



Radna skupina za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem

Nadopuna smjernica za dijagnostiku i liječenje anemije uzrokovane manjkom željeza v 1.0 (15.02.2021.)

Radna skupina za izradu i nadopunu smjernica za dijagnostiku i liječenje anemije uzrokovane manjkom željeza:

Marijo Vodanović, Ivo Radman, Dražen Pulanić, Inga Mandac Smoljanović, Delfa Krišto-Radić, Duška Petranović, Hrvoje Holik, Ivan Krečak, Renata Babok Flegarić, Martina Marjanović, Jelena Roganović, Toni Valković, Slobodanka Ostojić Kolonić, Vlatko Pejša, Igor Aurer, Rajko Kušec

Ovaj tekst je nadopuna smjernica Hrvatskog društva za hematologiju Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ-a) i KroHem-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza objavljenih u Liječničkom vjesniku (1), o čemu se raspravljalo na virtualnom sastanku Radne skupine za benigne hematološke bolesti KroHem-a 12. studenoga 2020., u suradnji s Hrvatskim društvom za hematologiju HLZ-a.

Cilj ove nadopune smjernica je prilagoditi postojeće smjernice ponajviše liječnicima obiteljske medicine, kao i drugim liječnicima koji nisu hematolozi. Anemija je najzastupljenija među svim dijagnozama prvih pregleda u hematološkim ordinacijama i dnevnim bolnicama (29 %) u Hrvatskoj, od čega je najčešća upravo anemija uslijed manjka željeza (76 % bolesnika) (2). Liječnici obiteljske medicine su oni koji najčešće upućuju bolesnike s anemijom na prvi pregled u hematološke ambulante i dnevne bolnice (u 82 % slučajeva) (2), stoga se ovim nadopunama smjernica nastoji pospješiti zbrinjavanje bolesnika s anemijom uslijed manjka željeza na razini primarne zdravstvene zaštite.

1. Definicija i dijagnoza anemije uzrokovane manjkom željeza

Općenito je prihvaćena definicija anemije Svjetske zdravstvene organizacije koja anemiju određuje kao vrijednost hemoglobina (Hb) < 130 g/L za muškarce, < 120 g/L za žene i < 110 g/L za trudnice (3,4). Manjak željeza može biti apsolutni i funkcionalni (**Tablica 1.**) (5).

Apsolutni manjak željeza podrazumijeva sniženu razinu serumskog željeza (Fe), povišen UIBC (nezasićeni kapacitet vezanja željeza, eng. “Unsaturated Iron Binding Capacity”), sniženu zasićenost transferina (sniženi omjer Fe i TIBC (ukupni kapacitet vezanja željeza, eng. “Total Iron Binding Capacity”)), te sniženi feritin. Najosjetljiviji i najpouzdaniji test za detekciju nedostatka željeza i zaliha željeza u tijelu jest feritin. Najčešće je feritin $< 30 \mu\text{g/L}$ dijagnostički pokazatelj apsolutnog manjka željeza. Snižena razina Fe i povišen TIBC koreliraju sa stupnjem sideropenije i sideropenične anemije.

Funkcionalni manjak željeza javlja se zbog neadekvatne dopreme željeza u koštano srž usprkos dostatnim rezervama (uredan ili povišen feritin) kod bolesnika s anemijom kronične bolesti (npr. autoimunosne bolesti poput reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa i dr., upalne bolesti crijeva, zloćudne bolesti), u srčanom popuštanju, u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Karakterizira je nedovoljno iskorištavanje te manjak bioraspoloživog željeza. Ova anemija najčešće je normocitna (uredan MCV), blaga do umjerena. Feritin je uglavnom iznad $100 \mu\text{g/L}$, često $100 - 300 \mu\text{g/L}$, rijetko iznad $800 \mu\text{g/L}$, a zasićenost transferina manja je od 20% (6-8). **Tablica 1.** prikazuje razlike između apsolutnog i funkcionalnog manjka željeza.

Preporuka je da liječnici obiteljske medicine i drugih struka (opći internisti, internisti drugih užih internističkih specijalizacija, anesteziolozi, ginekolozi, onkolozi...) postave dijagnozu anemije i vrstu manjka željeza temeljem kompletne krvne slike (KKS, dif, Tr, Hb, MCV, Rtc) i laboratorijskih parametara prisutnosti željeza u organizmu (Fe, UIBC, TIBC, feritin).

Slika 1. prikazuje dijagnostički algoritam anemije zbog apsolutnog ili funkcionalnog manjka željeza u izvanbolničkim uvjetima, a **Slika 2.** sažeto dijagnostiku sideropenične anemije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

2. Liječenje anemije uzrokovane manjkom željeza

Cilj liječenja anemije uzrokovane manjkom željeza jest utvrditi i liječiti uzrok koji je doveo do anemije (ginekološka, gastrointestinalna ili druga krvarenja, zloćudna bolest, neadekvatan unos željeza hranom...), te nadoknaditi željezo kako bi se normalizirala krvna slika (Hb, MCV), serumsko željezo, te feritin kao pokazatelj zaliha željeza u organizmu (9). Nakon dijagnosticiranja anemije uzrokovane manjkom željeza nužno je obraditi i liječiti bolesnike kod nadležnih specijalista prema etiologiji nastanka bolesti (ginekolozi, gastroenterolozi, onkolozi...). Anemije drugih uzroka (autoimunosne hemolitičke anemije, aplastična anemija, megaloblastična anemija, membranopatije, hemoglobinopatije, anemije uslijed hematoloških neoplazmi...) dijagnosticiraju se i liječe u specijalističkim hematološkim ambulancama ili dnevnim bolnicama.

U nadoknadi željeza se rabe peroralni i parenteralni pripravci željeza (**Tablica 2.**).

Peroralni pripravci željeza. Primjena peroralnih pripravaka željeza učinkovita je u većine bolesnika sa sideropeničnom anemijom, te je i dalje najčešće prva linija terapije sideropenične anemije. Preporučena doza elementarnog željeza iznosi 100 – 200 mg/dan, a dodatak vitamina C poboljšava apsorpciju (2 × na dan 250 – 500 mg). Liječenje prosječno traje 3 – 6 mjeseci. Najčešće nuspojave jesu mučnina, povraćanje, konstipacija, metalni okus u ustima, tamna stolica. Razlozi neuspjeha peroralne terapije željezom jesu nuspojave, prekratko trajanje liječenja ili nesuradljivost bolesnika, ali i protahirano krvarenje, funkcionalni manjak željeza, poremećena apsorpcija probavnog trakta (na primjer, kronični atrofični gastritis, upalne bolesti crijeva, celijakija, stanje nakon opsežnih kirurških zahvata u abdomenu) (1,9,10).

Parenteralni pripravci željeza. Novi visokodozni pripravci intravenskog željeza (željezova karboksimaltoza i željezova derizomaltoza) unaprijedili su mogućnosti liječenja anemije uslijed nedostatka željeza. Primjenjuju se jednokratno ili u maksimalno dvije primjene, za razliku od prijašnjih intravenskih pripravaka koji su se aplicirali u višednevnim aplikacijama (prosječno je ranije trebalo 7 – 10 dnevnih aplikacija za oporavak krvne slike i ferograma). Učinkovitost se postiže zahvaljujući stabilnom ugljikohidratnom nosaču, kontroliranom otpuštanju željeza i njegovim visokim iskorištavanjem u sideropeničnoj anemiji (95 – 99%) (11-13). Novi intravenski pripravci željeza otpuštaju značajno manje slobodnih radikala, rijede nastaju reakcije preosjetljivosti, dok praktički nema teških alergijskih reakcija poput anafilaktičke reakcije. Najčešće infuzijske reakcije na nove intravenske pripravke željeza stupnja su 0 ili 1 (13,14), a najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, svrbež kože, bolovi u mišićima, zglobovima i leđima, te hipofosfatemija koja je najčešće prolazna i samoograničavajuća (1). Usprkos dobrom sigurnosnom profilu, neophodno je da tijekom primjene intravenskog pripravaka željeza bude prisutno educirano medicinsko osoblje (liječnik i medicinska sestra) s potrebnom opremom za zbrinjavanje infuzijske reakcije.

Koga liječiti intravenskim željezom?

Osnovne indikacije (1):

- Neučinkovitost peroralne terapije.
- Intolerancija peroralnog željeza (nepodnošljivost) ili refraktornost na liječenje (stanje nakon gastrektomije, duodenalne prenosnice, infekcija s *H. pylori*, celijakija, atrofični gastritis, upalne bolesti crijeva).

- Potreba za brzim oporavkom (teški nedostatak željeza uz anemiju u 2. i 3. trimestru trudnoće, kronična krvarenja, nasljedni i stečeni poremećaji koagulacije).
- Zamjena za transfuzije eritrocita kod bolesnika koji ih odbijaju iz religijskih razloga (Jehovini svjedoci).

Potencijalne indikacije (1):

- Anemija kronične bolesti (samostalno iv željezo ili uz primjenu stimulatora eritropoeze te ukoliko nije došlo do adekvatnog odgovora na stimulator eritropoeze).
- Kronična bubrežna bolest (samostalno iv željezo ili uz primjenu stimulatora eritropoeze te ukoliko nije došlo do adekvatnog odgovora na stimulator eritropoeze).
- Perzistirajuća anemija u bolesnika s malignim bolestima (samostalno iv željezo ili uz primjenu stimulatora eritropoeze).
- Perioperativna priprema.
- Nedostatak željeza s anemijom ili bez nje u bolesnika sa srčanim zatajenjem.

Nema jasne definicije koja je vrijednost hemoglobina granična za primjenu intravenskog željeza (smatra se $Hb < 100$ g/L kod sideropenične anemije, apsolutnog manjka željeza) ali potrebno je u obzir uzeti i težinu bolesnikovih simptoma i znakova bolesti.

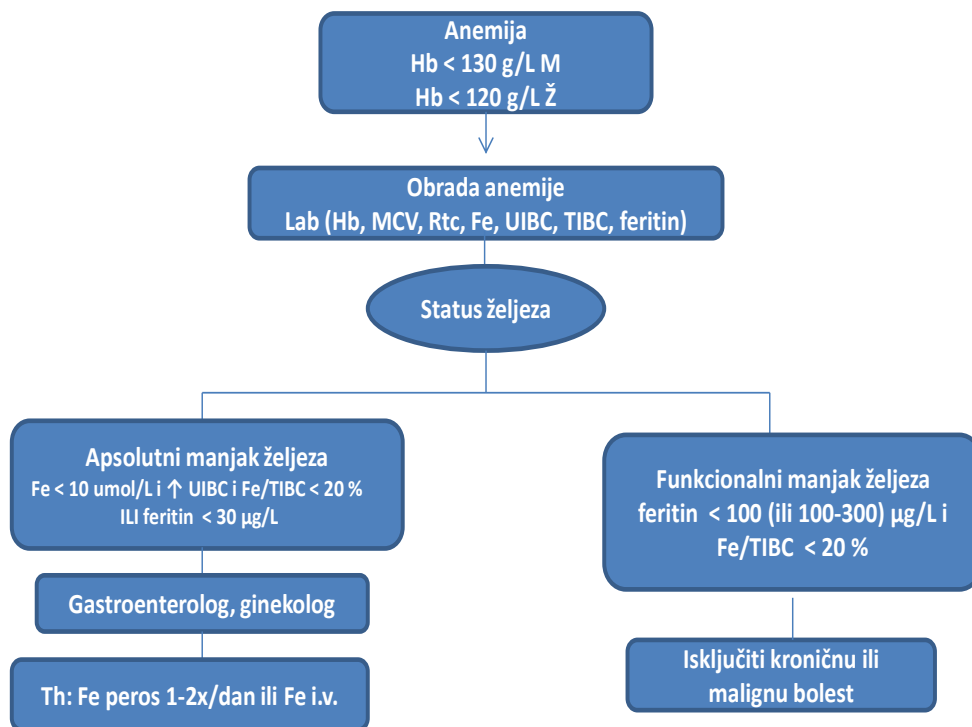
Intravensko željezo može se uspješno primijeniti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, uz potrebnu odgovarajuću opremu, pripremu i edukaciju medicinskog osoblja (15-17). Time će liječenje anemije zbog manjka željeza biti dostupnije i jednostavnije većem broju bolesnika zbrinutih na razini primarne zdravstvene zaštite, dok se u utvrđivanje etiologije i liječenje osnovne bolesti koja je dovela do nedostatka željeza trebaju uključiti i drugi specijalisti ovisno o osnovnom uzroku anemije (gastroenterolog, ginekolog, onkolog...). Primjena intravenskih pripravaka željeza u odgovarajuće opremljenim izvanbolničkim uvjetima rasteretit će prenapućene hematološke dnevne bolnice i dovest će do bržeg zbrinjavanja bolesnika s anemijom zbog manjka željeza. U hematološke dnevne bolnice, odnosno specijalističke hematološke ambulante potrebno je uputiti bolesnike kod kojih je uzrok anemije nejasan, ako imaju neku drugu vrstu anemije ili ukoliko nije došlo do odgovora na primijenjenu terapiju od strane liječnika obiteljske medicine.

Literatura:

1. Radman I, Vodanović M, Mandac-Rogulj I, Roganović J, Petranović D, Valković T, i sur. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza. *Liječ Vjesn* 2019;141:1-13.
2. Vodanović M, Pulanić D, Krečak I, Gverić Krečak V, Holik H, Flegarić-Babok R, i sur. Rezultati presječne studije Krohem-a o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulancama. *Liječn Vjesn* 2020;142;suppl 3;15-16.
3. World Health Organisation. *Worldwide Prevalence of Anaemia. 1993-2005*. WHO, 2008.
4. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol* 2018;107:16-30.
5. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-16.
6. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016;127:2809-13.
7. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, i sur. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9(3):221-2.
8. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, i sur. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013;161:639-48.
9. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014;123:26-33.
10. van Santen S, De Mast Q, Oosting JD, van Ede A, Swinkels DW, van der Ven AJ. Hematologic parameters predicting a response to oral iron therapy in chronic inflammation. *Haematologica* 2014;99(9):171-173.
11. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, i sur. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075-84.
12. Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *J Crohn Colitis* 2010;4:427-30.
13. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:338-47.
14. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, i sur. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014;99:1671-6.
15. Naim M, Hunter J. Intravenous iron replacement - management in general practice *Aust Fam Physician* 2010;39(11):839-41.
16. Kuster M, Meli DN. Treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose in general practice: a retrospective database study. *J Clin Med Res.* 2015;7(1):37-40.
17. Meier R, Keizer E, Rosemann T, Markun S. Indications and associated factors for prescribing intravenous iron supplementation in Swiss general practice: a retrospective observational study. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20127.

Tablica 1. Karakteristike apsolutnog i funkcionalnog manjka željeza.

Apsolutni manjak željeza	<ul style="list-style-type: none">• Sníženo serumsko željezo (Fe) < 10 $\mu\text{mol/L}$ i povišen UIBC i zasićenost transferina (Fe x 100/TIBC) < 20%• ili nizak feritin <30 $\mu\text{g/L}$
Funkcionalni manjak željeza	<ul style="list-style-type: none">• Feritin < 100 (ili 100 – 300 *) $\mu\text{g/L}$ i zasićenost transferina (Fe x 100/TIBC) < 20% <p>* Feritin može u funkcionalnom manjku željeza kod malignih bolesti i bolesnika na hemodijalizi biti do 500 $\mu\text{g/L}$</p>



Slika 1. Dijagnostički algoritam anemije zbog apsolutnog ili funkcionalnog manjka željeza u izvanbolničkim uvjetima.

Slika 2. Laboratorijska dijagnostika anemije uslijed apsolutnog nedostatka željeza (sideropenične anemije) u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Dijagnostika sideropenične anemije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

- ▶ ↓ hemoglobin (= anemija)
- ▶ MCV najčešće sniženi (mikrocitna anemija) ili normalni (normocitna anemija)
- ▶ ↓ Fe
- ▶ ↑ TIBC (ukupni transferin) i ↑ UIBC (nezasićeni transferin)
- ▶ Snižena saturacija transferina (Fe/TIBC manji od 20%)
- ▶ ↓ feritin
- ▶ **Otkriti i liječiti osnovnu bolest!!!** Liječenje sideropenične anemije bez traženja uzroka anemije je *vitium artis*

Tablica 2. Osnovna i dopunska HZZO-ova lista parenteralnih (P) i oralnih (O) pripravaka željeza (na datum 15.2.2021.)

Naziv lijeka/Listina HZZO-a	Primjena	Proizvođač	Zaštićeno ime	Pakiranje	Doziranje
željezo karboksimaltoza / Osnovna lista	P	Vifor France S.A.	Ferinject	otop. za inj. ili inf. , boč. 1x10 ml (50 mg/ml)	1000 mg /jednokratno
željezo III-oksida saharat / Osnovna lista	P	Sandoz	Venofer	1x100 mg	200 mg i.v./dan
željezo III-sorbitol glukonska kiselina / Osnovna lista	P	Sanofi	Ferrlecit	1x62,5 mg	125 mg i.v./dan
Željezova III derizomaltoza / Osnovna lista	P	Pharmacosmos A/S	Monofer	otop. za inj./inf., amp./boč. 5x5 ml (100 mg/ml)	15 – 20 mg/kg Jednokratno
željezo II – fumarat / Osnovna lista	O	Alkaloid d.o.o.	Heferol	caps. 30x350 mg	1- 2 caps/dan
željezo III - hidroksi polimaltozat / Dopunska lista	O	Sandoz - Lek	Ferrum	tbl. 30 x 100 mg	1-2 caps/dan
željezo III-hidroksi polimaltozat / Dopunska lista	O	Sandoz - Lek	Ferrum	boč. 1x100 ml (50 mg/5 ml)	10 -20 ml/dan
željezo III - proteinsukcinilat / Dopunska lista	O	Alkaloid	Legofer	otop. oral. 150 ml (40mg/15ml)	15 ml/dan