Journal of Medical Sciences. 29 May, 2025 - Volume 13 | Issue 3. Electronic - ISSN: 2345-0592
Medical Sciences 2025 Vol. 13 (3), p. 2-14, https://doi.org/10.53453/ms.2025.5.1

e-ISSN: 2345-0592
Online issue
Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicsciences.com

Preoperative treatment of anemia in orthopedic surgery: iron supplements and erythropoietin

Patricija Belkevič[1], Marcin Vrublevski[2]

[1]*Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

[2]*Karoliniškės Outpatient Clinic, Public Institution, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Introduction. Preoperative anemia is frequently encountered in older adults undergoing major orthopedic procedures (e.g., total hip or knee arthroplasty) and is associated with an increased need for allogeneic blood transfusions (ABT), prolonged hospitalization, and poorer clinical outcomes. Intravenous (IV) iron supplementation and erythropoietin (EPO) therapy have garnered increasing attention as interventions to correct anemia before surgery.

Aim. To assess current evidence on the efficacy and safety of IV iron and EPO administration prior to major orthopedic surgeries, focusing on hemoglobin (Hb) improvement, transfusion requirements, postoperative complications, and potential thromboembolic risk.

Methods. A systematic review included randomized controlled trials (RCTs), prospective and retrospective studies, and meta-analyses investigating preoperative IV iron and/or EPO use. The primary outcomes were changes in Hb concentration, the rate of ABT, length of hospital stay, and adverse events, including infection and thromboembolism.

Results. Most studies confirm that IV iron increases Hb levels more rapidly than oral iron and, in combination with EPO, can significantly (up to 50%) reduce ABT needs. Meta-analyses generally do not indicate a significantly heightened risk of thromboembolism with EPO, although considerable heterogeneity exists across studies due to varying definitions of anemia and transfusion triggers.

Conclusions. Timely administration of IV iron and EPO prior to surgery can meaningfully lower transfusion requirements and potentially enhance outcomes in major orthopedic surgery. However, larger-scale, standardized RCTs remain necessary to define optimal dosing regimens and appropriate patient selection criteria for these interventions.

Keywords: preoperative anemia, intravenous iron, erythropoietin, blood transfusions, orthopedic surgery, meta-analysis.

Anemijos gydymas prieš ortopedines operacijas: geležies preparatai ir eritropoetinas

Patricija Belkevič[1], Marcin Vrublevski[2]

[1]*Medicinos fakultetas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kaunas, Lietuva*

[2]*VŠĮ Karoliniškių poliklinika, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Priešoperacinė anemija vyresnio amžiaus pacientams, besiruošiantiems didelėms ortopedinėms operacijoms (pvz., klubo ar kelio sąnario endoprotezavimui), dažnai siejama su didesniu alogeninio kraujo perpylimo poreikiu, ilgesne hospitalizacija ir blogesne prognoze. Vis daugiau dėmesio skiriama intraveninei geležiai (i.v.) ir eritropoetinui (EPO), kurie padeda koreguoti šią būklę.

Tikslas. Įvertinti naujausius tyrimų duomenis apie i.v. geležies ir EPO taikymo efektyvumą bei saugumą prieš dideles ortopedines operacijas, akcentuojant dėmesį į hemoglobino (Hb) padidėjimą, kraujo perpylimų poreikį, komplikacijų dažnį ir galimą tromboembolijos riziką.

Metodai. Į sisteminę apžvalgą įtraukti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, prospektyvinės ir retrospektyvinės studijos bei metaanalizės, nagrinėjusios i.v. geležies ir EPO vartojimą prieš operaciją. Pagrindinės vertinamos baigtys buvo hemoglobino koncentracijos pokyčiai, alogeninių kraujo perpylimų dažnis, hospitalizacijos trukmė ir nepageidaujami reiškiniai, įskaitant infekcijas ir tromboemboliją.

Rezultatai. Tyrimų rezultatai rodo, kad intraveninė geležis veiksmingiau nei geriamoji forma padidina hemoglobino (Hb) kiekį per trumpesnį laiką. Derinant ją su eritropoetinu , galima reikšmingai – net iki 50 % – sumažinti alogeninio kraujo perpylimų (AKP) poreikį. Vertinant komplikacijų riziką, naujausios metaanalizės nepatvirtina didesnės tromboembolinių komplikacijų rizikos, tačiau išvadas apsunkina tyrimų nevienalytiškumas: skirtingi anemijos apibrėžimai ir transfuzijų taikymo kriterijai lemia rezultatų nevienareikšmiškumą.

Išvados. Intraveninė geležis ir EPO, taikomi laiku prieš operaciją, gali reikšmingai sumažinti kraujo perpylimų poreikį ir pagerinti išeitis didelės apimties ortopedinėse operacijose. Vis dėlto, reikalingi didesnės imties, vieningais protokolais pagrįsti atsitiktinių imčių kontroliuojamieji tyrimai, kad būtų patikslinti optimalūs dozavimo metodai bei pacientų atrankos kriterijai.

Raktažodžiai: priešoperacinė anemija, intraveninė geležis, eritropoetinas, kraujo perpylimai, ortopedinė chirurgija, metaanalizė.

1. Įvadas

Priešoperacinė anemija yra dažnas reiškinys tarp vyresnio amžiaus pacientų, besiruošiančių didelėms chirurginėms intervencijoms, tokioms kaip kelio ar klubo sąnario endoprotezavimas ar kitos stambios ortopedinės procedūros [1]. Ši būklė glaudžiai siejama su didesne įvairių komplikacijų, įskaitant infekcijas bei tromboembolijas, rizika, ilgesne hospitalizacija ir padidėjusiu mirštamumu [2]. Epidemiologiniai duomenys rodo, kad geležies stokos anemija vyresniems nei 65 metų pacientams sudaro bent 20 % visų anemijos atvejų; dažnai ją lemia lėtinės uždegiminės ligos, prastas geležies pasisavinimas ar lėtinis kraujavimas iš virškinamojo trakto [3]. Tokia anemijos forma yra ypač svarbi ortopedinės chirurgijos kontekste, nes operacijų metu tikėtinas didelis kraujo netekimas, kuris gali pabloginti gydymo eigą ir išeitis [4]. Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama paciento kraujo valdymo (angl. *patient blood management*, PBM) strategijoms, kurios padeda sumažinti alogeninių kraujo perpylimų (AKP) poreikį ir pagerinti chirurginius rezultatus [2]. Tarp dažniausiai aptariamų priemonių išskiriamos intraveninė geležis (i.v. geležis) bei eritropoetinas (EPO), kurie gali padėti koreguoti anemiją iki operacijos [5–7]. Taip pat vis dažniau aptariamos jų taikymo galimybės skirtingose pacientų grupėse bei galimi rizikos veiksniai, įskaitant tromboembolinių komplikacijų galimybę [8,9].

2. Metodai: Atlikta literatūros apžvalga naudojant PubMed duomenų bazę, naudojant raktažodžius: „ priešoperacinė", „ anemija", „ intraveninė geležis", „ eritropoetinas", „ kraujo perpylimai", „ ortopedinė chirurgija". Analizei buvo pasirinkti anglų kalba parašyti straipsniai. Į sisteminę apžvalgą įtraukti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, prospektyvinės ir retrospektyvinės studijos bei metaanalizės, vertinusios intraveninės geležies ir eritropoezę stimuliuojančių agentų vartojimą prieš operacijas. Tyrimai atrinkti iš tarptautinių duomenų bazių pagal PRISMA gaires. Įtrauktų tyrimų kokybė įvertinta naudojant Cochrane metodiką. Pagrindiniai vertinti baigties rodikliai: Hb koncentracijos pokytis, alogeninių kraujo perpylimų dažnis, hospitalizacijos trukmė ir komplikacijų rodikliai. Neįtraukimo kriterijai: straipsniai ne anglų kalba, konferencijų pranešimų santraukos ir eksperimentiniai gyvūnų tyrimai.

3. Rezultatai

Literatūros duomenimis, vyresniems nei 65 metų asmenims anemijos paplitimas gali svyruoti nuo 10 % iki net 40 %.[7,10]. Šioje populiacijoje (vyresnio amžiaus ligonių, kuriems planuojamos ortopedinės operacijos) neretai sutinkamos ir gretutinės būklės, galinčios didinti anemijos atsiradimo riziką: lėtinės inkstų ligos, uždegiminės būklės (reumatoidinis artritas, išplitusios sąnarinės patologijos), mitybos nepakankamumas[3]. Taip pat reikia atsižvelgti į skirtingų tyrimų metodikas, hemoglobino ribines reikšmes (pvz., <12 g/dL moterims, <13 g/dL vyrams), todėl užfiksuota paplitimo amplitudė tokia plati [11,12]. Lietuvoje publikuotų išsamių epidemiologinių tyrimų apie priešoperacinės anemijos paplitimą ortopedijoje nėra daug, tačiau remiantis kitų šalių patirtimi galima daryti prielaidą, kad priešoperacinė anemija pasireiškia ne mažiau kaip ~20–30 % vyresnių ortopedinių pacientų[13].

Dažniausia priešoperacinės anemijos forma vyresnio amžiaus ortopediniams pacientams yra geležies stokos anemija (GSA), kai nustatomas sumažėjęs feritino kiekis (<30 ng/mL) ir (arba) transferino įsotinimas (TSAT) <20–25 %. Šie parametrai atspindi mažas geležies atsargas organizme bei nepakankamą jos prieinamumą eritropoezei. Feritinas laikomas patikimu geležies atsargų žymeniu, tačiau uždegimo metu jo koncentracija gali būti klaidinančiai padidėjusi, nes

tai ūmios fazės baltymas [13]. Be klasikinių GSA atvejų, gana dažnai nustatoma ir funkcinė geležies stoka, kuri dažniausiai pasireiškia esant lėtinėms uždegiminėms ligoms (pvz., reumatoidiniam artritui) ar onkologiniams procesams [3]. Tokiais atvejais feritino kiekis dažnai išlieka normalus ar net padidėjęs, tačiau geležies pasisavinimas ir jos mobilizacija iš atsargų yra sutrikdyti dėl uždegiminio atsako. Pagrindinis mechanizmas – padidėjęs hepcidino kiekis. Hepcidinas, veikiamas interleukino-6 (IL-6), slopina feroportino – pagrindinio geležies transportinio baltymo – veiklą, dėl ko sumažėja geležies išsiskyrimas iš enterocitų ir makrofagų į kraują. Dėl šios priežasties, nepaisant pakankamo geležies kiekio organizme, ji tampa biologiškai neprieinama eritropoezei, ir vystosi funkcinė geležies stoka [14]. Klinikinėje praktikoje tai reiškia, kad vien feritino koncentracijos nepakanka funkcinės geležies stokos diagnozei. Todėl svarbu įvertinti TSAT ir uždegimo žymenis (pvz., C-reaktyvus baltymas). Tokiais atvejais geriamoji geležis dažnai neveiksminga, o intraveninė geležis yra laikoma efektyvesniu pasirinkimu, nes ji apeina absorbcijos kliūtis, susijusias su hepcidino poveikiu [13,14].

Geležies stokos ar funkcinės anemijos atveju sutrinka eritropoezė ir mažėja hemoglobino gamyba, dėl ko prastėja audinių aprūpinimas deguonimi ir sisteminė homeostazė, ypač vyresnio amžiaus pacientams [15]. Daugelis jų nesureikšmina simptomų, todėl anemija dažnai nustatoma tik prieš pat operaciją, kai Hb lygis būna 9–10 g/dL, o laiko korekcijai (i.v. geležimi ar EPO) nebelieka [16,17].

3.1 Ryšys su komplikacijomis

Dabartiniai duomenys rodo, kad priešoperacinė anemija tiesiogiai susijusi su didesniu AKP poreikiu bei prastesnėmis pooperacinėmis išeitimis [18]. Tačiau jos neigiamas poveikis tuo neapsiriboja.

1. **Ilgesnė hospitalizacija**.

Tyriami rodo, kad po ortopedinių operacijų anemiški pacientai praleidžia stacionare vidutiniškai 1–2 lovadieniais ilgiau[18]. Net 20–25 % anemiškų pacientų ilgiau užtrunka reabilitacijoje dėl mažesnio jėgų rezervo ir lėtesnio žaizdų gijimo [19]. Vienas tyrimas identifikavo, kad anemija yra nepriklausomas veiksnys, susijęs su 1,77 karto didesne tikimybe praleisti stacionare daugiau nei 13 lovadienių [20].

2. **Infekcijos.**

Žemas Hb lygis pablogina deguonies tiekimą audiniams, o tai kritiškai veikia žaizdų gijimą [15]. Keli tyrimai rodo, kad hipoksija lokaliai silpnina imuninius procesus, didina polinkį žaizdų infekcijoms, ypač klubo endoprotezavimo atveju [21].Nors veikimo mechanizmas nėra žinomas, teigiama, kad žemesnis deguonies parcialinis slėgis audiniuose trukdo tinkamam leukocitų ir fibroblastų funkcionavimui [15].

3. **Širdies ir kraujagyslių dekompensacija.**

Mažėjant deguonies „pasiūlai", vyresniems, turintiems gretutinių širdies ligų (pvz., išeminę širdies ligą), gali prasidėti miokardo išemija, naujai atsirasti ar pasunkėti širdies nepakankamumas [22]. Papildomai, stengdamasis kompensuoti anemiją, organizmas didina širdies tūrio (angl. *cardiac output*) apkrovą, kas kartais lemia nepalankią kardiovaskulinę išeitį [22].

4. **Mirštamumas.**

Atlikus didelę retrospektyvią analizę nustatyta, kad anemija gali padidinti 30 parų pooperacinio mirtingumo lygį 1,5–2,5 karto, priklausomai nuo anemijos sunkumo [23]. Ortopedinėje populiacijoje, ypač šlaunikaulio kaklo lūžių atvejais arba revizinėse klubo sąnario operacijose, ryšys tarp anemijos ir prastesnės išgyvenamumo statistikos yra itin glaudus [24].

5. **Didesnis transfuzijų dažnis**.

Savaime suprantama, kad pacientams, kurių Hb <12 g/dL (moterims) ar <13 g/dL (vyrams), kraujo netekimas operacijos metu dar labiau sumažina eritrocitų masę. Tyrimai rodo, kad anemiją turintiems žmonėms ~2–3 kartus dažniau prireikia raudonųjų kraujo kūnelių (RKK) perpylimų, o didesnis perpylimų skaičius susijęs su didesnėmis išlaidomis bei galimomis transfuzinėmis komplikacijomis (infekcijomis, imunomoduliacija) [13,25].

2018 metų tarptautinės Frankfurto konferencijos metu buvo pabrėžiama, kad geriausia išeitis – identifikuoti anemiją likus 3–4 savaitėms iki planinės operacijos bei tinkamai ją koreguoti (pvz., geležies stoką – i.v. geležimi, sunkesniais atvejais – pridėti eritropoezę stimuliuojančių vaistų). Tokiu būdu galima sumažinti ABT poreikį, hospitalizacijos dienų skaičių, infekcijų dažnį ir net mirtingumą [26].

3.2 Patofiziologiniai ryšiai pooperaciniu laikotarpiu

3.2.1 Kritinis perfuzijos slenkstis. Tyrimai rodo, kad vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems anemija, net minimalus papildomas kraujo tūrio netekimas (pvz., 300–500 ml) gali priversti hemoglobino rodiklį nukristi žemiau 8–9 g/dL, o tai jau yra indikacija eritrocitų transfuzijai pagal daugelio ligoninių protokolus [15]. Kaip jau buvo aptarta, kuo daugiau perpylimų – tuo didesnė infekcijų, ūminio inkstų nepakankamumo rizika, o galiausiai ilgėja hospitalizacija [23,24].

3.2.2 Gliukozės ir deguonies metabolizmas.

Anemija trikdo deguonies ir gliukozės apykaitą, o kompensaciniai mechanizmai, tokie kaip tachikardija ir vazodilatacija, vyresniems pacientams dažnai būna neefektyvūs [15]. Autoriai teigia, kad tai lemia „užburtą ratą“: blogėja audinių oksigenacija, sulėtėja gijimas, daugėja infekcijų, kas dar labiau pablogina pooperacinę eigą [27].

3.3. Diagnostika ir gydymo perspektyvos

3.3.1Anemijos tipų nustatymas. Kadangi geležies stokos anemija yra viena dažniausių vyresnio amžiaus ortopediniams pacientams, rekomenduojama nustatyti feritino, C reaktyvaus baltymo, transferino įsotinimą, jei yra poreikis – tirti vitaminų B12 ir folatų kiekį [15,26]. Dalis pacientų gali turėti mišrią anemiją (geležies stokos + lėtinės ligos anemiją) [28].

Jeigu anemija atpažįstama bent 3–4 sav. iki planinės operacijos, siūloma:

- **i.v. geležies** skyrimas (pvz., geležies karboksimaltozė) [13].
- **Eritropoetino** injekcijos, jei Hb <10–11 g/dL, ypač pacientams su funkcinės geležies stokos požymiais [29].
- **Alternatyva** – geriamoji geležis, jei laiko iki operacijos liko daugiau (4–6 sav.), tačiau vyresniems žmonėms geriamoji geležis gali sukelti virškinimo trakto dirginimo šalutinių reiškinių, todėl i.v. geležis šiuo atevju pranašesnė [26,29].

Atsitiktinių imčių tyrimai rodo, kad laiku diagnozavus ir koregavus priešoperacinę anemiją, galima reikšmingai sumažinti alogeninio kraujo perpylimų (AKP) poreikį – vidutiniškai 30–50 % [12]. Šis efektas ypač ryškus, kai korekcija pradedama bent 2–4 savaites prieš planuojamą operaciją, naudojant intraveninę geležį ir (arba) eritropoetiną. Tarptautiniai tyrimai pagrindžia šią tendenciją. Goodnough ir kt. (2011) analizavo apie 21 000 anemiją turinčių ortopedinių pacientų ir nustatė, kad intraveninės geležies ir eritropoetino derinys yra efektyviausias mažinant transfuzijų dažnį. Tačiau tyrėjai pažymėjo, kad šis derinys ne visada sutrumpina hospitalizacijos trukmę, nes transfuzijos taikymo kriterijai daugelyje klinikų yra

nevienodi – kai kur naudojami gana liberalūs transfuzijos rodiklių slenksčiai [30].

Hallet ir kt. (2014 m.) pabrėžė, kad intraveninės geležies vartojimas turi didelį potencialą sumažinti raudonųjų kraujo kūnelių perpylimų poreikį net ir bendrosiose chirurginėse procedūrose, o ypač ortopedijoje, kur kraujo netekimas dažnas ir prognozuojamas [31]. Scrimshire ir kt. (2020 m.) atlikta sisteminė apžvalga, apimanti klubo ir kelio sąnario endoprotezavimo (TKA/THA) pacientus, parodė, kad ankstyva anemijos korekcija intravenine geležimi sumažino RKK perpylimų riziką apie 15–25 %, taip pat stebėta tendencija trumpėti hospitalizacijai [32]. Kei T ir kt. (2019 m.) metaanalizėje, kurioje lygintas EPO ir geležies derinio bei vien tik geležies efektyvumas, nustatyta, kad EPO reikšmingai efektyviau padidina Hb koncentraciją ir sumažina transfuzijų rodiklius. Vis dėlto pastebėtas nedidelis giliųjų venų trombozės (GVT) rizikos padidėjimas, ypač kai taikytos didelės – ≥80 000 TV – kumuliacinės EPO dozės [33].-Kiti tyrimai taip pat patirtina, kad priešoperacinė anemija vyresnio amžiaus ortopediniams pacientams reikšmingai didina transfuzijų poreikį ir ilgesnės hospitalizacijos riziką [20,34-36].

3.4 Klinikinė reikšmė ir ateities kryptys

Atsižvelgiant į reikšmingą neigiamą anemijos poveikį ortopedijoje, tarptautinė praktika ragina sukurti specializuotą paciento kraujo ligų gydymo *(*angl. *PBM)* protokolą. Jame rekomenduojama:

- Atliekama **ankstyva anemijos patikra** (paprastai 3–6 savaitės iki planinės operacijos, dažniausiai pas šeimos ar vidaus ligų gydytoją)[3].
- Skiriami tinkami preparatai (i.v. geležis, EPO), jeigu nustatoma reikšminga geležies stoka ar Hb < 11–12 g/dL[3].
- Taip pat kombinuojamos kraujavimo mažinimo priemonės (traneksamo rūgštis, minimalios invazinės chirurgijos technikos ar kita)[3].
- Galiausiai, esant poreikiui, naudojama apatinė transfuzijos rodiklio poreikio vertė, kad RKK perpylimas vyktų tik kliniškai būtinu atveju[3, 37].

3.5 Intraveninė geležis: mokslinis pagrindas ir praktika

Dabartinėje klinikoje dažniausiai naudojami:

- Geležies karboksimaltozė (angl. *ferric carboxymaltose*, FCM) – tai plačiai naudojamas modernus preparatas, kuris leidžia skirti didelę dozę vieno ar dviejų infuzijų metu. Paprastai vienkartinė dozė siekia 1000–1500 mg geležies, o tai leidžia greitai papildyti organizmo atsargas, sutrumpinti gydymo trukmę ir pagerinti paciento paruošimą operacijai [38].
- Geležies sukrozė – anksčiau dažnai naudota forma, kuri vis dar plačiai taikoma, tačiau turi tam tikrų ribotumų. Vienos infuzijos metu galima skirti tik 200–300 mg geležies, todėl norint pasiekti reikiamą bendrą dozę, būtinos kelios infuzijos per kelias dienas [39]. Tai gali apsunkinti gydymo logistiką ir prailginti gydymo laiką, iki kol pasiekamas optimalaus Hb padidėjimas.
- Geležies izomaltosidas – naujesnės kartos preparatas, pasižymintis labai mažu laisvos geležies kiekiu, todėl jis sukelia mažiau oksidacinio streso organizmui ir leidžia saugiai skirti dideles dozes (net iki 1000–2000 mg) per vieną infuziją. Tai itin naudinga prieš operaciją, kai laiko anemijos korekcijai mažai [40].Šių formų alerginių reakcijų dažnis gerokai mažesnis nei senų didelės molekulinės masės geležies dekstrano preparatų [40]. Pacientai dažnai toleruoja infuzijas gerai, su minimaliu diskomfortu [41].

Tyrimų duomenys rodo, kad intraveninė geležis pasižymi keliais svarbiais pranašumais, lyginant su geriamaisiais preparatais, ypač priešoperacinėje anemijos korekcijoje [42-44]:

- Ji leidžia greičiau padidinti hemoglobino koncentraciją – dažniausiai per 2–4 savaites Hb padidėja 1–2 g/dL ar daugiau, priklausomai nuo pradinio geležies trūkumo rodiklio ir preparato tipo.
- Skirtingai nei geriamosios formos, i.v. geležis nesukelia arba labai retai sukelia virškinamojo trakto nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip pykinimas, pilvo skausmas ar obstipacija, kurie ypač būdingi vyresnio amžiaus pacientams.
- Be to, i.v. geležis yra efektyvesnė tiems pacientams, kurių žarnyno absorbcija yra sutrikusi – tai dažna būklė vyresniame amžiuje arba esant uždegiminėms žarnyno ligoms ar lėtiniam uždegimui.

Vis dėlto siekiant, kad Hb padidėjimas būtų kliniškai reikšmingas, svarbu, kad nuo gydymo pradžios iki operacijos liktų pakankamas laiko tarpas – bent 2–3 savaitės. Jei pacientas įvertinamas tik prieš pat operaciją ir iki jos liko vos 5–7 dienos, i.v. geležies poveikis gali būti ribotas, nes per tokį laiką organizmas nespėja pagaminti pakankamo kiekio eritrocitų [3].

3.6 Transfuzijų mažinimas

Kelių sisteminių apžvalgų duomenimis, i.v. geležis gali 10–50 % sumažinti ABT poreikį [12,45]. Tačiau kai kuriose didesnėse atsitiktinių imčių studijose su vyresniais pacientais (pvz., klubo lūžių atvejais) reikšmingo skirtumo nerasta [46]. Tyrimų kontekste įpaprastai manoma, kad:

1. Skirtumas dažniau nustatomas tyrimuose, kuriuose anemija buvo nustatyta anksti (≥2–3 sav. iki operacijos)[47].
2. Transfuzijos slenkstis (pvz., ar RKK perpilti, jei Hb <8 g/dL ar <9 g/dL) taip pat lemia tyrimo baigtis [47].

Nepaisant to, net ir tyrimuose, neradusiuose kiekybiškai reikšmingos transfuzijų mažėjimo naudos, dažnai pastebėta, jog i.v. geležis padidino hemoglobino koncentraciją bent 0,5–1,0 g/dL, o tai tiesiogiai gerina deguonies pernašą ir pacientų gerovę [22,26].

3.7 Saugumas ir šalutiniai poveikiai

Didžiausia rizika, susijusi su intravenine geležimi, ilgą laiką buvo anafilaksinės reakcijos. Šios sunkios, gyvybei pavojingos reakcijos dažniau pasitaikydavo su senesniais, didelės molekulinės masės geležies dekstrano preparatais, kurie dabar beveik nenaudojami dėl nepalankių išeičių. Šiuolaikiniai preparatai – geležies karboksimaltozė, geležies sucrozė ir geležies izomaltosidas – yra ženkliai saugesni ir pasižymi labai mažu anafilaksinių reakcijų dažniu.Didžioji dauguma pacientų šiuos preparatus toleruoja gerai, o dažniausi šalutiniai reiškiniai yra lengvi ir savaime praeinantys. Jie apima laikiną paraudimą infuzijos vietoje, nestiprų skausmą, galvos svaigimą ar nedidelį diskomfortą, kurie paprastai nereikalauja gydymo nutraukimo [48]. Svarbu paminėti, kad prieš infuziją paprastai nereikia profilaktinio antihistamininių ar kortikosteroidų skyrimo, nebent pacientas turi alergijų anamnezę. Be to, klinikinėje praktikoje vis dar pasitaiko mitų, kad intraveninė geležis gali skatinti infekcijų vystymąsi, ypač pacientams su lėtinėmis ligomis ar pooperaciniu laikotarpiu. Tačiau šiuos nuogąstavimus paneigia didelės apimties metaanalizės, kurios nerado statistiškai reikšmingo infekcijų dažnio padidėjimo tarp pacientų, gavusių i.v. geležį, palyginti su kontrolinėmis grupėmis [49]. Šiuolaikiniai tyrimai rodo, kad i.v. geležis yra saugi priemonė net pacientams, turintiems padidėjusią infekcijos riziką, jei ji vartojama laikantis klinikinių rekomendacijų.

3.8 Eritropoetinas arba eritropoezę stimuliuojantys vaistai (ESAs)

Eritropoetinas – tai glikoproteininis hormonas, natūraliai sintetinamas inkstuose, proksimalinių kanalėlių intersticinėse ląstelėse, kaip atsakas į sumažėjusį audinių deguonies kiekį (hipoksiją). EPO vaidina esminį vaidmenį palaikant eritropoezės homeostazę, nes veikia kaip pagrindinis eritroidinių pirmtakinių ląstelių proliferacijos, diferenciacijos ir išgyvenimo stimuliatorius kaulų čiulpuose. Veikdamas per specifinius EPO receptorius (EPOR), esančius ant BFU-E (angl. *burst-forming unit-erythroid*) ir CFU-E (angl.*colony-forming unit-erythroid*) ląstelių paviršiaus, hormonas aktyvuoja JAK2/STAT5 signalinį kelią, kuris reguliuoja antiapoptozinių ir proliferacinių genų raišką, taip skatindamas naujų eritrocitų susidarymą. Rekombinantinis žmogaus eritropoetinas (rHuEPO) ir kiti eritropoezę stimuliuojantys vaistai (ESA, ang. *erythropoiesis-stimulating agents*) taikomi klinikinėje praktikoje kaip farmakologinis analogas, skirtas stimuliuoti eritropoezę pacientams, kuriems nustatytas arba numatomas reikšmingas eritrocitų kiekio sumažėjimas[50]. Priešoperaciniu laikotarpiu šių vaistų tikslas – kompensuoti prognozuojamą eritrocitų netekimą chirurgijos metu, padidinant hemoglobino koncentraciją ir taip sumažinant alogeninių kraujo perpylimų (AKP) poreikį. Rekombinantiniai EPO preparatai dažniausiai vartojami 2–4 savaites iki operacijos, o jų veiksmingumas ypač priklauso nuo tuo pat metu užtikrinamo pakankamo geležies prieinamumo – dažnai skiriama kartu su intravenine geležimi, siekiant optimizuoti eritropoezę [51]. Alsaleh ir kt. (2013 m.) metaanalizėje pabrėžiama, kad ortopedinių operacijų (kelio/klubo protezavimas) populiacijoje EPO reikšmingai mažina AKP kiekį [52]. Pacientų, kurie EPO naudoja kartu su geležimi. Hb dažnai 7–10 g/L didesnis išrašymo metu, palyginti su kontroline grupe. Toks skirtumas ypač reikšmingas, jei pradinė anemija sunki (Hb ~8–10 g/dL) [53].

3.9 Tromboembolinė rizika

Ankstesnėse studijose būta susirūpinimų, kad EPO, skatindamas eritrocitų gamybą, gali didinti kraujo klampumą ir trombocitų polinkį agreguotis [54]. Tačiau, pasak apibendrintų metaanalizės duomenų, statistiškai reikšmingo tromboembolijų padažnėjimo ESAs grupėje nebuvo nustatyta (arba rizika vidutiniškai padidėja ~1,1–1,3 karto, bet $p>0,05$). Galima manyti, kad šiuolaikinė venų tromboembolijos profilaktika (pvz., mažos molekulinės masės heparinas, kompresinės kojinės, ankstyva mobilizacija) neutralizuoja galimą EPO indėlį [55].

3.10 Ekonominis aspektas

EPO yra nepigus, ypač derinyje su i.v. geležimi. Tačiau kai kurių autorių atliktos ekonomiškumo analizės rodo, kad išvengti RKK perpylimų gali būti pigiau, taip netiesiogiai taupant lėšas, susijusias su ilgesne hospitalizacijos trukme, galimomis infekcijomis, komplikacijomis ir t. t. Toks *kainos-naudos* balansas ypač palankus, jei EPO skiriamas tiems, kuriems transfuzijos rizika išties aukšta (sunkios anemijos atvejai, negalima atidėti operacijos ir pan.) [56].

3.11 Intraveninės geležies ir EPO derinys

Kelių tyrimų duomenys patvirtina, kad geriausius priešoperacinės anemijos koregavimo rezultatus didelėms operacijoms (ypač ortopedinėms) galima pasiekti derinant eritropoezę stimuliuojančių vaistų vartojimą su intravenine geležimi (i.v. geležimi) [57]. Tokio derinio logika grindžiama sinerginiu poveikiu: EPO, skatindamas eritroidinių pirmtakų proliferaciją, didina eritrocitų gamybą, tačiau efektyviai eritropoezei būtina, kad organizmas gautų

pakankamą geležies kiekį (paprastai laboratoriškai patvirtinamą normaliu/fiziologiniu feritino rodiklio lygiu ir pakankamu TSAT — transferino įsotinimo rodikliu) [58]. Intraveninės geležies preparatai šiuo atveju pasitarnauja kaip greitas būdas papildyti išsekusias geležies atsargas, kas būtina efektyviai hemoglobino sintezei.

3.12 IV geležis/EPO derinio taikymas

- Pacientams su lengva anemija (Hb ~11–12,5 g/dL) gali pakakti vien i.v. geležies, ypač jei liko kelios savaitės iki operacijos [52].
- Sunki anemija (Hb <8–9 g/dL), esant mažai laiko iki operacijos, dažnai geriausiai koreguojama EPO kartu su i.v. geležimi [57].
- Jei feritino reikšmės rodo nedidelę geležies stoką ar funkcinę anemiją (feritino, pvz., 50–100 ng/mL, bet aukštas CRB, menkas TSAT), taip pat geriausia i.v. geležis, kad EPO veikimas būtų efektyvus [3].

4. Išvados

Intraveninė geležis ir eritropoetinas yra veiksmingos priešoperacinės anemijos korekcijos priemonės, ypač vyresnio amžiaus pacientams, kuriems planuojamos didelės ortopedinės operacijos, tokios kaip klubo ar kelio sąnario endoprotezavimas. Tyrimai rodo, kad šių priemonių derinys gali reikšmingai – iki 50 % – sumažinti alogeninių kraujo perpylimų poreikį, padidinti hemoglobino koncentraciją ir trumpinti hospitalizacijos trukmę [6,12,33]. Intraveninė geležis, ypač šiuolaikinės formos (pvz., geležies karboksimaltozė ar izomaltosidas), pasižymi geresniu biologiniu pasisavinimu, mažesniu virškinimo sistemos dirginimu ir greitesniu poveikiu nei geriamosios formos, todėl yra pranašesnė koreguojant geležies stokos ar funkcinę anemiją. Eritropoetinas, ypač taikant jį kartu su i.v. geležimi, dar labiau padidina eritropoezės efektyvumą, ypač esant sunkiai anemijai (Hb <10 g/dL) ir ribotam laikui iki operacijos. Tromboembolinių komplikacijų rizika, remiantis metaanalizėmis, reikšmingai neišauga, ypač jei taikoma šiuolaikinė profilaktika. Vis dėlto, išlieka tyrimų rezultatų nevienalytiškumas – skirtumai transfuzijų taikymo kriterijuose, anemijos apibrėžimuose ir intervencijos laike riboja galimybę formuoti vienareikšmes rekomendacijas. Ateities tyrimai turėtų koncentruotis į standartizuotų protokolų kūrimą, ankstyvą anemijos diagnostiką, tikslingą pacientų atranką bei ekonominio efektyvumo vertinimą, kad intraveninė geležis ir eritropoetinas būtų racionaliai integruoti į priešoperacinį ortopedinių pacientų paruošimą.

Literatūros šaltiniai

[1] Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet 2011;378:1396–407. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61381-0.

[2] Harris AB, Badin D, Hegde V, Oni JK, Sterling RS, Khanuja HS. Preoperative anemia is an independent risk factor for increased complications and mortalities after total knee arthroplasty regardless of postoperative transfusions. J Arthroplasty 2023;38:S177–81. https://doi.org/10.1016/j.arth.2023.01.042.

[3] Lewis, C.-A., de Jersey, S., Seymour, M., Hopkins, G., Hickman, I., & Osland, E. (2020). Iron, vitamin B12, folate and copper deficiency after bariatric surgery and the impact on anaemia: A systematic review. Obesity Surgery, 30(11), 4542–4591. https://doi.org/10.1007/s11695-020-04872-y

[4] Hazen YJJM, Noordzij PG, Gerritse BM, et al. Preoperative anaemia and outcome after elective cardiac surgery: a Dutch national registry analysis. Br J Anaesth. 2022;128(4):636–643. doi:10.1016/j.bja.2021.12.016

[5] Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. Anesthesiology 2010;113:482–95. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e08e97.

[6] Kei T, Mistry N, Curley G, Pavenski K, Shehata N, Tanzini RM, et al. Efficacy and safety of erythropoietin and iron therapy to reduce red blood cell transfusion in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. Can J Anaesth 2019;66:716–31. https://doi.org/10.1007/s12630-019-01351-6.

[7] Moppett IK, Rowlands M, Mannings AM, Marufu TC, Sahota O, Yeung J. The effect of intravenous iron on erythropoiesis in older people with hip fracture. Age Ageing 2019;48:751–5. https://doi.org/10.1093/ageing/afz049.

[8] Perelman I, Winter R, Sikora L, Martel G, Saidenberg E, Fergusson D. The efficacy of postoperative iron therapy in improving clinical and patient-centered outcomes following surgery: A systematic review and meta-analysis. Transfus Med Rev 2018;32:89–101. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2017.10.002.

[9] Smith SW, Sato M, Gore SD, Baer MR, Ke X, McNally D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents are not associated with increased risk of thrombosis in patients with myelodysplastic syndromes. Haematologica 2012;97:15–20. https://doi.org/10.3324/haematol.2011.051755.

[10] Kumar, A., Sharma, E., Marley, A., Samaan, M. A., & Brookes, M. J. (2022). Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. BMJ Open Gastroenterology, 9(1), e000759. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759

[11] Ianni, C. M., McDowall, M. P., & Zuska, I. A. (2021). Differential diagnosis of low hemoglobin. Dimensions of Critical Care Nursing: DCCN, 40(4), 204–209. https://doi.org/10.1097/DCC.0000000000000483

[12] Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1999;81:2–10. https://doi.org/10.2106/00004623-199901000-00002.

[13] Gelebo, K. G., Neme, D., Destaw, B., Aweke, Z., & Kasa, S. M. (2023). The effect of preoperative anemia on perioperative outcomes among patients undergoing emergency surgery: A multicenter prospective cohort study. Heliyon, 9(7), e17804. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17804

[14] Skorupski CP, Cheung MC, Lin Y. Preoperative anemia in major elective surgery. CMAJ 2023;195:E551. https://doi.org/10.1503/cmaj.221635.

[15] Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

[16] Grandone E, Tiscia GL, Ostuni A, Marongiu F, Barcellona D. Navigating anemia and anticoagulation in elderly patients undergoing orthopedic surgery: strategies for preventing complications and implementing treatments. Blood Transfus 2024;22:450–8. https://doi.org/10.2450/BloodTransfus.640.

[17] Sim YE, Abdullah HR. Implications of anemia in the elderly undergoing surgery. Clin Geriatr Med 2019;35:391–405. https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.04.001.

[18] Lu M, Sing DC, Kuo AC, Hansen EN. Preoperative anemia independently predicts 30-day complications after aseptic and septic revision total joint arthroplasty. J Arthroplasty 2017;32:S197–201. https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.076.

[19] Jiang Y, Lin X, Wang Y, Li J, Wang G, Meng Y, et al. Preoperative anemia and risk of in-

hospital postoperative complications in patients with hip fracture. Clin Interv Aging 2023;18:639–53. https://doi.org/10.2147/CIA.S404211.

[20] Endeshaw AS, Diress FT, Endeshaw MS, Kefale WM, Addisu BT, Demilie AE, et al. The relationship between preoperative anemia and length of hospital stay among patients undergoing orthopedic surgery at a teaching hospital in Ethiopia: a retrospective cohort study. Perioper Med (Lond) 2024;13:120. https://doi.org/10.1186/s13741-024-00482-9.

[21] Gómez-Ramirez S, Jericó C, Muñoz M. Perioperative anemia: Prevalence, consequences and pathophysiology. Transfus Apher Sci 2019;58:369–74. https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.06.011.

[22] Warner MA, Hanson AC, Schulte PJ, Sanz JR, Smith MM, Kauss ML, et al. Preoperative anemia and postoperative outcomes in cardiac surgery: A mediation analysis evaluating intraoperative transfusion exposures. Anesth Analg 2024;138:728–37. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006765.

[23] Bulte CSE, Boer C, Hemmes SNT, Serpa Neto A, Binnekade JM, Hedenstierna G, et al. The effects of preoperative moderate to severe anaemia on length of hospital stay: A propensity score-matched analysis in non-cardiac surgery patients: A propensity score-matched analysis in non-cardiac surgery patients. Eur J Anaesthesiol 2021;38:571–81. https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001412.

[24] Bisbe E, Basora M, Colomina MJ, Spanish Best Practice in Peri-operative Anaemia Optimisation Panel. Peri-operative treatment of anaemia in major orthopaedic surgery: a practical approach from Spain. Blood Transfus 2017;15:296–306. https://doi.org/10.2450/2017.0177-16.

[25] Ponnusamy KE, Kim TJ, Khanuja HS. Perioperative blood transfusions in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Am 2014;96:1836–44. https://doi.org/10.2106/JBJS.N.00128.

[26] Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient blood management: Recommendations from the 2018 Frankfurt consensus conference: Recommendations from the 2018 Frankfurt consensus conference. JAMA 2019;321:983–97. https://doi.org/10.1001/jama.2019.0554.

[27] Kelly M, McNally SA, Dhesi JK. The importance of anaemia in orthopaedic surgery: New Centre for Perioperative Care guidelines. Bone Joint J 2023;105-B:837–8. https://doi.org/10.1302/0301-620X.105B8.BJJ-2022-1290.R1.

[28] Shanbhag SP, Solano MA, Botros MA, Khanuja HS. Treating preoperative anemia to improve patient outcomes after orthopaedic surgery. J Am Acad Orthop Surg 2019;27:e1077–85. https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-18-00810.

[29] Ali SME, Hafeez MH, Nisar O, Fatima S, Ghous H, Rehman M. Role of preoperative erythropoietin in the optimization of preoperative anemia among surgical patients - A systematic review and meta-analysis. Hematol Transfus Cell Ther 2022;44:76–84. https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.12.006.

[30] Koch, T. A., Myers, J., & Goodnough, L. T. (2015). Intravenous iron therapy in patients with iron deficiency anemia: Dosing considerations. Anemia, 2015, 763576. https://doi.org/10.1155/2015/763576

[31] Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DEH, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. World J Gastroenterol 2016;22:7908–25. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.7908.

[32] Bataille P, Petit L, Winer N. Performance of the Kleihauer Betke test in the prediction of neonatal anemia. J Matern Fetal Neonatal Med

2022;35:3670–6. https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1837768.

[33] Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Ann N Y Acad Sci 2019;1450:15–31. https://doi.org/10.1111/nyas.14092.

[34] Zheng Z, Peng S, Yang J, Ke W. The relationship between preoperative anemia and length of hospital stay among patients undergoing radical surgery for esophageal carcinoma: a single-centre retrospective study. BMC Anesthesiol 2023;23:322. https://doi.org/10.1186/s12871-023-02235-5.

[35] Abdullah HR, Sim YE, Hao Y, Lin GY, Liew GHC, Lamoureux EL, et al. Association between preoperative anaemia with length of hospital stay among patients undergoing primary total knee arthroplasty in Singapore: a single-centre retrospective study. BMJ Open 2017;7:e016403. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016403.

[36] Warner MA, Goobie SM. Preoperative anemia screening and treatment: Is it worth the return on investment? Anesth Analg 2021;132:341–3. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005313.

[37] Kansagra AJ, Stefan MS. Preoperative anemia: Evaluation and treatment. Anesthesiol Clin 2016;34:127–41. https://doi.org/10.1016/j.anclin.2015.10.011.

[38] Rangwala, B. S., Zuhair, V., Mustafa, M. S., Mussarat, A., Khan, A. W., Danish, F., Fatima Zaidi, S. M., Rehman, F. U., & Shafique, M. A. (2024). Ferric carboxymaltose for iron deficiency in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Future Science OA, 10(1), 2367956. https://doi.org/10.1080/20565623.2024.2367956

[39] Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a randomized, controlled, open-label, multicenter study. Am J Gastroenterol 2005;100:2503–9. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00250.x.

[40] Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: Two randomized clinical trials: Two randomized clinical trials. JAMA 2020;323:432–43. https://doi.org/10.1001/jama.2019.22450.

[41] Van Doren L, Auerbach M. IV iron formulations and use in adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2023;2023:622–9. https://doi.org/10.1182/hematology.2023000495.

[42] Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. Mol Aspects Med 2020;75:100862. https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100862.

[43] Nicholls G, Mehta R, McVeagh K, Egan M. The effects of intravenous iron infusion on preoperative hemoglobin concentration in iron deficiency anemia: Retrospective observational study. Interact J Med Res 2022;11:e31082. https://doi.org/10.2196/31082.

[44] Jericó C, Beverina I, Quintana-Diaz M, Salvadori U, Melli C, Rondinelli MB, et al. Efficacy and safety of high-dose intravenous iron as the first-choice therapy in outpatients with severe iron deficiency anemia. Transfusion 2020;60:1443–9. https://doi.org/10.1111/trf.15870.

[45] Kendoff D, Tomeczkowski J, Fritze J, Gombotz H, von Heymann C. Präoperative Anämie in der Orthopädie: Klinische Relevanz, Diagnostik und Therapie. Orthopade 2011;40:1018–20, 1023–5, 1027–8. https://doi.org/10.1007/s00132-011-1789-3.

[46] Sim YE, Sim S-ED, Seng C, Howe TS, Koh SB, Abdullah HR. Preoperative anemia, functional outcomes, and quality of life after hip fracture surgery: Preoperative anemia and hip fracture repair. J Am Geriatr Soc 2018;66:1524–31. https://doi.org/10.1111/jgs.15428.

[47] Shander A, Corwin HL, Meier J, Auerbach M, Bisbe E, Blitz J, et al. Recommendations from the international consensus conference on anemia management in surgical patients (ICCAMS). Ann Surg 2023;277:581–90. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005721.

[48] Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. Haematologica 2014;99:1671–6. https://doi.org/10.3324/haematol.2014.111492.

[49] Fortuny J, von Gersdorff G, Lassalle R, Linder M, Overbeek J, Reinold J, et al. Use of intravenous iron and risk of anaphylaxis: A multinational observational post-authorisation safety study in Europe. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2021;30:1447–57. https://doi.org/10.1002/pds.5319.

[50] Jurado García JM, Torres Sánchez E, Olmos Hidalgo D, Alba Conejo E. Erythropoietin pharmacology. Clin Transl Oncol 2007;9:715–22. https://doi.org/10.1007/s12094-007-0128-y.

[51] Platanias LC, Miller CB, Mick R, Hart RD, Ozer H, McEvilly JM, et al. Treatment of chemotherapy-induced anemia with recombinant human erythropoietin in cancer patients. J Clin Oncol 1991;9:2021–6. https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.11.2021.

[52] Alsaleh K, Alotaibi GS, Almodaimegh HS, Aleem AA, Kouroukis CT. The use of preoperative erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Arthroplasty 2013;28:1463–72. https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.01.024.

[53] Cahill CM, Alhasson B, Blumberg N, Melvin A, Knight P, Gloff M, et al. Preoperative anemia management program reduces blood transfusion in elective cardiac surgical patients, improving outcomes and decreasing hospital length of stay. Transfusion 2021;61:2629–36. https://doi.org/10.1111/trf.16564.

[54] Lin DM, Lin ES, Tran M-H. Efficacy and safety of erythropoietin and intravenous iron in perioperative blood management: a systematic review. Transfus Med Rev 2013;27:221–34. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2013.09.001.

[55] Auerbach M, Macdougall IC. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. Blood Transfus 2014;12:296–300. https://doi.org/10.2450/2014.0094-14.

[56] Wilson J, Yao GL, Raftery J, Bohlius J, Brunskill S, Sandercock J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess 2007;11:1–202, iii–iv. https://doi.org/10.3310/hta11130.

[57] Roger SD, Tio M, Park H-C, Choong HL, Goh B, Cushway TR, et al. Intravenous iron and erythropoiesis-stimulating agents in haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. Nephrology (Carlton) 2017;22:969–76. https://doi.org/10.1111/nep.12940.