

# NOVE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA ANEMIJE U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

PETAR KES<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Brojni čimbenici utječu na nastanak anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB). Najznačajniji među njima su apsolutni i funkcionalni manjak željeza, nedostatna proizvodnja eritropoetina, trajna upala, povišena razina hepcidina, čimbenici vezani uz prisutno stanje hipoksije i gubitak krvi. Temelj današnjeg liječenja anemije u KBB-u čini liječenje preparatima željeza i primjena eritropoetina. Ciljna razina hemoglobina (Hb) je u većine bolesnika 100 do 120 g/L, koju je teško održavati. Liječenje anemije u bolesnika s KBB-om temelji se na postojećim smjernicama Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, koje su objavljene 2014. godine, a u skladu su sa smjernicama KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*). U međuvremenu je temeljem brojnih istraživanja i dobrom kliničkom praksom došlo do izmjena u shvaćanju liječenja anemije u KBB-u. Hipoksija-inducibilni faktori domene proliil hidroksilaze nova su klasa lijekova koji se uzimaju na usta, a rabe se za liječenje anemije KBB-a. Njihova učinkovitost u postizanju ciljane vrijednosti Hb i njezinom održavanju dokazana je u prekliničkim i kliničkim istraživanjima kojima su obuhvaćeni konzervativno ili dijalizom liječeni bolesnici. Spomenuti lijekovi uspješno su snizili razinu hepcidina i povoljno utjecali na metabolizam željeza. U tijeku su daljnja istraživanja.

**Ključne riječi:** anemia, hemoglobin, hepcidin, hipoksija, inducibilni faktori, kronična bubrežna bolest, lijekovi za stimulaciju eritropoeze, željezo

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.  
E-pošta: kespetar@gmail.com

## UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedan je od najvećih rastućih javnozdravstvenih problema i to ne samo u ekonomski razvijenim zemljama. U zadnjih nekoliko godina provedeno je više epidemioloških ispitivanja na temelju kojih se može zaključiti kako 10 % posto odraslog stanovništva u razvijenim zemljama ima KBB, a taj je postotak još veći u osoba koje su starije od 65 godina. Najčešći uzroci KBB-a su šećerna bolest (uglavnom se radi o tipu 2) i arterijska hipertenzija, a slijede kronični glomerulonefritis, kronični pijelonefritis i policistična bolest bubrega (1,2). Koliki je broj bolesnika s KBB-om u stadijima od 1 do 4 može se samo pretpostaviti, dok o bolesnicima kojima se nadomješta bubrežnu funkciju dijalizom ili transplantacijom bubrega postoje točni podatci (3).

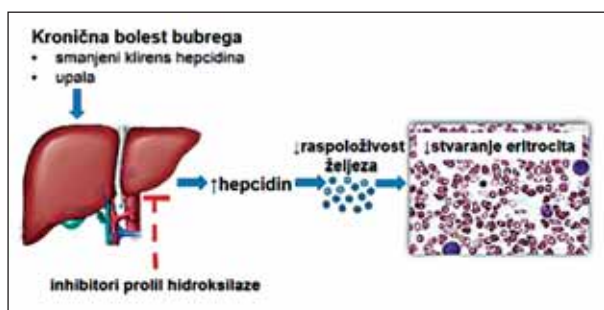
Anemija je česta komplikacija u bolesnika s KBB-om, a posebno je povezana sa srčano- i moždano-krvožilnim bolestima (4,5), daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije (6), smanjenom kvalitetom života (7), pora-

stom pobola i smrtnosti (4,8), kao i s visokim troškovima liječenja (9). U nekoliko istraživanja usredotočenih na prevalenciju anemije u konzervativno liječenih bolesnika vs KBB-om utvrđeno je da oko 60 % ispitanika ima različito teške stadije anemije (10). Prevalencija i težina anemije povećavaju se u skladu sa smanjenjem procijenjene glomerularne filtracije (pGF). Anemija je dvostruko češća u bolesnika s KBB-om u usporedbi s općom populacijom (15,4 % s. 7,6 %)(11), a raste u skladu s pogoršanjem KBB-a (npr. u KBB stadij 1 iznosi 8,4 %, a u KBB stadij 5 iznosi 53,4 %)(12). U istom istraživanju utvrđena je veća prevalencija anemije u bolesnika s KBB-om koji je posljedica šećerne bolesti, neovisno o pGF-a i albuminuriji (12).

## Patofiziologija anemije u kroničnoj bolesti bubrega

Brojni čimbenici imaju utjecaj na nastanak anemije u bolesnika s KBB-om. Jedan od bitnih čimbenika je smanjeno stvaranje eritropoetina (EPO) zbog gubitka funkcionalnog tkiva odnosno peritubularnih intersticijskih stanica bubrega. Međutim, mjerenje razine

EPO u plazmi bolesnika s KBB-om nema praktično dijagnostičko značenje, jer nije jasno definirana granična vrijednost (posebno u uremiji), koja može izazvati rezistenciju na EPO (13-15). Visoka razina uremijskih toksina u plazmi bolesnika s KBB-om inhibira učinke eritropoetina na koštano srž zaustavljajući sintezu hema i diferencijaciju eritroidnih matičnih stanica. Vijek eritrocita u bolesnika s KBB-om, a posebno onih s težim stadijem oštećenja bubrežne funkcije, je skraćen. Jedan od uzroka anemije je apsolutni manjak željeza zbog njegove smanjene resorpcije uzrokovane edemom sluznice u probavnom sustavu i/ili povećanim gubitkom zbog okultnog krvarenja uglavnom iz crijeva. Funkcionalni manjak željeza karakteriziraju primjerena popunjenost organizma željezom i njegova neprimjerena ugradnja u eritroidne prethodnike (16). Ključnu ulogu u homeostazi željeza ima hepcidin, peptid koji nastaje u jetri. Normalno, razina hepcidina se smanjuje u stanjima poput apsolutnog manjka željeza, anemiji i hipoksiji, kada je potrebno osloboditi više željeza za eritropoezu. U stanju sistemske upale, koja je karakteristična za KBB, razina hepcidina se povećava, što dovodi do relativnog manjka željeza, njegovog slabijeg oslobađanja i nedostatnosti za eritropoezu (2,17,18). Inhibitorne učinke na prijenos željeza iz unutrašnjosti stanice u međustanični prostor, u enterocitima dvanaesnika, hepatocitima i makrofazima retikuloendotelnog sustava, hepcidin ostvaruje vezanjem za ferroportin (2,13,19) (sl. 1.). U bolesnika s KBB-om povišena je razina hepcidina u plazmi zbog smanjenog odstranjivanja putem bubrega i upale (10,13).



Slika 1. *Hepcidin ograničava eritropoezu u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.*

Povišena razina hepcidina u bolesnika s KBB-om uglavnom je posljedica kronične upale karakteristične za uremiju i smanjenog odstranjivanja hepcidina bubrežima. Raspoloživost željeza potrebnog za eritropoezu je smanjena, a rezistencija na EPO je povećana. Inhibitori prolil hidroksilaze smanjuje sintezu hepcidina u jetri, što može poboljšati metabolizam željeza, povećati njegovu dostupnost i omogućiti učinkovito liječenje anemije u bolesnika s KBB-om.

Dodatni važniji čimbenici koji imaju utjecaj na nastanak anemije u bolesnika s KBB-om su manjak vitamin B12 i folne kiseline, sekundarni hiperparatireoidizam (posljedična fibroza koštane srži), pothranjenost, neki lijekovi (nesteroidni antireumatici, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima) i pridružene bolesti (npr. šećerna bolest, bolesti srca i krvnih žila, razne kronične upalne bolesti). U bolesnika s KBB-om sa šećernom bolesti (uglavnom tipa 2), kongestivnim zatajenjem srca i kroničnim upalnim bolestima anemija je izraženija u usporedbi s bolesnicima koji imaju drugu etiologiju KBB-a (2,10,13,20). Bolesnici sa šećernom bolesti imaju tri puta veći rizik za nastanak anemije nego nedijabetičari i skloniji su ranijem razvoju anemije uz isti stadij oštećenja bubrežne funkcije i iste zalihe željeza. Anemija je neovisni čimbenik rizika za razvoj srčano-krvožilnih bolesti u bolesnika s KBB-om (21), a ispravak anemije može usporiti slabljenje ili čak poboljšati srčanu funkciju. S druge strane, u bolesnika s težim oblicima srčano-krvožilnih bolesti često postoji oštećenje funkcije bubrega i anemija koja ima negativni utjecaj na obje bolesti. Ispravak anemije može imati pozitivni utjecaj na oporavak srčane i/ili bubrežne funkcije (22).

### Transfuzije krvi i androgeni hormoni

Prije otkrića eritropoetina anemija u bolesnika s KBB-om liječena je uglavnom transfuzijama krvi. Nuspojave čestih transfuzija krvi bile se preopterećenje željezom, prijenos virusnih infekcija i alosenzibilizacija na humane limfocitne antigene s mogućim nastankom preosjetljivosti na transfuziju i ograničavanjem mogućnosti transplantacije bubrega. Jedina mogućnost da se izbjegnju transfuzije krvi bilo je liječenje androgenim hormonom (23).

### Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu

Bitni iskorak u liječenju anemije u KBB-u napravljen je 1989 god. otkrićem i uvođenjem u terapiju lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE) (10,13,24). Pomoću LSE moguće je povećati i održavati razinu hemoglobina (Hb) u željenim granicama, bitno smanjiti potrebu za transfuzijama krvi i racionalizirati metabolizam željeza. Rani početak liječenja bubrežne anemije i održavanje razine Hb u preporučenim granicama (100 do 120 g/L) može usporiti napredovanje KBB-a, ima pozitivan utjecaj na funkciju srčano-krvožilnog, kao i drugih organskih sustava, te može bitno poboljšati kvalitetu života bolesnika (25). Prospektivna, randomizirana istraživanja u bolesnika s KBB-om koji nisu liječeni dijalizom (HCT, CHOIR, CREATE i TREAT) nisu pokazala očekivane korisne učinke ispravljanja i održavanja Hb na razini Hb  $\geq 130$  g/L odnosno 140 g/L (tablica 1) (26-29). Bolesnici u kojih su postignute vrijednosti Hb  $\geq 130$  g/L imali su povećani rizik od

smrti (uglavnom zbog srčano i moždano-krovožilnih bolesti) (30,31). Naprotiv, u visokorizičnih bolesnika, posebice u bolesnika s ishemijskom bolesti srca, liječenje treba započeti pri razinama Hb 90-100 g/L, s namjerom održavanja razine Hb oko 100 g/L (25). U osoba sa simptomatskom anginom pektoris i dijabetičara sa asimptomatskom anginom pektoris liječenje može započeti i pri razinama Hb iznad 100 g/L. Dodatne analize pokazale su da najveći rizik od srčano i moždano-krovožilnih komplikacija i smrti imaju bolesnici s KBB-om, koji nisu dobro reagirali na LSE (niski postignuti Hb u odnosu na prosječno visoku dozu EPO) (30-32).

Liječenje anemije u bolesnika s KBB-om danas je u najvećoj mjeri individualan pristup bolesniku, uvažavanje svih trenutnih parametara temeljne bolesti i stanja, prisustva pridruženih bolesti, trenutnog načina liječenja, ali i odabira samog bolesnika (25).

Tablica 1. *Klinička istraživanja u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega o učinku lijekova koji stimuliraju eritropoezu – suodnos između ciljne razine hemoglobina i kliničkog ishoda*

Istraživanje	HCT	CHOIR	CREATE	TREAT
Ispitanici	Dijalizirani bolesnici s KZS (N=1233)	KBB (N=1432)	KBB (N=603)	KBB/šećerna bolest (N=4038)
Ciljni Hb	100 vs 140 g/L	135 vs 113 g/L	>130 vs 110 g/L	>130 vs 90 g/L
Postignuti cilj?	ne	ne	da	ne
Primarni ishod	Vrijeme do smrti ili prvi IM	Složeni ishod: smrt od IM, bolničko liječenje zbog KZS, MU	Vrijeme do prvog srčano-krovožilnog događaja	Složeni ishod: smrt ili srčano-krovožilni događaj. Složeni ishod: smrt ili uremija
Visoki ciljni Hb	Veći rizik od primarnog ishoda	Veći rizik od primarnog ishoda	Usmjerenost većem riziku od primarnog ishoda (NS)	Nema povećanja ili smanjenja rizika od primarnog ishoda
Visoki Hb - ostalo	Visoki rizik tromboze		Bolja kvaliteta života	Manje transfuzija krvi; Veća učestalost smrti od MU i zloćudnih tumora

#### Pokrate:

CHOIR, Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency trial;

CREATE, Cardiovascular Risk rEduction by early Anemia Treatment with Epoetin beta trial; HCT, Hematocrit; TREAT, Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy; IM, infarkt miokarda; KZS, kronično zatajivanje srca; MU, moždani udar; NS, nije značajno; QOL, kvaliteta života

Najčešće rabljeni LSE u Hrvatskoj do danas su rekombinantni ljudski eritropoetin (epoetin alfa i epoetin beta), darbepoetin alfa (koji ima duži poluživot) i metoksi polietilenglikol-epoetin beta (lijek ima dugi poluživot). Noviji LSE lijekovi razvijeni su povećanjem glikozilacije ili pegilacije rekombinantnog ljudskog eritropoetina s ciljem produženja poluživota i povećanjem afiniteta prema receptoru za eritropoetin. Na taj način povećani su učinkovitost lijeka i poboljšana je kontrola razine Hb u bolesnika s KBB-om. U osnovi mehanizam djelovanja lijekova ostao je isti, što vrijedi za njegove dobrobiti i moguće nuspojave (13,33,34).

Unatoč nedvojbenom napretku u liječenju anemije ispravkom manjka željeza i primjeni LSE, u dijela bolesnika nije moguće postići stabilizaciju razine Hb. Uglavnom se radi o starijim bolesnicima sa šećernom bolesti, kroničnim srčano-bubrežnim sindromima i pridruženim bolestima drugih organskih sustava.

## Hepcidin

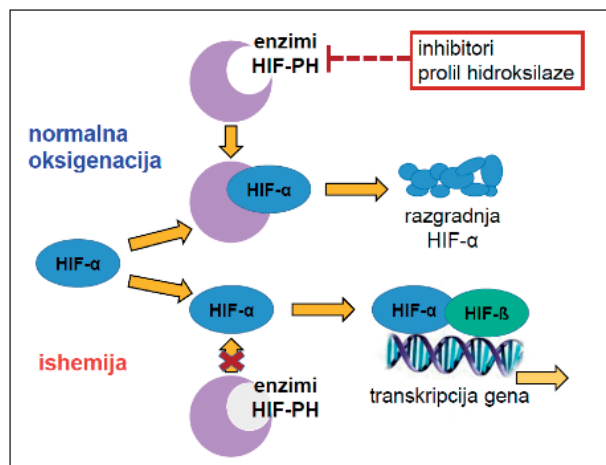
Posljednjih godina došlo se do bitnih spoznaja o ulozi hepcidina i čimbenika indukcije hipoksije (*hypoxia-inducible factor*, HIF) u eritropoezi, a time i mogućnosti pronalaska novih lijekova za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om (35).

Hepcidin, peptid koji se proizvodi u jetri, ima ključnu ulogu u regulaciji razine željeza u organizmu. Sintaza hepcidina posredovana je razinom željeza u jetri i plazmi, upalnim stanjem i potrebom za eritropoezom. Kada postoji bogata zaliha željeza, hepcidin se veže na ferroportin (FPN) koji je potreban za oslobađanje željeza iz hepatocita, makrofaga i enterocita u izvanstanični prostor ili plazmu, uzrokuje njegovu razgradnju i zadržavanje unutarstaničnog željeza. Proizvodnja hepcidina regulirana je na transkripcijskoj razini putem gena za hepcidin (antimikrobni peptid, HAMP). Proupalni citokin, interleukin-6, izravno se veže za HAMP promotor, potiče ekspresiju hepcidina u uvjetima upale, koji veže FPN na površini enterocita i makrofaga, što rezultira internalizacijom i naknadnom degradacijom FPN-a. Otpuštanje željeza u cirkulaciju se smanjuje ograničavajući dostupnost željeza za ključne biološke procese, uključujući eritropoezu (36,37). Usporedo s napredovanjem KBB-a smanjuje se izlučivanje hepcidina, dok se nasuprot tome njegova sinteza povećava u stanju kronične upale. Kako je KBB stanje kronične upale, razina hepcidina je trajno povišena (36). Smanjenje razine hepcidina u prisutnosti hipoksije i/ili ograničenja željeza omogućuje veću dostupnost željeza za eritropoezu. Antagonisti ili inhibitori hepcidina moduliraju njegovu aktivnost što može omogućiti dostupnost željezu i bitno utjecati na ishode liječenja anemije u KBB (36). Trenutno je nekoliko hepcidinskih antagonista u razvoju za liječenje anemije KBB-a (38).

## Inhibitori HIF-PH

Revolucionarno otkriće HIF-a otvorilo je nove mogućnosti liječenja anemije u KBB-u. Radi se o HIF-inhibitorima prolil-hidrolaze (HIF-PHI), koji inhibiraju aktivnost prolil-hidroksilaze, što dovodi do povećanja razine HIF-a, a time i povećanja sinteze endogenog EPO (39). Trenutno su u završnom stadiju kliničkih istraživanja 4 lijeka: roxsadustat, daprodustat, vadadustat i molidustat. Navedeni lijekovi se razlikuju u farmakodinamici i farmakokinetici, što utječe na njihovu interakciju s HIF-om, a time i na razlike u učinkovitosti i sigurnosti (10,40).

Čimbenik indukcije hipoksije je heterodimerni faktor transkripcije s tri podjedinice, reguliran je s HIF-prolil-hidrolazom (PH), koja u uvjetima zasićenosti kisikom dovodi do njegove razgradnje. U stanju hipoksije HIF regulira gene koji kodiraju EPO i proteine odgovorne za transport željeza (npr. feroportin) čime olakšava korištenje željeza i eritropoezu. Prolil-hidroksilaza 2 enzimi imaju široki spektar unutarstaničnih ciljeva i funkcija, koji uključuje različite gene uključene u proces eritropoeze, uključujući one za sintezu EPO, EPO-receptor i proteine važne za apsorpciju i prijenos željeza, kao i za sintezu hema. Stabilizacija HIF-a inhibitorima HIF-PH omogućava povećanje eritropoeze odnosno liječenje anemije u bolesnika s KBB-om (sl. 2).



Slika 2. *Inhibitori prolil hidroksilaze (IPH) povećavaju eritropoezu.*

Čimbenik indukcije hipoksije (HIF) je heterodimer koji se sastoji od 2 podjedinice, alfa i beta (HIF- $\alpha$ , HIF- $\beta$ ). U stanju normalne zasićenosti kisikom, dolazi do hidroksilacije i razgradnje prolinskog ostatka HIF- $\alpha$ , što sprečava stvaranje heterodimera i transkripciju eritropoetina (EPO). S druge strane, hipoksija sprječava razgradnju HIF- $\alpha$ , što dovodi do povećanja transkripcije EPO. Sprečavanjem hidroksilacije HIF- $\alpha$ , IPH preveniraju njegovu razgradnju i stabiliziraju HIF- $\alpha$  i HIF- $\beta$  heterodimere. Krajnji rezultat je ekspresija gena i povećano stvaranje endogenog EPO (13).

## Dobrobit

Inhibitori prolil hidroksilaze su u najmanju ruku jednako učinkoviti kao LSE u podizanju i održavanju Hb u anemičnih bolesnika s KBB-om. Njihov je učinak na Hb stabilan i bez povećanja doze lijeka tijekom upale, što im daje bitnu prednost u odnosu na LSE. Povećavaju dostupnost željezu smanjenjem razine hepcidina, što bitno smanjuje potrebu za intravenskim željezom. Dodatne prednosti IPH su jednostavna primjena lijeka (uzima se na usta), jeftinija proizvodnja, održavanje i transport (LSE treba držati u hladnjaku), manja imunogenost (ne temelji se na proteinima) i povoljan utjecaj na kolesterol (mehanizam djelovanja za sada nije poznat) (13,41,42).

## Nuspojave

U dosadašnjim kliničkim istraživanjima nije bilo težih nuspojava. Međutim, studija s PHI FG-2216 otkazana je nakon što je bolesnik umro od nekroze jetre (43). U dva klinička istraživanja faze 3 (roxadustat) i jednog istraživanja s hemodijaliziranim bolesnicima (daprodustat) registrirana je hiperkalijemija (42-44), na što treba misliti u predisponiranih bolesnika. Roxadustat se pokazao superiorniji u usporedbi s epoetinom alfa u smanjenju srčano- i moždano-krvožilne smrtnosti (45), ali taj rezultat treba za sada prihvatiti s rezervom. Do danas ni jedno istraživanje s IPH-om na životinjama ili ljudima nije potvrdilo rizik od maligniteta, ali treba imati u vidu da IPH može pojačati proliferaciju, invaziju i metastatski potencijal stanica (46). Dijabetička retinopatija je još jedna potencijalna štetna posljedica liječenja IPH-om. Čimbenik indukcije hipoksije-1 alfa može inducirati krvožilni čimbenik rasta endotela, koji je uključen u napredovanje šećerne bolesti. Do sada nisu registrirani takvi slučajevi u toj populaciji (47). Inhibitori prolil hidroksilaze mogu povećati rizik od rasta cisti u bolesnika s autosomno dominantnom policističnom bolesti bubrega (48) zbog čega neki liječnici smatraju da IPH ne treba rabiti u bolesnika koji nisu na dijalizi.

## ZAKLJUČAK

Kronična bolest bubrega i dalje je, bez obzira na brzo napredovanje medicinske tehnologije i farmakoterapije, vrlo složeni problem medicinske struke. Anemija, jedno od najčešćih stanja od kojih pate bolesnici s KBB-om, izravno pridonosi pogoršanju kvalitete života i ima loš prognostički utjecaj na funkciju svih organskih sustava, a posebno na srčano- i moždano-krvožilni sustav, s posljedičnim učestalim hospitalizacijama, povećanjem troškova liječenja i smrtnosti. Dinamična istraživanja dovela su do otkrića nove generacije lijekova za ispravak anemije, a na nefrolozima je da objektivno procijene njihove terapijske mogućnosti.



## L I T E R A T U R A

1. Kes P. Što znamo o kroničnoj bolesti bubrega početkom 21. stoljeća? *Acta Med Croatica* 2014; 68: 75-7.
2. Bukmir L, Fiščić M, Dimić-Lisica I, Ljubotina A. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Acta Med Croatica* 2016; 70: 217-24.
3. Kes P. Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. *Lijec Vjesn* 2002; 124: 108-9.
4. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2006; 151: 492-500.
5. Kes P. Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu: prošlost, sadašnjost i budućnost. *Acta Med Croatica* 2009; 63(Suppl. 1): 3-6.
6. Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B i sur. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2880-6.
7. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano RCP. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1929-37.
8. 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.
9. Nissenson AR, Wade S, Goodnough T, Knight K, Dubois RW. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: 565-74.
10. Portoles J, Martin L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents. *Front Med* 2021; 8: 642296.
11. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States *PLoS ONE* 2014; 9: 2-5.
12. Inker LA, Grams ME, Levey AS i sur. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant datameta-analysis in a global consortium. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 206-17.
13. Souaid T, Taliercio J, Simon JS i sur. Anemia of chronic kidney disease: Will new agents deliver on their promise? *Cleveland Clin J Med* 2022; 89: 212-22.
14. Nangaku M, Mimura I, Yamaguchi J i sur. Role of uremic toxins in erythropoiesis-stimulating agent resistance in chronic kidney disease and dialysis patients. *J Ren Nutr* 2015; 25(2): 160-3.
15. Colbert GB, Lerma EV, Stein R. Anemia of chronic kidney disease and kidney failure. *Medscape*. Updated December 16, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/1389854-overview#a6>.
16. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C i sur. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013; 161(5): 639-48.
17. Ganz T, Nemeth E. Iron balance and the role of hepcidin in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2016; 36(2): 87-93.
18. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102(3): 83-8.
19. Hirota K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs). *Free Radic Biol Med* 2019; 133: 118-29.
20. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P i sur. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World J Nephrol* 2016; 5: 3858-66.
21. Novosel D, Bašić-Jukić N, Makarović Z, Makarović S. Kardiorenalni sindrom tipa 2 – pregled literature. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 161-5.
22. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I, Bašić-Kes V. Srčano-bubrežni sindrom i eritropoetin. *Acta Med Croatica* 2008; 62: 21-31.
23. Richardson JR, Weinstein MB. Erythropoietic response of dialyzed patients to testosterone administration. *Ann Intern Med* 1970; 73(3): 403-07.
24. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017; 7: 157-63.
25. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P i sur. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 215-21.
26. Besarab A, Bolton WK, Browne JK i sur. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339(9):584-90.
27. Singh AK, Szczech L, Tang KL i sur. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2085-98.
28. Druke TB, Locatelli F, Clyne N i sur. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2071-84.
29. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y i sur. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21): 2019-32.
30. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335.
31. Locatelli P, Barany P, Covic A i sur. On behalf of the 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.
32. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents – time for a reevaluation. *N Engl J Med* 2010; 362(3): 189-92.
33. Hrvaić M, Penava M, Juras A. Chronic kidney disease related anemia – A narrative review. *SEEMEDJ* 2012; 5(2): 44-57.

34. Prkačin I, Martinović M, Hrabar J i sur. Overview of anemia treatment in non-dialysis chronic kidney disease. *Acta Med Croatica* 2019; 73: 243-8.
35. Wish JB. Treatment of anemia in kidney disease: Beyond erythropoietin. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 2540-53.
36. Rački S, Bašić-Jukić N, Prkačin I. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti 2021. *Acta Med Croatica* 2021; 75: 295-302.
37. Agarwal AK, Yee J. Hecpidin. *Adv Chr Kidney Dis* 2019; 26: 298-305.
38. Renders L, Budde K, Rosenberger C i sur. First-in human phase I studies of PRS-o8o—22, a hepcidin agonist, in healthy volunteers and patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *PLoS One* 2019; 14: e0212023.
39. Echartd K-U. The noblesse of kidney physiology. *Kidney Int* 2019; 96: 1250-3.
40. Watts ER, Walmsley SR. Inflammation and hypoxia: HIF and PHD isoform selectivity. *Trends Mol Med* 2019; 25: 33-46.
41. Chamienia A, Debska-Slizien A. Roxadustat – a new therapeutic option for treatment of anemia in patients with chronic kidney disease. *Renal Dis Transplant* 2022; 15(2): 63-74.
42. Chen N, Hao C, Peng i sur. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease (NDD-CKD) patients. *N Engl J Med* 2019; 381(11): 1001-10.
43. Hasse VH. HIF-proliferating hydroxylase as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism. *Hemodial Int* 2017; 21(Suppl 1): S110-24.
44. Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L i sur. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin Kidney J* 2019; 12(1): 139-48.
45. McCarty AN. Clinical trial paper that made anemiadrug look safer than it is will be retracted. *Retraction Watch* 2021. <https://retractionwatch.com/2021/05/11/clinical-trial-paper-that-made-anemiadrug-look-safer-than-it-is-will-be-retracted>.
46. Pezzuto A, Carico E. Role of HIF-1 in cancer progression: novel insights. A review. *Curr Mol Med* 2018; 18(6): 343-51.
47. Hirota K. HIF-alpha prolyl hydroxylase inhibitors and their implications for biomedicine: a comprehensive review. *Biomedicines* 2021; 9(5): 468.
48. Buchholz B, Eckardt K-U. Role of oxygen and the HIF-pathway in polycystic kidney disease. *Cell Signal* 2020; 69: 109524.

## SUMMARY

### NEW OPTIONS FOR THE TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

P. KES<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Academy of Medical Sciences of Croatia; <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Numerous factors influence the development of anemia in patients with chronic kidney disease (CKD). The most significant among them are absolute and functional iron deficiency disorders, insufficient production of erythropoietin, permanent state of inflammation, elevated hepcidin, factors related to the present state of hypoxia, and blood loss. The basis of today's treatment of anemia in CKD is treatment with iron preparations and use of erythropoietin. The target level of hemoglobin in most patients is 100 to 120 g/L, which is difficult to maintain. The treatment of anemia in patients with CKD is based on the existing guidelines issued by the Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation, which were published in 2014, and are in accordance with the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines. In the meantime, based on numerous researches and good clinical practice, there have been changes in understanding the treatment of anemia in CKD. Prolyl hydroxylase domain hypoxia-inducible factors are a new class of oral drugs used to treat CKD anemia. Their effectiveness in achieving and maintaining the target hemoglobin value has been proven in preclinical and clinical research, which included conservatively treated or dialysis treated patients. The mentioned drugs successfully lowered the level of hepcidin and had a favorable effect on iron metabolism. Further research is under way.

**Key words:** anemia, hemoglobin, hepcidin, hypoxia, inducible factors, chronic kidney disease, erythropoiesis stimulating agents, iron