

Az idült betegségekhez társuló anaemiák okai és kezelési lehetőségei

Egyed Miklós

ANEMIA OF CHRONIC DISEASE: CAUSES AND THERAPEUTIC OPTIONS

A fertőző, gyulladásos vagy daganatos betegségekhez társuló, legalább egy hónapon át fennálló anaemiát idült betegséghez társult anaemiának hívják.

Az elnevezés nem minden szempontból kielégítő, a kórképet gyulladásos anaemiának, citokin mediálta anaemiának, defektív vas-újrahasznosításos anaemiának is nevezik.

A vérvesztések miatt kialakuló másodlagos vashiányos anaemiák után ez a leggyakoribb anaemiátípus. Általában normocytar, de hipokróm és microcytar is lehet. Szinte kivétel nélkül hiporegeneratív. Jellemző laboratóriumi eltérés az alacsony szérumvas-, magas ferritin-, alacsony transferrinszint.

A vérszegénység oka összetett: a vörösvértestek mérsékelten csökkent élettartama, csökkent eritropoetinhata, csökkent csontvelői erythropoiesis, zavart csontvelői vasellátás okozzák. Terápiás lehetőségként az alapbetegség kezelése mellett rekombináns humán eritropoetin, transfúziók, intravénás vas adása jön szóba.

**vashiányos anaemia,
idült betegséghez társult anaemia,
eritropoetin**

Anemia observed in patients with infectious, inflammatory, or neoplastic diseases and persisting for more than one month is called anemia of chronic disease.

The term anemia of chronic disease is far from perfect, the terms of anemia of inflammation, cytokine-mediated anemia, and anemia of defective iron reuse are also used.

Anemia of chronic disease is more common than any other anemia syndrome – apart from anemia caused by iron deficiency secondary to blood loss. Erythrocytes usually are normocytic, but hypochromia and microcytosis may also be observed. In almost every case, this type of anemia is hypo-regenerative. Characteristic laboratory findings include hypoferrremia, hyperferritinemia, and hypotransferrinemia.

Cause of this anemia is complex; pathogenesis of this anemia includes moderate shortening of erythrocyte survival, blunted response to erythropoietin, reduced medullar erythropoiesis, and limited medullar iron availability. In addition to treating the underlying pathology, treatment opportunities are recombinant human erythropoietin, transfusions, and intravenous iron.

**iron deficiency,
anemia of chronic disease,
erythropoietin**

dr. Egyed Miklós (levelezési cím/correspondence): Kaposi Mór Oktató Kórház, Hematológiai Egység/Kaposi Mór Teaching Hospital, Division of Hematology; H-7400 Kaposvár, Tallián Gy. út 20–32. E-mail: egyedmiklos@yahoo.com

Érkezett: 2008. október 12.

Elfogadva: 2009. január 20.

Az idült betegséghez társuló anaemia (IBA) immunmediált szindróma. Társulhat: infektív és nem infektív gyulladásos folyamatokhoz, malignus elváltozásokhoz, máj- vagy szívbetegséghez (1) (1. táblázat).

Az irodalomban nem egységes, hogy mely betegségek tartoznak ide. A közlemények egy része a fent említett betegségek mellett ebbe a kategóriába sorolja a krónikus veseelégtelenségben és a krónikus májelégtelenségben fennálló anaemiát is, másik része ezeket

„anaemia szisztémás betegségekben” címmel különíti el. A következőkben – a vesebetegségekben előforduló anaemia nagyfokú hasonlósága ellenére – csak az 1. táblázatba foglalt kórképekkel foglalkozom.

Az idült betegséghez társuló anaemia patomechanizmusában alapvető a szervezet inflammatorikus válaszlreakciója; bár egymástól nagyon távol álló betegségekhez társulhat, mégis sok tekintetben azonos vonások jellemzik (2, 3). A gyulladásos válaszlreakció citokinek termelése-túltermelése miatt alakul ki. Az inter-

1. TÁBLÁZAT

*Anaemiához vezető idült kórképek**Krónikus infekciók:*

- pulmonalis infekciók: abscessus, empyema, tuberculosis, pneumonia;
- szubakut bakteriális endocarditis,
- pelvis inflammatoros betegség,
- osteomyelitis,
- krónikus húgyúti infekciók,
- krónikus fungális betegségek,
- meningitis,
- humán immunodeficientia-vírus (HIV).

Krónikus, nem infektív gyulladások:

- rheumatoid arthritis,
- reumás láz,
- szisztémás lupus erythematosus,
- súlyos trauma,
- égés, fagyás,
- vasculitis.

Malignus betegségek:

- carcinoma,
- Hodgkin-kór,
- non-Hodgkin-lymphoma,
- leukaemia,
- myeloma multiplex.

Kevert ok:

- alkoholos májbetegség,
- congestiv szívelégtelenség,
- thrombophlebitis,
- ischaemiás szívbetegség.

feron- (IFN) α , β , γ (4), a tumornekrózis-faktor- (TNF-) α (5) és interleukin- (IL-) 1 (6) hatására:

– fokozódik a RES (reticuloendothelialis rendszer) sejtjeinek fagocitálóképessége (a haemophagocytosis fokozódása miatt),

– csökken a vörösvértestek élettartama (1),

– elsősorban a hepcidin fokozott expressziója miatt megváltozik a vasanyagcsere (2),

– csökken az eritropoetintermelés (3),

– csökken az erythroid progenitor-sejtek proliferációja (4) (2. táblázat).

Mindezek általában normokróm, normocytar, hiporegeneratív anaemiához vezetnek. A vasanyagcsere blokkja miatt az idült betegségekhez társuló vészegénység tartós fennállása esetén microcytar, hipokróm típus is kialakulhat.

**Az anaemia
önmagában is
vizsgálandó és
kezelendő
fontos tünet,
de mindig
meg kell
találnunk
a mögötte álló
alapbeteg-
séget!**

Fokozott haemophagocytosis

A vörösvérsejtek 100-120 napig élnek; az előregedett vörösvérsejtek a RES macrophagjaiban pusztulnak el.

A jelenséget erythrophagocytosisnak vagy haemophagocytosisnak hívjuk. Másodpercenként 2 millió vörösvérsejt pusztul el és egyensúlyi állapotban ugyanennyi keletkezik (7).

Általában súlyos fertőzések első néhány napjában figyelhető meg, hogy a kezdeti hemoglobin- és hematokritérték napok alatt körülbelül 110-120 g/l-re és 30-35%-ra csökken. Ennek hátterében a RES-phagocytosis fokozódása áll (a haemodilutio mellett), amelyet a felszabaduló citokinek okoznak. Az előregedett, 80-90 napnál idősebb vörösvérsejtek korábban phagocytálódnak.

Megváltozott vasanyagcsere

A felnőtt ember napi 20-25 mg vasat igényel. A táplálékból naponta 1-2 mg új vas szívódik fel a duodenalis enterocyták által. A vasforgalom 95%-a a RES macrophagjaiból recirkuláló, az előregedett vörösvérsejtek phagocytosisából származó vas. A véráramba a duodenalis enterocytából és a RES-macrophagból a ferroportin nevű transzporterfehérje útján kerül a vas; a transzport folyamán elektroncsere történik, ezt egy réztartalmú fehérje – hephaestin – biztosítja (7). A vasanyagcsere szabályozása a fő regulátor, a hepcidin által elsősorban ezen a ponton, a ferroportintranszporton keresztül valósul meg (8-10). A hepcidin fő hatása a ferroportin lysosomal degradációja (11). Magas hepcidinexpresszió a ferroportin fokozott degradálódásához, a plazmavasszint csökkenéséhez vezet.

Centrális szerepe miatt elengedhetetlen, hogy a hepcidint kissé részletesebben bemutassam (7). A vasanyagcsere fő szabályozó hormonját a kétezres évek elején fedezték fel. Kezdetben antimikrobás peptidként írták le, és csak a juvenilis haemochromatosisban észlelt hiánya fedte fel a vasanyagcsereben játszott szerepét. A 25 aminosavból álló peptidhormont elsősorban a hepatocyták, kisebb részben a vér fehérvérsejtjei termelik. A hormont megbízhatóan csak néhány laboratórium képes mérni, így csak a legutóbbi egy-két évben ismerhettük meg képzésének dinamikáját, kinetikáját. A hormonszint szabályozása bonyolult aktivációs és gátlórendszeren keresztül valósul meg.

Expresszióját a magas plazmavasszint és az IL-6 fokozza. A vasszint szabályozószerepe rendkívül bonyolult módon a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) rendszer és a csont morfogenetikus proteinen (bone morphogenetic protein, BMP) keresztül valósul meg. A legújabb kutatások a génexpresszió downregulációjával foglalkoznak; a gátlórendszer fő komponense a vashiány (elsősorban a hepaticus vasraktár hiánya). A vasanyagcsereben betöltött központi szabályozószerepe és a juvenilis haemochromatosisval való kötődése miatt logikus volt feltételezni, hogy haemochromatosisban döntő szerepet játszik. Mára már egyértelműen tisztázódott, hogy haemochromatosisban vagy hiányos a hepcidin képzése (a gén downexpressziója miatt), vagy hatástalan molekula képződik (a gén mutációja miatt), vagy a célmolekula hatástalan a ferroportin-

2. TÁBLÁZAT

Az idült betegségekhez társuló anaemia patogenezeise

Alapvető elváltozás	Kiváltó ok	Következmény	Intracelluláris eltérés	Szisztémás következmény
A vasanyagcsere zavara	TNF- α -, IL-1-képzés $\uparrow$	ferritinképzés $\uparrow$, vörösvértest-élettartam $\downarrow$	RES: vastárolás $\uparrow$	hypoferraemia, hyperferritinaemia, erythrophagocytosis
	IL-6-képzés $\uparrow$	hepcidinképzés $\uparrow$, ferritinképzés $\uparrow$, „akutfázis-reakció”	RES: vastárolás $\uparrow$ a recirkulációs zavar miatt	hypoferraemia, hyperferritinaemia
	IFN- γ -képzés $\uparrow$	ferropoetinképzés $\downarrow$	RES vastárolása $\uparrow$, a recirkulációs zavar miatt	hypoferraemia
	IL-10-képzés $\uparrow$	transzferrinreceptor képzése $\uparrow$, ferritin képzése $\uparrow$	RES: vastárolás $\uparrow$ a vasfelvétel $\uparrow$ miatt	hypoferraemia, hyperferritinaemia
	erythrophagocytosis $\uparrow$	vörösvértest-élettartam $\downarrow$	RES: vastárolás $\uparrow$ a vasfelvétel $\uparrow$ miatt	hypoferraemia, anaemia
Az erythropoiesis zavara	IFN- γ -, IL-1-, TNF- α -képzés $\uparrow$	gátolt az erythroid kolóniák proliferációja, érése; RES vasblokkádja; nitrogén-monoxid-képzés	erythroid progenitorok apoptózisa $\uparrow$; összejt-faktorképzés $\downarrow$; EPO-receptor-expresszió $\downarrow$; vashiányos vérképzés; erythroid progenitorok porfirinképzése $\downarrow$	anaemia (hiporegeneratív); anaemia (Zn $\uparrow$ protoporphyrin $\uparrow$)
	daganatsejt, mikrobák	csontvelő-infiltráció, szolúbilis faktorok képzése	erythroid progenitorok kiszorulása, citokinképzés $\uparrow$; toxikus gyökképzés, <i>inflammatio</i>	anaemia, pancytopenia
Az EPO-képzés zavara	relatív EPO-hiány	IL-1, TNF- α miatt eritropoetin-képzés $\downarrow$	az EPO gén transzkripciója $\downarrow$	anaemia
	hypoferraemia	erythroid progenitorok EPO-válaszkészsége $\downarrow$	hemszintézis $\downarrow$, erythroid progenitorproliferáció $\downarrow$	anaemia
	IFN- γ , IL-1, TNF- α	zavarják az erythroid progenitorok EPO-válaszkészségét	EPO-receptor-expresszió $\downarrow$, EPO-jelátvitel-gátlás, apoptózis $\uparrow$	anaemia

képzés zavara miatt. Mindezek alapján a haemochromatosiszt ma a hepcidin hatástalanságával magyarázzuk.

A hepcidin képzése az inflammatorikus válaszreakció mediátoraihoz kötött. IL-6 hatására néhány órán belül erősen emelkedik a plazmaszintje, és – a ferroportin degradálásával – blokkolja a vasnak a vérplazmába lépését a macrophagokból és a duodenalis enterocytából. Egy óra alatt akár 30%-kal is csökkenhet a plazma-vastranszport, ezáltal az erythroid kolóniák vasellátása.

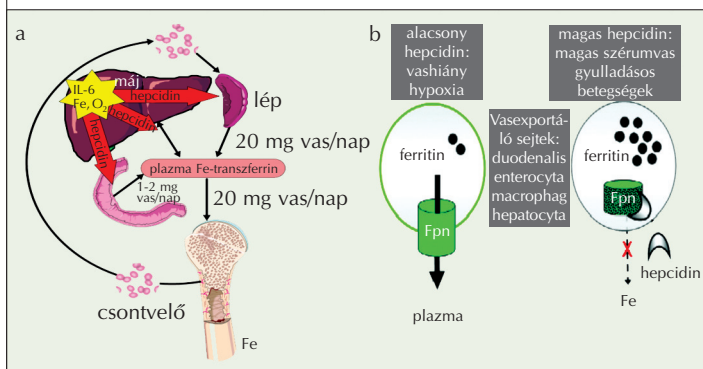
A hepcidin, a vasforgalom fő reguláló hormonja akutfázis-fehérje (12, 13). Mivel az IL-6 az inflam-

matorikus válaszreakció fő mediátora, ezért érthető, hogy gyulladásos folyamatokban gyorsan fokozódik a hepcidin expressziója (1. ábra). Ha a citokinhatás tartós marad, akkor funkcionális vashiány alakul ki. (Lehet, hogy csordultig tele vannak a vasraktárak, de a transzport blokkja miatt a felhasználó szövetek – elsősorban az erythropoiesis – nem jut vashoz.)

A vérbe jutó vas speciális transzportfehérjéhez, transzferrinhez kötődik, ez szállítja a felhasználás helyére. A transzferrin maximálisan három vasmolekulát képes szállítani, de a gyakorlatban általában csak egyet szállít.

1. ÁBRA

A hepcidin szerepe a vasanyagcserében, vérképzésben. a) A hepcidin expressziójában akutfázis-reakció, hypoxia és magas szén-dioxid szint szerepel. b) A hepcidin a ferroportin (Fpn) lysosomal degradációjához vezet és gátolja a vasexportot



A vasforgalom döntő hányada (90%-a) az erythropoiesis vasellátását szolgálja. A sejtek vasszükségletüket transferrinreceptorok segítségével elégítik ki. A sejtmembránon ülő receptor vasat tartalmazó transferrint köt, majd speciális módon – receptormediált endocytosis útján – internalizálódik. Az intracelluláris acidotikus környezet hatására a vesiculába protonok áramlanak, a savasodó környezet következtében a transferrinbe kötött vas felszabadul, a cytosolba távozik, ahol vagy hemebe épül, vagy a sejt különféle energianyerő folyamataiban szerepel.

A transzferrinreceptort és a transzferrint tartalmazó vesicula ezután ismételten a sejt felszínére kerül; a transzferrin leválik és újabb kört tesz, hogy vasat kössön és szállítson. Egészséges emberben a transzferrinreceptorok döntő többsége az erythropoeticus sejteken található. Kis részük truncalódik (az extramembranális része levágódik) és szolúbilis transzferrinreceptorként a vérben mérhető. A szolúbilis transzferrinreceptor mennyisége arányos a transzferrinreceptorok összességével, vagyis az erythropoesis proliferációjával, vaséhségével.

A szervezet fő vasraktár-molekulája a ferritin; ez szintén akutfázis-fehérje, és a gyulladásos reakciók, IL-6 hatására a vérben emelkedik a szintje.

Az akutfázis-fehérjék közül a legegyszerűbben és szinte minden egészségügyi ellátást végző laboratóriumban mérhető a CRP. Mérése a vasanyagcsere vizsgálata

lata során kifejezetten ajánlható, mert – mint a fentiekből látható – a vasanyagcsere fehérjei erősen érintettek a gyulladásos reakcióban. (A transferrin fordított akutfázis-fehérje: gyulladások során csökken az expressziója.)

Bár az idült betegséghez társuló anaemia nagyon eltérő betegségekben alakul ki, az közös vonás, hogy az inflammatorikus válaszreakció felelős a vérszegénységért. A gyulladásos citokinek az akutfázis-fehérjék fokozott expresszióját okozzák. Ennek következtében jelentősen lassul a vasanyagcsere, mert a vas nem tud belépni a vérplazmába a kapufehérje degradációja miatt. Csökken a transferrin szintje, csökken vagy normális a transferrin szaturációja, általában magas a ferritinszint (3. táblázat). Ennek következtében romlik az erythropoiesis vasellátottsága (14).

Az eritropoetinképzés csökkenése

Az eritropoetin (EPO) az erythroid sejtvonal proliferációjának legfőbb faktora. Szintje fordítottan arányos a szöveti hypoxiával és a hemoglobinszinttel. Más szóval az eritropoetin expresszióját főként anaemia és hypoxia okozza. Szemilogaritmikus összefüggés áll fenn az eritropoetinválasz (log) és az anaemia mértéke (lineáris) között. Idült betegségekhez társuló anaemiában ez az arányosság megszűnik, relatív EPO-hiány alakul ki (vesebetegségben ez a hiány abszolút). Az IL-1, a TNF- α direkt gátolják az eritropoetin expresszióját. Az anaemia mértékét az erythroid progenitorok regeneratív képessége magyarázza, amely az alapbetegség, illetve az általa kiváltott inflammatorikus válaszreakció súlyosságától függ. A gyulladásos citokinek magas szintje esetén magasabb eritropoetindózisok szükségesek a normális erythroid kolóniaképzés fenntartásához. Az EPO-választ tovább csökkenti, hogy a gyulladásos citokinek mérséklék az erythroid progenitorok proliferációját, valamint csökkentik az eritropoetinreceptorok számát és érzékenységét (14, 15).

Az erythroid progenitorok csökkent proliferációja

Az erythroid progenitorok (CFU-E, BFU) proliferatív és apoptotikus szignálokat kapnak a csontvelői stroma-

3. TÁBLÁZAT

A vashiányos anaemia (VHA) és az idiátt betegségekhez társuló anaemia (IBA) elkülönítő diagnózisa a laborvizsgálatakor során

Tényező	IBA	VHA	IBA és VHA együtt
Szérumvas	csökkent	csökkent	csökkent
Transzferrin	csökkent vagy normális	magas	csökkent
Transzferrin vastartalma	csökkent	csökkent	csökkent
Ferritin	magas vagy normális	csökkent	csökkent vagy normális
Szolúbilis transzferrinreceptor (sol-TFR)	normális	emelkedett	normális vagy emelkedett
Sol-TFR/log ferritin	<1	magas >2	magas >2

betegség gyógyítása lenne a cél, de az gyakran nem megoldható. A példának is tekinthető, rheumatoid arthritishez társuló IBA jól reagál kortikoszteroidra. Az ízületekben észlelhető aktivitás csökkenésével arányosan javul az anaemia is (2, 14, 17).

A légúti vagy húgyúti idült fertőzés szanálása csak ritkán lehetséges, a metasztatizáló malignus daganatos betegségek végleges gyógyulása is inkább csak vágy, mint realitás. A hónapokig, évekig tartó betegségmentes állapot, a komplett remisszió ma még inkább hematológiai betegségek esetén érhető el, vagyis az alapbetegség gyakran nem gyógyítható, de a társult anaemia olyan súlyos lehet, hogy kezelést tesz szükségessé. A terápia indokát nem helyes számokhoz kötni. Nem a 85 g/l alatti hemoglobintartékot kell korrigálnunk, hanem a beteg hypoxiás panaszait kell megszüntetnünk, az anaemia miatt megromlott életminőségét kell javítanunk.

Súlyos esetben, kifejezett hypoxiás panaszok – társult coronariabetegség, heveny gastrointestinalis vérzés – esetén természetesen transzfúzió adása indokolt lehet, de az irodalom nem ajánlja a tartós, rendszeres transzfúziós kezelést.

Az erythroid kolóniák proliferációjának fokozására, a relatív eritropoetinhány korrekciójára ma különböző rekombináns technológiával előállított, erythropoesist stimuláló ágensek, ESA-k ajánlhatók. Alkalmazásuk idült vesebetegeknél már bizonyított, malignus betegségek kemoterápiás kezelése alatt progrediáló anaemiában is A szintű evidencián alapul. Fontos az indikációk, a

pontos adagolás és a cél-hemoglobintarték precíz betartása, mert néhány tanulmányban – amelyekben nem EORTC-, illetve ASCO-ajánlás szerint alkalmaztak ESA-kat – a betegek túlélésének csökkenését igazolták.

Az eritropoetinkezelés drága; fokozhatja a vénás thromboembolia rizikóját is.

Megfontolandó továbbá, hogy az idült betegségekhez társuló anaemiában arányos a vasellátás csökkenése és az erythroid progenitorok proliferációjának zavara. Ha eritropoetinkezeléssel fokozzuk a progenitorok proliferációját, akkor funkcionális vashiány (FID) alakul ki. Nyilvánvaló, hogy EPO-kezelés mellé vasat is adnunk kell, mégpedig parenterális (intravénás) formában (18, 19), mert a duodenalis enterocytta ferroportindegradációja miatt az abszorpció visszaszorult. Az intravénás vaskezelés az utóbbi évek nagy tanulmányai alapján ma szinte kötelezőnek tartható. Meggyőzőnek látszó bizonyítékok ellenére ne feledjük, hogy az eritropoetin citokin, a daganatsejtek közül sok expresszálja. Az intrinszik apoptózisút- (bcl-2-) expressziót fokozza, ezáltal a daganatsejt apoptózisát is károsan befolyásolhatja (20, 21)! Ne feledjük továbbá, hogy a vasanyagcsere fehérjei, regulálómolekulái a természet által elrendezetten az immunreakciókhoz asszociálódtak; a vas nagyon fontos az infektív ágensek és daganatsejtek energianyeréséhez és ezáltal szaporodásához! Nyilvánvaló, hogy a vaskészletek szűkítése, a káros mikrobák és tumorsejtek elől való elrejtése védekezés a szervezet részéről, és felfüggesztésének késői súlyos következményei lehetnek!

A nem transzferrinhez kötött, szabad vas erősen toxikus! Az eritropoetinterápia és az intravénás vaspótlás idült betegségekhez társuló anaemiában komoly fegyver, de az használja, aki ismeri, aki tudja az indikációkat, célértékeket, kontraindikációkat, mert a fegyver veszélyes és könnyen visszafelé sült el.

IRODALOM

1. Wintrobe's Clinical Hematology 2nd edit. Chapt 47;1445-54.
2. Means RT. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2(2):116-21.
3. Means RT. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol* 1999;70(1):7-12.
4. Means RT, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by interferons alpha and beta: differing mechanisms despite shared receptor. *Exp Hematol* 1996;24(2):204-8.
5. Johnson CS, Cook CA, Furmanski P. In vivo suppression of erythropoiesis by tumor necrosis factor- α (TNF- α): reversal with exogenous erythropoietin (EPO). *Exp Hematol* 1990;18(2):109-13.
6. Johnson CS, Keckler DJ, Topper MI, et al. In vivo hematopoietic effects of recombinant interleukin-1 alpha in mice: stimulation of granulocytic, monocytic, megakaryocytic, and early erythroid progenitors, suppression of late-stage erythropoiesis, and reversal of erythroid suppression with erythropoietin. *Blood* 1989;73(3):678-83.
7. Egyed M. Vasanyagcsere és betegségei. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2007.
8. Park CH, Valore EV, Ganz T, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
9. Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;480:147-50.
10. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33:21-2.
11. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-20.
12. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037-44.
13. Ganz T. Hepcidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. Hematology 2006. ASH. Education Program Book: 29-36.
14. Cavill I, Auerbach M, Bailie, et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin* 2006;22(4):731-7.
15. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-107.
16. Silva M, Grillot D, Benito, et al. Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2. *Blood* 1996;88(5):1576-82.
17. Egyed M, Kollár B, Keller É. Rheumatoid arthritishez társult anaemia eredményes kortikoszteroid kezelése. *Magyar Belorv Arch* 2003;1(Suppl).
18. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1301-7.
19. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alpha versus oral iron and no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *The Oncologist* 2007;12:231-42.
20. Ross SD, Allen E, Henry D, et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin (a/beta) and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006;28(6):801-31.
21. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84(4):1056-63.