhatást okozhat, mint például hasmenés, konstipáció, hasi diszkomfort, hányinger, hányás, diszbiózis (22, 23). Emellett a hatékonysága alacsonyabb, a felszívódás a betegség kiterjedésétől és aktivitásától függően változó lehet. IBD-ben a betegek az előzőek alapján kevésbé tolerálják az orális készítményeket a vénás vaspótláshoz képest, valamint IBD-s állapotmodelleken az orális vaspótlás a bélbetegség

2. ábra: Folyamatábra a vaspótlás protokolljáról IBD-ben az ECCO ajánlása alapján (9)



2. táblázat: Az orális és a vénás vaspótlás előnyei és hátrányai (8)

	Orális vaspótlás	Vénás vaspótlás
Előnyök	<ul style="list-style-type: none"> • Költséghatékony • A rutinyakorlatban könnyebben alkalmazható • Hozzáférhetőbb • Remisszióban jó a felszívódása 	<ul style="list-style-type: none"> • Effektívebb • A vasháztartás gyors korrekciója • Biztonságos és jól tolerálható • Kevesebb a mellékhatása • Gyulladás esetén is hatékony • A mucosa állapota nem befolyásolja a hatékonyságot
Hátrányok	<ul style="list-style-type: none"> • Compliance-problémák • Bizonyos ételek csökkentik a felszívódást (pl. tea, rostok, tejtermékek) • Bizonyos gyógyszerek csökkentik a felszívódást <ol style="list-style-type: none"> a) Multivitaminok/ étrend-kiegészítők b) Antacidok, H2-blokkolók, PPI c) Kinolonok, tetraciklinek • Dysbiosis és következetes relapszusindukálás • Gyakoribb mellékhatások (hányinger, hányás, konstipáció, hasmenés) 	<ul style="list-style-type: none"> • Magasabb költség • Kevésbé hozzáférhető • A rutinyakorlatban kevésbé alkalmazható • Vasraktárak túltöltésének rizikója • Anafilaxiarizikó • Hypophosphataemia rizikója

exacerbációjához vezethetett (24–30). Mindemellett két korábbi randomizált, kontrollált vizsgálatban csökkent tolerabilitás mellett az orális vaspótlás a vénás kezeléshez hasonló hatékonyságot mutatott remisszióban lévő IBD-s betegekben (31, 32).

Legfeljebb napi 100 mg orális vaspótlás javasolt IBD-ben, hiszen ez a dózis is effektív az anémia korrekciójában, viszont az ennél magasabb dózis több mellékhatással jár (16).

Orális vaspótló készítmények

Az orális vaspótló készítményeknek savas környezetre van szükségük az optimális felszívódáshoz, emellett kiemelendő polivalens kation szerkezete, amely miatt számos egyéb gyógyszerrel léphet kölcsönhatásba (2, 33). Az orális vaskészítmények ferro (Fe^{2+}) és ferri (Fe^{3+}) formában érhetőek el szénhidrát-komplexekkel vagy fehérjeszukcinátokkal (34–37).

A ferro vas készítményeket – vas(II)-szulfát, vas(II)-glükonát, vas(II)-fumarát – a magasabb biohasznosulásuk miatt szélesebb körben használják, azonban ezeknek a készítményeknek is csupán 10-25%-a szívódik fel (35–37). Ha tolerálható, a betegeknek javasolt éhgyomorral szedni a készítményeket, vagy 250 mg C-vitaminnal együtt a felszívódás javítása érdekében (38).

A vas(III)-hidroxid-polimaltóz-készítménynél a ferri vas (Fe^{3+}) szabályozottan szabadul fel, így biztosítva a nagyon alacsony toxicitást és a kedvező tolerabilitást (39). Tekintettel a kontrollált felszívódásra az enterocytákon kereszt-

tül, nem emeli gyorsan a szérumvas- és TSAT-szinteket, ezáltal nem vezet a nem transferrinhez kötött vas szintjének emelkedéséhez, így alacsonyabb toxicitást eredményez (40–42). A vas(III)-trimaltóz-készítmények a ferri vas és a trimaltóz stabil komplexe, amely biztonságosabb, és kevesebb mellékhatással jár a ferro vas készítményekkel szemben. Ezt az újabb készítményt Európában 2016 óta alkalmazzák, és hatékonynak bizonyult IBD-ben mind remisszióban, mind nem súlyos betegségaktivitás esetén korábbi ferro vas készítmények sikertelensége esetén (16, 37). A szukroszomiális vas kettős foszfolipidrétegbe burkolt vas, ezáltal megkerülve a ferroportin gátló hatását, áthalad a gyomron, így a vékonybélben könnyebben szívódik fel. A biohasznosulása nagyobb, és alacsonyabb dózissal van szükség a vas(II)-szulfáthoz képest (43). Mivel a ferri vas nem érintkezik közvetlenül a mucosával, így kedvezőbb a gasztrointesztinális mellékhatásprofilja, és alacsonyabb az adverz események száma (44).

Vénás vaspótlás

Intravénás vaspótlás javasolt azoknál az IBD-s betegeknek első vonalban, akiknél (9):

- aktív az alapbetegség,
- korábban intolerancia volt orális vaspótló készítményekkel szemben,
- a hemoglobinszint <100 g/l,
- azoknál a betegeknek, akik erythropoetin-stimuláló ágenssel végzett terápiára szorulnak.

3. táblázat: A vénás vaspótlás ajánlott dózisa a nem és a testtömeg alapján

Hemoglobin g/l	Testtömeg <70 kg	Testtömeg ≥ 70 kg
Nőknél 100–120 g/l	1000 mg	1500 mg
Férfiaknál 100–130 g/l	1500 mg	2000 mg

A vénás vaspótlás az orális vaspótláshoz képest effektívebb, gyorsabb terápiást választ eredményez, és jobban tolerálható az IBD-s betegek körében (20, 31, 45–47). Dózisát a nem, a hemoglobinszint és a testtömeg alapján kell megválasztani a 3. táblázat alapján. A séma limitációja, hogy 70 g/l hemoglobin alatti szintnél nem fogalmaz meg ajánlást, azonban ebben az esetben további 500 mg vénás vas javasolt (45, 48). Ha a hemoglobinszint 4 hét alatt kevesebb mint 20 g/l-rel emelkedik az optimalizált IBD-terápia mellett, úgy javasolt erythropoetin-stimuláló faktor adása (9).

A FERGIcor-tanulmány igazolta ennek az újfajta és egyszerűbb stratégiának a jobb hatékonyságát a korábban alkalmazott Ganzoni-formulához képest (testtömeg [kg] × [céphemoglobin – jelenlegi hemoglobin g/dl-ben] × 0,24 + 500 mg) (31, 49, 50).

Parenterális vaspótló készítmények

A vénás vaskészítmények egy Fe^{3+} -maggal rendelkeznek, és egy szénhidráttereggel. A különböző készítmények mellékhatása és tolerabilitása a mag nagyságától és a szénhidráttereg minőségétől függ (8, 51, 52).

A vas-dextrán-készítményeknél a szénhidráttereg dextrán, méretük és tömegük alapján pedig el kell különíteni a high-molecular weight iron dextran (HMWID) és a low-molecular weight iron dextran (LMWID) készítményeket. Tekintettel a HMWID nagyobb tömegére, az LMWID kevesebb mellékhatással bír, és ritkábbak az anafilaxiás reakciók (47, 52–56).

A később megjelent vas(II)-glükonát (FG) esetén már kevesebb mellékhatás jelentkezett, ritkább lett az anafilaxiás reakció előfordulási aránya is, azonban a kevésbé stabil komplex révén labilis vas kerül a véráramba, fokozva az oxidatív stresszt és a szabadgyökképződést. A 2000-ben megjelent vas(III)-hidroxid-szacharóz (IS) komplex kissé stabilabb, mint az FG, a mellékhatásprofilja szintén kedvező, és ezáltal felváltották a korábbi vas-dextrán-készítményeket. Azonban az FG és az IS hátránya, hogy nem lehet egyszerre nagyobb dózisban alkalmazni (<500 mg) a szabad vas felszabadulása miatt, és IS esetén 1 hét alatt is legfeljebb 600 mg készítmény adható (52).

A vas(III)-karboximaltóz (FCM) egy új vaspótló készítmény, amely több, eltérő etiológiájú krónikus állapotban is alkalmas magas dózisban a vasraktárak gyors korrekciójára (47). Az FCM egy stabil komplex, nagyon alacsony immunogén hatással, emiatt az anafilaxiás reakció kifejezetten ritka, és nagyon kedvező a mellékhatásprofilja is. A készítmény tulajdonságai lehetővé teszik egyszerre

1000 mg adását is (15 perc alatt), anélkül, hogy teszt dózisa szükség lenne (31, 57–59). Ha ennél nagyobb dózisú korrekcióra van szükség, úgy legalább 1 hetet kell várni a következő dózissal. IBD-ben bizonyított a gyors és nagy dózisú vaspótlás prioritása, így az FCM hatékonyabbnak bizonyul egyéb vaspótló terápiáknál (20).

Az IDA rekurrenciája

A vasháztartás és az anémia rendezése után a betegek közel felénél alakul ki újfent IDA, ezért vaspótlást követően javasolt 3 havonta monitorozni a betegeket az első évben, majd 6-12 havonta a második évtől (31, 45).

Az IDA rekurrenciája a betegségaktivitás mellett a vaspótlást követő ferritinszinttel korrelál (60). A 400 μ g/l feletti ferritinszint szignifikánsan csökkentette a rekurrencia arányát, ezért a ferritincélértéket javasolt e felett meghatározni a vaspótlás hosszú távú hatékonyságának mérőszámaként (31). Újbóli vaspótlás javasolt, ha a ferritin 100 μ g/l alá esik, vagy a beteg újfent vérszegény lesz (9).

Konklúzió

Összességében elmondható, hogy az anémia és a vashiány kifejezetten gyakran fordulnak elő IBD-ben, azonban a betegek nagy része vaspótló terápia nélkül marad. Az etiopatológiájukat tekintve meg kell különböztetni az anémiatípusokat az adekvát vaspótló kezelés megválasztásának érdekében. IDA esetén minden esetben javasolt a vaspótló terápia. Ha a betegség remisszióban van, a hemoglobinszint >100 g/l, és korábban nem állt fenn intolerancia az orális vaspótló készítményekkel, úgy javasolt szájon áti vaspótlás, míg ha a hemoglobin <100 g/l, aktív a betegség, vagy korábban intolerancia jelentkezett a per os vaspótló készítményekkel szemben, úgy vénás vaspótlás javasolt. A vénás vaspótló készítmények közül IBD-ben az FCM bizonyul a legbiztonságosabbnak és leghatékonyabbnak, amely alkalmas a vasháztartás és az anémia gyors korrekciójára. Eredményesnek kell tekinteni a terápiát, ha a hemoglobinszint 20 g/l-t emelkedik 4 héttel a kezelés után. Javasolt a ferritin 400 μ g/l célértéket megválasztani a vaspótlás során az IDA-rekurrencia elkerülése végett, és a vasháztartást és anémiát első évben 3 havonta, a második évtől 6-12 havonta kontrollálni. Ha újfent anémia alakulna ki, vagy a ferritin 100 μ g/l alá süllyed, javasolt újbóli vaspótló terápia mellett a klinikailag rejtett aktivitás tisztázására endoszkópia és/vagy képalkotó vizsgálatok végzése, majd az eredmények függvényében az IBD terápiájának optimalizálása.

Irodalom

- Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(27): 2652–2664. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2002697>
- Jimenez KM, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Acta Haematol* 2019; 142(1): 30–36. <https://doi.org/10.1159/000496728>
- Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116(Suppl 7A): 44S–49S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.011>

- Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease: *Inflammatory Bowel Diseases* 2012; 18(3): 513–519. <https://doi.org/10.1002/ibd.21740>
 - Ghosh S, Peyrin-Biroulet L, Sensky T, Casellas F, O'Shea C, Pappalardo B. P359 Correlation between physician and patient disease assessments in ulcerative colitis: baseline data from the ICONIC study of 1816 patients in 33 countries. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017; 11(suppl. 1): S259–S260. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx002.484>
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.