

PARENTERALNA PRIMJENA PREPARATA ŽELJEZA U DJECE SA SIDEROPENIČNOM ANEMIJOM U KLINICI ZA PEDIJATRIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

NIKOLINA NADAREVIĆ*

Sideropenična anemija (SA) je najčešća anemija u djece i predstavlja javnozdravstveni problem. Većina djece sa SA se uspješno liječi peroralnim preparatima željeza. Parenteralna terapija željezom je vrlo rijetko indicirana i to u slučajevima izostanka odgovora na peroralnu terapiju, radi neuzimanja ili nepodnošenja željeza ili loše intestinalne apsorpcije. Cilj rada je analizirati institucionalna iskustva u liječenju SA parenteralnim pripravcima željeza. Ispitivanje je obuhvatilo 61 pacijenta sa SA, liječenih parenteralnim željezom na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka, u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2018. godine. Prosječna dob ispitanika je iznosila 7,2 (\pm 6,7) godina, s najvećom učestalošću u djece do 3 godine starosti. Zastupljenost SA je podjednaka u oba spola. U male djece je najčešći uzrok SA nedovoljan unos željeza hranom, a u dobi adolescencije menoragija. 40 ispitanika (65,6%) je prije parenteralne terapije primalo peroralne pripravke željeza, od kojih su 34 ispitanika imala patološki test apsorpcije željeza. Prosječna vrijednost hemoglobina prije parenteralne terapije željezom je iznosila 80,3 (\pm 16,7) g/L, a prosječna vrijednost serumskog feritina 9,0 (\pm 2,1) μ g/L. Najčešća je indikacija za parenteralnu primjenu željeza neadekvatan odgovor na peroralni preparat željeza, slijede nesuradljivost roditelja ili pacijenta i nepodnošenje peroralnog preparata željeza. Ukupno je primijenjeno 296 infuzija željeza: željezov hidrokso-saharat (82,1%), željezova karboksimaltoza (15,5%) i željezov glukonat (2,4%). Parenteralno željezo je vrlo učinkovito u liječenju SA u djece i adolescenata, sa srednjim porastom hemoglobina od 39,1 (\pm 19,2) g/L dva mjeseca nakon provedene terapije. Neželjene reakcije su izuzetno rijetke i blage (1%). Zbog mogućih težih nuspojava potrebna je primjena parenteralnog željeza u bolničkim uvjetima.

Deskriptori: ANEMIJA, DEFICIT ŽELJEZA, PARENTERALNA PRIMJENA ŽELJEZA, DIJETE

ISPITANICI I METODE

Ispitanici: Ispitivanjem su obuhvaćeni pedijatrijski bolesnici sa SA koji su u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca

*Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka

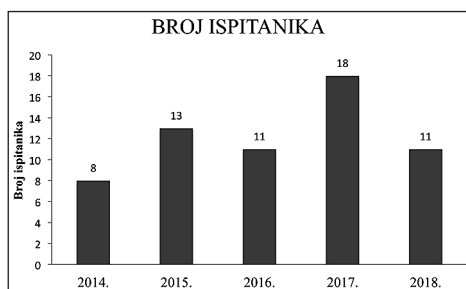
Adresa za dopisivanje:

E-mail: nikolinanadarevic@gmail.com

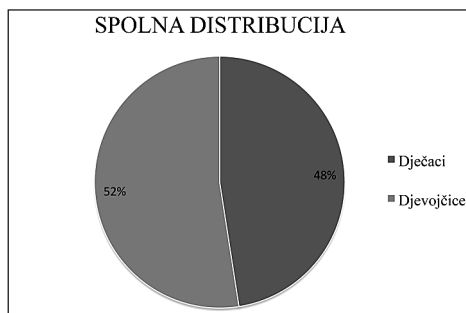
2018. godine liječeni parenteralnim željezom na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC Rijeka. U svrhu prikupljanja podataka koristila se slijedeća medicinska dokumentacija: Integrirani bolnički informacijski sustav (IBIS) i povijesti bolesti KBC Rijeka. Podatci su prikupljeni iz prijavnih protokola, liječničkih lista i sestrinske dokumentacije.

Metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje koje je uključilo djecu i adolescente s dijagnozom SA od dojenačke dobi do navršenih 18 godina koji su liječeni parenteralnom supstitucijskom terapijom. Prikupljeni podatci su opisani deskriptivnom metodom.

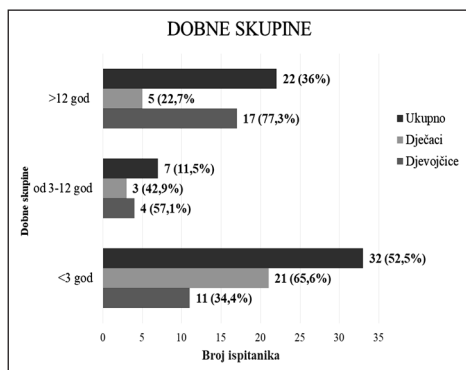
REZULTATI



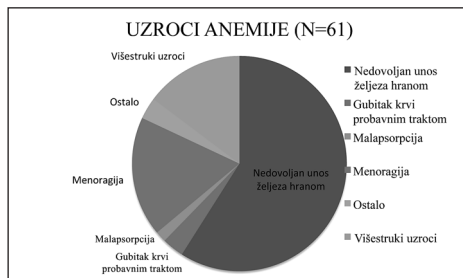
Slika 1.
Broj ispitanika koji su primali parenteralno željezo po godinama (2014.-2018.)



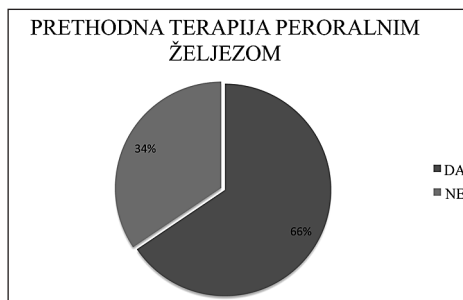
Slika 2.
Spolna distribucija ispitanika



Slika 3.
Spolna i dobna distribucija ispitanika



Slika 4.
Uzroci anemije



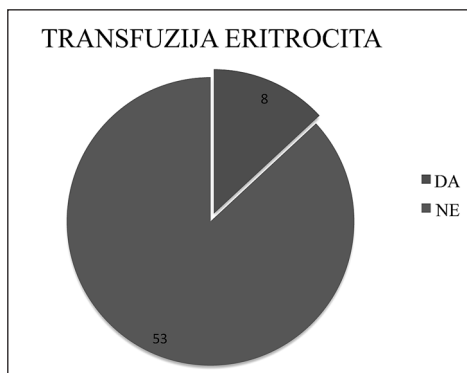
Slika 5.
Prethodna terapija peroralnim željezom



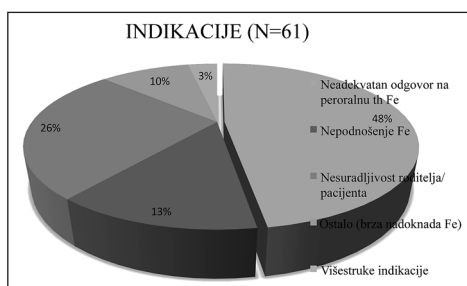
Slika 6.
Test apsorpcije željeza

RASPRAVA

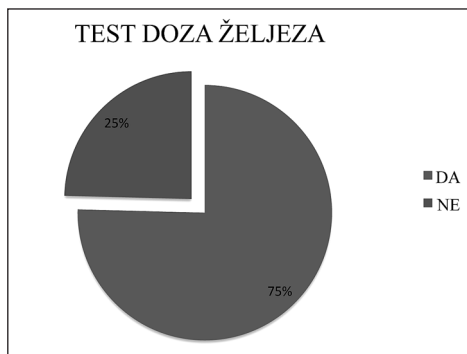
U razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2018. godine na Zavodu za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku Klinike za pedijatriju KBC Rijeka parenteralnom terapijom željeza liječeno je 61 dijete sa SA. Prema dostupnim literaturnim podatcima, ovo je jedno od najvećih do sada publiciranih ispitivanja učinaka



Slika 7.
Transfuzija eritrocitnih koncentrata

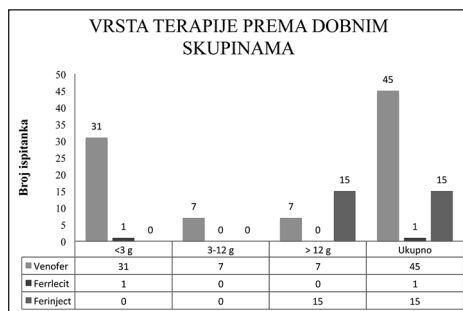


Slika 8.
Indikacije za primjenu parenteralnog željeza

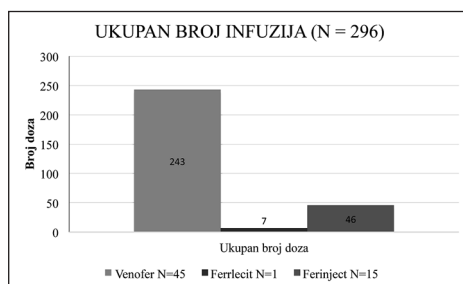


Slika 9.
Test doza željeza

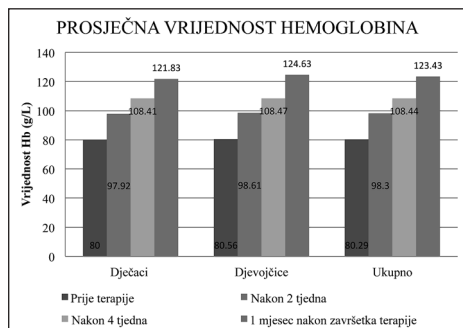
parenteralnog željeza u djece. Jedinu veću studiju su objavili Kaneva i suradnici 2017. godine u 142 pacijenta kroz desetogodišnje razdoblje, od kojih je u 73 pacijenta procijenjen odgovor na terapiju. Ostale objavljene studije imaju značajno manji broj bolesnika. Prosječna dob ispitanika koji su primali



Slika 10.
Vrsta parenteralne terapije željezom prema dobnim skupinama

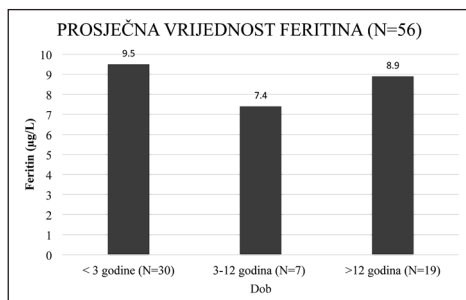


Slika 11.
Ukupni broj infuzija parenteralnog željeza

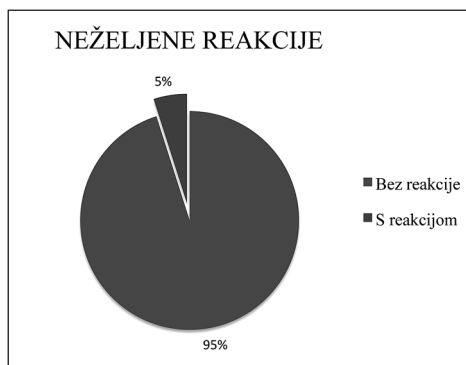


Slika 12.
Prosječna vrijednost hemoglobina prije, za vrijeme i nakon završetka parenteralne terapije željezom

parenteralno željezo je bila 7,2 (\pm 6,7) godina. Najmlađi ispitanik je imao 10 mjeseci, a najstariji 17,9 godina. Prema raspodjeli u dobnim skupinama, najveći broj hospitalizirane djece je bio mlađi od 3 godine (52,4%), slijede djeca i adolescenti stariji od 12 godina (36,1%), a najmanje je ispitanika bilo u dobnom skupini od 3 do 12 godina (11,5%). Ovi



Slika 13.
Vrijednosti serumskog feritina u djece sa SA



Slika 14.
Neželjene reakcije

podatci su u suglasnosti s poznatom najvećom učestalosti SA u dobi malog djeteta, zatim adolescenata i u trudnica. Podjednak je broj dječaka i djevojčica u našem ispitivanju (omjer djevojčice:dječaci 1,1:1). U dobnoj skupini do 3 godine prevladavali su dječaci (65,6%). U ispitanika starijih od 12 godina značajno je bila veća učestalost ženskog spola (77,3%), što je i očekivano, obzirom da je menoragija najčešći uzrok SA u toj dobnoj skupini. Najčešći uzrok SA u naših ispitanika je nedovoljan unos željeza hranom. U djece do 3 godine starosti prevladava prekomjerni unos kravljeg mlijeka te pretežno mliječna i brašnasta hrana, a u adolescenata unos namirnica siromašnih željezom, posebice "brza" hrana. Drugi po učestalosti uzrok SA je prekomjerni gubitak krvi tijekom ciklusa u djevojaka, iza kojeg slijede malapsorpcija i gubitak krvi u probavnom traktu. Devet (14,7%) bolesni-

ka je imalo više uzroka anemije, a najčešći su bili nedovoljan unos željeza hranom i prekomjerni gubitak krvi tijekom ciklusa. U 65,6% ispitanika je prije parenteralne terapije željezom provedena peroralna supstitucijska terapija. Test apsorpcije željeza je učinjen kod 45 (73,8%) ispitanika. Prilikom testa apsorpcije željeza uzorkuje se krv djetetu ujutro natašte za određivanje serumskog željeza, zatim se daje peroralni pripravak željeza u dozi 10 mg elementarnog željeza na kilogram tjelesne mase i ponovo uzorkuje krv nakon 2 sata. Smjernice o test dozi, uzorkovanju krvi i interpretaciji testa se vrlo razlikuju među ustanovama. Transfuzijsko liječenje je provedeno u 8 (13,1%) ispitanika. Prosječna vrijednost hemoglobina u ovih bolesnika je prije transfuzije iznosila 59,1 (\pm 8,6) g/L, a klinički su bili prisutni znakovi smanjene oksigenacije tkiva. Bolesnici su primili transfuziju filtriranih eritrocitnih koncentrata u dozi od 5 do 10 ml/kg. Van hitne službe primijenjena je samo jedna transfuzija (u dozi 5 ml/kg kroz 4 sata). U našoj ustanovi se primjenjuje restriktivan transfuzijski princip. Naime, SA u djece se najčešće razvija postepeno, omogućuje aktivaciju kompenzatornih mehanizama pa je transfuzija indicirana samo u težim dekompenziranim stanjima. Osim toga, zbog realne opasnosti od volumnog preopterećenja preporučuje se spora transfuzija koncentrata eritrocita u dozi od 5 ml/kg tijekom 4 sata. Najčešća indikacija za parenteralnu terapiju željezom je bila izostanak ili neadekvatan odgovor na peroralnu terapiju željezom (47,5%), u 26,3% ispitanika nesuradljivost roditelja ili bolesnika, u 13,1% nepodnošenje peroralnog preparata željeza, a u ostalih bolesnika druge i višestruke indikacije. Ovi podatci su u skladu s podacima iz literature po kojima je najčešća indikacija za parenteralnu terapiju željezom u djece teža anemija s neadekvatnim odgovorom na peroralnu terapiju uslijed nesuradljivosti ili slabijeg podnošenja preparata. Veći udio bolesnika koji nisu uzimali preporu-

čenu terapiju i veći udio onih koji je nisu podnosili zabilježen je u djece starije od 12 godina. Prije prve parenteralne primjene željeza u svih bolesnika koji su primali niskodozno željezo je primijenjena test doza. Za test dozu je aplicirano 10 mg željezovog hidroksi-saharata ili željezovog glukonata u 50 ml fiziološke otopine kroz 15 minuta. Ukoliko nije bilo reakcije za vrijeme i 30 minuta nakon test doze, primijenila se cjelokupna izračunata doza željeza umanjena za 10 mg, u 100 do 250 ml fiziološke otopine kroz 1 do 2,5 sata, ovisno o dozi željeza i tjelesnoj masi bolesnika. Nije zabilježena niti jedna neželjena reakcija za vrijeme davanja test doze. U svih 15 bolesnika koji su primali visokodozno željezo, test doza nije primijenjena prema uputi proizvođača. Parenteralna primjena željezovim hidroksi-saharatom (Venofer) je provedena u 73,8% ispitanika, a željezovim glukonatom (Ferrlecit) u 1,6% ispitanika. Od 22 djece i adolescenata starijih od 12 godina, u 15 (24,6%) je primijenjeno visokodozno željezo (željezova karboksimaltoza, Ferinject). Sva djeca starija od 12 godina su od 2016. godine, od kada je preparat dostupan u našoj ustanovi, primala Ferinject. Ukupno je primijenjeno 296 infuzija, što potvrđuje veliko iskustvo u parenteralnoj primjeni željeza u našoj ustanovi. Lijek Venofer je primijenjen u 82,1% svih infuzija željeza, slijedi Ferinject (15,5%) i Ferrlecit (2,4% ukupnih parenteralnih primjena željeza). Ispitanici koji su primali niskodozno željezo prosječno su primili 5,4 infuzije, a ispitanici koji su primali visokodozno željezo su prosječno primali 3,1 infuziju. Visokodozno željezo je značajno smanjilo broj posjeta liječniku odnosno broj hospitalizacija u ovoj dobnoj skupini, obzirom da bi deficit željeza i tjelesna masa u ovih ispitanika zahtijevale više od 10 aplikacija niskodoznog željeza. Prosječna vrijednost hemoglobina prije parenteralne terapije željezom je iznosila 80,3 g/L, 2 tjedna nakon početka terapije 98,3 g/L, 4 tjedna nakon početka terapije 108,4 g/L, a 1 mjesec nakon za-

vršetka terapije 123,4 g/L. Kontinuirani porast hemoglobina u naših ispitanika potvrđuje visoku učinkovitost parenteralnih preparata željeza. Odgovor na parenteralnu terapiju nije izostao niti u jednog bolesnika, a srednji porast hemoglobina je iznosio 39,1 (\pm 19,2) g/L. Naši rezultati su u skladu s publiciranim rezultatima. Koncentracija serumskog feritina je najbolji laboratorijski pokazatelj opskrbljenosti organizma željezom. Vrijednosti feritina $<12 \mu\text{g/L}$ u djece do 5 godina i $<15 \mu\text{g/L}$ u djece starije od 5 godina označavaju ispražnjene zalihe željeza. Prosječna vrijednost serumskog feritina u naših ispitanika je iznosila 9 (\pm 2,1) $\mu\text{g/L}$, što potvrđuje da je parenteralno željezo primijenjeno u bolesnika sa značajnim deficitom željeza. Neželjene reakcije su zabilježene u 3 (4,9%) od svih primjena parenteralnog željeza. Nuspojave su bile blage (lokalni otok, diskoloracija i bolnost nakon ekstrapozicije) i nisu zahtijevale prekid daljnje terapije. Vrlo slične rezultate su objavili Crary i suradnici, sa samo 6 neželjenih reakcija u 510 primijenjenih doza. Naša zapažanja potvrđuju visoku učinkovitost i vrlo malu toksičnost parenteralne terapije željezom. Obzirom da postoji, iako vrlo nizak, rizik teških akutnih nuspojava (anafilaksija) preporučamo parenteralnu primjenu željeza u bolničkim uvjetima.

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg ispitivanja možemo zaključiti slijedeće:

- SA je u hospitalizirane djece najčešća u djece do 3 godine starosti, s drugim vrškom pojavnosti u adolescenciji.
- Serumski feritin je izvrstan laboratorijski pokazatelj opskrbljenosti organizma željezom.
- Najčešći uzrok SA u hospitalizirane djece mlađe životne dobi je nedovoljan unos, a u adolescentica menoragija.

- Transfuzijsko liječenje SA je vrlo rijetko indicirano i to u bolesnika s prisutnim znakovima tkivne hipoksije.
- Peroralno željezo je najčešći i najprikladniji način supstitucijske terapije SA.
- Indikacije za parenteralnu primjenu željeza su rijetke, a najčešće uključuju izostanak ili neadekvatan odgovor na peroralnu terapiju željezom, nesuradljivost roditelja ili pacijenata te nepodnošenje peroralnog preparata željeza.
- Parenteralno željezo ima izvrsnu učinkovitost, sa značajnim porastom koncentracije hemoglobina i poboljšanjem kvalitete života.
- Neželjene reakcije na parenteralnu primjenu željeza su vrlo rijetke i većinom blage. Obzirom na mogućnost ozbiljnih nuspojava, opravdana je parenteralna primjena željeza u bolničkim uvjetima.

LITERATURA

1. World Health Organization: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
2. Lerner NB. The Anemias. U: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
3. Roganović J, Starinac K. Iron Deficiency Anemia in Children, Current Topics in Anemia, Jermine Khan, IntechOpen, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.69774. Available from: <https://www.intechopen.com/books/current-topics-in-anemia/iron-deficiency-anemia-in-children>.
4. Kaneva K, Chow E, Rosenfield CG, Kelly MJ. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39 (5): e259-e262.
5. 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; 56 (4): 615-9.
6. Roganović J, Brgodac E, Đorđević A. Parenteral iron therapy in children with iron deficiency anemia. *Paediatrics Today* 2015; 11 (1): 24-9.
7. Mantadakis E. Parenteral iron therapy in children with iron deficiency anemia. *World J Pediatr.* 2016; 12 (1): 122-3.
8. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63 (1): 11-6.