




Demir Karboksimaltoz Verilen Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Treated with Ferric Carboxymaltos

Ahmet UYANIKOĞLU¹ , Süleyman SARI² , Çiğdem CİNDÖĞLU² ¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Demir karboksimaltoz (DKM) parenteral pratik kullanımı, hızlı etki etmesi, ciddi reaksiyonlara neden olmaması nedeniyle kan transfüzyonuna alternatif olmuştur. Bu yazıda DKM verilen hastaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Ocak 2018 – Haziran 2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları kliniklerinde takip edilen, DKM verilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanılarını, laboratuvar sonuçları, kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı, DKM öncesi ve ikinci hafta hemoglobin (hb) değerleri araştırıldı.

Bulgular: Toplam 185 hastanın 113'ü (%61) demir eksikliği anemisi (DEA), 40'ı (%21) gastrointestinal sistem (GİS) kanama, 16'sı (%9) inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), 5'i (%3) karaciğer sirozu, 11'i (%6) diğer hastalıklar idi. Hastaların 129'u (%70) kadın, yaş ortalaması 41.45 ± 17.7 (dağılım 17 – 93) yaş idi. Tüm hastalarda DKM öncesi ortalama hb 9.21 ± 1.82 ($4.37 - 13.9$) g/dl iken, 2 hafta sonraki hb değerlerine ulaşılan 92 hastada ortalama hb 11.68 ± 1.64 ($6.26 - 15.5$) g/dl ($p < 0.05$) idi. GİS kanamalı 40 hastadan 23'üne (%58), DEA'li 113 hastadan 21'ine (%18), sirotik 5 hastadan 3'üne (%6), İBH'lı 16 hastadan 2'sine (%12), toplam 49 hastaya ek olarak eritrosit süspansiyonu (ES) verilmişti. Hastaların hiçbirinde yan etki nedeniyle DKM infüzyonu yarıda bırakılmamış ve ciddi yan etki görülmemiştir.

Sonuç: Hastaların yaklaşık üçte ikisine DEA, üçte biri başta GİS kanama ve İBH olmak üzere GİS hastalıkları nedeniyle DKM verilmiş, hastaların üçte birine kan transfüzyonu da yapılmıştır. DKM tüm hastalarda hb değerlerini 2 hafta içerisinde yaklaşık 2.5 g/dl, arttırarak anlamlı olarak yükseltmiştir. En fazla kan transfüzyonu ihtiyacı GİS kanamalı hastalarda olurken diğer hastalarda genelde DKM yeterli olmuştur. DKM infüzyonu hiçbir hastada ciddi yan etkiye neden olmamıştır.

Anahtar kelimeler: Demir karboksimaltoz, Demir eksikliği anemisi, Gastrointestinal sistem kanama, İnflamatuvar barsak hastalığı

Abstract

Background: Ferric carboxymaltose (FCM) has been an alternative to blood transfusion because of its practical use, rapid effect and no serious adverse events (SAE). In this article, we aimed to evaluate patients who received FCM.

Materials and Methods: 185 patients who were followed up in Gastroenterology and Internal Medicine Clinics of Harran University Medical Faculty Hospital between January 2018 and July 2020 were evaluated retrospectively. Diagnosis, laboratory results, blood transfusion and hemoglobin (hb) values were investigated before and after FCM therapy.

Results: 113 (61%) of 185 patients had iron deficiency anemia (IDA), 40 (21%) gastrointestinal system (GIS) bleeding, 16 (9%) inflammatory bowel disease (IBD), 5 liver cirrhosis (3%), 11 (6%) were other diseases. 129 patients (70%) were female and the mean age was 41.45 ± 17.7 (range 17 to 93) years. While the mean hb before FCM was 9.21 ± 1.82 ($4.37 - 13.9$) g / dl in all patients, the mean hb values of 92 patients reached after 2 weeks were 11.68 ± 1.64 ($6.26 - 15.5$) g / dl ($p < 0.05$). Of the 49 patients (27% of all patients) who received erythrocyte suspension (ES). ES was given to 23 (58%) of 40 patients with GI bleeding, 21 (18%) of 113 patients with IDA, 3 (6%) of 5 patients with cirrhosis and 2 (12%) of 16 patients with IBD. In none of the patients, FCM infusion was discontinued due to sEA and no sEA was observed.

Conclusions: Approximately two-thirds of the patients were treated with IDA, one-third with GIS hemorrhage and IBS, especially GIS bleeding, and one-third of patients received blood transfusion. FCM significantly increased hb values by 2.5 g / dl in 2 weeks all patients. The greatest need for blood transfusion was in patients with GI bleeding, whereas in other patients, FCM was generally sufficient. FCM infusion did not cause sEA in any patient.

Keywords: Ferric carboxymaltose, Iron deficiency anemia, gastrointestinal bleeding, Inflammatory bowel disease

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ahmet UYANIKOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: auyanikoglu@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.03.2022

Kabul tarihi / Accepted: 29.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1082044

Giriş

Dünya genelinde aneminin en yaygın nedeni olarak bilinen demir eksikliği anemisi (DEA), normal fizyolojik doku işlevini sürdürmek için yetersiz demirin varlığı olarak tanımlanmaktadır. DEA, beslenme yetersizliği, vücutta demir kullanımının artması (hamilelik sırasında), kan kaybı (ağır uterus kanamasına bağlı, gastrointestinal sistem (GIS) bozukluklarla ilişkili, cerrahiyle ilişkili), kronik inflamasyon veya bozulmuş demir emilimi (inflamatuvar barsak hastalığı (İBH)) gibi durumlarda görülmektedir (1). Demir eksikliği sıklıkla kronik hastalıklarda gözden kaçmaktadır. Kronik kalp yetmezliği (KKY) olan hastaların% 37-61, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastaların % 24-85 ve İBH hastalarının % 13-90'ında DEA olduğu düşünülmektedir (2).

DEA ile ilişkili semptom ve belirtiler, kronik yorgunluk, bilişsel işlevlerde bozulma, altta yatan hastalığın alevlenmesi, huzursuz bacak sendromu, anemi gelişimi şeklinde sıralanmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü'ne (4) göre anemi, kadınlarda <12 g/ dL (hamile kadınlarda <11 g/ dL) ve erkeklerde <13 g/ dL hemoglobin (hb) seviyesi olarak tanımlanmaktadır. Literatür incelendiğinde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi terimlerinin sıklıkla birbirlerinin yerine kullanıldığı görülmekte, demir eksikliği genellikle tedavi gerektiren tıbbi bir durum olarak düşünülmemektedir (3). Türk Hematoloji Derneği (5) demir eksikliği anemisini, demir eksikliğin eritropoezin azalması sonucu aneminin gelişmesi şeklinde tanımlamaktadır.

DEA olan hastalarda anemi düzeltmek ve demir depolarını yenilemek için demir takviyesi kullanıldığı bilinmektedir (6). Demir karboksimaltoz (DKM), oral demir tedavisine yetersiz yanıt veren veya oral demir kullanılmadığında demir eksikliği olan hastalarda kullanılan, birçok ülkede onaylı, intravenöz (i.v.) bir demir formülasyonudur. DKM aneminin etiolojisine bakılmaksızın, yetersiz oral demir cevabı ile DEA'da hb düzeylerini arttırmak için oral demire göre daha güvenlidir ve üstündür (7). Bu çalışmada DKM verilen hastaların 2 haftalık sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Ocak 2018- Haziran 2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları kliniklerinde takip edilen, DKM verilen 185 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanıları, laboratuvar sonuçları, kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı, DKM öncesi ve 2 doz verildikten sonra, ilk dozdan sonra ikinci hafta hemoglobin (hb) değerleri araştırıldı. Hastalara 500

mg / 10 ml DKM 100 cc izotonik içerisinde 15 dakikada infüzyonla, 1 hafta arayla 2 kez uygulandı. Tüm veriler hastaların tıbbi kayıtlarından elde edildi. İstatistiksel önemi değerlendirmek için SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm kullanılarak yapıldı.

Sürekli değişkenler medyan (aralık) ve/veya ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi ve kategorik değişkenleri ifade etmek için sayı ve/veya yüzde kullanıldı. Hastaların başlangıçtaki Hb değeri ile 2. haftadaki Hb değeri arasında anlamlı bir fark olup olmadığına Wilcoxon testi ile bakıldı. Sürekli değişkenler için gruplar arasındaki fark için t-test kullanıldı. Ferritin ile ortalama eritrosit hacmi (MCV) arasındaki ilişkiyi saptamak için pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. < 0.05'lik p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu ilişkilerin değerlendirilmesinde Cohen'in (1992) belirlediği etki gücünün standart puanlaması kriterleri kullanılmıştır. Buna göre değişkenler arasındaki korelasyonlarda .10 düşük düzey, .30 orta düzey ve .50 yüksek düzey ilişki olarak tanımlanmıştır (8).

Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onam alındı (15/06/2020 tarih ve HRU/20.11.33 sayılı karar).

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 185 hastanın 129 (%70)' i kadın, 56'sı (%30) erkek, yaş ortalaması 41.45 \pm 17.7 (dağılım 17 – 93) yaş idi. Toplam 185 hastanın 113'ü (%61) DEA, 40'ı (%21) GIS kanama, 16'sı (%9) İBH, 5'i (%3) karaciğer sirozu, 11'i (%6) diğer hastalıklar idi (Tablo 1).

Tablo 1. Demir karboksimaltoz verilen hastaların dağılımı

Tanı	ES Verilen	ES verilmeyen	Toplam (yüzde)
Demir eksikliği anemisi (DEA)	21	92	113 (%61)
Gastrointestinal sistem (GIS) kanama	23	17	40 (%21)
İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH)	2	14	16 (%9)
Karaciğer sirozu	3	2	5 (%3)
Diğer hastalıklar	0	11	11 (%6)
Toplam	49	136	185 (%100)

DKM öncesi ferritin düzeyleri 9.64 \pm 30.63 (0.10-290), MCV 72.92 \pm 11.01 (50.2-104) demir 27 \pm 57.4 (5- 635), demir bağlama kapasitesi 381.84 \pm 93.3 (105 – 600) idi (Tablo 2).

Tablo 2. Demir karboksimaltoz (DKM) öncesi ferritin, MCV, demir ve demir bağlama değerleri.

DKM öncesi	Ferritin	MCV	Demir	Demir bağlama
ES verilen hasta (n: 49)	5.5 \pm 9.08	72.51 \pm 12.43	25.53 \pm 38.54	374.21 \pm 94.94
ES verilmeyen (n: 136)	10.8 \pm 34.37	73.07 \pm 10.49	25.45 \pm 62.2	384.23 \pm 93.23
Tüm hastalar (n: 185)	9.64 \pm 30.63	72.92 \pm 11.01	27 \pm 57.4	381.84 \pm 93.3

Ayrıca ferritin ve MCV arasında anlamlı ilişki olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Analiz sonucunda elde edilen betimsel istatistik değerleri ve değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları Tablo 3'te sunulmaktadır. Tabloda da görülebileceği gibi ferritin ile MCV arasında orta düzeyde pozitif yönlü ($r = .39, p < .05$) bir ilişki görülmüştür.

Tablo 3. Ferritin ve MCV arasındaki korelasyon ile aritmetik ortalama ve standart sapmaları

Değişkenler	Aritmetik ortalama	Standart sapma	Korelasyon katsayısı
Ferritin	9.64	30.63	.39*
MCV	72.92	11.01	.39*

* $p < .05$

Tüm hastalarda DKM öncesi ortalama hb değeri 9.21 ± 1.82 ($4.37 - 13.9$) g/dl iken, 2 hafta sonraki hb değerlerine ulaşılan 92 hastanın ortalama hb 11.68 ± 1.64 ($6.26-15.5$) g/dl ($p < 0.05$) idi (Tablo 4).

Tablo 4. Eritrosit süspansiyonu (ES) verilen ve verilmeyen ve tüm hastalarda demir karboksimaltoz (DKM) öncesi ve sonrası hemoglobin (hb) değerleri.

	DKM öncesi Hb değeri	DKM sonrası 2.hafta Hb değeri	P değeri
ES verilen hasta (n: 49)	8.24 ± 1.96	11.52 ± 2	$P = .00$
ES verilmeyen (n: 136)	9.56 ± 1.64	11.74 ± 1.51	$P = .04$
Tüm hastalar (n: 185)	9.21 ± 1.82	11.68 ± 1.64	$P = .03$

Eritrosit süspansiyonu (ES) verilen 49 hastanın (tüm hastaların %27' si) 24 tanesi (%48) kadın, 25'i erkek (%52) yaş ortalaması 46.25 ± 20.9 ($18 - 88$) yaş idi. GIS kanamalı 40 hastadan 23'üne (%58), DEA'li 113 hastadan 21'ine (%18), sirotik 5 hastadan 3'üne (%6), İBH'lı 16 hastadan 2'sine (%12) ES verilmişti. ES verilen hastalarda DKM öncesi ortalama hb 8.24 ± 1.96 g/dl ($4.37-12.5$) iken, 2 hafta sonraki hb değerlerine ulaşılan 24 hastada ortalama hb 11.52 ± 2 g/dl ($7.44- 15.5$) ($p < 0.05$) idi (tablo 4).

ES verilmemiş olan 136 hastanın 105 (%70)' i kadın olup yaş ortalaması 39.76 ± 16.27 ($17-93$) yaş idi. DKM öncesi ortalama hb 9.56 ± 1.64 ($5.81 - 13.9$) g/dl iken, 2 hafta sonraki hb değerlerine ulaşılan 68 hastada ortalama hb 11.74 ± 1.51 ($6.26 - 14.46$) g/dl ($p < 0.05$) idi (tablo 4).

Hastaların hiçbirinde DKM infüzyonunu sonlandıracak ciddi yan etki görülmemiştir.

Tartışma

Literatürde intravenöz demir tedavisinin, demir eksikliği tedavisinde etkinliği kanıtlanmış tedavilerden olduğu gösterilmiştir (9). Demir eksikliğinde kullanılan preparatların demiri bağlama yeteneklerine göre değiştiği görülmektedir. Bunlardan demir sükröz ve düşük moleküler ağırlıklı

demir dekstranın ikinci nesil demir preparat grubunda olduğu, daha yüksek aktivite oranlarına sahip olan demir karboksimaltoz ve demir izomaltozun üçüncü nesil demir preparatlarından olduğu bilinmektedir (10). DEA bilindiğinden daha sık görülen bir durumdur. Blumenstein Ben ve ark. İBH hastalarında yaptığı çalışmada mutlak demir eksikliği prevalansının %76 olduğu, bunların %56'sının orta ve şiddetli anemi olduğunu göstermiştir (11). Bizim çalışmamızda DEA, GIS kanama, İBH ve karaciğer sirozu olan hastaların DKM'a yanıtı araştırılmıştır. Hastaların yaklaşık üçte ikisine DEA, üçte biri başta GIS kanama ve İBH olmak üzere GIS hastalıkları nedeniyle DKM verilmiş, hastaların üçte birine kan transfüzyonu da yapılmıştı. En fazla kan transfüzyonu ihtiyacı GIS kanamalı hastalarda olurken diğer hastalarda genelde DKM'nin yeterli olduğu gösterilmiştir.

Kaur ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada postpartum kadınlarda doğum sonrası verilen DKM uygulamasından 6 ay sonra hb ortalama artış 3.9 idi (12). Bizim çalışmamızda DKM tüm hastalarda hb değerlerini 2 hafta içerisinde yaklaşık 2 g/dl arttırarak anlamlı olarak yükselttiği gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre bizim çalışmamızda daha düşük hb yükselmesi hasta grubumuzun değişik hastalıklardan oluşan heterojen bir grup olması ve değerlendirmenin 2 hafta sonra yapılması olabilir.

Charles F. Barish ve ark. yaptığı DEA ile ilgili yaptığı çalışmalardan birinde kadın oranının %88, diğerinin ise kadın oranının % 85 kadın cinsiyeti ağırlıklı idi (13). Bizim çalışmamızda hastalarımızın kadın oranı benzer şekilde yüksek olup, hastaların %70'ı kadın idi. Kadın oranının bu çalışmalara göre biraz daha düşük olmasının nedeni, DEA dışında GIS kanama, İBH, karaciğer sirozu hastalarının da çalışmaya alınması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.

DKM ile tedavi özellikle oral demirin GIS emiliminin tehlikeye girdiğinde veya hızlı bir hematopoetik yanıt gerektiğinde yararlıdır. Sirozlu hastalarda DKM oral demir tedavisi üzerindeki ek bir yararlı etkisi, konstipasyona neden olmaması, bu nedenle hepatik ensefalopati olasılığının düşük olmasıdır. DKM, ameliyattan önce ve sonra, GIS kanama, İBH, kanser veya kronik böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalarda iyi bir etkinlik ve güvenlik göstermiştir (7). Bizim çalışmamızda DKM uygulamasıyla, DEA olan hastaların çoğunda optimal hb seviyelerine ulaşılmıştır. Erken DKM infüzyonunun DEA olan hastalarda uygun bir birinci basamak tedavi olabileceğini düşündürmektedir. DEA dışında GIS kanama, İBH ve sirotik hastalarda da DKM'nin iyi tolere edildiği ve tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etki saptanmamıştır.

Sonuç olarak hastalarımızın yaklaşık üçte ikisine DEA, üçte biri başta GIS kanama ve İBH olmak üzere GIS hastalıkları nedeniyle DKM verilmiş, hastaların üçte birine kan transfüzyonu da yapılmıştır. DKM tüm hastalarda hb değerlerini 2 hafta içerisinde yaklaşık 2.5 g/dl arttırarak anlamlı olarak yükseltmiştir. En fazla kan transfüzyonu ihtiyacı GIS kanamalı hastalarda olurken diğer hastalarda genelde DKM tek başına yeterli olmuştur. DKM infüzyonu hiçbir hastada ciddi yan etkiye neden olmamıştır.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onam alındı (15/06/2020 tarih ve HRU/20.11.33 sayılı karar).

Yazar Katkıları:

Konsept: A. U., Ç. C.

Literatür Tarama: A. U., S.S., Ç.C.

Tasarım: A. U., S.S., Ç.C.

Veri toplama: S.S., Ç.C.

Analiz ve yorum: A. U., S.S., Ç.C.

Makale yazımı: A. U., S.S., Ç.C.

Eleştirel incelenmesi: A. U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale için herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs*. 2015 Jan;75(1):101-27. doi: 10.1007/s40265-014-0332-3. PMID: 25428711.
2. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017 Oct;92(10):1068-1078. doi: 10.1002/ajh.24820. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28612425; PMCID: PMC5599965.
3. Scott LJ. Ferric Carboxymaltose: A Review in Iron Deficiency. *Drugs*. 2018 Mar;78(4):479-493. doi: 10.1007/s40265-018-0885-7. PMID: 29532438.
4. World Health Organisation. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993e2005. WHO, 2008.
5. Eritrosit Hastalıkları Ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Eylül 2019, Türk Hematoloji Derneği <http://thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Eritrosit-Tani-ve-tedavi-Kilavuzu-2019.pdf>
6. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009;69(6):739-56. doi: 10.2165/00003495-200969060-00007. PMID: 19405553.
7. Ballester-Clau R, Torres Vicente G, Cucala Ramos M, Aracil Blanch C, Miñana Calafat JM, Pijoan Comas E, et al. Efficacy and Safety of Treatment With Ferric Carboxymaltose in Patients With Cirrhosis and Gastrointestinal Bleeding. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Apr 17;7:128. doi: 10.3389/fmed.2020.00128. PMID: 32363194; PMCID: PMC7181670.
8. Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155-159.
9. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jan;90(1):12-23. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.10.007. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25572192.
10. Ferinject®. Summary of Product Characteristics. www.medicines.org.
11. Blumenstein I, Dignass A, Vollmer S, Klemm W, Weber-Mangal S, Stein J. Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: the German AnaemIBD Study. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1308-14. doi: 10.1016/j.crohns.2014.03.010. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24721157.
12. Kaur R, Kant S, Haldar P, Ahamed F, Singh A, Dwarakanathan

V, et al. Single Dose of Intravenous Ferric Carboxymaltose Prevents Anemia for 6 Months among Moderately or Severely Anemic Postpartum Women: A Case Study from India. *Curr Dev Nutr*. 2021 Jul 8;5(7):nzab078. doi: 10.1093/cdn/nzab078. PMID: 34268465; PMCID: PMC8275451.

13. Barish CF, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose (750 mg) in the Treatment of Iron Deficiency Anemia: Two Randomized, Controlled Trials. *Anemia*. 2012;2012:172104. doi: 10.1155/2012/172104. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22997572; PMCID: PMC3444829.