

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Anemijos gydymo intravenine geležimi veiksmingumas ir saugumas:
retrospektyvinė analizė
Efficacy and Safety of Intravenous Iron for the Treatment of Anemia:
Retrospective Analysis**

Ernesta Bernatonytė VI kursas, 1 gr.

Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Sonata Šaulytė Trakymienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas: ernesta.bernatonyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA	3
2. SUMMARY	4
3. SANTRUMPOS	4
4.1. Darbo tikslas	6
4.2. Darbo uždaviniai	6
5. LITERATŪROS ANALIZĖ	7
5.1. Geležies metabolizmas ir homeostazė	7
5.2. Absoliuti ir funkcinė geležies stoka	8
5.3. Geležies stokos ir geležies stokos anemijos diagnostika	9
5.4. Standartiniai ir nauji geležies stokos gydymo būdai	9
5.5. Intraveninės geležies junginiai: sudėtis ir rūšys	10
5.6. Intraveninės geležies metabolizmo kelias (farmakokinetika)	12
5.7. Indikacijos intraveninei geležiai, jos dozavimas ir hematologinio atsako vertinimas 12	
5.8. Intraveninės geležies saugumas suaugusiems ir vaikams	14
6. TIRIAMIEJI IR METODAI	15
6.1. Veiksmingumo ir saugumo vertinimo metodika	16
6.2. Statistinė analizė	17
7. REZULTATAI	17
7.1. Tiriamųjų charakteristika	17
7.2. Intraveninės geležies preparatų veiksmingumas	19
7.2.1. Ankstyvo hematologinio atsako vertinimas	20
7.2.2. Vėlyvo hematologinio atsako vertinimas	20
7.3. Geležies izomaltozido veiksmingumas	21
7.4. Mažos molekulinės masės geležies dekstrano veiksmingumas	22
7.5. Intraveninės geležies saugumas	23

7.6. Geležies izomaltozido ir mažos molekulinės masės geležies dekstrano veiksmingumo ir saugumo palyginimas	24
8. REZULTATŲ APTARIMAS	25
9. IŠVADOS.....	27
10. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	28
11. TEZĖS IR PRANEŠIMAI BAIGIAMOJO DARBO TEMA	28
12. LITERATŪROS SĄRAŠAS	29
13. PRIEDAI.....	32

1. SANTRAUKA

Įvadas. Geležies stokos anemija yra dažniausiai diagnozuojama anemija vaikų populiacijoje. Vienas iš geležies stokos anemijos bei geležies stokos gydymo pasirinkimų yra intraveninė geležis. Literatūroje duomenų apie vaikų anemijos gydymą mažos molekulinės masės geležies dekstranu yra nedaug, o duomenų apie vaikų gydymą geležies izomaltozidu nėra. Šio tyrimo tikslas yra išanalizuoti šių dviejų preparatų veiksmingumą ir saugumą gydant vaikus, sergančius geležies stokos anemija, ir palyginti preparatus tarpusavyje.

Tiriamieji ir metodai. Retrospektyvinė kohortinė analizė pacientų, gydytų intraveninės geležies preparatais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) Vaikų onkohematologijos skyriuje nuo 2021-01-01 iki 2023-12-31 m. Analizuoti demografiniai, ankstyvo ir vėlyvo hematologinio atsako bei nepageidaujamų reakcijų duomenys. Ankstyvas hematologinis atsakas vertintas stebint retikuliocitų hemoglobino ir retikuliocitų (%) pokytį, vėlyvas – hemoglobino, eritrocitų skaičiaus, vidutinio eritrocitų tūrio, feritino ir transferino įsotinimo pokyčius. Vertinimui naudoti aprašomosios statistikos metodai.

Rezultatai. Išanalizuoti 72 pacientai, kurių amžiaus mediana buvo 13,5 metų (IQR 6-15), du pacientai buvo jaunesni nei vienerių metų. Išanalizavus veiksmingumo rezultatus, ankstyvas ir vėlyvas hematologinis atsakas mažos molekulinės masės geležies dekstrano ir geležies izomaltozido grupėse buvo reikšmingas, $p < 0,05$. Keturi pacientai (5,6%) patyrė lengvas nepageidaujamas reakcijas. Sunkių nepageidaujamų reakcijų abiejų preparatų grupėse nebuvo. Hematologinis atsakas ir nepageidaujamų reakcijų dažnis tarp dviejų preparatų reikšmingai nesiskyrė.

Išvados. Geležies izomaltozidas ir mažos molekulinės masės geležies geležies dekstranas yra saugūs ir veiksmingi preparatai gydant vaikų geležies stokos anemiją ir tarpusavyje reikšmingai nesiskiria.

Raktažodžiai: intraveninė geležis, anemija, geležies stoka, mažos molekulinės masės geležies dekstranas, geležies izomaltozidas

2. SUMMARY

Introduction. Iron deficiency anemia is the most common type of anemia diagnosed in children. Intravenous iron is one of treatment options. In pediatric population, data on the use of low molecular weight dextran remains limited, there are no data of iron isomaltoside. The aim of this study is to assess and compare safety and efficacy of iron isomaltoside and low molecular weight dextran.

Subjects and methods. Retrospective data were collected from pediatric patients who received intravenous iron at Vilnius University Hospital Santaros Clinics between 01 January 2021 and 31 December 2023. Demographics, early and late hematologic response, adverse effects were analyzed. Early hematologic response was evaluated by analyzing pre-treatment and post-treatment hemoglobin content of reticulocytes and reticulocytes (%), late response – by changes in hemoglobin, red blood cells count, mean corpuscular volume, ferritin and transferrin saturation. All data were analyzed using statistical tests.

Results. The study included 72 patients with median age of 13,5 years (IQR 6-15), with two of them below 12 months. Both low molecular weight dextran and iron isomaltoside showed significant results in early and late hematological response, $p < 0,05$. Four patients (5,6%) experienced mild adverse effects. The hematologic response and adverse effects rate did not differ between the two IV products.

Conclusion. Both low molecular weight dextran and iron isomaltoside demonstrated safety and efficacy in children with iron deficiency anemia treatment.

Keywords. intravenous iron, anemia, iron deficiency, low molecular weight dextran, iron isomaltoside

3. SANTRUMPOS

Hgb – hemoglobinas

IV geležis – intraveninė geležis

RET-He – retikulocitų hemoglobino ekvivalentas

MCV – vidutinis eritrocito tūris

RBC – eritrocitai

VULSK – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos

TFR1 – transferino receptorius 1

TFR2 – transferino receptorius 2

SD – standartinis nuokrypis (*angl.* Standard deviation)

IQR – tarpkvartilinis plotis (*angl.* Interquartile range)

GI – gastrointestinalinis

GSA – geležies stokos anemija

GS – geležies stoka

CARPA – su komplemento aktyvacija susietos pseudoalerginės reakcijos (*angl.* Complement activation-related pseudoallergy)

4. ĮVADAS

Vaikų ir kūdikių anemija yra viena dažniausių hematologinių ligų – pasaulinis paplitimas siekia 33% bendros populiacijos. (1) Tai būklė, kai eritrocitų (*angl.* RBC) ir (arba) hemoglobino (Hgb) koncentracija kraujyje yra mažesnė už paciento amžiui būdingą normą ir yra sutrikdomas deguonies pristatymas į audinius bei organus. Mažėjant geležies koncentracijai organizme ir atsiradus funkicinei arba absoliučiai geležies stokai (GS), lėtai formuojasi geležies stokos anemija (GSA), pati dažniausia anemijos forma. (2) Geležies stokos anemija dažniausiai išsivysto jaunesniems nei 5 metų amžiaus vaikams, ypač kūdikiams, ir paauglėms mergaitėms po menarchės. (3) Ji pasireiškia įvairiais klinikiniais simptomais. Dažniausiai simptomai yra nespecifiniai ir gali pasireikšti nuovargiu, bendru silpnumu, tačiau labai svarbu, kad pediatriinių pacientų grupėje išsivysčiusi anemija gali sąlygoti ir neurologinio vystymosi, pažinimo ar elgesio sutrikimus. (4)

Remiantis Higienos Instituto duomenimis, 2022 m. anemija buvo diagnozuota 11 002 vaikams 0-17 metų amžiaus grupėje, iš jų daugiau nei pusei diagnozuota GSA. (5)

Dvi pagrindinės geležies stokos anemijos atsiradimo priežastys yra geležies netekimas bei nepakankamas jos gavimas. Mažiems vaikams bei sparčiai augantiems paaugliams geležies stoka dažniausiai atsiranda dėl nepakankamo geležies gavimo ir padidėjusio jos poreikio, esant augimo šuoliui. Paauglėms mergaitėms GS gali atsirasti ir progresuoti prasidėjus menarchei, kai geležis yra reguliariai prarandama dėl fiziologinio kraujavimo. Geležies stoka išsivysto ir sergant lėtinėmis ligomis: lėtine inkstų liga, širdies nepakankamumu, uždegimine žarnų liga, celiakija. (2,6)

Geriamieji geležies preparatai yra pirmo pasirinkimo GSA gydymas pasaulyje. Tai pigus ir saugus gydymo metodas, kuris daugumai vaikų yra veiksmingas. Nepaisant to, geriami geležies preparatai dažnai sukelia nepageidaujamų reakcijų, vaikams sunku juos vartoti dėl prasto skonio, ilgos gydymo trukmės, o tai gali neleisti pasiekti norimo gydymo rezultato. (7) Vaikams, kuriems gydymo atsakas į geriamą geležį nepakankamas ir (arba) gydymas nesėkmingas, intraveninė (IV) geležis gali tapti alternatyviu gydymo metodu. Ji ypač svarbi vaikams, kuriems gydymas geriamąja geležimi yra negalimas: sergantiems gastrointestinalinėmis (GI) ligomis, kitomis lėtinėmis ligomis, maitinamiems parenteriškai. (7,8) IV geležies privalumas yra greitas hematologinis atsakas į gydymą, greitas geležies atsargų atstatymas bei mažesnis nepageidaujamų gastrointestinalinių reiškinių dažnis. Nors pediatrijoje IV geležis nėra plačiai naudojama dėl įsitikinimo, jog ji nėra saugi, realaus pasaulio patirtis rodo, jog tai yra saugus, veiksmingas, greitas bei pacientams patogus GSA gydymo būdas. (9) Nors kai kurie naujaisi ir saugiausiai laikomi IV geležies preparatai nėra registruoti vaikams, tačiau klinikinėje praktikoje vis dažniau naudojami *off-label* dėl greito hematologinio atsako ir mažo nepageidaujamų reakcijų dažnio.

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų onkohematologijos skyriuje vaikų GSA gydymas intravenine geležimi pradėtas skirti nuo 2019 m.

Pasaulyje realios klinikinės praktikos duomenų apie IV geležies veiksmingumą ir saugumą gydant vaikus nėra daug. Atsižvelgiant į intraveninės geležies naudą, nedidelę pasaulinę patirtį gydant vaikus ir kai kurių preparatų naujumą, šis darbas yra ypatingai aktualus.

4.1. Darbo tikslas

Įvertinti intraveninės geležies preparatų – geležies izomaltozido ir mažos molekulinės masės geležies dekstrano veiksmingumą ir saugumą vaikams, sergantiems geležies stokos anemija.

4.2. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti intravenines geležies preparatų ankstyvą ir vėlyvą hematologinį atsaką.
2. Nustatyti nepageidaujamų ir sunkių reakcijų dažnį.
3. Palyginti geležies izomaltozido ir mažos molekulinės masės geležies dekstrano veiksmingumą ir saugumą.
4. Parengti praktines rekomendacijas.

5. LITERATŪROS ANALIZĖ

5.1. Geležies metabolizmas ir homeostazė

Geležis yra būtinas elementas beveik visoms gyvoms ląstelėms ir organizmams. Ji dalyvauja daugelyje gyvybinių procesų ir yra nepakeičiamas mikroelementas hemo produkcijai, mioglobino sintezei bei geležies-sieros klasteriams. Geležies-sieros klasteriai yra svarbi baltymų ir fermentų, dalyvaujančių kvėpavime, metabolizme, nukleorūgščių replikacijoje ir taisyme, sudedamoji dalis. (10,11) Tačiau geležies perteklius ląstelėse ir audiniuose sutrikdo oksidacijos-redukcijos homeostazę ir gali sukelti oksidacinį stresą, inicijuojant aktyviųjų deguonies formų (ROS) susidarymą. Siekiant išvengti toksinio geležies poveikio, fiziologinėmis sąlygomis geležies homeostazė yra griežtai reguliuojamas procesas. (12).

Kiekvieną dieną žmogaus organizmui reikia maždaug 25 mg geležies, kuri yra gaunama eritrocitų fagocitozės metu. Esant fiziologinėms sąlygoms, dvylikapirštės žarnos enterocituose kasdien yra absorbuojama 1-2 mg geležies. Makrofagams fagocituojant senus ir pažeistus eritrocitus blužnyje, geležis tampa prieinama plazmos transferinui. Jis yra vienas svarbiausių geležies homeostazėje. Jungdamasis prie visose ląstelėse esančio receptoriaus TFR1, transferinas pristato geležį ląstelėms, tokiu būdu užtikrindamas kasdienį geležies poreikį. (1 priedas) (2) Kai geležies koncentracija kraujo plazmoje yra didelė, jis jungiasi prie THR2 receptoriaus, suaktyvindamas hepcidino gamybą hepatocituose ir slopindamas eritropoetino veiklą eritroidinėse ląstelėse. Atvirkštinis procesas vyksta esant geležies stokai. (2,10,12)

Geležies atpalaidavimas į kraujo plazmą yra atvirkščiai priklausomas nuo hepcidino. Hecpidinas – hormonas, gaminamas kepenyse, veikia prisijungęs prie lastelių taikinių feroportino, inicijuodamas jo degradacijos procesą. Tokiu būdu geležiai sutrinkama patekti į kraujo plazmą ir daugiau jos lieka audiniuose. Hecpidinas organizme funkcionuoja kaip ūmios fazės baltymas, todėl net esant nedideliame uždegiminiame procesui blokuoja feroportiną enterocituose, mažiau veikdamas makrofaguose. Esant geležies stokai, hepcidinas yra supresuojamas, tuomet didėja geležies absorbcija žarnyne ir blužnies makrofagai atpalaiduoja daugiau perdirbtos geležies. (2,10,12)

Geležies atsargų saugojimas – kitas labai svarbus geležies homeostazės procesas. Jei intraląstelinė geležis nėra utilizuojama, ji yra saugojama feritino, hemosiderino pavidalu arba eksportuojama feroportino, siekiant išvengti toksinio geležies poveikio. Geležies atsargų saugojimas užtikrina apsaugą nuo laisvos geležies sukeliama oksidacinio streso bei padeda

išsaugoti mikroelementą ateities poreikiams. Sumažėjusi serumo feritino koncentracija yra svarbus laboratorinis markeris diagnozuojant geležies stoką, o padidėjusi jo koncentracija leidžia įtarti geležies perteklių arba uždegiminį procesą organizme. Visos serumo feritino funkcijos vis dar lieka neištirtos, yra manančių, jog jis gali būti reabsorbuojamas atgal į ląsteles iš plazmos, tokiu būdu vykdant perdirbimo procesą esant uždegimui, kai geležies atpalaidavimas iš makrofagų yra sutrikdomas. (10)

5.2. Absoliuti ir funkcinė geležies stoka

Geležies stoka yra pagrindinė vaikų anemijos priežastis. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, ~273 milijonai vaikų, jaunesnių nei 5 metų amžiaus serga anemija, iš kurių maždaug pusei diagnozuota GS. (6) Geležies stoka dažniausia tarp dviejų amžiaus grupių – vaikų iki 5 metų amžiaus ir paauglių. Unikalus aspektas vaikų GS vystymuisi yra padidėjęs geležies poreikis augant, kai išnaudojamos geležies atsargos, gautos iš motinos gestacijos metu. Dėl augimo šuolio paaugliai taip pat yra geležies stokos rizikos grupėje, ypač paauglės merginos, kurioms prasideda ir reguliarus kraujo netekimas – menstruacinis kraujavimas. Geležies stoka gali atsirasti ir dėl netinkamos mitybos, virškinamojo trakto ligų, genetinių priežasčių. (13) Negydoma ji progresuoja į geležies stokos anemiją – paskutinę GS vystymosi stadiją.

Absoliuti geležies stoka atsiranda padidėjus geležies poreikiams, sumažėjus jos gavimui, esant malabsorbicijai ar lėtiniam kraujavimui. Ji atsiranda organizme sumažėjus bendrajam geležies atsargų kiekiui. (2) Geležies poreikis organizme dažniausiai padidėjęs kūdikiams, ikimokyklinio amžiaus vaikams ar augimo šuolį patiriantiems paaugliams. Tuo tarpu nepakankamas geležies gavimas dažnai susijęs su netinkama mityba, pavyzdžiui, mažai geležies turinčia veganiška ar vegetariška dieta. Kita absoliučios GS priežastis yra lėtinis kraujavimas, kurio dažna priežastis yra reguliarus fiziologinis menstruacinis kraujo netekimas.

Funkcinė geležies stoka gali atsirasti padidėjus hepcidino koncentracijai, kai organizme vykstant uždegiminiams procesams geležis nėra mobilizuojama į cirkuliaciją bei eritropoetinį audinį. Kliniškai tokiose situacijose geležies atsargų rodikliai gali būti normalūs ar net aukšti. Funkcinei GS būdingas nepakankamas geležies prieinamumas ir pristatymas eritroidinės eilės prekursoriams. (2)

5.3. Geležies stokos ir geležies stokos anemijos diagnostika

Geležies stokos ir geležies stokos anemijos diagnostikai svarbi yra anamnezė ir paciento simptomatika. Simptomų visuma, ligos anamnezė, informacija apie paciento mitybą, šeiminei anamnezė gali suteikti daug naudingos informacijos tolimesniam paciento ištyrimo planui ir GS bei GSA etiologijos nustatymui.

Diagnozės patvirtinimui yra atliekamas bendras kraujo tyrimas bei biocheminiai kraujo tyrimai iš kapiliarinio ir (arba) veninio kraujo. (14) (1 lentelė)

1 lentelė. *Geležies stokos ir geležies stokos anemijos diagnostikos rodikliai*

Bendras kraujo tyrimas su retikulocitų skaičiumi	Serumo feritinas	Geležies tyrimai
Sumažėjęs hemoglobinas <110 (120) g/l, priklausomai nuo amžiaus grupės	Sumažėjusi serumo feritino koncentracija* <15-20 mcg/l	Sumažėjusi serumo geležies koncentracija
Sumažėjęs MCV (fl) ir MCHC (pg)		Padidėjusi transferino koncentracija
Padidėjęs RDW (%)		Padidėjusi bendroji geležies sujungimo geba (TIBC)
Sumažėjęs Ret-He <28 pg		Sumažėjęs transferino įsotinimas (TSAT) <20%
*infekcijų metu serumo feritino koncentracija padidėja		

5.4. Standartiniai ir nauji geležies stokos gydymo būdai

Gydyti geležies stoką ir geležies stokos anemiją galima geriamą geležimi, intravenine geležimi, hemotransfuzija ir taikant etiologinį anemijos gydymą. Remiantis Amerikos hematologų asociacijos rekomendacijomis, hemotransfuzija gydyti GSA rekomenduojama tik esant hemodinaminiam nestabilumui arba aktyviam kraujavimui. (15) Visais kitais atvejais, netgi ir esant sunkiai geležies stokos anemijai, hemotransfuzijų rekomenduojama vengti. (15,16)

Diagnozavus GS ar GSA, reikia ieškoti jų atsiradimo priežasties ir pradėti etiologinį gydymą. Predisponuojantys veiksniai atsirasti geležies stokai gali būti vegetarizmas, geležimi skurdi dieta, virškinimo sistemos ligos ir t.t. Ypatingą dėmesį reikėtų skirti mergaitėms, kurioms prasidėjo menarchė bei reprodukcinio amžiaus moterims dėl gausių menstruacijų

reguliariai netenkančioms didelio kiekio geležies. Dažniausia paauglių mergaičių GSA priežastis yra menoragija, diagnozuojama maždaug 30% reprodukcinio amžiaus moterų. (16,17)

Kiti du geležies stokos anemijos gydymo būdai yra geriamieji geležies preparatai ir IV geležis. Geriamieji geležies preparatai vis dar išlieka pirmo pasirinkimo geležies stokos anemijos gydymu. Pasiiekti tinkamus gydymo rezultatus gydant geriamaisiais geležies preparatais prireikia mažiausiai 2-3 mėnesių nepertraukiamo geležies vartojimo. (18) Nepaisant paprasto geriamosios geležies naudojimo ir nedidelės preparatų kainos, gydymas šia forma dažnai yra lydimas daugelio nepageidaujamų reiškinių. Dažniausiai pastebimi reiškiniai yra pykinimas, vėmimas, obstipacijos, skausmas epigastriume. (13,19) Dėl geriamųjų geležies preparatų sukeltamų nemalonių nepageidaujamų reakcijų bei ilgo gydymo gali būti sunku pasiekti optimalų gydymo rezultatą.

Gydymui geriamaisiais geležies preparatais alternatyva yra parenteriniai geležies preparatai. Pirmą kartą parenterinė geležis pradėta skirti intramuskuliariai XX a. pirmojoje pusėje. Kadangi toks skyrimo būdas buvo skausmingas ir pavojingas, buvo pradėti gaminti IV geležies preparatai. Vieni pirmųjų tokių sukurtų junginių buvo geležies sacharidai, po kurių sekė didelės molekulinės masės geležies dekstranas (angl. HMWD). (19) Pastarasis geležies preparatas buvo siejamas su daug gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų. (20)

Šiuo metu rinkoje yra naujų, saugesnių preparatų, pavyzdžiui: mažos molekulinės masės geležies dekstranas, ferumoksitolis, geležies karboksimaltozė ir geležies izomaltozidas. Anvi et at. atliktoje metaanalizėje teigiama, jog naujieji intraveninės geležies preparatai yra saugūs ir sukelia mažiau nepageidaujamų GI trakto reakcijų nei geriamoji geležis. (21)

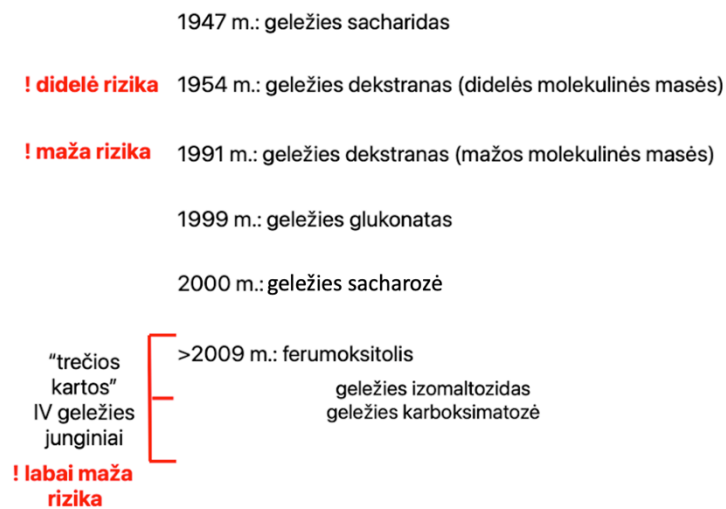
Nepaisant metaanalizėse bei klinikiniuose tyrimuose įrodytu IV geležies veiksmingumu bei saugumu, jos skyrimas vaikams vis dar plačiai diskutuojamas ir Lietuvoje dalis intraveninės geležies preparatų vaikams yra skiriami *off-label*.

5.5. Intraveninės geležies junginiai: sudėtis ir rūšys

Visi intraveninės geležies preparatai yra koloidiniai junginiai, sudaryti iš geležies (Fe 3+) hidroksido branduolio bei angliavandens kapsulės, suformuoti kaip geležies-angliavandens kompleksas. Toks kompleksas organizmą aprūpina dideliu kiekiu stabilios geležies, o kuo kompleksas yra stabilesnis, tuo mažesnė tikimybė yra pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms.

Paskutiniajame dešimtmetyje rinkoje atsirado trys nauji preparatai, kurie dažnai yra vadinami „trečios kartos“ geležies preparatais. (pav.1) (19) Trečios kartos IV geležies kompleksai apibūdinami kaip stabilūs ir tvirtai prijungiantys geležį. Jie neatpalaiduoja daug labilios geležies į kraują, dėl to nepageidaujamų reakcijų rizika lieka minimali. Ši savybė užtikrina galimybę skirti didelę infuzijos dozę, tokiu būdu per 15-60 min. potencialiai atstatant geležies deficitą. (19,22)

Intraveninę geležį galima būtų prilyginti provaistui, nes kol kompleksas yra suskaidomas, geležis išlaikoma joninėje formoje. Angliavandenio ligandas komplekse yra svarbiausias, jis daro įtaką komplekso stabilumui, geležies atpalaidavimui ir yra unikalus kiekvienam kompleksui. (22)



1 paveikslas. IV geležies preparatų istorija. (Domenico Girelli et al., 2018)

Lietuvoje vaikams yra registruoti du geležies preparatai: geležies sacharozė (Venofer) ir mažos molekulinės masės dekstranas (Cosmofer). Remiantis Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos pateikta informacija, mažos molekulinės masės dekstrano (Cosmofer) negalima vartoti jaunesniems nei 14 amžiaus vaikams dėl nepakankamo duomenų kiekio apie saugumą. (23) Jungtinėse Amerikos Valstijose vaikams registruoti net keturi intraveninės geležies preparatai: geležies sacharozė (Venofer), mažos molekulinės masės dekstranas (Cosmofer), geležies gliukonatas ir geležies karboksimaltozė. Du naujausi geležies preparatai – geležies ferumoksitolis ir geležies izomaltozidas (Monofer) registracijos vaikams neturi. Lietuvoje geležies izomaltozidas taip pat registruotas tik suaugusiems pacientams, vaikams registracijos nėra dėl nepakankamo duomenų kiekio apie preparato saugumą ir veiksmingumą.

5.6. Intraveninės geležies metabolizmo kelias (farmakokinetika)

Skiriant IV geležį yra apeinamas virškinamojo trakto gleivinės barjeras, greičiau sureaguoja hematologiniai rodikliai ir gydymas užtrunka žymiai trumpiau, nei gydant geriamąją geležimi. (13)

Suleidus IV geležį, geležies junginys maišosi su kraujo plazma ir keliauja į kepenų bei blužnies ląsteles. Patekęs į šių ląstelių retikuloendotelinę sistemą (RES), junginys suskaidomas į dvi dalis – geležį ir ją dengiančią angliavandenių kapsulę. (24) Eksportuota iš ląstelės į plazmą laisva geležis iš karto yra oksiduojama feroksidazių ir plazmos transferino pernešama eritroidinės eilės prekursorių ląstelėms, kur prasideda hemoglobino sintezė ir eritrocitų branda. (22,24,25) Tokiu būdu atstatomi hemoglobino nuostoliai bei geležies atsargos, būtinos organizmui funkcionuoti.

Molekulinės masės dydis farmakokinetiškai lemia junginio klirensą, patekimo į RES greitį. Gydymui skiriamų geležies junginių molekulinė masė priklauso nuo junginio sudėties. Lyginant du geležies dekstrano junginius tarpusavyje, buvo pastebėta, jog lėtesnis klirensas bei ilgesnis pusinės eliminacijos greitis yra didesnės molekulinės masės komplekso. (24)

5.7. Indikacijos intraveninei geležiai, jos dozavimas ir hematologinio atsako vertinimas

Intraveninės geležies infuzijos dažniausiai yra svarstomos tada, kai geriamieji geležies preparatai yra sunkiai toleruojami ir nepasiekiamas norimas hematologinis gydymo atsakas arba kai yra persistuojanti ir/arba dažnai pasikartojanti GS. Esant uždegimui, ūmios fazės baltymas hepcidinas užblokuoja enterocituose esantį ferroportiną ir geriamoji geležis negali būti pasisavinta, todėl intraveninė geležis yra pagrindinis geležies stokos ir geležies stokos anemijos gydymo metodas sergant įvairiomis uždegiminėmis būklėmis, pavyzdžiui, lėtine inkstų liga, širdies nepakankamumu, uždegiminėmis žarnų ligomis. (13)

Sergant gastritu bei celiakija dėl malabsorbcijos gydymas geriamąją geležimi gali būti nesėkmingas, todėl intraveninė geležis yra pirmojo pasirinkimo gydymo būdas GS korekcijai. (13)

Indikacija gydymą pradėti intravenine geležimi yra ir sunki geležies stokos anemija (hemoglobino koncentracija <80 g/L), kai nėra aktyvaus kraujavimo bei hemodinaminio nestabilumo. (19)

Reikalinga IV geležies dozė apskaičiuojama naudojant Ganzoni formulę arba supaprastintą formulę pagal hemoglobino kiekį prieš infuziją ir paciento kūno masę kilogramais. (13,26) (2 lentelė)

2 lentelė. *Intraveninės geležies dozės (mg) apskaičiavimo formulės*

Intraveninės geležies dozės (mg) apskaičiavimo Ganzoni formulė (mg)			
Geležies dozė (mg) = [kūno masė (kg) x (tikslinė Hgb koncentracija* – paciento Hgb koncentracija) (g/L) x 0,24] + geležies depo poreikis** (mg)			
	Paciento svoris <35 kg	Paciento svoris >35 kg	
Tikslinis hemoglobinas* (g/L)	130	150	
Geležies depo poreikis **	15 mg/kg	500 mg	
Intraveninės geležies dozės (mg) apskaičiavimo supaprastinta formulė			
Hemoglobinas (g/l)	Paciento svoris <50 kg	Paciento svoris nuo 50 kg iki <70 kg	Paciento svoris ≥70 kg
≥100	500 mg	1000 mg	1500 mg
<100	500 mg	1500 mg	2000 mg

Hematologinis atsakas po IV geležies infuzijų yra vertinamas pagal laboratorinius rodiklius, kuriais remiantis yra diagnozuojama GS ir GSA. Vieni pagrindinių vertinimo rodiklių yra Hgb, serumo feritinas, serumo geležis, transferino įsotinimo geležimi (*angl.* TSAT) koncentracija, eritrocitų ir trombocitų kiekis. Svarbu prisiminti, jog hemoglobino bei serumo feritino koncentracija gali kisti priklausomai nuo hidratacijos, uždegiminių procesų organizme, todėl būtina įvertinti ir kitus laboratorinius rodiklius. (27) Literatūroje rašoma, jog hematologiniai parametrai po intraveninės geležies infuzijų normalizuojasi praėjus 6-12 sav., išskyrus hemoglobiną – jis reikšmingai pakyla per 2-4 savaites po infuzijos.

Pastaraisiais metais diagnostikoje ir atsako vertinime pradėtas naudoti dar vienas laboratorinis rodiklis – retikuliocitų hemoglobino ekvivalentas (Ret-He). Šis rodiklis yra ypatingai svarbus ankstyvai GS diagnostikai, kai kitų pokyčių kraujo tyrime dar nėra. Lyginant su eritrocitais, retikuliocitai turi trumpą gyvavimo laiką – vos 1-2 dienas, todėl Ret-He koncentracijos stebėjimas kraujo tyrime yra svarbus žymuo ankstyvo atsako į geležies terapiją vertinimui. (28) Vaikams Ret-He koncentracija, siekianti mažiau nei 28 pg, turi didelį jautrumą ir specifiškumą GS diagnostikai. Po gydymo IV geležimi tikslinis Ret-He yra didesnis nei 28 pg, šis rodiklis sureagoja praėjus keletui dienų po infuzijos. (29)

5.8. Intraveninės geležies saugumas suaugusiems ir vaikams

Nauji IV geležies preparatai yra saugūs ir efektyvūs, o nepageidaujamos reakcijos suaugusiems pacientams yra retos. Literatūroje pateikiama, jog intraveninės geležies sukeltų nepageidaujamų reakcijų dažnis yra mažesnis, nei vartojant rituksimabą ar peniciliną. (20) Dažniausios infuzijos sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra su komplemento aktyvacija susietos pseudoalerginės reakcijos (*angl.* CARPA). Jų metu aktyvuojama komplemento sistema, išsiskiria cheminiai mediatoriai C5a ir C3a, kurie sukelia vazodilataciją, dilgėlinę. CARPA dažniausiai yra savaime praeinančios ir nereikalaujančios papildomų medikamentų. (30)

Pasitaiko ir pavojų keliančių anafilaksinių reakcijų, sukeliančių hemodinamikos bei kvėpavimo pokyčius, tačiau jos yra ypač retos. Mokslinėje literatūroje nurodomas lengvų reakcijų dažnis yra 1 iš 200, sunkių – 1 iš 200 000. Neseniai atliktoje metaanalizėje iš 103 tyrimų, kuriuose intravenine geležimi buvo gydyta daugiau nei 10 000 žmonių, neaprašyta pavojų gyvybei keliančių anafilaksijos atvejų. Šie rezultatai buvo palyginti su eritrocitų masės (EM) transfuzijų sukeliama nepageidaujamų reakcijų dažniu ir pastebėta, jog intraveninė geležis yra saugesnė alternatyva EM transfuzijoms, nes jų sukeliama nepageidaujamų reakcijų dažnis yra žymiai didesnis (1:21 000). (19,20)

Duomenų bazėse trūksta šaltinių apie IV geležies saugumą gydant vaikus. Dažniausiai skiriamas intraveninės geležies preparatas vaikams yra geležies sacharozė. (7) Geležies sacharozė bei geležies gliukonatas yra registruoti vaikams, sergantiems lėtine inkstų liga. (31) Šie du geležies polisacharidų preparatai pasižymi mažu sunkių nepageidaujamų reakcijų dažniu. Tai patvirtina 2011 m. Crary kartu su kolegomis publikuotame retrospektyviniame tyrime pateikti rezultatai – iš 38 tyrime įtrauktų pacientų, vos šešiams pasireiškė nepageidaujamos reakcijos. (32) Tame pačiame straipsnyje rašoma, jog geležies sacharozė turi būti skiriama keliomis išskaidytomis dozėmis ir rekomenduojama maksimali vienkartinė dozė yra 300 mg, nes didesnės dozės yra siejamos su dažnesniais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, pilvo skausmas, pykinimas ir vėmimas.

Tuo tarpu mažos molekulinės masės dekstranu ir ferumoksitoliu geležies deficitą galima koreguoti skiriant vieną didelę infuzijos dozę. (32) Kadangi ferumoksitolis nėra registruotas vaikams, duomenų apie jo saugumą vaikų populiacijoje nėra daug. Hassan kartu su kolegomis publikuotame straipsnyje rašoma, kad Maisto ir vaistų administracija (*angl.* FDA) įspėja apie kliniškai reikšmingą hipotenziją naudojant ferumoksitolį. (33) Tame pačiame publikuotame tyrime 5 iš 54 (9,2%) pacientų patyrė nepageidaujamas reakcijas, bet reikšmingos hipotenzijos

ar bradikardijos atvejų nebuvo. (33) Nepaisant gero ankstesnių dozių toleravimo, leidžiant pakartotinę ferumoksitolio infuziją, galimos su infuzija susijusios nepageidaujamos reakcijos. (31)

Vienas seniausių ir pigiausių intraveninės geležies preparatų, mažos molekulinės masės geležies dekstranas, pasižymi veiksmingumu bei saugumu skiriant vienos didelės dozės infuziją. (7) Šis preparatas JAV yra registruotas vaikams nuo 4 mėnesių amžiaus, Lietuvoje – nuo 14 metų amžiaus. Boucher *et al.* 2021 m. publikuotame tyrime, jaunesniems nei 10 metų vaikams, gavusiems mažos molekulinės masės geležies dekstrano preparatą, nebuvo stebėta nepageidaujamų reakcijų. (7) Prieš naudojant mažos molekulinės masės geležies dekstraną, rekomenduojama apsvarstyti premedikaciją, ypač vaikams, kurie serga atopinėmis ligomis. (31)

Efektyviu bei gerai toleruojamu vaikų GS bei GSA gydymui skiriamu preparatu yra laikomas ir 2022 m. JAV vaikams registruotas geležies karboksimaltozės preparatas. Šis preparatas registruotas vyresniems nei 1 metų amžiaus vaikams, kuriems gydymas geriamąja geležimi yra neveiksmingas ar netoleruojamas. Lyginant su kitais, senesniais preparatais, geležies karboksimaltozė taip pat gali būti skiriama vienos didesnės dozės infuzija per trumpą laiko tarpą. (31,34) Powers *et al.* atliktame retrospektyviniame kohortiniame tyrime teigiama, jog geležies karboksimaltozė yra veiksminga ir gerai toleruojama – 84% (65 iš 72) pacientų nepasireiškė jokių nepageidaujamų reakcijų. (34) Kitame tyrime per keturias savaites nuo šio preparato infuzijos, 11,3-14% vaikų pasireiškė hipofosfatemija, todėl pacientams, kuriems skiriama geležies karboksimaltozė, rekomenduojama sekti fosforo lygį. (31)

6. TIRIAMIEJI IR METODAI

Į retrospektyvinį kohortinį tyrimą įtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuota geležies stoka arba geležies stokos anemija ir jie buvo gydyti intraveninės geležies preparatais – geležies izomaltozidu ir mažos molekulinės masės geležies dekstranu Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) Vaikų onkohematologijos skyriuje nuo 2021-01-01 iki 2023-12-31 m. Vertinti demografiniai ir klinikiniai duomenys, hematologinis atsakas ir nepageidaujamos reakcijos.

Tyrimui atlikti buvo gautas Bioetikos komiteto leidimas, Nr. 2022/5-1436-908.

6.1. Veiksmingumo ir saugumo vertinimo metodika

Veiksmingumo rodikliai buvo vertinti visoje GSA sergančių ir EM transfuzijos negavusių pacientų imtyje bei geležies izomaltozido ir mažos molekulinės masės geležies dekstrano grupėse atskirai. Vertinant veiksmingumą, pacientai gydyti EM transfuzija arba sirgę GS be anemijos buvo eliminuoti.

Veiksmingumas buvo vertintas pagal hematologinių rodiklių pokyčius po IV geležies infuzijų. Hematologinis veiksmingumo atsakas pagal laboratorinius rodiklius buvo išskirtas į ankstyvą ir vėlyvą. Ankstyvas hematologinis veiksmingumo atsakas buvo vertintas analizuojant Ret-He ir retikuliocitų (%) rodiklius prieš IV geležies infuziją ir po jos. Ret-He ir retikuliocitai (%) buvo stebimi ir vertinami praėjus 3-7 dienoms po IV geležies infuzijos. Vėlyvas hematologinis veiksmingumo atsakas buvo vertintas analizuojant RBC, hemoglobino, MCV, serumo feritino ir transferino įsotinimo (TSAT) rodiklius prieš IV geležies infuziją ir po infuzijos praėjus 4-6 savaitėms.

Geležies izomaltozido ir mažos molekulinės masės geležies dekstrano saugumas buvo vertintas visai pacientų imčiai ir kiekvieno preparato grupėje atskirai. Saugumas buvo vertintas pagal pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas ir jų dažnį. Vertintos visos ir sunkios nepageidaujamos reakcijos.

Anemija ir jos sunkumas vertintas pagal VULSK pamatinių biologinių verčių intervalus (3 lentelė)

3 lentelė. Hemoglobino pamatinių biologinių verčių intervalai VULSK pagal amžiaus grupes ir anemijos sunkumo laipsniai pagal hemoglobino vertę

Amžiaus grupės	Hemoglobino pamatinių biologinių verčių intervalai VULSK (g/l)
12-18 m.	120-145
6-12 m.	120-124
2-6 m.	110-135
6 mėn. – 2 m.	110-130
Anemijos laipsnis	Hemoglobino vertė g/l
Lengvo laipsnio anemija	90-110/120
Vidutinio laipsnio anemija	71-89
Sunkaus laipsnio anemija	≤ 70

6.2. Statistinė analizė

Statistinė analizė atlikta naudojant duomenų sistemą Microsoft Excel bei statistinio programavimo kalbą R, 4.3.2. versiją. Normalumo skirstinys tikrintas naudojant Shapiro-Wilk testą. Nenormaliai pasiskirsčiusiems duomenims buvo skaičiuojama mediana su tarpkvartiliniu pločiu. Normaliai pasiskirsčiusiems duomenims buvo skaičiuojamas vidurkis su standartiniu nuokrypiu.

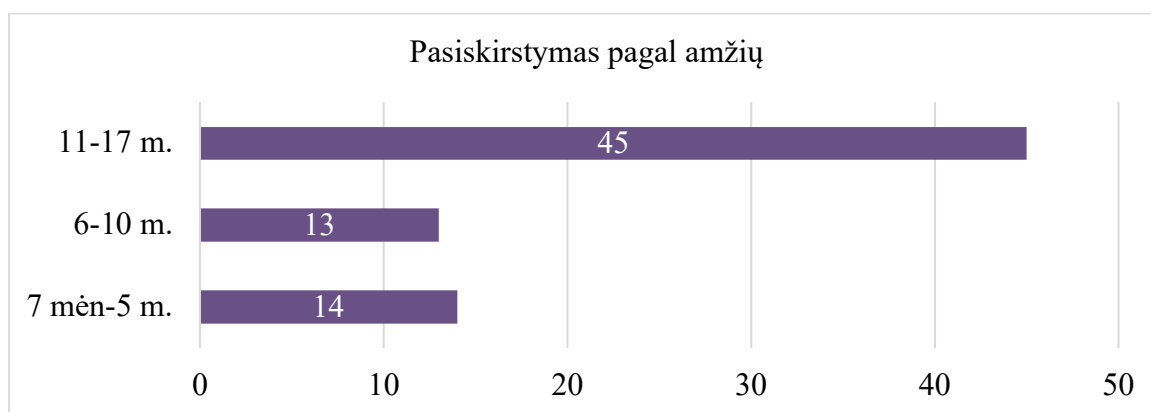
Kategoriniams duomenims suskaičiuotas ir pateiktas jų dažnis kartu su procentine išraiška. Kategorinių duomenų vertinimui ir palyginimui naudotas Pearson's Chi-kvadrato testas su Yates tęstinumo korekcija. Normaliai pasiskirsčiusiems duomenims palyginti buvo naudojamas t-testas, nenormaliai pasiskirsčiusiems duomenims palyginti buvo naudotas Wilcoxon testas.

Statistiniam reikšmingumui įvertinti naudotas reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$.

7. REZULTATAI

7.1. Tiriamųjų charakteristika

Į tyrimo analizę įtraukti 72 pacientai nuo 7 mėn. iki 17 metų amžiaus. Amžiaus mediana [IQR] buvo 13,5 [6-15] metų, du pacientai buvo jaunesni nei 1 metų amžiaus, atitinkamai 7 ir 11 mėnesių amžiaus. Geležies izomaltozido grupės amžiaus mediana [IQR] buvo 11 [5-15] metų, tuo tarpu mažos molekulinės masės geležies dekstrano – 15 [14-16] metų, ($p<0,05$). Daugiausiai tiriamųjų buvo 11-17 metų amžiaus, $n=45$ (62,5%). Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių pateiktas 2 paveiksle.



2 paveikslas. *Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių*

Didžioji dalis pacientų IV geležies preparatą gavo su viena doze, $n=35$ (48,61%), dvi ir tris dozes gavo panaši dalis pacientų, atitinkamai $n=19$ (26,39%) ir $n=15$ (20,83%). Keturias,

penkias ir aštuonias dozes IV geležies preparato gavo atitinkamai po 1 pacientą (1,39%). Iš viso buvo atliktos 135 IV geležies infuzijos. Suminės geležies dozės mediana [IQR] buvo 500 [400-1000] mg. Geležies izomaltozido grupėje suminės geležies dozės mediana buvo 500 [300-725] mg, o mažos molekulinės masės geležies dekstrano grupėje 1000 [800-1000] mg, ($p < 0,05$).

Pasiskirstymas pagal lytį buvo netolygus, daugiau nei pusę visos imties sudarė moteriškosios lyties pacientai – $n=49$ (68,1 %), kai tuo tarpu vyriškosios lyties pacientų buvo 23 (31,9 %).

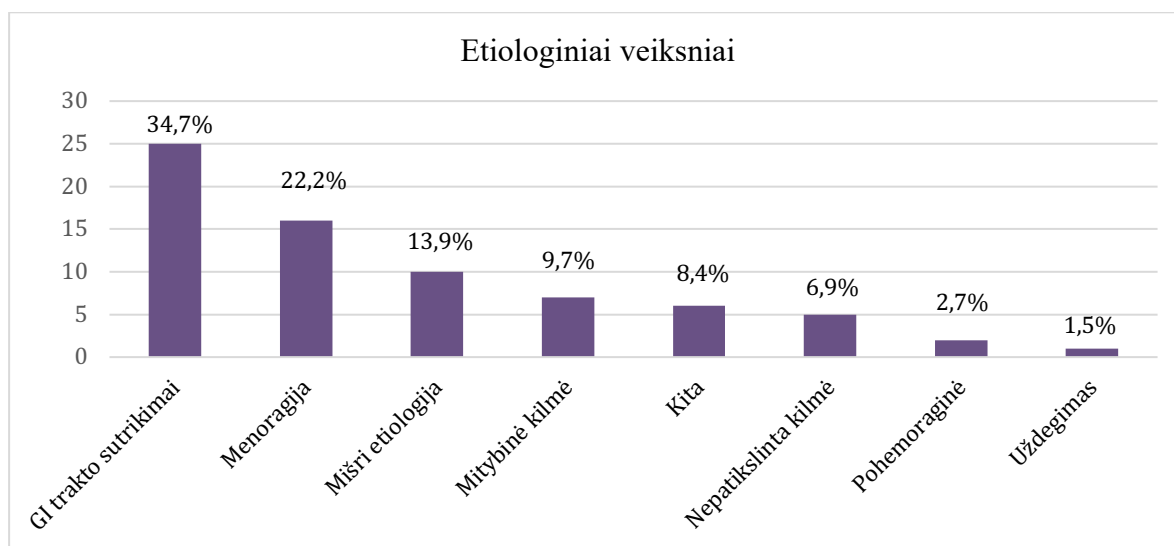
Tiriamųjų charakteristikos pateikiamos 4 lentelėje.

4 lentelė. Tiriamųjų charakteristikos skirtingose grupėse

Kintamasis	Visi pacientai (n=72)	Mažos molekulinės masės geležies dekstrano grupė (n=22)	Geležies izomaltozido grupė (n=50)
Amžiaus mediana metais [IQR]			
	13,5 [6-15]	15 [14-16]	11 [5-15]
Lytis			
Berniukas, n (%)	23 (31,9)	4 (18,2)	19 (38,0)
Mergaitė, n (%)	49 (68,1)	18 (81,8)	31 (62,0)
Gautos IV geležies dozės vienetais, n (%)			
1	35 (48,61)	10 (45,46)	25 (50)
2	19 (26,39)	5 (22,73)	14 (28)
3	15 (20,83)	5 (22,73)	10 (20)
4	1 (1,39)	0	1 (2)
5	1 (1,39)	1 (4,54)	0
8	1 (1,39)	1 (4,54)	0
Suminė geležies dozė mg, mediana [IQR]			
	500 [400-1000]	1000 [800-1000]	500 [300-725]
Pasiskirstymas pagal anemijos sunkumo laipsnį, n (%)			
Geležies stoka be anemijos	14 (19,44 %)	0	14 (28,0 %)

Lengvo laipsnio anemija	28 (38,89 %)	12 (54,5 %)	16 (32,0 %)
Vidutinio laipsnio anemija	15 (20,83 %)	4 (18,2 %)	11 (22,0 %)
Sunkaus laipsnio anemija	15 (20,83 %)	6 (27,3 %)	9 (18,0 %)

Vertinant geležies stokos bei geležies stokos anemijos etiologinius veiksnius, dvi dažniausiai pasitaikiusios etiologijos buvo gastrointestinalinio (GI) trakto sutrikimai (gastritas, stemplės atrezija, gastroezofaginio reflukso liga), n=25 (34,7%) ir menoragija, n=16 (22,2%). Mišrios etiologijos grupėje buvo 10 pacientų (13,9%). Šiai grupei buvo priskirti GI trakto sutrikimai kartu su kraujavimu (n=2, 2,8%), GI trakto sutrikimai su menoragija (n=4, 5,5%), GI trakto sutrikimai su psichiatrinėmis priežastimis (n=1, 1,4%), antrinė geležies stoka dėl chemoterapijos ir mitybinių priežasčių (n=1, 1,4%) ir GI trakto sutrikimai su mitybinės kilmės GS (n=2, 2,8%). Prie kitos, niekur nepriskirtos etiologijos grupės buvo priskirta funkcinė stoka, imunodeficitas bei simptominė hipoferitinemija, šioje grupėje buvo 6 pacientai (8,3%). Tiriamųjų pasiskirstymas pagal etiologinius veiksnius pateiktas 3 paveiksle.



3 paveikslas. Geležies stokos ir geležies stokos anemijos etiologinių veiksnių dažnis.

7.2. Intraveninės geležies preparatų veiksmingumas

Siekiant tikslaus veiksmingumo įvertinimo, iš visos tyrimo pacientų imties (n=72), 22 pacientai buvo eliminuoti: dalis jų (n=14/22) sirgo geležies stoka be anemijos, likusieji (n=8/22) papildomai buvo gydyti EM transfuzija. Veiksmingumo rodikliai buvo vertinti visoje

GSA sergančių ir EM transfuzijos negavusių pacientų imtyje (n=50) bei geležies izomaltozido (n=30) ir mažos molekulinės masės geležies dekstrano (n=20) grupėse atskirai.

7.2.1. Ankstyvo hematologinio atsako vertinimas

Anksčiausiai vertinti rodikliai buvo Ret-He ir retikuliocitai (%). Prieš gydymą IV geležimi Ret-He rodiklis buvo įvertintas beveik visiems pacientams (n=49/50). Po infuzijos praėjus 3-7 dienoms, Ret-He buvo įvertintas 21 pacientui (n=21/50). Ret-He vidurkis±SD prieš gydymą buvo lygus 18,06±4,75 pg, po gydymo – 28,63±2,73 pg, pokytis buvo statistiškai reikšmingas (p<0,05). Praėjus 3-7 dienoms po IV geležies infuzijos buvo vertinti ir retikuliocitai (%). Jų mediana [IQR] prieš gydymą buvo lygi 0,90 [0,71-1,25] %, po gydymo padidėjo iki 2,68 [1,47-4,92] %, šis pokytis buvo statistiškai reikšmingas (p<0,05) (5 lentelė).

5 lentelė. Ankstyvo hematologinio atsako rodiklių pokytis po intraveninės geležies infuzijų

Rodiklis	Prieš IV geležies infuziją	Po IV geležies infuzijos	p-reikšmė
Ret-He, pg vidurkis±SD	18,06±4,75	28,63±2,73	<0,05
Retikuliocitai,% mediana [IQR]	0,90 [0,71-1,25]	2,68 [1,47-4,92]	<0,05

7.2.2. Vėlyvo hematologinio atsako vertinimas

Vertinant vėlyvą hematologinį atsaką po IV geležies infuzijos praėjus 4-6 savaitėms, stebėti RBC, hemoglobino, MCV, serumo feritino ir TSAT pokyčiai. Visų minėtų rodiklių pokyčiai po IV geležies infuzijos buvo statistiškai reikšmingi (6 lentelė).

6 lentelė. Vėlyvo hematologinio atsako rodiklių pokytis po intraveninės geležies infuzijų

Rodiklis	Prieš IV geležies infuziją	Po IV geležies infuzijos	p-reikšmė
RBC, x10 ¹² vidurkis±SD	4,2±0,84	4,77±0,58	<0,05
MCV, fl vidurkis±SD	71,25±9,21	79,89±7,22	<0,05
Hgb, g/l vidurkis±SD	89,50±19,99	122,84±13,96	<0,05

Feritinas, µg/L mediana [IQR]	5,87 [3,83-7,62]	112,80 [50,24-157,10]	<0,05
TSAT, % mediana [IQR]	6,9 [4,40-10,05]	33,90 [26,30-42,10]	<0,05

7.3. Geležies izomaltozido veiksmingumas

Geležies izomaltozidas buvo skirtas 60% pacientų (n=30). Suminės geležies izomaltozido dozės mediana buvo 500 [300-725] mg.

Vertinant geležies izomaltozido veiksmingumą, vertinti tie patys ankstyvo ir vėlyvo hematologinio atsako rodikliai: Ret-He, retikuliocitai (%) ir RBC, MCV, hemoglobinas, serumo feritinas bei TSAT.

Ankstyvo hematologinio atsako rodiklių Ret-He ir retikuliocitų (%) pokytis po IV geležies infuzijų buvo statistiškai reikšmingas (p<0,05). Ret-He pokyčio vidurkis buvo 10,52±2,07 pg, retikuliocitų pokyčio mediana – 1,48 %.

Statistiškai reikšmingi pokyčiai stebėti ir daugumos vėlyvo atsako rodiklių – hemoglobino, MCV, TSAT, serumo feritino (7 lentelė.)

7 lentelė. Klinikiniai ir biocheminiai rodikliai bei jų pokyčiai prieš ir po geležies izomaltozido infuzijų

Hematologinio atsako vertinimas, n=30			
Rodiklis	Prieš IV geležies infuziją	Po IV geležies infuzijos	Pokytis
Ankstyvo atsako vertinimas			
Ret-He, pg vidurkis±SD	17,57±4,88	27,98±2,78	10,52±2,07*
Retikuliocitai,% mediana [IQR]	1,105 [0,760-1,323]	2,720 [1,845-5,060]	1,48*
Vėlyvo atsako vertinimas			
RBC, x10 ¹² vidurkis±SD	4,246±0,89	4,724±0,68	0,474±0,38
MCV, fl vidurkis±SD	69,60±9,44	78,90±6,93	9,08±3,06*

Hgb, g/l vidurkis±SD	86,80±19,42	120,0±15,09	32,39±8,55*
Feritinas, µg/L mediana [IQR]	6,38 [3,70-13,65]	71,97 [49,46-152,15]	71,39*
TSAT, % mediana [IQR]	7,150 [5,475-10,125]	27,30 [25,40-41,50]	18,0*
			*p<0,05

7.4. Mažos molekulinės masės geležies dekstrano veiksmingumas

Mažos molekulinės masės geležies dekstranas buvo skirtas 40% pacientų (n=20). Suminė preparato dozės mediana buvo 1000 [800-1000] mg.

Praėjus 3-7 dienoms po IV geležies infuzijos vertinti Ret-He ir retikuliocitai (%), jų pokyčio vidurkis (±SD) ir mediana atitinkamai buvo 9,475±2,69 pg ir 0,87%. Šie pokyčiai buvo statistiškai reikšmingi (p<0,05). Visi vėlyvo hematologinio atsako rodikliai pakito reikšmingai. (8 lentelė.)

8 lentelė. *Klinikiniai ir biocheminiai rodikliai bei jų pokyčiai prieš ir po mažos molekulinės masės geležies infuzijos*

Hematologinio atsako vertinimas, n=20			
Rodiklis	Prieš IV geležies infuziją	Po IV geležies infuzijos	Pokytis
Ankstyvo atsako vertinimas			
Ret-He, pg vidurkis±SD	18,84±4,54	29,81±2,27	9,475±2,69*
Retikuliocitai,% mediana [IQR]	0,81 [0,67-0,90]	2,010 [1,317- 2,958]	0,87 *
Vėlyvo atsako vertinimas			
RBC, x10 ¹² vidurkis±SD	4,136±0,80	4,845±0,40	0,715±0,37*
MCV, fl vidurkis±SD	73,42±8,62	81,44±7,64	6,84±1,93*

Hgb, g/l vidurkis±SD	93,55±20,64	127,6±10,75	33,07±11,11*
Feritinas, µg/L mediana [IQR]	5,485 [4,36- 6,88]	123,70 [80,14-180,00]	117,84*
TSAT, % mediana [IQR]	4,850 [3,750-8,525]	39,45 [34,73-44,17]	22,4*
			*p<0,05

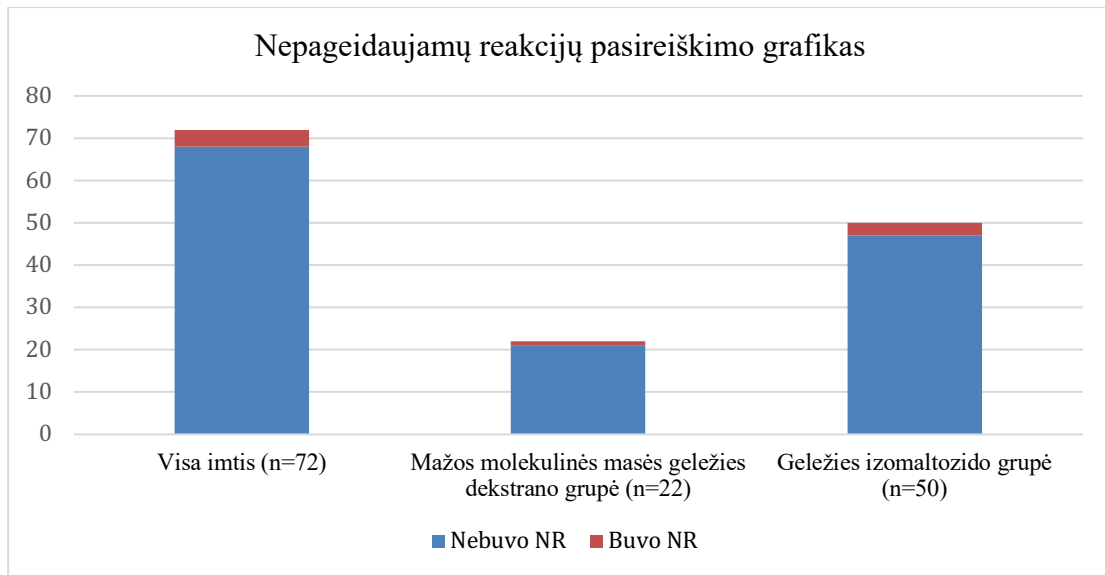
7.5. Intraveninės geležies saugumas

Geležies izomaltozido ir mažos molekulinės masės geležies dekstrano saugumas buvo vertintas visai pacientų imčiai (n=72) ir skirtingų preparatų grupėms atskirai. Jis buvo vertintas pagal pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas ir jų dažnį.

Nepageidaujamos reakcijos iš viso pasireiškė 4 pacientams (5,6%) (4 paveikslas). Vertinant preparato saugumą geležies izomaltozido grupėje (n=50), nepageidaujamas reakcijas patyrė 3 pacientai (6,0 %). Vienas pacientas infuzijos metu pradėjo jausti širdies plakimą krūtinėje, antras po infuzijos subfebriliai sukarščiavo, o trečiam pacientui atsirado sunkumas krūtinėje, kosulys. Stebint nepageidaujamas reakcijas IV geležies infuzija buvo nutraukta, 1 pacientui gydymui skirta Sol. Dexamethasoni i/v, Sol. Clemastini i/v ir kristaloidų infuzija. Visiems pacientams, patyrusiems nepageidaujamas reakcijas, geležies infuzija užbaigta iki planuotos suminės dozės.

Mažos molekulinės masės geležies dekstrano grupėje (n=22) nepageidaujamos reakcijos pasireiškė vienam pacientui (4,5%). IV geležies infuzijos metu pacientui ant rankų atsirado dilgėlinis bėrimas, niežulys. Pasireiškus nepageidaujamai reakcijai, infuzija buvo nutraukta, gydymui buvo skirta Sol. Dexamethasoni i/v, Sol. Clemastini i/v ir kristaloidų infuzija.

Visos nepageidaujamos reakcijos buvo lengvos, sunkių nepageidaujamų reakcijų stebėta nebuvo.



4 paveikslas. Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis skirtingose grupėse

7.6. Geležies izomaltozido ir mažos molekulinės masės geležies dekstrano veiksmingumo ir saugumo palyginimas

Vertinant ankstyvo hematologinio atsako rodiklius – Ret-He ir retikuliocitus (%), abiejų preparatų grupėse atskirai stebėtas statistiškai reikšmingas pokytis, tuo tarpu reikšmingo veiksmingumo skirtumo tarp abiejų IV geležies preparatų nebuvo.

Vėlyvo atsako rodiklių, tokių kaip hemoglobinas, serumo feritinas, MCV ir TSAT pokyčiai, vertinti po infuzijos praėjus 4-6 savaitėms, taip pat buvo statistiškai reikšmingi abiejų preparatų grupėse atskirai, tačiau lyginant rodiklių pokyčius tarp grupių, reikšmingo skirtumo nebuvo (9 lentelė).

9 lentelė. Hematologinių rodiklių pokyčių palyginimas tarp preparatų

	Geležies izomaltozido grupės pokytis	Mažos molekulinės masės geležies dekstrano grupės pokytis	p-reiškė
Ret-He, pg vidurkis±SD	10,52±2,07	9,475±2,69	0,833
Retikuliocitai (%), mediana	1,48	0,87	0,407
RBC, x10 ¹² vidurkis±SD	0,474±0,38	0,715±0,37	0,495
MCV, fl vidurkis±SD	9,08±3,06	6,84±1,93	0,673

Hgb, g/l vidurkis±SD	32,39±8,55	33,07±11,11	0,912
Feritinas, µg/L mediana	71,39	117,84	0,316
TSAT, % mediana	18,0	22,4	0,106

Stebint nepageidaujamas reakcijas, sukeltas abiejų IV geležies preparatų, reakcijų dažnis tarp preparatų statistiškai reikšmingai nesiskyrė, $p=1,00$. Sunkių nepageidaujamų reakcijų nestebėta nei vienam tiriamajam.

8. REZULTATŲ APTARIMAS

Duomenų apie suaugusiųjų gydymą IV geležimi yra nemažai, tačiau vaikų populiacijoje duomenų apie IV geležies saugumą ir efektyvumą trūksta. Dėl šios priežasties vis dar vengiama vaikus gydyti IV geležies preparatais. Pirmos kartos preparatai yra siejami su daugybe sunkių nepageidaujamų reakcijų, tačiau dabartiniai tyrimai rodo, jog nauji IV geležies preparatai junginyje su polisacharidais yra žymiai geriau toleruojami ir turėtų būti svarstomi, kai gydymas geriamąja geležimi nėra efektyvus. (13,21)

Iki šiol nedažnas mažos molekulinės masės dekstrano naudojimas vaikų gydyme yra siejamas su didelės molekulinės masės geležies dekstrano preparatu, kuris yra asocijuojamas su anafilaksinėmis ir kitomis sunkiomis nepageidaujamomis reakcijomis. (35) Tačiau senuosius preparatus iš rinkos išstūmė naujieji, tokie kaip geležies sacharozė, mažos molekulinės masės geležies dekstranas, geležies gliukonatas, kurie nuo senųjų preparatų skiriasi savo sudėtimi ir yra saugesni.

Mažos molekulinės masės geležies dekstranas rodo puikius veiksmingumo rezultatus. Boucher *et al.* 2021 metais publikuotame tyrime, kuriame buvo įtrauktas 191 pacientas, vidutinis hemoglobino ir serumo feritino pokytis atitinkamai buvo 21 g/l ir 114 ng/ml. (7) Tame pačiame tyrime pateikiamas ir nepageidaujamų reakcijų dažnis, kuris siekė 4,7% visų infuzijų. Panašūs rezultatai stebėti ir mūsų atliktoje analizėje, kur hemoglobino pokyčio vidurkis mažos molekulinės masės geležies dekstrano grupėje buvo 33,1 g/l, o serumo feritino pokyčio mediana – 117,8 µg/L. Lyginant saugumą mažos molekulinės masės geležies dekstrano grupėje, nepageidaujamų reakcijų dažnis mūsų tyrime buvo 4,5%, panašus į minėtojo tyrimo rezultata.

Kitame 2013 m. Plummer *et al.* publikuotame 31 pacientų atvejų serijos tyrime gydant vaikus stebėtas mažos molekulinės masės geležies dekstrano veiksmingumas. (35) Iš visos imties (n=31), 24 pacientams buvo vertintas preparato veiksmingumas, hemoglobino pokyčio mediana atitinkamai buvo 35 g/l mitybinės GSA grupėje, 19 g/l GSA dėl lėtinio kraujo netekimo ir 18 g/l mišrios etiologijos anemijos grupėje. Tame pačiame tyrime 9 pacientams (29%) pasireiškė lengvos nepageidaujamos reakcijos. Lyginant mūsų atlikto tyrimo rezultatus su šiuo tyrimu, veiksmingumo rodikliai buvo panašūs, tačiau skyrėsi saugumas, kuris mūsų atliktame tyrime jis buvo mažesnis – n=3 (4,5%).

Šių dviejų studijų palyginimas su mūsų atlikto tyrimo rezultatais gali būti netikslus dėl imties dydžio skirtumų ir skirtingo nepageidaujamų reakcijų dažnio skaičiavimo. Boucher *et al.* studijoje nepageidaujamų reakcijų dažnis skaičiuotas atliktų infuzijų skaičiui, mūsų tyrime – pacientų skaičiui, kaip ir Plummer *et al.* atliktame tyrime.

Mažos molekulinės masės dekstranas, lyginant su geležies sacharozė bei geležies gliukonatu, gali būti skiriamas viena didesne doze. (7) Galimybė koreguoti geležies deficitą vienu apsilankymu yra patogi pacientui ir jo šeimai. Mūsų atliktoje analizėje, mažos molekulinės masės geležies dekstrano suminės dozės mediana [IQR] buvo 1000 [800-1000] mg. Kiek mažesnis rezultatas buvo gautas jau minėtame Boucher *et al.* tyrime, kur vidutinė mažos molekulinės masės geležies dekstrano dozė buvo 657 ± 328 mg, šį skirtumą galimai lėmė skirtingas geležies deficito dydis ir pacientų amžius. Mūsų atliktoje analizėje Hgb vidurkis prieš infuziją buvo $89,5 \pm 19,99$ g/l, kai tuo tarpu Boucher *et al.* tyrime jis buvo 100 ± 22 g/l, todėl jiems koreguoti geležies stokos anemiją prireikė mažesnių preparato dozių. Mūsų tyrime stebėtas reikšmingas skirtumas tarp geležies izomaltozido ir mažos molekulinės masės geležies dekstrano grupių suminių geležies dozių medianų, reikšmingai skyrėsi ir amžiaus medianos. Geležies izomaltozido grupėje amžiaus mediana [IQR] buvo 11 [5-15] metų, kai tuo tarpu mažos molekulinės masės geležies dekstrano grupėje – 15 [14-16] metų. Šis rezultatas skiriasi nuo Boucher ir kt. atliktos analizės rezultato, kur pacientų amžiaus vidurkis buvo $11,5 \pm 6,3$ metų, todėl tai galėtų būti dar viena priežastis, dėl ko tarp tyrimų stebimas suminių geležies dozių skirtumas.

Savo tyrime mes stebėjome ir *off-label* skirto geležies izomaltozido veiksmingumą ir saugumą. Publikuotų analizių apie geležies izomaltozido saugumą bei veiksmingumą vaikams nėra, todėl mūsų gautų rezultatų negalime palyginti su pasauline patirtimi, tačiau atsižvelgiant į gautus rezultatus ir hematologinį atsaką po gydymo, galime teigti, jog geležies izomaltozidas yra toks pat saugus ir veiksmingas, kaip ir kitas mūsų stebėtas preparatas – mažos molekulinės masės geležies dekstranas.

Vertinant veiksmingumo ir saugumo rezultatus, statistiškai reikšmingo pokyčio tarp skirtingų preparatų grupių nestebėjome, todėl abu vertinti preparatai mūsų tyrime buvo vienodai saugūs ir veiksmingi. Šie rezultatai teikia vilčių, jog vaikų geležies stokos ir geležies stokos anemijos gydymą galima praplėsti dar vienu IV geležies preparatu – geležies izomaltozidu, o mažos molekulinės masės geležies dekstrano skyrimo indikacijos galėtų prasidėti ir įtraukti mažus vaikus.

Ši retrospektyvinė kohortinė analizė yra pirmoji Lietuvoje, nagrinėjanti geležies izomaltozido ir mažos molekulinės geležies dekstrano veiksmingumą ir saugumą vaikų populiacijoje. Ji puikiai papildė negausius duomenis apie IV geležies skyrimą vaikų populiacijoje, tačiau analizėje yra trūkumų. Kadangi tai retrospektyvinė vieno centro patirties analizė, galime stebėti pacientų duomenų heterogeniškumą, todėl rezultatai negali būti apibendrintai taikomi visiems gydymo centrams. Visi tyrimo duomenys buvo rinkti retrospektyviai, todėl buvo stebėtas kai kurių duomenų trūkumas, ypač sekant pacientus praėjus 4-6 savaitėms po infuzijos. Šių duomenų trūkumas gali daryti įtaką veiksmingumo vertinimui, kadangi nėra galimybės tinkamai įvertinti rodiklių pokyčių. Dviejų nagrinėtų IV geležies preparatų veiksmingumo bei saugumo analizę limituoja ir maža pacientų imtis.

Taip pat negalime patvirtinti, jog hematologinio atsako pokytis įvyko tik dėl IV geležies infuzijų veiksmingumo, nes nėra galimybės patikrinti, ar įtakos nepadarė etiologinių veiksnių gydymas, ar pacientai nekeitė mitybos ir ar papildomai savarankiškai nevartojo geriamųjų geležies papildų. Mūsų tyrime vertinant veiksmingumą buvo rodiklių, kurie gali kisti priklausomai nuo kitų aplinkybių, pavyzdžiui, serumo feritino koncentracija kinta esant uždegimui organizme, todėl pokyčio vertinimas gali būti netikslus.

Nepaisant to, vertinant laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčius, galime teigti, jog hematologinis atsakas po IV geležies infuzijų buvo pakankamas visiems tiriamiesiems. Mūsų atlikta analizė patvirtina geležies izomaltozido ir mažos molekulinės masės geležies dekstrano veiksmingumą ir saugumą gydant vaikus, sergančius geležies stokos anemija, todėl abu preparatai turėtų būti svarstomi renkantis gydymo taktiką.

9. IŠVADOS

- 1) Geležies izomaltozidas ir mažos molekulinės masės geležies dekstranas yra veiksmingi gydant vaikų geležies stokos anemiją.
- 2) Geležies izomaltozidas ir mažos molekulinės masės geležies dekstranas yra saugūs gydant vaikų geležies stokos anemiją.

- 3) Reikšmingo veiksmingumo ir saugumo skirtumo tarp dviejų intraveninės geležies preparatų nebuvo.
- 4) Atlikta analizė patvirtina intraveninės geležies terapiją kaip saugų ir veiksmingą gydymo būdą vaikams, sergantiems geležies stokos anemija.

10. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis literatūros analize ir mūsų atlikto tyrimo rezultatais, siūlome:

1. IV geležies skyrimą svarstyti visoms amžiaus grupėms, įskaitant ir mažus vaikus.
2. Sergant geležies stoka, susijusia su malabsorbcija arba uždegiminėmis būklėmis, IV geležies preparatai turėtų būti pirmojo pasirinkimo gydymas.
3. Jei vaikams, sergantiems lengva, vidutinio sunkumo ar sunkia anemija nėra pakankamo atsako į gydymą geriamąja geležimi, reikia svarstyti IV geležies preparatų skyrimą.
4. Gydymas IV geležimi turėtų būti alternatyva EM transfuzijoms, sergant sunkia anemija, jei pacientai yra hemodinamiškai stabilūs ir nėra stebimo aktyvaus kraujavimo.
5. Nors atliktas tyrimas patvirtina IV geležies saugumą, rizika pasireikšti sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms išlieka. Svarbu IV geležies infuzijas atlikti medicinos centruose, kur pacientus gali monitoruoti patyrę ir apmokyti specialistai, galintys suteikti pagalbą, jei to prireiktų.

11. TEZĖS IR PRANEŠIMAI BAIGIAMOJO DARBO TEMA

1. Bernatonyte E., Saulyte-Trakymiene S. „**Intravenous iron infusions in pediatric patients: a single center experience**“. NOPHO/NOBOS annual meeting 2023. 5-8 May, Lund, Sweden. Poster presentation.
2. Bernatonytė E., Šaulytė-Trakymienė Sonata. „**Geležies stokos gydymo patirtis intravenine geležimi Vaikų onkohematologijos centre**“. Lietuvos vaikų onkohematologų draugijos nuotolinė mokslinė-praktinė konferencija „Geležies revoliucija!“. Vasario 29 d., 2024, Vilnius, Lietuva. Žodinis pranešimas.
3. Bernatonyte E., Saulyte-Trakymiene S., Vaisnore R. „**Expanding intravenous iron options in paediatric patients: safety and efficacy assessment at Vilnius University Santaros Clinics**“. NOPHO/NOBOS annual meeting 2024. 3-6 May, Tallinn, Estonia. Poster presentation. (2 priedas).

4. Saulyte-Trakymiene S., Bernatonyte E., Vaisnore R. „**Pediatric intravenous iron therapy: evaluating safety and efficacy of iron isomaltoside**“. European hematology association 2024 Hybrid Congress. 13-16 June, Madrid, Spain. Accepted as poster presentation.

12. LITERATŪROS SĄRAŠAS

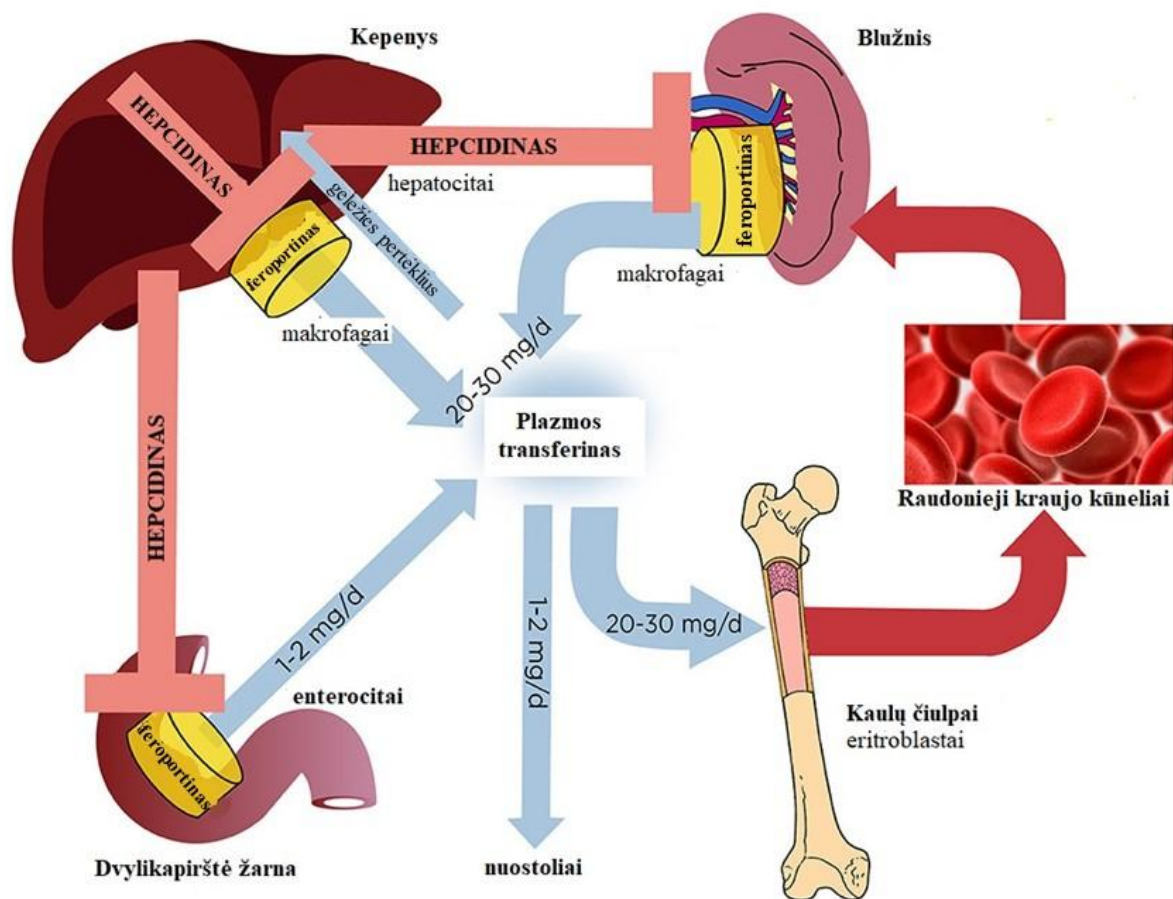
1. Korczowski B, Farrell C, Falone M, Blackman N, Rodgers T. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous ferric carboxymaltose in children with iron deficiency anemia. *Pediatr Res.* 2023 m. gegužės 19 d.;
2. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020 m. vasario 12 d.;287(2):153–70.
3. World Health Organization. Anemia [Prieiga per internetą]. 2023 [žiūrėta 2024 m. balandžio 6 d.]. Adresas: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>)
4. Boucher AA, Pfeiffer A, Bedel A, Young J, McGann PT. Utilization trends and safety of intravenous iron replacement in pediatric specialty care: A large retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 m. birželio;65(6):e26995.
5. Higienos institutas. Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes [Prieiga per internetą]. 2023 [žiūrėta 2024 m. balandžio 6 d.]. Adresas: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168
6. Sundararajan S, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Pediatr Res.* 2021 m. sausio 24 d.;89(1):63–73.
7. Boucher AA, Bedel A, Jones S, Lenahan SF, Geer R, McGann PT. A retrospective study of the safety and efficacy of low molecular weight iron dextran for children with iron deficiency anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 m. liepos 26 d.;68(7).
8. Aksan A, Zepp F, Anand S, Stein J. Intravenous ferric carboxymaltose for the management of iron deficiency and iron deficiency anaemia in children and adolescents: a review. *Eur J Pediatr.* 2022 m. rugsėjo 2 d.;181(11):3781–93.
9. Mantadakis E. Intravenous iron: Safe and underutilized in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 m. birželio;65(6):e27016.
10. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 2020 m. vasario;105(2):260–72.
11. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clinical Medicine.* 2021 m. kovo 24 d.;21(2):107–13.

12. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019 m. gruodžio;1866(12):118535.
13. Na Hee Lee. Iron Deficiency Anemia. *Clinical Pediatric Hematology-Oncology.* 2020 m. spalio;27:101–12.
14. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *The Lancet.* 2021 m. sausio;397(10270):233–48.
15. Ning S, Zeller MP. Management of iron deficiency. *Hematology.* 2019 m. gruodžio 6 d.;2019(1):315–22.
16. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015 m. balandžio;11(4):241–50.
17. Auerbach M. Optimizing diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia in women and girls of reproductive age: Clinical opinion. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2023 m. rugpjūčio 4 d.;162(S2):68–77.
18. Orhan MF, Büyükavci M. Intravenous Iron Therapy for Children With Iron Deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023 m. sausio 1 d.;45(1):e56–9.
19. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol.* 2018 m. sausio 1 d.;107(1):16–30.
20. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol.* 2019 m.;142(1):8–12.
21. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The Safety of Intravenous Iron Preparations. *Mayo Clin Proc.* 2015 m. sausio;90(1):12–23.
22. Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018 m. rugpjūčio 27 d.;11(3).
23. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. CosmoFer [Prieiga per internetą]. 2023 [žiūrėta 2024 m. balandžio 6 d.]. Adresas: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/17019>
24. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol.* 2004 m. gruodžio;15 Suppl 2:S93-8.
25. Kalra PA. Introducing iron isomaltoside 1000 (Monofer(R))--development rationale and clinical experience. *Clin Kidney J.* 2011 m. birželio 1 d.;4(suppl 1):i10–3.

26. Ganzoni AM. [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1970 m. vasario 14 d.;100(7):301–3.
27. Charmila A, Natarajan S, Chitra TV, Pawar N, Kinjawadekar S, Firke Y, ir kt. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose in the Management of Iron Deficiency Anemia: A Multi-Center Real-World Study from India. *J Blood Med.* 2022 m. birželio;Volume 13:303–13.
28. Auerbach M, Staffa SJ, Brugnara C. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Marker for Iron Deficiency and Responsiveness to Iron Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2021 m. birželio;96(6):1510–9.
29. Mattiello V, Schmugge M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. *Eur J Pediatr.* 2020 m. balandžio 4 d.;179(4):527–45.
30. Van Doren L, Steinheiser M, Boykin K, Taylor KJ, Menendez M, Auerbach M. Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. *Am J Hematol.* 2024 m. sausio 29 d.;
31. Cohen CT, Powers JM. Intravenous iron therapy in pediatrics: who should get it and when is the right time? *Hematology.* 2023 m. gruodžio 8 d.;2023(1):630–5.
32. Crary SE, Hall K, Buchanan GR. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency failing to respond to oral iron therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 m. balandžio;56(4):615–9.
33. Hassan N, Boville B, Reischmann D, Ndika A, Sterken D, Kovey K. Intravenous Ferumoxytol in Pediatric Patients With Iron Deficiency Anemia. *Annals of Pharmacotherapy.* 2017 m. liepos 13 d.;51(7):548–54.
34. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. *J Pediatr.* 2017 m. sausio;180:212–6.
35. Plummer ES, Crary SE, McCavit TL, Buchanan GR. Intravenous low molecular weight iron dextran in children with iron deficiency anemia unresponsive to oral iron. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 m. lapkričio;60(11):1747–52.

13. PRIEDAI

1 priedas



1 priedas. Geležies balanso dinamika. (Kostas Pantopoulos, 2018)

2 priedas



EXPANDING INTRAVENOUS IRON OPTIONS IN PEDIATRIC PATIENTS: SAFETY AND EFFICACY ASSESSMENT AT VILNIUS UNIVERSITY HOSPITAL SANTAROS CLINICS



Authors: Bernatonytė Ernesta¹, Šaulytė Trakymienė Sonata², Ramunė Vaišnorė³

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania

²Clinic of Children's Diseases, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Vilnius, Lithuania

³Institute of Data Science and Digital Technologies, Faculty of Mathematics and Informatics, Vilnius University, Lithuania

INTRODUCTION

In pediatric population, the use of intravenous iron (IV), particularly low molecular weight dextran (LMWD), remains limited, especially in younger children. There are no pediatric data on the use of iron isomaltoside (IIS).

AIM

To assess the safety and efficacy of IV iron in pediatric patients with iron deficiency (ID) or iron deficiency anemia (IDA).

MATERIALS AND METHODS

Retrospective data were collected from pediatric patients who received IV iron at Vilnius University Hospital Santaros Clinics between Jan 2021 and Dec 2023. Demographics, hematologic response, and adverse effects were analyzed using statistical tests. P-values<0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

A total of 135 IV infusions were administered to 72 patients with ID (19.4%) and IDA (69.4%). The median age 13.5 years (IQR 6-15), with two patients below 12 months. LMWD was used in 30.6% of patients, while IIS was used in 69.4%.

The mean
Ret-He rise
3-7 days
post-infusion was
10.2 pg (1.56)*

The mean
Hemoglobin rise
4-6 weeks
post-infusion was
32.7 g/l (6.4)*

Median
Serum ferritin increase
4-6 weeks
post-infusion was
113 µg/L*

94% of patients experienced no adverse effects.

No severe hypersensitivity reactions occurred

CONCLUSIONS

Both low molecular weight dextran and iron isomaltoside demonstrated safety and efficacy, supporting their use in pediatric patients with iron deficiency

*P-value<0,05

2 priedas. NOPHO konferencijoje pristatytas stendinis pranešimas „Expanding intravenous iron options in pediatric patients: safety and efficacy assessment at Vilnius University Santaros Clinics“.

3 priedas



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2022 05 10 Nr. 2022/5-1436-908

Tyrimo pavadinimas:

Pacientų, sergančių kraujo, onkologinėmis (onkohematologinėmis) ir imuninės sistemos ligomis, iščičių vertinimas

Protokolo Nr.:	Onko-Hemo-2021
Versija:	2.0
Data:	2022 05 02
Informuoto asmens sutikimo forma:	2.0 (tėvams/globėjams) 2022 05 02 2.0 (pritarimas 12-17 metų vaikams ir paaugliams) 2022 05 02
Pagrindinis tyrėjas:	Ignė Kairienė
Įstaigos pavadinimas: Adresas:	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos Santariškių g. 2, Vilnius
Leidimas galioja iki:	2030 05

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2022 m. gegužės 10 d. sprendimu (protokolas Nr. 2022/5)

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT- 03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

3 priedas. *Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų Etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą.*