

Raport statystyczny

**Akceptacja doustnej zawiesiny żelaza karbonylowego w oleju MCT
(Innofer[®]/Innofer[®] baby, Chiesi Poland) w grupie pacjentów pediatrycznych
wymagających suplementacji żelaza**

| | |
|---|---|
| Numer wersji i data protokołu: | WERSJA 1.4 03/03/2022 |
| Numer protokołu: | IDA |
| Sponsor: | Chiesi Poland Sp. z o. o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa |
| Przedstawiciel sponsora: | Roman Hożejowski +48 725 995 000 r.hozejowski@chiesi.com |
| CRO odpowiedzialne za zarządzanie projektem | BioStat Sp. z o.o. ul. Kowalczyka 17 44-207 Rybnik, Polska |
| CRO Project Manager: | Patrycja Skrobek tel. +48 530 714 118 pskrobek@biostat.com.pl |
| Statystyk badania | Marian Płaszczycza +48 666 069 834 mplaszczycza@biostat.com.pl Martyna Szczyrba mszczyrba@biostat.com.pl |
| Data management i statystyka | BioStat Sp. z o.o. ul. Kowalczyka 17 44-207 Rybnik, Poland Marian Płaszczycza +48 666 069 834 mplaszczycza@biostat.com.pl Mateusz Piechaczek +48 570 801 008 mpiechaczek@biostat.com.pl |

Podsumowanie zmian

| Numer wersji | Data wersji | Rozdziały, których dotyczą zmiany | Podsumowanie zmian |
|--------------|-------------|-----------------------------------|--------------------|
| 1.0 | 03.01.2024 | n/a | Wersja finalna |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Podpisy

Autor: Marian Płaszczyca
Project Manager


Marian Płaszczyca (03.01.2024 11:04 GMT+1)

Data, podpis

Autor: Martyna Szczyrba
Data manager i analityk danych

Martyna Szczyrba
Martyna Szczyrba (03.01.2024 10:54 GMT+1)

Data, podpis

Zatwierdził: Przedstawiciel Sponsora, Chiesi Sp. z o. o.
Roman Hożejowski



Data, podpis

Spis treści

| | |
|--|----|
| Wykaz skrótów | 6 |
| 1. Wprowadzenie | 7 |
| 2. Opis badania | 7 |
| 2.1. Cele badania | 7 |
| 2.1.1. Cel pierwszorzędowy | 7 |
| 2.1.2. Cele drugorzędowe | 7 |
| 2.2. Projekt badania | 7 |
| 2.2.1. Kryteria włączenia | 7 |
| 2.2.2. Kryteria wyłączenia | 8 |
| 2.2.3. Schemat obserwacji | 8 |
| 3. Ogólne aspekty analizy statystycznej | 8 |
| 3.1. Populacje | 8 |
| 3.1.1. Populacja pełnej analizy (ang. <i>Full analysis set</i> ; FAS)..... | 8 |
| 3.2. Dewiacje od protokołu | 9 |
| 4. Szczegółowe aspekty analizy statystycznej..... | 9 |
| 4.1. Definicje/zmienne wywiedzione | 9 |
| 4.1.1. Dzień 1 badania | 9 |
| 4.1.2. UIBC | 9 |
| 4.1.3. Długość okresu suplementacji Innofer [®] / Innofer [®] baby | 9 |
| 4.1.4. Ocena akceptacji stosowanego preparatu żelaza | 9 |
| 4.1.5. Ocena efektu terapii | 10 |
| 4.1.6. Z-score dla masy ciała | 10 |
| 4.2. Specyfikacja tabel | 10 |
| 4.3. Specyfikacja wykresów | 10 |
| 4.4. Listingi danych | 10 |
| 4.5. Rezygnacje pacjentów oraz braki danych..... | 11 |
| 4.6. Dyspozycja pacjentów | 11 |
| 4.7. Dane demograficzne oraz charakterystyka pacjentów | 11 |
| 4.8. Choroby współistniejące..... | 11 |
| 4.9. Analiza skuteczności | 12 |
| 4.9.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy | 12 |
| 4.9.2. Drugorzędowe punkty końcowe | 12 |
| 4.10. Analiza bezpieczeństwa..... | 13 |

| | | |
|----------|---|----|
| 5. | Oprogramowanie statystyczne | 13 |
| 6. | Wyniki badania | 13 |
| 6.1. | Dyspozycja pacjentów, dane demograficzne i pozostałe charakterystyki podstawowe 13 | |
| 6.1.1. | Dyspozycja pacjentów | 13 |
| 6.1.2. | Dane demograficzne oraz charakterystyka pacjentów | 15 |
| 6.1.3. | Czas trwania terapii | 16 |
| 6.1.4. | Wyniki ferrytyny przed rozpoczęciem suplementacji | 18 |
| 6.1.5. | Spożycie mięsa | 19 |
| 6.1.6. | Choroby współistniejące | 20 |
| 6.2. | Analiza punktów końcowych badania | 20 |
| 6.2.1. | Punkt pierwszorzędowy | 20 |
| 6.2.2. | Punkty drugorzędowe | 24 |
| 6.2.2.1. | Ocena skuteczności wyrażona jako normalizacja laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza | 24 |
| 6.2.2.2. | Ocena skuteczności wyrażona jako zmiana laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza | 26 |
| 6.2.2.3. | Ocena skuteczności wyrażona jako możliwość odstawienia preparatu po maksymalnie 4-miesięcznym okresie suplementacji | 42 |
| 6.2.2.4. | Ocena zależności pomiędzy długością okresu suplementacji preparatu, a udokumentowanym nawrotem niedoboru Fe i ewentualną koniecznością powtórzenia kursu suplementacji żelaza w okresie 2 miesięcy po zakończeniu terapii | 43 |
| 6.2.2.5. | Ocena częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów i ich opiekunów podczas stosowania preparatów Innofer® / Innofer®baby oraz ich wpływ na stosowanie preparatu | 43 |
| 6.3. | Analiza bezpieczeństwa | 46 |
| 6.3.1. | Dane laboratoryjne | 46 |
| 6.3.2. | Badanie kału/moczu | 60 |
| 7. | Podsumowanie | 63 |
| 8. | Literatura | 64 |

Wykaz skrótów

| | |
|------|--|
| AE | Zdarzenie niepożądane |
| CI | Przedział ufności |
| CRO | Firma prowadząca badanie na zlecenie (ang. Contract Research Organization) |
| eCRF | Karta obserwacji klinicznej, wersja elektroniczna |
| ICH | Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji |
| IDA | Niedokrwistość z niedoboru żelaza (ang. Iron Deficiency Anemia) |
| KKCz | Koncentrat Krwinek Czerwonych |
| NA | Nie dotyczy (ang. Not Available) |
| SD | Odchylenie standardowe |
| SOP | Standardowe Procedury Operacyjne (ang. Standard Operating Procedures) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia |

1. Wprowadzenie

Badanie IDA było nieinterwencyjnym badaniem obserwacyjnym. Miało ono na celu ocenę stopnia akceptacji doustnej zawiesiny żelaza elementarnego – Innofer® / Innofer®baby w populacji pediatrycznej.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w oparciu o następujące Standardowe Procedury Operacyjne (*ang. Standard Operating Procedures; SOP*): Przygotowanie baz danych - PS01/2022, Zamknięcie bazy danych - PS06/2022 and Analiza danych - PS11/2022. Raport statystyczny z badania został napisany zgodnie z wytycznymi ICH E3 i E9.

2. Opis badania

2.1. Cele badania

2.1.1. Cel pierwszorzędowy

Ocena stopnia akceptacji doustnej zawiesiny żelaza elementarnego – Innofer® / Innofer®baby przez pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesięcy do 6 lat.

2.1.2. Cele drugorzędowe

- Ocena skuteczności Innofer® / Innofer®baby wyrażona jako:
 - normalizacja laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza (o ile dostępne) i możliwość odstawienia preparatu po maksymalnie 4-miesięcznym okresie suplementacji i/lub
 - konieczność ponownego rozpoczęcia suplementacji żelaza w ciągu 2 miesięcy po odstawieniu preparatu
- Ocena zależności pomiędzy długością okresu suplementacji Innofer® / Innofer®baby, a udokumentowanym nawrotem niedoboru Fe i ewentualną koniecznością powtórzenia kursu suplementacji żelaza w okresie 2 miesięcy po zakończeniu terapii
- Ocena częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów i ich opiekunów podczas stosowania preparatów Innofer® / Innofer®baby oraz ich wpływ na stosowanie preparatu

2.2. Projekt badania

IDA była nieinterwencyjnym badaniem obserwacyjnym.

W ramach badania przewidziano włączenie 100 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, u których wykryto niedobór żelaza. Ostatecznie do badania włączono 23 dzieci. Pacjenci byli obserwowani na czterech wizytach:

- Wizyta I - rozpoczęcie suplementacji żelaza,
- Wizyta II - odbywająca się w okresie od 2 do 6 tygodni po rozpoczęciu suplementacji,
- Wizyta III - zakończenie terapii, które zgodnie z planem badania realizowane było maksymalnie do 4 miesięcy od rozpoczęcia suplementacji,
- Wizyta IV – wizyta kontrolna, mająca miejsce od 2 do 3 miesięcy po zakończeniu terapii.

2.2.1. Kryteria włączenia

1. Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat
2. Jakiegokolwiek wskazanie do suplementacji terapeutycznej doustnym preparatem żelaza elementarnego – Innofer® / Innofer®baby

2.2.2. Kryteria wyłączenia

1. Dzieci z niedokrwistością z przyczyn innych niż niedobór żelaza

2.2.3. Schemat obserwacji

Szczegóły dotyczące procedur i harmonogramu ocen przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Schemat obserwacji

| | Wizyta I (rozpoczęcie suplementacji) | Wizyta II (+ 2 do 6 tyg. Od początku suplementacji) | Wizyta III (zakończenie terapii max do 4 miesięcy od początku suplementacji) | Wizyta IV (2-3 mies. po zakończeniu terapii) |
|---|--|--|---|--|
| Data wizyty | X | X | X | X |
| Dane demograficzne /m ciała | X | X | X | |
| Choroby współistniejące | X | | | |
| Zastosowana dawka Innofer® lub Innofer® baby | X | X | | |
| Badania laboratoryjne: * | | | | |
| • Morfologia krwi obwodowej | X | X | X | X |
| • Ferrytyna | X | X | X | X |
| • CRP | X | X | X | X |
| • TIBC | X | X | X | |
| • UIBC | X | X | X | |
| • Żelazo w surowicy | X | X | X | |
| • Kał na krew utajoną | | X | X | |
| • Bad. ogólne moczu | X | X | X | |
| Ocena akceptacji preparatu żelaza (skala 1-5) | | X | X | |
| Ocena tolerancji preparatu żelaza | | X | X | |
| Ocena efektu terapii | | X | X | X |
| Konieczność dodatkowego kursu suplementacji żelaza | | | | X |

*z uwagi na nieinterwencyjny charakter badania, zbierano wyniki jedynie tych badań, które były wykonane w ramach rutynowego postępowania

3. Ogólne aspekty analizy statystycznej

Analizy statystyczne zostały przeprowadzone przez Biostat Sp. z o. o. zgodnie z wytycznymi ICH E3 i E9 i standardowymi procedurami operacyjnymi Biostat Sp. z o. o.

3.1. Populacje

Pacjenci, którzy spełnili kryteria danej populacji, zostali do niej zakwalifikowani i włączeni do analiz, o ile były dostępne dotyczące ich dane.

3.1.1. Populacja pełnej analizy (ang. *Full analysis set; FAS*)

Protokół IDA wersja 1.4 03/03/2022

Raport statystyczny wersja 1.0 (03.01.2024)

Strona 8 z 64

Wszyscy pacjenci spełniający kryteria wejścia do badania dla których uzupełniono formularz „Zastosowany preparat” na Wizycie I.

3.2. Dewiacje od protokołu

Z analizy wyłączono pacjentów, u których nie zostały spełnione kryteria włączenia/wyłączenia.

4. Szczegółowe aspekty analizy statystycznej

P-wartości $\geq 0,001$ zostały zapisane z dokładnością do 3 miejsc po przecinku. P-wartości mniejsze niż 0,001 zostały zapisane jako „<0,001”. Średnia, odchylenie standardowe i wszelkie inne statystyki inne niż kwantyle zapisano z dokładnością do jednego miejsca po przecinku więcej niż pierwotne dane. Kwantyle, takie jak mediana lub minimum i maksimum, zostały zapisane z użyciem tej samej liczby miejsc dziesiętnych, co oryginalne dane. Oszacowane parametry, które nie były w tej samej skali, co dane surowe (np. współczynniki regresji), zostały zaokrąglone do 3 cyfr znaczących.

Przedziały ufności (CI) 95% dla proporcji obliczono metodą Wilsona z korektą ciągłości Yeatesa, za pomocą funkcji *prop.test* oprogramowania statystycznego R. Przedziały ufności dla mediany zostały oszacowane za pomocą metody bootstrap, zaimplementowanej w funkcji *boot* (przeprowadzenie resamplingu) oraz *boot.ci* (uzyskanie przedziałów ufności na podstawie wyników resamplingu).

4.1. Definicje/zmienne wywiedzione

4.1.1. Dzień 1 badania

Dzień 1 zdefiniowano jako dzień podpisania formularza świadomej zgody przez rodzica/opiekuna prawnego. Ogólnie rzecz biorąc, każda data z danych o pacjentach została przedstawiona jako dzień badania (oprócz faktycznej daty). W badaniu nie występował dzień 0.

4.1.2. UIBC

UIBC (ang. Unsaturated Iron Binding Capacity) czyli utajona zdolność wiązania żelaza, została wyliczona za pomocą równania:

$$UIBC [\mu\text{g/dl}] = TIBC [\mu\text{g/dl}] - \text{żelazo w surowicy} [\mu\text{g/dl}]$$

4.1.3. Długość okresu suplementacji Innofer® / Innofer®baby

Długość suplementacji wyliczono jako różnica pomiędzy datą Wizyty III (zakończeniem terapii) a datą Wizyty I (rozpoczęciem suplementacji żelaza) w dniach:

$$\text{Długość okresu suplementacji preparatu [dni]} = \text{data Wizyty III} - \text{data Wizyty I}$$

4.1.4. Ocena akceptacji stosowanego preparatu żelaza

W analizach zastosowano następującą skalę oceny akceptacji suplementowanego preparatu:

- dziecko przyjmuje preparat bez problemów - 5
- dziecko przyjmuje każdą dawkę preparatu, ale po odpowiednim zachęceniu - 4

- nie za każdym razem udaje się podać preparat, ale dziecko przyjmuje w całości większość dawek - 3
- dziecko odmawia przyjęcia preparatu, udaje się podać pojedyncze dawki po wymieszaniu produktu z napojem/pokarmem - 2
- podanie produktu jest niemożliwe ze względu na brak współpracy z dzieckiem/występowanie działań niepożądanych - 1.

4.1.5. Ocena efektu terapii

W ramach Wizyt II i III efekt terapii został zdefiniowany w sposób następujący:

- zadowolający – uzyskanie stężenia ferrytyny w granicach normy laboratoryjnej ośrodka,
- częściowo zadowolający – zwiększenie stężenia ferrytyny, ale dalej poniżej dolnej wartości normy laboratoryjnej,
- niezadowolający – bez zwiększenia stężenia ferrytyny.

Po zakończeniu obserwacji (Wizyta IV) dokonano oceny efektu terapii, wg schematu:

- brak konieczności stosowania dodatkowego kursu suplementacji żelaza,
- od zakończenia podawania Innofer® / Innofer®baby pacjent nie otrzymał kolejnego kursu suplementacji żelaza ale wymaga włączenia żelaza obecnie.

4.1.6. Z-score dla masy ciała

Waga ciała została przekształcona do wartości z-scores na podstawie standardu rozwoju dzieci WHO oraz Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents (US National Institute of Health, 2005).

4.2. Specyfikacja tabel

W przypadku zmiennych ciągłych statystyki opisowe zawierają na ogół liczebność próby N, średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe (SD), medianę, wartości dolnego i górnego kwartyla oraz wartości minimum i maksimum.

Dane kategoryczne zostały podsumowane w tabelach częstości zawierających liczbę obserwacji oraz procent liczony na podstawie całkowitej liczby obserwacji przedstawionej w nagłówku tabeli.

4.3. Specyfikacja wykresów

O ile nie wskazano inaczej, wykresy dla zmiennych związanych z oceną stopnia akceptacji żelaza elementarnego przybrały postać wykresów słupkowych. W przypadku punktów drugorzędowych dane przedstawione zarówno na wykresach słupkowych, jak i liniowych. Punkty na wykresach liniowych reprezentują średnią, a odchylenie standardowe obrazują poziome wąsy wychodzące z punktu.

4.4. Listingi danych

Dane w listingach zostały przedstawione w sposób, w jaki zostały udokumentowane. Wygenerowane lub przekształcone zmienne przedstawiono obok oryginalnych wpisów. We

wszystkich listingach umieszczono identyfikatory pacjenta złożone z nazwy ośrodka i numeru pacjenta wraz z informacją o populacji, do której należy.

O ile nie podano inaczej, listingi posortowano po identyfikatorach pacjenta i dniu badania.

Braki danych w listingach zostały przedstawione jako „NA” (ang. not available) zarówno w przypadku tekstu, jak i danych numerycznych. W przypadku częściowych braków danych w datach (nieznany dzień lub miesiąc) brakujące elementy zaprezentowano w postaci serii dziewiątek (np. 99-05-2021). Wszystkie imputowane dane przedstawiono oddzielnie od surowych danych lub odpowiednio oznaczono, by umożliwić przegląd danych w oryginalnej formie.

4.5. Rezygnacje pacjentów oraz braki danych

W przypadku pacjentów niezakwalifikowanych do udziału w badaniu zostały zebrane informacje dotyczące powodu wykluczenia. Przypadki takich pacjentów potraktowano jako niepowodzenia screeningu.

Dla pacjentów, u których wystąpiły dewiacje od protokołu wyłączające z analizy – podana została informacja o powodzie.

4.6. Dyspozycja pacjentów

Dyspozycja pacjentów została przedstawiona za pomocą tabeli prezentującej ilość pacjentów zakwalifikowanych do badania, pacjentów którym przepisano suplementację żelazem (populacja FAS), liczba pacjentów kończących udział w badaniu zgodnie z protokołem (wizyta IV) jak również podsumowanie liczby pacjentów przedwcześnie kończących udział w badaniu, wraz z powodami. Dodatkowo przedstawiony zostanie listing pacjentów wyłączonych z badania i tabela przedstawiająca liczbę pacjentów biorących udział w każdej planowanej protokołem wizycie.

4.7. Dane demograficzne oraz charakterystyka pacjentów

Dane demograficzne i podstawowe zmienne opisujące pacjentów włączonych do badania zostały przedstawione dla populacji. Szczegółowe podsumowanie przygotowano w oparciu o następujące zmienne:

- Płeć
- Wiek
- Masa ciała w kg
- Z-score masy ciała wyliczony na podstawie standardów WHO rozwoju fizycznego dzieci.

4.8. Choroby współistniejące

Historia medyczna została przedstawiona za pomocą tabeli częstości prezentującej liczbę i odsetek pacjentów bez chorób współistniejących, z jedną, bądź więcej niż jedną chorobą współistniejącą. Choroby współistniejące zostały przedstawione na poziomie klasy układów narządowych (SOC – ang. System Organ Class) oraz terminu preferowanego (PT – ang. preferred term).

4.9. Analiza skuteczności

4.9.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy

Ocena stopnia akceptacji doustnej zawiesiny żelaza elementarnego Innofer[®] / Innofer[®]baby przez pacjentów pediatrycznych została przedstawiona w tabeli zawierającej sumę i odsetek odpowiedzi dla każdego stopnia oceny akceptacji preparatu oraz oceny efektu terapii. Dla pierwszego z tych punktów zostały również zaprezentowane statystyki opisowe z uwzględnieniem 95% CI dla mediany, oszacowanej za pomocą metody bootstrap. Dla lepszego zobrazowania pierwszorzędowego punktu końcowego wyliczono także sumę i odsetek dwóch najwyższych punktowanych odpowiedzi w ocenie akceptacji: „Dziecko przyjmuje preparat bez problemów” oraz „Dziecko przyjmuje każdą dawkę preparatu, ale po odpowiednim zachęceniu”. Na tej podstawie wyliczony został 95% CI dla proporcji przy użyciu metody Wilsona. Tabela uwzględnia Wizytę II oraz Wizytę III.

Obydwie oceny zostały przedstawione za pomocą wykresów słupkowych.

4.9.2. Drugorzędowe punkty końcowe

Ocena skuteczności terapii wyrażona jako normalizacja laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza została przedstawiona tabelarycznie (za pomocą tabel częstości ukazujących wyniki laboratoryjne w kategoriach powyżej normy, w normie i poniżej normy) wraz z 95% CI dla proporcji wyników w normie. Wyniki zaprezentowano również w formie graficznej.

Ocena skuteczności wyrażona jako zmiana laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza zaprezentowana została w formie tabelarycznej (za pomocą tabel częstości oraz tabel zmian) i wykresów. Ukazano także korelację pomiędzy wykładnikami, do której wykonania posłużono się funkcją *cor.test*. Wybór metody bazował na ocenie normalności rozkładu obserwacji poszczególnych parametrów, co weryfikowano przy pomocy testów Shapiro-Wilka (funkcja *shapiro_test*). Do analizy powyższego punktu końcowego wykorzystano również liniowy model mieszany dla pomiarów powtarzanych (ang. *mixed models for repeated measures – MMRM*). Analiza została wykonana za pomocą biblioteki *mrm* w wersji 0.2.2. Różnice średnich brzegowych (ang. Least Squares Means; LSmeans) pomiędzy Wizytą I i kolejnymi wizytami wyliczono za pomocą pakietu *emmeans* w wersji 1.8.6.

Model przyjął formę:

$$\text{CHG} \sim \text{BASE} + \text{VISIT} + \text{us}(\text{VISIT} | \text{ID})$$

Gdzie:

- CHG – różnica pomiędzy daną wizytą a wartościami konkretnego wykładnika niedoboru żelaza na wizycie I
- BASE – wartość wykładnika niedoboru żelaza na wizycie I
- us(VISIT | ID) – oznacza, że w modelu przyjęta została nieustrukturyzowana macierz kowariancji opisującej zależność pomiędzy wariancjami obserwowanymi na kolejnych wizytach. Pozwoliło to na ujęcie w analizie zmienności wynikającej z powtarzania pomiarów u tych samych pacjentów na kolejnych wizytach.

Dane zaprezentowano za pomocą tabeli współczynników modelu, tabeli różnic średnich brzegowych oraz wykresu typu leśnego prezentującego na osi Y porównania pomiędzy

kolejnymi wizytami. Wartość na osi X reprezentująca różnicę średnich brzegowych została przedstawiona jako punkt, a 95% CI jako poziome wąsy wychodzące z punktu.

Skuteczność terapii oceniono także w formie tabeli częstości prezentującej oceny efektu terapii dokonywane na wizycie II i III. Efekt zadowalający rozumiany był jako uzyskanie stężenia ferrytyny w granicach normy laboratoryjnej ośrodka. Ocena efektu na wizycie IV interpretowana była poprzez brak konieczności stosowania dodatkowego kursu suplementacji żelaza. Dla każdej z wizyt został wyliczony przedział ufności za pomocą metody Wilsona.

Ocena skuteczności wyrażona jako możliwość odstawienia preparatu po maksymalnie 4-miesięcznym okresie suplementacji została zaprezentowana w formie tabelarycznej z uwzględnieniem 95% CI dla proporcji wyliczonego metodą Willsona.

Ocena zależności pomiędzy długością okresu suplementacji preparatu, a udokumentowanym nawrotem niedoboru żelaza i ewentualną koniecznością powtórzenia kursu suplementacji żelaza w okresie 2 miesięcy po zakończeniu terapii została przedstawiona w sposób analogiczny do wcześniejszego punktu drugorzędowego.

Ocena częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów i ich opiekunów podczas stosowania preparatów Innofer® / Innofer®baby zaprezentowano w tabeli częstości dla ogółu pacjentów oraz ogółu zdarzeń niepożądanych. Zawarto w niej informacje dotyczące liczby i procentu przypadków, w których nie odnotowano żadnych zdarzeń, a także ilości wystąpień poszczególnych działań niepożądanych. Ponadto, w tabeli uwzględniono informacje na temat wpływu tych zdarzeń na dalszy przebieg badania.

4.10. Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa zaprezentowano tabele charakterystyk wyników badań laboratoryjnych.

5. Oprogramowanie statystyczne

Pakiet statystyczny R (wer. 4.3.0 lub późniejsza, R Development Core Team) został użyty zgodnie ze standardami Biostat (PS11/2022 SOP „Data analysis”).

6. Wyniki badania

6.1. Dyspozycja pacjentów, dane demograficzne i pozostałe charakterystyki podstawowe

6.1.1. Dyspozycja pacjentów

Pierwszy pacjent został włączony do badania 13 kwietnia 2023, a ostatnia wizyta ostatniego pacjenta 12 listopada 2023.

W badaniu wzięło udział 23 pacjentów, wszyscy zostali zakwalifikowani do populacji pełnej analizy (Tabela 2). Badanie ukończyło 18 (78,3%) pacjentów, a 4 (17,4%) odnotowano jako

przypadki przedwczesnego zakończenia badania¹. Dwa z nich spowodowane były utratą kontaktu z pacjentem (50%), jeden wynikał ze spadku stężenia ferrytyny (25%), a jeden z konieczności wdrożenia leczenia dożylnego (25%).

Tabela 2. Dyspozycja pacjentów (Wszyscy pacjenci)

| Dyspozycja | Ogółem N = 23 |
|--|------------------|
| Wizyta I (rozpoczęcie suplementacji żelaza) | 23 (100,0%) |
| Populacja pełnej analizy (FAS) [1] | 23 (100,0%) |
| Ukończyło badanie [2] | 18 (78,3%) |
| Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu | 4 (17,4%) |
| Powody przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu [3] | |
| Utrata kontaktu z pacjentem | 2 (50,0%) |
| Wycofanie zgody przez pacjenta | 0 (0,0%) |
| Spadek stężenia ferrytyny | 1 (25,0%) |
| Konieczność przetoczenia KKCz | 0 (0,0%) |
| Konieczność wdrożenia leczenia dożylnego | 1 (25,0%) |
| Zgon pacjenta | 0 (0,0%) |

Procent dla wartości kategoriycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Odsetki mogą nie sumować się dokładnie do 100% ze względu na błąd zaokrąglenia.

Przypisy:

[1] Wszyscy pacjenci spełniający kryteria wejścia do badania dla których uzupełniono formularz „Zastosowany preparat” na Wizycie I.

[2] Wszyscy pacjenci, którzy odbyli ostatnią wizytę.

[3] Procent dla powodów przedwczesnego ukończenia udziału w badaniu liczony na podstawie liczby pacjentów, u których doszło do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu.

Źródło: 16.2.1.1. Dyspozycja pacjentów (Wszyscy pacjenci)

Wygenerowano 28-11-2023 09:26:14 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Wszyscy pacjenci (N=23) pochodzili z Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 – Kliniki Onkohematologii Dziecięcej (Tabela 3).

Tabela 3. Liczba pacjentów poddanych wizycie I względem ośrodków (Wszyscy pacjenci)

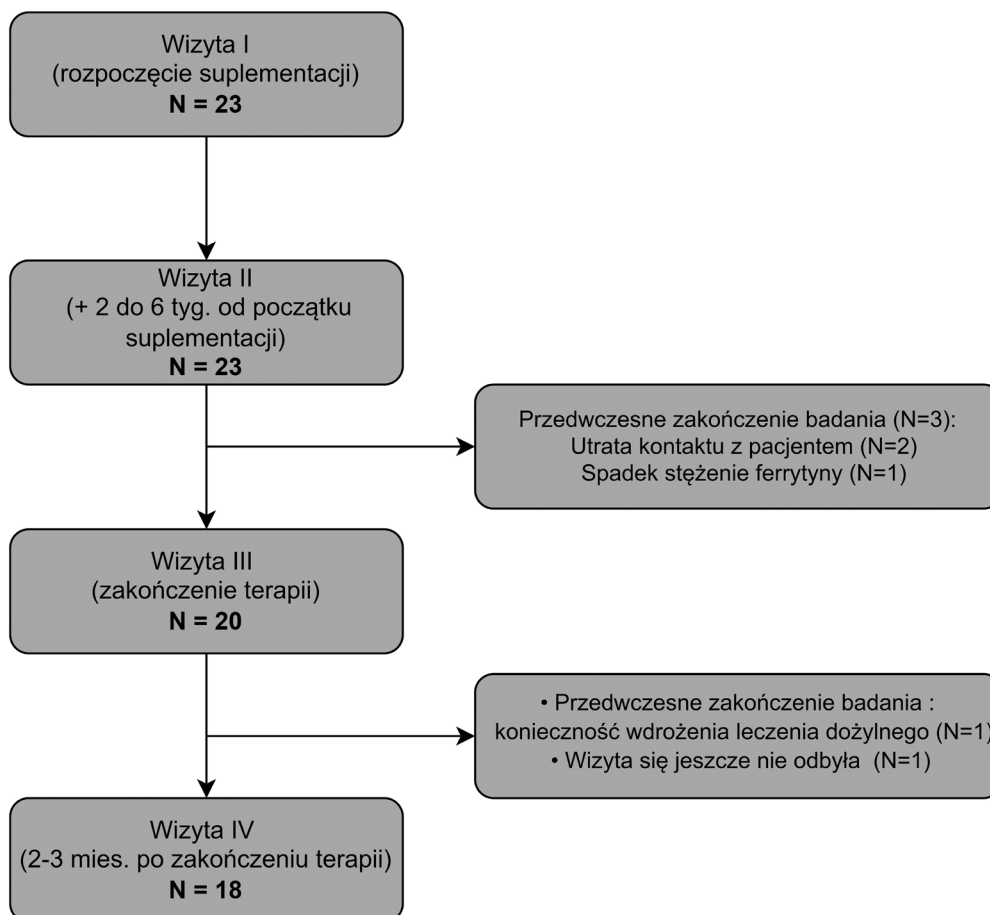
| Kod ośrodka | Oddział | Ogółem N = 23 |
|-------------------|---|------------------|
| RZESZÓW_01 | Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 - Klinika Onkohematologii Dziecięcej | 23 (100,0%) |
| LUBLIN_01 | Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej | 0 (0,0%) |
| GDAŃSK_01 | Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Poradnia Hematologiczna dla Dzieci | 0 (0,0%) |

Procent dla wartości kategoriycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Odsetki mogą nie sumować się dokładnie do 100% ze względu na błąd zaokrąglenia.

Źródło: 16.2.1.1. Dyspozycja pacjentów (Wszyscy pacjenci)

Wygenerowano 21-11-2023 15:34:10 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

¹ Jeden z pacjentów na moment tworzenia raportu nie odbył jeszcze ostatniej wizyty stąd liczba pacjentów, która ukończyła badanie i tych z odnotowanym przedwczesnym zakończeniem badania sumuje się do 22, a nie 23.



Rysunek 1. Dyspozycja pacjentów

Każdy z pacjentów odbył pierwsze dwie wizyty (Tabela 4). Na wizycie trzeciej pojawiło się już tylko 87% (N=20) pacjentów, a na wizycie czwartej 78,3% (N=18). Jak już wspomniano na wcześniejszym etapie raportu, przedwczesne zakończenie badania odnotowano u 17,4% (N=4) zrekrutowanych do tego badania osób.

Tabela 4. Udział w wizytach (FAS)

| Wizyta | Ogółem N = 23 |
|--|------------------|
| Wizyta I (rozpoczęcie suplementacji) | 23 (100,0%) |
| Wizyta II (+ 2 do 6 tyg. od początku suplementacji) | 23 (100,0%) |
| Wizyta III (zakończenie terapii max do 4 miesięcy od początku suplementacji) | 20 (87,0%) |
| Wizyta IV (2-3 mies. po zakończeniu terapii) | 18 (78,3%) |
| Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu | 4 (17,4%) |

Procent dla wartości kategoriycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Odsetki mogą nie sumować się dokładnie do 100% ze względu na błąd zaokrągleń.

Źródło: 16.2.1.2. Uczestnictwo w wizytach (Wszyscy pacjenci)

Wygenerowano 21-11-2023 15:34:11 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.1.2. Dane demograficzne oraz charakterystyka pacjentów

Zdecydowaną większość, bo aż 82,6% (N=19) pacjentów stanowili chłopcy (Tabela 5). Średnia wieku badanej grupy oscylowała wokół 3 (+/- 1,7) lat. Najmłodszy z pacjentów miał niecałe 9 miesięcy (0,7 lat), najstarszy zaś niemal 6 lat. Średnia waga badanych dzieci wynosiła 14 (+/- 4,8) kg. Współczynnik z-score dla tych pomiarów wynosił średnio -0,2, co wskazuje, że masa ciała badanej grupy dzieci była nieznacznie poniżej przeciętnego poziomu określonego przez standardy WHO dotyczące rozwoju fizycznego.

Tabela 5. Dane demograficzne oraz charakterystyka pacjentów (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 |
|----------------------------------|--------------------|
| Płeć | |
| Kobieta | 4 (17,4%) |
| Mężczyzna | 19 (82,6%) |
| Wiek [lata] | |
| N | 23 |
| średnia (SD) | 2,9 (1,7) |
| mediana (Q1 - Q3) | 2,6 (1,4 - 4,2) |
| min - max | 0,7 - 5,9 |
| Masa ciała [kg] | |
| N | 23 |
| średnia (SD) | 14,0 (4,8) |
| mediana (Q1 - Q3) | 13,5 (10,0 - 17,5) |
| min - max | 7,0 - 23,0 |
| z-score dla masy ciała[1] | |
| N | 23 |
| średnia (SD) | -0,2 (1,2) |
| mediana (Q1 - Q3) | -0,1 (-0,5 - 0,5) |
| min - max | -3,1 - 1,6 |

Przypisy:

Procent dla wartości katerycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Odsetki mogą nie sumować się dokładnie do 100% ze względu na błąd zaokrąglenia.

[1] Masę ciała przeliczono na z-score na podstawie standardów WHO rozwoju fizycznego dzieci.

Źródło: Listing 16.2.2.1. Wyjściowe dane demograficzne (Wszyscy pacjenci)

Wygenerowano 04-12-2023 09:49:16 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.1.3. Czas trwania terapii

Średni czas trwania terapii wyniósł 102,2 (+/- 33,1) dni. Najdłuższy okres suplementacji liczył 162 dni a najkrótszy zaledwie 28 dni. Tak krótki czas terapii spowodowany był jednak przedwczesnym zakończeniem udziału owego pacjenta w badaniu.

Tabela 6. Średni czas trwania terapii (FAS)

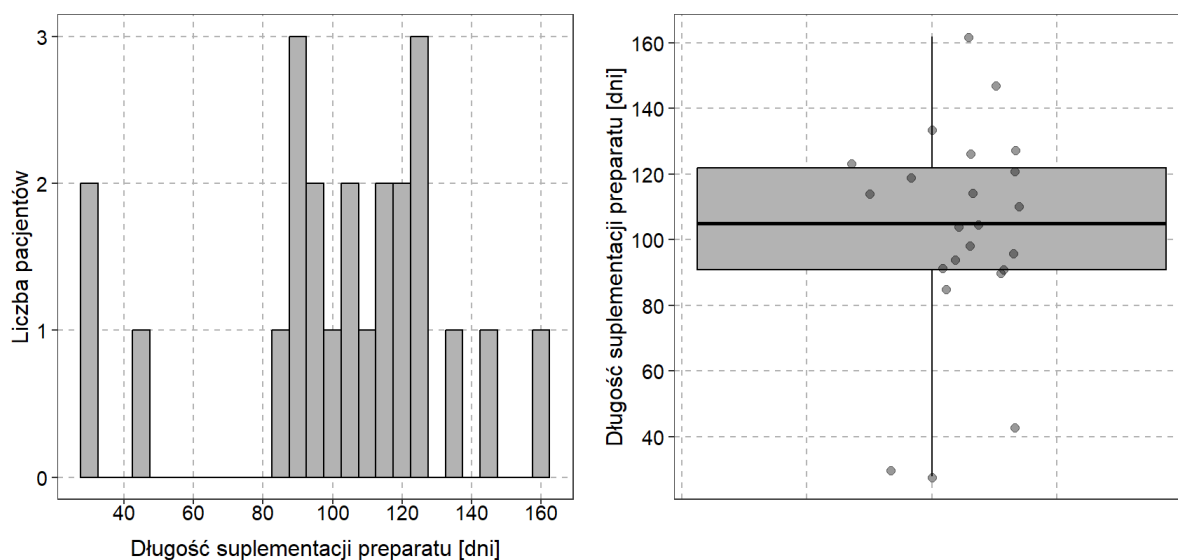
| Parametr | Ogółem N = 23 |
|-----------------------------------|------------------|
| Czas trwania terapii [dni] | |
| N | 23 |

| | |
|-------------------|----------------------|
| średnia (SD) | 102,2 (33,1) |
| mediana (Q1 - Q3) | 105,0 (91,0 - 122,0) |
| min - max | 28,0 - 162,0 |

Źródło: 16.2.1.2. Uczestnictwo w wizytach (Wszyscy pacjenci)

Wygenerowano 14-12-2023 14:15:45 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Czas trwania terapii (FAS)



Rysunek 2. Czas trwania terapii (FAS)

Źródło: 16.2.1.2. Uczestnictwo w wizytach (Wszyscy pacjenci)

Wygenerowano 14-12-2023 14:15:45 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Dokładny czas trwania terapii każdego z pacjentów zaprezentowano w Tabeli 7. Dodatkowo zwizualizowano go na Rysunku 3.

Tabela 7. Czas trwania terapii każdego z pacjentów (FAS)

| ID Pacjenta | Czas trwania terapii [dni] [1] |
|---------------|--------------------------------|
| RZESZÓW_01-01 | 127 |
| RZESZÓW_01-02 | 30 |
| RZESZÓW_01-04 | 105 |
| RZESZÓW_01-05 | 98 |
| RZESZÓW_01-06 | 147 |
| RZESZÓW_01-07 | 114 |
| RZESZÓW_01-08 | 123 |
| RZESZÓW_01-09 | 91 |
| RZESZÓW_01-10 | 162 |
| RZESZÓW_01-11 | 121 |
| RZESZÓW_01-12 | 43 |
| RZESZÓW_01-13 | 133 |
| RZESZÓW_01-14 | 119 |
| RZESZÓW_01-15 | 96 |

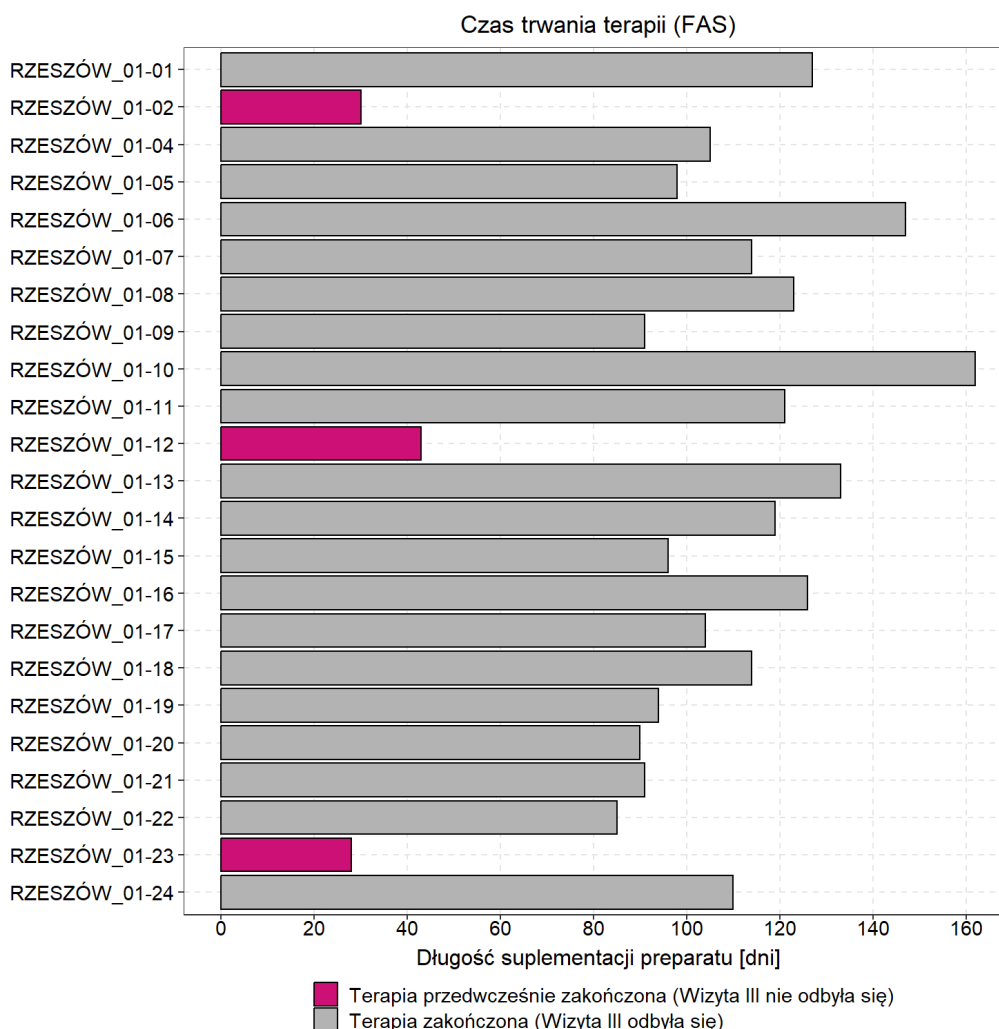
| | |
|---------------|-----|
| RZESZÓW_01-16 | 126 |
| RZESZÓW_01-17 | 104 |
| RZESZÓW_01-18 | 114 |
| RZESZÓW_01-19 | 94 |
| RZESZÓW_01-20 | 90 |
| RZESZÓW_01-21 | 91 |
| RZESZÓW_01-22 | 85 |
| RZESZÓW_01-23 | 28 |
| RZESZÓW_01-24 | 110 |

Przypisy:

[1] W przypadku przedwczesnego zakończenia terapii (pacjent po wizycie II przerwał udział w badaniu) długość suplementacji wyliczano jako różnica pomiędzy datą Wizyty II a datą Wizyty I.

Źródło: 16.2.1.2. Uczestnictwo w wizytach (Wszyscy pacjenci)

Wygenerowano 14-12-2023 14:15:45 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.



Rysunek 3. Czas trwania terapii u każdego pacjenta (FAS)

Źródło: 16.2.1.2. Uczestnictwo w wizytach (Wszyscy pacjenci)

Wygenerowano 14-12-2023 14:15:45 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.1.4. Wyniki ferrytyny przed rozpoczęciem suplementacji

Przed rozpoczęciem suplementacji, u 18 pacjentów (78,3%) odnotowano ferrytynę poniżej normy, podczas gdy tylko 5 dzieci (21,7%) wykazywało wyniki mieszczące się w zakresie normy. Nie stwierdzono przypadków zbyt wysokiego poziomu ferrytyny.

Tabela 8. Wyniki ferrytyny na wizycie I (FAS)

| Kategoryzacja wyników ferrytyny na wizycie I | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
|--|---------------|-----------|---------------|
| | 18 (78,3%) | 5 (21,7%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 14-12-2023 16:19:35 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.1.5. Spożycie mięsa

W ciągu trzech pierwszych wizyt zaobserwowano znaczący wzrost odsetka dzieci spożywających posiłki mięsne co najmniej dwa razy w tygodniu (z 65,2% na wizycie I do 95,0% na wizycie III). Na wizycie IV odsetek ten nieco spadł, osiągając wartość 94,4%.

Tabela 9. Spożycie mięsa w podziale na wizyty

| Parametr | Wizyta I N = 23 | Wizyta II N = 23 | Wizyta III N = 20 | Wizyta IV N = 18 |
|--|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Spożycie co najmniej 2 posiłków mięsnych tygodniowo | | | | |
| Tak | 15 (65,2%) | 18 (78,3%) | 19 (95,0%) | 17 (94,4%) |
| Nie | 8 (34,8%) | 5 (21,7%) | 1 (5,0%) | 1 (5,6%) |

Źródło: Listing 16 2 3 3. Spożycie mięsa (FAS)

Wygenerowano 20-12-2023 09:59:44 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

W ciągu całego badania 13 pacjentów (72,2%) regularnie spożywało posiłki mięsne co najmniej dwa razy w tygodniu. U 5 dzieci (27,8%) przynajmniej podczas jednej z wizyt, potwierdzono, że nie konsumowały one takiej ilości mięsa.

W trakcie suplementacji preparatu zauważono, że 7 pacjentów (35,0%) nie utrzymywało nawyku spożywania dwóch posiłków zawierających mięso. To sugeruje, że pacjent, który zrezygnował z badania po wizycie III, oraz osoba z planowaną ostatnią wizytą na grudzień, nie w pełni przestrzegały tego nawyku żywieniowego.

Tabela 10. Spożycie mięsa rozpatrywane całościowo względem wszystkich wizyt

| Parametr | Ogółem |
|---|------------|
| Spożywanie co najmniej 2 posiłków mięsnych tygodniowo przez cały okres badania [1] | |
| Tak | 13 (72,2%) |
| Nie | 5 (27,8%) |
| Spożywanie co najmniej 2 posiłków mięsnych tygodniowo przez cały okres suplementacji [2] | |
| Tak | 13 (65,0%) |
| Nie | 7 (35,0%) |

Przypisy:

Opcję twierdzącą przyznawano, jeżeli spożycie mięsa zostało potwierdzone na każdej rozpatrywanej wizycie. Natomiast opcję negującą przydzielano, jeżeli przynajmniej podczas jednej z wizyt zaprzeczono spożyciu co najmniej dwóch posiłków mięsnych tygodniowo.

[1] Spożycie mięsa w całym okresie trwania badania (od Wizyty I do Wizyty IV). Liczebność równa 18 pacjentów ze względu na przedwczesne zakończenie badania lub nie odbycie jeszcze Wizyty IV u 5 pozostałych dzieci.

[2] Spożycie mięsa w całym okresie suplementacji preparatu (od Wizyty I do Wizyty III). Liczebność równa 20 pacjentów ze względu na przedwczesne zakończenie badania u 3 dzieci po Wizycie II.

Wygenerowano 20-12-2023 09:59:44 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.1.6. Choroby współistniejące

Ponad połowa pacjentów (56,5%) nie posiadała żadnych chorób współistniejących, a 39,1% cechowała się więcej niż jednym schorzeniem. Szczegółowe schorzenia występujące u pojedynczych pacjentów wyszczególniono w Tabeli 11.

Tabela 11. Choroby współistniejące (FAS)

| SOC | PT [1] | Ogółem N = 23 |
|--|---|------------------|
| Brak schorzeń | | 13 (56,5%) |
| Dowolne schorzenie [2] | | 10 (43,5%) |
| Więcej niż jedno schorzenie | | 9 (39,1%) |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | 2 (8,7%) |
| | Alergia pokarmowa | 2 (8,7%) |
| Zakażenia i infestacje pasożytnicze | | 1 (4,3%) |
| | Powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego | 1 (4,3%) |
| Zaburzenia krwi i układu limfatycznego | | 2 (8,7%) |
| | Małopłytkowość immunologiczna | 1 (4,3%) |
| | Leukopenia | 1 (4,3%) |
| Zaburzenia układu nerwowego | | 1 (4,3%) |
| | Krwotok do ośrodkowego układu nerwowego | 1 (4,3%) |
| Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne | | 2 (8,7%) |
| | Ubytek przegrody międzykomorowej | 1 (4,3%) |
| | Malformacja Arnoldda-Chiariego | 1 (4,3%) |
| | Zespół Klippela-Trénaunaya | 1 (4,3%) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | 1 (4,3%) |
| | Niedosluch | 1 (4,3%) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | 1 (4,3%) |
| | Niedobór witaminy B12 | 1 (4,3%) |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | 2 (8,7%) |
| | Niedoczynność tarczycy | 2 (8,7%) |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | 1 (4,3%) |
| | Naczyniak krwionośny | 1 (4,3%) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | 1 (4,3%) |
| | Opóźnienie rozwojowe | 1 (4,3%) |

Przypisy:

[1] Historia medyczna zakodowana za pomocą słownika MedDRA w wersji 25.1.

[2] Liczba pacjentów z co najmniej jednym schorzeniem współistniejącym.

Źródło: Listing 16.2.2.2. Choroby współistniejące (FAS)

Wygenerowano 04-12-2023 09:14:58 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.2. Analiza punktów końcowych badania

6.2.1. Punkt pierwszorzędowy

Protokół IDA wersja 1.4 03/03/2022

Raport statystyczny wersja 1.0 (03.01.2024)

Strona 20 z 64

W Tabeli 12 przedstawiono ocenę akceptacji doustnej zawiesiny żelaza Innofer® lub Innofer® baby przez badaną grupę pacjentów pediatrycznych na wizytach drugiej i trzeciej. Wspomniane oceny zawierały się na pięciostopniowej skali, w której maksymalna punktacja (5) była tożsama ze stwierdzeniem, że dziecko przyjmuje preparat bez problemów, zaś najniższa (1) z brakiem możliwości podania preparatu ze względu na brak współpracy z dzieckiem lub występowanie działań niepożądanych. Blisko 96% dzieci przyjęło do wizyty drugiej każdą dawkę preparatu (82,6% bez żadnych problemów – tożsame z wysoką oceną efektu terapii, 13% po odpowiednim zachęceniu – tożsame z częściową oceną efektu terapii). Jedno z dzieci (4,3%) odmawiało przyjmowania preparatu, skutkiem czego udało mu się podać jedynie pojedyncze dawki produktu z napojem czy pokarmem, co przekładało się z kolei na niską ocenę efektu terapii. Rozpatrując ocenę akceptacji badanego preparatu jako zmienną numeryczną, jej średnia wynosiła ok. 4,7 (+/- 0,7) punktu.

Na wizycie trzeciej odnotowano, że 95% pacjentów przyjęło każdą dawkę preparatu (70% bez żadnych problemów, 25% po odpowiednim zachęceniu). Jedno z dzieci (5%) przyjęło natomiast jedynie większość, a nie wszystkie dawki, gdyż nie za każdym razem udało się mu podać preparat. Ocena akceptacji badanego preparatu na tej wizycie wyniosła średnio 4,6 (+/- 0,6) punktu na skali numerycznej (mediana i górny kwartył wynosiły 5 punktów). Przełożyło się to na wnioski o wysokim 60% (N=12) i częściowym 40% (N=8 pacjentów) efekcie terapii.

Zaobserwowane rozkłady przedstawiono również na rycinach 4 i 5.

Tabela 12. Ocena stopnia akceptacji doustnej zawiesiny żelaza elementarnego Innofer lub Innofer baby przez pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 miesięcy do 6 lat (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 |
|--|--------------------|
| Wizyta II | |
| Ocena akceptacji stosowanego preparatu żelaza (zmienna porządkowa) | |
| Dziecko przyjmuje preparat bez problemów (5) | 19 (82,6%) |
| Dziecko przyjmuje każdą dawkę preparatu, ale po odpowiednim zachęceniu (4) | 3 (13,0%) |
| Nie za każdym razem udaje się podać preparat, ale dziecko przyjmuje w całości większość dawek (3) | 0 (0,0%) |
| Dziecko odmawia przyjęcia preparatu, udaje się podać pojedyncze dawki po wymieszaniu produktu z napojem/pokarmem (2) | 1 (4,3%) |
| Podanie produktu jest niemożliwe ze względu na brak współpracy z dzieckiem/występowanie działań niepożądanych (1) | 0 (0,0%) |
| Dziecko przyjmuje każdą dawkę preparatu[1] | 22 (95,7%) |
| 95% CI | 76,0% ; 99,8% |
| Ocena akceptacji stosowanego preparatu żelaza (zmienna numeryczna) | |
| N | 23 |
| średnia (SD) | 4,7 (0,7) |
| mediana (Q1 - Q3) | 5,0 (5,0 - 5,0) |
| min - max | 2,0 - 5,0 |

| | |
|--|------------------|
| 95% CI | NA ² |
| Ocena efektu terapii [3] | |
| wysoka | 19 (82,6%) |
| częściowa | 3 (13,0%) |
| niska | 1 (4,3%) |
| Wizyta III | |
| Ocena akceptacji stosowanego preparatu żelaza (zmienna porządkowa) | |
| Dziecko przyjmuje preparat bez problemów (5) | 14 (70,0%) |
| Dziecko przyjmuje każdą dawkę preparatu, ale po odpowiednim zachęceniu (4) | 5 (25,0%) |
| Nie za każdym razem udaje się podać preparat, ale dziecko przyjmuje w całości większość dawek (3) | 1 (5,0%) |
| Dziecko odmawia przyjęcia preparatu, udaje się podać pojedyncze dawki po wymieszaniu produktu z napojem/pokarmem (2) | 0 (0,0%) |
| Podanie produktu jest niemożliwe ze względu na brak współpracy z dzieckiem/występowanie działań niepożądanych (1) | 0 (0,0%) |
| Dziecko przyjmuje każdą dawkę preparatu[1] | 19 (95,0%) |
| 95% CI | 73,1% ; 99,7% |
| Ocena akceptacji stosowanego preparatu żelaza (zmienna numeryczna) | |
| N | 20 |
| średnia (SD) | 4,6 (0,6) |
| mediana (Q1 - Q3) | 5,0 (4,0 - 5,0) |
| min - max | 3,0 - 5,0 |
| 95% CI[2] | 4,5 ; 5,0 |
| Ocena efektu terapii [3] | |
| wysoka | 12 (60,0%) |
| częściowa | 8 (40,0%) |
| niska | 0 (0,0%) |

Przypisy:

[1] Suma i odsetek odpowiedzi „Dziecko przyjmuje preparat bez problemów” lub „Dziecko przyjmuje każdą dawkę preparatu, ale po odpowiednim zachęceniu”. 95% CI dla proporcji wyliczono z zastosowaniem metody Wilsona.

[2] 95% CI dla mediany został oszacowany za pomocą metody bootstrap.

[3] Ocena efektu terapii:

wysoka - podano wszystkie lub prawie wszystkie (90- 100%) wymagane dawki Innofer/Innofer baby

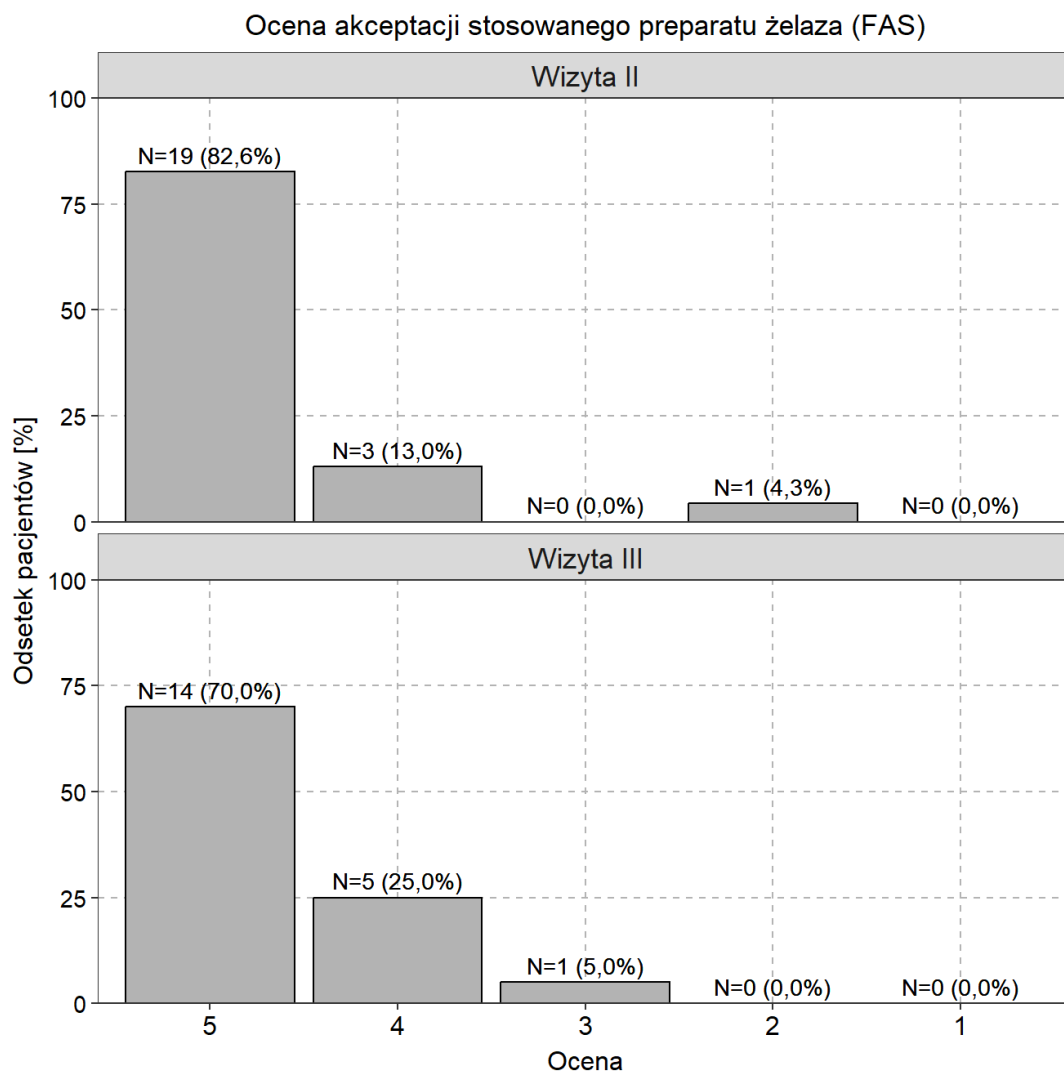
częściowa - podano co najmniej 50% wymaganych dawek Innofer/Innofer baby

niska - podano mniej niż 50% wymaganych dawek Innofer/Innofer baby

Źródło: Listing 16.2.4.1. Ocena akceptacji i tolerancji terapii (FAS)

Wygenerowano 13-12-2023 08:42:54 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

² W przypadku każdej symulacji metodą bootstrap wartości mediany wynosiły 5, więc nie było możliwe wyznaczenie przedziału ufności.



Rysunek 4. Ocena akceptacji stosowanego preparatu żelaza (FAS)

Etykiety osi X:

5 - dziecko przyjmuje preparat bez problemów

4 - dziecko przyjmuje każdą dawkę preparatu, ale po odpowiednim zachęceniu

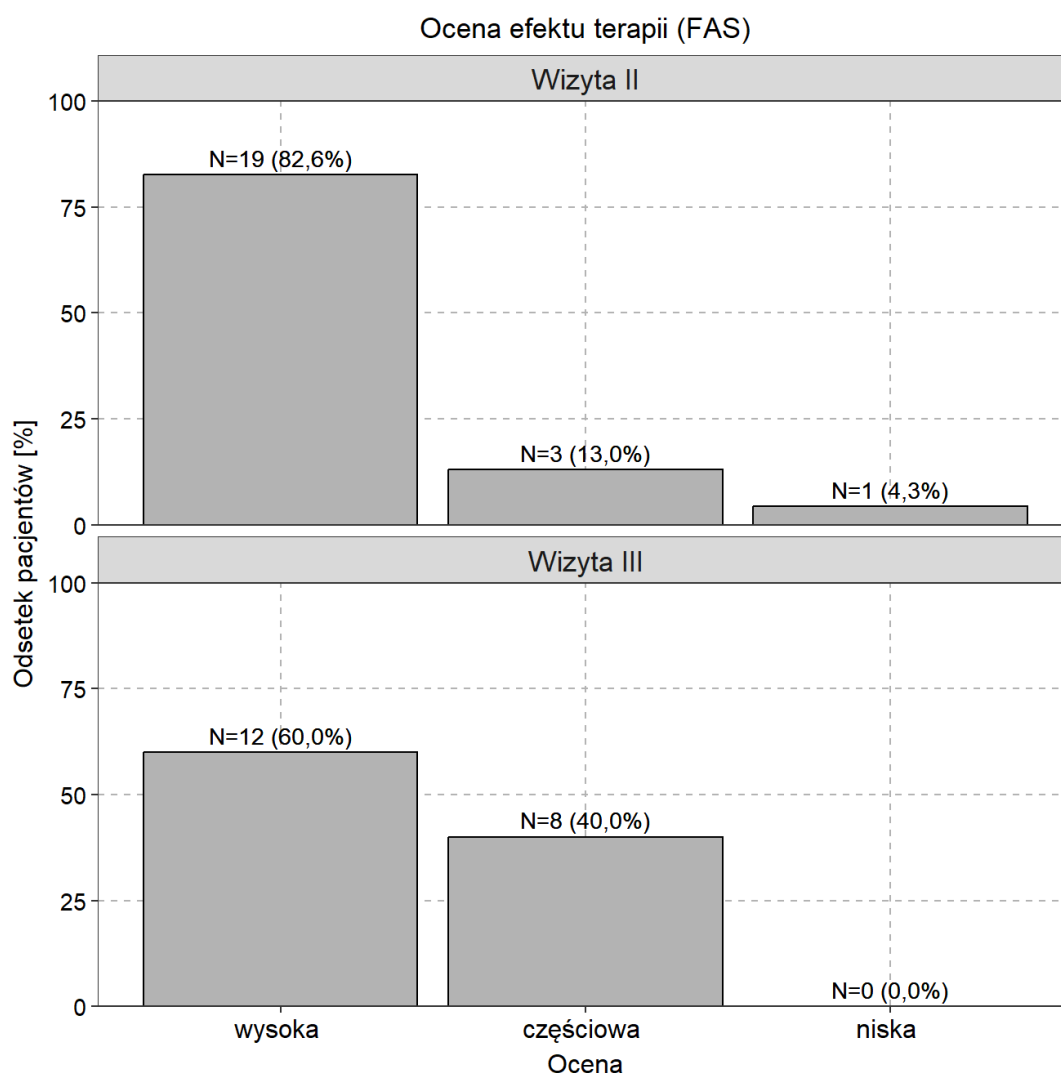
3 - nie za każdym razem udaje się podać preparat, ale dziecko przyjmuje w całości większość dawek

2 - dziecko odmawia przyjęcia preparatu, udaje się podać pojedyncze dawki po wymieszaniu produktu z napojem/pokarmem

1 - podanie produktu jest niemożliwe ze względu na brak współpracy z dzieckiem/występowanie działań niepożądanych

Źródło: Listing 16.2.4.1. Ocena akceptacji i tolerancji terapii (FAS)

Wygenerowano 13-12-2023 08:54:31 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.



Rysunek 5. Ocena efektu terapii (FAS)

Etykiety osi X:

wysoka - podano wszystkie lub prawie wszystkie (90- 100%) wymagane dawki Innofer/Innofer baby

częściowa - podano co najmniej 50% wymaganych dawek Innofer/Innofer baby

niska - podano mniej niż 50% wymaganych dawek Innofer/Innofer baby

Źródło: Listing 16.2.4.1. Ocena akceptacji i tolerancji terapii (FAS)

Wygenerowano 13-12-2023 09:14:33 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.2.2. Punkty drugorzędowe

6.2.2.1. Ocena skuteczności wyrażona jako normalizacja laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza

W Tabeli 13 zaprezentowano kategoryzację wyników dla badanych wykładników niedoboru żelaza.

W przypadku ferrytyny na etapie suplementacji preparatu tj. wizycie II i III wzrósł odsetek pacjentów z wynikami w normie (zmiana z 21,7% do 89,5%). Po zakończeniu terapii odsetek ten spadł do poziomu 70,6%.

Analizując dane dla hemoglobiny obserwujemy z kolei wzrost odsetka z wynikami tego parametru w normie na przestrzeni całego badania (od 34,8% na wizycie I po 83,3% na wizycie IV).

Najwyższy odsetek pacjentów z normalnym poziomem żelaza w surowicy zaobserwowano na wizycie II (81,2%). Na wizycie III odsetek ten zmniejszył się do 78,6%.

W okresie suplementacji preparatu odnotowano również wzrost odsetka pacjentów w normie dla TIBC (zmiana z 57,1% do 92,3%) oraz UIBC (zmiana z 50,0% do 78,6%).

Wszystkie te wyniki zobrazowano na Rycinie 6.

Tabela 13. Normalizacja laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza w okresie (FAS)

| Parametr | Wizyta I N = 23 | Wizyta II N = 23 | Wizyta III N = 20 | Wizyta IV N = 18 |
|--|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Ferrytyna | | | | |
| Poniżej normy | 18 (78,3%) | 6 (28,6%) | 2 (10,5%) | 5 (29,4%) |
| Normalny | 5 (21,7%) | 15 (71,4%) | 17 (89,5%) | 12 (70,6%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 8,3% ; 44,2% | 47,7% ; 87,8% | 65,5% ; 98,2% | 44,0% ; 88,6% |
| Hemoglobina | | | | |
| Poniżej normy | 15 (65,2%) | 9 (40,9%) | 5 (26,3%) | 3 (16,7%) |
| Normalny | 8 (34,8%) | 13 (59,1%) | 14 (73,7%) | 15 (83,3%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 17,2% ; 57,2% | 36,7% ; 78,5% | 48,6% ; 89,9% | 57,7% ; 95,6% |
| Żelazo w surowicy | | | | |
| Poniżej normy | 5 (31,2%) | 1 (6,2%) | 3 (21,4%) | |
| Normalny | 10 (62,5%) | 13 (81,2%) | 11 (78,6%) | |
| Powyżej normy | 1 (6,2%) | 2 (12,5%) | 0 (0,0%) | |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 35,9% ; 83,7% | 53,7% ; 95,0% | 48,8% ; 94,3% | |
| TIBC | | | | |
| Poniżej normy | 1 (7,1%) | 1 (6,7%) | 0 (0,0%) | |
| Normalny | 8 (57,1%) | 12 (80,0%) | 12 (92,3%) | |
| Powyżej normy | 5 (35,7%) | 2 (13,3%) | 1 (7,7%) | |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 29,6% ; 81,2% | 51,4% ; 94,7% | 62,1% ; 99,6% | |
| UIBC | | | | |
| Poniżej normy | 1 (6,2%) | 2 (12,5%) | 0 (0,0%) | |
| Normalny | 8 (50,0%) | 12 (75,0%) | 11 (78,6%) | |
| Powyżej normy | 7 (43,8%) | 2 (12,5%) | 3 (21,4%) | |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 28,0% ; 72,0% | 47,4% ; 91,7% | 48,8% ; 94,3% | |

Uwaga: Na wizycie IV nie zbierano danych o stężeniu żelaza w surowicy, TIBC i UIBD.

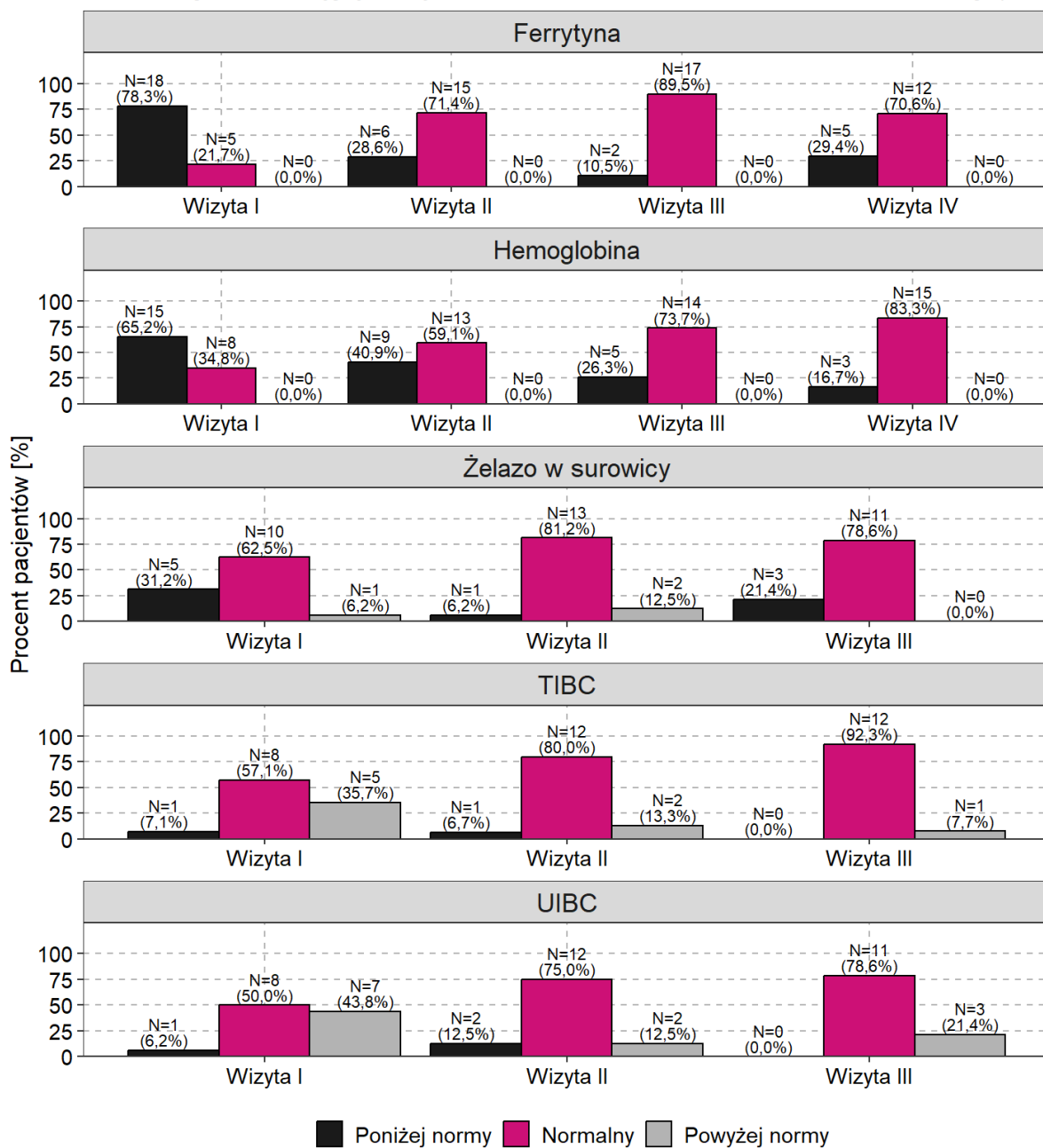
Przypisy:

[1] Przedziały ufności dla proporcji wyliczone metodą Wilsona.

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 14-12-2023 13:03:16 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Normalizacja laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza w okresie obserwacji (FAS)



Rysunek 6. Normalizacja laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza w okresie obserwacji (FAS)

Uwaga: Na wizycie IV nie zbierano danych o stężeniu żelaza w surowicy, TIBC i UIBD

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 13-12-2023 15:03:16 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.2.2.2. Ocena skuteczności wyrażona jako zmiana laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza

W Tabeli 14 znajdziemy charakterystykę poszczególnych wykładników niedoboru żelaza na każdej z wizyt. Z kolei w Tabeli 15 przedstawiono zmiany tych parametrów w stosunku do wizyty I.

Pierwszym z analizowanych wykładników jest ferrytyna [ng/ml], której średnia oscylowała na poziomie ok. 7,3 (+/- 4,4) ng/mg na wizycie I, ok. 13,1 (+/-6,8) ng/ml na wizycie II oraz 18,1 (+/-8,6) ng/ml i 16,9 (+/-10,6) ng/ml odpowiednio na wizytach III i IV. Warto zwrócić tutaj uwagę na dwie kwestie. Pierwszą z nich jest to, że średnio najwyższe pomiary tego parametru obserwujemy na wizycie III (średnia zmiana względem wizyty I ok. 10,6 (+/-8,0) ng/ml, zaś na wizytach II i IV kolejno ok. 5,5 (+/-8,3) ng/ml i 8,6 (+/-11,4) ng/ml). Drugą kwestią jest zaś rosnące z czasem zróżnicowanie pomiarów ferrytyny (rozumiane jako wzrastająca wartość odchylenia standardowego). Zależności te są również widoczne na Rycinie 7.

Drugim z weryfikowanych parametrów była hemoglobina, której średnia wynosiła na kolejnych wizytach odpowiednio: 10,4 (+/-2,1) g/dl; 11,6 (+/-0,8) g/dl; 12,1 (+/-0,9) g/dl i 12,3 (+/-0,8) g/dl. Ze względu na niewielką ilość pomiarów nie możemy jednak wyciągać wniosków na temat trendu zmian. Patrząc z kolei na zmiany stężenia hemoglobiny względem wizyty I na przestrzeni trwania badania, kształtują się one średnio na poziomie ok. 1,4 g/dl na wizycie II i 1,6 g/dl na wizytach III i IV. Odchylenie standardowe tych zmian oscylowało zaś w okolicach 2 g/dl. Opisane zależności prezentuje również Rycina 8.

W przypadku żelaza w surowicy [$\mu\text{g/dl}$] obserwujemy szczytową średnią na wizycie II wynoszącą ok. 72,3 (+/-45,5) $\mu\text{g/dl}$. Na pozostałych dwóch wizytach była ona zbliżona do ok. 50-52 $\mu\text{g/dl}$. Same średnie zmian względem wizyty I wskazywały na wzrost tego parametru o ok. 20,1 (+/-53,5) $\mu\text{g/dl}$ na wizycie II, zaś jego spadek o ok. 5,8 (+/-33,2) $\mu\text{g/dl}$, co przedstawiono także na Rycinie 9.

TIBC cechowało się niewielką tendencją spadkową na przestrzeni badania (średnie tego parametru wynosiły odpowiednio: 390,7 (+/-102,7) $\mu\text{g/dl}$; 370,4 (+/-87,3) $\mu\text{g/dl}$ i 367,1 (47,4) $\mu\text{g/dl}$ oraz dość widocznym równoczesnym zmniejszeniem się zróżnicowania wyników. W przypadku zmian (ze względu na fakt, że nie wszyscy pacjenci mieli wykonywane wszystkie badania na każdej z wizyt) dla wizyty drugiej średnia różnica pomiarów TIBC wynosiła -18,2 (+/-175,3) $\mu\text{g/dl}$, wskazując na spadek tego parametru w porównaniu do wizyty I, zaś na wizycie trzeciej wynik był porównywalny – zaobserwowano niewielki wzrost: 3,1 (+/-130,2) $\mu\text{g/dl}$. Kształtowanie się tego parametru i jego zmian zaprezentowano również na Rycinie 10.

Ostatnim z parametrów było UIBC [$\mu\text{g/dl}$], dla którego minimalną średnią zaobserwowano na wizycie drugiej (295,6 (+/-81,4) $\mu\text{g/dl}$). Na wizycie pierwszej ten parametr kształtował się średnio na poziomie ok. 343,4 (+/-111,8) $\mu\text{g/dl}$, zaś na wizycie trzeciej 312,4 (+/-63,1) $\mu\text{g/dl}$. Możemy jednocześnie zauważyć, że podobnie jak w przypadku TIBC [$\mu\text{g/dl}$], wraz z upływem czasu zwiększyła się jednorodność wyników dla UIBC [$\mu\text{g/dl}$]. W przypadku zmian dla wizyty drugiej średnia różnica pomiarów UIBC wynosiła -42,7 (+/-172,9) $\mu\text{g/dl}$, wskazując na spadek tego parametru w porównaniu do wizyty I, zaś na wizycie trzeciej jego wzrost średnio o ok. 9,4 (+/-132,3) $\mu\text{g/dl}$. Zwizualizowano to na Rycinie 11.

Tabela 14. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza w całym okresie obserwacji (FAS)

| Parametr | Wizyta I N = 23 | Wizyta II N = 23 | Wizyta III N = 20 | Wizyta IV N = 18 |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| Ferrytyna [ng/ml] | | | | |
| N | 23 | 21 | 19 | 17 |
| średnia (SD) | 7,3 (4,4) | 13,1 (6,8) | 18,1 (8,6) | 16,9 (10,6) |
| mediana (Q1 - Q3) | 6,4 (5,8 - 8,6) | 12,1 (9,8 - 15,4) | 17,0 (12,4 - 20,4) | 15,1 (9,8 - 19,5) |
| min - max | 0,5 - 22,4 | 2,6 - 32,7 | 4,7 - 40,7 | 5,5 - 43,8 |
| Hemoglobina [g/dl] | | | | |
| N | 23 | 22 | 19 | 18 |
| średnia (SD) | 10,4 (2,1) | 11,6 (0,8) | 12,1 (0,9) | 12,3 (0,8) |
| mediana (Q1 - Q3) | 10,7 (9,9 - 12,1) | 11,6 (11,1 - 12,0) | 12,2 (11,6 - 12,8) | 12,4 (11,7 - 12,8) |
| min - max | 5,1 - 13,0 | 10,3 - 13,6 | 10,4 - 13,8 | 10,8 - 13,4 |
| Żelazo w surowicy [µg/dl] | | | | |
| N | 16 | 16 | 14 | |
| średnia (SD) | 50,1 (35,7) | 72,3 (45,5) | 52,2 (29,1) | |
| mediana (Q1 - Q3) | 41,0 (21,8 - 69,8) | 67,0 (38,3 - 82,0) | 49,0 (29,6 - 77,2) | |
| min - max | 11,0 - 138,0 | 11,0 - 185,0 | 14,0 - 105,0 | |
| TIBC [µg/dl] | | | | |
| N | 14 | 15 | 13 | |
| średnia (SD) | 390,7 (102,7) | 370,4 (87,3) | 367,1 (47,4) | |
| mediana (Q1 - Q3) | 409,5 (367,5 - 458,5) | 382,0 (364,5 - 412,5) | 364,0 (335,0 - 395,0) | |
| min - max | 70,0 - 488,0 | 90,0 - 464,0 | 301,0 - 456,0 | |
| UIBC [µg/dl] | | | | |
| N | 14 | 15 | 13 | |
| średnia (SD) | 343,4 (111,8) | 295,6 (81,4) | 312,4 (63,1) | |
| mediana (Q1 - Q3) | 364,0 (311,5 - 402,8) | 314,0 (285,5 - 337,5) | 301,0 (262,0 - 354,0) | |
| min - max | 44,4 - 477,0 | 79,0 - 384,0 | 244,0 - 442,0 | |

Uwaga: Na wizycie IV nie zbierano danych o stężeniu żelaza w surowicy, TIBC i UIBD.

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 28-11-2023 11:36:35 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 15. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza w okresie obserwacji - zmiana w stosunku do Wizyty I (FAS)

| Parametr | Wizyta II N = 23 | Wizyta III N = 20 | Wizyta IV N = 18 |
|---------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Ferrytyna [ng/ml] | | | |
| N | 21 | 19 | 17 |
| średnia (SD) | 5,5 (8,3) | 10,6 (8,0) | 8,6 (11,4) |
| mediana (Q1 - Q3) | 4,7 (3,5 - 10,0) | 8,0 (6,7 - 12,4) | 6,1 (3,2 - 9,1) |
| min - max | -16,9 - 26,8 | 1,7 - 37,1 | -7,3 - 35,7 |
| Hemoglobina [g/dl] | | | |
| N | 22 | 19 | 18 |
| średnia (SD) | 1,4 (2,0) | 1,6 (2,2) | 1,6 (1,9) |

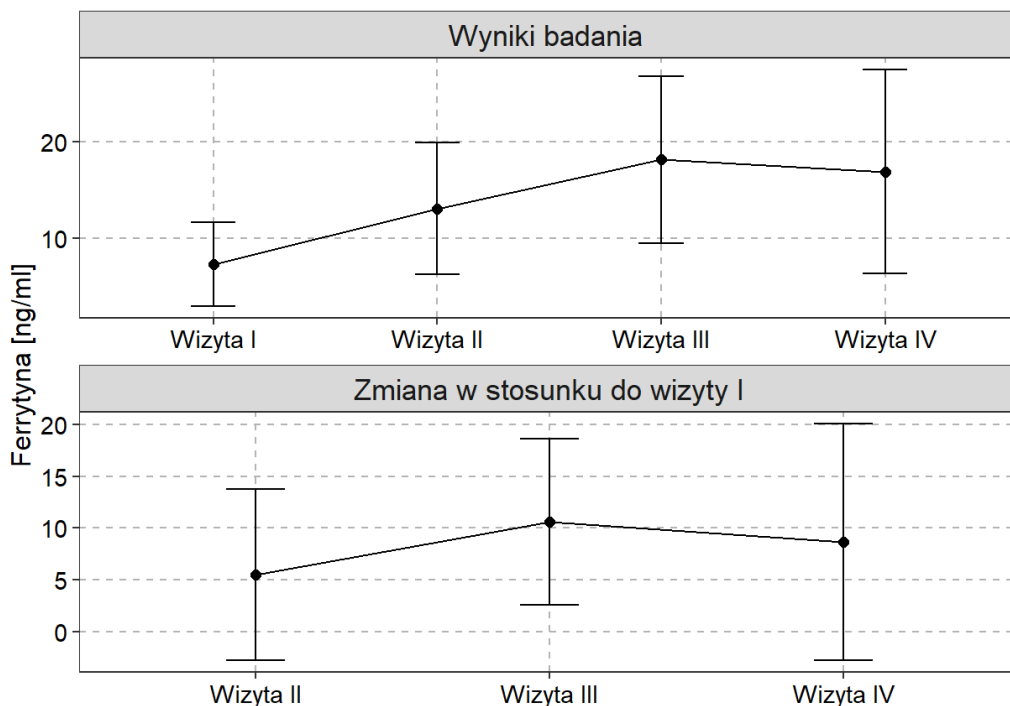
| | | | |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|
| mediana (Q1 - Q3) | 0,7 (0,5 - 1,3) | 1,0 (0,3 - 1,9) | 1,1 (0,2 - 2,1) |
| min - max | -0,8 - 7,3 | -0,3 - 8,7 | -0,6 - 6,9 |
| Żelazo w surowicy [µg/dl] | | | |
| N | 11 | 11 | |
| średnia (SD) | 20,1 (53,5) | -5,8 (33,2) | |
| mediana (Q1 - Q3) | 18,0 (-11,5 - 27,6) | -2,0 (-11,5 - 6,3) | |
| min - max | -29,0 - 164,0 | -78,0 - 42,0 | |
| TIBC [µg/dl] | | | |
| N | 9 | 9 | |
| średnia (SD) | -18,2 (175,3) | 3,1 (130,2) | |
| mediana (Q1 - Q3) | -12,0 (-54,0 - 24,0) | -40,0 (-56,0 - -11,0) | |
| min - max | -373,0 - 312,0 | -134,0 - 319,9 | |
| UIBC [µg/dl] | | | |
| N | 9 | 9 | |
| średnia (SD) | -42,7 (172,9) | 9,4 (132,3) | |
| mediana (Q1 - Q3) | -47,0 (-99,0 - 5,0) | -11,0 (-45,0 - 38,0) | |
| min - max | -368,0 - 282,8 | -176,0 - 314,2 | |

Uwaga: Na wizycie IV nie zbierano danych o stężeniu żelaza w surowicy, TIBC i UIBD.

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 21-11-2023 15:34:32 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

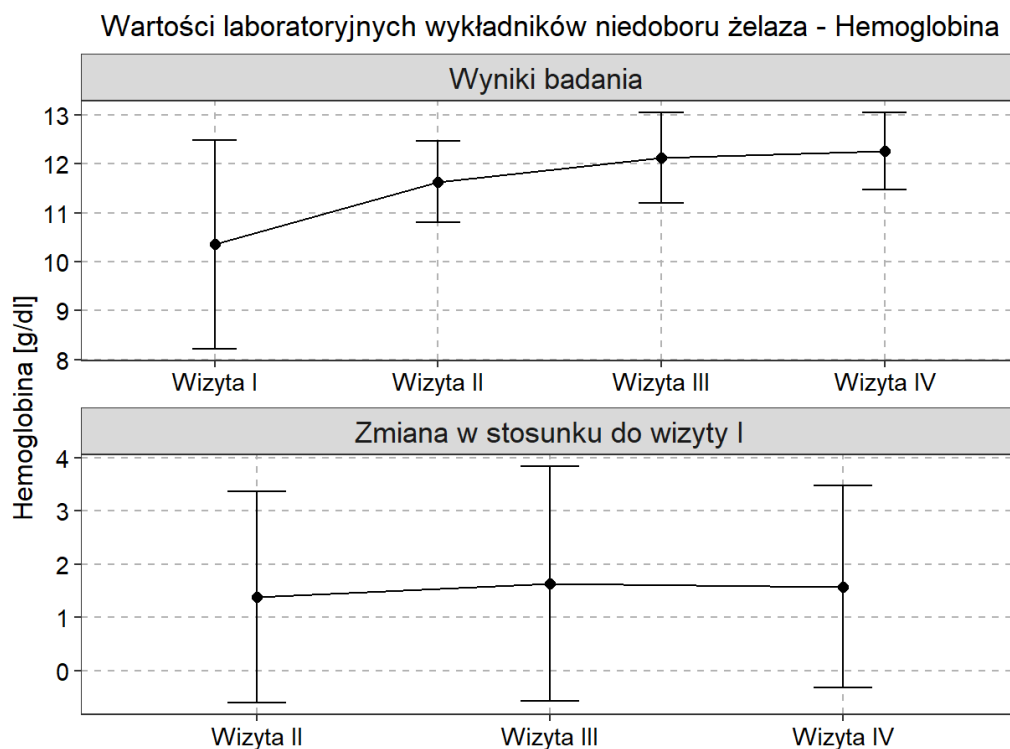
Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza - Ferrytyna



Rysunek 7. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza – Ferrytyna [ng/ml]

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

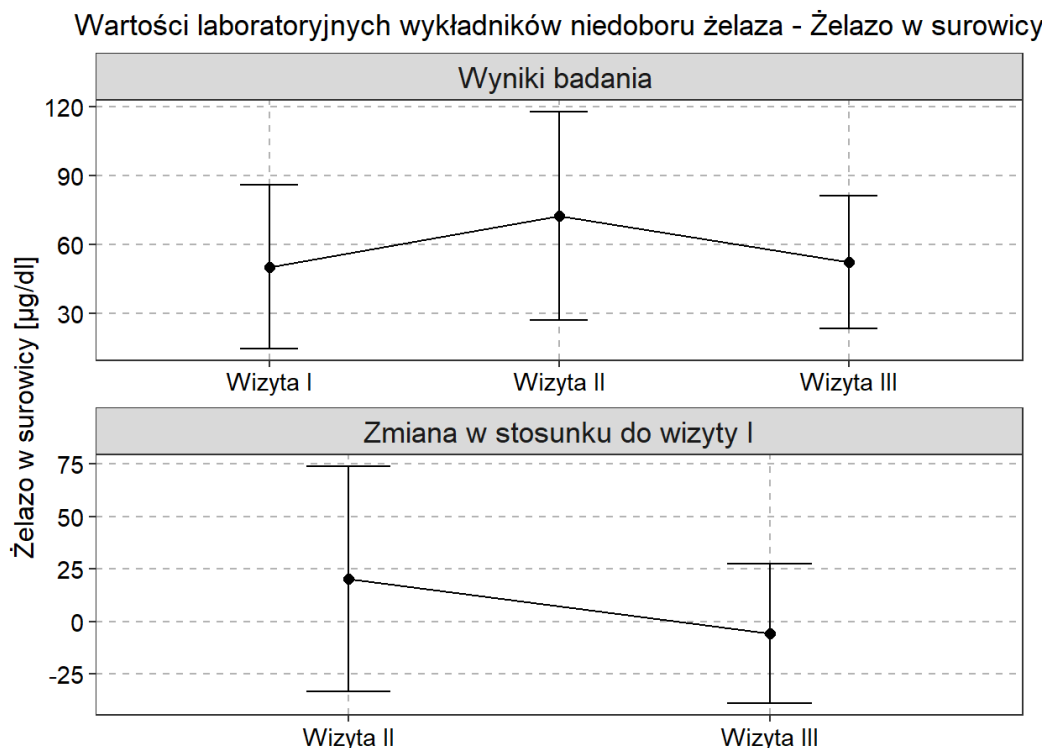
Wygenerowano 28-11-2023 12:55:51 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.



Rysunek 8. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza – Hemoglobina [g/dl]

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

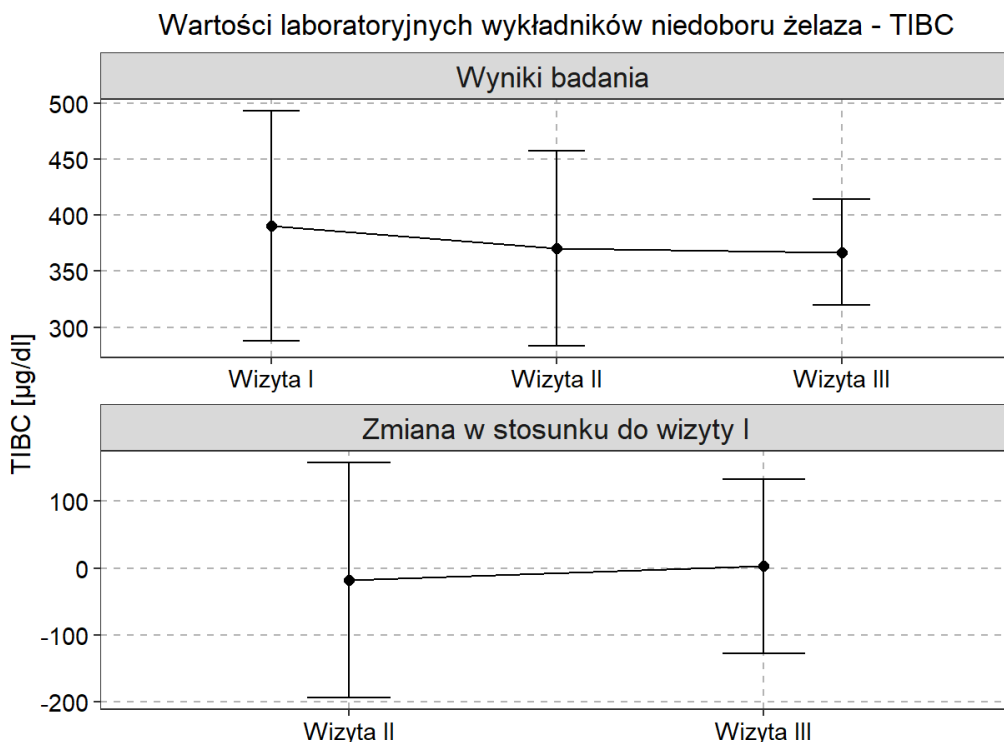
Wygenerowano 28-11-2023 12:55:51 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.



Rysunek 9. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza – Żelazo w surowicy [µg/dl]

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

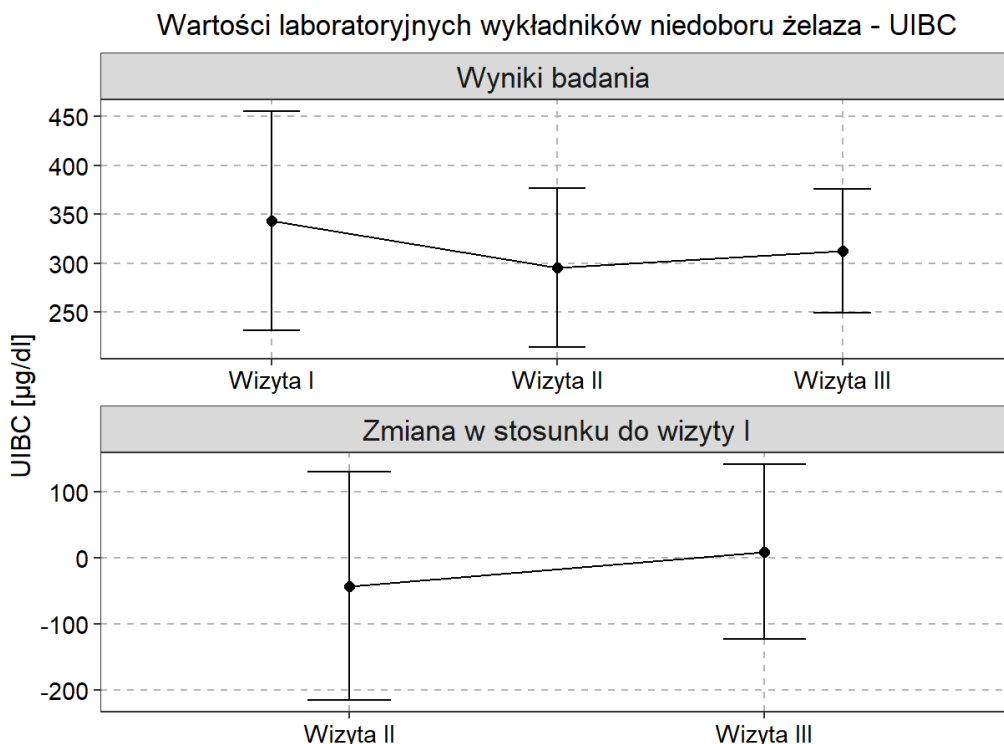
Wygenerowano 28-11-2023 12:55:51 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.



Rysunek 10. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza – TIBC [µg/dl]

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 28-11-2023 12:55:51 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.



Rysunek 11. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza – UIBC [µg/dl]

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 28-11-2023 12:55:51 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

W kolejnym etapie analizy zweryfikowano zależności pomiędzy stężeniem ferrytyny i hemoglobiny oraz żelaza w surowicy na poszczególnych wizytach, wykorzystując w tym celu stosowne współczynniki korelacji Pearsona lub Spearmana (Tabela 16). Jedynym przypadkiem, dla którego siła zależności pomiędzy badanymi zmiennymi może zostać określona jako silna, dodatnia zależność, jest ta pomiędzy hemoglobiną a żelazem w surowicy ($r=0,722$; $p\text{-value}<0,05$) na wizycie I. Oprócz tego istotną statystycznie, umiarkowaną zależność odnotowano w przypadku Hemoglobiny [g/dl] i Ferrytyny [ng/ml] na wizycie III ($r=0,533$; $p\text{-value}<0,05$). Dla pozostałych przypadków obserwowane związki okazały się na tyle słabe, że nie wykazano ich istotności statystycznej. Wszystkie zależności pomiędzy badanymi zmiennymi zobrazowano na Rycinach 12-14.

Tabela 16. Korelacja pomiędzy wykładnikami niedoboru żelaza (FAS)

| Parametr | Współczynnik korelacji | Metoda [1] | Wartość p [2] |
|--|------------------------|---------------------|---------------|
| Wizyta I | | | |
| Hemoglobina [g/dl] - Ferrytyna [ng/ml] | 0,314 | korelacja Spearmana | 0,145 |
| Hemoglobina [g/dl] – Żelazo w surowicy [µg/dl] | 0,722 | korelacja Spearmana | 0,002 |
| Ferrytyna [ng/ml] – Żelazo w surowicy [µg/dl] | 0,433 | korelacja Spearmana | 0,094 |
| Wizyta II | | | |
| Hemoglobina [g/dl] - Ferrytyna [ng/ml] | -0,088 | korelacja Spearmana | 0,703 |
| Hemoglobina [g/dl] – Żelazo w surowicy [µg/dl] | -0,074 | korelacja Pearsona | 0,786 |
| Ferrytyna [ng/ml] – Żelazo w surowicy [µg/dl] | -0,025 | korelacja Spearmana | 0,929 |
| Wizyta III | | | |
| Hemoglobina [g/dl] - Ferrytyna [ng/ml] | 0,533 | korelacja Pearsona | 0,019 |
| Hemoglobina [g/dl] – Żelazo w surowicy [µg/dl] | 0,162 | korelacja Pearsona | 0,579 |
| Ferrytyna [ng/ml] – Żelazo w surowicy [µg/dl] | 0,152 | korelacja Pearsona | 0,603 |
| Wizyta IV | | | |
| Hemoglobina [g/dl] - Ferrytyna [ng/ml] | 0,010 | korelacja Spearmana | 0,970 |

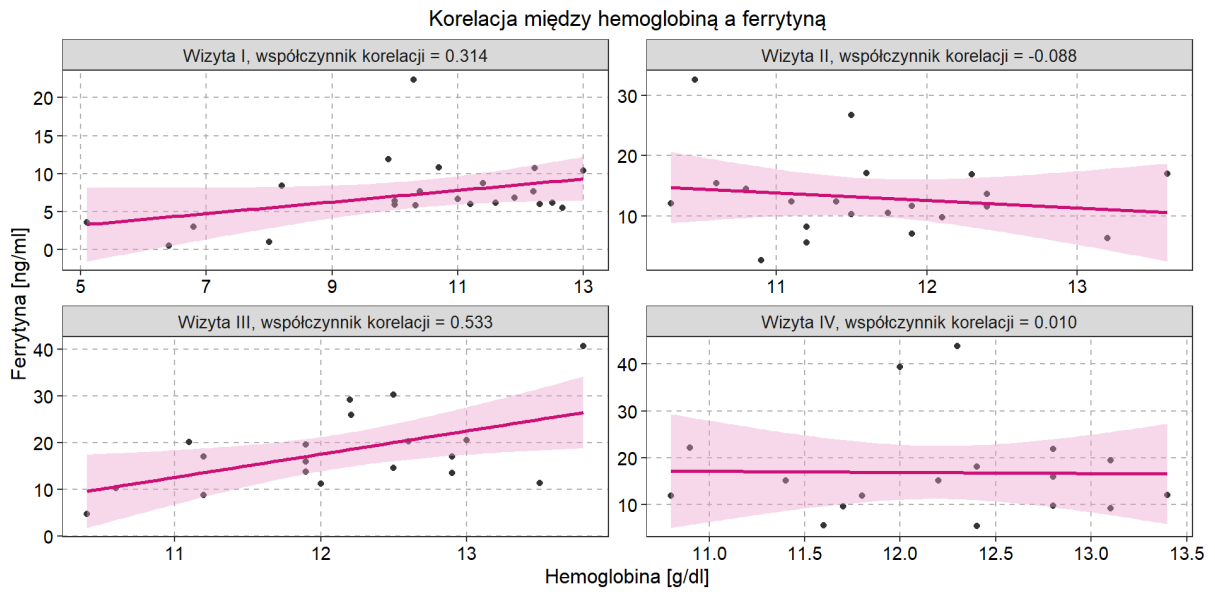
Przypisy:

[1] Metoda testu korelacji wybierana na podstawie normalności rozkładu obserwacji poszczególnych parametrów.

[2] Wartość p hipotezy zerowej twierdzącej, że wartość odpowiedniego współczynnika korelacji jest bliska zero.

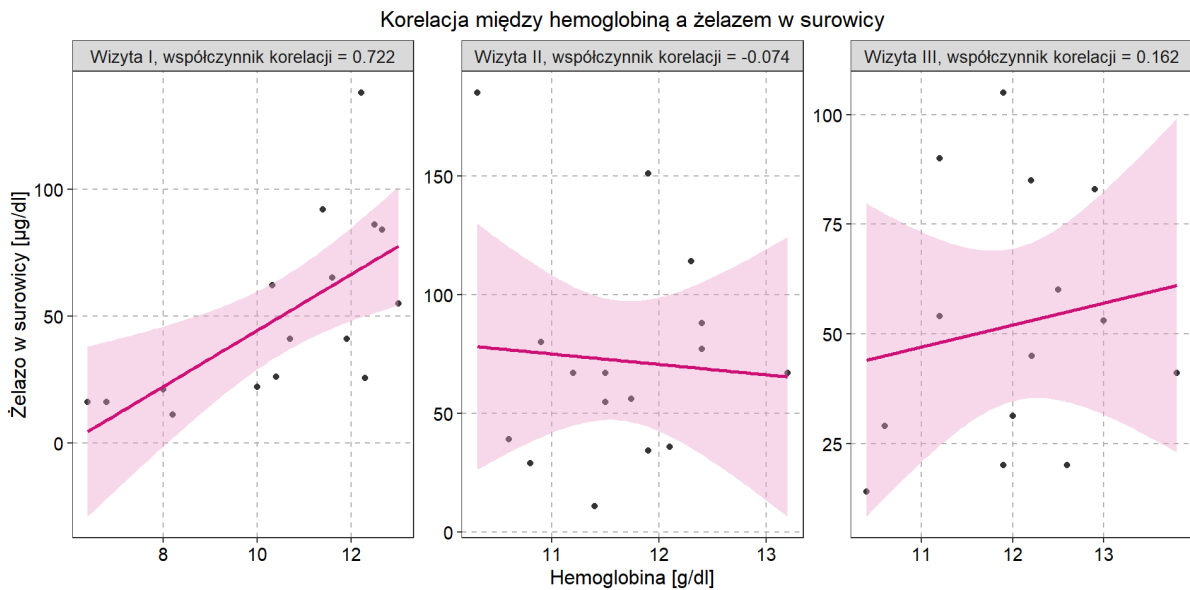
Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 13-12-2023 16:07:56 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.



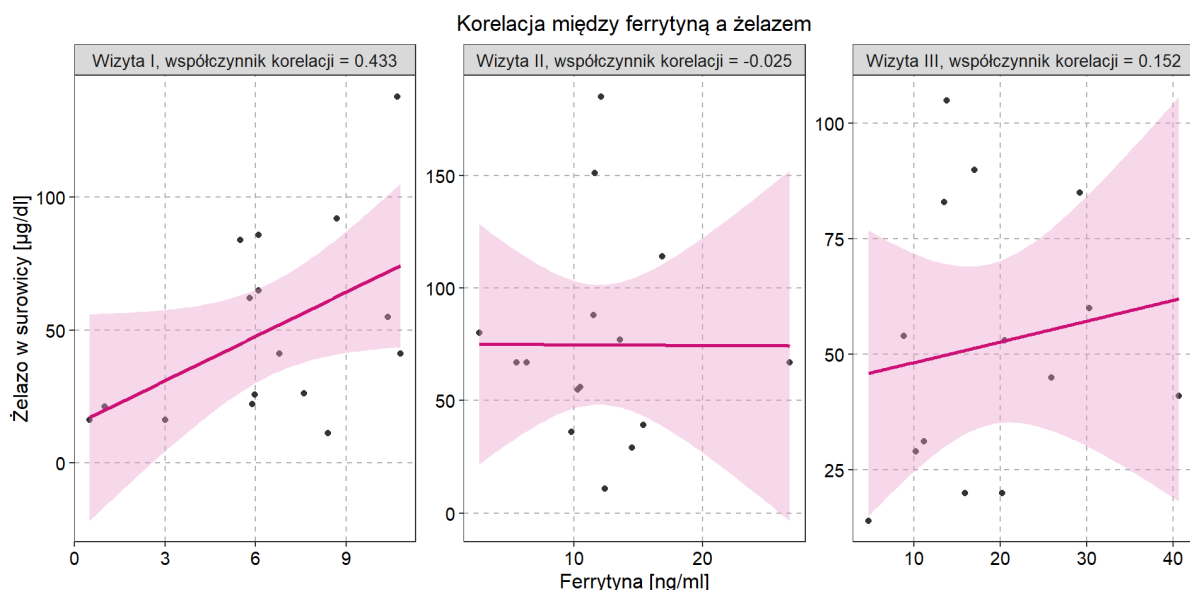
Rysunek 12. Korelacja pomiędzy hemoglobina a ferrytyną (FAS)

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki Wygenerowano 13-12-2023 16:15:49 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.



Rysunek 13. Korelacja pomiędzy hemoglobina a żelazem w surowicy (FAS)

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki Wygenerowano 28-11-2023 13:26:30 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.



Rysunek 14. Korelacja pomiędzy ferrytyną a żelazem w surowicy (FAS)

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki

Wygenerowano 28-11-2023 13:26:30 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Następnie przedstawiono zmiany kategoryzacji wpisów klasyfikujących poszczególne badane parametry względem normy w odniesieniu do wizyty pierwszej. Zwróćmy uwagę, że dla ferrytyny (Tabela 17) już na wizycie drugiej u ponad połowy pacjentów wynik się unormował (52,4%), a na wizycie III odsetek ten wynosił już ponad 68%. Co interesujące na wizycie IV, czyli już po zakończeniu suplementacji ten odsetek spadł do nieco ponad 41%.

Tabela 17. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – Ferrytyna [ng/ml] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|-----------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=21 | | |
| Poniżej normy | 5 (23,8%) | 1 (4,8%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 11 (52,4%) | 4 (19,0%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 2 (10,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 13 (68,4%) | 4 (21,1%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=17 | | |
| Poniżej normy | 5 (29,4%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 7 (41,2%) | 5 (29,4%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:30:42 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

W przypadku hemoglobiny odsetek pacjentów, u których wynik normował się wraz z czasem wzrastał (Tabela 18). Na wizycie II było to 27,3%, na wizycie III 36,8% zaś na wizycie IV 44,4%.

Tabela 18. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – Hemoglobina [g/dl] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|-----------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 9 (40,9%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 6 (27,3%) | 7 (31,8%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 5 (26,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 7 (36,8%) | 7 (36,8%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 3 (16,7%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 8 (44,4%) | 7 (38,9%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:30:42 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Rozpatrując takie zmiany dla stężenia żelaza w surowicy, oprócz przypadków, gdzie wynik dla danego pacjenta z zakresu poniżej normy podniósł się do wartości w normie na wizycie II i III (odpowiednio: 18,2% i 27,3%), zaobserwowano również pojedynczy przypadek (9,1%), gdzie początkowo pomiar pacjenta był powyżej normy, a z czasem się unormował (Tabela 19).

Tabela 19. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty - Żelazo w surowicy [μg/dl] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|-----------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=11 | | |
| Poniżej normy | 1 (9,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 2 (18,2%) | 6 (54,5%) | 1 (9,1%) |
| Powyżej normy | 1 (9,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=11 | | |
| Poniżej normy | 1 (9,1%) | 2 (18,2%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 3 (27,3%) | 4 (36,4%) | 1 (9,1%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:30:42 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Dla TIBC [$\mu\text{g/dl}$] zaobserwowano pojedyncze przypadki zmiany kategoryzacji tego parametru na poszczególnych wizytach (Tabela 20). Warto zwrócić uwagę, że na wizycie II odnotowano przypadek pacjenta, u którego TIBC zmieniło się z wartości z zakresu normalnego na wartość powyżej normy.

Tabela 20. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – TIBC [$\mu\text{g/dl}$] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|-----------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=9 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (11,1%) |
| Normalny | 1 (11,1%) | 4 (44,4%) | 2 (22,2%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 1 (11,1%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=9 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (11,1%) | 6 (66,7%) | 1 (11,1%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (11,1%) |

Źródło: Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:30:42 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Również dla UIBC możemy zaobserwować pojedyncze przypadki zmiany kategoryzacji tego parametru na poszczególnych wizytach (Tabela 21). Zauważmy, że na wizycie II odnotowano przypadek pacjenta u którego wartość UIBC zmieniła się z kategorii powyżej normy na wartość poniżej normy, a na wizycie III takich, u których pomiary poniżej normy i w normie stały się po czasie pomiarami powyżej normy. Były to jednak pojedyncze osoby stanowiące z osobna 9,1% obserwacji.

Tabela 21. Wartości laboratoryjnych wykładników niedoboru żelaza – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – UIBC [$\mu\text{g/dl}$] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|-----------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=11 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (9,1%) |
| Normalny | 1 (9,1%) | 3 (27,3%) | 4 (36,4%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (18,2%) |
| Wizyta III | N=11 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 4 (36,4%) | 2 (18,2%) |
| Powyżej normy | 1 (9,1%) | 1 (9,1%) | 3 (27,3%) |

Źródło: Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:30:42 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Zmiana parametrów gospodarki żelazowej, w porównaniu do wartości zmierzonych na wizycie I, została przeanalizowana za pomocą metody regresji liniowej uwzględniającej fakt, iż pomiary

wykonywano więcej niż raz u każdego pacjenta, a więc pomiędzy tymi pomiarami może zachodzić korelacja. Metodę tę określa się jako modele mieszane dla pomiarów powtarzanych (ang. Mixed Models for Repeated Measures; MMRM). W Tabeli 22 przedstawiono wyniki tej analizy. Każdy z nich składa się z oszacowania wyrazu wolnego, nazywanego również stałą w modelu, wartości współczynnika regresji dla bazowej wartości danego parametru laboratoryjnego oraz zmiany obserwowanej na wizytach III oraz IV dla ferrytyny [ng/ml] i hemoglobiny [g/dl] (w porównaniu do wizyty II), oraz na wizycie III względem wizyty II dla pozostałych trzech wykładników niedoboru żelaza. Poprzez oszacowanie rozumiemy wielkość parametru stojącego przy danej zmiennej modelu, dalej widzimy błędy standardowe oszacowania tych wielkości oraz wartości p-value.

W Tabeli 23 zaprezentowano z kolei średnie brzegowe (marginalne) dla poszczególnych wizyt a także ich różnice wraz z 95% przedziałami ufności i p-value wynikające z tych modeli. Wartość p stojąca przy poszczególnych wizytach odnosi się do testowania średnich brzegowych względem zera.

Pierwszy z modeli dotyczy zmian stężenia ferrytyny [ng/ml]. Istotny statystycznie wpływ na tą wielkość ma jedynie jej wartość bazowa (p-value<0,05). Możemy stwierdzić, że jednostkowy wzrost ferrytyny na wizycie bazowej skutkuje zmniejszeniem się obserwowanej zmiany o 0,736 ng/ml, zakładając niezmiennosc pozostałych czynników. Przykładowo rozpatrując pomiary dwóch pacjentów na tej samej wizycie np. wizycie II u pacjenta z poziomem bazowym ferrytyny 7,3 ng/ml zmiana będzie o 0,736 ng/ml większa niż u innego pacjenta u którego wartość bazowa tego parametru wynosiła 8,3 ng/ml. Chcąc zinterpretować wpływ czasu na badaną wielkość widzimy, że na wizytach III i IV odnotowywane zmiany ferrytyny w stosunku do wizyty bazowej były większe odpowiednio o 4,932 i 3,424 ng/ml w stosunku do wizyty II, zaś różnica pomiędzy zmianami na wizycie III i IV wynosiła 1,508 ng/ml. Żadnej z nich, zarówno patrząc na sam model jak i testy istotności różnic średnich brzegowych nie można uznać za istotne statystycznie. Same średnie brzegowe wskazują z kolei, że na wizycie II, III oraz IV ferrytyna kształtowała się na poziomie: 5,409; 10,341 i 8,833 ng/ml. Każda z tych wielkości jest istotnie większa od zera (p-value<0,05). Oszacowanie wyrazu wolnego analizowanego modelu wskazuje z kolei, że (czysto teoretycznie) u przykładowego pacjenta z zerowym poziomem ferrytyny na początku badania na wizycie II jej wielkość (tożsama w tym momencie z jej zmianą) wynosić będzie 11,108 ng/ml. Istotność statystyczna stałej wskazuje z kolei na istnienie innych nieuwzględnionych w modelu parametrów, które mogą lepiej wyjaśniać badane zjawisko.

Drugim z rozpatrywanych modeli dotyczył zmian stężenia hemoglobiny. Wszystkie uwzględnione w nim zmienne możemy uznać za istotnie statystycznie kształtujące badane zjawisko, przy czym dla wizyty III wartość p jest na granicy poziomu istotności 5%. Przede wszystkim widzimy, że wzrostowi wartości bazowej hemoglobiny o jedną jednostkę towarzyszyło zmniejszenie się zmiany tego parametru o ok. 0,874 g/dl (zakładając brak zmian w pozostałych zmiennych). Dodatkowo wiemy, że w porównaniu do wizyty II zmiana względem okresu bazowego była o 0,416 g/dl większa na wizycie III i o 0,505 g/dl większa na wizycie IV (przyjmując brak zmian pozostałych predyktorów modelu). Co interesujące testy dla różnic średnich brzegowych nie potwierdziły istotności tych wyników dla porównania wizyty II z wizytą III. Te same testy nie wskazały również istotnego statystycznie zróżnicowania pomiędzy zmianami na wizycie III i IV (-0,09 g/dl). Z kolei same średnie brzegowe zmian dla każdego

z parametrów można uznać za istotnie większe od zera. Wartość wyrazu wolnego wskazuje, że dla teoretycznego pacjenta z zerowym poziomem hemoglobiny na wizycie bazowej, przy powtórzonym pomiarze na wizycie II ten parametr wyniesie 10,341 g/dl.

Następnie modelowano zmianę stężenia żelaza w surowicy [$\mu\text{g/dl}$]. Badany model wskazał, że jedyną istotną statystycznie zmienną była wartość bazowa tego parametru ($p\text{-value}<0,05$). Podobnie jak w pozostałych przypadkach jednostkowy wzrost wartości bazowej żelaza w surowicy wiązał się z mniejszą zmianą tego parametru na kolejnych wizytach (zmniejszenie zmiany o 0,621 $\mu\text{g/dl}$, zakładając brak zmian w pozostałych predyktorach). Ponownie przykładowo możemy opisać to porównując ze sobą dwóch teoretycznych pacjentach których różnicuje jedynie bazowy poziom żelaza w surowicy. Załóżmy, że dla pierwszego wynosił on 50 $\mu\text{g/dl}$, a drugiego 51 $\mu\text{g/dl}$. Wobec tego na kolejnych wizytach u tego drugiego nastąpi o ok. 0,621 $\mu\text{g/dl}$ mniejsza zmiana niż u pierwszego. Brak istotności różnicy pomiędzy zmianami na samych wizytach II i III potwierdziła analiza średnich brzegowych. Zarówno samych tych średnich jak i ich różnicy nie możemy uznać za istotnie różne od zera ($p\text{-value}>0,05$). Wyraz wolny tego modelu wynosi z kolei 50,202 $\mu\text{g/dl}$ a jego istotność statystyczna sugeruje występowanie innych dodatkowych zmiennych mogących wpływać na badane zjawisko.

Kolejnym badanym aspektem była zmiana parametru TIBC [$\mu\text{g/dl}$]. Utworzony dla niego model wskazał ponownie, że jedyną istotną statystycznie zmienną była wartość bazowa tego parametru ($p\text{-value}<0,05$). Również tutaj jednostkowy wzrost wartości bazowej TIBC wiązał się z mniejszą zmianą tego parametru na kolejnych wizytach (spadek o 1,149 $\mu\text{g/dl}$, zakładając brak zmian w pozostałych predyktorach). Brak istotności różnicy pomiędzy zmianami na samych wizytach II i III potwierdziła i tym razem analiza średnich brzegowych. Zarówno samych tych średnich jak i ich różnicy nie możemy uznać za istotnie różne od zera ($p\text{-value}>0,05$). Wyraz wolny tego modelu wynosi z kolei 438,019 $\mu\text{g/dl}$ a jego istotność statystyczna sugeruje występowanie innych dodatkowych zmiennych mogących wpływać na badane zjawisko.

Ostatnim z weryfikowanych parametrów był UIBC [$\mu\text{g/dl}$]. Jego model dla zmian, również wskazał tylko jeden istotny statystycznie czynnik ($p\text{-value}<0,05$) mianowicie wartość bazową UIBC. Możemy stwierdzić, że jednostkowy wzrost tego parametru na wizycie bazowej skutkuje zmniejszeniem się obserwowanej zmiany o 0,983 $\mu\text{g/dl}$, zakładając niezmiennosc pozostałych czynników. Również w tym przypadku brak istotności różnicy pomiędzy zmianami na weryfikowanych wizytach II i III potwierdziła analiza średnich brzegowych. Ponownie samych tych średnich jak i ich różnicy nie możemy uznać za istotnie różne od zera ($p\text{-value}>0,05$). Wyraz wolny tego modelu wynosi z kolei 295,097 $\mu\text{g/dl}$.

Różnice średnich brzegowych zobrazowano na Rycinie 15.

Tabela 22. Podsumowanie modeli mieszanych MMRM dla zmian laboratoryjnych wykładniku niedoboru żelaza w porównaniu do wyników uzyskanych na Wizycie I (FAS)

| Współczynnik modelu | Oszacowanie | Błąd standardowy | Wartość p[1] |
|--------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Ferrytyna [ng/ml] | | | |
| Wyraz wolny | 11,108 | 2,522 | <0,001 |
| Ferrytyna na baseline[2] | -0,736 | 0,264 | 0,012 |
| Wizyta III[3] | 4,932 | 2,541 | 0,067 |

| | | | |
|----------------------------------|---------|---------|--------|
| Wizyta IV | 3,424 | 2,654 | 0,218 |
| Hemoglobina [g/dl] | | | |
| Wyraz wolny | 10,341 | 0,747 | <0,001 |
| Hemoglobina na baseline[2] | -0,874 | 0,071 | <0,001 |
| Wizyta III[3] | 0,416 | 0,199 | 0,050 |
| Wizyta IV | 0,505 | 0,179 | 0,011 |
| Żelazo w surowicy [µg/dl] | | | |
| Wyraz wolny | 50,202 | 16,024 | 0,007 |
| Żelazo w surowicy na baseline[2] | -0,621 | 0,166 | 0,004 |
| Wizyta III[3] | -24,515 | 13,734 | 0,103 |
| TIBC [µg/dl] | | | |
| Wyraz wolny | 438,019 | 103,844 | 0,010 |
| TIBC na baseline[2] | -1,149 | 0,256 | 0,012 |
| Wizyta III[3] | -32,601 | 15,759 | 0,132 |
| UIBC [µg/dl] | | | |
| Wyraz wolny | 295,097 | 76,376 | 0,007 |
| UIBC na baseline[2] | -0,983 | 0,207 | 0,004 |
| Wizyta III[3] | 14,207 | 26,911 | 0,627 |

Liniowy model mieszany dla pomiarów powtarzanych (ang. mixed models for repeated measures – MMRM).

Przypisy:

[1] Wartość p dla hipotezy zerowej o wartości współczynnika regresji równej 0 została wyliczona za pomocą testu t ze stopniami swobody wyliczonymi metodą Satterthwaite.

[2] Wartość współczynnika oznacza, że dla każdego wzrostu wartości parametru na wizycie 1 model przewiduje zmianę na kolejnych wizytach o wartość w kolumnie „Oszacowanie”.

[3] Wartość współczynnika dla wizyty III i IV oznacza przewidywaną przez model różnicę względem wizyty II.

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:32:50 w R ver. 4.3.0 dla danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 23. Różnice średnich brzegowych laboratoryjnych wykładniku niedoboru żelaza pomiędzy wizytami (FAS)

| Współczynnik modelu | Średnia brzegowa | 95% CI | Wartość p |
|---------------------------------------|------------------|----------------|-----------|
| Ferrytyna [ng/ml] | | | |
| Średnie brzegowe[1] | | | |
| Wizyta II | 5,409 | 2,182; 8,637 | 0,002 |
| Wizyta III | 10,341 | 6,368; 14,315 | <0,001 |
| Wizyta IV | 8,833 | 3,526; 14,141 | 0,003 |
| Różnica średnich brzegowych[2] | | | |
| Wizyta II - Wizyta III | -4,932 | -11,372; 1,508 | 0,154 |
| Wizyta II - Wizyta IV | -3,424 | -10,357; 3,509 | 0,423 |
| Wizyta III - Wizyta IV | 1,508 | -4,592; 7,608 | 0,799 |
| Hemoglobina [g/dl] | | | |
| Średnie brzegowe[1] | | | |
| Wizyta II | 1,199 | 0,847; 1,552 | <0,001 |

| | | | |
|---------------------------------------|---------|-----------------|--------|
| Wizyta III | 1,615 | 1,173; 2,057 | <0,001 |
| Wizyta IV | 1,705 | 1,334; 2,076 | <0,001 |
| Różnica średnich brzegowych[2] | | | |
| Wizyta II - Wizyta III | -0,416 | -0,921; 0,090 | 0,119 |
| Wizyta II - Wizyta IV | -0,505 | -0,962; -0,048 | 0,029 |
| Wizyta III - Wizyta IV | -0,090 | -0,590; 0,411 | 0,890 |
| Żelazo w surowicy [µg/dl] | | | |
| Średnie brzegowe[1] | | | |
| Wizyta II | 19,614 | -11,488; 50,715 | 0,191 |
| Wizyta III | -4,902 | -19,290; 9,486 | 0,464 |
| Różnica średnich brzegowych[2] | | | |
| Wizyta II - Wizyta III | 24,515 | -5,839; 54,870 | 0,103 |
| TIBC [µg/dl] | | | |
| Średnie brzegowe[1] | | | |
| Wizyta II | 9,467 | -62,302; 81,236 | 0,775 |
| Wizyta III | -23,134 | -93,513; 47,245 | 0,439 |
| Różnica średnich brzegowych[2] | | | |
| Wizyta II - Wizyta III | 32,601 | -18,016; 83,218 | 0,132 |
| UIBC [µg/dl] | | | |
| Średnie brzegowe[1] | | | |
| Wizyta II | -23,806 | -93,498; 45,886 | 0,452 |
| Wizyta III | -9,599 | -74,915; 55,717 | 0,729 |
| Różnica średnich brzegowych[2] | | | |
| Wizyta II - Wizyta III | -14,207 | -90,877; 62,463 | 0,627 |

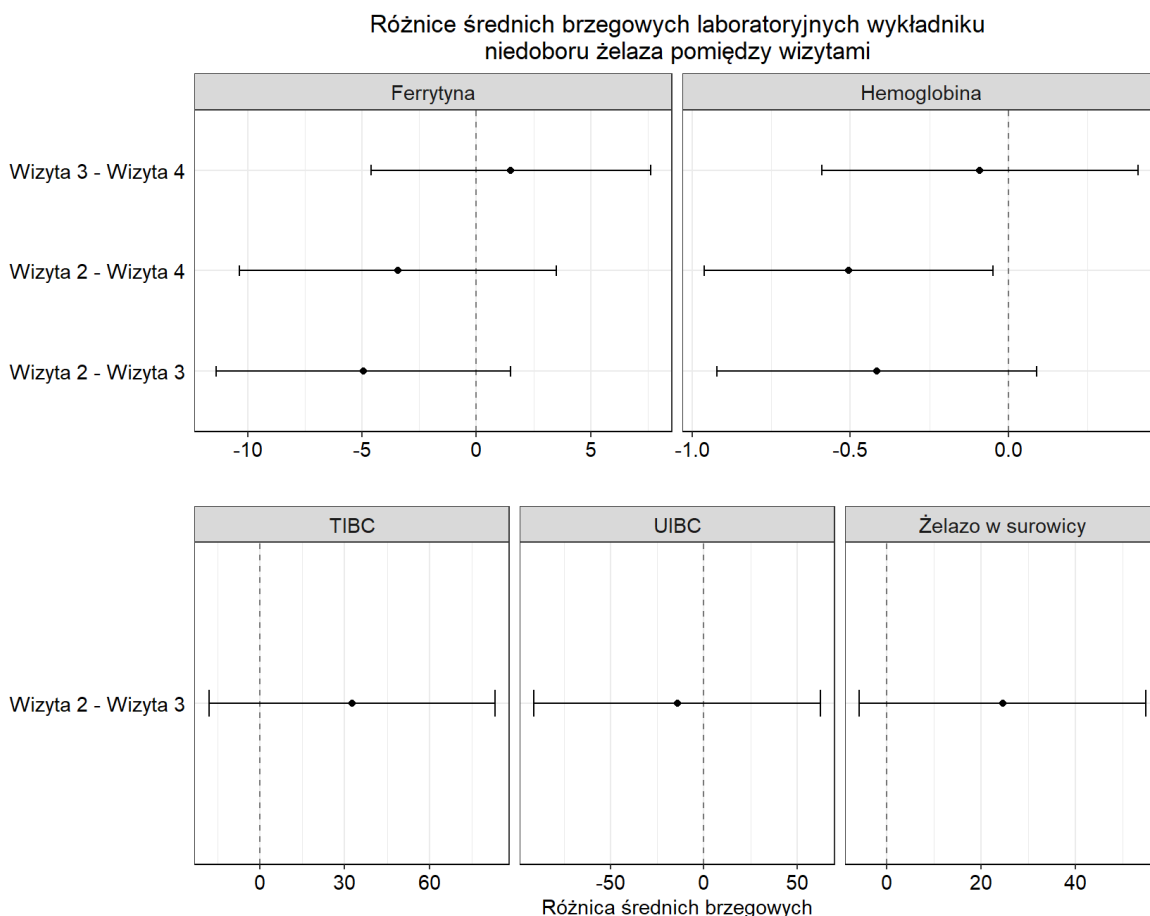
Przypisy:

[1] Test sprawdzający czy wartość średniej brzegowej dla danej wizyty różni się istotnie od zera.

[2] Porównanie średnich brzegowych dla kolejnych wizyt.

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:35:16 w R ver. 4.3.0 dla danych pobranych 2023-11-21.



Rysunek 15. Różnice średnich brzegowych laboratoryjnych wykładniku niedoboru żelaza pomiędzy wizytami (FAS)

Źródło: Listing 16.2.3.3. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 28-11-2023 13:53:21 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

W kolejnym etapie analizy oceniono skuteczność terapii, bazując na zmianach poziomu ferrytyny w okresie przyjmowania preparatu. Po zakończeniu obserwacji (wizyta IV) ocena ta została dokonana, uwzględniając konieczność ewentualnego podjęcia dodatkowego kursu suplementacji żelaza pomiędzy wizytą III a IV oraz po wizycie IV. Pozytywne efekty terapii odnotowano w przypadku 85,7% pacjentów na wizycie II i 94,7% na wizycie III, z czego większość stanowili pacjenci dla których skutek terapii oceniono jako zadowalający (odpowiednio: 71,4% i 89,5%). Po zakończeniu terapii u 94,4% pacjentów nie było konieczności stosowania dodatkowego kursu suplementacji żelaza. Z kolei w przypadku 16,7% biorących udział w badaniu dzieci od zakończenia podawania Innofer[®]/Innofer[®] baby nie otrzymało kolejnego kursu suplementacji żelaza, ale wymagało ponownego włączenia żelaza.

Tabela 24. Ocena efektu terapii na podstawie stężenia ferrytyny oraz konieczności stosowania dodatkowego kursu suplementacji żelaza (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 |
|----------|------------------|
|----------|------------------|

| Wizyta II | |
|---|---------------|
| Efekt terapii [1] | |
| Zadowolający | 15 (71,4%) |
| Częściowo zadowolający | 3 (14,3%) |
| Niezadowolający | 3 (14,3%) |
| Zadowolający lub częściowo zadowolający | 18 (85,7%) |
| 95% CI[2] | 62,6% ; 96,2% |
| Wizyta III | |
| Efekt terapii [1] | |
| Zadowolający | 17 (89,5%) |
| Częściowo zadowolający | 1 (5,3%) |
| Niezadowolający | 1 (5,3%) |
| Zadowolający lub częściowo zadowolający | 18 (94,7%) |
| 95% CI[2] | 71,9% ; 99,7% |
| Wizyta IV | |
| Brak konieczności stosowania dodatkowego kursu suplementacji żelaza | 17 (94,4%) |
| 95% CI[2] | 70,6% ; 99,7% |
| Od zakończenia podawania Innofer/Innofer baby pacjent nie otrzymał kolejnego kursu suplementacji żelaza ale wymaga włączenia żelaza obecnie | 3 (16,7%) |
| 95% CI[2] | 4,4% ; 42,3% |

Przypisy:

[1] W ramach wizyt II i III efekt terapii został zdefiniowany w sposób następujący:

zadowolający – uzyskanie stężenia ferrytyny w granicach normy laboratoryjnej ośrodka,

częściowo zadowolający – zwiększenie stężenia ferrytyny, ale dalej poniżej dolnej wartości normy laboratoryjnej,

niezadowolający – bez zwiększenia stężenia ferrytyny.

[2] Przedziały ufności dla proporcji wyliczone metodą Wilsona.

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS), Listing 16.2.4.3. Konieczność stosowania dodatkowej suplementacji po zakończeniu terapii (FAS)

Wygenerowano 30-11-2023 14:34:46 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.2.2.3. Ocena skuteczności wyrażona jako możliwość odstawienia preparatu po maksymalnie 4-miesięcznym okresie suplementacji

Możliwość zakończenia terapii maksymalnie po 120 dniach od rozpoczęcia suplementacji odnotowano u 15 dzieci (83,3%). W przypadku dzieci, u których nie udało się zakończyć tej terapii, wszystkie przyjmowały inny preparat niż Innofer® czy Innofer® baby (Tabela 25).

Tabela 25. Ocena skuteczności terapii wyrażona jako możliwość odstawienia preparatu po maksymalnie 4-miesięcznym okresie suplementacji (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 18 | 95% CI[1] |
|---|------------------|---------------|
| Zakończenie terapii maksymalnie po 120 dniach od rozpoczęcia suplementacji | | |
| Tak | 15 (83,3%) | 57,7% - 95,6% |
| Nie | 3 (16,7%) | |
| Zastosowany preparat [2] | | |
| Innofer® | 0 (0,0%) | |
| Innofer®baby | 0 (0,0%) | |

| | | |
|------|------------|--|
| Inny | 3 (100,0%) | |
|------|------------|--|

Przypisy:

[1] 95% CI dla proporcji wyliczony metodą Wilsona.

[1] Procent liczony na podstawie liczby pacjentów, u których niemożliwe było odstawienie preparatu po maksymalnie 4-miesięcznym okresie suplementacji.

Źródło: Listing 16.2.4.3. Konieczność stosowania dodatkowej suplementacji po zakończeniu terapii (FAS)

Wygenerowano 14-12-2023 09:34:47 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.2.2.4. Ocena zależności pomiędzy długością okresu suplementacji preparatu, a udokumentowanym nawrotem niedoboru Fe i ewentualną koniecznością powtórzenia kursu suplementacji żelaza w okresie 2 miesięcy po zakończeniu terapii

Konieczność stosowania dodatkowego kursu suplementacji żelaza po zakończeniu terapii (pomiędzy wizytą III i IV) wystąpiła u tylko jednego dziecka (5,6%). Przyjmowało ono inny preparat niż Innofer® czy Innofer® baby (Tabela 26).

Tabela 26. Konieczność powtórzenia kursu suplementacji żelaza w okresie 2 miesięcy po zakończeniu terapii (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 18 | 95% CI[1] |
|---|------------------|--------------|
| Konieczność stosowania dodatkowego kursu suplementacji żelaza po zakończeniu terapii (pomiędzy wizytami III i IV)? | | |
| Tak | 1 (5,6%) | 0,3% - 29,4% |
| Nie | 17 (94,4%) | |
| Zastosowany preparat [2] | | |
| Innofer® | 0 (0,0%) | |
| Innofer®baby | 0 (0,0%) | |
| Inny | 1 (100,0%) | |

Przypisy:

[1] Przedziały ufności dla proporcji wyliczone metodą Wilsona.

[2] Procent liczony na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiła konieczność stosowania dodatkowego kursu suplementacji żelaza w okresie 2 miesięcy po zakończeniu terapii .

Źródło: Listing 16.2.4.3. Konieczność stosowania dodatkowej suplementacji po zakończeniu terapii (FAS)

Wygenerowano 14-12-2023 09:41:15 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.2.2.5. Ocena częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów i ich opiekunów podczas stosowania preparatów Innofer® / Innofer®baby oraz ich wpływ na stosowanie preparatu

U 60,9% pacjentów nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego dotyczyło pozostałych 39,1% badanych. Łącznie zaobserwowano 20 przypadków działań niepożądanych, z których najczęstszym były zdarzenia inne niż zdefiniowane w eCRF. Stanowiły one ponad połowę (55%) wszystkich zdarzeń niepożądanych i wystąpiły u 6 pacjentów (26,1%). W całym okresie trwania badania odnotowano również zaparcia stolca u trójki (13 %) dzieci, biegunkę u dwóch (8,7%) oraz wymioty u jednego (4,3%) pacjenta.

Tabela 27. Ocena tolerancji suplementacji żelaza mierzona liczbą pacjentów u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (FAS)

| Parametr | Pacjentów N = 23 | Zdarzeń niepożądanych N = 20 |
|--|---------------------|------------------------------------|
| Dowolna wizyta | | |
| Brak zdarzeń niepożądanych | 14 (60,9%) | 0 (0,0%) |
| Wystąpienie działań niepożądanych | 9 (39,1%) | 20 (100,0%) |
| Wymioty | 1 (4,3%) | 2 (10,0%) |
| Biegunka | 2 (8,7%) | 3 (15,0%) |
| Zaparcie stolca | 3 (13,0%) | 4 (20,0%) |
| Inne | 6 (26,1%) | 11 (55,0%) |
| Konieczność przedwczesnego przerwania terapii ze względu na złą tolerancję? | | |
| Tak | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Nie | 23 (100,0%) | 20 (100,0%) |
| Dalszy sposób postępowania [1] | | |
| Ponowna próba suplementacji tym samym preparatem | - | - |
| Zastosowanie innego preparatu żelaza doustnie | - | - |
| Zastosowanie innego preparatu żelaza parenteralnie | - | - |
| Zaprzestanie terapii żelazem | - | - |
| Wizyta II | | |
| Brak zdarzeń niepożądanych | 14 (60,9%) | 0 (0,0%) |
| Wystąpienie działań niepożądanych | 9 (39,1%) | 12 (100,0%) |
| Wymioty | 1 (4,3%) | 1 (8,3%) |
| Biegunka | 1 (4,3%) | 1 (8,3%) |
| Zaparcie stolca | 3 (13,0%) | 3 (25,0%) |
| Inne | 6 (26,1%) | 7 (58,3%) |
| Konieczność przedwczesnego przerwania terapii ze względu na złą tolerancję? | | |
| Tak | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Nie | 23 (100,0%) | 12 (100,0%) |
| Dalszy sposób postępowania [1] | | |
| Ponowna próba suplementacji tym samym preparatem | - | - |
| Zastosowanie innego preparatu żelaza doustnie | - | - |
| Zastosowanie innego preparatu żelaza parenteralnie | - | - |
| Zaprzestanie terapii żelazem | - | - |
| Wizyta III | | |
| Brak zdarzeń niepożądanych | 13 (65,0%) | 0 (0,0%) |
| Wystąpienie działań niepożądanych | 7 (35,0%) | 8 (100,0%) |
| Wymioty | 1 (5,0%) | 1 (12,5%) |
| Biegunka | 2 (10,0%) | 2 (25,0%) |
| Zaparcie stolca | 1 (5,0%) | 1 (12,5%) |
| Inne | 4 (20,0%) | 4 (50,0%) |
| Konieczność przedwczesnego przerwania terapii ze względu na złą tolerancję? | | |

| Parametr | Pacjentów N = 23 | Zdarzeń niepożądanych N = 20 |
|--|---------------------|------------------------------------|
| Tak | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Nie | 20 (100,0%) | 8 (100,0%) |
| Dalszy sposób postępowania [1] | | |
| Ponowna próba suplementacji tym samym preparatem | - | - |
| Zastosowanie innego preparatu żelaza doustnie | - | - |
| Zastosowanie innego preparatu żelaza parenteralnie | - | - |
| Zaprzestanie terapii żelazem | - | - |

Każdy pacjent liczony był tylko raz w przypadku wystąpienia tego samego zdarzenia niepożądanego.

[1] Procent liczony na podstawie liczby pacjentów, u których nastąpiła konieczność przedwczesnego przerwania terapii ze względu na złą tolerancję.

Źródło: Listing 16.2.4.1. Ocena akceptacji i tolerancji terapii (FAS), Listing 16.2.4.2. Ocena akceptacji i tolerancji terapii – działania niepożądane (FAS)

Wygenerowano 01-12-2023 12:04:39 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

W poniższym listingu ukazano wszystkie zdarzenia niepożądane sklasyfikowane jako "inne". Przedstawiono je na poziomie klasy układów narządowych (SOC – ang. System Organ Class) oraz terminu preferowanego (PT – ang. preferred term). Wszystkie te przypadki dotyczą zaburzeń przewodu pokarmowego, przy czym najczęściej zgłaszanym objawem były bóle w jamie brzusznej.

Listing 1. Zdarzenia niepożądane zakwalifikowane jako inne

| AETERM | SOC | PT [1] | Wizyta |
|---|-------------------------------------|---|------------|
| twardy stolec | Zaburzenia przewodu pokarmowego | Twardy kał | Wizyta II |
| twardy stolec | Zaburzenia przewodu pokarmowego | Twardy kał | Wizyta III |
| ból brzucha | Zaburzenia przewodu pokarmowego | Ból w jamie brzusznej | Wizyta II |
| ok 2 tygodnie przerwy w podawaniu z powodu infekcji | Zakażenia i infestacje pasożytnicze | Zakażenie | Wizyta II |
| ból brzucha - refluks?? | Zaburzenia przewodu pokarmowego | Choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa | Wizyta III |
| ból brzucha | Zaburzenia przewodu pokarmowego | Ból w jamie brzusznej | Wizyta II |
| ból brzucha | Zaburzenia przewodu pokarmowego | Ból w jamie brzusznej | Wizyta II |
| ból brzucha | Zaburzenia przewodu pokarmowego | Ból w jamie brzusznej | Wizyta III |
| ból brzucha | Zaburzenia przewodu pokarmowego | Ból w jamie brzusznej | Wizyta II |
| odruch wymiotny i nudności | Zaburzenia przewodu pokarmowego | Wymiotowanie | Wizyta III |
| przebarwienie zębów | Zaburzenia przewodu pokarmowego | Przebarwienie zęba | Wizyta II |

Przypisy:

[1] Zdarzenia niepożądane zakodowano za pomocą słownika MedDRA w wersji 25.1.

Wygenerowano 04-12-2023 10:58:18 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.3. Analiza bezpieczeństwa

6.3.1. Dane laboratoryjne

W Tabeli 28 zaprezentowano wyniki pomiarów morfologii krwi obwodowej oraz parametrów związanych z gospodarką żelazową, wyłączając omówione wcześniej w raporcie wykładniki niedoboru żelaza. W Tabeli 29 przedstawiono zmiany tych parametrów w stosunku do wizyty I.

Podczas trzech pierwszych wizyt, średnia liczba krwinek białych wynosiła około $9,0 \cdot 10^3/\text{ml}$, utrzymując się na stosunkowo stałym poziomie. Dopiero na czwartej wizycie odnotowano spadek tej wartości o $0,8 (+/- 5) \cdot 10^3/\text{ml}$, co skutkowało obniżeniem średniej do $8,3 (+/- 2,5) \cdot 10^3/\text{ml}$.

Krwinki czerwone charakteryzowały się minimalnymi zmianami wartości, wynoszącymi $0,3 (+/- 0,4) \cdot 10^6/\text{ml}$ na wizytach II i III, oraz $0,2 (+/- 0,4) \cdot 10^6/\text{ml}$ na wizycie IV. Ich średnia wartość utrzymywała się w przedziale pomiędzy $4,5$ a $4,8 \cdot 10^6/\text{ml}$ przez cały okres badania.

Średnia wartość dla retikulocytów na kolejnych wizytach wyniosła: $1,4 (+/- 1,3)\%$, $1,6 (+/- 1,9)\%$, $1,5 (+/- 1,6)\%$ i $2,2 (+/- 3,2)\%$. Na ostatniej wizycie zauważa się wzrost średniej, wynikający z pojedynczej znacznie wyższej wartości (wynoszącej $12,5\%$) u jednego z pacjentów. Warto zauważyć, że zmiana ta nie jest widoczna w Tabeli 27, ponieważ odstająca wartość pojawiła się u dziecka, które nie miało wykonanych pomiarów dla tego parametru na wizycie I.

Parametr RET-He oraz Hematokryt wykazują wzrost średniej wartości w stosunku do wizyty I. Dla pierwszego z nich zaobserwowano średnią zmianę o: $1,7 (+/-5,4)$ pg na wizycie II; $3,2 (+/-5,5)$ pg na wizycie III oraz $2,7 (+/-4,9)$ pg na wizycie IV. Z kolei dla hematokrytu wzrost następuje średnio o: $4 (+/-5) \%$ na wizycie II; $4,4 (+/-5,2) \%$ na wizycie III oraz $3,9 (+/-4,6) \%$ na wizycie IV.

U parametrów MCV, MCH oraz MCHC obserwuje się tendencję wzrostową. W stosunku do wizyty I odnotowano podwyższenie wartości o $5,7 (+/-6,6)$ fl dla MCV; $2,6 (+/-3,4)$ pg dla MCH oraz $1,6 (+/-2,8)$ g/dl dla MCHC na wizycie IV.

Płytki krwi oraz RDW wykazują tendencję spadkową na wizycie II oraz III. Można jednak zauważyć, że po zakończeniu terapii wartości zaczynają wzrastać. Przykładowo, dla pierwszego z tych parametrów, wartość średnia spada o $47,7 (+/-164) \cdot 10^3/\text{ml}$ na wizycie II; $67,6 (+/-195,2) \cdot 10^3/\text{ml}$ na wizycie III. Natomiast na wizycie IV średnia wartość zmiany zmniejsza się już tylko o $29,4 (140,3) \cdot 10^3/\text{ml}$ w stosunku do wizyty I.

Dla neutrocytów [%] i monocytów [%] odnotowano spadek średniej wartości po rozpoczęciu terapii. Na Wizycie III wartości te jednak wzrastają i utrzymują się na stabilnym poziomie na wizycie IV.

Limfocyty [%] wykazują tendencję spadkową podczas całego okresu trwania badania. Średnia zmiana w stosunku do wizyty I wynosi: $-2,6 (+/-17,8)\%$ na wizycie II, $-7,3 (+/-17,4)\%$ na wizycie III oraz $-8,1 (+/-15,3)\%$ na wizycie IV.

Średnia wartość bazocytów [%] utrzymuje się na stosunkowo stałym poziomie podczas całego okresu trwania badania.

W eozynocytach [%] obserwujemy średni wzrost wartości o 0,8 (+/- 2)% na wizycie II; 0,4 (+/- 1,7) % na wizycie III i 0,4 (+/- 2,1) % na wizycie IV.

Dla parametru CRP [mg/l] odnotowano u jednego z pacjentów wartość 45 mg/l podczas wizyty II, która spowodowała wzrost średniej z 3,7 (+/-2,2) mg/l do 5,5 (+/- 9,4) mg/l. W dwóch kolejnych wizytach obserwuje się utrzymanie wartości na stosunkowo stałym poziomie.

Tabela 28. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej (FAS)

| Parametr | Wizyta I N = 23 | Wizyta II N = 23 | Wizyta III N = 20 | Wizyta IV N = 18 |
|---|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Krwinki białe [10³/ml] | | | | |
| N | 23 | 22 | 19 | 18 |
| średnia (SD) | 9,2 (4,6) | 9,1 (4,7) | 9,2 (3,1) | 8,3 (2,5) |
| mediana (Q1 - Q3) | 8,9 (6,4 - 10,6) | 7,2 (6,8 - 10,5) | 8,3 (7,0 - 11,5) | 8,3 (7,1 - 9,5) |
| min - max | 3,1 - 23,2 | 4,0 - 20,8 | 4,0 - 15,3 | 4,0 - 14,6 |
| Krwinki czerwone [10⁶/ml] | | | | |
| N | 22 | 22 | 19 | 17 |
| średnia (SD) | 4,5 (0,4) | 4,8 (0,5) | 4,8 (0,4) | 4,6 (0,3) |
| mediana (Q1 - Q3) | 4,5 (4,3 - 4,7) | 4,7 (4,4 - 5,0) | 4,7 (4,5 - 5,1) | 4,6 (4,5 - 4,8) |
| min - max | 3,6 - 5,2 | 3,8 - 5,7 | 3,9 - 5,6 | 3,6 - 5,0 |
| Retikulocyty [%] | | | | |
| N | 13 | 16 | 15 | 14 |
| średnia (SD) | 1,4 (1,3) | 1,6 (1,9) | 1,5 (1,6) | 2,2 (3,2) |
| mediana (Q1 - Q3) | 1,0 (0,8 - 1,4) | 1,1 (1,0 - 1,5) | 1,0 (0,8 - 1,4) | 1,1 (0,9 - 1,4) |
| min - max | 0,1 - 5,5 | 0,0 - 8,3 | 0,6 - 7,0 | 0,5 - 12,5 |
| RET-He [pg] | | | | |
| N | 13 | 14 | 13 | 12 |
| średnia (SD) | 26,0 (6,7) | 28,9 (2,7) | 28,5 (4,0) | 29,7 (2,8) |
| mediana (Q1 - Q3) | 28,4 (23,5 - 30,0) | 28,7 (27,3 - 31,1) | 29,8 (28,1 - 30,5) | 30,6 (28,1 - 31,5) |
| min - max | 13,5 - 33,9 | 23,8 - 32,8 | 19,5 - 33,1 | 23,3 - 32,9 |
| Hematokryt [%] | | | | |
| N | 21 | 21 | 18 | 17 |
| średnia (SD) | 31,5 (4,4) | 35,4 (2,3) | 36,3 (2,5) | 35,9 (2,0) |
| mediana (Q1 - Q3) | 32,1 (29,8 - 33,6) | 35,0 (33,8 - 37,4) | 36,8 (33,9 - 37,9) | 35,9 (35,1 - 37,0) |
| min - max | 18,5 - 37,4 | 32,1 - 40,3 | 32,1 - 39,8 | 31,3 - 40,8 |
| MCV [fl] | | | | |
| N | 23 | 22 | 19 | 18 |
| średnia (SD) | 71,4 (9,4) | 74,2 (6,0) | 76,5 (6,1) | 78,4 (3,9) |
| mediana (Q1 - Q3) | 73,8 (68,7 - 78,2) | 74,0 (69,8 - 78,5) | 76,5 (72,1 - 81,3) | 78,0 (76,0 - 80,9) |
| min - max | 51,2 - 84,2 | 63,2 - 88,0 | 65,7 - 88,0 | 72,0 - 85,8 |
| MCH [pg] | | | | |

| | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| N | 23 | 22 | 18 | 17 |
| średnia (SD) | 23,1 (4,7) | 24,5 (2,9) | 25,7 (2,3) | 26,6 (1,7) |
| mediana (Q1 - Q3) | 23,9 (22,9 - 25,9) | 24,7 (22,8 - 26,7) | 26,1 (24,1 - 27,3) | 26,5 (25,6 - 27,6) |
| min - max | 14,1 - 30,0 | 19,1 - 29,5 | 20,8 - 29,0 | 23,4 - 30,0 |
| MCHC [g/dl] | | | | |
| N | 22 | 22 | 18 | 17 |
| średnia (SD) | 31,7 (3,1) | 32,9 (1,7) | 33,5 (1,0) | 33,9 (1,1) |
| mediana (Q1 - Q3) | 33,0 (29,7 - 33,5) | 33,3 (31,7 - 34,0) | 33,3 (32,9 - 34,0) | 34,4 (33,3 - 34,8) |
| min - max | 24,8 - 35,9 | 29,6 - 35,0 | 31,6 - 35,2 | 31,6 - 35,4 |
| Płytki krwi [10³/ml] | | | | |
| N | 23 | 22 | 19 | 18 |
| średnia (SD) | 381,5 (232,9) | 339,4 (124,7) | 302,2 (86,9) | 320,2 (80,7) |
| mediana (Q1 - Q3) | 330,0 (247,5 - 442,0) | 316,0 (273,5 - 400,5) | 292,0 (235,5 - 326,0) | 310,0 (261,5 - 338,0) |
| min - max | 24,0 - 1175,0 | 150,0 - 683,0 | 210,0 - 532,0 | 227,0 - 536,0 |
| RDW [%] | | | | |
| N | 23 | 21 | 17 | 17 |
| średnia (SD) | 17,1 (4,3) | 16,5 (6,0) | 14,9 (2,4) | 15,6 (6,0) |
| mediana (Q1 - Q3) | 15,5 (14,3 - 18,4) | 15,7 (14,0 - 17,4) | 15,1 (13,0 - 16,3) | 14,0 (13,2 - 15,3) |
| min - max | 12,3 - 29,0 | 0,0 - 31,0 | 11,2 - 20,4 | 12,3 - 38,3 |
| Neutrocyty [%] | | | | |
| N | 22 | 20 | 17 | 18 |
| średnia (SD) | 40,6 (11,3) | 37,2 (11,6) | 43,6 (13,4) | 43,5 (14,1) |
| mediana (Q1 - Q3) | 41,4 (33,8 - 48,0) | 38,0 (30,0 - 45,5) | 43,6 (33,4 - 52,9) | 43,2 (30,9 - 55,2) |
| min - max | 17,6 - 57,8 | 15,0 - 58,1 | 21,5 - 66,6 | 26,9 - 75,2 |
| Limfocyty [%] | | | | |
| N | 22 | 20 | 17 | 17 |
| średnia (SD) | 48,0 (11,4) | 46,5 (18,6) | 42,2 (15,9) | 41,4 (15,9) |
| mediana (Q1 - Q3) | 45,8 (39,1 - 54,7) | 51,5 (41,3 - 55,1) | 43,9 (34,3 - 52,7) | 46,5 (33,0 - 54,3) |
| min - max | 30,0 - 69,1 | 2,2 - 72,9 | 5,0 - 66,9 | 2,7 - 63,9 |
| Monocyty [%] | | | | |
| N | 22 | 18 | 17 | 17 |
| średnia (SD) | 7,8 (2,2) | 7,2 (3,6) | 8,3 (2,9) | 8,2 (2,1) |
| mediana (Q1 - Q3) | 8,2 (6,7 - 8,9) | 7,9 (6,5 - 9,1) | 7,0 (6,6 - 9,0) | 7,3 (6,7 - 9,4) |
| min - max | 1,0 - 10,9 | 0,4 - 12,7 | 5,5 - 16,8 | 5,7 - 14,1 |
| Eozynocyty [%] | | | | |
| N | 22 | 18 | 17 | 17 |
| średnia (SD) | 2,6 (1,4) | 3,4 (2,1) | 3,0 (1,8) | 3,3 (2,0) |
| mediana (Q1 - Q3) | 2,5 (1,8 - 3,4) | 3,7 (2,0 - 4,2) | 2,3 (2,0 - 3,1) | 2,8 (2,2 - 3,7) |
| min - max | 0,2 - 6,3 | 0,3 - 9,5 | 1,4 - 8,6 | 0,7 - 9,1 |
| Bazocyty [%] | | | | |
| N | 22 | 18 | 17 | 17 |
| średnia (SD) | 0,5 (0,3) | 0,5 (0,3) | 0,7 (0,3) | 0,6 (0,4) |

| | | | | |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| mediana (Q1 - Q3) | 0,5 (0,3 - 0,6) | 0,5 (0,2 - 0,7) | 0,7 (0,5 - 0,9) | 0,5 (0,4 - 0,6) |
| min - max | 0,0 - 1,4 | 0,0 - 1,2 | 0,1 - 1,4 | 0,2 - 1,6 |
| CRP [mg/l] | | | | |
| N | 18 | 20 | 17 | 16 |
| średnia (SD) | 3,7 (2,2) | 5,5 (9,4) | 3,6 (1,7) | 4,2 (3,0) |
| mediana (Q1 - Q3) | 4,0 (4,0 - 4,0) | 4,0 (4,0 - 4,0) | 4,0 (4,0 - 4,0) | 4,0 (4,0 - 4,0) |
| min - max | 0,4 - 9,0 | 0,0 - 45,0 | 0,2 - 7,7 | 0,4 - 12,9 |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 10:49:45 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 29. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej - zmiana w stosunku do pierwszej wizyty (FAS)

| Parametr | Wizyta II N = 23 | Wizyta III N = 20 | Wizyta IV N = 18 |
|--|---------------------|----------------------|---------------------|
| Krwinki białe [$10^3/ml$] | | | |
| N | 22 | 19 | 18 |
| średnia (SD) | -0,3 (4,6) | -0,2 (4,2) | -0,8 (5,0) |
| mediana (Q1 - Q3) | 0,1 (-1,5 - 0,5) | 0,7 (-0,8 - 1,8) | -0,6 (-1,6 - 2,5) |
| min - max | -11,7 - 8,3 | -11,7 - 4,9 | -13,6 - 5,6 |
| Krwinki czerwone [$10^6/ml$] | | | |
| N | 22 | 19 | 17 |
| średnia (SD) | 0,3 (0,4) | 0,3 (0,4) | 0,2 (0,4) |
| mediana (Q1 - Q3) | 0,3 (0,1 - 0,4) | 0,2 (-0,0 - 0,4) | 0,0 (-0,1 - 0,3) |
| min - max | -0,3 - 1,5 | -0,2 - 1,8 | -0,3 - 1,2 |
| Retikulocyty [%] | | | |
| N | 10 | 10 | 8 |
| średnia (SD) | 0,3 (1,0) | 0,1 (0,6) | 0,1 (0,5) |
| mediana (Q1 - Q3) | 0,1 (-0,2 - 0,1) | -0,1 (-0,2 - 0,4) | 0,0 (-0,2 - 0,1) |
| min - max | -0,7 - 2,8 | -0,4 - 1,4 | -0,2 - 1,2 |
| RET-He [pg] | | | |
| N | 9 | 9 | 8 |
| średnia (SD) | 1,7 (5,4) | 3,2 (5,5) | 2,7 (4,9) |
| mediana (Q1 - Q3) | 0,6 (-1,2 - 1,4) | 1,9 (0,6 - 2,1) | 1,5 (0,3 - 2,0) |
| min - max | -1,8 - 15,7 | -2,2 - 16,7 | -0,5 - 14,6 |
| Hematokryt [%] | | | |
| N | 20 | 17 | 16 |
| średnia (SD) | 4,0 (5,0) | 4,4 (5,2) | 3,9 (4,6) |
| mediana (Q1 - Q3) | 2,5 (1,6 - 4,7) | 3,8 (2,4 - 5,1) | 3,4 (0,8 - 5,9) |
| min - max | -2,5 - 16,8 | -0,8 - 20,9 | -2,3 - 16,4 |
| MCV [fl] | | | |
| N | 22 | 19 | 18 |
| średnia (SD) | 3,0 (5,6) | 4,8 (6,5) | 5,7 (6,6) |
| mediana (Q1 - Q3) | 0,9 (-0,4 - 4,9) | 3,3 (1,2 - 5,6) | 3,1 (1,5 - 7,5) |

| | | | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| min - max | -3,3 - 18,4 | -5,6 - 21,9 | -3,0 - 20,8 |
| MCH [pg] | | | |
| N | 22 | 18 | 17 |
| średnia (SD) | 1,4 (2,9) | 2,2 (3,7) | 2,6 (3,4) |
| mediana (Q1 - Q3) | 0,4 (0,0 - 2,2) | 1,2 (-0,2 - 2,9) | 1,3 (0,8 - 2,2) |
| min - max | -2,6 - 10,4 | -2,5 - 11,5 | -0,2 - 10,6 |
| MCHC [g/dl] | | | |
| N | 21 | 17 | 16 |
| średnia (SD) | 1,2 (2,8) | 1,7 (3,3) | 1,6 (2,8) |
| mediana (Q1 - Q3) | 0,7 (-0,2 - 1,6) | 0,6 (-0,5 - 3,8) | 0,5 (-0,0 - 2,0) |
| min - max | -3,1 - 7,4 | -3,0 - 7,7 | -1,7 - 7,3 |
| Płytki krwi [10³/ml] | | | |
| N | 22 | 19 | 18 |
| średnia (SD) | -47,7 (164,1) | -67,6 (195,2) | -29,4 (140,3) |
| mediana (Q1 - Q3) | -17,5 (-62,5 - 30,8) | -26,0 (-79,0 - 22,5) | -27,0 (-84,0 - 47,8) |
| min - max | -647,0 - 128,0 | -643,0 - 221,0 | -337,0 - 286,0 |
| RDW [%] | | | |
| N | 21 | 17 | 17 |
| średnia (SD) | -0,6 (5,3) | -2,7 (5,6) | -1,4 (6,9) |
| mediana (Q1 - Q3) | -0,1 (-1,3 - 1,9) | -0,8 (-6,7 - 0,5) | -1,0 (-2,9 - 0,4) |
| min - max | -17,8 - 7,9 | -16,3 - 5,5 | -14,8 - 18,9 |
| Neutrocyty [%] | | | |
| N | 20 | 17 | 18 |
| średnia (SD) | -2,4 (11,4) | 4,5 (16,5) | 4,1 (16,3) |
| mediana (Q1 - Q3) | -2,8 (-8,6 - 5,7) | 3,9 (-5,7 - 15,4) | 6,9 (-8,4 - 14,0) |
| min - max | -23,1 - 14,2 | -25,3 - 31,4 | -25,1 - 33,9 |
| Limfocyty [%] | | | |
| N | 20 | 17 | 17 |
| średnia (SD) | -2,6 (17,8) | -7,3 (17,4) | -8,1 (15,3) |
| mediana (Q1 - Q3) | 4,1 (-12,4 - 8,6) | -9,0 (-19,3 - 2,0) | -8,9 (-17,3 - 2,3) |
| min - max | -46,3 - 20,5 | -40,2 - 21,4 | -36,3 - 22,1 |
| Monocyty [%] | | | |
| N | 18 | 17 | 17 |
| średnia (SD) | -0,4 (4,3) | 0,1 (2,1) | 0,6 (2,8) |
| mediana (Q1 - Q3) | -0,1 (-1,6 - 1,9) | -0,1 (-1,7 - 0,8) | 0,5 (-0,8 - 1,0) |
| min - max | -8,8 - 6,9 | -2,1 - 5,9 | -3,6 - 9,2 |
| Eozynocyty [%] | | | |
| N | 18 | 17 | 17 |
| średnia (SD) | 0,8 (2,0) | 0,4 (1,7) | 0,4 (2,1) |
| mediana (Q1 - Q3) | 0,4 (-0,1 - 2,2) | 0,1 (-0,8 - 1,3) | 0,4 (-1,2 - 1,9) |
| min - max | -3,2 - 4,6 | -2,1 - 4,9 | -2,8 - 5,4 |
| Bazocyty [%] | | | |
| N | 18 | 17 | 17 |

| | | | |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| średnia (SD) | -0,0 (0,5) | 0,1 (0,3) | 0,0 (0,3) |
| mediana (Q1 - Q3) | 0,0 (-0,1 - 0,1) | 0,0 (-0,1 - 0,2) | 0,0 (-0,2 - 0,1) |
| min - max | -1,4 - 1,2 | -0,5 - 1,0 | -0,6 - 0,7 |
| CRP [mg/l] | | | |
| N | 16 | 14 | 13 |
| średnia (SD) | 2,1 (10,8) | -0,2 (1,8) | 0,4 (2,7) |
| mediana (Q1 - Q3) | 0,0 (-0,0 - 0,3) | 0,0 (0,0 - 0,0) | 0,0 (0,0 - 0,0) |
| min - max | -9,0 - 41,0 | -3,8 - 3,6 | -3,7 - 8,9 |

Zródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 10:49:22 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

W Tabeli 30 zaprezentowano kategoryzację wyników morfologii krwi obwodowej oraz parametrów związanych z gospodarką żelazową. W Tabelach o numerach 31-46 przedstawiono natomiast zmiany kategoryzacji wpisów klasyfikujących poszczególne badane parametry względem normy w odniesieniu do wizyty pierwszej.

W okresie trwania badania obserwowano najczęściej utrzymywanie się wartości w zakresie prawidłowym u większości pacjentów. Niemniej jednak, pojawiły się pewne parametry, których wartości ulegały normalizacji w miarę postępującego badania. Dotyczy to hematokrytu, MCV, MCHC oraz neutrocytów. Warto również wspomnieć o parametrze RET-He, którego wartości utrzymywały się głównie poniżej normy przez cały okres obserwacji. Z kolei parametr RDW charakteryzował się tendencją do utrzymywania wartości powyżej normy od Wizyty I do Wizyty III, z wyraźnym przełomem podczas ostatniej wizyty, gdzie liczba pacjentów z wartościami w normie zaczęła przeważać.

Tabela 30. Normalizacja laboratoryjnych wyników krwi obwodowej oraz stanu gospodarki żelazowej (FAS)

| Parametr | Wizyta I N = 23 | Wizyta II N = 23 | Wizyta III N = 20 | Wizyta IV N = 18 |
|--|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Krwinki białe | | | | |
| Poniżej normy | 4 (17,4%) | 4 (18,2%) | 1 (5,3%) | 2 (11,1%) |
| Normalny | 17 (73,9%) | 15 (68,2%) | 18 (94,7%) | 16 (88,9%) |
| Powyżej normy | 2 (8,7%) | 3 (13,6%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 51,3% ; 88,9% | 45,1% ; 85,3% | 71,9% ; 99,7% | 63,9% ; 98,1% |
| Krwinki czerwone | | | | |
| Poniżej normy | 1 (4,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (5,6%) |
| Normalny | 21 (91,3%) | 19 (86,4%) | 17 (89,5%) | 16 (88,9%) |
| Powyżej normy | 1 (4,3%) | 3 (13,6%) | 2 (10,5%) | 1 (5,6%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 70,5% ; 98,5% | 64,0% ; 96,4% | 65,5% ; 98,2% | 63,9% ; 98,1% |
| Retikulocyty | | | | |
| Poniżej normy | 4 (30,8%) | 3 (18,8%) | 4 (26,7%) | 3 (21,4%) |
| Normalny | 6 (46,2%) | 7 (43,8%) | 8 (53,3%) | 8 (57,1%) |
| Powyżej normy | 3 (23,1%) | 6 (37,5%) | 3 (20,0%) | 3 (21,4%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 20,4% ; 73,9% | 20,8% ; 69,4% | 27,4% ; 77,7% | 29,6% ; 81,2% |
| RET-He | | | | |

| | | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Poniżej normy | 10 (76,9%) | 11 (78,6%) | 10 (76,9%) | 8 (66,7%) |
| Normalny | 3 (23,1%) | 3 (21,4%) | 3 (23,1%) | 4 (33,3%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 6,2% ; 54,0% | 5,7% ; 51,2% | 6,2% ; 54,0% | 11,3% ; 64,6% |
| Hematokryt | | | | |
| Poniżej normy | 17 (73,9%) | 10 (45,5%) | 5 (26,3%) | 4 (22,2%) |
| Normalny | 4 (17,4%) | 11 (50,0%) | 13 (68,4%) | 13 (72,2%) |
| Powyżej normy | 2 (8,7%) | 1 (4,5%) | 1 (5,3%) | 1 (5,6%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 5,7% ; 39,5% | 30,7% ; 69,3% | 43,5% ; 86,4% | 46,4% ; 89,3% |
| MCV | | | | |
| Poniżej normy | 15 (65,2%) | 15 (68,2%) | 9 (47,4%) | 5 (27,8%) |
| Normalny | 8 (34,8%) | 7 (31,8%) | 10 (52,6%) | 13 (72,2%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 17,2% ; 57,2% | 14,7% ; 54,9% | 29,5% ; 74,8% | 46,4% ; 89,3% |
| MCH | | | | |
| Poniżej normy | 17 (73,9%) | 15 (68,2%) | 8 (42,1%) | 6 (33,3%) |
| Normalny | 6 (26,1%) | 7 (31,8%) | 10 (52,6%) | 11 (61,1%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (5,3%) | 1 (5,6%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 11,1% ; 48,7% | 14,7% ; 54,9% | 29,5% ; 74,8% | 36,1% ; 81,7% |
| MCHC | | | | |
| Poniżej normy | 7 (30,4%) | 6 (27,3%) | 1 (5,3%) | 1 (5,6%) |
| Normalny | 15 (65,2%) | 16 (72,7%) | 17 (89,5%) | 16 (88,9%) |
| Powyżej normy | 1 (4,3%) | 0 (0,0%) | 1 (5,3%) | 1 (5,6%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 42,8% ; 82,8% | 49,6% ; 88,4% | 65,5% ; 98,2% | 63,9% ; 98,1% |
| Płytki krwi | | | | |
| Poniżej normy | 2 (8,7%) | 2 (9,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 16 (69,6%) | 17 (77,3%) | 18 (94,7%) | 17 (94,4%) |
| Powyżej normy | 5 (21,7%) | 3 (13,6%) | 1 (5,3%) | 1 (5,6%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 47,0% ; 85,9% | 54,2% ; 91,3% | 71,9% ; 99,7% | 70,6% ; 99,7% |
| RDW | | | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 1 (4,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 10 (43,5%) | 7 (31,8%) | 8 (42,1%) | 12 (66,7%) |
| Powyżej normy | 13 (56,5%) | 14 (63,6%) | 11 (57,9%) | 6 (33,3%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 23,9% ; 65,1% | 14,7% ; 54,9% | 21,1% ; 66,0% | 41,2% ; 85,6% |
| Neutrocyty | | | | |
| Poniżej normy | 10 (43,5%) | 11 (50,0%) | 7 (36,8%) | 8 (44,4%) |
| Normalny | 12 (52,2%) | 9 (40,9%) | 10 (52,6%) | 9 (50,0%) |
| Powyżej normy | 1 (4,3%) | 2 (9,1%) | 2 (10,5%) | 1 (5,6%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 31,1% ; 72,6% | 21,5% ; 63,3% | 29,5% ; 74,8% | 29,0% ; 71,0% |
| Limfocyty | | | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 2 (9,1%) | 1 (5,3%) | 2 (11,1%) |
| Normalny | 22 (95,7%) | 16 (72,7%) | 16 (84,2%) | 15 (83,3%) |
| Powyżej normy | 1 (4,3%) | 4 (18,2%) | 2 (10,5%) | 1 (5,6%) |

| | | | | |
|--|----------------|---------------|----------------|---------------|
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 76,0% ; 99,8% | 49,6% ; 88,4% | 59,5% ; 95,8% | 57,7% ; 95,6% |
| Monocyty | | | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 22 (95,7%) | 15 (68,2%) | 14 (73,7%) | 16 (88,9%) |
| Powyżej normy | 1 (4,3%) | 7 (31,8%) | 5 (26,3%) | 2 (11,1%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 76,0% ; 99,8% | 45,1% ; 85,3% | 48,6% ; 89,9% | 63,9% ; 98,1% |
| Eozynocyty | | | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 21 (91,3%) | 17 (77,3%) | 15 (78,9%) | 15 (83,3%) |
| Powyżej normy | 2 (8,7%) | 5 (22,7%) | 4 (21,1%) | 3 (16,7%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 70,5% ; 98,5% | 54,2% ; 91,3% | 53,9% ; 93,0% | 57,7% ; 95,6% |
| Bazocyty | | | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 22 (95,7%) | 18 (81,8%) | 17 (89,5%) | 17 (94,4%) |
| Powyżej normy | 1 (4,3%) | 4 (18,2%) | 2 (10,5%) | 1 (5,6%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 76,0% ; 99,8% | 59,0% ; 94,0% | 65,5% ; 98,2% | 70,6% ; 99,7% |
| CRP | | | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 18 (100,0%) | 19 (95,0%) | 17 (100,0%) | 15 (93,8%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,0%) | 0 (0,0%) | 1 (6,2%) |
| 95% CI dla proporcji wyników w normie[1] | 78,1% ; 100,0% | 73,1% ; 99,7% | 77,1% ; 100,0% | 67,7% ; 99,7% |

Przypisy:

[1] Przedziały ufności dla proporcji wyliczone metodą Wilsona.

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS), Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 14-12-2023 13:10:28 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 31. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty - Krwinki białe [$10^3/ml$] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|------------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 2 (9,1%) | 2 (9,1%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (4,5%) | 12 (54,5%) | 2 (9,1%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 3 (13,6%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 1 (5,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 2 (10,5%) | 14 (73,7%) | 2 (10,5%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 2 (11,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (5,6%) | 13 (72,2%) | 2 (11,1%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 32. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty - Krwinki czerwone [$10^6/ml$] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|------------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (4,5%) | 18 (81,8%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 3 (13,6%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 17 (89,5%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 1 (5,3%) | 1 (5,3%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (5,6%) | 15 (83,3%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 33. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – Retikulocyty [%] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|-----------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=10 | | |
| Poniżej normy | 2 (20,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 5 (50,0%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 1 (10,0%) | 0 (0,0%) | 2 (20,0%) |
| Wizyta III | N=10 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 3 (30,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 2 (20,0%) | 2 (20,0%) | 1 (10,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (20,0%) |
| Wizyta IV | N=8 | | |
| Poniżej normy | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (12,5%) | 3 (37,5%) | 1 (12,5%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (12,5%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 34. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty - RET-He [pg] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|-----------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=9 | | |
| Poniżej normy | 6 (66,7%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (11,1%) | 2 (22,2%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=9 | | |
| Poniżej normy | 7 (77,8%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (11,1%) | 1 (11,1%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=8 | | |
| Poniżej normy | 5 (62,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (12,5%) | 2 (25,0%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 35. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – Hematokryt [%] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|-----------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 9 (40,9%) | 1 (4,5%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 7 (31,8%) | 3 (13,6%) | 1 (4,5%) |
| Powyżej normy | 1 (4,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 5 (26,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 8 (42,1%) | 4 (21,1%) | 1 (5,3%) |
| Powyżej normy | 1 (5,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 4 (22,2%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 8 (44,4%) | 4 (22,2%) | 1 (5,6%) |
| Powyżej normy | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 36. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – MCV [fl] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|------------------|---------------|----------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |

| | | | |
|-------------------|-------------|-----------|----------|
| Poniżej normy | 14 (63,6%) | 1 (4,5%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (4,5%) | 6 (27,3%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 9 (47,4%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 3 (15,8%) | 7 (36,8%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 4 (22,2%) | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 7 (38,9%) | 6 (33,3%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 37. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – MCH [pg] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 15 (68,2%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (4,5%) | 6 (27,3%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 8 (42,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 4 (21,1%) | 6 (31,6%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 1 (5,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 6 (33,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 5 (27,8%) | 6 (33,3%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 38. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – MCHC [g/dl] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 4 (18,2%) | 2 (9,1%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 3 (13,6%) | 12 (54,5%) | 1 (4,5%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |

| | | | |
|------------------|-------------|------------|----------|
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,3%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 5 (26,3%) | 11 (57,9%) | 1 (5,3%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,3%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 4 (22,2%) | 11 (61,1%) | 1 (5,6%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 39. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty - Płytki krwi [$10^3/ml$] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 1 (4,5%) | 1 (4,5%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (4,5%) | 14 (63,6%) | 2 (9,1%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 3 (13,6%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 2 (10,5%) | 14 (73,7%) | 2 (10,5%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (5,3%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 1 (5,6%) | 14 (77,8%) | 2 (11,1%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (5,6%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 40. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – RDW [%] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (4,5%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 6 (27,3%) | 1 (4,5%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 3 (13,6%) | 11 (50,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 3 (15,8%) | 5 (26,3%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 6 (31,6%) | 5 (26,3%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |

| | | | |
|---------------|----------|-----------|-----------|
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 6 (33,3%) | 6 (33,3%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 2 (11,1%) | 4 (22,2%) |

Zródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 41. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – Neutrocyty [%] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|-----------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 8 (36,4%) | 3 (13,6%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 2 (9,1%) | 7 (31,8%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 2 (9,1%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 3 (15,8%) | 4 (21,1%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 6 (31,6%) | 4 (21,1%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 2 (10,5%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 5 (27,8%) | 3 (16,7%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 5 (27,8%) | 4 (22,2%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) |

Zródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 42. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – Limfocyty [%] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|------------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 2 (9,1%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 16 (72,7%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 4 (18,2%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,3%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 16 (84,2%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 2 (10,5%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 2 (11,1%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 15 (83,3%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) |

Zródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 43. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – Monocyty [%] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|------------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 15 (68,2%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 7 (31,8%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 14 (73,7%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 5 (26,3%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 16 (88,9%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 2 (11,1%) | 0 (0,0%) |

Zródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 44. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – Eozynocyty [%] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|------------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 17 (77,3%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 4 (18,2%) | 1 (4,5%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 14 (73,7%) | 1 (5,3%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 4 (21,1%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 14 (77,8%) | 1 (5,6%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 3 (16,7%) | 0 (0,0%) |

Zródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 45. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – Bazocyty [%] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 |
|----------|---------------|
|----------|---------------|

| | Wizyta I | | |
|-------------------|---------------|------------|---------------|
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=22 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 18 (81,8%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 4 (18,2%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=19 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 17 (89,5%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 2 (10,5%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=18 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 17 (94,4%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.4. Badanie morfologii krwi obwodowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

Tabela 46. Morfologia krwi obwodowej oraz stan gospodarki żelazowej – przesunięcie w stosunku do pierwszej wizyty – CRP [mg/l] (FAS)

| Parametr | Ogółem N = 23 | | |
|-------------------|---------------|-------------|---------------|
| | Wizyta I | | |
| | Poniżej normy | Normalny | Powyżej normy |
| Wizyta II | N=16 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 15 (93,8%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 1 (6,2%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta III | N=14 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 14 (100,0%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Wizyta IV | N=13 | | |
| Poniżej normy | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Normalny | 0 (0,0%) | 12 (92,3%) | 0 (0,0%) |
| Powyżej normy | 0 (0,0%) | 1 (7,7%) | 0 (0,0%) |

Źródło: Listing 16.2.3.5. Badanie stanu gospodarki żelazowej (FAS)

Wygenerowano 23-11-2023 11:49:08 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

6.3.2. Badanie kału/moczu

W Tabeli 47 zestawiono wyniki badań kału i moczu w kontekście liczby pacjentów oraz ilości przeprowadzonych badań. Podczas wszystkich wizyt przeprowadzono łącznie 14 (21,1%) badań kału pod kątem obecności krwi utajonej. Spośród nich 10 (71,4%) przypadków uzyskało wynik ujemny, natomiast w 4 (28,6%) przypadkach wynik okazał się dodatni. Wyniki badań moczu również były dostępne 14 (21,2%) razy, z czego w 12 (85,7%) przypadkach stwierdzono obecność leukocytów i erytrocytów.

Spośród wszystkich 23 pacjentów jedynie 11 (47,8%) miało przeprowadzone badania na obecność krwi utajonej podczas którejkolwiek z wizyt. Łącznie wynik dodatni odnotowano u 4 pacjentów (36,4%) a ujemny u 8 (72,7%). Oznacza to, że w przypadku powtórzenia badania u pacjenta na późniejszej wizycie tylko jeden uzyskał inny wynik niż we wcześniejszym badaniu. Wyniki badania moczu uzyskano natomiast dla 13 (56,6 %) pacjentów. Zarówno leukocyturia jak i erytrocyturia została wykryta u tylko 2 (15,4 %) pacjentów.

Tabela 47. Wyniki badania kału i moczu (FAS)

| Parametr | Pacjentów N = 23 | Badań N = 66 |
|--|---------------------|-----------------|
| Dowolna wizyta | | |
| Czy uzyskano wyniki badania kału na krew utajoną? | | |
| Nie | 12 (52,2%) | 52 (78,8%) |
| Tak | 11 (47,8%) | 14 (21,2%) |
| Krew utajona (wynik z minimum 2 badań) [1] | | |
| Dodatni | 4 (36,4%) | 4 (28,6%) |
| Ujemny | 8 (72,7%) | 10 (71,4%) |
| Czy uzyskano wyniki badania moczu? | | |
| Nie | 10 (43,5%) | 52 (78,8%) |
| Tak | 13 (56,5%) | 14 (21,2%) |
| Leukocyturia | | |
| Obecna | 2 (15,4%) | 12 (85,7%) |
| Nieobecna | 12 (92,3%) | 2 (14,3%) |
| Erytrocyturia | | |
| Obecna | 2 (15,4%) | 12 (85,7%) |
| Nieobecna | 12 (92,3%) | 2 (14,3%) |
| Wizyta I | | |
| Czy uzyskano wyniki badania kału na krew utajoną? | | |
| Nie | 21 (91,3%) | 21 (91,3%) |
| Tak | 2 (8,7%) | 2 (8,7%) |
| Krew utajona (wynik z minimum 2 badań) [1] | | |
| Dodatni | 1 (50,0%) | 1 (50,0%) |
| Ujemny | 1 (50,0%) | 1 (50,0%) |
| Czy uzyskano wyniki badania moczu? | | |
| Nie | 16 (69,6%) | 16 (69,6%) |
| Tak | 7 (30,4%) | 7 (30,4%) |
| Leukocyturia | | |
| Obecna | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Nieobecna | 7 (100,0%) | 7 (100,0%) |
| Erytrocyturia | | |
| Obecna | 2 (28,6%) | 2 (28,6%) |
| Nieobecna | 5 (71,4%) | 5 (71,4%) |
| Wizyta II | | |
| Czy uzyskano wyniki badania kału na krew utajoną? | | |

| Parametr | Pacjentów N = 23 | Badań N = 66 |
|--|---------------------|-----------------|
| Nie | 13 (56,5%) | 13 (56,5%) |
| Tak | 10 (43,5%) | 10 (43,5%) |
| Krew utajona (wynik z minimum 2 badań) | | |
| Dodatni | 3 (30,0%) | 3 (30,0%) |
| Ujemny | 7 (70,0%) | 7 (70,0%) |
| Czy uzyskano wyniki badania moczu? | | |
| Nie | 16 (69,6%) | 16 (69,6%) |
| Tak | 7 (30,4%) | 7 (30,4%) |
| Leukocyturia | | |
| Obecna | 2 (28,6%) | 2 (28,6%) |
| Nieobecna | 5 (71,4%) | 5 (71,4%) |
| Erytrocyturia | | |
| Obecna | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Nieobecna | 7 (100,0%) | 7 (100,0%) |
| Wizyta III | | |
| Czy uzyskano wyniki badania kału na krew utajoną? [1] | | |
| Nie | 18 (90,0%) | 18 (90,0%) |
| Tak | 2 (10,0%) | 2 (10,0%) |
| Krew utajona (wynik z minimum 2 badań) | | |
| Dodatni | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Ujemny | 2 (100,0%) | 2 (100,0%) |
| Czy uzyskano wyniki badania moczu? | | |
| Nie | 20 (100,0%) | 20 (100,0%) |
| Tak | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Leukocyturia | | |
| Obecna | - | - |
| Nieobecna | - | - |
| Erytrocyturia | | |
| Obecna | - | - |
| Nieobecna | - | - |

Przypisy:

[1] Procent liczony z ilości odpowiedzi twierdzących.

Źródło: Listing 16.2.3.5. Badanie kału i moczu (FAS)

Wygenerowano 30-11-2023 11:12:11 w R ver. 4.3.0 na danych pobranych 2023-11-21.

7. Podsumowanie

Do badania IDA włączono 23 pacjentów, spośród których wszyscy spełniali kryteria włączenia do badania. Każdy z pacjentów (N=23, 100%) został zakwalifikowany w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr 2 - Klinika Onkohematologii Dziecięcej. Główną drogą zakończenia udziału w badaniu było ukończenie badania zgodnie z planem założonym protokołem (N=18; 78,3%). Czterech pacjentów zakończyło swój udział przedwcześnie. Jeden pacjent w momencie przygotowania raportu nadal był w trakcie badania.

Średnia wieku wynosiła niecałe 3 lata. Najmłodszy z pacjentów miał mniej niż rok, najstarszy prawie 6 lat. Większość zakwalifikowanych pacjentów była płci męskiej. Dziesięciu pacjentów miało przynajmniej jedno schorzenie współistniejące, z czego dziewięciu miało więcej, niż jedno.

Na wizycie II 95,7% pacjentów przyjmowało wszystkie dawki preparatu bezproblemowo lub po odpowiednim zachęceniu, a na wizycie III ten odsetek wynosił 95%. Na żadnej z wizyt nie odnotowano zupełnego braku możliwości podania preparatu ze względu na skutki uboczne lub braku współpracy z dzieckiem. Na wizycie II wysoką ocenę efektu terapii odnotowano u większości (82,6%) pacjentów. Niską ocenę odnotowano u jednego (4,3%) pacjenta. Na wizycie III nie stwierdzono niskiego efektu terapii u żadnego pacjenta, ale odsetek wysokiego efektu spadł do 60%, a 40% pacjentów uzyskało ocenę na poziomie częściowa.

W przypadku analizy wykładników niedoboru żelaza, odsetek dzieci z wynikami ferrytyny w zakresie normy znacząco wzrósł w czasie suplementacji (z 21,7% do 89,5%). Po zakończeniu terapii (wizyta IV) odsetek ten spadł do 70,6%. Dla hemoglobiny zaobserwowano wzrost odsetka normalnych wyników na przestrzeni całego badania (34,8% na wizycie I oraz 83,3% na wizycie IV). W przypadku żelaza w surowicy, gdy parametr na wizycie I został zaklasyfikowany jako poniżej normy, na wizycie odpowiednio II i III wzrósł do wartości w normie w kolejno 18,2% i 27,3% przypadków.

W analizowanych danych zaobserwowano istotny statystycznie związek pomiędzy hemoglobiną i żelazem w surowicy (na wizycie I) oraz hemoglobiną i ferrytyną (na wizycie III).

W przypadku analizy działań niepożądanych, odnotowano wystąpienie przynajmniej jednego działania u 39,1% badanych pacjentów. Zaobserwowano 20 zgłoszonych działań niepożądanych, najczęściej były to zdarzenia spoza zakresu zdefiniowanego w eCRF – wszystkie klasyfikowane wg. *System Organ Class* jako „Zaburzenia przewodzenia pokarmowego” - głównie ból w jamie brzusznej. Niemniej, ani razu działania niepożądane nie doprowadziły do przerwania stosowania preparatu.

8. Literatura

Chen, Ding-Geng, and Karl E. Peace. 2011. Clinical Trial Data Analysis Using R. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. Boca Raton, Fla.: CRC Press.

ICH Topic E9: Statistical Principles for Clinical Trials⁵ February 1998, adopted by CPMP, March 1998, issued as CPMP/ICH/363/96 ICH Topic E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials, adopted by CPMP, 20 July 2000, issued as CPMP/ICH/364/96

Peace, Karl E, and Ding-Geng Chen. 2011. Clinical Trial Methodology. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC Press.

R Development Core Team. 2022. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org>.