

Niedokrwistość w nieswoistych zapaleniach jelit – etiopatogeneza, rozpoznawanie i leczenie

Anaemia in inflammatory bowel disease – aetiopathogenesis, diagnosis and management

Piotr Radwan¹, Karolina Radwan-Kwiatek², Barbara Skrzydło-Radomańska¹, Grażyna Rydzewska²

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (6): 315–320

DOI: 10.5114/pg.2010.18474

Słowa kluczowe: niedokrwistość, nieswoiste zapalenia jelit, niedobór żelaza.

Key words: anaemia, inflammatory bowel disease, iron deficiency.

Adres do korespondencji: prof. UM dr hab. n. med. Piotr Radwan, Katedra i Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. 603 79 49 44, faks +48 81 724 45 35, e-mail: piotr_radwan@wp.pl

Streszczenie

Niedokrwistość jest najczęstszym układowym powikłaniem nieswoistych zapaleń jelit (NZJ), znacząco wpływającym na ogólny stan kliniczny chorego oraz stanowiącym istotną przyczynę pogorszenia jakości życia i częstszych hospitalizacji. Patofizjologia anemii w NZJ jest wieloczynnikowa. Najczęstszymi postaciami niedokrwistości są anemia niedoborowa oraz niedokrwistość choroby przewlekłej. Pomimo że w okresie zaostrzenia jest to zwykle ogólnoustrojowa manifestacja choroby, w fazie remisji także często obserwuje się niedokrwistość z niedoboru żelaza, witaminy B₁₂ czy kwasu foliowego. Sposób leczenia anemii z niedoboru żelaza zależy od stopnia aktywności choroby oraz nasilenia objawów klinicznych. U pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością sideropeniczną wystarczającą może być suplementacja doustnymi preparatami żelaza, których stosowanie może się jednak wiązać z wystąpieniem objawów nietolerancji oraz zaostrzeniem stanu zapalnego. Dożylna uzupełnianie niedoborów jest natomiast korzystną i dobrze tolerowaną metodą leczenia niedoborów żelaza u chorych z NZJ, pozwalającą na szybkie uzupełnienie rezerw żelaza. W niektórych przypadkach konieczne jest leczenie erytropoetyną. W praktyce klinicznej niezbędna jest znajomość tej tematyki oraz zaleceń postępowania w niedokrwistości u chorych z NZJ.

Wstęp

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ), w tym choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), mogą przebiegać z licznymi manifestacjami pozajelitowymi. Anemia stanowi najczęstsze układowe powikłanie tych chorób [1]. Częstość jej występowania waha się od 6% do 74% w zależności od przyjętej definicji oraz badanej populacji [2, 3]. Obecnie

Abstract

Anaemia is the most frequent systemic complication in patients with inflammatory bowel disease (IBD), having a great impact on clinical status, quality of life and more frequent hospitalizations. Aetiopathogenesis of IBD-associated anaemia is complex. However, the most common causes are iron deficiency and anaemia of chronic disease. Although in many cases anaemia parallels the clinical activity of the disease, many patients in remission have iron, vitamin B₁₂ and/or folic acid deficiency. Treatment of iron deficiency anaemia depends on the disease activity and severity of symptoms. Oral iron preparations are efficacious but poorly tolerated, whereas well-tolerated parenteral iron therapy is advantageous and restocks iron stores quicker. In some cases erythropoietin is needed to achieve normal haemoglobin levels. Appropriate knowledge of anaemia and clinical guidelines are therefore necessary to apply relevant attention and specific care in IBD patients.

nie ma badań na skalę populacyjną, jednak przyjmuje się, że anemia dotyczy średnio ok. 30% pacjentów z NZJ. Występowanie niedokrwistości w przebiegu tych chorób wiąże się z istotnym pogorszeniem jakości życia oraz znaczącym wzrostem wskaźnika hospitalizacji [4, 5]. Utrzymująca się anemia powoduje upośledzenie funkcji serca i nerek oraz pogorszenie systemowej dystrybucji tlenu, tolerancji wysiłku i osłabienie [1, 2].

Wydaje się, że w porównaniu z innymi powikłaniami NZJ, niedokrwistości poświęcano stosunkowo mniej uwagi, traktując ją być może jako nieuniknioną i nierozwalną manifestację chorób zapalnych jelit. W ostatnich latach natomiast podkreśla się znaczenie leczenia anemii jako istotnego elementu postępowania i jednego z głównych celów terapeutycznych w NZJ [1, 6].

Etiopatogeneza niedokrwistości w nieswoistych zapaleniach jelit

Etiopatogeneza niedokrwistości w NZJ ma charakter wieloczynnikowy (tab. I). Główną komponentę stanowi niedokrwistość z niedoboru żelaza wynikająca z przewlekłej utraty krwi (jawnej i utajonej) ze zmienionej błony śluzowej jelita, ale również z zaburzeń wchłaniania czy względów dietetycznych [8]. Drugim najistotniejszym elementem jest tzw. niedokrwistość chorób przewlekłych (*anemia of chronic disease* – ACD), będąca efektem niekorzystnego wpływu aktywacji kaskady reakcji immunologicznych na przebieg erytropoezy. Wykazano, że cytokiny prozapalne, takie jak interferon alfa (IFN- α), interferon gamma (IFN- γ), interleukina 1 (IL-1) i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), wpływają istotnie na rozwój anemii poprzez hamowanie prekursorów erytroidalnych oraz zaburzenie metabolizmu żelaza związane z jego retencją w obrębie makrofagów, a także poprzez upośledzenie jelitowego wchłaniania żelaza [9, 10]. Leczenie infliksymabem, antagonistą anty-TNF- α , skutecznie odwraca ten efekt, stymulując erytropoezę [10]. W niektórych przypadkach niedokrwistość jest związana z działaniem niepożądanym leków bezpośrednio upośledzających erytropoezę (sulfasalazyna, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat), hemolizą czy obecnością zespołu mielodysplastycznego. Sulfasalazyna może wpływać na erytropoezę w kilku mechanizmach: poprzez zmniejszenie wchłaniania kwasu foliowego, hemolizę

oraz możliwość wystąpienia aplazji szpiku [11]. Kolejnym elementem, szczególnie u chorych na ChLC, jest zaburzenie wchłaniania witaminy B₁₂ i/lub kwasu foliowego z powodu stanu zapalnego w obrębie jelita cienkiego lub w wyniku przebytej rozległej resekcji jelita cienkiego [10, 11]. W przebiegu NZJ przyczyny niedokrwistości mogą nakładać się w różnych fazach choroby, stanowiąc w praktyce klinicznej istotne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Najczęściej anemia związana z NZJ jest jednak kombinacją niedokrwistości z niedoboru żelaza oraz ACD.

Rozpoznanie anemii w nieswoistych zapaleniach jelit

Niedokrwistość określa się jako zmniejszenie liczby krążących krwinek czerwonych, stężenia hemoglobiny (Hb) lub hematokrytu we krwi [7]. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) definiuje niedokrwistość jako stężenie Hb poniżej 12 g/l u kobiet nieciążarnych, poniżej 11 g/dl u kobiet w ciąży i poniżej 13 g/dl u mężczyzn. U większości chorych na NZJ występuje niedokrwistość łagodnego lub umiarkowanego stopnia (stężenie Hb > 10 g/dl). Zmniejszenie jej poziomu poniżej 10 g/dl jest uważane za ciężką niedokrwistość wymagającą intensywnego leczenia. W praktyce klinicznej sposób postępowania oraz moment wdrożenia leczenia zależy jednak nie tylko od stężenia hemoglobiny, ale również od względnego stopnia jej redukcji, współwystępowania innych chorób oraz obecności objawów klinicznych i ogólnego stanu chorego. Istnieje również zależność pomiędzy stopniem aktywności choroby a stopniem nasilenia niedokrwistości [12].

W celu zapewnienia odpowiedniego leczenia konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej pomiędzy niedokrwistością z niedoboru żelaza a ACD, a także między niedokrwistością z niedoboru żelaza z towarzyszącą ACD oraz ACD bez współistniejącej niedokrwistości z niedoboru żelaza. Ta ostatnia postać niedokrwistości występuje dość rzadko u chorych z NZJ i obserwuje się ją tylko po przeprowadzeniu intensywniej dożylniej suplementacji żelaza [13].

Rozpoznanie niedokrwistości z niedoboru żelaza zasadniczo ustala się na podstawie parametrów hematologicznych oraz wskaźników metabolizmu żelaza. W jej typowej postaci stwierdza się zmniejszone stężenie żelaza, ferrytyny oraz obniżenie wysycenia transferyny przy zwiększonym stężeniu transferyny. Diagnoza anemii sideropenicznej w przebiegu NZJ na podstawie powyższych parametrów jest utrudniona z uwagi na częste współistnienie ACD oraz fakt, że stan zapalny istotnie wpływa na poziom wskaźników metabolizmu żelaza [7, 14]. Wiarygodnym parametrem różnicującym obie postaci anemii w NZJ wydaje się poziom rozpusz-

Tabela I. Etiopatogeneza niedokrwistości w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit

Table I. *Etiopathogenesis of the inflammatory bowel disease-associated anaemia*

Częste	<ul style="list-style-type: none"> • niedobór żelaza • niedokrwistość chorób przewlekłych
Rzadkie	<ul style="list-style-type: none"> • niedobór witaminy B₁₂ • niedobór kwasu foliowego • niedokrwistość indukowana lekami (sulfasalazyna, tiopuryny)
Bardzo rzadkie	<ul style="list-style-type: none"> • hemoliza • zespół mielodysplastyczny • aplazja szpiku • wrodzone hemoglobinopatie i zaburzenia erytropoezy

czalnego receptora dla transferyny, który w przypadku niskiej dostępności żelaza dla erytropoezy jest podwyższony [9, 13]. Dostępne dane na temat użyteczności tego parametru dotyczą pediatrycznych przypadków NZJ [15], ponadto możliwości jego rutynowego oznaczania są obecnie wciąż ograniczone. Sugeruje się również, że kryteria diagnostyczne niedokrwistości z niedoboru żelaza należy korygować w zależności od nasilenia stanu zapalnego. U chorych bez klinicznych i biochemicznych cech zapalenia jako małe stężenia ferrytyny przyjmuje się wartości poniżej 30 µg/l, natomiast w przypadku cech współistniejącego procesu zapalnego w międzynarodowych wytycznych za stężenie ferrytyny świadczące o niskich rezerwach żelaza zaleca się przyjmowanie wartości poniżej 100 µg/l [16].

U chorych na NZJ zaleca się przeprowadzanie badań kontrolnych pod kątem niedokrwistości co 3 mies. w aktywnej fazie choroby i minimum co 6 mies. w czasie remisji. Badania laboratoryjne powinny obejmować przynajmniej morfologię, stężenie ferrytyny, transferyny oraz białka C-reaktywnego, a dodatkowo w miarę potrzeby stężenie witaminy B₁₂, kwasu foliowego, retykulocytozę.

Leczenie – doustne, dożylnie, erytropoetyna

Niedokrwistość może być niekiedy niesłusznie traktowana jako nieunikniony objaw NZJ. Jednakże w każdym przypadku powinna być rozpoznawana i intensywnie leczona. Celem leczenia jest nie tylko wyrównanie stężenia hemoglobiny, ale przede wszystkim poprawa jakości życia.

W przypadku stwierdzenia ACD, o ile to możliwe, konieczne jest przede wszystkim skuteczne leczenie choroby podstawowej. Jeżeli jednak nie jest to możliwe lub anemia jest zaawansowana, należy wdrożyć postępowanie ukierunkowane na leczenie niedokrwistości. Suplementacja żelaza jest konieczna w klasycznej niedokrwistości sideropenicznej. Uzupełnienie niedoborów żelaza u pacjentów z NZJ zaleca się rozpoczynać w każdym przypadku stwierdzenia anemii, rozpoznawanej zgodnie z definicją WHO. W przypadku niedoboru żelaza bez cech niedokrwistości wg dostępnych wytycznych należy rozważyć wspólnie z pacjentem różne formy suplementacji tego pierwiastka [16]. Całkowity deficyt żelaza (*total iron deficit* – TID) można oszacować na podstawie wzoru Ganzoniego:

$TID [mg] = \text{masa ciała [kg]} \times (\text{optymalne stężenie Hb} - \text{aktualne stężenie Hb}) [g/dl] \times 0,24 + \text{ilość żelaza [mg]}$ potrzebna do odtworzenia zapasu (500 mg).

Obliczenia wg tego wzoru mogą wiązać się jednak z niedoszacowaniem niedoboru w magazynach żelaza u mężczyzn, które wynoszą ok. 700–900 mg [17].

Transfuzje krwi, mimo iż są szeroko stosowane w przypadku konieczności szybkiej korekty niedokrwistości mogącej zagrażać życiu, nie wywołują jednak trwałego efektu oraz nie wpływają na chorobę podstawową, a wiążą się z immunizacją chorych. O przetoczeniu krwi nie powinno decydować jedynie stężenie hemoglobiny, a przede wszystkim stan kliniczny oraz obecność chorób współistniejących.

Stwierdzono, że suplementacja żelaza jest skutecznym sposobem leczenia u chorych na NZJ z towarzyszącą niedokrwistością [18]. Najwyższą skutecznością charakteryzuje się u pacjentów z anemią sideropeniczną i towarzyszącą ACD, ponieważ osoby te są zwykle całkowicie pozbawione rezerw żelaza. Głównym celem jest normalizacja stężenia hemoglobiny (> 13 g/l u mężczyzn i > 12 g/l u kobiet), ale również skuteczne uzupełnienie rezerw żelaza.

Doustne preparaty żelaza

Doustna droga podawania żelaza jest skuteczną metodą suplementacji, lecz w krótkim czasie dochodzi do przerwania terapii przez 21% pacjentów z uwagi na objawy nietolerancji [2].

Ponadto w przypadku aktywnej fazy choroby żelazo podawane doustnie słabo się wchłania w dwunastnicy ze względu na wpływ białka ostrej fazy – hepcydyny i TNF-α [13]. Może również wywoływać stres oksydacyjny w obrębie zmienionego zapalnie jelita [1, 7]. Istnieją także doniesienia o wpływie doustnych preparatów żelaza na zaostrzenie procesu zapalnego oraz na proces kancerogenezy w doświadczalnych modelach chorób zapalnych jelit [19].

Doustne preparaty żelaza występują w postaci soli żelaza (siarczan, glukonian, bursztynian żelaza). Wszystkie związki żelaza ulegają utlenianiu w świetle lub w obrębie błony śluzowej jelita z uwolnieniem rodników hydroksylowych, odpowiedzialnych za takie objawy, jak nudności, biegunka, wzdęcia i ból w nadbrzuszu. U chorych na NZJ zaleca się stosowanie stosunkowo niskich dawek doustnych preparatów żelaza (50–100 mg elementarnego żelaza na dobę) ze względu na fakt, że większe dawki nie wiążą się z większą skutecznością ani lepszym jego wchłanianiem, a działania niepożądane są zależne od dawki [20].

Dożylna suplementacja żelaza

Wskazania do dożylnego suplementacji żelaza przedstawiono w tabeli II. U pacjentów z NZJ z towarzyszącą niedokrwistością stwierdza się dobrą odpowiedź na dożylną suplementację żelaza [9, 18, 20]. Ta droga podania bezpośrednio do krążenia wymaga odpowiedniej formuły preparatów, aby zapobiec toksycznemu wpły-

Tabela II. Wskazania do dożylniej suplementacji żelaza u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit
Table II. Indications for parenteral iron supplementation in inflammatory bowel disease patients

- nietolerancja doustnej suplementacji żelaza
- brak efektu terapeutycznego doustnej suplementacji żelaza
- ciężka postać niedokrwistości (stężenie Hb < 10 g/dl)
- wysoka aktywność choroby zapalnej jelit
- preferencje pacjenta lub względy związane ze współpracą pacjenta w leczeniu (*compliance*)

wowi soli żelaza na komórki [9]. Wszystkie preparaty dożylne mają formę koloidów zawierających sferoidalne nanocząsteczki związków żelaza (Fe³⁺). W praktyce klinicznej najczęściej stosowanych jest kilka preparatów, różniących się budową rdzenia i otoczki cząsteczek, a co z tym związane, właściwościami farmakologicznymi i biologicznymi: cukrzan żelaza, glukonian żelaza, dekstran żelaza i żelazo w kompleksie z karboksymaltozą (tab. III) [20, 21]. W większości doniesień dotyczących dożylniej suplementacji żelaza u chorych na NZJ stosowano cukrzan żelaza, a dobrą odpowiedź na leczenie uzyskiwano u 50–91% pacjentów w zależności od przyjmowanych kryteriów [2]. W ostatnich latach opracowano nowe postacie dożylnych preparatów żelaza o znacznie mniejszym wskaźniku działań niepożądanych. Pomimo zachęcających publikacji i prób klinicznych wciąż brakuje danych o ich stosowaniu w określonych grupach chorych na NZJ [22]. Coraz większym zainteresowaniem ze względu na właściwości farmakokinetyczne oraz dotychczasowe wyniki badań klinicznych cieszy

się niskocząsteczkowy dekstran żelaza oraz żelazo w kompleksie z karboksymaltozą. Stabilność kompleksów dekstranu pozwala na podawanie jednorazowo dużych dawek. Jako działanie niepożądane może wystąpić jednak reakcja anafilaktyczna na dekstran. Niekorzystną reakcją na glukonian żelaza natomiast jest zespół przesiąkania włośniczek (*capillary leak syndrome*) z uszkodzeniem śródbłonka będący przyczyną nudności, hipotensji, tachykardii oraz obrzęku rąk i stóp. Cukrzan żelaza jest zasadniczo uważany za bezpieczniejszy niż dekstran żelaza i charakteryzuje się dobrą tolerancją również u chorych, u których wystąpiły reakcje niepożądane na dekstran [7]. Dopuszczalne są pojedyncze dawki 100–300 mg cukrzynu żelaza, a maksymalna dawka tygodniowa wynosi 600 mg [23]. Preparat żelaza w kompleksie z karboksymaltozą może być stosowany w pojedynczej dawce 1000 mg w ciągu 15 min. Najnowsze doniesienia sugerują, że pozwala on na szybsze zwiększenie stężenia hemoglobiny, skuteczniejsze uzupełnienie zasobów żelaza oraz zapewnia lepszą tolerancję [24].

U pacjentów z NZJ i anemią z niedoboru żelaza ze stężeniem Hb powyżej 10 g/dl zaleca się początkowo uzupełnienie żelaza drogą doustną, przy stężeniach poniżej 10 g/dl korzystniejsza jest natomiast suplementacja dożylna. Zaleca się ją również przy Hb > 10 g/dl, przy nietolerancji lub nieskuteczności preparatów doustnych [1–3, 16]. Niekorzystnym zjawiskiem w przypadku stosowania suplementacji dożylniej żelaza u chorych nieotrzymujących jednocześnie terapii erytropoetyną jest fakt, że duża część podawanej dawki żelaza dostaje się do układu siateczkowo-śródbłonkowego, gdzie jest ono mniej dostępne dla erytropoezy. Nie zale-

Tabela III. Preparaty żelaza do podawania drogą dożylną (na podstawie charakterystyki produktu leczniczego)
Table III. Intravenous iron formulations

	Cukrzan żelaza	Kompleks wodorotlenku żelaza III z dekstranem	Kompleks karboksymaltozy z żelazem	Glukonian żelaza
Nazwa handlowa	Venoferr Ferrologic	CosmoFer Ferrum Lek	Ferinject	Ferrlecit*
Producent	Vifor Pharma Fresenius Medical Care	Pharmacosmos Sandoz Lek Polska	Vifor Pharma	Sanofi-Aventis
Konieczność dawki testowej	tak	tak	nie	nie
Maksymalna dawka [mg]	200–500	1000	1000	62,5–125
Dawka maksymalna w pojedynczym wstrzyknięciu [mg]	100	200	100	125
Maksymalny czas infuzji do osiągnięcia dawki maksymalnej	30 min	6 godz.	15 min	30–60 min
Względne ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych	najniższe	umiarkowane	brak danych	niskie

* niezarejestrowany w Polsce

ca się dożylnego podawania żelaza u pacjentów z ACD z dużym lub prawidłowym stężeniem ferrytyny (powyżej 100 ng/ml) ze względu na działania niepożądane.

Leki stymulujące erytropoezę

Jak już wspomniano powyżej, niedokrwistość związana z NZJ zazwyczaj ma postać kombinacji anemii sideropenicznej i ACD. Zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych obserwowane w przebiegu tych chorób wpływa na nieadekwatną produkcję erytropoetyny (EPO) w odniesieniu do stopnia nasilenia niedokrwistości. U chorych na NZJ opisywano większe stężenia EPO w porównaniu z populacją zdrową. Stężenie to zwiększa się wraz ze stopniem nasilenia niedokrwistości [7, 25].

W ciągu ostatnich lat ukazało się kilka badań dotyczących skuteczności EPO w leczeniu niedokrwistości związanej z NZJ [7, 25, 26]. Celem terapii EPO jest zniewolowanie negatywnego wpływu aktywacji układu immunologicznego na aktywność endogennej EPO oraz stymulacja proliferacji komórek prekursorowych układu krwiotwórczego, jednakże dokładny mechanizm działania tych leków w ACD jest wciąż słabo poznany [27]. Sugeruje się, że epoetyna może wywierać ponadto dodatkowe działanie biologiczne w zapalnych chorobach jelit, wpływając na przewodnictwo sygnałów oraz stymulując gojenie błony śluzowej jelita w zespole niac po zabiegach operacyjnych poprzez zwiększenie liczby fibroblastów oraz przyspieszanie różnicowania nowych naczyń krwionośnych. Stwierdzono, że stosowanie EPO u szczurów z *colitis* indukowanym dwunitrobenzenowym kwasem sulfonowym (*dinitrobenzene sulfonic acid* – DNBS) zmniejsza stopień aktywności choroby [7, 28].

Czynnikami predykcyjnymi dobrej odpowiedzi na leczenie pochodnymi ludzkiej EPO i lekami stymulującymi erytropoezę jest małe stężenie transferyny i erytropoetyny w surowicy [9]. Leczenie EPO powinno być z tego względu zarezerwowane wyłącznie dla pacjentów z małym stężeniem endogennej EPO lub chorych, u których nie uzyskano efektu w wyniku dożylnego suplementacji żelaza [29]. Ponadto może stanowić uzupełnienie terapii u chorych na NZJ poddawanych agresywnemu leczeniu (w tym lekami immunosupresyjnymi) [12]. Leki stymulujące erytropoezę (epoetyna alfa, epoetyna beta, darbepoetyna alfa) mogą przynieść efekt w ACD przy wartości Hb poniżej 10 g/dl. Jednakże częstość stosowania tej formy leczenia niedokrwistości związanej z NZJ nie jest obecnie duża z uwagi na dobrą, w zdecydowanej większości przypadków (70–80%), odpowiedź na dożylną suplementację żelaza [16]. Leczenie EPO zawsze powinno być skojarzone z dożylnym podawaniem żelaza ze względu na możliwość czynnościowego niedoboru żelaza związanego z niewystarczającą dostępnością tego

pierwiastka dla erytropoezy pomimo jego prawidłowych zasobów w organizmie [26, 30].

Leczenie niedokrwistości u pacjentów z NZJ stanowi istotny problem kliniczny. W jednym z ostatnich badań obserwacyjnych stwierdzono szybki nawrót niedokrwistości u pacjentów z NZJ pomimo wcześniejszego sukcesu terapeutycznego. Nawrót anemii z niedoboru żelaza wystąpił w ciągu 10 mies. u połowy chorych otrzymujących wcześniej żelazo drogą dożylną (w skojarzeniu z EPO lub bez) [31].

Dotychczas nie ma badań na szeroką skalę dotyczących wpływu leczenia niedokrwistości na poprawę przebiegu klinicznego NZJ.

Piśmiennictwo

1. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, et al. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-7.
2. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1507-23.
3. 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.
4. Wells CW, Lewis S, Barton JR, et al. 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.
5. Andrzejewska J, Talarska D, Michalak M i wsp. Jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Analiza porównawcza. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009; 4: 251-5.
6. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 142-50.
7. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4798-806.
8. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1101-6.
9. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica* 2010; 95: 175-8.
10. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica* 2010; 95: 199-205.
11. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4659-65.
12. Cronin CC, Shanahan F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2296-8.
13. Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009; 113: 5277-86.
14. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, et al. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 429-38.

15. Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E, et al. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 585-9.
16. Gasche C, Berstad A, Befrits 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.
17. Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2720-5.
18. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 782-7.
19. Carrier JC, Aghdassi E, Jeejeebhoy K, et al. Exacerbation of dextran sulfate sodium-induced colitis by dietary iron supplementation: role of NF-kappaB. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 381-7.
20. Gisbert JP, Gomollon F. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4666-74.
21. Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (Suppl. 2): S99-S106.
22. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 2007; 369: 1502-4.
23. Yee J, Besarab A. Iron sucrose: the oldest iron therapy becomes new. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1111-21.
24. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1182-92.
25. Gasche C, Reinisch W, Lochs H, et al. Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1930-4.
26. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, et al. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 421-5.
27. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
28. Cuzzocrea S, Mazzone E, Di Paola R, et al. Erythropoietin reduces the development of experimental inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 1272-80.
29. Sandborn W. Erythropoietin for inflammatory bowel disease anemia. *Gastroenterology* 1997; 112: 660-1.
30. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, et al. W. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2382-7.
31. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, et al. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1460-7.