

Inflammatorisk tarmsjukdom ger ofta anemi och järnbrist

Anemi är den vanligaste extraintestinala komplikationen vid inflammatorisk tarmsjukdom. Ofta behövs substitution med järn – peroralt eller intravenöst – eftersom anemin oftast är orsakad av järnbrist.

JONAS HALFVARSON, docent, överläkare, institutionen för hälsovetenskap och medicin, Örebro universitet
jonas.halfvarson@orebroll.se

Till inflammatorisk tarmsjukdom räknas i första hand Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Tillståndet karakteriseras av kronisk inflammation i tarmen. Vanligtvis går sjukdomarna i skov omväxlande med längre perioder av låg eller ingen sjukdomsaktivitet. Utifrån populationsbaserade studier utvecklar ca 20 procent av patienterna med Crohns sjukdom kronisk kontinuerlig sjukdomsaktivitet, medan siffran för ulcerös kolit är betydligt lägre.

Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom kan även utveckla extraintestinala manifestationer (artrit, pelvospondylit, uveit, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum, primär skleroserande kolangit) som uttryck för systemisk inflammation; den vanligaste är dock anemi.

30 procent hade anemi vid IBD-diagnos

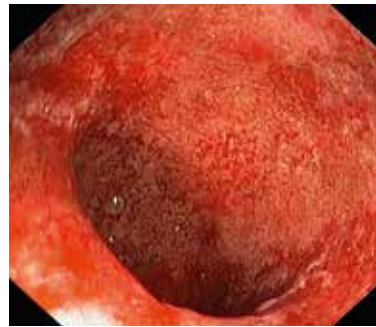
Den i litteraturen beskrivna prevalensen av anemi vid inflammatorisk tarmsjukdom varierar, från <10 procent till >70 procent, utifrån tidsperiod som har studerats och grad av selektionsbias i respektive studie [1]. Generellt sett rapporterades högre prevalens i de tidiga studierna genomförda på 1970-talet än i senare studier.

Den över tid sjunkande prevalensen av anemi vid inflammatorisk tarmsjukdom har konfirmerats i systematiska översiktsartiklar, och data från Belgien talar för att denna trend har fortgått [1, 2]. Förklaringen torde kunna vara en över tid ökad kännedom om inflammatorisk tarmsjukdom och förbättrad behandling, såväl medicinsk som kirurgisk. Jämfört med behandlingen på 1970-talet har vi i dag helt andra möjligheter att uppnå inflammationsfrihet hos dessa patienter. I nästintill samtliga genomförda studier har subgrupper av patienter med sjukdomarna studerats, varför det finns ytterst få icke-selektionsbaserade data.

I nyligen publicerade data från sex sjukhus i Uppsala-regionen (ICURE-studien) hade 30 procent av patienterna med inflammatorisk tarmsjukdom anemi vid diagnos. Ett år efter diagnos var motsvarande siffra 18 procent [3]. Svenska populationsbaserade data talar för att andelen patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och anemi sjunker med durationen av sjukdomarna.

Hos patienter med etablerad inflammatorisk tarmsjuk-

»Även läkemedelsinducerad anemi förekommer vid inflammatorisk tarmsjukdom...«



Lättblödande tarmslemhinna ger blodförluster som leder till järnbrist – en dominerande orsak till anemi vid inflammatorisk tarmsjukdom.

dom i Jönköpings län uppfyllde enbart 6 procent kriterierna för anemi [4]. En högre siffra, 23 procent, rapporterades i en studie från skandinaviska universitetssjukhus 2009 [5]; studien är dock behäftad med viss grad av selektionsbias. Mot bakgrund av att data avseende prevalensen för anemi är spretiga, är uppgifter om förekomsten av isolerad järnbrist vid inflammatorisk tarmsjukdom osäkra, och strikt populationsbaserade studier saknas.

Järnbrist och kronisk inflammation dominerande orsaker

Järnbrist och kronisk inflammation (funktionell järnbrist) är de dominerande orsakerna till anemi vid inflammatorisk tarmsjukdom. Andra orsaker är brist på vitamin B₁₂ eller folsyra, speciellt hos patienter med Crohns sjukdom som genomgått kirurgi med tunntarmsresektion, i synnerhet ileumresektion.

Även läkemedelsinducerad anemi förekommer vid inflammatorisk tarmsjukdom, särskilt mot bakgrund av att tiopuriner (azatioprin och 6-merkaptopurin) i dag utgör grundstenen för underhållsbehandling vid Crohns sjukdom. Även behandling med sulfasalazin kan inducera anemi. Vid behandling med såväl tiopuriner som sulfasalazin uppkommer anemi i första hand som del av pancytopeni.

Blodförluster i tarmen ger patogenesisen

Orsaken till järnbrist hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom är ofta multifaktoriell. Det järn som tas om hand av makrofagerna vid nedbrytning av erythrocyter recirkuleras och återanvänds vid erytropoesen i benmärgen. Totalt recirkuleras 20–25 mg järn, medan det dagliga upptaget inte är större än 1–2 mg, varför erytropoesen är helt beroende av fungerande recirkulation av järn.

Järnbrist vid inflammatorisk tarmsjukdom orsakas främst

■ SAMMANFATTAT

Anemi är ett vanligt och ofta förbiset problem vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD); prevalensen uppskattas till 6–30 procent.

Järnbrist och kronisk inflammation (funktionell järnbrist) är de dominerande orsakerna till anemi vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom.

Patienter med IBD och samtidig järnbristorsakad anemi ska

erhålla peroral eller intravenös substitution med järn.

Peroral substitution kan rekommenderas till patienter med lindrig-måttlig anemi utan aktiv inflammation.

Intravenös substitution kan rekommenderas vid intolerans mot eller inadekvat svar på peroral behandling och till patienter med svår anemi eller uttalad sjukdomsaktivitet.

»Järnbrist kan uppkomma även på grund av försämrat upptag av järn i tarmen, antingen på basis av malabsorption eller som konsekvens av tidigare tunntarmsresektion.«

av blodförluster i tarmen, eftersom slemhinnan ofta är lätt-blödande (Figur 1). Som vid varje inflammation kan även funktionell järnbrist utvecklas via effekten av det regulatoriska hormonet hepcidin. Inflammationen inducerar produktion av hepcidin i levern [6], och efter frisättning binder hepcidin till ferroportin på makrofager och enterocyter. Detta leder i sin tur till retention och minskad transport av järn från tarmen och från makrofager till serum, varvid järnmättnaden i serum sjunker samtidigt som nivåerna av ferritin i serum stiger.

Järnbrist kan uppkomma även på grund av försämrat upptag av järn i tarmen, antingen på basis av malabsorption eller som konsekvens av tidigare tunntarmsresektion. Ofta förekommer flera av ovan nämnda orsaker till järnbrist samtidigt.

Generellt sett är intestinal blödning ett mer framträdande symptom vid ulcerös kolit än vid Crohns sjukdom. Funktionell järnbrist som konsekvens av kronisk inflammation förekommer vid både ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Försämrat upptag av järn förekommer i första hand vid Crohns sjukdom i tunntarmen.

Anemi ger nedsatt livskvalitet

Trots att anemi är relativt vanligt förekommande vid inflammatorisk tarmsjukdom, är problemet ofta förbisett. Anemi nedsätter livskvaliteten såväl i den allmänna bakgrundspopulationen som hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.

Isolerad järnbrist utan samtidig anemi har associerats med trötthet/orkeslöshet (fatigue) hos friska individer, inte minst kvinnor. Huruvida isolerad järnbrist nedsätter livskvalitet och orsakar trötthet även hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom är ofullständigt klarlagt.

Järnsubstitution behövs ofta

Vid diagnostiserad anemi bör genesen till denna utredas. I allmänhet är det inte brådskande att höja hemoglobinnivåerna, eftersom anemi oftast har uppkommit successivt. Hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom är transfusion med erytrocytkoncentrat i princip enbart aktuell vid komplikation i form av akut gastrointestinal blödning. Förutom substitution av eventuell brist är det av yttersta vikt att behandla den underliggande orsaken till anemin.

Substitution med järn, antingen peroralt eller intravenöst, är ofta indicerad vid anemi hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom, eftersom järnbrist utgör den dominerande orsaken. Peroral behandling kan ges med 100 mg järnsulfat per dag. I allmänhet rekommenderas intravenös administration av järn vid intolerans mot eller inadekvat svar på peroral behandling samt till patienter med svår anemi eller uttalad sjuksdomsaktivitet [7]. Intravenös behandling är förenad med högre läkemedelskostnader men ter sig effektivare och tolereras bättre än järn i tablettform av patienter med inflammatorisk tarmsjukdom [7, 8].

Intravenös järnbehandling kan ges med järnsackaros 200 mg 1–3 gånger/vecka, järndextran 100–200 mg 2–3 gånger/vecka (kan även ges intramuskulärt) eller enklast som infusion av järnkarboximaltos, 1 g under 15 minuter, med 1–2 veckors intervall mellan infusionerna, alternativt järnisomaltosid upp till 20 mg/kg kroppsvikt som engångsdos. Pa-

tienter med inflammatorisk tarmsjukdom har ofta relativt uttalat järndeficit [9].

Målet med behandlingen är att normalisera hemoglobin- och ferritinnivåerna. Vidare avser behandlingen att eliminera anemi-/järnbristrelaterade symptom och att förbättra livskvaliteten. Behandlingen avslutas först efter det att järnföråden är återfyllda (serumferritin >100 µg/l). Vid transferrinmättnad >50 procent eller vid akut allvarlig infektion rekommenderas att intravenös behandling skjuts upp för att minska risken för komplikationer. Generellt sett är risken för överdosering av järn dock liten, och toxiska reaktioner är där- för ytterst ovanliga.

Ibland kan regelbunden intravenös järnbehandling behövas

Behandling med erythropoetin kan vara indicerad om intravenöst järn inte har gett adekvat höjning av hemoglobinhalt [7]. I praktiken är erythropoetinbehandling aktuell enbart hos en försvinnande liten andel av alla patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Om behandling med erythropoetin ges, ska fortsatt substitution av järn alltid administreras intravenöst.

Eftersom järnbrist vid inflammatorisk tarmsjukdom ofta är av kronisk karaktär, är det av yttersta vikt att järnstatus kontrolleras efter given behandling och att ytterligare järn tillförs vid behov. Ett riktmärke vid uppföljande kontroll kan vara att bibehålla transferrinmättnad >20 procent. Hos vissa av dessa patienter kan regelbunden intravenös järnbehandling därför vara indicerad.

I princip skiljer sig inte induktionsbehandling och efterföljande remissionsbehandling vid anemi på basis av vitamin B₁₂- och/eller folatbrist hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom från behandlingsalgoritmerna för dessa bristtillstånd i övrigt. Hos patienter med Crohns sjukdom som genomgått betydande ileumresektion(er) eller som har extensivt tunntarmsengagemang med samtidig malabsorption kan dock parenteral induktions- och remissionsbehandling med hydroxokobalamin (vitamin B₁₂) med fördel ges.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1507-23.
2. 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-9s.
3. Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, et al. Anemia in a population-based IBD cohort (ICURE): still high prevalence after 1 year, especially among pediatric patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(12):2266-70
4. Rejler M, Tholstrup J, Andersson-Gare B, et al. Low prevalence of anemia in inflammatory bowel disease: a population-based study in Sweden. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:937-42.
5. Bager P, Befrirs R, Wikman O, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:304-9.
6. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113:1271-6.
7. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis.* 2013;7:1-33.
8. Gasche C, Berstad A, Befrirs R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1545-53.
9. Van Assche G. Intravenous iron for the treatment of iron deficiency in IBD: the pendulum is swinging. *Am J Gastroenterol.* 2013;108: 1889-90.

■ SUMMARY

Anaemia is the most common systemic complication in inflammatory bowel disease (IBD), having profound effects on the quality of life in affected individuals. Approximately 6–30% of patients with IBD fulfil the criteria of anaemia. The aetiologies of anaemia in IBD are several, with iron deficiency and anaemia due to chronic inflammation (functional iron deficiency) being the most prevalent. Iron deficiency anaemia in patients with IBD may result from chronic blood loss, reduced iron absorption and the chronic inflammation itself, the latter inhibiting the recirculation of iron and thereby the homeostasis of iron metabolism. Iron supplementation should be commenced in patients with anaemia and proven iron deficiency, either as oral or as intravenous replacement. In general, intravenous administration is advisable in iron-deficient patients who are intolerant or unresponsive to oral supplementation, for patients with severe anaemia or pronounced disease activity. In addition, the underlying cause should be treated to prevent further iron loss.