

# Anemi är ett vanligt problem vid reumatisk sjukdom

Effekter av kronisk inflammation och gastrointestinala blödningar till följd av NSAID-behandling bidrar till att patienter med reumatiska sjukdomar ofta utvecklar anemi.

**CARL TURESSON**, docent, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet; reumatologiska sektio-

nen, Skånes universitetssjukhus, Malmö  
Carl.Turesson@med.lu.se

Reumatiska sjukdomar innefattar inflammatoriska led- och systemsjukdomar, där kroniska artritsjukdomar som reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och psoriasisartrit dominerar. Många patienter med sådana tillstånd har uttalad påverkan på funktion och livskvalitet och behöver långvarig medicinering för att dämpa ledinflammationen. Insikter om patogenetiska mekanismer har lett till förbättrade behandlingsmöjligheter på senare år, varför färre patienter drabbas av allvarliga sjukdomskomplikationer. Prognosen är dock alltjämt kraftigt varierande, och optimal handläggning av patienter med reumatoid artrit och andra kroniska artritsjukdomar är och förblir en medicinsk utmaning.

Anemi är ett vanligt problem vid flera reumatiska sjukdomar, framför allt vid reumatoid artrit. De viktigaste bidragande orsakerna är effekter av kronisk inflammation på erytropoes och blodförluster på grund av gastrointestinal blödning, som kan vara relaterad till behandling med NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel). Anemi ses därför oftast hos patienter med svårbehandlad sjukdom och hos äldre patienter med samsjuklighet – patientgrupper som även i frånvaro av anemi har en omfattande påverkan på hälsotillståndet.

## Anemin speglar ledsjukdomens svårighetsgrad

Hemoglobinnivåer varierar påtagligt över tiden hos många patienter med reumatoid artrit, och en betydande andel av patienterna har episoder med måttlig anemi som avlöses av perioder med normalt hemoglobinvärde. Anemi som är sekundär till inflammation förekommer även vid andra kroniska sjukdomar och ibland som ett led i åldrande. Tillgängliga data talar för att anemi förekommer hos en betydande andel av patienter med reumatoid artrit [1] men att det har blivit mindre vanligt på senare tid – sannolikt på grund av förbättrad antiinflammatorisk behandling [2, 3].

I en populationsbaserad kohortstudie, baserad på det schweiziska nationella kvalitetsregistret för reumatiska sjukdomar, fann man att periodprevalensen av anemi enligt WHO:s definition (hemoglobin <120 g/l för kvinnor, <130 g/l för män) bland patienter med reumatoid artrit var ≥24 procent under perioden 1996–2001, men bara 15 procent under 2007 [1]. I den stora amerikanska CORONA-databasen förekom anemi enligt WHO-definitionen hos 17 procent av alla patienter med reumatoid artrit vid något tillfälle under perioden 2001–2007 [2].

Patienter med anemi i den schweiziska studien hade mer

## »Detta talar för att förekomsten av anemi i stor utsträckning speglar ledsjukdomens svårighetsgrad.«

omfattande progress av leddestruktion på röntgen [1]. Detta talar för att förekomsten av anemi i stor utsträckning speglar ledsjukdomens svårighetsgrad.

I överensstämmelse med detta observerades signifikant högre hemoglobinnivåer i en tvärsnittsstudie av konsekutiva patienter med reumatoid artrit i Malmö 2003 jämfört med en motsvarande undersökning som genomfördes 1995 (medelvärde 128 g/l vs 124 g/l) [3]. Parallellt med detta noterades mer omfattande behandling med antireumatiska läkemedel och lägre CRP-nivåer i patientpopulationen från 2003.

## Järnbrist och benmargshämning kan också ge anemi

I en brittisk studie av alla patienter som var knutna till ett enskilt sjukhus under 1 år (2009) fann man att 10 procent av de studerade patienterna med reumatoid artrit hade anemi (här definierat som två konsekutiva hemoglobinvärden <110 g/l) [4].

Vid en strukturerad, retrospektiv genomgång fann man att 45 procent av patienterna med anemi hade tecken på järnbrist. Av dessa hade totalt en tredjedel (56 procent av dem som genomgick utredning) påvisade blodförluster som orsak till anemin, oftast gastrointestinal blödning (47 procent av de utredda). Normocytär anemi (dvs med normal medelcellvolym hos de röda blodkropparna), vanligen relaterad till aktiv inflammation, förekom hos 39 procent, medan en mindre andel (13 procent) hade makrocytär anemi. I den senare gruppen förekom fall av benmargshämning på grund av antireumatiska läkemedel, såsom metotrexat och sulfasalazin.

## Sämre utnyttjade järndepåer vid kronisk inflammation

Kronisk inflammation leder till försämrat utnyttjande av kroppens järndepåer. En viktig mekanism bakom detta är ökad retention av järn från lyserade och fagocyterade röda blodkroppar i det retikuloendoteliala systemet. Interleukin (IL)-6 inducerar ökad produktion av hepcidin i levern vid olika kroniska inflammatoriska tillstånd, tex reumatoid artrit [5]. Hepcidin blockerar, via destruktion av sin receptor ferroporin, transport av järn över cellmembran och bidrar på så vis till funktionell järnbrist.

Proinflammatoriska cytokiner som IL-6, IL-1 och tumör-

## ■ SAMMANFATTAT

**Anemi är vanligt** förekommande hos patienter med reumatoid artrit och andra kroniska reumatiska sjukdomar.

**Vid reumatoid artrit** har prevalensen av anemi minskat något över tid och uppskattas nu till 10–15 procent.

**Försämrat utnyttjande** av järndepåer på grund av kronisk inflammation och järnbrist orsakad av gastrointestinal blödning

bidrar till anemi hos patienter med reumatisk sjukdom.

**IL-6-inducerat** hepcidin blockerar järntransport och ger upphov till funktionell järnbrist hos patienter med kronisk ledinflammation.

**Cytokinhämmande** biologisk behandling för att dämpa inflammationen samt parenteral järntillförsel motverkar anemi vid reumatoid artrit.

nekrosfaktor (TNF) har också direkta hämmande effekter på erytrocytförstadiet i benmärgen. Interferon- $\gamma$ -relaterad aktivering av makrofager kan bidra till minskad produktion av erythropoetin [6]. Minskad effekt av erythropoetinbehandling hos patienter med höga nivåer av proinflammatoriska cytokiner har också påvisats [7].

Autoimmun hemolytisk anemi förekommer som en manifestation av reumatiska systemsjukdomar, t ex systemisk lupus erythematosus (SLE). Även i detta sammanhang kan samtidig järnbrist komplicera bilden.

### Funktionell järnbrist kan vara svår att skilja från absolut

En svårighet kan vara att skilja funktionell järnbrist (vanligt vid inflammationsrelaterad anemi) från absolut järnbrist (till följd av omfattande blodförluster och/eller begränsat järninlag). Båda mekanismerna kan naturligtvis bidra hos enskilda patienter. Låga ferritinnivåer (<50 ng/ml) ses hos flertalet patienter med reumatoid artrit som saknar färgbart järn i benmärgen, medan skillnader i serumjärn eller transferrinmättnad inte är lika tydliga [8]. Mätning av löslig transferrinreceptor och hepcidin kan också vara av värde i svårbedömda fall. Behandlingssvar på järnsubstitution indikerar betydande järnbristinslag, och substitutionsförsök rekommenderas hos patienter med lågt ferritinvärde eller låg transferrinmättnad. Det är dock viktigt att utreda bakomliggande orsaker, i första hand blödning.

Gastrointestinal blödning hos patienter med långvarig NSAID-behandling är alltså ett relativt vanligt problem. I en prospektiv, europeisk multicenterstudie av patienter med artros, reumatoid artrit eller ankyloserande spondylit, vilka erhållit NSAID-behandling trots  $\geq 1$  riskfaktor för gastrointestinal blödning (ålder >60 år, tidigare ulkus eller samtidig läkemedelsbehandling som ger ökad risk för ulkus, t ex acetylsalicylsyra, antikoagulantia och kortikosteroider), var incidensen av kliniskt signifikant anemi 0,9/100 personår [9].

En slutsats av studien var att förskrivningen av protonpumpshämmare varierade kraftigt mellan olika länder och även mellan olika centra och att en ökning av sådan behandling skulle kunna minska risken för allvarliga gastrointestinala händelser. Å andra sidan leder protonpumpshämmare till sänkt resorption av järn från födan [10]. I modern handläggning av patienter med kronisk reumatisk sjukdom försöker man ofta begränsa långtidsbehandling med NSAID för att minimera bieffekter. Ett undantag är behandling av patienter med ankyloserande spondylit, där kontinuerlig NSAID-behandling kan motverka uppkomst av kroniska förändringar i ryggen och behandlingsalternativen till kostsamma TNF-hämmare vid axial inflammation i övrigt är begränsade [11].

### Anemi kan vara tecken på malignitet

Det är också viktigt att komma ihåg att anemi hos en patient med reumatisk sjukdom kan vara tecken på malignitet. Det gäller dels samsjuklighet med maligna sjukdomar (som totalt sett är lika vanliga i denna patientgrupp som i den allmänna befolkningen), dels lymfom och andra hematologiska maligniteter (som är överrepresenterade vid reumatoid artrit, SLE och Sjögrens syndrom) [12].

Risken för malign blodsjukdom är tydligast förhöjd hos patienter med aktiv, svårkontrollerad sjukdom, och tycks snara-

### FAKTA 1. Järnbehandling vid reumatiska sjukdomar

Järnsubstitution bör ges till patienter med reumatisk sjukdom som har persisterande anemi och tecken på absolut järnbrist, t ex lågt ferritinvärde eller låg transferrinmättnad.

Parenteral järnbehandling är aktuell framför allt hos patienter som inte tolererar oral behandling eller inte svarar på behandlingen.

Även patienter med betydande inslag av funktionell järnbrist kan ha nytta av parenteral

järnbehandling, varför detta bör prövas vid persisterande sekundär anemi.

Järnbehandling utvärderas genom mätning av hemoglobin efter 3 veckor.

Järnsubstitution hos patienter med reumatisk sjukdom bör kombineras med adekvat inflammationsdämpande behandling.

Orsaker till absolut järnbrist bör utredas på samma sätt som hos befolkningen i allmänhet.

re vara kopplad till långvarig, aktiv inflammation än till immunosupprimerande behandling [13].

Incidensen av kolorektal cancer har å andra sidan visats vara något lägre hos patienter med reumatoid artrit än hos befolkningen i allmänhet, och det har föreslagits att detta skulle förklaras av en skyddande effekt av långvarig NSAID-behandling [14]. En senare studie av patienter med reumatoid artrit diagnostiserade efter 1995 visade dock inte någon reducerad risk för koloncancer [15].

Sammantaget bör absolut järnbrist hos patienter med reumatiska sjukdomar utredas på samma sätt som hos dem utan reumatisk sjukdom för att identifiera maligna och icke-maligna blödningskällor.

### Läkemedel kan hämma benmärgen

Anemi till följd av benmärgshämning är en känd bieffekt av flera vanliga antireumatiska läkemedel, bl a metotrexat, som är det långverkande läkemedel som rekommenderas i första hand vid reumatoid artrit [16] och i stor utsträckning även vid psoriasisartrit [11].

Regelbunden monitorering av blodstatus är därför viktig hos patienter som behandlas med metotrexat, framför allt under den första tiden efter behandlingsstart och hos patienter med nedsatt njurfunktion och risk för benmärgstoxiska effekter till följd av ackumulering av metotrexat. Monitorering rekommenderas även för patienter som behandlas med andra antireumatiska läkemedel som kan påverka benmärgen, t ex sulfasalazin och azatioprin. Oftast är dock begynnande trombocytopeni eller leukopeni känsligare mått på sådan benmärgspåverkan än anemi.

### Uttalad anemi kan ge allvarliga komplikationer

Uttalad anemi kan leda till försämring av befintlig hjärtsjukdom och andra allvarliga komplikationer. Även måttlig anemi kan ha betydelse för livskvalitet, även om kopplingen på gruppnivå till trötthet, mätt med standardiserade metoder, är mindre tydlig än för parametrar som indikerar aktiv ledinflammation [17].

Behandling med järnsubstitution av patienter med reumatoid artrit och uttalad anemi (hemoglobin <90 g/l) har visats ge minskning av självrapporterad andfäddhet, huvudvärk och trötthet/orkeslöshet [8].

### Biologiska läkemedel kan öka Hb-nivåerna

Behandling av patienter med aktiv reumatoid artrit med biologiska läkemedel som hämmar signalering med TNF eller IL-6 ger ökade hemoglobinnivåer [18]. I en nyligen publicerad kohortstudie var effekten av behandling med anti-IL-6-receptorantikroppen tocilizumab på anemi och järnmetabolism mer uttalad än den av TNF-hämmare [18]. Sjunkande se-

»Uttalad anemi kan leda till försämring av befintlig hjärtsjukdom och andra allvarliga komplikationer. Även måttlig anemi kan ha betydelse för livskvalitet...«

## »Behandling av patienter med aktiv reumatoid artrit med biologiska läkemedel som hämmar signalering med TNF eller IL-6 ger ökade hemoglobinnivåer ...«

rumnivåer av hepcidin hos patienter som fick behandling med TNF-hämmare sågs framför allt hos dem med signifikant minskning av IL-6, vilket talar för att effekten av TNF-hämning är indirekt och medierad via IL-6.

### Peroral eller parenteral järnsubstitution

Järnsubstitution kan vara av värde såväl för patienter med isolerad järnbrist som för patienter med inslag av funktionell järnbrist på grund av kronisk inflammation (Fakta 1). Peroral järnbehandling är till nytta för många patienter, men den kan vara svår att tolerera vid samtidig behandling med NSAID eller långverkande antireumatiska läkemedel. Peroral järnbehandling är också ofta otillräcklig hos patienter med uttalad anemi.

Parenteral järntillförsel är effektivare, och det har föreslagits att detta delvis beror på att man undviker att inflammationsinducerat hepcidin blockerar järnexport från enterocyter vid aktiv inflammation [19].

Parenteral järnsubstitution i frånvaro av kontroll av inflammatorisk aktivitet vid reumatoid artrit kan dock ge upphov till ackumulering av järn i inflammerad ledhinna och exacerbation av artrit [20]. Mycket talar för att detta är ett mindre problem hos patienter som erhåller adekvat antireumatisk läkemedelsbehandling och att den största förbättringen vid intravenös järnbehandling ses hos patienter med

uttalad järnbristanemi och låg inflammatorisk aktivitet [8]. Även patienter med reumatoid artrit och anemi med påvisbart färgbart järn i benmärgen och normala/höga ferritinnivåer har dock nytta av intravenös järnbehandling [8].

Det är oklart om det finns kliniskt relevanta skillnader i effekt mellan olika järnberedningar för parenteralt bruk, såsom järndextran, jäsackaros, järnkarboximaltos eller järnisonmaltosid, vid behandling av patienter med inflammatorisk reumatisk sjukdom.

Sammanfattningsvis bör parenteral järnsubstitution i första hand användas för patienter som har svårt att tolerera peroral behandling eller inte svarar på den. Det har föreslagits att höga nivåer av hepcidin kan vara associerade med lägre sannolikhet för respons på peroral järnbehandling [21], men detta behöver studeras ytterligare.

### Behandlingen bör utvärderas med Hb-monitorering

Mätning av hemoglobinvärdet är adekvat för monitorering av svar på järnsubstitution och bör utföras 3 veckor efter behandlingsstart (Fakta 1). En ökning av Hb med 10 g/l räknas som ett signifikant behandlingssvar. Behandlingen bör fortsätta till stabilisering av Hb-värdet på normal nivå och i ytterligare 1–2 månader för att fylla på järndepåerna.

Nytan av intravenös järnbehandling får vägas mot risken för allergisk reaktion, vilken dock är ovanlig vid rekommenderade doseringar och infusionstider. Behandlingen kan ges i öppenvård med resurser för handläggning av patienter med allvarliga komplikationer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har erhållit arvode för föreläsningar eller konsultationer från Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Janssen, MSD, Pfizer, Roche och UCB samt forskningsanslag utan restriktioner från Abbvie, Pfizer och Roche.*

### REFERENSER

- Möller B, Scherer A, Förger F, et al. Anaemia may add information to standardized disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:691-6.
- Furst DE, Chang H, Greenberg JD, et al. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORONA registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:560-6.
- Bergström U, Jacobsson LTH, Lindroth Y, et al. Decreasing CRP and increasing treatment with methotrexate, corticosteroids and anti-TNF drugs in cross sectional studies of RA patients in Malmö in 2003 compared to 1995. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl II):201.
- Bloxham E, Vagadia V, Scott K, et al. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J.* 2011;87:596-600.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrinemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113:1271-6.
- Means RT, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood.* 1991;78:2564-7.
- Greendyke RM, Sharma K, Gifford FR. Serum levels of erythropoietin and selected other cytokines in patients with anemia of chronic disease. *Am J Clin Pathol.* 1994;101:338-41.
- Chen WS, Liu CY, Lee HT, et al. Effects of intravenous iron saccharate on improving severe anemia in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2012;31:469-77.
- Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis.* Epub 18 dec 2013.
- Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:448-57.
- Jacobsson L, Alenius GM, Feltelius N, et al; Svensk reumatologisk förening. Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid ankyloserande spondylit och psoriasisartrit 2014-04-02 [citerat 13 jan 2014]. [http://www.svenskreumatologi.se/sites/default/files/49/Riktlinjer\\_AS\\_och\\_PsoA\\_2014.pdf](http://www.svenskreumatologi.se/sites/default/files/49/Riktlinjer_AS_och_PsoA_2014.pdf)
- Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a co-morbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2013;52:5-14.
- Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:692-701.
- Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Low incidence of colorectal cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:551-3.
- Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1421-6.
- Baecklund E, Berglin E, Forsblad d'Elia H, et al; Svensk reumatologisk förening. Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit 2014-04-02 [citerat 13 jan 2015]. [http://www.svenskreumatologi.se/sites/default/files/49/Riktlinjer\\_RA\\_2014.pdf](http://www.svenskreumatologi.se/sites/default/files/49/Riktlinjer_RA_2014.pdf)
- Singh H, Arya S, Talapatra P, et al. Assessment of fatigue in rheumatoid arthritis (by functional assessment of chronic illness therapy-fatigue score) and its relation to disease activity and anemia. *J Clin Rheumatol.* 2014;20:87-90.
- Song SN, Iwahashi M, Tomosugi N et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R141.
- Tan J, Wei J. Intravenous iron therapy is the option for RA patient with absolute iron deficiency accompanied with functional iron deficiency. *Clin Rheumatol.* 2012;31:1149-50.
- Blake DR, Gallagher PJ, Potter AR, et al. The effect of synovial iron on the progression of rheumatoid disease. *Arthritis Rheum.* 1984;27:495-501.
- Takasawa K, Takaeda C, Maeda T, et al. Hepcidin-25, mean corpuscular volume, and ferritin as predictors of response to oral iron supplementation in hemodialysis patients. *Nutrients.* 2014;7:103-18.

## ■ SUMMARY

Anemia is common in patients with rheumatoid arthritis (RA) and other chronic rheumatic disorders. The prevalence of anemia has been estimated to be 10-15 % in recent surveys of patients with RA. This represents a decrease over time, most likely due to improved control of disease activity with more extensive anti-rheumatic treatment. Iron deficiency due to gastro-intestinal bleeding and impaired iron utilization in the context of chronic inflammation both contribute to anemia in patients with inflammatory arthritis. IL-6 induced hepcidin contributes to retention of iron in the reticulo-endothelial system – an important mechanism in anemia of chronic disease. Treatment with TNF-inhibitors, and, in particular, the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, down-regulate hepcidin and improve hemoglobin levels in patients with RA. Parenteral iron therapy is another important strategy in the treatment of anemia associated with rheumatic disease.