

**Niedokrwistość z niedoboru żelaza
u pacjentów z nieswoistymi
chorobami zapalnymi jelit –
rekomendacje Grupy Roboczej
Konsultanta Krajowego
w dziedzinie Gastroenterologii**

**Magdalena Kaniewska, Witold Bartnik, Maciej Gonciarz, Maria Kłopocka,
Krzysztof Linke, Ewa Małecka-Panas, Piotr Radwan,
Jarosław Reguła, Grażyna Rydzewska**

Niedokrwistość z niedoboru żelaza u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit – rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii

Magdalena Kaniewska¹, Witold Bartnik^{2,3}, Maciej Gonciarz⁴, Maria Kłopocka⁵, Krzysztof Linke⁶, Ewa Małecka-Panas⁷, Piotr Radwan⁸, Jarosław Reguła^{2,3}, Grażyna Rydzewska^{1,9}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie

²Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

³Klinika Gastroenterologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴Oddział Gastroenterologii i Onkologii Przewodu Pokarmowego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. św. Barbary w Sosnowcu

⁵Zakład Pielęgniarstwa Gastroenterologicznego *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Centrum Endoskopii Zabiegowej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁶Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁷Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁸Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁹Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

Prz Gastroenterol 2014; 9 (5):

Tłumaczenie

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedokrwistość w przebiegu chorób przewlekłych, preparaty żelaza dożylnego.

Adres do korespondencji: dr n. med. Magdalena Kaniewska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit CSK MSW, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 12 40, e-mail: kaniewscy@o2.pl

Streszczenie

Niedokrwistość jest najczęstszym powikłaniem towarzyszącym nieswoistym chorobom zapalnym jelit (chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego). Znacznie obniża ona jakość życia pacjentów, komplikuje terapię i zwiększa koszty leczenia. Wydaje się, że leczenie niedokrwistości w tej grupie pacjentów w populacji polskiej jest nieoptymalne. W poniższych rekomendacjach przedstawiono zalecane postępowanie u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i niedokrwistością z niedoboru żelaza.

Wprowadzenie

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), do których należą choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), są przewlekłymi chorobami układu pokarmowego o wieloczynnikowej etiologii, przebiegającymi z okresami zaostrzeń i remisji. W przebiegu tych schorzeń często dochodzi także do manifestacji pozajelitowych oraz powikłań, spośród których niedokrwistość z niedoboru żelaza wysuwa się na pierwszy plan. Patomechanizm niedokrwistości u pacjentów z NChZJ jest wieloczynnikowy, jednak niedobór żelaza wydaje się najważniejszą przyczyną. Niedokrwistość znacznie obniża jakość życia

pacjentów, wpływa na stan immunologiczny oraz chorobowość z powodu towarzyszących infekcji, jest również czynnikiem zwiększającym śmiertelność [1–3]. Leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza u chorych z NChZJ wciąż nie jest w Polsce optymalne, a raporty przedstawiane w trakcie posiedzeń ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) wskazują na zbyt częste stosowanie przetoczeń krwi w tej grupie pacjentów.

W trakcie dyskusji zaproszonych ekspertów ustalono wspólny pogląd na temat definicji najważniejszych pojęć dotyczących niedokrwistości w przebiegu NChZJ, omówiono także optymalne zasady postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego.

DIAGNOZA

Każdy pacjent z NChZJ powinien być zbadany w kierunku niedokrwistości ze względu na jej istotny wpływ na jakość życia i śmiertelność. Diagnostyka niedokrwistości powinna być rozpoczęta w momencie stwierdzenia stężenia hemoglobiny poniżej normy.

KOMENTARZ

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) określiła dolną granicę stężenia hemoglobiny i hematokrytu w zależności od wieku i płci [2, 3] (tab. I).

Nie ma żadnych podstaw, aby ustalać inne definicje niedokrwistości w przypadku pacjentów z NChZJ i w związku z tym przyjmuje się w tej grupie takie same kryteria, biorąc pod uwagę wiek, płeć pacjentów i ewentualnie ciążę [1].

PARAMETRY BIOCHEMICZNE

Pacjenci z NChZJ powinni mieć oznaczane co najmniej stężenie hemoglobiny, ferrytyny i białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) co 6 do 12 miesięcy w okresie remisji lub w czasie łagodnego przebiegu choroby podstawowej, natomiast w okresie większego zaostrzenia takie oznaczenia powinny być wykonywane co 3 miesiące.

Chorzy, u których istnieje duże ryzyko niedoborów witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego (szczególnie po zabiegach resekcyjnych jelita cienkiego lub w chorobie dotyczącej jelita cienkiego oraz z wytworzonym zbiornikiem jelitowym), powinni mieć wykonywane oznaczenia stężenia kwasu foliowego i witaminy B₁₂ przynajmniej raz w roku, zwłaszcza przy stwierdzanej makrocytozie.

Zaleca się, aby w momencie stwierdzenia zmniejszenia stężenia hemoglobiny oznaczyć co najmniej stężenie ferrytyny, saturację transferyny (TfS) oraz stężenie CRP.

KOMENTARZ

Do rozróżnienia najczęstszych rodzajów niedokrwistości, czyli niedokrwistości z niedoboru żelaza (*iron deficiency anemia* – IDA) i niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych (*anemia in chronic disease* – ACD), może służyć algorytm przedstawiony w tabeli II [4–6]. Różnicowanie to ma szczególne znaczenie w grupie pacjentów z NChZJ, ponieważ często oba rodzaje niedokrwistości współistnieją, ponadto aktywny stan zapalny (określany pomiarem CRP) zmienia interpretację wartości pozostałych parametrów laboratoryjnych.

NIEDOKRWISTOŚĆ Z NIEDOBORU ŻELAZA

Oznaczenie stężenia ferrytyny jest najlepszym pojedynczym parametrem w diagnostyce niedokrwistości z niedoboru żelaza.

KOMENTARZ

Przydatność oznaczania stężenia ferrytyny jest znacznie większa niż pozostałych wymienionych powyżej parametrów. Należy jednak pamiętać, że jest to białko ostrej fazy i dlatego jej stężenie musi być interpretowane w zależności od aktywności choroby. O niedoborze żelaza świadczy stężenie ferrytyny < 30 µg/l (TfS < 16%) u osób bez biochemicznych wykładników zapalenia. W przypadku aktywnego procesu zapalnego dolny poziom stężenia ferrytyny przy prawidłowych zapasach żelaza wynosi 100 µg/l, natomiast stężenie > 800 µg/l świadczy o przetadowaniu żelazem [1, 7]. Niedobór żelaza w NChZJ może mieć różne przyczyny, zależne od fazy choroby, przebytego leczenia chirurgicznego,

Tabela I. Dolne granice stężeń hemoglobiny i wartości hematokrytu wg WHO [3]

| Grupa | HGB [g/dl] | HGB [mmol/l] | Ht [%] |
|----------------------|------------|--------------|--------|
| dzieci 6 mies.–5 lat | 11 | 6,83 | 33 |
| dzieci 5–11 lat | 11,5 | 7,14 | 34 |
| dzieci > 12 lat | 12 | 7,45 | 36 |
| kobiety w ciąży | 11 | 6,83 | 33 |
| kobiety | 12 | 7,45 | 36 |
| mężczyźni | 13 | 8,07 | 39 |

Tabela II. Różnicowanie niedokrwistości z niedoboru żelaza z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby zapalnej

| Parametry laboratoryjne | IDA | ACD | IDA + ACD |
|---|------------|--------------|------------------|
| hemoglobina | ↓ | ↓ | ↓ |
| białko C-reaktywne (CRP) | prawidłowe | ↑ | ↑ |
| ferrytyna w surowicy | ↓ | ↑ | ↑ lub prawidłowe |
| saturation transferyny (TfS) | ↓ | ↓ | ↓ |
| rozpuszczalny receptor transferyny (sTfR) | ↑ | niskie (< 1) | ↑ lub prawidłowe |

zaburzeń wchłaniania czy przede wszystkim zwiększonej utraty w przypadku aktywnych zmian zapalnych.

Ocena niedokrwistości niezależnej od zmniejszenia stężenia żelaza powinna obejmować:
 – możliwe choroby współistniejące (nowotworowe, infekcyjne),
 – powikłania stosowanego leczenia (tiopuryny, metotreksat, sulfasalazyna).

W przypadku niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych przy obecności klinicznych lub biochemicznych wykładników zapalenia kryterium rozpoznania jest stężenie ferrytyny > 100 µg/l i TfS < 16%. Jeśli stężenie ferrytyny utrzymuje się w granicach 30–100 µg/l, najbardziej prawdopodobne wydaje się współistnienie niedokrwistości z niedoboru żelaza i niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych [6].

LECZENIE

Celem leczenia osób z NChZJ i towarzyszącą niedokrwistością jest normalizacja stężenia hemoglobiny i żelaza. Powinno się także brać pod uwagę zwiększenie stężenia ferrytyny oraz wysycenia transferyny powyżej wartości granicznych.

KOMENTARZ

Celem leczenia niedokrwistości w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych jelit jest poprawa jakości życia pacjenta, zmniejszenie liczby i czasu trwania ewentualnych hospitalizacji oraz unikanie przetoczeń krwi. Na ogół ten cel uzyskuje się poprzez normalizację stężenia hemoglobiny, ferrytyny i TfS.

Leczenie niedokrwistości należy rozważyć u każdego pacjenta, u którego stwierdza się zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Decyzja o rozpoczęciu terapii zależy od stopnia niedokrwistości, objawów klinicznych oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Należy wziąć pod uwagę obniżenie jakości życia pacjenta

nawet przy braku klinicznych wykładników niedokrwistości, a jedynie w przypadku zmniejszenia wartości innych parametrów, takich jak ferrytyna, stężenie żelaza czy wysycenie transferyny. [4]. W przypadku niedoboru żelaza u osób z granicznymi wartościami stężenia hemoglobiny powinno się również rozważyć suplementację i przedyskutować to z pacjentem.

Przed rozpoczęciem leczenia niedokrwistości z niedoboru żelaza należy pamiętać o tym, że stosowanie dostupnych preparatów żelaza może nasilać zmiany zapalne w przewodzie pokarmowym, co jest spowodowane toksycznym działaniem na śluzówkę wolnych rodników hydroksylowych, które powstają podczas reakcji utleniania żelaza dwuwartościowego nadtlenkiem wodoru – jest to tzw. reakcja Fentona [8, 9]. Dodatkowo preparaty doustne są często źle tolerowane w tej grupie chorych. Z powyższych względów w terapii pacjentów z NChZJ preferuje się dożylne preparaty żelaza, które są skuteczniejsze i lepiej tolerowane. Leczenie preparatami dożylnymi zaleca się szczególnie w ciężkim rzucie choroby, przy nieskuteczności bądź nietolerancji preparatów doustnych (dotyczy to około 20% pacjentów), przy stężeniu Hg < 10 g/dl oraz w trakcie terapii erytropoetyną [10].

OSZACOWANIE NIEDOBORU ŻELAZA

Do oszacowania niedoboru żelaza stosuje się powszechnie regułę Ganzoniego:

Niedobór żelaza (mg) = masa ciała (kg) × [(hemoglobina należna – hemoglobina aktualna (g/l)) × 0,24 + 500 mg (u osób o masie ciała < 35 kg – 15 mg/kg).

KOMENTARZ

W większości dotychczasowych publikacji niedobór żelaza oznaczano przy zastosowaniu formuły Ganzoniego [11]. Wydaje się jednak, że wyliczony w ten sposób niedobór żelaza nie odzwierciedla realnego zapotrzebowania.

Wykazano to między innymi w jednym z badań klinicznych dotyczącym preparatu Ferinject, w którym pod koniec próby jedynie u 26,5% pacjentów podanie pełnej

Tabela III. Dawkowanie preparatu żelaza w zależności od wyjściowego stężenia hemoglobiny i masy ciała pacjenta

| HGB [g/Dl] | Masa ciała < 70 kg | Masa ciała > 70 kg |
|------------|--------------------|--------------------|
| > 10 | 1000 mg | 1500 mg |
| 7–10 | 1500 mg | 2000 mg |

dawki leku wyliczonej zgodnie z formułą Ganzoniego pozwoliło na uzyskanie pożądanego stężenia ferrytyny (100–800 µg/l) [12]. Ostatnio w próbie klinicznej FERGIcor [13], jak również w badaniu PROCEED [14], zastosowano alternatywny schemat dawkowania preparatu żelaza, który również zależy od wyjściowego stężenia hemoglobiny i masy ciała pacjenta (tab. III).

W badaniu tym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch dożylnych związków żelaza, a równocześnie nowy schemat dawkowania żelaza dla preparatu Ferinject z regułą Ganzoniego dla preparatu Venofer. Osoby stosujące Ferinject otrzymały łącznie około 200 mg więcej żelaza w porównaniu z pacjentami otrzymujących Venofer, jednak pomimo znamiennego wzrostu stężenia hemoglobiny u 73% spośród nich, rekomendowane zwiększenie stężenia ferrytyny powyżej 100 µg/l osiągnięto jedynie u 31% pacjentów [13]. Wynika z tego, że zapotrzebowanie wyliczone na podstawie tych ogólnych reguł nie zawsze sprawdza się w przypadku pacjentów z NChZJ.

Grupa Robocza zachęca do zapoznania się z narzędziem pod nazwą „Ferroscope”, opracowanym w celu ułatwienia podejmowania decyzji terapeutycznych u pacjentów z NChZJ i niedoborem żelaza [15]. Zawiera ono kilka tysięcy scenariuszy uwzględniających płeć pacjentów, stężenie hemoglobiny, ferrytyny, aktywność choroby, wcześniejsze leczenie niedoboru żelaza, objawy kliniczne niedokrwistości oraz obecność dodatkowych czynników zwiększających zapotrzebowanie na żelazo. Po wprowadzeniu danych można uzyskać odpowiedź dotyczącą optymalnego postępowania z pacjentem. Wśród opcji terapeutycznych określonych jako właściwe, niepewne i niewłaściwe znajduje się podawanie żelaza doustnie, dożylnie w małych (< 500 mg w pojedynczym podaniu) i dużych (≥ 500 mg w pojedynczym podaniu) dawkach, dołączenie do leczenia preparatów stymulujących erytropoezę oraz przetoczenie krwi. Katalog jest dostępny bezpłatnie na stronie internetowej: www.ferroscope.com.

W trakcie leczenia należy dążyć do uzyskania wzrostu stężenia hemoglobiny o 2 g/l lub jego normalizacji w ciągu 4 tygodni terapii [4]. Przy braku zadowalającego efektu powinno się rozważyć intensyfikację leczenia (zamiana preparatu doustnego na dożylny, dobór preparatu dożylnego umożliwiający podanie jednorazowo dużej dawki żelaza, dołączenie czynnika stymulującego erytro-

poezę) oraz wykluczyć współistnienie innych przyczyn niedokrwistości. Wydaje się, że u pacjentów ze znaczną niedokrwistością, uwzględniając celowość uzupełnienia niedoborów w okresie 4 tygodni leczenia, korzystną opcją terapeutyczną jest stosowanie jednorazowo większych dawek żelaza [4, 6, 15]. W przypadkach asymptomatycznych należy oznaczyć stężenie hemoglobiny po 4 tygodniach leczenia, a u pacjentów z klinicznymi objawami niedokrwistości wcześniej, w sposób indywidualny, w zależności od stanu chorego i wyjściowych wyników badań. Przy monitorowaniu leczenia żelazem doustnym wzrost stężenia ferrytyny > 100 µg/l świadczy o efektywności terapii. U pacjentów leczonych preparatami dożylnymi kontrola stężenia ferrytyny powinna być zaplanowana nie wcześniej niż 8 tygodni po podaniu leku [6].

PREPARATY ŻELAZA DOŻYLNego

W Polsce możemy stosować następujące preparaty żelaza: kompleks wodorotlenku żelaza trójwartościowego z sacharozą (Venofer), kompleks wodorotlenku żelaza z dekstranem o małej masie cząsteczkowej (Cosmofer), izomaltozyd żelaza (Monover) i karboksymaltozę żelazową (Ferinject). Przed podaniem preparatów żelaza dożylnego była dawniej wymagana dawka testowa. Obecnie nie zaleca się jej wykonania. Wskazany jest szczególnie nadzór nad pacjentem – obserwacja przez 30 min po każdorazowym podaniu żelaza drogą parenteralną.

Venofer może być podawany 3 razy w tygodniu aż do uzyskania obliczonej dawki potrzebnej do uzupełnienia żelaza. Maksymalna dawka jednorazowa nie powinna być większa niż 500 mg (7 mg/kg m.c.) przy czasie infuzji około 3,5 godziny (4 mg/min). Najczęściej stosuje się dawki 200–300 mg w ciągu 45–90 min, we wlewie 100 ml lub 250 ml 0,9% NaCl.

Kompleks wodorotlenku żelaza z dekstranem (Cosmofer) jest stabilniejszy oraz wolniej degradowany, dlatego można go stosować w większej dawce jednorazowej. Zalecane dawkowanie wynosi 100–200 mg żelaza 2–3 razy w tygodniu, możliwe jest również jednorazowe podanie maksymalnej dawki 20 mg/kg m.c. w 4–6-godzinnym wlewie kroplowym.

Izomaltozyd żelaza (Monover) jest bezpiecznym preparatem, niewymagającym dawki próbnej, który może być podawany w dużych dawkach jednorazowych. Rekomendowane są dożylnie iniekcje bolusowe od 100 mg do 500 mg żelaza z szybkością podawania leku do 50 mg/min; dawki 100–200 mg mogą być powtarzane do 3 razy w tygodniu. Pojedyncza infuzja dużej dawki może zawierać do 20 mg żelaza/kg m.c. Szybkość wlewu zależy od ilości podawanego żelaza (dawka do 1000 mg przez 30 min, dawka powyżej 1000 mg przez 60 min).

Karboksymaltoza żelazowa (Ferinject) jest kompleksem stabilnym i dzięki swoim właściwościom farmakokinetycznym bezpiecznym i dobrze tolerowanym preparatem żelaza. Jednorazowa dawka, którą można bezpiecznie podać pacjentowi, wynosi 1000 mg (15 mg/kg m.c.) dożylnie, w 15-minutowym wlewie. W razie potrzeby infuzje leku mogą być powtarzane.

TERAPIA ERYTROPOETYNĄ

Terapia erytropoetyną jest wskazana u pacjentów z NChZJ, gdy przeważa niedokrwistość w przebiegu przewlekłej choroby zapalnej oraz u osób z niedostateczną odpowiedzią na żelazo dożylnie, u których terapia NChZJ jest optymalna [4].

KOMENTARZ

Leczenie należy rozważyć u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest poniżej 10 g/dl lub u których terapia dożylnymi preparatami dużych dawek żelaza była nieskuteczna (po 4 tygodniach leczenia). Terapia taka powinna być podjęta u chorych, u których stężenia erytropoetyny, sTfR i TfS sugerują nieskuteczność monoterapii żelazem dożylnym [16].

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI Z NIEDOBORU WITAMINY B₁₂ I KWASU FOLIOWEGO

U pacjentów, u których stwierdza się niedobory witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, zaleca się włączenie leczenia suplementacyjnego.

TRANSFUZJE KRWI

U pacjentów z NChZJ w przebiegu choroby może dochodzić do przewlekłej utraty krwi z przewodu pokarmowego. Powtarzające się transfuzje krwi powodują wytwarzanie przeciwciał i dlatego ich stosowanie powinno być ograniczone do wyjątkowych, nagłych przypadków.

KOMENTARZ

W przypadku każdego epizodu krwawienia z przewodu pokarmowego ze znacznym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny należy indywidualnie ocenić wskazania do przetaczania preparatów krwi, biorąc pod uwagę stan chorego, jego wiek, choroby współistniejące oraz ilość utraconej krwi. Transfuzje nie zastąpią leczenia żelazem dożylnym, w niektórych przypadkach w połączeniu z erytropoetyną. Po zakończeniu transfuzji krwi należy pacjenta kontrolować oraz zaplanować dalszą

substytucję żelaza drogą parenteralną, nawet gdy stężenie hemoglobiny będzie prawidłowe [4].

Piśmiennictwo

1. Gasche C, Berstad A, Befrits R i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bow Dis* 2007; 13: 1545-53.
2. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systemic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl 7A): 44s-9s.
3. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control, A guide of programme managers, Geneva, WHO, 2001, WHO/NHD/01.3.
4. Gasche C, Lomer MC, Cavill I i wsp. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases, *GUT* 2004; 53: 1190-7.
5. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition* 2006; 22: 1210-3.
6. Reinisch W, Staun M, Bhandari S i wsp. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 429-40.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M i wsp. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-53.
8. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases, *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4659-65.
9. Kave P, Abdulla K, Wood J i wsp. Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy. *Histopathology* 2008; 53: 311-7.
10. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1299-307.
11. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anemia. *Lancet* 2007; 369: 1502-4.
12. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V i wsp. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERIJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1182-92.
13. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T i wsp. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 846-53.
14. Reinisch W, Staun M, Tandon RK i wsp. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monover) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1877-88.
15. Reinisch W, Chowder Y, Danese S i wsp. The management of iron deficiency in inflammatory bowel disease an online tool developed by the RAND/UCLA appropriateness method. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1109-18.
16. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T i wsp. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease – associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2382-7.

NOTATKI