

OBRAVNAVA ANEMIJ V NEFROLOGIJI

MANAGEMENT OF ANAEMIA IN NEPHROLOGY

AVTOR / AUTHOR:

Sara Kenda, mag. farm., spec. klin. farm.

*Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca«
Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a,
5290 Šempeter pri Gorici*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sara.kenda@bolnisnica-go.si

1 ANEMIJA PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI

Anemija je definirana kot vrednost hemoglobina (Hb) manj kot 130 g/l za moške in manj kot 120 g/l za ženske. Je pogost sopojav kronične ledvične bolezni (KLB). S slabšanjem delovanja ledvic se stopnjuje, lahko se pojavi že pri KLB stopnje III (pri glomerulni filtraciji (GF) < 60ml/min/1,73m²). Anemija ki zahteva zdravljenje se običajno izrazi pri KLB stopnje IV (pri GF < 30ml/min/1,73m²). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (KLO), ki potrebujejo nadomestno zdravljenje z dializo, je anemija prisotna pri skoraj vseh bolnikih. Približno 90 % bolnikov na nadomestnem zdravljenju prejema epoetine. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pridruženo KLB se anemija pojavi bolj zgodaj. Pri bolnikih z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic je anemija manj izrazita in nekateri bolniki na nadomestnem zdravljenju zdravljenja z epoetini ne potrebujejo. Anemija pri KLB je hipoproliferativna, normocitna

POVZETEK

Anemija je spremljajoče stanje kronične ledvične bolezni, ki se lahko pojavi v različnih stopnjah bolezni. Glavni razlog je pomanjkanje hormona eritropoetina. Anemija vpliva na kakovost življenja bolnikov s kronično ledvično boleznijo in poveča tveganje za smrtnost. Diagnozo anemije kot posledico kronične ledvične bolezni postavimo z izključitvijo ostalih vzrokov zanjo. Zdravljenje anemije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo običajno obsega zdravljenje z rekombinantnimi epoetini. Le-ti se pri nedializnih bolnikih dajejo subkutano, pri bolnikih na hemodializi pa intravensko. V primeru pomanjkanja železa nadomeščamo železo peroralno ali parenteralno. V primeru hude simptomatske anemije in velikega tveganja za neželene učinke zdravljenja z epoetini pri bolnikih uporabljamo transfuzije koncentriranih eritrocitov. V bodoče lahko pričakujemo nova zdravila za zdravljenje anemije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo.

KLJUČNE BESEDE:

anemija, kronična ledvična bolezen, železo, epoetini, transfuzije

ABSTRACT

Anaemia is an accompanying condition of a chronic kidney disease that can occur at different stages of disease. The primary reason is the lack of hormone erythropoietin. Anaemia affects the quality of life of patients with chronic kidney disease and increases the mortality risk. Diagnosis of anaemia, as a consequence of chronic kidney disease, is set by excluding other causes. Treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease usually involves treatment with recombinant epoetins. They are given subcutaneously to non-dialysis patients and intravenously to patients on hemodialysis. In the case of iron deficiency, patients receive oral or parenteral iron substitutes. Transfusions of red blood cells are used in cases of severe symptomatic anaemia and in patients with high risk of adverse drug events due to epoetins. New medicines for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease can be expected in the future.

KEY WORDS:

anaemia, chronic kidney disease, iron, epoetins, transfusions



in normokromna. (1, 2). Slovenskih smernic za obravnavo anemij pri KLB nimamo, zato v vsakodnevni klinični praksi običajno uporabljamo smernice KDIGO (ang. Kidney disease: Improving Global Outcome) iz leta 2012 (3). Pri spevek povzema KDIGO smernice za obravnavo anemije pri kronični ledvični bolezni.

2 VZROKI IN POSLEDICE ANEMIJE PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI

2.1. VZROKI

Glavni razlog za pojav anemije pri KLB je pomanjkanje hormona eritropoetina (4). Le-ta se izloča iz celic v peritubulnem intersticiju ledvične skorje pod vplivom hipoksemije. Eritropoetin deluje kot rastni dejavnik na določene predstopnje eritrocitov v kostnem mozgu in zavira njihovo apoptozo (2). Poleg pomanjkanja eritropoetina na pojav anemije pri KLB vplivajo dodatni vzroki, kot so skrajšana življenjska doba eritrocitov, hemoliza in izgube v zunajtelesnem krvnem obtoku pri hemodializi, pomanjkanje železa, folne kisline in vitamina B₁₂, sekundarni hiperparatiroidizem, kronično vnetje, uremija in podhranjenost (2, 4). Poleg tega imajo ledvični bolniki pogosto funkcionalno pomanjkanje železa. Gre za stanje, ko kljub zadostnim zalogam železa tega ni na voljo dovolj za eritropoezo. Za bolnike s funkcionalnim pomanjkanjem železa je značilno, da imajo nizke vrednosti zasičenosti transferina ter normalne ali povišane vrednosti serumskega feritina (4). Razlog je najverjetneje v hepcidinu, ki je pri bolnikih s KLB povišan zaradi kroničnega vnetja in zmanjšanega izločanja skozi ledvice. Poleg hepcidina lahko na slabšo absorpcijo železa v dvanajstniku vplivajo tudi fosfatni vezalci, ki so vsakodnevna terapija bolnikov s KLB (2).

ALI STE VEDELI?

- Poleg pomanjkanja hormona eritropoetina so razlogi za pojav anemije pri KLB še skrajšana življenjska doba eritrocitov, hemoliza in izgube v zunajtelesnem krvnem obtoku pri hemodializi, pomanjkanje železa, folne kisline in vitamina B₁₂, sekundarni hiperparatiroidizem, kronično vnetje, uremija in podhranjenost.
- Bolniki s KLB lahko imajo funkcionalno pomanjkanje železa. Gre za stanje, ko kljub zadostnim zalogam železa tega ni na voljo dovolj za eritropoezo.

2.2. POSLEDICE

Do povečane umrljivosti bolnikov s KLB pride poleg ostalih dejavnikov tudi zaradi anemije. Anemija vpliva na kakovost življenja, povečano srčno-žilno obolenost, hospitalizacije, fizično zmogljivost in kognitivne sposobnosti (4). Poleg tega prihaja do volumnske obremenitve srca, posledične hipertrofije in poznejše dilatacije levega prekata. Ob popravku anemije lahko pride do zmanjšane hipertrofije levega prekata (5).

3 DIAGNOZA ANEMIJE PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI

Vsaka anemija pri bolniku s KLB ni posledica KLB, ampak je lahko delno ali v celoti posledica drugih vzrokov. Iz tega razloga je potrebno ostale vzroke anemije pri bolnikih s KLB predhodno izločiti. Na ostale vzroke je potrebno pomisliti predvsem v primerih, ko stopnja anemije ni sorazmerna stopnji KLB, kadar anemija ni normocitna ali normokromna ter ob spremembah v številu levkocitov ali trombocitov (1-3). Smernice za obravnavo anemij svetujejo, da zdravnik bolniku s KLB za opredelitev anemije določi celotno krvno sliko, število retikulocitov, nivo feritina, zasičenost transferina, nivo vitamina B₁₂ in nivo folata v krvi (3, 6). Glede na starost in klinično sliko bolnika se zdravniki lahko odločijo tudi za dodatne preiskave, kot so npr. določitev C-reaktivnega proteina (CRP), proteinograma seruma, ščitničnih hormonov idr. in s tem izločijo druge možne vzroke anemije (3, 6).

3.1. ZALOGJE ŽELEZA

Kriteriji za absolutno pomanjkanje železa se pri bolnikih s KLB razlikujejo od tistih v splošni populaciji, pozabiti pa ne smemo niti na stanje funkcionalnega pomanjkanja železa. Zaloge železa ocenjujemo z določljivo serumske koncentracije feritina in zasičenostjo transferina. Pri absolutnem pomanjkanju železa znašajo serumske koncentracije feritina manj od 100 ng/ml, pri funkcionalnem pomanjkanju pa so le-te višje od 100 ng/ml, saj so zaloge železa v tem primeru zadostne (1, 2). V primeru funkcionalnega pomanjkanja železa je potrebno izključiti kronično vnetje ali okužbo, saj ti dve stanji preko imunskih mehanizmov povečata izločanje hepcidina, ki zavira absorpcijo železa iz dvanajstnika in privzem železa iz retikuloendotelijskega sistema v kri (4).

4 ZDRAVLJENJE ANEMIJE PRI BOLNIKIH S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Anemije pri KLB zdravimo z rekombinantnimi epoetini. Pred začetkom zdravljenja moramo izključiti druge možne vzroke anemije. Za uspešno zdravljenje anemije z epoetini so potrebne ustrezne zaloge železa v telesu (3, 6).

4.1. ZDRAVLJENJE Z ŽELEZOM

Zdravljenje z železom lahko pred uvedbo epoetinov uvedemo tako bolnikom z absolutnim, kot funkcionalnim pomanjkanjem železa. Anemija se lahko popravi že z dodajanjem železa, v vsakem primeru pa se ob začetku zdravljenja z epoetini potreba po železu poveča. Bolnikom, ki niso na nadomestnem zdravljenju s hemodializo, dajemo železo praviloma peroralno. Pri hemodializno odvisnih bolnikih in tistih, pri katerih peroralno zdravljenje z železom ni bilo učinkovito, dajemo železo parenteralno. Cilj nadomeščanja železa je doseganje serumske koncentracije feritina nad 100 ng/ml oz. 200 ng/ml pri bolnikih na hemodializi (2, 3, 6). Pri tem zgotj v redkih primerih lahko presežemo vrednost koncentracije feritina nad 500 ng/ml, saj podatkov o koristi in tveganju ob višjih vrednostih nimamo (3). Želena zasičenost transferina je med 20 in 30 % (2, 3, 6). Status železa pri bolnikih s KLB praviloma preverjamo vsake tri mesece. V primeru, da želimo pri bolniku uvesti zdravljenje z epoetinom, spremeniti odmerek epoetina ali skrajšati odmerni interval med posameznimi odmerki epoetina, se svetuje pogostejše določanje statusa železa (3). Za nadomeščanje železa najpogosteje uporabljamo železov (III) oksid saharat. Odmerek 100 mg lahko pripravimo v 100 ml 0,9 % natrijevega klorida, lahko ga damo kot počasno injekcijo ali neposredno v venski kateter dializnega aparata (7). Bolniki običajno prejmejo med 5 in 10 odmerkov kratkotrajne infuzije, ki jo dajemo nekaj dni zapored ali vsakih nekaj dni (2, 7). Druga možnost je železova karboksimaltoza, ki jo lahko dajemo v obliki injekcije, kratkotrajne infuzije ali nerazredčeno neposredno v venski krak dializatorja med hemodializo (2, 8). Najpogosteje uporabljamo infuzijo, 500 mg železove karboksimaltoze raztopimo v 100 ml 0,9% natrijevega klorida, 1000 mg pa v 250 ml 0,9% natrijevega klorida (8). Odmerek zdravila lahko ponovimo po enem tednu (2, 8). Za obe zdravili se izvaja dodatno spremljanje varnosti, zato je vsak sum na neželeni učinek potrebno prijaviti (7, 8). Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja s parenteralnim železom so anafilaktične alergijske reakcije,

zato je potrebno bolniku ob prvi aplikaciji železo infundirati počasi ter ga spremljati vsaj 60 minut po prejetju zdravila (3, 6-8). Ob ugotovitvi pomanjkanja železa med okužbo je smiselno odmerek parenteralnega železa preložiti na čas po preboleli okužbi, saj lahko visoki odmerki železa negativno vplivajo na imunski sistem in posledično na potek okužbe (3, 6).

4.2. ZDRAVLJENJE Z EPOETINI

Pri bolnikih s KLB anemijo zdravimo z zdravili, ki spodbujajo eritropoezo (1). Zdravljenje z epoetini začnemo, ko so izključeni drugi razlogi za anemijo, ko so zapolnjene zaloge železa in je koncentracija Hb v krvi okrog 100 g/l. Za začetek zdravljenja se odločimo glede na simptomatiko, pridružene bolezni in tveganja, ki so povezana z zdravljenjem z epoetini. Posebna previdnost uporabe epoetinov je potrebna pri bolnikih z aktivnim ali prebolelim malignomom in pri bolnikih po možganski kapi. Pri bolnikih v predializnem obdobju in pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo, dajemo epoetine subkutano, pri bolnikih na hemodializi pa praviloma intravensko. Želeni porast koncentracije Hb v začetku zdravljenja je 10 g/l/mesec, koncentracijo Hb v krvi določamo na 2 do 4 tedne. Glede na koncentracijo Hb lahko prilagodimo odmerek epoetina za 25 % oz. podaljšamo ali skrajšamo odmerni interval. V kasnejšem spremljanju se svetuje določanje koncentracije Hb v krvi na 1 do 3 mesece pri dializno neodvisnih bolnikih, pri bolnikih na dializi pa enkrat mesečno. Ob doseganju previsokih koncentracij Hb je smiselno znižati odmerek epoetina. Ukinjanju epoetina se zaradi velikih nihanj Hb in posledično povečanega tveganja za smrtnost, izogibamo (3, 6). Poleg določanja koncentracije Hb je potrebno vsake tri mesece spremljati zaloge železa in običajno tudi vzdrževalno zdraviti z železom. Ciljna koncentracija Hb pri bolnikih s KLB znaša največ 120 g/l, saj se v študijah izkazuje, da imajo bolniki z višjimi vrednostmi Hb, več srčno-žilnih zapletov in povečano tveganje za smrt (2, 3, 6). Za ciljno vrednost koncentracije Hb 130 g/l se odločimo zgolj individualno pri tistih bolnikih, pri katerih je kvaliteta življenja ob višjih koncentracijah Hb znatno izboljšana, za vrednost 100 g/l se odločimo pri bolnikih z večjim tveganjem za srčno-žilne dogodke (3, 6). Nekateri bolniki so na zdravljenje z epoetini slabo odzivni. To pomeni, da ciljnih vrednosti Hb ne dosežejo oz. so zanje potrebni visoki odmerki epoetinov. Ob slabi odzivnosti bolnika na zdravljenje z epoetinom je potrebno pomisliti na pomanjkanje železa, vitamina B₁₂, pomanjkanje



folata, krvavitev, kronično vnetje, maligno bolezen, nesodelovanje pri zdravljenju z zdravilom, neurejen sekundarni hiperparatiroidizem, uremijo, hematološko bolezen idr. (3, 6). Najpogostejša tveganja, povezana z uporabo epoetinov, so povečano tveganje za srčno-žilne dogode ob visokih vrednostih Hb in možen vpliv na potek maligne bolezni, saj so epoetini rastni faktorji. Znano je tudi, da uporaba epoetinov lahko poslabša arterijsko hipertenzijo in poveča možnost tromboze arterio-venske fistule. Redko pride do pojava čiste aplazije eritrocitne vrste (ang. pure red cell aplasia, PRCA), ki ima za posledico slabšanje anemije kljub uporabi epoetinov. Razlog je v nastanku nevtralizirajočih protiteles proti eritropoetinu, bolj imunogeno je subkutano dajanje epoetinov (2, 3, 6). V klinični praksi uporabljamo različne rekombinantne epoetine, ki se med seboj razlikujejo po času delovanja in posledično v odmerjanju. V primeru, da želimo preklopiti med enim in drugim epoetinom, obstajajo pretvorbene tabele, ki nam preklop olajšajo (2, 3).

4.2.1 Epoetin alfa

Epoetin alfa je kratkodelujoči epoetin, zato se ga običajno odmerja trikrat tedensko. Začetni odmerki epoetina alfa se gibljejo med 20 in 50 enot/kg telesne mase bolnika (3), redkeje do 100 enot/kg telesne mase trikrat tedensko (9). Največji učinek zdravljenja lahko pričakujemo po dveh do šestih tednih zdravljenja (9).

4.2.2. Darbepoetin alfa

Razpolovna doba darbepoetina alfa je približno trikrat daljša od razpolovne dobe epoetina alfa (10), zato se darbepoetin alfa lahko odmerja enkrat tedensko ali enkrat vsakih 14 dni (3, 10). Začetni odmerek znaša 0,45 mcg/kg telesne mase pri odmerjanju enkrat tedensko in 0,75 mcg/kg telesne mase pri odmerjanju vsakih 14 dni (3, 10). Največji učinek zdravljenja se pojavi po dveh do šestih tednih zdravljenja (10).

4.2.3. Metokspolietilenglikol epoetin beta

Metokspolietilenglikol epoetin beta se odmerja vsakih 14 dni ali zgolj enkrat mesečno (3, 11). Gre za dolgodelujoč epoetin, saj je njegova razpolovna doba več kot petkrat daljša od razpolovne dobe darbepoetina alfa (11). Njegov začetni odmerek znaša 0,6 mcg/kg telesne mase v primeru odmerjanja vsakih 14 dni in 1,2 mcg/kg telesne mase v primeru odmerjanja enkrat mesečno (3, 11). Učinek zdra-

vljenja lahko pričakujemo že po sedmih do petnajstih dneh od začetka zdravljenja (11).

4.3. ZDRAVLJENJE S TRANSFUZIJAMI KONCENTRIRANIH ERITROCITOV

Uporaba transfuzij se pri mlajših bolnikih s KLB in tistih, ki so kandidati za presaditev ledvice, odsvetuje. Transfuzije lahko povzročijo nastajanje protiteles proti HLA, s tem se poveča tveganje za zavrnitev presadka in podaljša čakanje na ustrezno ledvico (1-3). Zdravljenje s transfuzijami se svetuje v primeru akutnih kliničnih stanj, kot so na primer huda krvavitev, nestabilna koronarna bolezen in potreba po hitrem popravku anemije zaradi predoperativne priprave. Poleg akutnih kliničnih stanj je po zdravljenju s transfuzijo smiselno poseči v primeru kronične anemije, ko zdravljenje z epoetini ni uspešno. Bolnike s KLB je smiselno s transfuzijami zdraviti zgolj v primeru, ko je anemija simptomatska. Če ima bolnik kontraindikacijo za zdravljenje z epoetini (npr. srčno-žilni dogodek, malignom), se je za zdravljenje s transfuzijo potrebno odločiti na podlagi razmerja med tveganjem in koristjo (2, 3). Najpogostejša tveganja, ki so povezana z uporabo transfuzij so volumska preobremenitev, hiperkalemija, hipotermija, napake pri transfuziji, toksičnost citrata, koagulopatija, imunološko posredovane transfuzijske reakcije ter preobremenitev z železom (3).

4.4. ZDRAVLJENJE Z ROKSADUSTATOM

Roksadustat je stabilizator hipoksije - inducirajočega faktorja (ang. hypoxia - inducible factor, HIF) in spodbuja eritropoezo preko HIF posredovane transkripcije. Njegova prednost je v tem, da je po peroralnem zaužitju biološko uporaben. Razpolovna doba znaša 12h, običajno se ga odmerja trikrat tedensko (12, 13). Nekateri randomizirane klinične raziskave tretje faze so že zaključene, druge še potekajo. Rezultati kažejo, da je roksadustat učinkovit pri zdravljenju anemije tako pri dializno odvisnih kot dializno neodvisnih bolnikih (13, 14). Dokazano je, da poveča sproščanje endogenega eritropoetina ter zavira hepcidin, kar ima pozitivne učinke na razpoložljivost železa (13). Varnostni profil roksadustata je v zaključenih študijah podoben profilu epoetinov, vendar je za trdnejše dokaze potrebno počakati rezultate večjih raziskav. Pogosti neželeni učinki zdravljenja z roksadustatom so diareja, glavobol, bolečine v hrbtu in utrujenost (13). V smislu dolgoročne varnosti uporabe roksadustata je vprašljiv vpliv na malignome, saj aktivacija

ALI STE VEDELI?

- Za uspešno zdravljenje anemije z epoetini so potrebne ustrezne zaloge železa v telesu.
- Uporaba transfuzij se pri mlajših bolnikih s KLB in tistih, ki so kandidati za presaditev ledvice, odsvetuje.
- Roksadustat je stabilizator hipoksije - inducirajočega faktorja (ang. hypoxia - inducible factor, HIF) in spodbuja eritropoezo preko HIF posredovane transkripcije. Njegova prednost je v tem, da je po peroralnem zaužitju biološko uporaben.

HIF-a v hipoksičnih pogojih lahko vpliva na preživetje in rast že obstoječih tumorjev (14).

4.5. ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

Adjuvantno zdravljenje z androgeni ali vitaminom C se pri bolnikih, zdravljenih z epoetini odsvetuje, saj študije niso pokazale pozitivnih rezultatov pri vplivu na koncentracijo Hb. Za ostale možnosti adjuvantne terapije, kot na primer uporaba vitamina D, folne kisline, L-karnitina in pentoksifilina ni ustreznih študij, ki bi pozitiven učinek na zdravljenje anemij potrdile ali ovrgle (3).

5 SKLEP

Zdravljenje anemije pri KLB je ključnega pomena za izboljšanje kvalitete življenja bolnikov in zmanjšanja umrljivosti. Pred začetkom zdravljenja je pri bolnikih s KLB potrebno izključiti druge razloge za pojav anemije in bolnikom zagotoviti ustrezne zaloge železa. V kolikor ustrezne zaloge železa bolnikom ne zadoščajo za nadzor nad anemijo, pričnemo zdravljenje z rekombinantnimi epoetini. Epoetine uvedemo, ko je koncentracija Hb okoli 100 g/l. Pred začetkom zdravljenja z epoetini je pri bolnikih potrebno oceniti tveganje za pojav neželenih učinkov zdravljenja z epoetini in jim v primeru tveganj, le-ta tudi predstaviti. Pri zdravljenju z epoetini je ključnega pomena redno spremljanje bolnikov in vzdrževanje koncentracije Hb med 100 in največ 120 g/l. V kolikor je bolnik s KLB starejši in ni kandidat za presaditev ledvice, lahko anemijo zdravimo s transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Prav tako lahko transfuzije upo-

rabljamo v primeru hudih simptomatskih anemij. V prihodnosti bodo imeli bolniki s KLB na voljo tudi druge možnosti zdravljenja.

6 LITERATURA

1. Buturović Ponikvar J, Gubenšek J. Bolezni sečil. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina*. 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; Slovensko zdravniško društvo: Knjigotštvo Buča; 2018. p. 947-1099.
2. Gubenšek J. Anemija pri kronični ledvični bolezni. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R et al, editors. *Bolezni ledvic*. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo: Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2014. p. 595-601.
3. *Kidney international supplements*. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney disease [Internet]. *Official Journal of the International Society of Nephrology*; 2012 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>
4. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3458456/>
5. Bossola M, Tazza L, Vulipo C et al. Is Regression of left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients possible? *Sem Dial* [Internet]. 2008 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18764802>
6. Mikhail A, Brown C, Williams JA et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMJ Nephrol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5709852/>
7. Centralna baza zdravil. Venofer: povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [updated 2019 Mar 17; cited 2019 Mar 17]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/A3C0745C71F19BC2C12579C2003F5DFF/\\$File/s-017183.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/A3C0745C71F19BC2C12579C2003F5DFF/$File/s-017183.pdf)
8. Centralna baza zdravil. Iroprem: povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [updated 2019 Mar 17; cited 2019 Mar 17]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/902B5B9D8CE2EACEC12579EC00200191/\\$File/s-018648.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/902B5B9D8CE2EACEC12579EC00200191/$File/s-018648.pdf)
9. UpToDate. Epoetin alfa [Internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; 2019 [cited 2019 Mar 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epoetin-alfa-including-biosimilars-of-epoetin-alfa-drug-information?search=epoetin%20alfa&source=panel_search_result&selectedTitle=1~33&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
10. UpToDate. Darbepoetin alfa [Internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; 2019 [cited 2019 Mar 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/darbepoetin-alfa-drug-information?search=darbepoetin%20alfa&source=panel_search



- _result&selectedTitle=1~54&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
11. UpToDate. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta [Internet]. UpToDate, Wolters Kluwer; 2019 [cited 2019 Mar 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/methoxy-polyethylene-glycol-epoetin-beta-drug-information?search=epoetin%20beta&source=search_result&selectedTitle=1~14&usage_type=default&display_rank=1
 12. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 20]; 27:1225-1233. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814189/>
 13. Becker K, Saad M. A New Approach to the Management of Anemia in CKD Patients: A Review on Roxadustat. *Adv Ther* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 20]; 34:848-853. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-017-0508-9>
 14. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Propyl-Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 20]; 69(6):815-826. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(17\)30110-5/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(17)30110-5/fulltext)