

# Stručno mišljenje o parenteralnoj primjeni željeza u nehematološkoj kliničkoj praksi

---

**Pulanić, Dražen; Barbalić, Berislav; Brinar, Marko; Delić-Brkljačić, Diana; Kuna, Krunoslav; Ljubas Kelečić, Dina; Protić, Alen; Radić, Josipa; Stojanović, Ivana; Krznarić, Željko**

*Source / Izvornik:* **Liječnički vjesnik, 2024, 146, 22 - 34**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

<https://doi.org/10.26800/LV-146-1-2-4>

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:093519>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-06**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)





Izvorni rad | Original article

# Stručno mišljenje o parenteralnoj primjeni željeza u nehematološkoj kliničkoj praksi

## Expert opinion on parenteral iron administration in non-hematological clinical practice

Dražen Pulanić<sup>1,2</sup>, Berislav Barbalić<sup>3</sup>, Marko Brinar<sup>2,4</sup>, Diana Delić-Brkljačić<sup>2,5</sup>, Ivo Darko Gabrić<sup>5,6</sup>, Krunoslav Kuna<sup>7,8</sup>, Dina Ljubas Kelečić<sup>9</sup>, Alen Protić<sup>3,10</sup>, Josipa Radić<sup>11,12</sup>, Ivana Stojanović<sup>7</sup>, Željko Krznarić<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>3</sup>Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Rijeka

<sup>4</sup>Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

<sup>5</sup>Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>6</sup>Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

<sup>7</sup>Klinika za ženske bolesti i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>8</sup>Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>9</sup>Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

<sup>10</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>11</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split

<sup>12</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

### Deskriptori

SIDEROPENIČNA ANEMIJA – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija; SIDEROPENIJA – dijagnoza, etiologija, farmakoterapija; ŽELJEZO – terapijska uporaba, način uporabe; UPALNE BOLESTI CRUJEVA – farmakoterapija, komplikacije; HEMATOLOŠKE KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI – farmakoterapija; KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – farmakoterapija, komplikacije; ZATAJIVANJE SRCA – farmakoterapija, komplikacije

### Descriptors

ANEMIA, IRON-DEFICIENCY – diagnosis, drug therapy, etiology; IRON DEFICIENCIES – diagnosis, drug therapy, etiology; IRON – administration and dosage, therapeutic use; INFLAMMATORY BOWEL DISEASES – complications, drug therapy; PREGNANCY COMPLICATIONS, HEMATOLOGIC – drug therapy; KIDNEY FAILURE, CHRONIC – complications, drug therapy; HEART FAILURE – complications, drug therapy

**SAŽETAK.** Anemija zbog manjka željeza ili sideropenična anemija najčešći je oblik anemije u populaciji. Sideropenična anemija može nastati uslijed gastrointestinalnih bolesti, ginekoloških i drugih kroničnih krvarenja, može biti dio kliničke slike nefroloških i drugih bolesti i stanja, može doprinosti srčanom zatajenju u kardioloških bolesnika te pogoršavati ishode operativnih zahvata. Zbog navedenoga potreban je timski rad u liječenju sideropenične anemije, važno je otkriti i liječiti uzrok koji je doveo do gubitka željeza te liječiti anemiju nadoknadom željeza. Cilj je ovog rada prikazati pregled literature i klinička iskustva različitih nehematoloških specijalističkih usmjerenja u liječenju sideropenične anemije parenteralnim pripravcima željeza u različitim tercijarnim centrima u Hrvatskoj. U radu su opisani pristupi i postupnici u zbrinjavanju sideropenije i sideropenične anemije parenteralnim željezom iz aspekta gastroenterologa, ginekologa, nefrologa, kardiologa te anesteziologa, sa specifičnostima pojedinih bolesti i pristupa njihovom liječenju. U zaključku, novi visokodozni pripravci parenteralnog željeza unaprijedili su mogućnosti liječenja sideropenične anemije i primjenjuju se sve više u dnevnim bolnicama i odjelima različitih struka u Hrvatskoj, a ne samo u hematološkim dnevnim bolnicama ili odjelima.

**SUMMARY.** Iron deficiency anemia (IDA) is the most frequent anemia globally. IDA can occur as a result of gastrointestinal diseases, gynecological and other chronic bleedings, could be part of clinical manifestations of nephrological and other diseases and conditions, it can cause worsening of heart failure in cardiac patients, and may worsen the outcomes of surgery. Therefore, teamwork is needed in the management of IDA, because it is mandatory to diagnose and treat the underlying cause of IDA and to treat anemia with iron supplementation. The aim of this work is to present the review of literature and clinical experiences of different non-hematological specialist areas in the treatment of IDA with parenteral iron preparations in different tertiary centers in Croatia. The work describes approaches and procedures in treating iron deficiency and IDA with parenteral iron from the perspective of gastroenterologists, gynecologists, nephrologists, cardiologists, and anesthesiologists, with specific characteristics of particular diseases and approaches to their treatment. In conclusion, the new high-dose preparations of parenteral iron improved treatment options for IDA and are increasingly being used in day hospitals and departments of various specialty in Croatia, not only in hematological day hospitals or departments.

Nedostatak željeza (sideropenija) najčešće je prepoznati manjak mikronutrijenata, a sideropenična anemija koja nastaje kao posljedica nedostatka željeza najčešći je oblik anemije i značajan javnozdravstveni problem.<sup>1</sup> Hrvatsko društvo za hematologiju Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti Krohem objavili su smjernice za

### Adresa za dopisivanje:

Prof. prim. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-1177-8921>

Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: drazen.pulanic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 11. rujna 2023., prihvaćeno 10. siječnja 2024.

zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza 2019. godine<sup>2</sup> koje su dopunjene 2021. godine,<sup>3</sup> s ciljem da se postojeće smjernice prilagode ponajviše liječnicima obiteljske medicine, kao i drugim liječnicima koji nisu hematolozi.<sup>3</sup> Naime, analize Krohema pokazale su da je anemija općenito najzastupljenija među svim uputnim dijagnozama prvih pregleda u hematološkim ordinacijama i dnevnim bolnicama u Hrvatskoj (29% uputnih dijagnoza prvih pregleda), od čega je najčešća upravo anemija uslijed manjka željeza (76% bolesnika s uputnom dijagnozom anemije).<sup>4,5</sup> Prema navedenoj analizi, liječnici obiteljske medicine su oni koji najčešće upućuju bolesnike s anemijom na prvi pregled u hematološke ambulante i dnevne bolnice (u 82% slučajeva), a slijede ih ginekolozi, gastroenterolozi, kardiolozi te liječnici drugih specijalnosti.<sup>4,5</sup>

Liječenje sideropenične anemije zahtijeva timski rad jer je važno pravodobno otkriti i liječiti uzrok koji je doveo do gubitka željeza te liječiti anemiju nadoknadom željeza koje može biti oralnim ili parenteralnim putem. Novi visokodozni pripravci parenteralnog 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.<sup>3</sup> I dalje se u Hrvatskoj parenteralno željezo u pravilu ne primjenjuje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti iako postoje pozitivna iskustva s primjenom parenteralnog željeza u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u drugim državama,<sup>6–8</sup> dok se vrlo često primjenjuje u hematološkim dnevnim bolnicama ili odjelima, ali sve više i u dnevnim bolnicama i odjelima drugih specijalnosti. Upravo zbog navedenoga, ovaj rad prikazuje pregled literature i klinička iskustva različitih nehematoloških specijalističkih usmjerenja u liječenju sideropenične anemije parenteralnim pripravcima željeza u različitim tercijarnim centrima u Hrvatskoj.

### Definicija i dijagnoza anemije uzrokovane manjkom željeza

Definicija anemije Svjetske zdravstvene organizacije određuje anemiju kao vrijednost hemoglobina manju od 130 g/L za muškarce, manju od 120 g/L za žene koje nisu trudne i manju od 110 g/L za trudnice.<sup>9,10</sup> Manjak željeza može biti apsolutan i funkcionalan (tablica 1).<sup>2,3,11,12</sup>

**Apsolutni manjak željeza** uključuje sniženu razinu serumskog željeza (Fe), povišen nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. *unsaturated iron binding capacity*, UIBC), sniženu zasićenost transferina (sniženi omjer Fe i ukupnog kapaciteta vezanja željeza [engl. *total iron binding capacity*, TIBC]) te sniženi feritin. Najosjetljiviji i najpouzdaniji test za detekciju nedo-

statka željeza i zaliha željeza u tijelu jest feritin. Iako različiti radovi navode različite donje granice normalne razine serumskog feritina, najčešće je feritin <30 µg/L dijagnostički pokazatelj apsolutnog manjka željeza, a neke smjernice navode i još nižu razinu serumskog feritina, <12 µg/L, kao pokazatelja nepostojanja zaliha željeza.<sup>2,3,11,12</sup>

**Funkcionalni manjak željeza** nastaje zbog neadekvatne dopreme željeza u koštano srž usprkos dostatnim rezervama (uredan ili povišen feritin) kod bolesnika s anemijom kronične bolesti (npr. kod reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa, upalne bolesti crijeva), u srčanom popušanju ili u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Karakterizira ga nedovoljno iskorištavanje te manjak bioraspoloživog željeza. Ova anemija najčešće je normocitna (uredan srednji volumen eritrocita [MCV, engl. *mean corpuscular volume*]) te blaga do umjerena. Feritin je uglavnom iznad 100 µg/L, često 100 – 300 µg/L, rijetko iznad 500 µg/L, a zasićenost transferina manja je od 20%.<sup>2,3,10–12</sup> Iako nema jasnih preporuka temeljenih na dokazima iznad koje se vrijednosti feritina ne preporučuje intravenska nadoknada željeza, većina međunarodnih smjernica koristi gornju granicu feritina od >500 µg/L, pa čak i >800 µg/L u specifičnoj populaciji bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji primaju stimulator eritropoeze.<sup>12</sup> Tablica 1 prikazuje razlike između apsolutnog i funkcionalnog manjka željeza.

TABLICA 1. KARAKTERISTIKE APSOLUTNOG I FUNKCIONALNOG MANJKA ŽELJEZA<sup>2,3,11,12</sup>

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF ABSOLUTE AND FUNCTIONAL IRON DEFICIENCY<sup>2,3,11,12</sup>

<b>Apsolutni manjak željeza / Absolute iron deficiency</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% / Decreased serum iron (Fe) &lt;10 µmol/L and increased UIBC and transferrin saturation (Fe x 100/TIBC) &lt;20%</li> <li>• ili nizak feritin &lt;30 µg/L / or low ferritin &lt;30 µg/L</li> </ul>
<b>Funkcionalni manjak željeza / Functional iron deficiency</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feritin &gt;100 (ili 100 – 300 *) µg/L i zasićenost transferina (Fe x 100/TIBC) &lt;20% / Ferritin &gt;100 (or 100 – 300 *) µg/L and transferrin saturation (Fe x 100/TIBC) &lt;20%</li> <li>* Feritin u funkcionalnom manjku željeza kod malignih bolesti i bolesnika na hemodijalizi može biti do 500 µg/L / * Ferritin can be in functional iron deficiency in malignant diseases and in patients on hemodialysis up to 500 µg/L</li> </ul>

UIBC = nezasićeni kapacitet vezanja željeza / UIBC = Unsaturated Iron Binding Capacity, TIBC = ukupni kapacitet vezanja željeza / TIBC = Total Iron Binding Capacity

### Gastroenterološka klinička iskustva s parenteralnim željezom

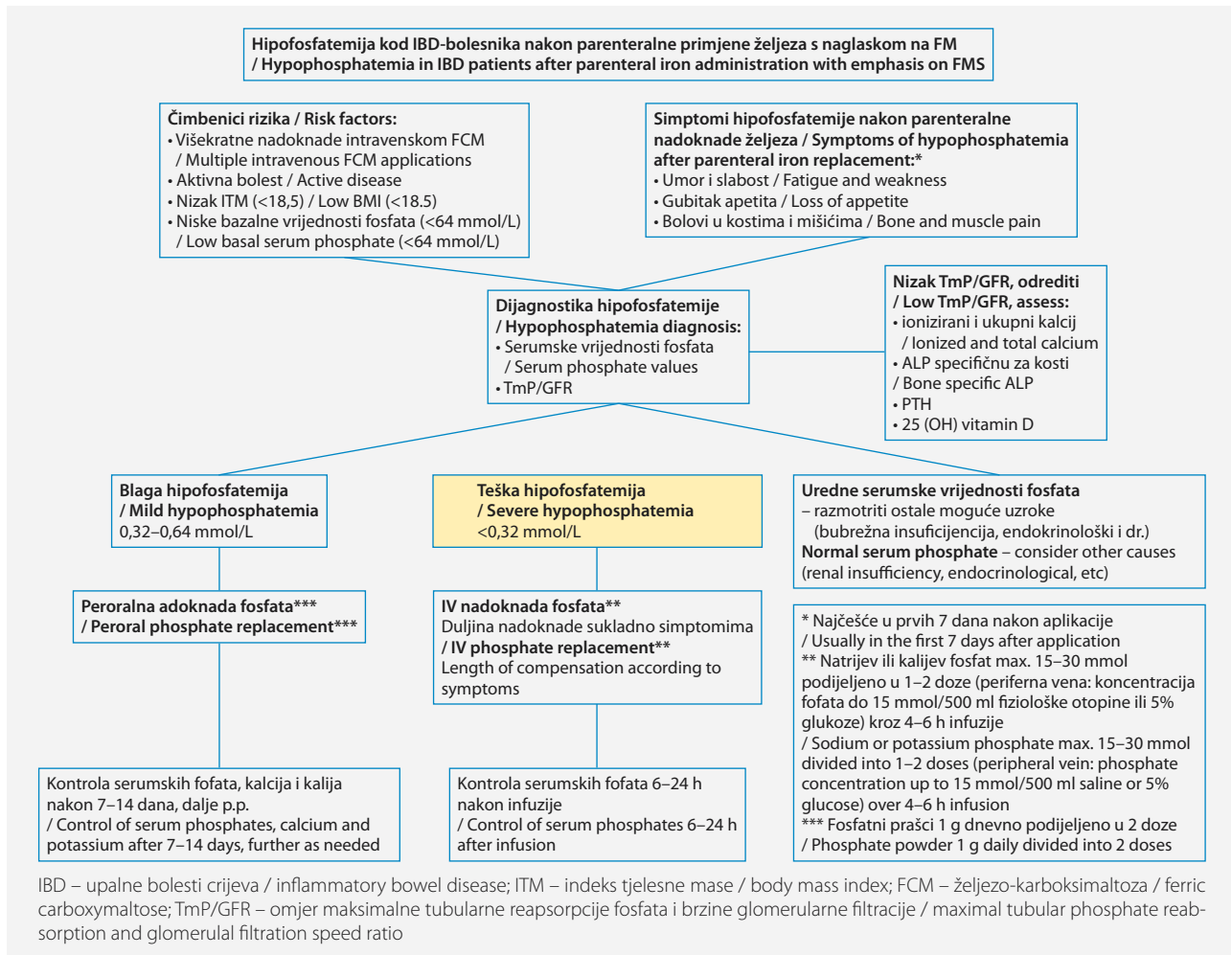
Anemija je vrlo česta komplikacija upalnih bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD), u koje

ubrajamo ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest.<sup>13,14</sup> Očekivano, prevalencija anemije mnogo je viša u hospitaliziranih bolesnika te se u ovoj subpopulaciji anemija otkriva u gotovo 70% bolesnika.<sup>15,16</sup> Međutim, anemija je česta i u ambulantnih bolesnika s IBD-om s prevalencijom anemije oko 20%.<sup>15,16</sup> Iako anemija u bolesnika s IBD-om može imati više uzroka, poput anemije kronične bolesti, manjka vitamina B12 i/ili folne kiseline te anemije kao posljedice uzimanja određenih lijekova, najčešći uzrok anemije u bolesnika s IBD-om ipak je sideropenična anemija, vrlo često udružena s istovremenom pojavom anemije kronične bolesti.<sup>15,16</sup> Uzroci sideropenije u ovih su bolesnika višestruki te ona nastaje kao posljedica združenih učinaka smanjenog unosa hrane, maldigestije i malapsorpcije te kroničnog gubitka krvi iz upalno promijenjene sluznice probavnog sustava.<sup>17</sup> Značaj ovako visoke prevalencije anemije u bolesnika s IBD-om jest u činjenici da prisutnost anemije ima značajan negativan utjecaj na gotovo sve aspekte kvalitete života bolesnika.<sup>17</sup> Nadalje, značajan utjecaj na kvalitetu života postoji i u onih bolesnika koji nemaju klasične simptome anemije.<sup>17</sup> Konačno, od velike je važnosti činjenica da liječenjem anemije, neovisno o aktivnosti same upalne bolesti crijeva, dolazi do značajnog poboljšanja kvalitete života.<sup>18</sup>

Važnost anemije u bolesnika s IBD-om prepoznata je i od strane Europskog udruženja za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (engl. *European Crohns and Colitis Organisation*, ECCO) koje je 2015. godine izdalo smjernice za dijagnostiku i liječenje anemije u ove skupine bolesnika.<sup>13</sup> S obzirom na učestalost anemije u ovih bolesnika te na velik učinak anemije na sniženje kvalitete života, preporučuje se redovito provođenje laboratorijskih testova za otkrivanje anemije. Budući da je prevalencija anemije viša u bolesnika s aktivnom bolešću, u te skupine bolesnika preporučuje se probir učiniti svaka tri mjeseca, dok se u bolesnika u remisiji upalne bolesti crijeva probir preporučuje učiniti svakih šest do dvanaest mjeseci.<sup>13</sup> Ako se u bolesnika detektira sideropenična anemija preporučuje se njeno liječenje s ciljem normalizacije vrijednosti hemoglobina i zaliha željeza. Pritom se za izračun deficita željeza ne koristi klasična Ganzonijeva formula (tjelesna težina bolesnika u kilogramima x [ciljni Hb – trenutni Hb u g/L] x 2,4 + 500)<sup>13</sup>, već se koristi bitno jednostavniji način određivanja deficita željeza koristeći tjelesnu težinu bolesnika i vrijednost hemoglobina (primjerice u žena s Hb 100 – 120 g/L odnosno u muškaraca s Hb 100 – 130 g/L i tjelesne težine  $\geq 70$  kg potrebno je 1500 mg željeza, a kod Hb 70 – 100 g/L i kod tjelesne težine  $\geq 70$  kg potrebno je 2000 mg željeza).<sup>13</sup> Prvi izbor u liječenju sideropenične anemije u bolesnika s IBD-om jest intravenska nadoknada željeza.<sup>13</sup> Intravenska primjena željeza u ove skupine bolesnika siguran je, brz i učinkovit način nadoknade željeza te se

preferira u odnosu na peroralne preparate željeza. Dodatno, parenteralna primjena visokodoznih preparata željeza omogućava nadoknadu željeza u jednoj do dvije aplikacije uz vrlo dobar sigurnosni profil.<sup>19,20</sup> S druge strane, peroralna primjena željeza ima ograničenu ulogu u ovih bolesnika iz nekoliko razloga. Naime, u bolesnika s aktivnim IBD-om, zbog povišenih razina hepcidina uzrokovanih upalom, smanjena je apsorpcija željeza iz probavnog sustava. Nadalje, količina apsorbiranog željeza može biti nedostatna da nadoknadi gubitke u aktivnoj bolesti. Također, budući da se apsorbira svega 10 – 20% od ukupne količine željeza unesenog peroralno, neapsorbirano željezo dolazi u kontakt s ulceriranim područjima intestinalne sluznice, što je u eksperimentalnih životinja dovelo do pogoršanja upalne aktivnosti.<sup>13</sup> Konačno, peroralni preparati željeza imaju visoku stopu gastrointestinalnih nuspojava koje dovode do prekida terapije u više od 20% bolesnika.<sup>15</sup> Iz navedenih razloga peroralna nadoknada željeza preporučuje se samo u bolesnika u remisiji IBD-a s blagom sideropeničnom anemijom.<sup>13</sup> Bolesnici s IBD-om karakterizirani su ponovnom pojavom sideropenične anemije nakon provedene nadoknade. Tako se recidiv anemije može očekivati u do 40% bolesnika u periodu od deset mjeseci nakon provedene nadoknade.<sup>21</sup> Iz navedenog razloga, nakon provedene supstitucije željeza, savjetuje se praćenje recidiva anemije svaka tri mjeseca kroz godinu dana te potom svakih šest do dvanaest mjeseci.<sup>13</sup> U slučaju detekcije anemije ili nalaza vrijednosti feritina  $< 100$   $\mu\text{g/L}$  preporučuje se ponovno provođenje intravenske nadoknade željeza.<sup>13</sup>

U Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC-a Zagreb, Referentnom centru za upalne bolesti crijeva Republike Hrvatske, dio svakodnevne skrbi za bolesnike predstavlja i detekcija te liječenje sideropenične anemije. Sukladno smjernicama, liječenje anemije provodi se intravenskom primjenom visokodoznog preparata željeza uz doziranje temeljeno na vrijednosti hemoglobina i tjelesnoj težini. Sama nadoknada željeza provodi se gotovo isključivo kroz Dnevnu bolnicu Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju uz nadzor liječnika i sestara educiranih za zbrinjavanje eventualnih komplikacija tijekom primjene. Visokodozni preparati željeza pokazali su se vrlo učinkoviti u korekciji anemije te sigurni u primjeni, s rijetkom pojavom ranih komplikacija, primarno u vidu reakcija slobodnog željeza, koje su većinom bile blage do umjerene težine. S druge strane, hipofosfatemija je dobro poznata kasna komplikacija intravenske primjene željeza koja se javlja s različitim učestalošću ovisno o vrsti primijenjenoga visokodoznog preparata željeza. U većini slučajeva radi se o blagoj do umjereno teškoj hipofosfatemiji, no opisani su i slučajevi teške te dugotrajne hipofosfatemije s relevantnim kliničkim posljedicama poput osteomalacije, osteoporoze ili po-



SLIKA 1. ALGORITAM ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE HIPOFOSFATEMIJE NAKON INTRAVENSKJE PRIMJENE ŽELJEZA KOD BOLESNIKA S IBD-OM<sup>21</sup>

FIGURE 1. ALGORITHM FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPOPHOSPHATEMIA AFTER INTRAVENOUS IRON ADMINISTRATION IN IBD PATIENTS<sup>21</sup>

višenog rizika prijeloma. Budući da bolesnici s upalnim bolestima crijeva vrlo često imaju recidiv anemije pa samim time često i potrebu za ponavljanjem intravenske nadoknade željeza, jasno je da imaju i povećani rizik za nastanak ove komplikacije. Stoga je pravodobna detekcija, praćenje i liječenje hipofosfatemije posebno važna u bolesnika s IBD-om kako bi se izbjegle klinički važne posljedice hipofosfatemije. Iz navedenog razloga, u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC-a Zagreb razvijena je i publicirana strategija i algoritam pravodobnog prepoznavanja i adekvatnog liječenja hipofosfatemije nakon parenteralnog primanja visokodoznog željeza (slika 1).<sup>22</sup>

Osim u bolesnika s IBD-om, i druge gastroenterološke bolesti koje otežavaju apsorpciju željeza i/ili dovede do kroničnog gubitka krvi (infekcija s *H. pylori*, celijakija, stanje nakon gastrektomije, gastritis, ulkusna bolest, dobroćudni i zloćudni tumori, angiodisplazije, hemoroidi, infestacije parazitima) dovode do si-

deropenije i sideropenične anemije te zahtijevaju nadoknadu željeza, bilo oralnom bilo intravenskom primjenom željeza.<sup>2,3</sup>

Zaključno, anemija je najčešća komplikacija IBD-a, a sideropenična anemija najčešći je uzrok anemije u ovih bolesnika. Intravenska nadoknada željeza prvi je izbor u liječenju anemije u bolesnika s IBD-om. Intravenska primjena visokodoznih pripravaka željeza brz je, učinkovit i siguran način liječenja sideropenične anemije uz nisku stopu ranih komplikacija. Pravodobno otkrivanje i liječenje hipofosfatemije osobito je važno u ove skupine bolesnika, a posebice u bolesnika kod kojih postoji potreba za učestalim ponavljanjem intravenske nadoknade željeza.

### Ginekološka klinička iskustva s parenteralnim željezom

Trudnoća je stanje fiziološke dilucijske anemije, pri čemu se ukupni volumen plazme povećava 40 – 50%,

dok se masa eritrocita povećava do 25%.<sup>23</sup> Kako je već uvodno napomenuto, Svjetska zdravstvena organizacija definira anemiju u trudnoći koncentracijom hemoglobina < 110 g/L.<sup>9</sup> Britanske smjernice pak definiraju anemiju u trudnoći koncentracijom hemoglobina u prvom tromjesečju < 110 g/L, u drugom i trećem tromjesečju trudnoće < 105 g/L, a postpartalno < 100 g/L.<sup>24</sup>

Manjak željeza je najznačajniji uzrok anemije u trudnoći. Potrebe za željezom povećavaju se zbog povećanog volumena krvi majke (500 mg željeza) i proizvodnje fetalnih eritrocita, tj. fetoplacentalnog rasta (300 – 350 mg željeza).<sup>25</sup> Porodom se gubi oko 250 mg željeza.<sup>25,26</sup> U prvom tromjesečju trudnoće potrebe za željezom su slične kao kod ostale populacije i iznose oko 1 – 2 mg željeza dnevno, dok u drugom tromjesečju potrebe rastu i iznose 4 – 5 mg/dan, a u trećem tromjesečju trudnoće potrebe su oko 6 mg željeza dnevno. Rutinske kontrole crvene krvne slike rade se u prvom tromjesečju trudnoće i u 24. – 28. tjednu te se po potrebi određuje razina feritina u krvi.<sup>24</sup> Povećani rizik za anemiju zbog manjka željeza imaju višerotke koje su rodile prije manje od šest mjeseci, vegetarijance, trudnice koje boluju od dijabetesa, pretilosti, pothranjenosti, puše cigarete ili su ranije imale abnormalno krvarenje iz maternice.

Manjak željeza u trudnoći ima brojne štetne učinke na majku kao što su učestalija abrupcija posteljice, prijevremeni porod, eklampsija, antenatalna i postnatalna sepsa, učestalije kardiovaskularne bolesti, značajno poslijeporođajno krvarenje s potrebom za transfuzijom krvi i mogućim razvojem šoka, te smrt majke. Mogući su štetni učinci na dijete niža porođajna težina, mrtvorodenost, slabiji kognitivni razvoj, febrilne konvulzije, poremećaji iz spektra autizma i mnogi drugi.<sup>27–29</sup> Svim trudnicama preventivno se preporučuju preparati s 27 do 30 mg željeza dnevno, što je sadržaj većine prenatalnih preparata na tržištu.<sup>23</sup>

Nakon postavljanja dijagnoze anemije uzrokovane manjkom željeza potrebno je započeti terapiju oralnim ili intravenskim nadomjescima željeza, a vrlo rijetko transfuzijom krvi. Većinu trudnica s nedostatkom željeza liječimo oralnim preparatima željeza. Oralno željezo je sigurno, jeftino, lako dostupno i u većini slučajeva učinkovito. Preporučene doze oralnog željeza u Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre milosrdnice jesu 350 – 700 mg/dan željezovog (II) fumarata tijekom cijele trudnoće i babinja, odnosno 200 – 300 mg/dan željezovog (III) hidroksida s polimaltozom (dekstriferon) do postizanja referentnih vrijednosti hemoglobina, potom 100 mg/dan željezovog (III) hidroksida s polimaltozom (dekstriferon) doza održavanja do kraja babinja. Kod bolesnica koje uzimaju oralno željezo provjeravamo razinu hemoglobina i broj retikulocita dva do tri tjedna nakon početka terapije. Ako je došlo do očekivanog odgovora i dobra je podnošljivost peroralnog željeza, nastavlja se s primje-

nom tijekom cijele trudnoće i u postporođajnom razdoblju. Najčešća su nuspojava oralnih pripravaka željeza gastrointestinalni poremećaji.<sup>24</sup>

Intravensko željezo primjenjuje se kod teških anemija, u bolesnica kod kojih je potrebna brza korekcija anemije, u bolesnica koje ne podnose oralno željezo ili se oralno željezo nije pokazalo učinkovitim.<sup>24</sup> Intravensko željezo dokazano brže podiže razine hemoglobina u krvi u odnosu na uzimanje oralnih preparata željeza.<sup>30,31</sup> Nuspojave u trudnica, kao i kod ostale populacije, rjeđe su kod primjene intravenskog željeza.<sup>31</sup>

Intravensko željezo se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće.<sup>31</sup> Intravenski preparati željeza koji sadrže benzilni alkohol ne daju se u trudnoći zbog mogućeg štetnog učinka na plod.<sup>32</sup>

U Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre milosrdnice intravensko željezo se primjenjuje uglavnom kod bolesnica s postpartalnom anemijom uzrokovanom manjkom željeza i to u jednokratnoj dozi od 1000 mg željezove karboksimaltoze ili 1000 mg željezove derizomaltoze. Dva tjedna nakon primljene intravenske terapije preporučujemo nastavak peroralne terapije. Četiri tjedna poslije primjene intravenskog željeza potrebno je učiniti kontrolu krvne slike. Nakon što hemoglobin dosegne normalnu razinu, oralna nadoknada željeza trebala bi se nastaviti tri mjeseca, odnosno najmanje šest tjedana nakon poroda. Očekivani odgovor na nadoknadu željeza jest porast eritrocita, tj. retikulocitoza nakon otprilike tjedan dana, povećanje razine hemoglobina od najmanje 10 g/L unutar dva do tri tjedna i povećanje serumskog feritina unutar tri tjedna.<sup>33,34</sup> Nakon poroda na anemiju najčešće posumnjamo na temelju simptoma kao što su umor, depresivno raspoloženje, nepodnošljivost napora, bljedilo, stalne lohije, ili iz anamnestičkih podataka nekorrigirane anemije tijekom antenatalnog razdoblja ili značajnog gubitka krvi tijekom poroda (>500 ml).

Anemija zbog manjka željeza u žena koje nisu trudne uglavnom je povezana s prekomjernim (>80 ml po ciklusu) ili produljenim (>8 dana) menstrualnim krvarenjem te povećanim intraoperativnim gubitkom krvi (češće kod velikih operativnih zahvata zloćudnih bolesti ženskog spolnog sustava i miomatoznih maternica). Podsjetimo još jednom da je hemoglobin kod anemičnih žena koje nisu trudne niži od 120 g/L. Žene u reproduktivnoj dobi imaju dnevne potrebe oko 18 mg/dan željeza zbog menstrualnog krvarenja.<sup>35,36</sup>

Kod dokazane sideropenije uzrokovane prekomjernim ili produljenim menstrualnim krvarenjem preporučene doze oralnog željeza u Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre milosrdnice jesu 700 mg/dan željezovog (II) fumarata do postizanja referentnih vrijednosti hemoglobina, potom 350 mg/dan doza održavanja, odnosno 200 – 300 mg/dan željezovog

(III) hidroksida s polimaltozom (dekstriferon) do postizanja referentnih vrijednosti hemoglobina, potom 100 mg/dan željezovog (III) hidroksida s polimaltozom (dekstriferon) doza održavanja. Nadoknada željeza preporučena je do uklanjanja uzroka prekomjerno-ga ili preobilnoga menstrualnog krvarenja, odnosno do popunjavanja zaliha željeza nakon uklanjanja uzroka sideropenije. U slučaju slabog odgovora na peroralnu terapiju ili nepodnošenja peroralne terapije preporučuje se intravensko željezo.

U Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC-a Sestre milosrdnice intravensko željezo za ginekološke bolesnice primjenjuje se u dozama kao za roditelje u postpartumu.

### Nefrološka klinička iskustva s parenteralnim željezom u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti neovisnom o dijalizi

Anemija je česta u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) i javlja se već kada je razina procijenjene glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja ili jednaka 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>37</sup> Učestalost anemije u bolesnika s KBB-om povećava se s pogoršanjem bubrežne funkcije, a pri istoj razini eGFR-a anemija je učestalija u bolesnika koji uz KBB imaju i šećernu bolest.<sup>38</sup> Anemija u bolesnika s KBB-om povezana je s poboljšavanjem i smrtnosti.<sup>39,40</sup>

Etiologija nastanka anemije u bolesnika s KBB-om je multifaktorijska, a najčešći uzrok je relativni nedostatak eritropoetina. Također, drugi važni čimbenici pridonose nastanku anemije te smanjenoj osjetljivosti na eritropoetin, poput kroničnog manjka željeza i učestalih infekcija. Nedostatak željeza u bolesnika s KBB-om čest je i izlječiv uzrok anemije.<sup>41</sup> Nadalje, nedostatak željeza u bolesnika s KBB-om može biti apsolutan ili funkcionalan, kako je navedeno u uvodu. Metabolizam željeza reguliran je hepcidinom,<sup>42</sup> peptidnim hormonom koji se dominantno sintetizira u jetri i regulira ulaz željeza putem gastrointestinalnog sustava kao i oslobađanje željeza pohranjenog u skladištima.<sup>43</sup> Sekrecija hepcidina stimulirana je povećanim unosom željeza, kroničnom upalom i infekcijama, a suprimirana je u stanjima manjka željeza i hipoksije.<sup>42,44</sup> Razina hepcidina povišena je u bolesnika s KBB-om<sup>45</sup> kao kombinacija smanjenog klirensa cirkulirajućeg hepcidina zbog smanjenja bubrežne funkcije te povišene sekrecije hepcidina potaknute sistemskom kroničnom upalom. Povišena razina hepcidina blokira apsorpciju željeza iz crijeva te oslobađanje uskladištenog željeza (iz makrofaga i hepatocita) u bolesnika s KBB-om. Posljedica navedenoga je smanjena dostupnost željeza za učinkovitu eritropoezu, što dovodi do nastanka anemije.<sup>46–48</sup> Hepcidinom inducirana blokada apsorpcije željeza iz gastrointestinalnog sustava objašnjava sma-

njenu učinkovitost peroralnih preparata željeza u bolesnika s KBB-om te iskazuje potrebu za nadomjesnom terapijom intravenskim preparatima željeza, tj. formulacijama koje zaobilaze probavni sustav u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi.

Kliničke praktične preporuke (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, KDIGO) sugeriraju potrebu detekcije manjka željeza kod bolesnika s KBB-om i anemijom.<sup>49</sup> Zlatni standard u procjeni statusa željeza jest određivanje zasićenosti transferina i feritina kao glavnih laboratorijskih parametara za dijagnozu manjka željeza u bolesnika s KBB-om.

Za postavljenje dijagnoze anemije zbog manjka željeza u bolesnika s KBB-om definirana je razina feritina <100 µg/L ili zasićenost transferina <20%.<sup>50,51</sup> Probir na anemiju zbog manjka željeza potrebno je provoditi svaka tri mjeseca u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi.<sup>51</sup>

Nadoknada željeza često je nužna u bolesnika s KBB-om radi liječenja anemije koja je posljedica manjka željeza i za postizanje maksimalnog učinka eritropoetina. Danas su u nefrološkoj kliničkoj praksi dostupni različiti peroralni i intravenski preparati željeza za liječenje manjka željeza kod bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi i s dokazanim manjkom željeza. Smjernice KDIGO iz 2012. godine preporučuju kako bi se odabir načina aplikacije željeza (peroralno ili intravenski) za bolesnike koji imaju KBB neovisnu o dijalizi trebao temeljiti na sljedećim parametrima: stupnju nedostatka željeza, dostupnosti venskog puta, prethodnom odgovoru na peroralno primijenjene preparate željeza, nuspojavama na prethodnu peroralnu ili intravensku aplikaciju preparata željeza, suradljivosti bolesnika te troškovima liječenja.<sup>49</sup> Sukladno navedenim parametrima u svakodnevnoj kliničkoj praksi procjenjujemo kada anemiju zbog manjka željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi liječimo peroralnim ili parenteralnim preparatima željeza.

Preporuke KDIGO, KDOQI (engl. *National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) i ERBP (engl. *European Renal Best Practice*) preporučuju liječenje preparatima željeza u bolesnika s KBB-om i anemijom uz apsolutni ili funkcionalni manjak željeza. Iako su različite granične vrijednosti feritina i zasićenosti transferina za početak liječenja željezom u navedenim preporukama, sve preporuke slažu se oko intravenske primjene željeza u bolesnika s KBB-om liječenih dijalizom (KBB stadij 5) te s intravenskom ili peroralnom primjenom preparata željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi (KBB stadij 3 – 5).<sup>49,52,53</sup> Ako nakon jednog do tri mjeseca peroralne primjene željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi nije postignuta željena učinkovitost, tada je potrebno procijeniti suradljivost bolesnika te učestalost doziranja peroralnog preparata željeza. Ako

je peroralni preparat neučinkovit u korekciji anemije, tada je potrebno razmisliti o intravenskom preparatu željeza.<sup>54</sup>

U liječenju anemije zbog manjka željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi dostupni su različiti peroralni i intravenski preparati željeza. Od novijih peroralnih preparata željeza za liječenje anemije u ove populacije bolesnika dostupno je sukrosomijalno željezo koje je sigurna i učinkovita alternativa intravenskom preparatu željeza u korekciji anemije.<sup>55</sup> Navedeni preparat se dobro tolerira, a nedostatak u kliničkoj praksi je cijena.

Također, od novih intravenskih formulacija željeza za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi dostupni su i preparati visokodoznog željeza (željezova karboksimaltoza i željezova derizomaltoza) koji se danas često primjenjuju u liječenju anemije zbog manjka željeza u ove populacije bolesnika. Rezultati multicentričnog istraživanja FIND – CKD pokazali su učinkovitost željezove karboksimaltoze u liječenju anemije zbog manjka željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi. Nije zabilježena nefrotoksičnost niti razlika u kardiovaskularnim ili infektivnim događajima.<sup>56</sup> Jednokratna doza željezovog izomaltozida u usporedbi s multiplim dozama željezove sukroze učinkovita je u liječenju anemije uz usporedivo manje reakcija preosjetljivosti te značajno manju učestalost kompozitnih kardiovaskularnih neželjenih ishoda u liječenju anemije zbog manjka željeza u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi.<sup>57</sup>

Rezultati opservacijskih analiza govore u prilog uključivanju intravenskih preparata željeza u liječenju anemije u predijaliznoj fazi bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi.<sup>58</sup> Također, određeni autori navode kako prednosti intravenske primjene željeza nadilaze potencijalne rizike u bolesnika s KBB-om neovisnom o dijalizi te kako bi intravenska aplikacija trebala biti poželjan put aplikacije željeza.<sup>59</sup> Opservacije iz stručne literature zamijetili smo i u svakodnevnoj kliničkoj praksi te prema ranije navedenim preporukama svakodnevno procjenjujemo koji su bolesnici s KBB-om neovisnom o dijalizi i anemijom zbog manjka željeza kandidati za intravensku primjenu željeza.

### Kardiološka klinička iskustva s parenteralnim željezom

Iako je tek unazad dvadesetak godina prepoznata važnost anemije kao neovisnoga rizičnog čimbenika u kardiovaskularnim (KV) bolestima,<sup>60,61</sup> u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice imamo višegodišnje iskustvo u njenom prepoznavanju i liječenju. Posljednjih 25 godina svim bolesnicima koji su hospitalizirani zbog zatajivanja srca (ZS) rutinski se određuju serumske razine feritina, vitamina B12, folne kiseline kao i saturacija

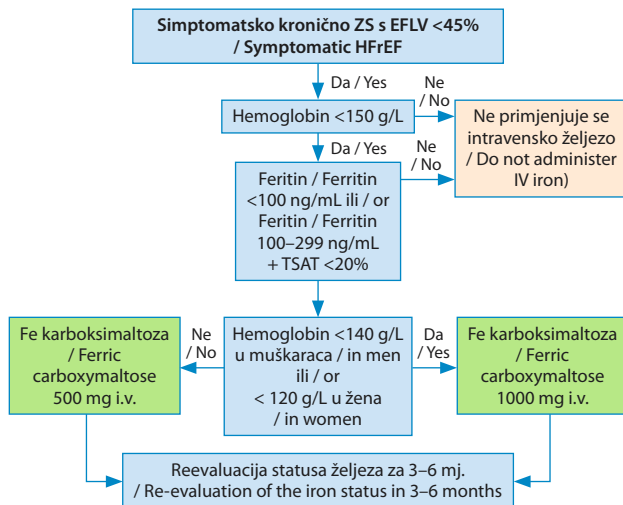
transferina. U korekciji anemije prema indikacijama se primjenjuje transfuzijsko liječenje, parenteralno i peroralno liječenje željezom, folnom kiselinom i vitaminom B12.<sup>62</sup> Time se značajno poboljšao funkcionalni stadij bolesnika sa ZS-om i smanjio broj ponovnih hospitalizacija.<sup>63</sup>

Smjernice za zatajivanje srca Europskoga kardiološkog društva iz 2016. istaknule su nedostatak željeza, neovisno o anemiji, kao značajan nepovoljan čimbenik u bolesnika sa ZS-om i sniženom ejskijskom frakcijom lijevog ventrikula (EFLV <45%).<sup>64–66</sup> U bolesnika sa ZS-om nedostatak željeza je čest (u oko 55% bolesnika s kroničnim i do 80% u onih s akutnim ZS-om),<sup>67</sup> a povezan je s pogoršanjem funkcionalnog kapaciteta, ponavljajućim hospitalizacijama zbog ZS-a, povišenim kardiovaskularnim rizikom, kao i ukupnom smrtnosti.<sup>68</sup> Nedostatak željeza u bolesnika sa ZS-om vjerojatno je uzrokovan povećanim gubitkom, smanjenim unosom ili apsorpcijom (uslijed pothranjenosti ili kongestije crijeva) i/ili promijenjenim metabolizmom željeza uzrokovanim kroničnom upalom u ZS-u.<sup>69,70</sup>

Na temelju randomiziranih kliničkih pokusa u smjernice je uvršteno da je u bolesnika sa ZS-om s reduciranim EFLV-om i nedostatkom željeza jedino parenteralna primjena visokodozne željezove karboksimaltoze dovela do statistički značajnog poboljšanja simptoma, funkcionalnog kapaciteta i kvalitete života u usporedbi s placebom.<sup>71,72</sup> Metaanalize kontroliranih kliničkih studija također su pokazale smanjenje rizika od kombiniranoga krajnjeg ishoda: smrti iz bilo kojeg uzroka ili KV hospitalizacije, KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca, KV smrti ili ponavljajuće hospitalizacije zbog KV uzroka ili zatajivanja srca.<sup>73,74</sup> Povoljni učinci dodatka željeza bili su neovisni o postojanju anemije.<sup>75</sup> S druge strane, studije s primjenom visokih doza peroralnog željeza<sup>76</sup> kao i s drugim oblicima parenteralnog željeza nisu pokazale značajne rezultate u poboljšanju funkcionalnog kapaciteta i smanjenja hospitalizacija u bolesnika sa srčanom insuficijencijom.<sup>77</sup> Slično ni primjena darbepoetina-alfa u bolesnika sa ZS-om i blagom do umjerenom anemijom nije uspjela postići smanjenje smrtnosti bilo kojeg uzroka ili učestalost hospitalizacija zbog KV bolesti, a povećala je rizik od tromboembolijskih događaja.<sup>78</sup> Kao rezultat toga, analozi eritropoetina nisu indicirani za liječenje anemije u ZS-u.

I u recentnim Smjernicama Europskoga kardiološkog društva za ZS iz 2021. liječenje željezovom karboksimaltozom navodi se kao jedino dokazano liječenje nedostatka željeza koje dovodi do simptomatskog poboljšanja, poboljšanja funkcionalnog statusa i kvalitete života u bolesnika s kroničnim ZS-om i EFLV-om <45%.<sup>79</sup> Njegovu primjenu također bi trebalo razmotriti za smanjenje ponovnih hospitalizacija u bolesnika s EFLV-om <50% koji su nedavno bili hospitalizirani





SLIKA 2. SHEMATSKI PRIKAZ PROTOKOLA PRIMJENE PARENTERALNOG ŽELJEZA U BOLESNIKA SA ZATAJIVANJEM SRCA SA SMANJENOM EJEKCIJSKOM FRAKCIJOM LIJEVOG VENTRIKULA I NEDOSTATKOM ŽELJEZA. PROTOKOL SE PRIMJENJUJE U KLINICI ZA BOLESTI SRCA I KRVNIH ŽILA KBC-A SESTRE MILOSRDNIČE, A MODIFICIRAN JE IZ SMJERNICA ZA ZATAJIVANJE SRCA I EKSPERTNOG KONSENZUSA EUROPSKOGA KARDIOLOŠKOG DRUŠTVA.

FIGURE 2. DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR TREATMENT OF IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION. THE PROTOCOL IS USED IN THE CLINIC FOR CARDIOVASCULAR DISEASES OF UHC 'SESTRE MILOSRDNIČE' AND IS MODIFIED FROM THE HEART FAILURE GUIDELINES AND THE EXPERT CONSENSUS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY.

zbog pogoršanja srčanog popuštanja. Intravenska primjena željezove karboksimaltoze ima određene povoljne učinke i u akutnom ZS-u. Tako su u kliničkom pokusu AFFIRM-AHF bolesnici hospitalizirani zbog akutnog ZS-a s EFLV-om <50% i s istodobnim nedostatkom željeza randomizirani na terapiju intravenskom željezovom karboksimaltozom ili placebo. Željezo je davano u intervalima od šest te zatim dvanaest tjedana, ovisno o indikacijama prema ponovljenim analizama željeza. Primjena željezove karboksimaltoze nakon 52 tjedna nije značajno smanjila primarni kompozitni ishod ukupnih hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja i KV smrti. Međutim, smanjen je kombinirani krajnji ishod prve hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja ili KV smrti i ukupne hospitalizacije zbog ZS-a.<sup>80</sup> Očekuje se da će studije koje su u tijeku pružiti više dokaza o tome kakvi su učinci željezove karboksimaltoze u liječenju bolesnika sa ZS-om i očuvanom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula.<sup>81</sup>

Sukladno smjernicama, od 2018. u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice primjenjujemo novi protokol liječenja bolesnika s nedostatkom željeza i ZS-a sa sniženom EFLV (slika 2). Preporučuje se redovito, a barem svakih šest mjeseci kontrola krvne slike, koncentracije serumskog feritina i saturacije transferina u bolesnika sa ZS-om kako bi se na vri-

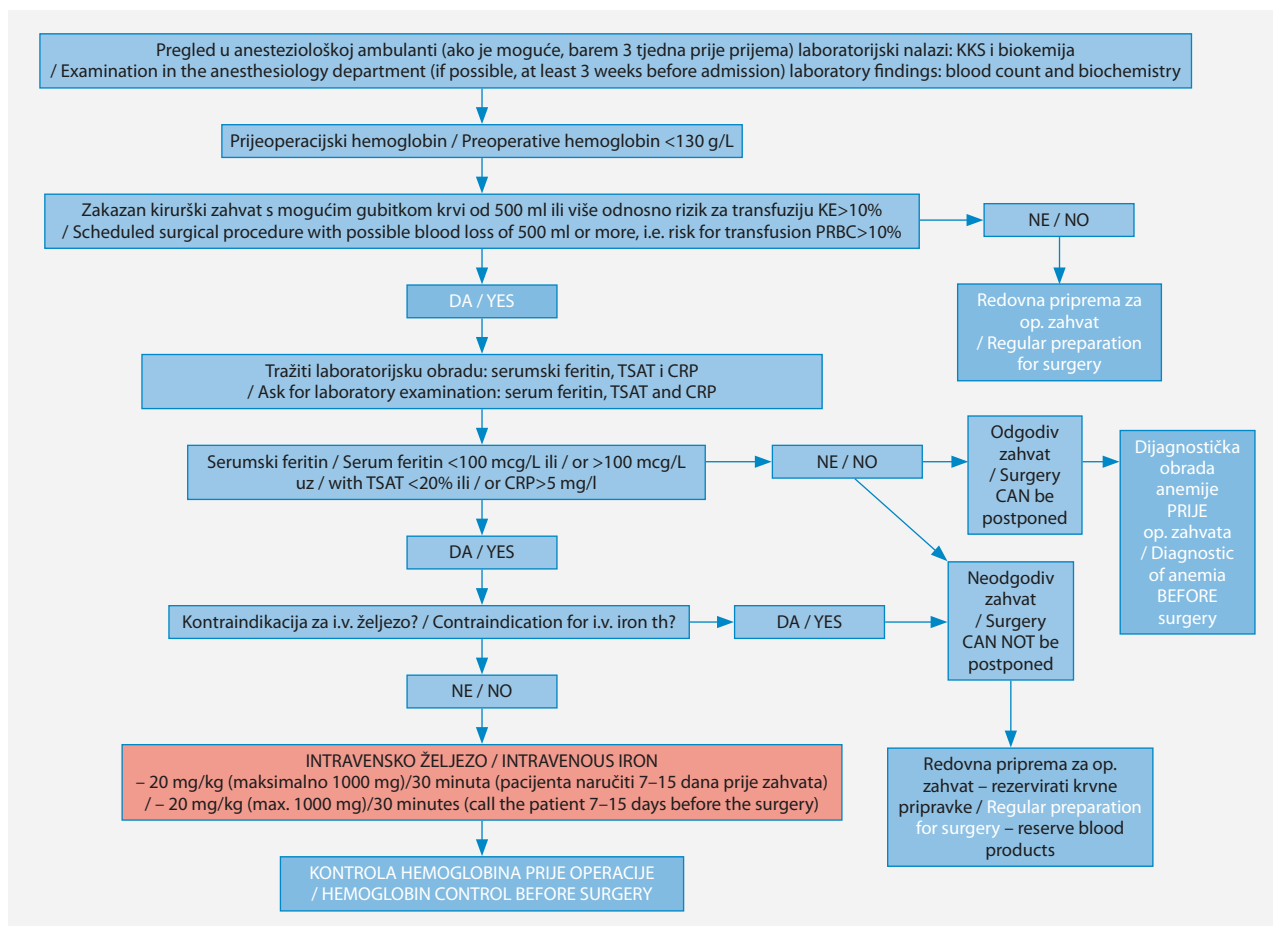
jeme dijagnosticirala anemija i/ili nedostatak željeza. Ako se anemija i/ili nedostatak željeza otkriju, mora se provesti dijagnostički postupak da se utvrdi njihov uzrok. U liječenju se primjenjuje visokodozna intravenska željezova karboksimaltoza u obliku kratkotrajnih infuzija (u 100 ml fiziološke otopine) kroz oko jedan sat, a doza se određuje ovisno o tome ima li bolesnik sideropeničnu anemiju ili samo nedostatak željeza bez anemije. U bolesnika s anemijom primjenjuje se 1000 mg, a u onih bez anemije, a s apsolutnim ili relativnim nedostatkom željeza 500 mg (slika 2). Infuzije se većinom primjenjuju za vrijeme hospitalizacije u Dnevnoj bolnici, ali i na zavodima Klinike. Primjena je sigurna,<sup>75</sup> a i iz vlastitoga višegodišnjeg iskustva nije zabilježen značajan broj ozbiljnih nepovoljnih reakcija na lijek. Uglavnom se radilo o lokalnoj reakciji na infuziju te asimptomatskoj ili oligosimptomatskoj hipofosfatemiji. Bolesnicima se nakon terapije značano poboljšava funkcionalni kapacitet, što povoljno djeluje na kvalitetu života tako da su sami bolesnici izrazito motivirani za redovite kontrole i parenteralnu terapiju željezovom karboksimaltozom.

### Anesteziološka prijeoperativna i poslijeoperativna klinička iskustva s parenteralnim željezom

U kirurškoj populaciji anemija je povezana s povećanim mortalitetom i morbiditetom, pogotovo u bolesnika koji pristupaju opsežnijim kirurškim zahvatima, povezanim s povećanim gubitkom krvi i to dvojako – povećanjem komplikacija vezanih uz transfuziju krvi, a čini se da i sama po sebi negativno utječe na preživljenje (iako to još uvijek nije nedvosmisleno potvrđeno). Pokazalo se da pad koncentracije hemoglobina već od 10 g/L u kardijalnim zahvatima predstavlja neovisan prediktor lošijeg ishoda za bolesnika.<sup>82</sup> Nažalost, u velikog dijela ovih bolesnika liječenje anemije svodi se na čekanje dok se koncentracija hemoglobina u krvi ne snizi na unaprijed dogovoreni prag za transfuziju, kada se primjenjuje transfuzija eritrocita.

Prag hemoglobina od 120 g/L pokazao se nedostatnim u kirurških bolesnika. Pokazalo se da žene, s obzirom na manji broj cirkulirajućih eritrocita, imaju dvostruko veći rizik od primanja krvnih pripravaka tijekom zahvata u odnosu na muškarce te novije smjernice predlažu univerzalni prag odnosno cilj hemoglobina od 130 g/L i za muškarce i za žene koji pristupaju velikim kirurškim zahvatima (kardijalnim i nekardijalnim).<sup>83</sup> Dakle, cilj prijeoperacijske obrade bolesnika morao bi biti postići razinu prijeoperacijskog hemoglobina od 130 g/L, uz obnovu zaliha željeza.

Svi bolesnici koji pristupaju zahvatima gdje je očekivani gubitak krvi veći od 500 mL, odnosno gdje postoji vjerojatnost veća od 10% za transfuzijsku primjenu pripravaka eritrocita moraju biti obrađeni u smislu



SLIKA 3. KOREKCIJA ANEMIJE U BOLESNIKA S RIZIKOM VEĆEG GUBITKA KRVI TIJEKOM ELEKTIVNOGA KIRURŠKOG ZAHVATA  
 FIGURE 3. CORRECTION OF ANEMIA IN PATIENT AT RISK OF GREATER BLOOD LOSS DURING ELECTIVE SURGERY

isključenja prijeoperacijske anemije, odnosno manjka željeza. Prijeoperativne pretrage minimalno moraju uključivati kompletnu krvnu sliku, serumski feritin, zasićenost transferina, opći upalni parametar (C-reaktivni protein, CRP) te parametar bubrežne funkcije (serumski kreatinin) kako bi se moglo započeti s pravovremenom korekcijom anemije prije kirurškog zahvata. Bolesnici na pregled u anesteziološku ambulantu moraju doći s navedenim nalazima, iz čega proizlazi nužnost suradnje s liječnicima obiteljske medicine, kao i kirurzima u ranoj obradi (slika 3).

Za kvalitetno liječenje prijeoperacijskog manjka željeza važno je liječenje započeti što ranije. Kod započinjanja terapije treba uzeti u obzir da je za učinkovitu peroralnu nadoknadu željeza potrebno minimalno dva mjeseca, a da se procjena učinkovitosti terapije kontrolira nakon četiri tjedna. Isto tako, treba uzeti u obzir da kod određenog broja bolesnika peroralni nadomjestak željeza neće biti učinkovit. Terapiju intravenjskim željezom trebalo bi započeti minimalno dva tjedna, a ako je moguće četiri tjedna prije zahvata, uz procjenu učinkovitosti terapije nakon jednog do dva tjedna ili pred sam kirurški zahvat.

Početak intravenske terapije željezom kod bolesnika koji su naručeni na zahvat jedan do tri dana nakon pregleda također se pokazao učinkovitim u smanjenju transfuzijskih potreba i bržem oporavku od anemije poslije operacije.<sup>84</sup>

Neispravljena prijeoperacijska anemija rizični je čimbenik lošeg ishoda operacijskog liječenja. Nadoknada manjka željeza smanjuje potrebu za transfuzijom i može skratiti boravak u bolnici. Međutim, nije nedvojbeno dokazano da poboljšava ishod. Problematika bi se mogla podijeliti u bolesnike koji pristupaju liječenju benignih i malignih bolesti. U velikim zahvatima zbog benignih bolesti, posebice ako je predmnijevani gubitak krvi 500 mL ili veći, bolesnike bi trebalo upozoriti o odnosu između anemije, morbiditeta i mortaliteta i trebali bi imati priliku odgoditi svoje liječenje do dijagnostičke i terapijske obrade anemije. Odgodu zahvata za minimalno četiri tjedna kako bi se anemija adekvatno odgodila preporučuje nekoliko međunarodnih i nacionalnih smjernica.<sup>85–88</sup>

U bolesnika koji pristupaju liječenju zbog malignih bolesti nije uputno odgađati zahvat, međutim u svakom slučaju valja razmisliti o primjeni adjuvantne te-

rapije prije zahvata koja se pokazala korisnom u smislu smanjenja transfuzijskog liječenja i skraćanja boravka u bolnici poslije operacije.

Poslijeoperacijska anemija prisutna je u oko 90% bolesnika u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju poslije velikih zahvata. Glavni uzroci su prisutnost prijeoperacijske anemije, perioperacijski gubitak krvi, loš nutritivski unos poslije zahvata i učestalo uzorkovanje krvi poslije operacije. Valja uzeti u obzir upalnu reakciju koja se javlja kao posljedica kirurške traume, a inhibira apsorpciju željeza iz crijeva. Trenutno je na snazi restriktivni transfuzijski režim (prag za transfuziju od 70 g/L kod inače zdravih kirurških bolesnika koji aktivno ne krvare, odnosno 80 g/L kod kardijalnih bolesnika). Ovakav režim dovodi i do otpuštanja velikog postotka bolesnika s anemijom. Korištenje intravenskih pripravaka željeza u poslijeoperacijskom periodu pokazalo se korisnim u liječenju poslijeoperacijske anemije zbog manjka željeza.<sup>89–91</sup>

### Zaključak

Sideropenična anemija najčešća je anemija na svijetu i može biti dio kliničke slike različitih bolesti i stanja. Najvažnije je provesti prvenstveno etiološko liječenje, odnosno dijagnosticirati i liječiti uzrok manjka željeza, uz peroralnu ili parenteralnu nadoknadu željeza; stoga liječenje sideropenične anemije često zahtijeva timski rad. Novi visokodozni parenteralni pripravci željeza vrlo se često primjenjuju u hematološkim dnevnim bolnicama i odjelima, ali danas sve više i u različitim nehematološkim specijalističkim službama, kako je i opisano u ovom radu, sa specifičnostima pojedinih bolesti i pristupa njihovom liječenju. Moguće je da će se daljnjim stjecanjima kliničkih iskustava u liječenju parenteralnim pripravcima željeza s vremenom i u Hrvatskoj parenteralno željezo početi primjenjivati i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kako već postoji u drugim državama,<sup>6–8</sup> čime će se dalje unaprijediti zbrinjavanje bolesnika s anemijom uslijed manjka željeza.

### INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

### INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

### DOPRINOS AUTORA

**KONCEPCIJA ILI NACRT RADA:** DP, BB, MB, DDB, IDG, KK, DLJK, AP, JR, IS, ŽK

**PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA:** DP, BB, MB, DDB, IDG, KK, DLJK, AP, JR, IS, ŽK

**PISANJE PRVE VERZIJE RADA:** DP, BB, MB, DDB, IDG, KK, DLJK, AP, JR, IS, ŽK

**KRITIČKA REVIZIJA:** DP, BB, MB, DDB, IDG, KK, DLJK, AP, JR, IS, ŽK

### LITERATURA

1. Pulanić D, Vodanović M. Patogeneza i liječenje sideropenične anemije – najčešće anemije u općoj populaciji i posebnim skupinama bolesnika. *Medix*. 2019;136/137:112–9.
2. 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.
3. Vodanović M, Radman I, Pulanić D, 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):46–9.
4. Vodanović M, Mandac Rogulj I, Krečak I, Holik H, Babok-Flegarić R, Gutt-Nuk R i sur. Opservacijska studija Krohema o prvim pregledima anemija u hematološkim ambulancama. *Bilten Krohema*. 2019;11(1):26–7.
5. 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. *Liječ Vjesn*. 2020;142(Suppl 3):15–16.
6. Naim M, Hunter J. Intravenous iron replacement – management in general practice. *Aust Fam Physician*. 2010;39(11):839–41.
7. 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.
8. 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.
9. *World Health Organisation*. *Worldwide Prevalence of Anaemia*. 1993–2005. Ženeva: WHO; 2008.
10. 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.
11. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60:1309–16.
12. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I; *British Committee for Standards in Haematology*. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013;161(5):639–48.
13. 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):211–22.
14. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM i sur. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–54.
15. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1507–23.
16. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anaemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(S7A):44S–49S.

17. Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4659–65.
18. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin levels on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:123–30.
19. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC i sur. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1182–92.
20. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam A, Gratzler C i sur. A randomized, open-label, noninferiority study of iron isomaltoside 1,000 [Monofer] compared with oral iron for treatment of anemia in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1877–88.
21. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudenus M i sur. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:269–77.
22. Ljubas 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;144:374–80.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstetr Gynecol.* 2021; 138(2):e55–e64.
24. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188 (6):819–30.
25. Scholl TO. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. *Nutr Rev.* 2011;69(Suppl 1):S23–9.
26. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(Suppl 1):257S–264S.
27. Shi H, Chen L, Wang Y, Sun M, Guo Y, Ma S i sur. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e2147046.
28. Harrison RK, Lauhon SR, Colvin ZA, McIntosh JJ. Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. *Am J Obstetr Gynecol MFM.* 2021;3(5):100395.
29. Tunkyi K, Moodley J. Anemia and pregnancy outcomes: a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(19): 2594–8.
30. Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* 2019;36 (4):366–76.
31. Lewkowicz AK, Gupta A, Simon L, Sabol BA, Stoll C, Cooke E i sur. Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2019;39(4):519–32.
32. Hiller JL, Benda GI, Rahatzad M, Allen JR, Culver DH, Carlson CV i sur. Benzyl alcohol toxicity: impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1986;77(4):500–6.
33. Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med.* 2012;40(5):469–74.
34. Perewusnyk G, Huch R, Huch A, Breymann C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *Br J Nutr.* 2002;88(1):3–10.
35. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstetr Gynecol.* 2004; 190(5):1216–23.
36. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press; 2001. 9, Iron. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222309/> [Pristupljeno 14. kolovoza 2023.].
37. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13: 504–10.
38. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R i sur. Kidney Early Evaluation Program. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int.* 2005;67:1483–8.
39. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69: 560–4.
40. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J i sur. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1181–91.
41. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:456–68.
42. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102:783–8.
43. Panwar B, Gutiérrez OM. Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2016;36: 252–61.
44. Basseri RJ, Nemeth E, Vassilaki ME, Basseri B, Enayati P, Shaye O i sur. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e286–91.
45. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, Westerman M, Olbina G, Nemeth E i sur. Hepcidin – a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1051–6.
46. Nemeth E. Anti-hepcidin therapy for iron-restricted anemias. *Blood.* 2013;122:2929–31.
47. Cooke KS, Hinkle B, Salimi-Moosavi H, Foltz I, King C, Rathanaswami P i sur. A fully human anti-hepcidin antibody modulates iron metabolism in both mice and nonhuman primates. *Blood.* 2013;122:3054–61.
48. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison AR, Sheng J i sur. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood.* 2010;115(17):3616–24.
49. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in*

- Chronic Kidney Disease*. Chapter 1: diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:288–91.
50. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS *i sur*. IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92:1068–78.
  51. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: managing anaemia. NICE guideline [NG8]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8> [Pristupljeno 4. srpnja 2023.].
  52. Locatelli F, Bárányi P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D *i sur*. ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1346–59.
  53. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(3):471–530.
  54. Agarwal R. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease: Uncertainties and cautions. *Hemodial Int*. 2017;21(Suppl 1): S78–S82.
  55. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:645–52.
  56. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D *i sur*. FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29:2075–84.
  57. Bhandari S, Kalra PA, Berkowitz M, Belo D, Thomsen LL, Wolf M. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:111–20.
  58. Kuo KL, Hung SC, Liu JS, Chang YK, Hsu CC, Tarng DC. Iron supplementation associates with low mortality in pre-dialyzed advanced chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: a nationwide database analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1518–25.
  59. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol*. 2019; 142:44–50.
  60. Schunkert H, Hense HW: *A heart price to pay for anaemia*. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:445–8.
  61. Pereira AA, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*. 2003;(87):S32–9.
  62. Gabrić ID, Planinc-Peraica A, Planinc D, Vrkić N, Lukinac Lj, Trbušić M *i sur*. Treatment with folic acid and vitamin B12 reduce NT-proBNP level in patients with severe chronic heart failure and anemia. 2nd Dubrovnik Cardiology Highlights (an ESC update programme in cardiology). Dubrovnik; 2011.
  63. Gabrić ID, Tomašić I, Golubić K, Trbušić M, Čerkez Habek J, Delić-Brkljačić D. Utjecaj anemije na ponovne hospitalizacije bolesnika sa zatajivanjem srca i sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke. *Cardiol Croat*. 2018;13(11–12):354.
  64. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:762–73.
  65. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:659–69.
  66. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS *i sur*. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167.
  67. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B *i sur*. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010; 31:1872–80.
  68. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138:8098.
  69. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W *i sur*. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575–582.e3.
  70. Rocha BML, Cunha GJL, Falcao Menezes LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:7827.
  71. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H *i sur*. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436–48.
  72. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V *i sur*. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657–68.
  73. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W *i sur*. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786–95.
  74. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F *i sur*. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:125–33.
  75. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Luscher TF, Willenheimer R *i sur*. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1267–76.
  76. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM *i sur*; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1958–66.
  77. Rocha BML, Cunha GJL, Falcao Menezes LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:7827.
  78. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R *i sur*; RED-HF Committees, RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210–19.

79. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M *i sur*; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4–131.
80. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J *i sur*. AFFIRMAHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396:1895–904.
81. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail.* 2019;7:36–46.
82. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Brit J Surg.* 2015;102(11):1314–24.
83. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM *i sur*. OSTHEO Investigation. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion.* 2003;43(4):459–69.
84. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM *i sur*. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10187):2201–12.
85. Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2008;100(5):599–604.
86. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E *i sur*. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011;106(1):13–22.
87. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV *i sur*; Spanish Expert Panel on Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the “Seville Document”. *Blood Transfus.* 2013;11(4):585–610.
88. Kotzé A, Harris A, Baker C, Iqbal T, Lavies N, Richards T *i sur*. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. *Br J Haematol.* 2015;171(3):322–31.
89. Muñoz M, Auerbach M. Postoperative intravenous iron: a simple strategy to improve outcomes. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e401–2.
90. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E *i sur*. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e415–25.
91. Laso-Morales MJ, Vives R, Gómez-Ramírez S, Pallisera-Lloveras A, Pontes C. Intravenous iron administration for postoperative anaemia management after colorectal cancer surgery in clinical practice: a single-centre, retrospective study. *Blood Transfus.* 2018;16(4):338–42.