

OBRAVNAVA ANEMIJ IN POMANJKANJA ŽELEZA V ONKOLOGIJI

MANAGEMENT OF ANAEMIA AND IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CANCER

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Samo Rožman, mag. farm., spec.

*Onkološki inštitut Ljubljana,
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: srozman@onko-i.si

1 UVOD

Anemija in pomanjkanje železa sta pogosta zapleta pri bolnikih z malignimi obolenji, zlasti pri tistih na sistemskem zdravljenju s kemoterapijo (1). Vzroki so številni, največkrat pa je anemija posledica same rakave bolezni, sistemskega in obsevalnega zdravljenja ali pridruženih kroničnih bolezni (2, 3). Anemija je pogosto povezana s slabšim funkcionalnim statusom, oslabelostjo in slabšo kvaliteto življenja (4). Posledica anemije je najverjetneje tudi slabši odgovor na zdravljenje in krajše celokupno preživetje, čeprav nepo-

POVZETEK

Anemija in pomanjkanje železa sta pogosta zapleta v onkologiji, zlasti pri bolnikih na zdravljenju s kemoterapijo. Vzroki za anemijo so številni, posledice pa so slabša kvaliteta življenja in krajše celokupno preživetje. Zdravljenje pri bolnikih s solidnimi raki in hematološkimi malignomi poteka z rekombinantnimi eritropoetini, pripravki z železom, transfuzijami eritrocitov, ali kombinacijami naštetih metod. Posebno podskupino predstavljajo bolniki z mielodisplastičnimi sindromi, kjer zdravljenje anemije poteka z rekombinantnimi eritropoetini in kroničnimi transfuzijami eritrocitov. Zaradi številnih transfuzij lahko takšni bolniki razvijejo preobremenitev z železom, ki prizadene številne organe. V primeru preobremenitve z železom in sočasne anemije je terapija izbora uporaba kelatorjev železa.

KLJUČNE BESEDE:

anemija, rak, rekombinantni eritropoetin, železo, transfuzija eritrocitov

ABSTRACT

Anaemia and iron deficiency are frequent complications in patients with malignancies, particularly in those treated with chemotherapy. Multiple factors can cause or contribute to anaemia. Frequently, it is associated with reduced quality of life and shortened overall survival. Management of anaemia in patients with solid tumours or haematological malignancies includes erythropoiesis-stimulating agents, iron preparations, red blood cell transfusions and combinations of these treatments. Myelodysplastic syndromes are unique group of disorders with abnormal bone marrow. Management of anaemia differs for several aspects from the other malignancies, treatment comprises erythropoiesis-stimulating agents and regular red blood cell transfusions. Due to numerous red blood cell transfusions, some patients develop iron overload that can affect several organs. In patients with iron overload and concomitant anaemia, use of iron chelators is indicated.

KEY WORDS:

anaemia, cancer, erythropoiesis-stimulating agents, iron, red blood cell transfusion



sredna vzročna povezava še ni bila dokazana (5). Zdravljenje anemije pri bolnikih s solidnimi raki in hematološkimi malignomi poteka z rekombinantnimi eritropoetini, pripravki z železom, transfuzijami eritrocitov, ali kombinacijami naštetih metod (6).

Posebno podskupino predstavljajo bolniki z mielodisplastičnimi sindromi (MDS), kjer zdravljenje anemije prav tako poteka z rekombinantnimi eritropoetini in kroničnimi transfuzijami eritrocitov. Zaradi neučinkovite eritropoeze in številnih transfuzij, lahko takšni bolniki razvijejo preobremenitev z železom, ki prizadene številne organe, najpogosteje jetra, srce, sklepe in žleze z notranjim izločanjem (7). Terapija izbora pri preobremenitvi z železom in anemijo je uporaba kelatorjev železa (8).

V članku bodo predstavljeni osnovni principi obravnave anemije v onkologiji ter obravna bolnikov s preobremenitvijo železa.

2 OBRAVNAVA ANEMIJ PRI SOLIDNIH TUMORJIH IN HEMATOLOŠKIH MALIGNOMIH

2.1. REKOMBINANTNI ERITROPOETINI

Rekombinantni eritropoetini pri onkoloških bolnikih, ki prejema kemoterapijo, povišajo vrednost hemoglobina in zmanjšajo potrebo po transfuzijah eritrocitov in so za to indikacijo odobreni s strani Evropske agencije za zdravila (Preglednica 1) (9). Meta-analiza 37 randomiziranih raziskav je pokazala majhno, a klinično pomembno dobrobit pri izboljšanju z anemijo povezanih simptomov (10). Bolnikom, ki po štirih do osmih tednih ne odgovorijo na zdravljenje, se svetuje ukinitve eritropoetina in ne dvig odmerka ali zamenjava eritropoetina.

Pomemben zadržek pri uporabi rekombinantnih eritropoetinov v onkologiji je tveganje, da bi ti negativno vplivali na napredovanje raka in mortaliteto, zlasti v primeru tarčnih vrednosti hemoglobina nad 120 g/L (11). V letu 2008 je Evropska agencija za zdravila izdala mnenje, da je pri onkoloških bolnikih z dolgo pričakovano življenjsko dobo, metoda izbire za korekcijo anemije transfuzija eritrocitov in ne uporaba eritropoetinov (12). Pri takšni populaciji koristi namreč ne pretehtajo tveganja za napredovanje bolezni in krajšega celokupnega preživetja. Podobno, Ameriška agencija za zdravila in ameriške smernice National Comprehensive Cancer Network navajajo, da rekombinantni eritropoetini niso indicirani za bolnike, pri katerih je cilj

zdravljenja ozdravitev, temveč zgolj pri paliativnih bolnikih (13, 14). Po drugi strani pa je zadnja Cochranova analiza zaključila, da ni zadostnih dokazov, da bi rekombinantni eritropoetini res spodbujali napredovanje raka (15). Temu sledijo najnovejša priporočila Evropskega združenja za klinično onkologijo iz leta 2018, ki zadržkov o negativnem vplivu na napredovanje bolezni ne navajajo, v kolikor tarčne vrednosti hemoglobina ne presežejo 120 g/L (16). Po njihovih priporočilih so rekombinantni eritropoetini indicirani pri bolnikih s simptomatsko anemijo, ki prejema kemoterapijo ali radiokemoterapijo in imajo vrednost hemoglobina pod 100 g/L, ter pri bolnikih z asimptomatsko anemijo, ki prejema kemoterapijo in imajo vrednost hemoglobina pod 80 g/L. Pred zdravljenjem z rekombinantnimi eritropoetini je potrebno preveriti in zagotoviti zadostne zaloge železa. Priporočila ne izpostavljajo posameznega rekombinantnega eritropoetina kot prednostnega, vsi dostopni na trgu veljajo za enako učinkovite in varne.

Uporaba rekombinantnih eritropoetinov je znan dejavnik tveganja za tromboembolične zaplete pri onkoloških bolnikih (17). Poleg uporabe le-teh pa tveganje zvišujejo še visok hematokrit, starost, imobilizacija bolnika, maligna bolezen, velika operacija ali travma ter srčno popuščanje (18). Tveganje za tromboembolične zaplete povečujejo tudi imunomodulatorna zdravila za zdravljenje multiplegla mieloma (19).

2.2. PRIPRAVKI Z ŽELEZOM

Glavni vzrok pomanjkanja železa pri onkoloških bolnikih so krvavitve, medtem ko so slaba prehrana in drugi vzroki manj pomembni (6). Pomanjkanje železa se pri splošni populaciji dokaže kot nizka saturacija transferina (< 20%), ločimo pa absolutno (izpraznjene zaloge železa in serumski feritin < 30 ng/mL) in funkcionalno pomanjkanje (ustrezne zaloge železa z normalnimi ali povišanimi vrednostmi serumskega feritina).

Randomizirane klinične raziskave so pokazale, da so anemični onkološki bolniki bolje odgovorili na zdravljenje z rekombinantnimi eritropoetini, v kolikor so sočasno prejeli pripravke z železom za parenteralno aplikacijo (Preglednica 1) (20-23). Dodatno so posamezne raziskave pokazale izboljšanje kvalitete življenja, zmanjšano potrebo po transfuzijah eritrocitov in znižanje odmerkov eritropoetinov (20-22). Nobena izmed kliničnih raziskav s pripravki železa za parenteralno aplikacijo ni ugotovila povečanega tveganja za napredovanje raka (20-23). Pripravki z železom za peroralno aplikacijo so se v teh indikacijah izkazali neučinkovite (20, 23).

Priporočila Evropskega združenja za klinično onkologijo pri anemičnih onkoloških bolnikih v primeru absolutnega pomanjkanja železa (serumski feritin < 100 ng/mL; spodnja normalna vrednost je pri onkoloških bolnikih postavljena višje) svetujejo uporabo pripravkov z železom za parenteralno aplikacijo, v primeru funkcionalnega pomanjkanja pa uporabo pripravkov z železom za parenteralno aplikacijo v kombinaciji z rekombinantnimi eritropoetini (16). Zdravljenje z železom je sicer omejeno do zapolnitve zalog železa. Priporočila ne izpostavljajo posameznega pripravka, je pa aplikacija enkratnega 1000 mg odmerka železove karboksimaltoze za bolnika bolj priročna kot večkratna aplikacija manjših odmerkov.

Pripravki z železom za parenteralno aplikacijo ne povečajo tveganja za infekcije ali kardiovaskularne težave (20-23). Kljub temu se terapija odsvetuje pri bolnikih z aktivno infekcijo, prav tako pa se izogibamo sočasni aplikaciji s kardiotoksično kemoterapijo.

2.3. TRANSFUZIJE ERITROCITOV

Transfuzije eritrocitov imajo dolgo zgodovino uspešne uporabe pri hudi anemiji ali krvavitvi, ko je potreben hiter dvig vrednosti hemoglobina in hematokrita (Preglednica 1). Randomiziranih raziskav, ki bi preučevali uporabo transfuzij v primerjavi z rekombinantnimi eritropoetini pri onkoloških bolnikih,

ni na voljo. Sicer izkušnje iz klinične prakse kažejo, da številni onkološki bolniki z anemijo po kemoterapiji pogosto prejmejo transfuzije eritrocitov kot del rutinskega zdravljenja (24).

Transfuzije eritrocitov danes veljajo za varne, čeprav obstaja majhno tveganje za prenos neznanih patogenov, prav tako lahko aplikacija eritrocitov povzroči s transfuzijo povezano imunosupresijo (25). Nekaj velikih raziskav in Cochranova meta-analiza v onkološki kirurgiji nakazujejo neodvisno povezavo med transfuzijami eritrocitov in višjim tveganjem za obolevnost, umrljivost in ponovitev raka (26, 27). Priporočila večine onkoloških strokovnih združenj sledijo priporočilom Ameriškega združenja za hematologijo, ki svetujejo minimalno število transfuzij, ki so potrebne za blaženje resnih simptomov anemije ali za doseg varnega območja hemoglobina (npr. 70–80 g/L) (28).

3 OBRAVNAVA ANEMIJ PRI MIELODISPLASTIČNEM SINDROMU

MDS so heterogena skupina bolezni krvotvornih matičnih celic, katerih skupna značilnost so kronične citopenije, torej anemije, nevтроpenije in trombocitopenije. Anemija je prisotna pri več kot 75% bolnikov z MDS, polovica od teh ima he-

Preglednica 1: Koristi in tveganja različnih zdravljenj pri obravnavi anemije pri rakavih bolnikih (16).

Table 1: Benefit-risk profiles of treatments for anaemia in cancer patients (16).

	Koristi	Tveganja ali omejitve
Rekombinantni eritropoetini	<ul style="list-style-type: none"> Manjša potreba po transfuzijah eritrocitov Izboljšanje z anemijo povezanih simptomov 	<ul style="list-style-type: none"> Večje tveganje tromboemboličnih zapletov Večja smrtnost pri bolnikih brez kemoterapije Učinkoviti le pri 60% bolnikov
Pripravki z železom za parenteralno aplikacijo	<ul style="list-style-type: none"> Zdravljenje anemije povezane s pomanjkanjem železa Manjša potreba po transfuzijah eritrocitov Boljši odgovor na zdravljenje z rekombinantnimi eritropoetini 	<ul style="list-style-type: none"> Dolgoročna varnost v onkologiji še ni znana
Transfuzije eritrocitov	<ul style="list-style-type: none"> Takojšnje povišanje hemoglobina in hematokrita pri vseh bolnikih Takojšnje izboljšanje z anemijo povezanih simptomov 	<ul style="list-style-type: none"> Večje tveganje tromboemboličnih zapletov Transfuzijske reakcije Prenos neznanih patogenov Višja umrljivost pri kirurških bolnikih S transfuzijo povezana imunosupresija, kar poveča tveganje za nastanek infekcij

ALI STE VEDELI?

- Najnovejše raziskave ne navajajo negativnega vpliva rekombinantnih eritropoetinov na napredovanje raka boleznih ali mortaliteto onkoloških bolnikov v kolikor tarčne vrednosti hemoglobina ne presežejo 120 g/L.
- Takojšnja transfuzija eritrocitov je upravičena pri bolnikih z vrednostjo hemoglobina pod 70-80 g/L in resnimi z anemijo povezanimi simptomi.
- Pri bolnikih, ki prejemajo kardiotoksično kemoterapijo, se pripravke z železom za parenteralno aplikacijo daje najmanj dan pred ali dan po kemoterapiji (in ne na isti dan).
- Vsaka enota transfuzije eritrocitov vsebuje 200–250 mg železa.
- Najbolj ogroženi za preobremenitev z železom so bolniki z mielodisplastičnimi sindromi, ki so odvisni od kroničnih transfuzij eritrocitov. Ob preobremenitvi so najbolj dovzetni za poškodbe jetra, srce, sklepi in endokrine žleze.

moglobina pod 100 g/L (29). Obravnava anemij pri MDS se razlikuje od obravnave anemij pri solidnih tumorjih in hematoloških malignomih. Večina anemij pri bolnikih z MDS z nizkim tveganjem se v začetku zdravi z rekombinantnimi eri-

tropoetini, čez čas pa se na takšno zdravljenje razvije rezistenca, takrat pridejo v poštev zdravila kot so lenalidomid, antitumorski globulin in hipometilacijska zdravila, predno bolniki postanejo odvisni od kroničnih transfuzij eritrocitov (30). V letu 2017 je Evropska agencija za zdravila odobrila eritropoetin alfa za zdravljenje MDS pri bolnikih z nizkim ali srednjim tveganjem in sočasnih nizkih vrednostih eritropoetina v serumu (< 200 IU/L) (31). Priporočila Evropskega združenja za klinično onkologijo svetujejo, da je terapija z rekombinantnimi eritropoetini terapija izbora pri bolnikih z MDS v primeru simptomatske anemije s hemoglobinom pod 100 g/L, z nizkim ali srednje nizkim tveganjem in/ali vrednostih eritropoetina v serumu pod 500 IU/L (16). V kolikor je vrednost eritropoetina v serumu nad 500 IU/L ali pa bolniki na zdravljenje z eritropoetini ne odgovorijo, je sprejemljiva alternativa transfuzija eritrocitov.

4 PREOBREMENITEV Z ŽELEZOM

Številni bolniki z MDS, nekaterimi hematološkimi obolenji in po presaditvi krvotvornih matičnih celic, zaradi neučinkovite eritropoeze in rednih transfuzij eritrocitov, razvijejo preobremenitev z železom. Odvečno železo katalizira na-

Preglednica 2: Osnovne značilnosti kelatorjev železa (36).

Table 2: General properties of iron chelators (36).

	Deferoksamin	Deferasiroks	Deferipron
Pot aplikacije	Subkutana	Peroralna	Peroralna
Režim jemanja	8-12 urna kontinuirana infuzija, 5-7 dni na teden	Enkrat na dan	Trikrat na dan
Najpomembnejši neželeni učinki	Infuzijske reakcije, vizualna in avditorna nevrotoksičnost, GI težave	GI težave, ledvična/jetrna toksičnost, perforacija GI trakta	Iztirjeni jetrni testi, GI težave, artralgijska, agranulocitoza
Prednosti	Veliko izkušenj z uporabo, neželeni učinki večinoma reverzibilni	Enostavna uporaba	Absorpcija železa iz kardiomiocitov, agranulocitoza je reverzibilna
Slabosti	Precej neželenih učinkov, nepraktična kontinuirana infuzija	Relativno malo izkušenj z uporabo	Redna kontrola krvi
Dostopnost v Sloveniji	Da	Da	Ne

GI – gastrointestinalni;

stanek reaktivnih kisikovih spojin, kar povzroči poškodbo, vnetje in fibrozo tkiv (32). Najbolj dovzetni za poškodbe so jetra, srce, sklepi in endokrine žleze. Pri posameznikih brez predhodnega pomanjkanja železa se klinično pomembna preobremenitev razvije po približno 20 transfuzijah eritrocitov, saj se ocenjuje, da vsaka enota vsebuje 200–250 mg železa (33). Retrospektivne raziskave nakazujejo, da je terapija izbora pri preobremenitvi z železom in sočasni anemiji uporaba kelatorjev železa (34). Zdravljenje se svetuje ob serumskem feritinu nad 1000 ng/mL in/ali koncentraciji železa 3 mg/g suhe teže jeter.

Cilj kelacije je zmanjšanje bremena železa, kar zmanjša poškodbo kritičnih organov in izboljša preživetje bolnikov (35). Na trgu so prisotni trije kelatorji železa in sicer deferoxamin, deferipron in deferasiroks. Randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost vseh treh kelatorjev železa ni na voljo. Tako je izbira učinkovine odvisna od dostopnosti na trgu, cene, poti aplikacije, starosti bolnika, spremljajočih bolezni in neželenih učinkov. Osnovne značilnosti kelatorjev železa so predstavljene v Preglednici 2 (36).

V klinični praksi se največ uporablja deferasiroks, predvsem zaradi enostavnosti uporabe (37). Deferoxamin je primerljivo učinkovit, vendar se mora dajati parenteralno, kontinuirane subkutane infuzije pa so drage in nepraktične. Deferipron se precej uporablja v državah z nižjimi dohodki, saj je relativno poceni, uporaba pa enostavna. Sicer je Cochranova analiza zaključila, da je deferipron indiciran, ko je uporaba deferoxamina kontraindicirana ali neprimerna (38). Pri bolnikih, pri katerih uporaba enega kelatorja ni zadostna, se svetuje dvig odmerka, zamenjava učinkovine ali celo uporaba dveh kelatorjev hkrati (39).

5 SKLEP

Največ znanstvenih podatkov za zdravljenje anemije v onkologiji je na voljo za rekombinantne eritropoetine. Z izjemo povečanega tveganja za tromboembolične zaplete, veljajo za relativno varne. Pomemben zadržek pri njihovi uporabi je tveganje, da bi negativno vplivali na napredovanje raka in mortaliteto, česar pa najnovejše raziskave ne potrjujejo. Uporaba izven odobrenih indikacij je povezana s slabšim preživetjem. Pripravki z železom za parenteralno aplikacijo izboljšajo aktivnost rekombinantnih eritropoetinov in zdravijo anemijo povezano s pomanjkanjem železa, njihova dolgo-

ročna varnost v onkologiji pa ni znana. Za razliko od številnih raziskav pri rekombinantnih eritropoetinih, randomizirane raziskave za uporabo transfuzij eritrocitov v onkologiji ne obstajajo. Glede na znana dejstva pri drugih boleznih in onkološki kirurgiji, se svetuje uporabo transfuzij pri tistih bolnikih, ki imajo vrednost hemoglobina pod 70–80 g/L in je potrebna hitra korekcija simptomatske anemije. Pri bolnikih z MDS ter nizkim ali srednje nizkim tveganjem, se ob simptomatski anemiji svetuje uporabo rekombinantnih eritropoetinov, čeprav za to indikacijo niso vsi odobreni s strani Evropske agencije za zdravila.

V primeru preobremenitve z železom in sočasne anemije se svetuje uporabo kelatorjev železa. Zaradi enostavnosti uporabe se v klinični praksi največ uporablja deferasiroks, načeloma pa je izbira učinkovine odvisna od dostopnosti na trgu, poti aplikacije, spremljajočih bolezni in profila neželenih učinkov.

6 LITERATURA

1. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2293-306.
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Oct 6;91(19):1616-34.
3. Tas F, Eralp Y, Basaran M, Sakar B, Alici S, Argon A, et al. Anemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am J Clin Oncol*. 2002 Aug;25(4):371-9.
4. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2004 Jun;15(6):979-86.
5. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2214-21.
6. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol*. 2012 Aug;23(8):1954-62.
7. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C; ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii57-69.
8. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012 Nov 1;120(18):3657-69.
9. Aapro M. An update on twenty years of anemia management with erythropoiesis-stimulating agents in nephrology and oncology/hematology. *Oncologist*. 2009;14 Suppl 1:1-5.



10. Bohlius J, Tonia T, Nüesch E, Jüni P, Fey MF, Egger M, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer*. 2014 Jul 8;111(1):33-45.
11. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007303.
12. European Medicines Agency [Internet]. Press release: EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer; 2008 [updated 2008 June; cited 2019 Feb 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/emea-recommends-new-warning-epoetins-their-use-cancer-patients_en.pdf
13. United States Food and Drug Administration [Internet]. Role of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in patients with cancer; 2008 [updated 2008 Aug; cited 2019 Feb 7]. Available from: www.fda.gov/medwatch/safety/2008/ESA_DHCP_Aug2008.pdf
14. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia, Version 3.2018; 2018 [updated 2018 Aug 03; cited 2019 Feb 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf
15. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD003407.
16. Aapro M, Beguin Y3, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv96-iv110.
17. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, Henry D, Rao S, Bowers P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010 Jan 19;102(2):301-15.
18. Aapro M, Osterwalder B, Scherhag A, Burger HU. Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events. *Br J Cancer*. 2009 Dec 15;101(12):1961-71.
19. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, Taher AT. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res*. 2009 Mar;123(5):679-86.
20. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1301-7.
21. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pintér T, Suto TS, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1611-8.
22. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*. 2007 Apr;21(4):627-32.
23. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*. 2007 Feb;12(2):231-42.
24. Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C, Glaspy J, Hedenus M, Littlewood TJ, et al. A European patient record study on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Support Care Cancer*. 2014; 22(8): 2197–2206.
25. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007 Nov 27;116(22):2544-52.
26. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery*. 2012 Sep;152(3):344-54.
27. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005033.
28. Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleinerman J, Kukreti V, Ma A, et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood*. 2013 Dec 5;122(24):3879-83.
29. Steensma DP. Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul;90(7):969-83.
30. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C; ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii57-69.
31. European Medicines Agency [Internet]. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Binocrit; 2007 [updated 2012 June; cited 2019 Feb 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_sl.pdf
32. Le Lan C, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood*. 2005 Jun 1;105(11):4527-31.
33. Remacha A, Sanz C, Contreras E, Díaz de Heredia C, Ramón Grifols J, Lozano M, et al. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. *Blood Transfus*. 2013 Jan; 11(1): 128–139.
34. Neukirchen J, Fox F, Kündgen A, Nachtkamp K, Strupp C, Haas R, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry. *Leuk Res*. 2012 Aug;36(8):1067-70.
35. Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AIM, Hershko C, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):3195-203.
36. Mobarra N, Shanaki M, Ehteram H, Nasiri H, Sahmani M, Saeidi M, et al. A Review on Iron Chelators in Treatment of Iron Overload Syndromes. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2016 Oct 1; 10(4): 239–247.
37. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012 Nov 1;120(18):3657-69.
38. Roberts DJ, Brunskill SJ, Doree C, Williams S, Howard J, Hyde CJ. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD004839.
39. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol*. 1998 Nov;103(2):361-4.