

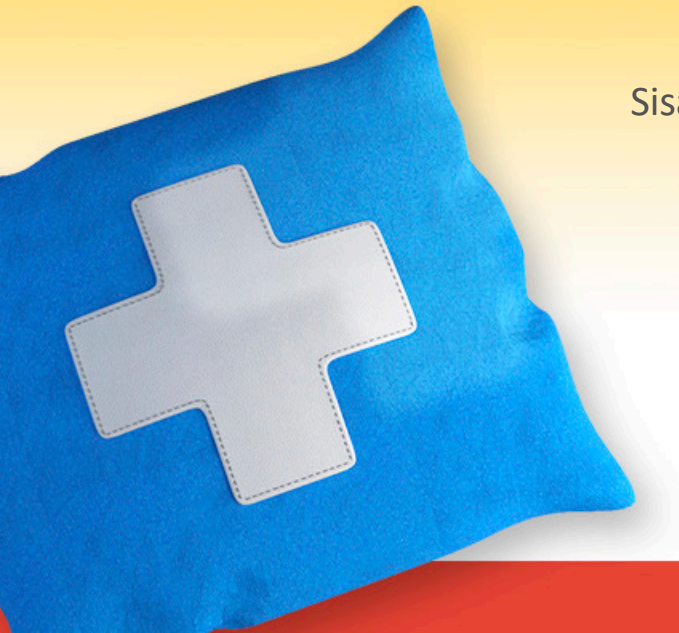
Milloin ja miten hoidetaan ikääntyvän anemiasa?

Tom Widenius, LT

Sisätautien ja kliinisen hematologian el
Foibos Klinikka

Yleislääkäripäivät 26.11.2021

Marina Congress Center Helsinki



Ikääntyvän (>65 v.) anemia (IA)

- IA:n Hb-rajasta ei ole yksimielisyyttä
 - Miehillä Hb (<130 g/l) tai 120 g/l
 - Naisilla Hb <120 g/l
- Yksilöllinen anemian määritelmä: Hb laskee yli 20 g/l omasta normaalitasosta
- Ikääntyvän anemia (IA) ei ole normaali vanhenemiseen liittyvä ilmiö
- IA heikentää ennustetta ja sen taustalla on usein sairaus
- Lieväkin Hb:n lasku on jo haitallista ja anemiasa aiheuttava sairaus/tila oireilee usein jo ennen Hb:n laskua
- IA:n syy on aina selvitettävä (usein monta syytä)
 - Tavallisimmat syyt ovat raudanpuute ja tulehdustaudit

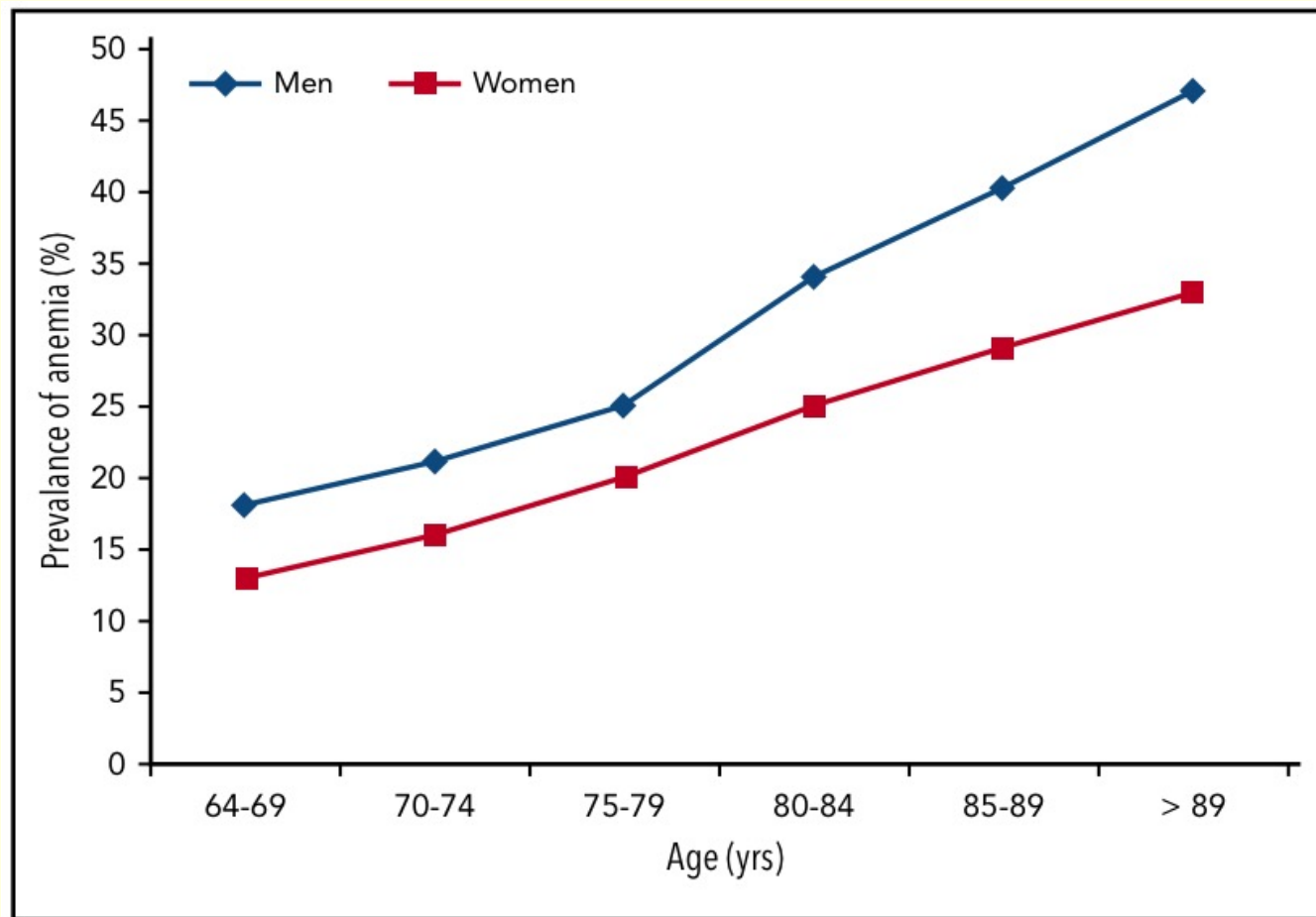
Optimaalinen Hb-arvo on korkeampi kuin anemiaraja

- Kahdessa laajassa seurantatutkimuksessa optimaalinen Hb-taso kuolleisuuden kannalta oli korkeampi kuin anemiaraja
- Matalin kuolleisuusriski 3 v. seurannassa >66-vuotiailla (n=17030) itsenäisesti asuvilla oli Hb-arvoilla 130-150 g/l (naiset) ja 140-170 g/l (miehet) ¹
- Samanlainen tulos myös toisessa tutkimuksessa ”Cardiovascular Health Study”, jossa mukana 5888 itsenäisesti asuvaa ≥65-vuotiasta. Seuranta-aika 11,2 vuotta
- Optimaalinen Hb-arvo tässä tutkimuksessa oli 126-144 g/l naisilla ja 137-156 miehillä ²

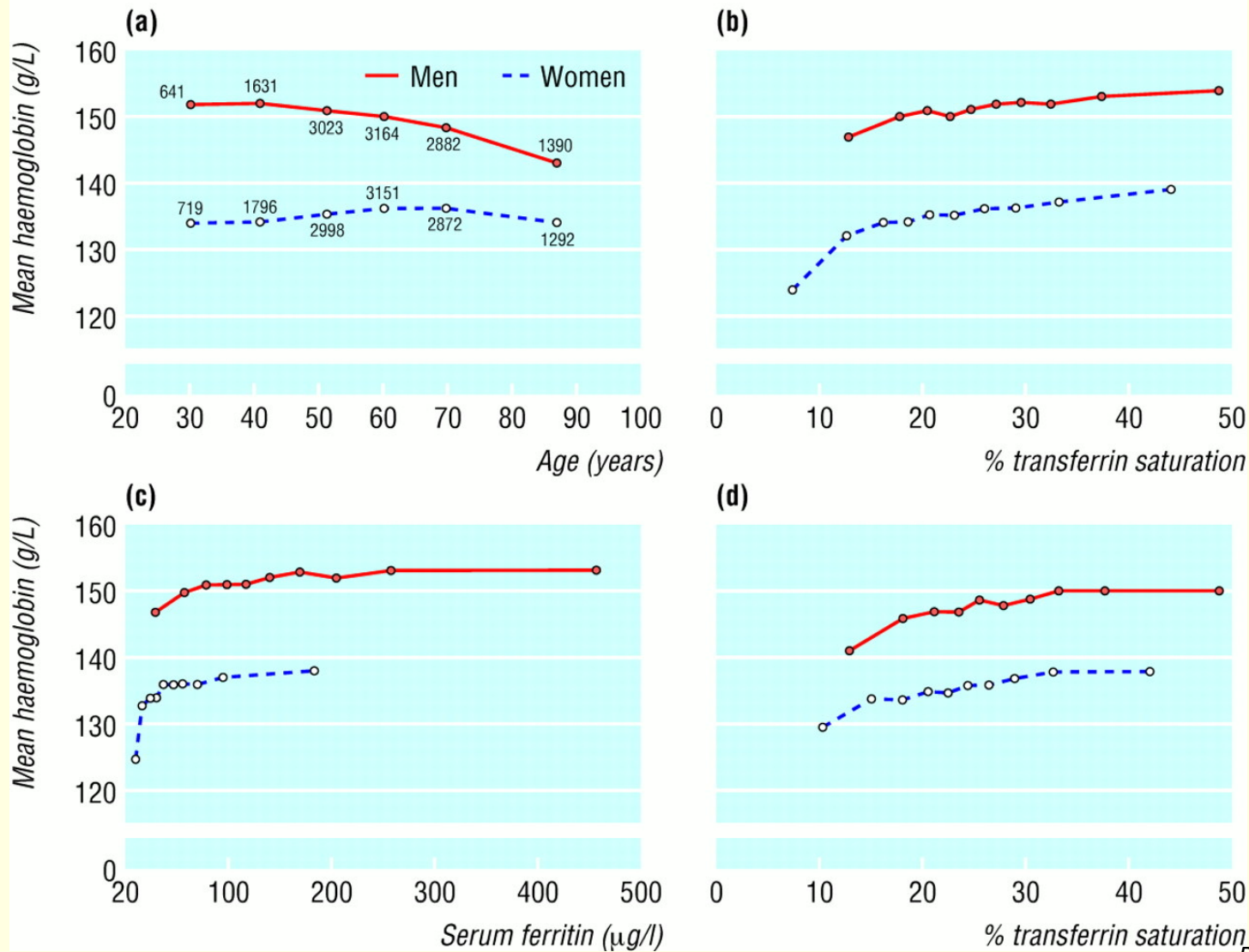
1) Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. Blood 2006; 107:3841–3846.

2) the cardiovascular health study. Arch Intern Med 2005; 165:2214–2220.

Anemian yleisyys ikääntyvillä



Hb eri ikäryhmissä miehillä ja naisilla



IA:n yleisyys asumismuodon perusteella

- Systemaattinen katsaus, jossa 85409 osallistujaa (>65-vuotiaita)
- Anemia 15 %:lla, keski-ikä 77 v.
- Miehillä 15 %, naisilla 14 %
- 12 % (3-25 %) itsenäisesti asuvilla
- 47 % (31-50 %) hoivakodeissa asuvilla
- 40 % (40-72 %) sairaalahoidossa olevilla
- 25 % kotona asuvilla >80 vuotiailla
- EU:n alueella arvioidaan olevan 15 miljoonaa ikääntyvää, jolla on anemia
- EHA:n (European Hematology Association) mukaan anemiaa aiheuttavat sairaudet on tulevaisuudessa keskeinen tutkimuskohde

Ikääntyvän anemian luokittelu

- 1) Ravintoaineiden puutokset (33 %)
 - Rauta (yleisin), B12-vit foolihappo, proteiini-energia -aliravitseminen
- 2) Tulehdustaudin anemia (33 %)
 - CKD, tulehdustaudit, infektiot, kasvaimet
 - Korkea hepsidiini, ferritiini yli 100 ja trfesat <20 % (<25 %)
- 3) Epäselvä anemia (1/3 %)
 - Puutostilat, tulehdus ja CKD poissuljettu
 - Usein kuitenkin löytyy syy kun tutkitaan tarkemmin
- IA:n syyn selvittely usein vaikeampaa kuin nuorilla
 - Anemian taustalla on yleensä useita syitä
 - Useita tauteja ja useita lääkkeitä
 - >80-vuotiailla 40 %:lla ≥ 4 sairautta, joihin usein liittyy anemia (esim. CHF ja CKD)
 - MCV-arvoon perustuva anemian luokittelu huono

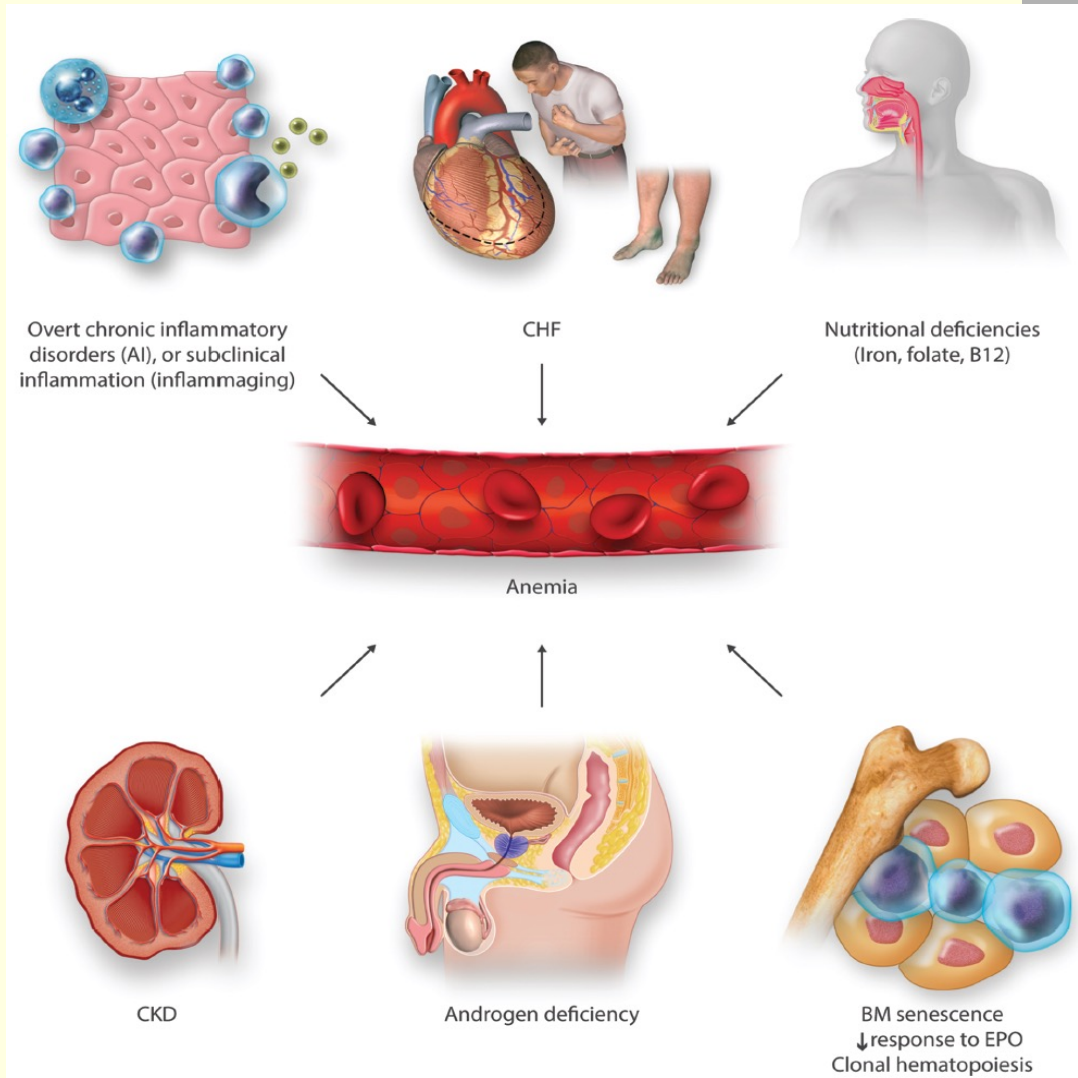
Ikääntyvän anemian syitä 1

- Puutostila (oireita jo ennen anemiaa)
 - Raudanpuute
 - B12-vitamiinin tai foolihapon puutos
 - Proteiini-energia -aliravitseminen
- Krooniset tulehdukset
 - Reumataudit (RA, polymyalgia rheumatica)
 - Krooniset infektiot (kr. hepatiitti, kr. osteomyeliitti)
 - Inflammaging (monien sairauksien riskitekijä, frailty, geriatric syndromes)
 - Muut (kr. säärihaava)
- Syöpätaudit
 - Hematologiset syövät (myelooma, leukemiat, MDS)
 - GI-syövät (GI-vuoto, malnutritio)
 - Kirurgiset toimenpiteet
 - Luuydinmetastaasit

Ikääntyvän anemian syitä 2

- Veren menetykset
 - GI-vuodot (IBD, vatsahaava, AK-hoito, andiodysplasia, pukamavuodot)
 - Kirurgiset toimenpiteet
- Lisääntynyt punasolujen kulutus tai tuhoutuminen
 - Immunologinen hemolyysi (AIHA, kylmä-AIHA)
 - Mekaaninen hemolyysi (läppähemolyysi)
 - Hypersplenismi (maksasairaudet, splenomegalia)
- Endokrinologiset ja metaboliset syyt
 - Munuaisten vajaatoiminta (EPO:n puute)
 - Hypotyreoosi
- Lääkeaineiden aiheuttama anemia
 - Sytostaatit
 - Antimetaboliitit, epilepsialäkkeet
 - Toksiset lääkeraktiot

AE:n taustalla usein monia syitä



Ikääntyvän anemian seuraukset

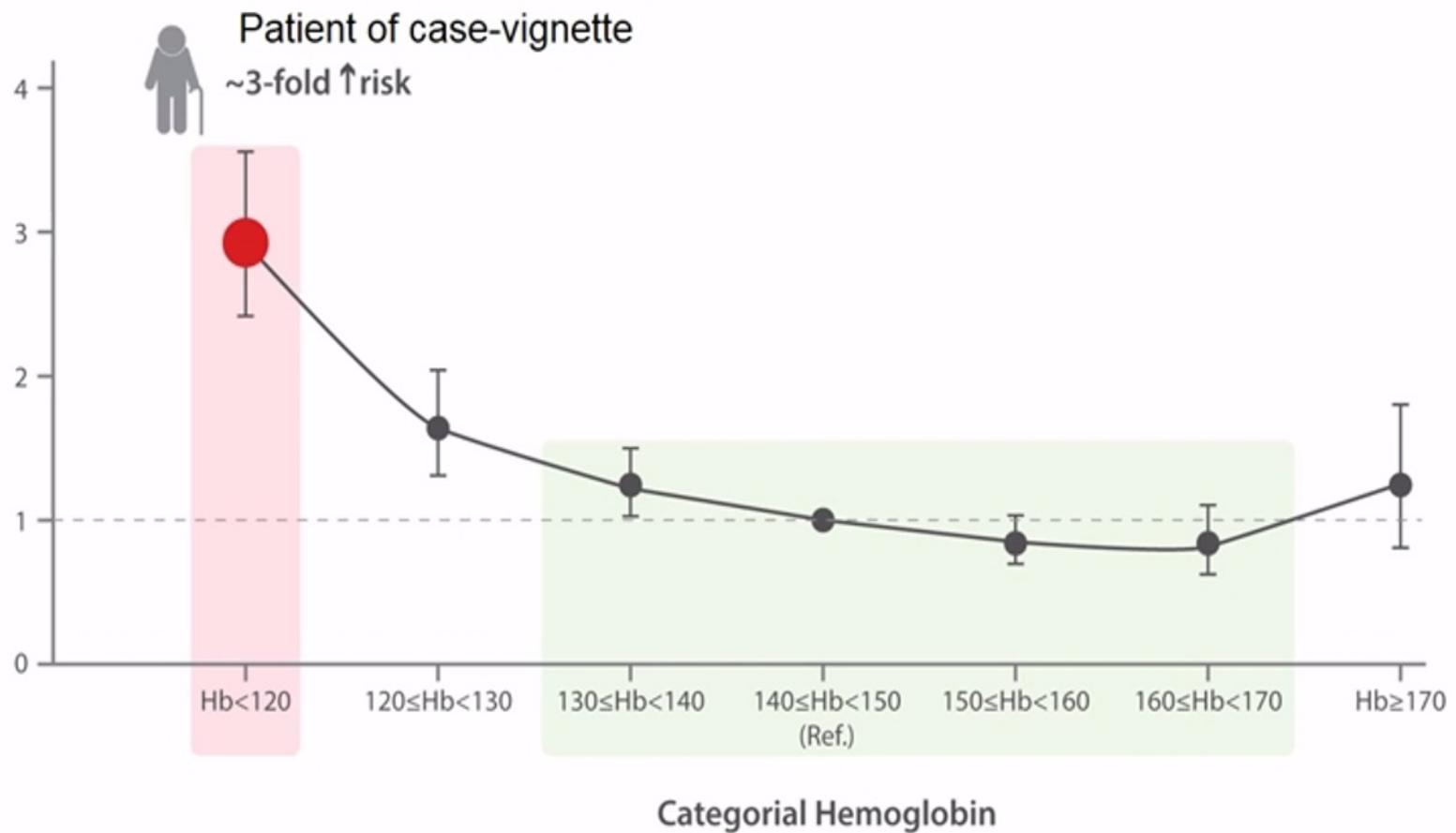
- Kuolleisuus lisääntyy
 - Ravitsemuksellinen anemia RR 2,34 (P <0.0001)
 - CKD RR 1,70 (p<0,0001)
 - Krooninen tulehdus RR 1,48 (P<0,0001)
 - Epäselvä syy RR 1,26 (P<0,01)
- Kognitio, toimintakyky, mieliala, QoL heikkenevät lievässäkin anemiassa
- Fyysinen suorituskyky ja lihasvoima heikkenevät
- Depression riski kasvaa
- Dementiariski kasvaa sekä satunnaisessa että kr. anemiassa
- Miehillä Hb:n lasku ilman anemiaakin heikentää kognitiota
- Kuolleisuus lisääntyy kun Hb laskee vaikka ei olisi vielä anemiaa

Huom. Anemia on myöhäisilmiö raudan ja B12-vitamiin puutteessa

Anemia lisää kuolleisuutta

Mortality risk per Hb categories in men aged > 66

Adjusted Hazard Ratio



Ferritiinin raudanpuutteen kynnysarvo iäkkäillä on 50 µg/l

Probability of ID (defined by absent Fe in BM) according to ferritin categories:

FRT <18 ng/ml = 96%

FRT 18-45 ng/ml = 64%

FRT 45-100 ng/ml = 21%

suggested cutoff: at least 45 ng/ml

see also: Punnonen K, Blood 1997; Karlsson T, J inflamm 2017

- **Käytännön ohjeita:**
- Normaan ferritiinin alaraja on 50 µg/l
- Herkin ja spesifisin raudanpuutteen raja-arvo nuorilla on ferritiini <30 µg/l jolloin on tyhjät rautavarastot ja useimmilla oireita
- Kroonisia sairauksia sairastavilla raudanpuutteen raja-arvo on ferritiini <100 µg/l
- Yli 65-vuotiailla ferritiini saisi olla yli 100 µg/l
- Funktionaalinen raudanpuute kun ferritiini on >100 µg/l ja Trfesat < 20 %

Raudanpuuteanemian seurauksia

- Lisää huomattavasti mortaliteettia
- Heikentää elämänlaatua
- Fyysinen suorituskyky heikkenee
- Kognitiiviset toiminnot heikkenevät
- Kaatumiset lisääntyvät
- Sairaalahoidon tarve lisääntyy
- Biologisten ja kognitiivisten toimintojen heikkeneminen heikentää ruokahalua ja makuasistia ja ravinteiden imeytyminen ↓
- Raudanpuutteen oireita (ilman anemiaakin)
 - Väsymys
 - Voimattomuus
 - Muisti heikkenee
 - Huimaus
 - Päänsärky
 - Sydämen rytmihäiriöt
 - Lihaskivuyt
 - Unihäiriöt
 - Levottomat jalat
 - Iho- ja limakalvo-ongelmat

Front Pharmacol 2014;5:83

Psychosom Med 2012; 74:208–13

Am J Hematol 2014;89:88–96

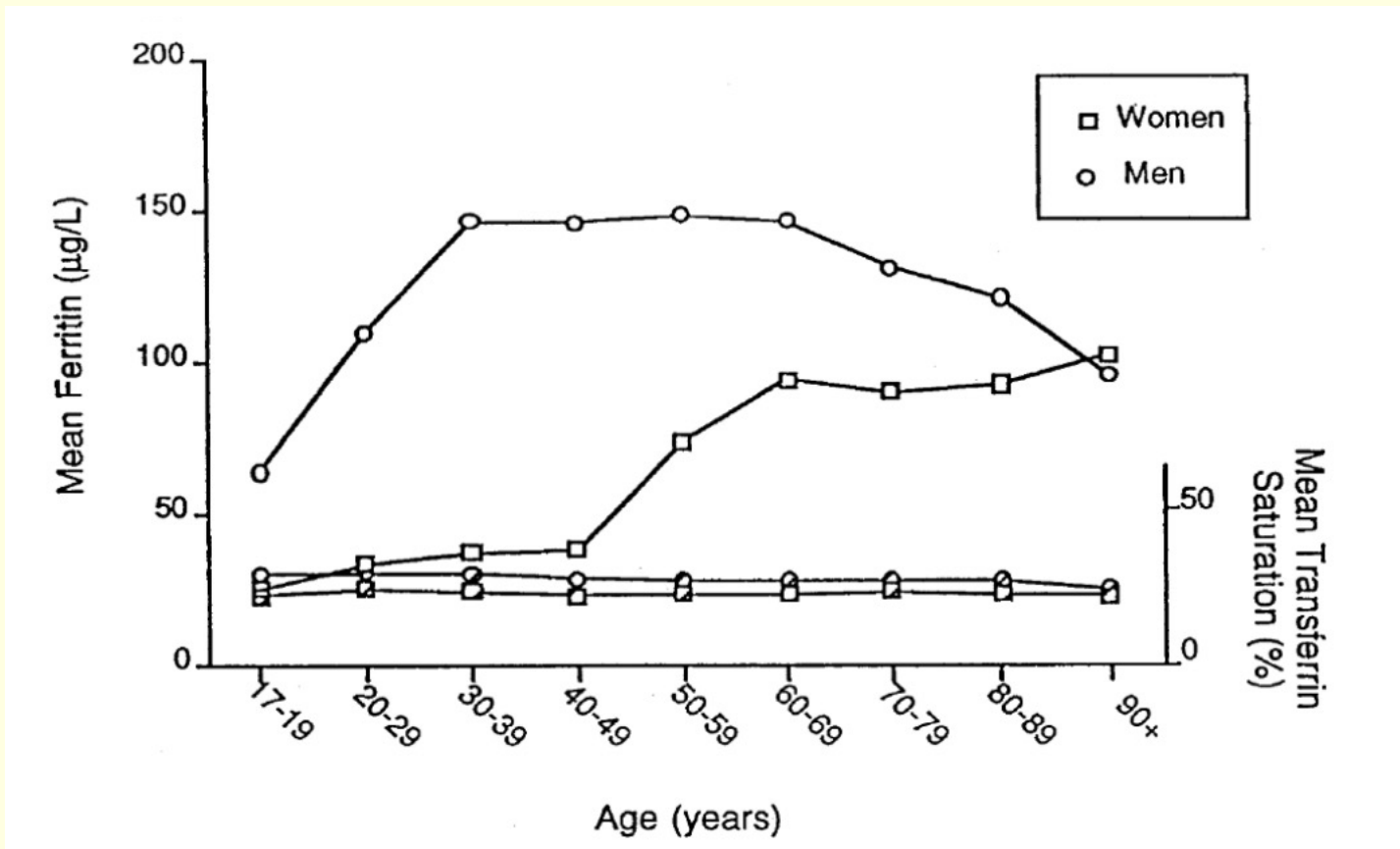
Raudanpuutteen vaikeusasteet

Table 25.4 Stages in the Development of Iron Deficiency

	Stage 1 (Prelatent)	Stage 2 (Latent)	Stage 3 (Anemia)
Bone marrow iron	Reduced	Absent	Absent
Serum ferritin	Reduced	<30 µg/L	<30 µg/L
Transferrin saturation	Normal	<16%	<16%
Free erythrocyte protoporphyrin, zinc protoporphyrin	Normal	↑	↑
Serum transferrin receptor	Normal	↑	↑
Reticulocyte hemoglobin content	Normal	↓	↓
Hemoglobin	Normal	Normal	Reduced
Mean corpuscular volume	Normal	Normal	Reduced
Symptoms	Rare	Fatigue, malaise in some patients	Pallor, pica, epithelial changes

↑, increased; ↓, decreased.

Ferritiini iän ja sukupuolen mukaan



Ferritiini iäkkäiden anemiassa

80 patients with iron deficiency anemia and 160 cases of anemia without iron deficiency
(mean age: 72.9 ± 8 and 71.6 ± 7.6 years, respectively)

Table 1 – Comparison of iron parameters in elderly subjects aged 60 years and older with and without iron deficiency anemia.

Variables	IDA present n = 80	IDA absent ^a n = 160	p-Value ^c
Age (Mean $\pm$ SD) – years	72.9 ± 8	71.6 ± 7.6	0.37
Hemoglobin level – g/dL	9.7 ± 1.3	10.1 ± 1.2	0.018
Serum iron – μ g/dL	35.8 ± 8.3	95.3 ± 26.4	0.001
Transferrin – μ g/dL	333.1 ± 26.7	269 ± 28.8	0.001
Transferrin saturation level – mean, %	10.85 ± 2.2	31.1 ± 8.2	0.001
Serum ferritin – ng/mL	148.5 ± 147.7	188.4 ± 134	0.036

IDA: iron deficiency anemia.

^a Confirmed by transferrin saturation <15%.

^b Non-IDA anemia.

^c Student's t-test was used for comparison.

Serum ferritin with a cutoff level of 100 ng/mL differentiated patients with and without iron deficiency anemia with a sensitivity of 60% and specificity of 59%

These findings indicate that in elderly subjects, iron deficiency anemia may develop with higher levels of serum ferritin.

Raudanpuute ja sydämen vajaatoiminta (CHF)

- Anemiaa on 30-50 %:lla CHF –potilaista
- CHF –potilaiden riski saada raudanpuute on lisääntynyt (verinäytteet, ravitsemus, heikentynyt raudan imeytyminen, GI-vuodot, CKD, kr. tulehdus)
- Absoluuttinen raudanpuute: Ferritiini <100, Trfesar <20 %
- Funktionaalinen raudanpuute: Ferritiini 100-300 ja Trfesar <20 %
- Usein raudanpuute ilman anemiaa
- Raudanpuutteen hoito parantaa fyysistä suorituskyykyä
- Hoito: ensisijaisesti iv. Rautaa (FCM)

GI-löydökset raudanpuutteessa (ferrit <50 µg/l)

- 151 consecutive elderly patients with iron deficiency (serum ferritin level < 50 microg/L)
- A potential upper gastrointestinal tract lesion was found in 47 (49%) of the 96 anemic patients and in 31 (56%) of the 55 nonanemic patients (P = 0.38).
- Nonanemic patients had a greater prevalence of erosive gastritis or duodenitis.
- Anemic patients (72%) were more frequently investigated with a colonoscopy than nonanemic patients (38%, P = 0.001), and a
- lower gastrointestinal lesion was found in 32% of the anemic patients and 16% of the nonanemic patients (P = 0.03).
- Cancer was the most common lesion in the colon; 11 of the 18 patients were asymptomatic.
- Site-specific symptoms, fecal occult blood loss, and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were not associated with the detection of gastrointestinal lesions.

IA: Miten tutkin

- **Esitiedot:**

- Oireet (raudanpuute, B12-vitamiinin puute, infektio, tulehdustauti, syöpätauti)
- Onko anemialle altistavia tekijöitä (AK-hoito, veren menetykset, ruokavalio, lääkkeet, munuaissairaus, krooninen sairaus, operaatiot)

- **Status:** anemiaan viittaavat löydökset: ihon kalpeus, kuivaniho, Liuskottuvat kynnet, limakalvomuutokset, nopea syke, matala RR, nilkkaturvotukset, mieliala,

- **Lab. Löydökset:** Hb, MCV, MCH, RDW, tromb, ferritiini, Trfesar, CRP, La, B12-TC2, TSH, Krea, B-retik.

- Tarv. HemyAbG, KeliSeu, F –hHb-O x 3, Gastropanel, PsoIAb, Krea

- **Anemian tyyppi MCV:n mukaan:**

- makrosyyttinen (B12-vitamiinin puute, hemolyysi, hypotyreoosi, maksasairaus, MDS, myelooma)
- normosyyttinen (krooninen tauti)
- mikrosyyttinen (raudanpuute, krooninen tauti, talassemia, sferosytoosi)

Lab. Tulosten tulkinta

- **Absoluuttinen raudanpuute:** Ferritiini $<50 \mu\text{g/l}$ ja Trfesat $<20 \%$. Kroonisissa sairauksissa kun ferritiini $<100 \mu\text{g/l}$ (IBD, CHF, CKD)
- **Funktionaalinen raudanpuute:** Ferritiini $>100 \mu\text{g/l}$ Trfesat $<20 \%$
- MCV on yleensä 88-95 fl, MCV:n lasku yli 3 yksikköä omasta normaalitasosta viittaa raudanpuutteeseen
- MCH on normaalisti yleensä 30-33 pg, arvo 28 pg on matalahko ja olla viite raudanpuutteesta
- Trombosyytit ovat yleensä 200-300 ja arvo yli 300 voi olla viite tulehduksesta tai raudanpuutteesta.
- Sekasyöjällä B12-TC2 on yleensä yli 100
- B12-TC2 <70 voi olla viite imeytymishäiriöstä (sekasyöjällä), selvässä puutoksessa MCV nousee ja MetMal on koholla
- Ikääntyvällä lievästi koholla oleva Krea voi olla viite keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta ja anemian syynä voi olla heikentynyt EPO-eritys

Miten hoidan

- IA:n hoitoon vaikuttaa: 1) anemian vaikeusaste, 2) taustalla oleva syy (usein monta syytä), 3) potilaskohtaiset tekijät kuten komorbiditeetti ja **oireet**
- Huomioidaan mikä on potilaan normaali Hb-taso
- Normaali Hb-taso on yksilöllinen ja se on eri asia kuin viitearvot
- Iäkkäälläkin oma normaali Hb-taso voi olla 160 g, jolloin Hb-taso <140 g/l on jo anemia
- On hyvä huomioida pienet poikkeavuudet lab. arvoissa (MCV, B12-TC2, ferritiini CRP, Krea). Ikääntyvällä ferritiini on harvoin <100 µg/l
- Puutostilat pitäisi hoitaa jo ennen anemian kehittymistä. Raudan ja B12-vit. puutteessa oireet ilmaantuvat jo paljon ennen anemian ilmaantumista → hoida vaikka ei ole anemiaa
- Raudanpuuteanemiassa ja B12-vitamiinin puutoksessa normaali Hb ei ole riittävä tavoite vaan pitää hoitaa myös raudanpuute sekä B12-vitamiinin puutos. Jos on molemmat, kyseessä voi kr. atrofisen gastriitti
- Krooninen anemia voi olla oireeton jos taustalla ei ole puutostila eikä tulehduksellinen tila vaan esim. luuydinperäinen syy anemialle (AA, MDS)

Miten hoidan

- Jos perussyyn hoito ei ole mahdollista eikä ole puutostila, on anemian hoito harkittava tapauskohtaisesti
 - EPO-hoito (munuaisten vajaatoiminta MDS)
 - Androgeenit jos matala testosteroni
 - Immunosuppressiivinen hoito (AA, AIHA, MDS)
 - Punasolusiirrot (hematologiset sairaudet)
 - Tulehdustaudin hoito (RA, IBD)
 - Hepsiidini-inhibiittorit tulossa tulehdustaudin anemian hoitoon
- Jos perussairauksia, joita anemia pahentaa (astma/COPD/AP) ja on oireita, aloita hoito Esim. EPO jo kun Hb on <100-110 g/l
- Anemian hoito ei aina ole välttämätöntä jos ei ole oireita tai oireet ovat lievät eikä anemia ole helposti korjattavissa
 - EPO MDS:ssa: Hb-tavoite <120 g/l
 - EPO munuaisten vajaatoiminnassa: Hb-tavoite 100-120 g/l

Miten hoidan: raudanpuute

- CKD, CHF, vaikea astma vaikka ei olisi oireita eikä anemiaa hoida raudanpuute (ferritiini $<100 \mu\text{g/l}$). Selvitä raudanpuutteen syy
- Harkitse iv. rautaa (FCM = Ferinject): nopea ja turvallinen, po. rauta usein tehoton
- Absol. raudanpuute: Jos ferritiini $<50 \mu\text{g/l}$ ja trfesat $<20 \%$, aloita rautahoito vaikka ei ole anemiaa (yleensä on). Harkitse hoidon aloitusta jos ferritiini $50\text{-}100 \mu\text{g/l}$ jos on oireita ja Trfesat $<25 \%$ (hoitokokeilu on myös diagnostinen testi)
- Krooninen tauti ja funktionaalinen raudanpuute, ferritiini yli $100 \mu\text{g/l}$ ja Trfesat $<20 \%$: hoida tulehdus jos mahdollista. Harkitse sukrosomiaalista (Sideral Forte 30 mg) rautaa po. (imeytyy tulehduksessakin)
- Jos on on lieväkin tulehdus (CRP yli 3 mg/l), aloita hoito jos ferritiini $50\text{-}100 \mu\text{g/l}$ ja Trfesat $<20 \%$ ja on oireita. Jos Trfesat on $20\text{-}25 \%$, harkitse hoitoa jos on oireita. Potilas voi olla muuten terve, mutta on kr. matala-asteinen tulehdus
- Myös B12-vitamiinin puutoksessa anemia on myöhäisoire. Aloita hoito ennen anemiaa. Tarkista rauta-arvot. Pernisiöösi anemia?

Raudanpuutteen hoito

- Selvitä raudanpuutteen syy ja hoida se
 - HepyAb, B12-TC2, keliakiasseula, F-hHb-O x 3, skopiat tarvittaessa
- Rautaa p.o. 100 mg x 1 aamulla tyhjään vatsaan C-vitamiinin kanssa. Imeytyy paremmin kun otetaan 200 mg j.t.p. Annosta voi nostaa ad 200 mg
- Jos vatsa ei kestä rautavavalmisteita tai ferritiini nousee hitaasti tai jos on kiire korjata raudanpuute, anetaan i.v. rautaa
- FCM (Ferinject) 500-1000 mg i.v. 15-30 minuutin infuusiona laimennettuna 500 ml:aan 0,9% NaCl-liuosta ja sen jälkeen 30 min. seuranta
- Anafylaksiariski 0,1 – 1 % (omalla kohdalla ei yhtään tapausta 35 v. aikana)
- Lab. kontrolli 6 vko kuluttua (PVK,CRP, ferritiini, trfesat)
- Tavoite: ferritiini yli 100 µg/l ja Trfesat tasolle 30-50 %
- Tarkista rauta-arvot (PVK+T, CRP, ferritiini ja Trfesat) vielä 3 kk kuluttua ja tarv. Myöhemminkin jos ferritiinin lasku ei lopu
- Hoito on onnistunut kun ferritiini pysyy vakaana ja oireet ovat väistyneet