

## Druga nadopuna smjernica za dijagnostiku i liječenje anemije uzrokovane manjkom željeza - 2025. godina

Marijo Vodanović<sup>1,2</sup>, Ivo Radman<sup>1</sup>, Inga Mandac Smoljanović<sup>3,4</sup>, Zdravko Mitrović<sup>4,5</sup>, Ante Dobričić<sup>6</sup>, Duška Petranović<sup>7,8</sup>, Iva Ivanko<sup>9,10</sup>, Hrvoje Holik<sup>11</sup>, Ivan Krečak<sup>8,12,13</sup>, Renata Babok Flegarić<sup>14</sup>, Martina Marjanović<sup>15</sup>, Delfa Radić – Krišto<sup>3,4</sup>, Toni Valković<sup>16,17,18</sup>, Igor Aurer<sup>1,4</sup>, Dražen Pulanić<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup> Zdravstveno veleučilište, Zagreb

<sup>3</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu

<sup>5</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava

<sup>6</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split

<sup>7</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>8</sup> Medicinski fakultet Sveučilište u Rijeci

<sup>9</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

<sup>10</sup> Hrvatsko katoličko sveučilište Zagreb

<sup>11</sup> Odjel za hematologiju i onkologiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod

<sup>12</sup> Služba interne medicine, Opća bolnica Šibensko-kninske županije

<sup>13</sup> Veleučilište u Šibeniku

<sup>14</sup> Odjel za hematologiju, onkologiju, kliničku imunologiju, Opća bolnica Varaždin

<sup>15</sup> Dnevna bolnica internističkih djelatnosti, Opća bolnica "Dr. Anđelko Višić" Bjelovar

<sup>16</sup> Specijalna bolnica Medico, Rijeka

<sup>17</sup> Odjel za internističku onkologiju s hematologijom, Služba za internu medicinu, Opća bolnica Pula

<sup>18</sup> Fakultet zdravstvenih studija Sveučilište u Rijeci

Ovaj tekst dodatak je smjernicama Hrvatskog društva za hematologiju Hrvatskog liječničkog zbora i Krohema za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza objavljenih u Liječničkom vjesniku 2019. godine (1) te Nadopuni smjernica za dijagnostiku i liječenje anemije uzrokovane manjkom željeza iz 2021. godine objavljenih na mrežnoj stranici Krohema i Biltenu Krohema (2).

O ovoj nadopuni i izmjeni smjernica raspravljalo se u svibnju 2025. godine na proljetnom sastanku Krohema u Poreču.

Cilj ove druge nadopune smjernica jest istaknuti promjene u novim spoznajama o metabolizmu i primjeni željeza, donijeti novosti o aktualnim peroralnim i parenteralnim pripravcima željeza dostupnim našim bolesnicima, proširenje indikacija primjene intravenskog željeza na onkološke bolesnike te zbrinjavanje nuspojava intravenskog željeza poput reakcija preosjetljivosti i hipofosfatemije.

Podsjetimo da je anemija 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) (3).

### 1. Definicija i dijagnoza anemije uzrokovane manjkom željeza

Općenito je prihvaćena definicija anemije Svjet-

ske 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 (4,5). Manjak željeza može biti apsolutni i funkcionalni (Tablica 1.) (6).

#### Tablica 1. Karakteristike apsolutnog i funkcionalnog manjka željeza.

<b>Apsolutni manjak željeza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sniženo serumsko željezo (Fe) &lt; 10 µmol/L i povišen UIBC i zasićenost transferina (Fe x 100/TIBC) &lt; 20%</li> <li>• ili nizak feritin &lt; 50 µg/L</li> </ul>
<b>Funkcionalni manjak željeza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feritin &lt; 100 (ili 100 – 300 *) µg/L i zasićenost transferina (Fe x 100/TIBC) &lt; 20%</li> <li>* Feritin može u funkcionalnom manjku željeza kod malignih bolesti i bolesnika na hemodijalizi biti do 500 µg/L</li> </ul>

Niža vrijednost feritina < 50 µg/L govori u prilog apsolutnog manjka željeza i predstavlja indikaciju za primjenu željeza. Više vrijednosti feritina u pridruženim stanjima ili kroničnim bolestima uz zasićenost transferina (Fe/TIBC) < 20% govori u prilog funkcionalnog manjka željeza.

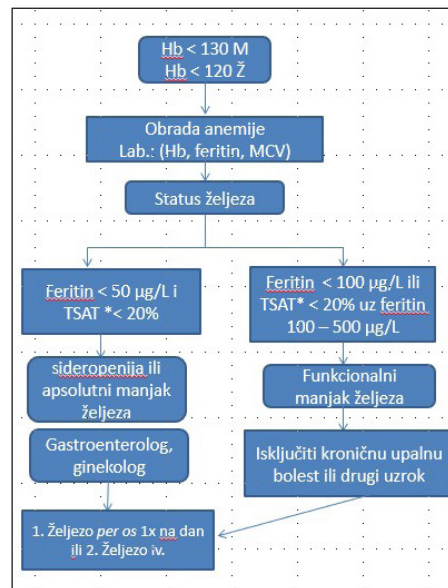
**Apsolutni manjak željeza** podrazumijeva sniženu razinu serumskog željeza (Fe), povišen UIBC (nezasićeni kapacitet vezanja željeza, eng. "Unsaturated Iron Binding Capacity"), sniženu zasićenost transferina (sniženi omjer Fe/TIBC, TIBC = ukupni kapacitet vezanja željeza, eng. "Total Iron Binding Capacity"), te sniženi feritin. Najosjetljiviji i najpouzdaniji test za detekciju nedostatka željeza i zaliha

željeza u tijelu jest feritin. Prema ranijim smjernicama dijagnostički pokazatelj apsolutnog manjka željeza bio je feritin  $< 30 \mu\text{g/L}$ , dok je prema zadnjim multicentričnim istraživanjima vrijednost feritina  $< 50 \mu\text{g/L}$ , pokazatelj apsolutnog manjka željeza i predstavlja indicaciju za primjenu pripravaka željeza (7,8). Studije su također pokazale da se poboljšavaju simptomi anemije poput umora ukoliko je feritin  $> 50 \mu\text{g/L}$  (9,10).

**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. reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa, upalne bolesti crijeva), u srčanom popuštanju, kroničnoj bubrežnoj bolesti ali i malignim bolestima. Karakterizira je nedovoljno iskorištavanje te manjak bioraspoloživog željeza. Ova anemija najčešće je normocitna (uredan MCV ali može biti i snižen), blaga je do umjerena. Feritin je uglavnom iznad  $100 \mu\text{g/L}$ , često  $100 - 300 \mu\text{g/L}$ , kod bolesnika s malignim bolestima ili na hemodijalizi  $< 500 \mu\text{g/L}$ , a zasićenost transferina manja je od 20% (11,12). Tablica 1. prikazuje razlike između apsolutnog i funkcionalnog manjka željeza.

Preporuka je da liječnici različitih specijalnosti na svim razinama zdravstvene zaštite postavljaju dijagnozu sideropenične 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.

**Slika 1. Dijagnostički algoritam anemije zbog apsolutnog ili funkcionalnog manjka željeza.**



TSAT\* (eng. „transferrin saturation”, zasićenost transferina (Fe / TIBC x 100%))

## 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, 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 (1). Nakon dijagnosticiranja anemije uzrokovane manjkom željeza nužno je obraditi i liječiti bolesnike kod nadležnih specijalista prema etiologiji nastanka bolesti. U nadoknadi željeza se rabe peroralni i parenteralni pripravci željeza (Tablica 2.).

**Tablica 2. Pripravci peroralnog i parenteralnog željeza prema listi HZZO, pristupljeno 14.10.2025.**

ATK šifra	Naziv lijeka Lista lijekova	Način primjene	Zaštićeno ime	Oblik, pakiranje
B03AC01 021	željezo karboksimaltoza OL	i.v.	Ferinject	otop. za inj. ili inf., boč. 1x10 ml (50 mg/ml)
B03AC01 022	željezo karboksimaltoza OL	i.v.	Ferinject	otop. za inj. ili inf., boč. 1x20 ml (50 mg/ml)
B03AC01 023	željezo karboksimaltoza OL	i.v.	Xabogard	otop. za inj. ili inf., boč. 1x2 ml (50 mg/ml)
B03AC01 024	željezo karboksimaltoza OL	i.v.	Xabogard	otop. za inj. ili inf., boč. 1x10 ml (50 mg/ml)
B03AC01 025	željezo karboksimaltoza OL	i.v.	Xabogard	otop. za inj. ili inf. boč. 1x20 ml (50 mg/ml)
B03AC01 026	željezo karboksimaltoza OL	i.v.	Friona	otop. za inj. ili inf., boč. 1x10 ml (50 mg/ml)
B03AC01 027	željezo karboksimaltoza OL	i.v.	Friona	otop. za inj. ili inf., boč. 1x20 ml (50 mg/ml)
B03AC01 028	željezo karboksimaltoza OL	i.v.	Correctiron	otop. za inj. ili inf., boč. 1x10 ml (50 mg/ml)
B03AC01 029	željezo karboksimaltoza OL	i.v.	Correctiron	otop. za inj. ili inf., boč. 1x20 ml (50 mg/ml)
B03AC02 051	željezo III-oksidi saharat OL	i.v.	Venofer	1x100 mg
B03AC05 051	željezo III-sorbitol glukonat OL	i.v.	Ferrlecit	1x62,5 mg
B03AC06 062	željezo(III) derizomaltoza OL	i.v.	Monofer	otop. za inj./inf., amp./boč. 5x5 ml (100 mg/ml)
B03AA07 161	željezo(II) sulfat OL	O	Tardyferon	tbl. s prod. oslob. 30x80 mg
B03AA02 141	željezo II -fumarat DL	O	Heferol	caps. 30x350 mg
B03AB05 121	željezo III-hidroksi polimaltozat DL	O	Ferrum	tbl. 30x100 mg

OL – osnovna lista, DL – dopunska listaj, i.v. – intravenski, O – oralno

**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. Ranije preporučene doze elementarnog željeza iznosile su 100 – 200 mg/dan, s dodatkom vitamina C, međutim radi ograničene apsorpcije elementarnog željeza (10 – 15 mg/dan) danas se većinom preporuča primjena peroralnog željeza jednom dnevno (14,15). 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 protrahirano krvarenje, funkcionalni manjak željeza (kada je poremećena utilizacija željeza), poremećena apsorpcija probavnog trakta (na primjer, kronični atrofični gastritis, upalne bolesti crijeva, celijakija, stanje nakon opsežnih kirurških zahvata u abdomenu) (1,16,17).

Peroralna primjena željeza povisuje hepcidin što po nekim studijama otežava apsorpciju peroralnog željeza ukoliko se primjenjuje dva puta na dan. Upitna je apsorpcija druge dnevne doze željeza a može uzrokovati gastrointestinalne nuspojave. Uzimanje peroralnog željeza svaki drugi dan pomaže u podnošljivosti terapije te je također terapijska opcija u bolesnika koji slabije podnose peroralnu terapiju (12,14,15). Uzimanje vitamina C preporuča se uz trovalentne pripravke željeza jer poboljšava pretvaranje feri 3<sup>+</sup> u fero 2<sup>+</sup> topljiviji oblik. Aktualno se na osnovnoj listi lijekova HZZO-a nalazi jedan peroralni pripravak (željezo (II) sulfat tableta s produženim učinkom a 80 mg) dok su na dopunskoj listi HZZO-a dva peroralna pripravka željeza (željezo (II) fumarat kapsula a 350 mg i željezo III-hidroksi polimaltozat tableta a 100 mg). Postoje i drugi pripravci peroralnog željeza koji se ne nalaze na listi lijekova ali su dostupni i obogaćeni su vitaminom C poput željezovog sulfata ili željezovog pirofosfata, dok postoje i pripravci koji sadrže hem i ne-hem željezo.

**Parenteralni pripravci željeza.** Noviji visokodozni pripravci intravenskog željeza (željezova karboksimaltoza (FCM, engl. „ferric carboxymaltose“) te željezova derizomaltoza (FDI, engl. „ferric derisomaltoside“) unaprijedili su mogućnosti liječenja anemije uslijed nedostatka željeza i već se dugi niz godina u Hrvatskoj uspješno primjenjuju u hospitaliziranih bolesnika na odjelima kao i u dnevnim bolnicama različitih specijalizacija (hematologija, opća interna, gastroenterologa, nefrologija, anesteziologija, kardiologija, ginekologija...) (18).

U nekim europskim državama se uspješno primjenjuju i na razini primarne zdravstvene zaštite (poput primjerice Slovenije ili Švicarske). Za razliku od željezovog saharata ili Fe- glukonata koji su se primjenjivali tijekom 5 – 10 a ponekad i više dana, visokodozno intravensko željezo primjenjuje se jednokratno ili u maksimalno dvije primjene. Učinkovitost se postiže zahvaljujući stabilnom ugljikohidratnom nosaču, kontroliranom otpuštanju željeza i njegovim visokim iskorištavanjem u sideropeničnoj anemiji (95 – 99%) (19-21). Navedeni noviji intravenski pripravci željeza otpuštaju značajno manje slobodnih radikala, s manjom stopom reakcija preosjetljivosti u odnosu na ranije pripravke. Najčešće infuzijske reakcije na novije intravenske pripravke željeza stupnja su 0 ili 1 (22), a najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, svrbež kože, bolovi u mišićima, zglobovima i leđima, te hipofosfatemija. 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 (15,20).

### Koga liječiti intravenskim željezom?

Nema jasne definicije koja je vrijednost hemoglobina granica za primjenu intravenskog željeza (smatra se Hb < 100 g/L kod sideropenične anemije, apsolutnog manjka željeza) ali potrebno je u obzir uzeti i težinu simptoma i znakova bolesti, te ukoliko ne dođe do željenog terapijskog učinka na peroralno željezo. Osnovne indikacije za primjenu intravenskog željeza nisu se mijenjale u odnosu na ranije smjernice.

### Osnovne indikacije – apsolutni manjak željeza

1. Neučinkovitost peroralne terapije (izostanak porasta hemoglobina > 10 g/L nakon 4 tjedna).
2. Intolerancija peroralnog željeza (nepodnošljivost ili refraktornost na liječenje (stanje nakon gastrektomije, duodenalne premosnice, infekcija s *H. pylori*, celijakija, atrofični gastritis, upalne bolesti crijeva).
3. Potreba za brzim oporavkom (npr. teški nedostatak željeza uz anemiju u 2. i 3. trimestru trudnoće, perioperativna primjena).
4. Kronična krvarenja, nasljedni i stečeni poremećaji koagulacije.
5. Zamjena za transfuzije eritrocita kod bolesnika koji ih odbijaju iz religijskih razloga (Jehovini svjedoci).

### **Funkcionalni manjak željeza**

1. Anemija kronične bolesti (samostalno ili uz primjenu stimulatora eritropoeze (ESA)).
2. Kronična bubrežna bolest (samostalno ili uz ESA).
3. Perzistirajuća anemija u bolesnika s malignim bolestima (samostalno ili uz ESA).
4. Perioperativna anemija.
5. Nedostatak željeza s anemijom ili bez nje u bolesnika sa srčanim zatajenjem.

### **3. Anemija u onkoloških bolesnika**

Anemija je česti problem kod bolesnika s malignom bolesti. Prisutna je kod dijagnoze ali se i pogoršava onkološkim liječenjem (kemoterapija, zračenje), utječe na kvalitetu života, psihofizički status. Manjak željeza utječe kao pridruženi najčešći uzrok ostalim uzrocima anemije u onkoloških bolesnika i pridonosi težini anemije. Na temelju rada koji je uključio meta-analizu 23 randomizirane kliničke studije (4 studije uključivale su bolesnike preoperativno, 1 studija postoperativno), 15 studija bolesnike tijekom adjuvantnog liječenja (karcinom dojke, kolona, pluća, ginekološki tumori, mijelodne neoplazme i limfomi) te 2 studije bolesnike na radioterapiji, pokazano je da intravensko željezo može popraviti koncentraciju hemoglobina i smanjiti potrebu za transfuzijama samostalno ili u primjeni sa stimula-

torima eritropoeze u bolesnika s malignim bolestima (23). Apsolutna indikacija za primjenu pripravka intravenskog željeza u onkoloških bolesnika jest vrijednost feritina < 50 µg/L, ili zasićenost transferrina (Fe/TIBC) <20% uz serumski feritin 100 – 500 µg/L (24, 25).

### **4. Zbrinjavanje nuspojava intravenskog željeza**

#### **a) Reakcije preosjetljivosti**

Reakcije preosjetljivosti prisutne su na sve intravenske pripreme željeza i uvijek ih je potrebno primjenjivati uz nadzor medicinskog osoblja koji su educirani za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti.

Željezo poput drugih nanočestica aktivira sustav komplementa i dovodi do stvaranja anafilotoksina (C5a) koji ukoliko se ne degradiraju karbopetidazom ili u stanicama, mogu aktivirati mastocite koji otpuštaju vazoaktivne medijatore i dovode do različitih simptoma (12,26). To objašnjava Fishbane reakciju ili CARPA (eng. “complement activation-reaction pseudoallergy”), dakle komplementom posredovanu pseudoalergijsku reakciju, koja najčešće dovodi do crvenila, stezanja u prsnom košu. bolova u zglobovima, dok ne uzrokuje teže simptome, poput bronhospazma, edema larinksa ili hipotenziju (20). Tablica 3. prikazuje težinu reakcija preosjetljivosti, simptome i njihovo zbrinjavanje (prilagođeno prema Rampton 2014.) (20).

**Tablica 3. Mogućnosti liječenja/zbrinjavanja reakcija preosjetljivosti na intravenske pripreme željeza**

<b>Mogućnosti liječenja/zbrinjavanja reakcija preosjetljivosti na intravenske pripreme željeza</b>		
	<b>Simptomi</b>	<b>Liječenje</b>
Blaga reakcija preosjetljivosti	Svrbež kože, urtikarija, osjećaj vrućine, lagani pritisak u prsnom košu, hipertenzija, bol u leđima i zglobovima	Zaustaviti infuziju privremeno Promatrati simptome i znakove. Ukoliko nestanu, nastaviti ponovno s infuzijom
Umjerena reakcija preosjetljivosti	Kao kod blage reakcije + kašalj, bol u prsnom košu, mučnina, kratkoća daha, tahikardija, hipertenzija	Zaustaviti infuziju, primjena iv. otopina (0.9% NaCl) i i.v. kortikosteroida
Teška reakcija preosjetljivosti	Kao kod umjerene+ nagli nastanak i brzo pogoršanje simptoma + “wheezing”, stridor, periorbitalni edemi, cijanoza, gubitak svijesti, kardio/respiratorni arrest	Kao kod umjerene + adrenalin i.m ili i.v + β <sub>2</sub> agonisti inhalacija, O <sub>2</sub> na masku

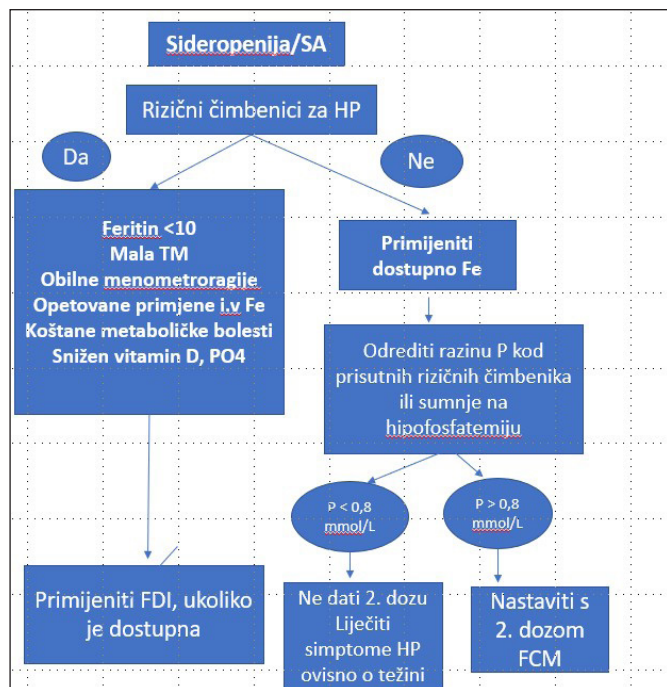
#### **b) Hipofosfatemija**

Hipofosfatemija se opisuje kao česta metabolička nuspojava kod bolesnika koji se liječe intravenskim pripravcima željeza. Najčešći su simptomi umor, bolovi u kostima, te mišićima (najčešće proksimalne skupine) ali kod opetovanih ili učestalih primjena može se pojaviti posebice kod bolesnika s rizikom od hipofosfatemije osteomalacija i respiratorna in-

suficijencija. Prema hrvatskim iskustvima simptomi su bili blaži poput umora i mišićne slabosti bez obzira na težinu hipofosfatemije (27, 28). Kod bolesnika s upalnim gastrointestinalnim bolestima (PHOSPHARE-IDA studija) prevalencija teške hipofosfatemije nakon liječenja visokim dozama željezove karboksimaltoze (FCM) iznosila je preko 30 %. Značajno viša incidencija svih stopa hipofosfate-

mije (74,4% vs 8%) u korist FCM prema željezovoj derizomaltozi (FDI) uzrokovana je jačim djelovanjem FCM na lučenje fibrocitnog faktora rasta 23 (FGF-23) iz osteoklasta i osteoblasta koji pojačava lučenje fosfata putem bubrega, smanjuje proizvodnju aktivnog vitamina D (1,25 dihidroksivitamin D) i povećava razinu PTH što može dovesti i do osteomalacije te povećati rizik od neželjenih koštanih događaja kod bolesnika s lošim metaboličkim statusom kostiju i sniženim vitaminom D (29 – 31).

**Slika 2. Algoritam za zbrinjavanje hipofosfatemije (HP) kod primjene intravenskih pripravaka željeza**



SA – sideropenična anemija; HP – hipofosfatemija, TM – tjelesna masa, FDI – željezova derizomaltoza; FCM – željezova karboksimaltoza

Kod odabira i.v. pripravka željeza potrebno je procijeniti rizik hipofosfatemije, a pod većim rizikom su bolesnici koji imaju snižene fosfate prije primjene i.v. željeza, npr. bolesnici s upalnim bolestima crijeva (28) ili manjak vitamina D, malu tjelesnu masu, obilne menometroragije ili metaboličku koštanu bolest te ukoliko se radi o učestalim/opetovanim infuzijama željeza. U tim situacijama je FDI intravensko željezo izbora. Ukoliko bolesnici razviju simptomatsku hipofosfatemiju potrebno je liječenje. Fosfate se preporuča kontrolirati prije 2. primjene FCM, najčešće 8. dan nakon primjene prve doze, ili kod svih bolesnika prije primjene intravenskog željeza ukoliko imaju čimbenike rizika za razvoj hipofosfatemije (32). U liječenju hipofosfatemije koriste se magistralni pripravci ili fosfatni prašci (natrijev mono- i dihidrogenfosfat) u dozi od 2 – 3x 500

mg elementarnog fosfata/dan tijekom 10 - 15 dana uz kontrolu razine fosfata.

*Na privatni recept se piše nadoknada peroralnih fosfata kao magistralnog pripravka:*

*Ime i prezime bolesnika, datum rođenja*

*Dg; Hipofosfatemija E83.3, Sideropenična anemija D50.0*

*Rp. Fosfatni prašak*

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$  0,503 g

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$  2,297 g

*sadržaj elementarnog fosfata 500 mg u 2,8 g praška*

*S: 2 – 3 x 500 mg/dan kroz 10 – 15 dana (ovisno o težini hipofosfatemije)*

Magistralni pripravci se koriste u liječenju blage simptomatske (0,64 – 0,8 mmol/L) i srednje hipofosfatemije (0,32 – 0,64 mmol/L neovisno o simptomima). U liječenju teške hipofosfatemije (< 0,32 mmol/L) koriste se intravenski 1M kalijev fosfat (monohidrat i dihidrat) u dnevnoj dozi 20 – 30 ml u 500 ml 0,9%NaCl i praćenje serumske razine fosfata (6).

## Zaključak

U zaključku, ova Druga nadopuna smjernica za dijagnostiku i liječenje sideropenične anemije donosi sljedeće novosti:

- serumski feritin <50 µg/L definira sideropeniju odnosno indikaciju za nadoknadu željeza;
- peroralno željezo se većinom daje jednom dnevno obzirom na ograničenost apsorpcije regulirane hepcidinom, ili svakih 48 sati u slučaju loše podnošljivosti peroralne terapije;
- vrijednosti feritina su više kod bolesnika s malignom bolesti te je korist od primjene intravenskog željeza kod bolesnika s malignom bolesti ukoliko je feritin < 50 µg/L ili 50 – 500 µg/L uz TSAT <20 %;
- prije odabira pripravka i.v. željeza važno je procijeniti rizik od hipofosfatemije;
- važno je prepoznati težinu reakcije preosjetljivosti i adekvatno je zbrinuti.

**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, Radman I, Mandac Smoljanović I, Radić – Krišto D, Petranović D, i sur. Nadopuna smjernica za dijagnostiku i liječenje anemije uzrokovane manjkom željeza. *Bilten Krohema*, 2021;13(1):46 – 50.
3. Vodanović M, Pulanić D, Krečak I, Gverić Krečak V, Holik H, Flegarić–Babok R, i sur. Rezultati presječne studije Krohema o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulantama. *Liječ Vjesn* 2020, 142; suppl 3;15-16.
4. World Health Organisation. *Worldwide Prevalence of Anaemia. 1993-2005. WHO, 2008.*
5. 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.
6. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB, on behalf of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60:1309 – 1316..
7. Cancado RD, Leite LAC, Muñoz M. Defining Global Thresholds for Serum Ferritin: A in Establishing the Iron Deficiency Diagnosis in This Era of Striving for Health Equity. *Diagnostics (Basel)* 2025, 26;15(3):289.
8. Galetti V, Stoffel NU, Sieber C, Zeder C, Moretti D, Zimmermann MB. Threshold ferritin and hepcidin concentrations indicating early iron deficiency in young women based on upregulation of iron absorption. *E Clinical Medicine* 2021, 39, 101052.
9. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016; 127:2809-13.
10. 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 Crohn's Colitis* 2015;9(3):221 - 222.
11. 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.
12. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014; 123: 26 – 33.
13. 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..
14. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, i sur. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017, 4(11):524 – 533.
15. DeLoughery TG, Jackson CS, Ko CW, Rockey DC. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024,22(8):1575 – 1583.
16. 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.
17. 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.
18. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:338 – 347.
19. Pulanić D, Barbalčić B, Brinar M, Delić – Brkljačić D, Gabrić ID, Kuna K, i sur. Stručno mišljenje o parenteralnoj primjeni željeza u nehematološkoj kliničkoj praksi. *Liječ Vjesn* 2024;146:22 – 34.
20. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, i Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, i sur. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014; 99:1671 – 1676.
21. Auerbach M, Gafter-Gvili A, Macdougall IC. Intravenous iron: a framework for changing the management of iron deficiency. *Lancet Haematol* 2020; 7: e342 – 350.
22. Iolascon A, Andolfo I, Russo R, Sanchez M, Busti F, Swinkels D, i sur. Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *HemaSphere.* 2024;8:e108.
23. Lim J, Auerbach M, MacLean B, Al-Sharea A, Richards T. Intravenous Iron Therapy to Treat Anemia in Oncology: A Mapping Review of Randomized Controlled Trials. *Curr Oncol.* 2023 Aug 24;30(9):7836 – 7851.
24. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, i sur. ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4): 96 – 110.
25. Jeffrey A. Rodgers GM. How I treat cancer-associated anemia. *Blood.* 2020;136(7):801 – 813.
26. Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, Patni S, i sur. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. *British Journal of Pharmacology*, 2015;172:5025–5036.
27. Brkić N, Vučinić Ljubičić I, Holik H, Coha B. Prolazna hipofosfatemija kao mogući neželjeni ishod liječenja sideropenične anemije željezovom karboksimaltozom - unicentrično ispitivanje. *Acta clinica Croatica* 2024, 63: 475-481.
28. Kelečić D, Jelaković M, Barišić A, Brinar M, Karas I, Vranešić Bender D, i sur. Hipofosfatemija kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva nakon parenteralne nadoknade željeza: prikaz serije slučajeva. *Liječ Vjesn* 2022;144:374 – 380.
29. Anand G, Schmid C. Severe hypophosphatemia after intravenous iron administration. *BMJ Case Rep.* 2017;13;2017:bcr216219160.
30. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, i sur. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone*, 2022;154:116202.
31. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, i sur. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. *JAMA.* 2020;323(5):432 – 443.
32. Martens KL, Wolf M. Incidence, mechanism, and consequences of IV iron – induced hypophosphatemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2023 (1): 636 – 639.