

# CKD 铁剂管理： 来自 KDIGO 相关争议问题会议的结论

原文：Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. doi: 10.1016/j.kint.2015.10.002.

原文作者：Iain C. Macdougall, Andreas J. Bircher, Kai-Uwe Eckardt, Gregorio T. Obrador, Carol A. Pollock, Peter Stenvinkel, Dorine W. Swinkels, Christoph Wanner, Gu"nter Weiss, and Glenn M. Chertow; for Conference Participants

龚德华, 陈佩玲 翻译, 张 炯, 侯金花 整理

南京总医院 国家肾脏疾病临床医学研究中心

## 摘要

在 1989 年红细胞生成刺激因子 (ESAs) 问世以前, 终末期肾病患者常需反复输血而致铁超载, 因此补铁的需求较少。但随着 ESAs 的广泛应用, 为增加血红蛋白的反应性及为经济、安全原因减少 ESAs 剂量的目的, 人们认识到铁剂的应用是必需的。同时发现静脉补铁较口服效果更佳, 因此近些年静脉铁剂的使用越来越多。由于铁剂的使用可能会带来铁超载, 氧化应激, 超敏反应及增加感染的风险等不利影响, 其使用的安全性也逐渐受到关注。因此, KDIGO 组建专家组进行此次会议以评估铁剂使用的利与弊, 并提出合理使用方案以减轻其急性不良反应及其它副作用。

**关键词** 慢性肾脏病, 超敏反应, 感染, 铁剂超载, 氧化应激

## Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference

Iain C. Macdougall, Andreas J. Bircher, Kai-Uwe Eckardt, Gregorio T. Obrador, Carol A. Pollock, Peter Stenvinkel, Dorine W. Swinkels, Christoph Wanner, Gu"nter Weiss, and Glenn M. Chertow; for Conference Participants

**ABSTRACT** Before the introduction of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in 1989, repeated transfusions given to patients with end-stage renal disease caused iron overload, and the

need for supplemental iron was rare. However, with the widespread introduction of ESAs, it was recognized that supplemental iron was necessary to optimize hemoglobin response and allow reduction of the ESA dose for economic reasons and recent concerns about ESA safety. Iron supplementation was also found to be more efficacious via intravenous compared to oral administration, and the use of intravenous iron has escalated in recent years. The safety of various iron compounds has been of theoretical concern due to their potential to induce iron overload, oxidative stress, hypersensitivity reactions, and a permissive environment for infectious processes. Therefore, an expert group was convened to assess the benefits and risks of parenteral iron, and to provide strategies for its optimal use while mitigating the risk for acute reactions and other adverse effects.

**Key words** chronic kidney disease, hypersensitivity, infections, iron overload, oxidative stress

铁是参与机体多种功能的重要元素，其中最主要的是作为血红蛋白（Hb）的基本成分。机体正常情况下铁平衡处于稳定状态，每日肠道丢失的少量铁可通过食物摄取来弥补。但晚期慢性肾脏病（CKD）患者常由于进食减少、胃肠道吸收障碍及铁丢失增加导致铁的负平衡，这种情况在血透（HD）患者中尤为突出，并需通过补充铁剂来弥补铁的丢失及满足红细胞生成的需求。

静脉铁剂（IVI）是纠正铁缺乏的高效方法，还可促进红细胞生成，降低 ESAs 需求量，尤其是近来发现 ESAs 的使用可能带来一系列的不良临床后果（主要是中风、静脉血栓栓塞性疾病及血管通路血栓等），因此降低 ESAs 剂量有较大意义。但这些益处主要体现在对实验室指标的影响上，尚缺乏数据证据其对临床的影响，特别是对临床预后硬终点包括死亡、主要健康事件的影响；但一些来自实验室、动物及观察性研究的数据显示了其不利影响，包括增加氧化应激反应，促进动脉粥样硬化，具有心血管毒性，增加感染风险，及引起超敏反应。

KDIGO 组建专家组进行此次会议旨在评估关于铁剂使用的现有证据基础及尚存在的认知不足，以期为今后的临床研究指明方向。本次会议主要围绕四个主题进行讨论：铁超载，氧化应激，感染，及超敏反应。

## 一、达到平衡：铁缺乏 vs 铁超荷

### 1、铁缺乏的原因、定义及诊断

CKD 患者易出现铁缺乏，与多种因素有关。铁缺乏可分为 2 类：绝对缺乏，即铁总储存量不足（表 1）；功能性缺乏，即铁的总储存量并不少甚或增多，但多数铁滞留在网状内

皮系统(RES)无法供给红细胞生成所需。

**表 1, 铁绝对缺乏的原因**

- 
1. 由于化验抽血导致的失血，住院患者更明显
  2. 胃肠道丢失（透析过程中系统性抗凝和/或为防治心血管疾病使用口服抗凝剂或抗血小板药会增加丢失）
  3. 血液透析过程中失血，包括滤器凝血及动静脉内瘘、移植物穿刺部位或导管出血
  4. 肠道铁吸收减少，至少部分是由于铁调素水平增加及药物影响（质子泵抑制剂和含钙的磷结合剂）<sup>[11][13]</sup>
  5. 食欲下降，营养不良或膳食改变（低蛋白饮食）所致摄入减少
- 

功能性铁缺乏是由于铁在 RES 滞留所致，肇始因素为炎症。转铁蛋白是一种负急性时相蛋白，因此在 CKD 患者血清中其水平通常是降低的<sup>[1]</sup>，并导致总铁结合力降低。同样的转铁蛋白饱和度，CKD 患者循环中转铁蛋白结合铁(即能供红细胞生成所需铁)的绝对量低于肾功能正常或接近正常的人群。ESAs 对红细胞生成的刺激增加了对铁的需求量，从而暴露及/或加剧了铁供应不足。

铁丢失主要是失血所致。失血量和铁丢失量之间的关系取决于 Hb 水平(如, Hb 12g/dl: 每 ml 血液中含 0.4mg 铁; Hb 10g/dl: 每 ml 血液中含 0.36mg 铁)。非透析 CKD 患者胃肠道平均失血量(约 3.2ml/d, 1.2L/yr, 相应失铁量 0.4g/yr)高于正常人群(约 0.83ml/d, 相应失铁量 0.1g/yr)<sup>[2]</sup>。有数据表明, HD 患者胃肠道失血量更大(平均 5ml/d)<sup>[3]</sup>, 同时 HD 操作过程及实验室检测所致失血量约 2-5L/年<sup>[4]</sup>, 当然这些数据会受个体差异、不同时段的变化、抗凝剂及抗血小板药物使用等因素的影响而变异较大<sup>[5]</sup>。一般而言, HD 患者失铁量约 1-2g/年, 亦或多至 4-5g/年。

铁蛋白及转铁蛋白饱和度在判断铁负荷状态及指导 CKD 患者补铁治疗方面价值有限<sup>[8]</sup>。绝对铁缺乏主要反应机体铁储存量不足, 通常依据低血清铁蛋白浓度(<20-30ug/l)来诊断。CKD 患者由于炎症的存在, 诊断绝对铁缺乏时血清铁蛋白浓度界值要较非肾脏病者高, 一般为 100ug/l(非透析)或 200ug/l(透析)<sup>[12]</sup>。尽管缺乏证据, 但通常认为转铁蛋白饱和度<20%亦代表绝对铁缺乏, 当然高于这一水平并不意味着否定绝对铁缺乏诊断<sup>[12]</sup>。

即使铁储存和循环铁量充足, 仍可能存在红细胞生成所需铁供给不足的情况, 如大剂量 ESAs 刺激下红细胞生成需求量增加或炎症状态下巨噬细胞铁释放障碍。低色素红细胞比例及网织红细胞Hb含量曾被用来作为诊断铁供应不足的指标<sup>[11][13]</sup>, 但由于检测设备不普及及检测需在采血后立即进行, 阻碍了其在日常临床实践中的广泛应用。血清中铁调素水平亦被提

出作为判断患者是否需增加ESAs或IVI剂量的指标<sup>[14]</sup>，但其临床作用并未得到证实<sup>[13][15]</sup>，且缺乏统一的或标准化检测方法<sup>[18]</sup>。

## 2、纠正铁缺乏所需补铁剂量

由于不同个体及病人群体的具体失铁量并不清楚，因此难以确定精确的补铁剂量。IVI剂量超过失铁量所带来的铁正平衡对临床预后的影响尚不清楚。一般而言，IVI剂量大于3g/yr即可能超过失铁量、导致铁正平衡。规律性接受IVI的患者如需增加剂量才能保证Hb达标或保持其昔日水平，提示可能存在失铁量增加，应积极寻找原因，尤其是注意有无胃肠道丢失。

## 3、铁超载及其对器官功能、患者预后的影响

目前尚无可行方法检测机体总铁含量，因此铁缺乏及铁超载的现有定义仍有缺陷，临床只能推测铁贮存量增加或降低所带来的功能性变化及依赖一些替代指标来判断。铁超载表示机体铁含量增加及可能存在时间依赖性器官功能损害的风险，病理性铁超载则表示机体铁含量增加及已存在可能由于铁超载所致的器官功能损害表现。

机体铁含量增加带来的影响取决于多种因素，包括：铁在实质细胞和RES细胞中的分布情况，与患者预期寿命相关的铁过量持续时间，及患者合并症等。目前并不清楚，铁含量增加到何种程度会导致临床不良影响及这些不良影响具体表现如何。来自遗传性血色素沉着病患者的数据显示，实质细胞中的铁及不稳定铁过量是有害的，RES细胞中的贮存铁则害处相对较小<sup>[21][22]</sup>，而肝内铁可能通过铁介导的间质细胞激活而引起肝损伤<sup>[23]</sup>。

血清铁蛋白增高并不都代表肝内铁含量增加<sup>[24]</sup>，高铁蛋白血症也并不代表铁超载；此外，血清铁蛋白水平并不能区分铁是储存在实质细胞还是RES细胞中<sup>[27]</sup>。来自于遗传性血色素沉着病<sup>[28]</sup>及输血所致铁超载患者的经验显示，高转铁蛋白饱和度可促进实质细胞铁沉积，因此临床需特别注意转铁蛋白饱和度及血清铁蛋白均很高的情况<sup>[29]</sup>。

磁共振显像(MRI)是评估非CKD人群组织铁含量的可靠方法<sup>[30][31]</sup>。此外，MRI检测显示非选择性HD群体的肝脏铁含量较参考值高<sup>[32]</sup>。但这种不伴肝酶升高的肝脏铁含量增加其临床意义不明。目前尚无足够证据支持应用肝脏MRI来指导临床铁剂使用。

血液系统疾病中铁超载所致器官毒性取决于多种因素，包括铁蓄积程度及速度，主要受累靶器官包括肝脏、心肌、内分泌腺以及关节<sup>[28][33]</sup>。而CKD中铁蓄积的程度、分布以及持续时间可能不足以产生与血色素沉着病类似的器官损伤。考虑到IVI的使用变得普遍也就近几年的事<sup>[34][35]</sup>，暴露于大剂量铁剂的时间尚不足以产生临床可观察到的毒性，肾脏疾病患者IVI使用与器官损害之间的关系尚不明确；尽管如此，目前不能排除反复大剂量IVI对CKD

患者的潜在毒性。

## 二、尿毒症的氧化应激

氧化应激或氧化剂导致的组织损伤是由于活性氧/氮产生过多或细胞抗氧化酶活性受损引起一些大分子如蛋白质、碳水化合物、脂质和 DNA 的氧化而导致的损伤。尿毒症患者血清氧化应激标志物水平升高，表明体内氧化应激反应增加（图 1）。

肾脏功能受损的早期即可出现氧化应激，常提示预后不佳<sup>[36]</sup>，与持续存在的炎症相关<sup>[37]</sup>。尽管已有许多标志物可用来评价氧化应激状态<sup>[37]</sup>，但一些实际问题限制其在临床推广使用，如无确切参考值范围，检测技术不一，以及标志物与肾功能受损程度、相关并发症之间的关系不清等<sup>[38]</sup>。因此，目前尚无金标准来检测或监测氧化应激，以指导临床进行风险或预后评估。

CKD 患者中的临床研究显示，IVI 可促进外周血淋巴细胞 DNA 氧化损伤<sup>[39]</sup>，蛋白氧化<sup>[40]</sup>，及脂质过氧化<sup>[41]</sup>；除了直接促氧化效应外，IVI 还可促细胞凋亡<sup>[42]</sup>，加重内皮功能障碍<sup>[43][44]</sup>，以及增强单核细胞粘附作用。<sup>[42][43]</sup>

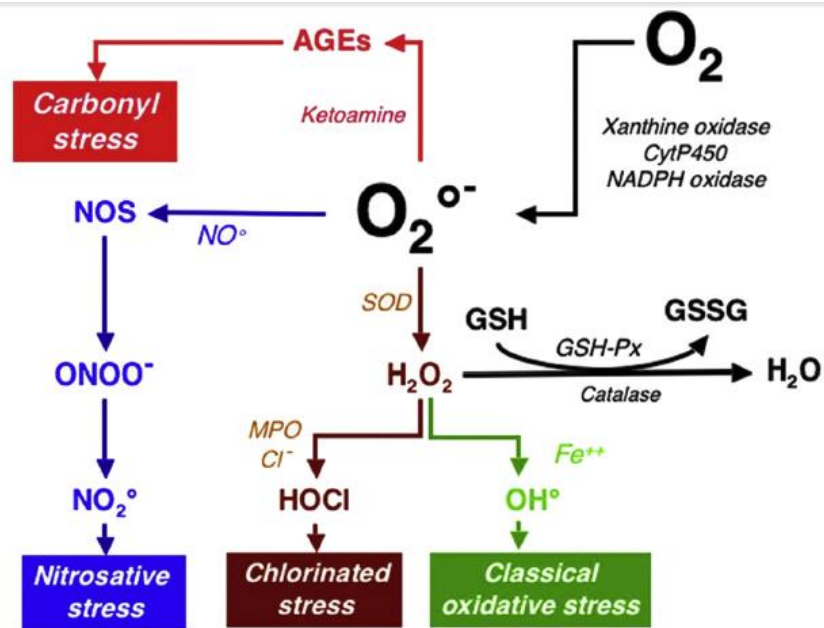


图 1，慢性肾脏病中氧化和抗氧化途径示意图<sup>[110]</sup> AGEs, 糖基化终末产物;CytP450, 细胞色素 C P450; GSH,还原性谷胱甘肽;GSH-Px, 谷胱甘肽过氧化物酶; GSSG, 氧化型谷胱甘肽;MPO,髓过氧化物;NADPH, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸;NOS,一氧化氮合成酶;  $ONOO^-$ ,过亚硝酸盐;SOD,超氧化物歧化酶.

## 三、铁介导的氧化应激及心血管 (CV) 风险

尽管已有许多相关基础及临床研究，仍无法回答铁剂的使用是否会促进动脉粥样硬化及动脉重塑。在人动脉粥样硬化斑块中可检测到铁的存在<sup>[45]</sup>，但并不清楚是否有害及是否促进 CV 的进展。近期一项研究采用 ApoE 敲除小鼠和 ApoE/ffe 小鼠饲以高脂食物，巨噬细胞铁水平升高的小鼠动脉粥样硬化斑块并未增大<sup>[46]</sup>。与之相反，一项基于大鼠残肾模型的研究显示，蔗糖铁通过增加单核细胞-内皮细胞粘附以及超氧化物产生加剧了早期动脉粥样硬化<sup>[47]</sup>。一项队列研究纳入了 58,058 例 HD 患者，显示 IVI 剂量>400mg/月对应更高心血管死亡率<sup>[48]</sup>。还有研究证实铁的蓄积与内膜厚度<sup>[49][50]</sup>及心血管事件<sup>[51]</sup>之间存在显著关联，但由于都是观察性研究，可能存在诸多混杂因素，结果难有定论。近期一项回顾性研究纳入 117,050 例 HD 患者，发现大剂量铁剂和短期 CV 发生率及死亡率之间并无关联<sup>[52]</sup>。

### 1、铁调素增加：心血管风险的重要介质？

铁调素是肝脏合成的一种关键性铁调节蛋白，不仅对铁缺乏敏感，也会因循环及储存铁水平<sup>[53]</sup>的升高、炎症<sup>[54]</sup>及感染<sup>[55]</sup>而反应性表达上调，及受铁调素抑制剂如辜酮<sup>[56]</sup>、雌激素<sup>[57]</sup>及erythroferrone<sup>[58]</sup>影响而下调。一些研究显示，铁调素的增加可抑制巨噬细胞中铁的动员及增加心血管风险（图2）。在代谢性疾病中铁调素及巨噬细胞铁与单核细胞趋化蛋白-1的释放以及血管损伤相关<sup>[59]</sup>。一项研究纳入766例无肾脏疾病女性患者，发现血清铁调素水平与动脉粥样硬化斑块相关<sup>[60]</sup>。另一项研究显示通过药物抑制铁调素可增加巨噬细胞胆固醇的逆转运及抑制动脉粥样硬化，间接证实了铁调素促动脉粥样硬化的作用<sup>[61]</sup>。至于CKD患者目前还缺乏关于铁调素增高与心血管疾病相关的充足证据。一项研究显示了铁调素水平升高和动脉硬度的相关性<sup>[62]</sup>；CONTRAST研究(纳入405例HD患者)显示即使在校正了炎症因素后，血清铁调素-25和心血管事件之间仍存在关联<sup>[63]</sup>。

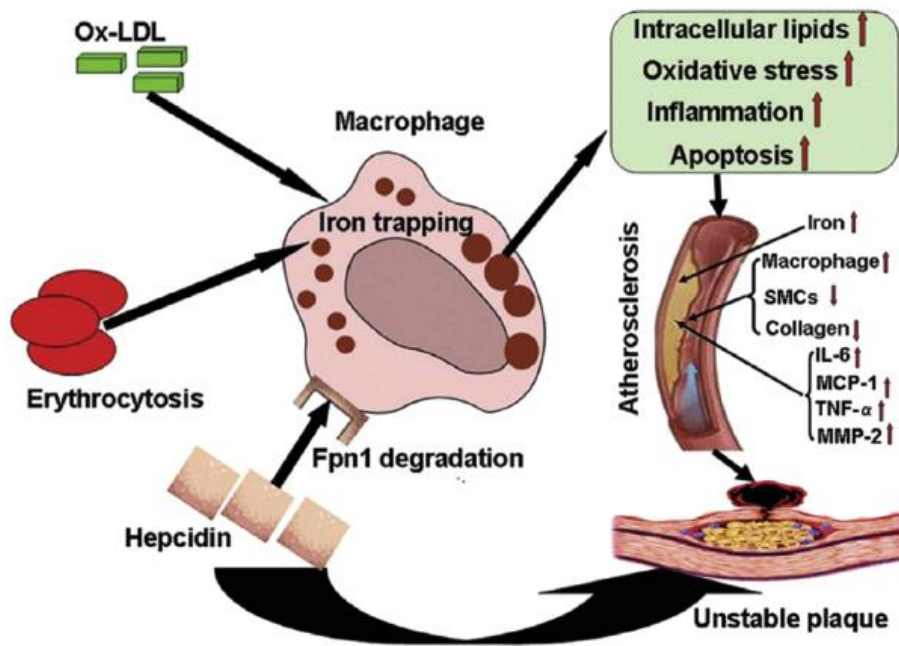


图2. 铁调素导致斑块不稳定的可能机制<sup>[111]</sup> 在红细胞被吞噬过程中，铁调素通过下调铁泵蛋白 Fpn1而抑制巨噬细胞铁释放及增加铁储存。巨噬细胞内的铁滞留，导致细胞内脂质聚积并增加氧化应激、炎症反应及细胞凋亡。因此，铁调素在Ox-LDL介导的荷载铁的巨噬细胞表型转变并导致动脉粥样硬化斑块不稳定的过程中起重要作用。Fpn1，膜铁转运蛋白1；IL-6，白介素-6；MCP-1，单核细胞趋化蛋白-1；MMP-2，基质金属蛋白酶-2；Ox-LDL，氧化低密度脂蛋白；SMCs，平滑肌细胞；TNF- $\alpha$ ，肿瘤坏死因子 $\alpha$ 。

## 2、高铁蛋白血症：一个替代标志物还是本身即危险因素？

CKD患者血清铁蛋白常增高<sup>[32][64]</sup>。与铁调素一样，铁蛋白在急性时相反应中表达上调，在低血清铁、转铁蛋白、转铁蛋白饱和度时更明显；此时它不反映铁贮存量，而是反映了一种炎性状态。普通人群中高血清铁蛋白水平和心肌梗塞风险增加<sup>[65]</sup>及颈动脉斑块相关<sup>[66]</sup>。在CKD患者中，众多混杂因素的存在使得铁指标与预后的相关性难以确定。一项研究报道，即使校正了铁蛋白和炎症指标C反应蛋白(CRP)后，低血清铁水平仍提示临床预后不良<sup>[67]</sup>。与之相反，另一项纳入了58,058例HD患者的观察性研究显示，血清铁蛋白高水平(>800ng/ml)和死亡相关，而在纠正了营养不良和炎症相关指标后两者之间关联性显著下降<sup>[48]</sup>。去除炎症指标的影响后高铁蛋白血症相关危险度明显降低，目前尚需前瞻性对比研究来评估高铁蛋白血症与心血管风险关系：到底它只是一种危险度标志物还是它本身就是危险因素。

## 3、抗氧化剂能否减轻铁剂补充带来的促氧化效应？

尽管有研究显示单剂量维生素 E<sup>[68]</sup>或者短期使用 N-乙酰半胱氨酸<sup>[69]</sup>对脂质过氧化的替代标记物有好的影响，但还不足以推荐在补充铁剂前使用某种抗氧化治疗。在一项针对 13

例 HD 患者的研究中显示，活性氧产生增加与使用 IVI 联合维生素 C 相关<sup>[70]</sup>。推测可能由于存在未被结合的铁，使一些在正常情况下起抗氧化作用的分子通过催化三价铁成活性二价铁而起促氧化作用。近期一项 RCT（纳入 353 例 HD 患者）显示 6 个月抗氧化治疗(生育酚和 a 硫辛酸)并未能影响炎症及氧化应激的生物标记物水平<sup>[71]</sup>。因此，目前尚不清楚抗氧化治疗对尿毒症高氧化应激水平是否有效。

#### 4、铁剂的使用与感染的风险

铁在宿主与病原菌相互作用中起非常重要的作用，在一些生化过程如线粒体呼吸及 DNA 合成中铁都发挥着关键性作用<sup>[72][73]</sup>。诸多微生物如细菌、病毒、寄生虫、蠕虫及真菌的增殖和致病性，均依赖铁的存在<sup>[74][75]</sup>。铁对宿主免疫功能亦有影响，作用包括调节免疫细胞的增殖及分化，直接调节细胞因子的合成及调节抗菌免疫效应细胞。因此，铁的内稳态失衡会影响感染的风险及最终结局<sup>[74][76][77]</sup>。

#### 四、临床流行病学证据

**来自 HD 患者的数据** Ishida 及 Johansen<sup>[78]</sup>在一篇综述中对 HD 患者中铁和感染的关系作了重要分析及总结，该文分析的文献限于对血清铁蛋白（13 项研究）、铁剂使用（24 项研究）与感染风险的关系的研究。前面 13 项为血清铁蛋白水平与感染风险相关性的研究，其中 9 项结果阳性而 4 项阴性；结果阳性的研究显示铁蛋白水平高者细菌感染率及感染相关死亡率增高达 1.5-3.1 倍，换言之，血清铁蛋白高的患者每 100 人\*年细菌感染的发生将增加 16-50 次。后面 24 项为铁剂使用与感染相关性的研究，总体结果模棱两可，12 项观察性研究为阳性结果而 10 项为阴性，另 2 项 RCTs 其研究目的并非评价感染风险，未发现铁剂使用与感染的相关性<sup>[79]</sup>。阳性结果的 12 项研究中，来自基于 USRDS 数据的报告显示 IVI 使用频率高及剂量高的患者感染相关死亡风险增加 14-45%<sup>[78]</sup>；Dialysis Clinics Inc.的数据则显示，每次透析 IVI 平均剂量高的患者随访 6 个月时死亡风险高于剂量低或未使用者，且与高剂量独立相关<sup>[78]</sup>。

有 2 项研究观察 IVI 不同品种与感染风险的关系：其中 1 项纳入 63 例 HD 患者，结果显示使用蔗糖铁及葡萄糖酸铁发生菌血症的校正后相对风险分别为 2.92（95%CI 1.01-8.5）及 2.84(95%CI 1.32-6.09)<sup>[82]</sup>；另一项研究纳入 559 例患者，显示无论是使用蔗糖铁还是右旋糖酐铁，出现导管相关感染的患者 IVI 平均剂量高于无导管感染者<sup>[83]</sup>。

一项研究比较 117,050 例患者不同 IVI 给药方案间死亡率的差异<sup>[84]</sup>，结果显示，短期内大剂量给药(bolus dosing)与小剂量维持给药方式比，感染相关住院风险增加，有导管和近期感染史的患者风险最高，短期内大剂量给药亦与感染相关死亡率存在相关性。而维持给药或



者低剂量给药感染相关住院或死亡的风险并不高于未使用铁剂者。

## 五、更多近期数据

一项来自日本的多中心前瞻性研究纳入 1086 例 HD 患者，评估血清铁蛋白、IVI 使用及其副反应与死亡率的关系。该研究结果显示，血清铁蛋白水平高者感染风险显著增高，而 IVI 的使用不论剂量高低感染风险都增高<sup>[85]</sup>。与之结果不同，一项研究对 12 个国家 32,435 例接受 IVI 患者预后了分析显示<sup>[86]</sup>，剂量 300-399 mg/月或 $\geq$ 400mg/月的患者全因死亡率较剂量 100-199mg/月患者高，但感染相关死亡率无差异。另一项起始队列研究纳入 9544 例 US 透析患者，显示 IVI 累计剂量高者感染相关住院率并未增加<sup>[87]</sup>。而一项前瞻性观察性研究纳入了 235 例初始透析患者，发现 IVI 治疗者全因死亡率显著降低，而脓毒症相关死亡率略降低<sup>[88]</sup>。一项荟萃分析评估功能性铁缺乏患者使用 IVI 的安全性及有效性，未发现 IVI 与感染风险的相关性，但其结论的效力有限，因其仅有 2 项研究 359 例患者<sup>[89]</sup>。相反，最近一项系统性综述对关于 HD 及非 HD 的 CKD 患者使用 IVI 安全性及有效性的 RCTs 进行了荟萃分析，结果显示 IVI 使用比口服铁剂或未使用铁剂者感染风险显著升高<sup>[90]</sup>。然而对其结果仍需谨慎对待，因其纳入分析的很多研究预设终点并不是感染，无法排除由此产生被忽视的偏倚的可能性<sup>[91]</sup>。

**来自腹透和非透析 CKD 患者的数据** 关于腹透及非透析 CKD 患者 IVI 应用与感染风险相关性的研究较少。一项研究纳入 379 例腹透患者，显示使用 IVI 后的 6 个月腹膜炎发生次数(15 次)较使用前的 6 个月(8 次)增加，尤其是使用右旋糖酐铁时，但无统计学意义<sup>[92]</sup>。近期 Agarwal 等报道一项旨在比较非透析 CKD 患者口服及 IVI 差异的 RCT 研究<sup>[93]</sup>，显示 IVI 组严重不良事件发生率高，包括心血管事件和感染相关住院率均增加。需注意的是，这只是一项单中心研究，只有一个研究者来判定所有严重不良事件，且只有 99 例患者完成了试验。此外，此项研究与另一项大型研究 FIND-CKD 结果差异较大<sup>[94]</sup>。后者是一项世界范围的多中心研究，纳入了 626 例非透析 CKD 患者，随访时间相对较长。此研究中即使 IVI(羧基麦芽糖铁)剂量很大的患者，安全性指标与其他患者亦无差异；而 3 组(IVI 高铁蛋白目标组，IVI 低铁蛋白目标组，口服铁剂组)间感染发生率（一般事件发生率: 33.1% vs. 34.0% vs.30.4%；严重事件发生率: 3.9% vs. 3.3% vs. 3.8%）及心脏事件发生率(6.5% vs. 4.7% vs. 4.5%)无差异。

小结：目前关于铁剂使用和感染风险的证据大部分来自于HD患者的观察性研究，可能存在很多混杂因素。仅有的少部分RCTs，样本量小，随访时间短，且其设计目的不是为着评估IVI感染风险。迄今为止一些系统性综述和荟萃分析都无法得到结论性意见。尽管现有的关于IVI与感染风险相关性的证据相互矛盾，我们仍认为目前KDIGO的推荐意见是慎重的，即临床需平衡IVI的潜在益处及风险，同时建议有活动性系统感染患者不使用IVI。

## 六、超敏反应

右旋糖酐铁及其他一些老剂型的 IVI 存在致死性不良反应的风险是人所共知的，因此 IVI 使用的安全性仍需关注。尽管目前认为右旋糖酐成分可能是这些 IVI 出现不良反应的主要原因，但是经胃肠外途径补充铁剂的风险仍需警惕，特别是已面市的一些新型制剂，可在 15-60mins 内快速给药，已提出的一些新补铁途径如通过透析液补铁及含铁磷结合剂补铁。尽管这些不良反应的发生相对罕见，但是与会专家们认为仍应高度优先评估 IVI 不良反应特点以便提出处理这些不良反应的方法。

## 1、IVI 产生的不良反应

口服铁剂的副反应普遍，见于约60%的患者<sup>[95]</sup>，最常见的为便秘及恶心，会导致患者服药依从性差。口服铁剂的过敏反应有报道但极少见<sup>[96]</sup>。IVI最初剂型为氧化铁，但其毒副反应高<sup>[97]</sup>。后认识到其毒性很大程度上是由于不稳定铁导致的，随后采用一些方法对铁进行预处理，即用碳水化合物组成的壳将铁盐包裹，组成壳的常用物质为右旋糖酐聚合物、蔗糖、葡萄糖酸。这些复合物的分子大小决定了其降解动力学特性，右旋糖酐铁释放铁的速度比其他分子小的剂型慢。基于此，建议蔗糖铁及葡萄糖酸铁单次输注剂量要小，避免不稳定铁水平过高及潜在不良反应的风险。除外大分子的右旋糖酐铁，其他不同剂型铁剂在副反应方面的差异因其发生率太低难以定量分析及达到统计学显著性。共识强烈建议不使用大分子右旋糖酐铁，鉴于已有其他不良反应绝对风险低的剂型可供选择。

对于透析及非透析 CKD 患者来说，不管 ESAs 使用与否，可快速输注的铁剂(如：低分子右旋糖酐铁、FCM，iron isomaltoside 1000，纳米氧化铁)增加了临床使用便捷性，可很好替代口服铁剂，可能药物费用相对较高，但在某些情况下效价比也可能更好<sup>[98]</sup>。

IVI 产生不良反应的原因尚不明确，我们建议对不良反应严重程度进行分级，并以此为基础来提出即时及长期的处理措施。（表 2）

**表 2. 药物超敏反应的分类**

---

### 速发型超敏反应

累及 2 个或 2 个以上器官(皮肤，消化道，呼吸系统，心血管系统)

存在支气管缩窄，喘鸣音，低血压，严重广泛荨麻疹，恶心，腹痛的客观表现

### 轻微输液反应

胸或腰部的压迫感，伴皮肤潮红，伴或不伴少量荨麻疹，无低血压或其他器官累及

**原有免疫性和/或炎症性疾病活动，特别是类风湿关节炎**

表现为关节痛

---

---

一般来说无法判断易出现超敏反应的高危人群，但下列特征提示高危可能

既往存在对任何 IVI 剂型的不良反应

中重度哮喘

已有对多种药物超敏或过敏史<sup>[116]</sup>

存在免疫介导疾病(如自身免疫性疾病)

肥大细胞相关疾病

高转铁蛋白饱和度或低血浆转铁蛋白水平，可能导致铁剂输注过程中循环中不稳定铁水平升高<sup>[117][118]</sup>

外渗的铁剂可导致局部皮肤反应。在评估任何不良反应时也需考虑输注过程相关的危险因素，包括高剂量，输注速度过快<sup>[118]</sup>。仿制药是否更易导致不稳定铁带来的反应目前还不清楚。

---

## 2、速发型(危及生命的)超敏反应

目前已明确大分子右旋糖酐铁致命性超敏反应的发生率(11.3/百万人)较小分子右旋糖酐铁(3.3/百万人)高 3-4 倍，而葡萄糖酸铁及蔗糖铁则分别为 0.9/百万人，0.6/百万人<sup>[102]</sup>。除了目前市面已无销售的大分子右旋糖酐铁，其他铁剂速发型超敏反应发生率极低，<1:200,000。美国 FDA 近期发布一项关于纳米氧化铁严重超敏反应的法规性更新，同时建议减慢输注速度<sup>[103]</sup>。

迄今为止，药品相关资料及已发表的试验并无关于透析中使用可溶性焦磷酸铁<sup>[104]</sup>、口服枸橼酸铁<sup>[105]</sup>或另一种目前仍在研发中的铁制剂血红素铁多肽<sup>[106]</sup>产生速发型超敏反应的报道。鉴于每种剂型铁剂的超敏反应发生率本就很低，因此还不能认为口服或者透析中使用铁剂就没有风险。

迄今为止，还没有确定有效的检查方法，如皮肤试验或者体外试验，来预测或诊断超敏反应。将来如有此类方法，也应能帮助确定一些目前还未确证的可能危险因素，如哮喘，肥大细胞增生症，合并用药(如  $\beta$  受体阻断剂，血管紧张素转化酶抑制剂)及变应性状态。

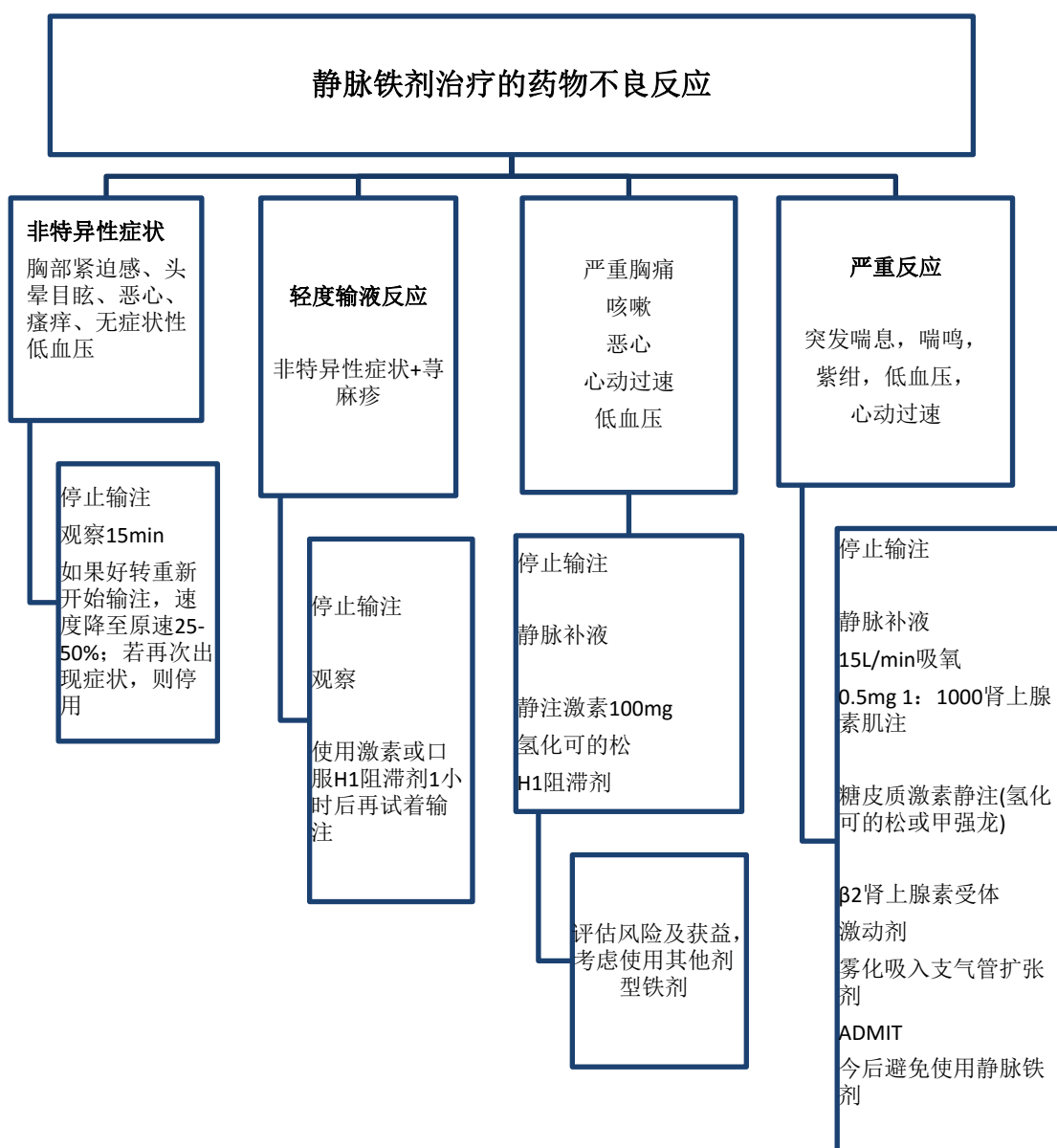
## 3、轻微输液反应

轻微输液反应并不少见，一般表现为皮肤潮红，轻度胸部不适，头晕，恶心，瘙痒等。偶也会有无症状性低血压，但通常认为是非特异性反应而非过敏反应，除非既往已明确铁剂是过敏原。部分患者会出现肌痛或者关节痛（也称 Fishbane 反应），但通常为自限性，不需

要抗组胺或者肾上腺素治疗。如果上述症状在暂停输注或减慢输注速度后得到缓解，即可判定为轻微输液反应<sup>[107]</sup>，一般不需中止IVI的继续使用。

#### 4、IVI超敏反应的处理

对IVI曾出现过超敏反应者，如反应严重至危及生命，不应再继续IVI治疗；如反应轻微，可停用一段时间后在适当监测下试着给予其他剂型的铁剂治疗<sup>[108]</sup>。IVI不良反应的处理流程的共识见图3，临床处理实用小技巧见表3。



**图3**，静脉注射铁剂不良反应处理方法。出现严重速发型超敏反应的处理措施包括：首要肌注0.5mg 1:1000肾上腺素，必要时5-10分钟后重复；吸氧支持需通过面罩方式且流量要高(>15L/min)；容量支持采用1000ml

晶体，同时采用抗组胺药（H1受体阻滞剂）+皮质类固醇以防止超敏反应的延迟或双相效应<sup>[112]</sup>。对于非特异性反应：至少停药15分钟并监测临床反应(如，脉搏、血压、呼吸、氧饱和度)；若患者症状改善，可在监测下以原速的25-50%继续输注。对于轻微输液反应：如重新开始输注，需考虑静注H1受体阻滞剂+皮质类固醇，并在治疗开始1小时内持续监测；若停止输注后症状消失，再次使用同样或其他品种铁剂需在有条件进行监测的环境下进行；再次使用铁剂应小剂量、慢速输注，因为此种输液反应可能与剂量相关并与不稳定铁的释放有关。

**表 3， 静脉注射铁剂相关超敏反应处理的临床技巧**

- 
- 第一次使用铁剂（不论是 CKD 还是透析患者）应在临床机构进行。
  - 虽并无证据表明足量铁剂输注会增加风险<sup>[119]</sup>，但仍建议单次透析静脉输注葡萄糖酸铁或蔗糖铁剂量分别不能超过 125mg 或 200mg，因可能存在未与转铁蛋白迅速结合的铁及不稳定铁所致不良反应的风险。
  - 目前并无生理学依据建议患者铁剂输注完后再观察 30min，因为并未发现铁剂有类似于疫苗接种或变应原免疫治疗时皮下抗原注射中所出现的严重延迟反应。
  - 没有证据表明预先使用皮质类固醇或者抗组胺药可降低发生严重不良反应的风险。相反，静注抗组胺药可能出现不良反应<sup>[120]</sup>，特别是快速输注时出现的嗜睡或皮肤潮红。因此对于确认存在超敏反应风险的患者，不建议预先使用皮质类固醇或者抗组胺药。目前尚无确切减轻超敏反应的脱敏治疗方案，因此也不推荐使用。
  - 关于静脉铁剂使用的法规不同地区要求不尽相同，需严格遵守。例如，2013 年欧洲药品管理局（EMA）依据 3 例孕妇使用低分子右旋糖酐铁后出现超敏反应虽最终痊愈的报告作出了一些建议<sup>[121]</sup>。这些建议被扩大至使用任何剂型静脉铁剂的患者。尽管目前关于静脉铁剂所致严重超敏反应的报道总的来说还是少的，本次会议同意 EMA 关于所有静脉铁剂都可能偶尔导致超敏反应的观点。目前的数据表明铁剂和超敏反应发生之间存在明显的相关性，但这些数据不能区分不同剂型之间安全性方面的差异。本次会议与会代表同意妊娠前 3 月内不应使用静脉铁剂，并且认为测试剂量对预测静脉铁剂的超敏反应完全无用。
- 

## 结论

目前已有的数据并不足以支持对大剂量铁剂使用及高铁蛋白水平的潜在风险做出任何结论性声明，但本次会议阐述了目前认知存在的不足之处，为确立今后研究方向提供了帮助

(表4), 同时认为目前迫切需要RCTs研究来充实欠缺的证据。现正在进行的一项试验 PIVOTAL<sup>[109]</sup>, 需从英国55个中心募集2080例HD患者, 并随机分配至低和高剂量IVI治疗组, 计划随访2-4年, 研究硬终点包括死亡、心肌梗死、中风、心衰及感染。与此同时, 肾科同仁们正致力于全面评估IVI治疗的利与弊, 以期获得更多可靠的科学性证据。

#### 表 4. 研究建议

- 
- 低蛋白饮食及合并用药对铁缺乏的影响仍知之甚少。对口服铁剂吸收机制及其影响因素的更好认识可促进临床发现铁吸收的预测指标, 后者可帮助将来口服铁剂试验的患者进行分层。
  - 失铁量的估算仍只能针对操作及实验室检查相关的铁丢失, 未包括 GI 丢失。更精确的 GI 失铁量估算应在更多的非特定 HD、非 HD 及 CKD 人群中进行。
  - 发展可客观评估 CKD 及 ESRD 患者体内铁储存量及组织分布的方法将是非常有价值的。MRI 是否能检测到有临床意义的组织铁含量变化需进一步证实 (如, 网状内皮系统中 Kupffer 细胞 VS.肝实质中肝细胞对铁的摄取)。铁的蓄积是否会加剧 CKD 患者已有合并症(如病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎)?
  - 需进一步研究 HFE 遗传性血色病患者引起器官损害风险的阈值 (如, TSAT>45%,铁蛋白>1000ug/l) 是否同样适用于 CKD 患者, 及检测其他变化不太显著的异常指标是否也是损伤标志物。
  - 需进一步在 CKD 患者中研究, 铁剂治疗是否具有除促红细胞生成外的其他临床相关益处, 这点在 CHF<sup>[122]</sup>, 肺动脉高压<sup>[123]</sup>, 不宁腿综合征<sup>[124][125]</sup>及低铁蛋白水平的绝经前女性患者<sup>[126][127]</sup>中已有相关报道。
  - 在非透析 CKD 患者中, 铁调素能否作为贫血加重及心血管事件的预测因子尚需进一步研究<sup>[35][128]</sup>。另外尚需研究铁调素在尿毒症环境下是否是促动脉粥样硬化形成的独立影响因素以及对其调控是否能减轻动脉重塑及粥样斑块形成。
  - 需进一步研究尿毒症状态下抗氧化防御能力的减弱是否促进了静脉注射铁剂后引起的氧化应激反应。
  - 尚需研究尿毒症环境下抗氧化反应能力的减弱是否会延长和/或增加铁剂注射后的氧化应激程度<sup>[129]</sup>。由于目前市场上不同静脉铁剂剂型之间结构的差异, 稳定性及药代动力
-

---

学特性亦不同<sup>[130]</sup>，尚需进一步研究不同类型的静脉铁剂对已有的及新发现的氧化应激生物标志物的特异性影响。

- 需要前瞻性队列研究来明确铁剂是否加剧了患者的动脉粥样硬化、动脉重塑及增加心血管死亡率，尤其是一些高危群体，如 CKD 伴糖尿病或持续炎症的患者。
- 目前迫切需要RCTs来评估静脉铁剂在治疗CKD相关贫血方面的安全性及有效性，尤其是对临床硬终点、感染风险以及其他预后指标的影响。在RCT设计的方法学上需考虑：(i) 患者可随机分组为：高剂量组Vs低剂量组，高目标铁蛋白组Vs低目标铁蛋白组，短期快速给药Vs维持给药组；不同剂型静脉铁剂组Vs安慰剂组。(ii) 采用整群RCTs(即以群组为单位进行随机分配)；(iii) 对铁缺乏患者采用补救治疗使血红蛋白水平维持 $>9\text{d/dl}(10\text{-}12\text{g/dl})$ ；(iv) 使用固定剂量的ESAs；(v) 结果纳入如ESAs剂量、输血、感染、死亡率、心血管事件（如中风、心梗）、生活质量及其他病人相关的临床结局指标。
- 需要在透析前 CKD 患者、肾移植患者、腹透患者中开展观察性研究，明确这类人群中使用静脉铁剂的感染风险、心血管风险以及可能的获益。
- 通过尿毒症动物模型，研究静脉铁剂对 CKD 人群中常见致病菌所致活动性感染及新发感染风险的影响（如，金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，和革兰氏阴性菌）。铁剂是否会加剧潜伏或慢性感染如结核、亚急性细菌性心内膜炎、丙型肝炎等？
- 应用Ring and Messmer's 药物不良反应分级标准调整后版本来设计标准化问卷调查，以报告静脉使用铁剂过程中任何不良反应<sup>[131]</sup>。通过这份问卷可以辅助鉴别出静脉铁剂使用出现不良药物反应的高危患者。
- 未来研究需着重明确在急性超敏反应中类胰蛋白酶检测的价值。重要提示：该项检测最好在出现反应后立即进行，但需距过敏症状出现至少 1 小时，并在数天后再次检测类胰蛋白酶水平作为基线值。另外检测补体因子 C3a/C5a 及 C4 可提供可能存在免疫介导反应的信息。

---

## REFERENCES

- [1]. Besarab A, Kaiser JW, Frinak S. A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:21–28.
- [2]. Rosenblatt SG, Drake S, Fadem S, et al. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1982;1:232–236.
- [3]. Wizemann V, Buddensiek P, de Boor J, et al. Gastrointestinal blood loss in patients undergoing maintenance

- dialysis. *Kidney Int Suppl.* 1983;16:S218–S220.
- [4]. Sargent JA, Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis. *BloodPurif.* 2004;22:112–123.
- [5]. Flint S, Taylor E, Beavis J, et al. Increased iron requirement in hemodialysis patients on antiplatelet agents or warfarin. *Nephron ClinPract.* 2009;113:c38–c45.
- [6]. Holden RM, Harman GJ, Wang M, et al. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:105–110.
- [7]. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989;87:144–152.
- [8]. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2654–2657.
- [9]. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:292–299.
- [10]. Stancu S, Barsan L, Stanciu A, et al. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:409–416.
- [11]. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in hemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1416–1423.
- [12]. 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.
- [13]. Tessitore N, Girelli D, Camprostrini N, et al. Hepcidin is not useful as a biomarker for iron needs in hemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:  
a) 3996–4002.
- [14]. Swinkels DW, Wetzels JF. Hepcidin: a new tool in the management of anemia in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2450–2453.
- [15]. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int.* 2009;75:976–981.
- [16]. van der Putten K, Jie KE, van den Broek D, et al. Hepcidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:943–950.
- [17]. van der Weerd NC, Grooteman MP, Bots ML, et al. Hepcidin-25 in chronic hemodialysis patients is related to residual kidney function and not to treatment with erythropoiesis stimulating agents. *PLoS One.*  
a) 2012;7:e39783.
- [18]. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, et al. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem.* 2011;57:1650–1669.
- [19]. Kroot JJ, van Herwaarden AE, Tjalsma H, et al. Second round robin for plasma hepcidin methods: first steps toward harmonization. *Am J Hematol.* 2012;87:977–983.
- [20]. Macdougall IC, Malyszko J, Hider RC, et al. Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1681–1689.
- [21]. Gualdi R, Casalgrandi G, Montosi G, et al. Excess iron in hepatocytes is required for activation of collagen type I gene during experimental siderosis. *Gastroenterology.* 1994;107:1118–1124.
- [22]. Pietrangelo A, Montosi G, Totaro A, et al. Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Engl J Med.* 1999;341:725–732.
- [23]. Ramm GA, Ruddell RG. Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis.* 2005;25:433–449.
- [24]. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in



- predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int.* 2004;65:1091–1098.
- [25]. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:77–83.
- [26]. Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, et al. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur J Haematol.* 2012;89:87–93.
- [27]. Arosio P, Yokota M, Drysdale JW. Characterization of serum ferritin in iron overload: possible identity to natural apoferritin. *Br J Haematol.* 1977;36:199–207.
- [28]. van Bokhoven MA, van Deursen CT, Swinkels DW. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *BMJ.* 2011;342:c7251.
- [29]. Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202:1–9.
- [30]. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet.* 2004;363:357–362.
- [31]. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105:855–861.
- [32]. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med.* 2012;125:991–999.e1.
- [33]. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53:3–22.
- [34]. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Variation in intravenous iron use internationally and over time: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2570–2579.
- [35]. Charytan DM, Pai AB, Chan CT, et al. Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1238–1247.
- [36]. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, et al. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002;62:1524–1538.
- [37]. Massy ZA, Stenvinkel P, Drueke TB. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2009;22:405–408.
- [38]. Tucker PS, Dalbo VJ, Han T, et al. Clinical and research markers of oxidative stress in chronic kidney disease. *Biomarkers.* 2013;18:103–115.
- [39]. Kuo KL, Hung SC, Wei YH, et al. Intravenous iron exacerbates oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1817–1826.
- [40]. Tovbin D, Mazor D, Vorobiov M, et al. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:1005–1012.
- [41]. Pai AB, Boyd AV, McQuade CR, et al. Comparison of oxidative stress markers after intravenous administration of iron dextran, sodium ferric gluconate, and iron sucrose in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2007;27:343–350.
- [42]. Martin-Malo A, Merino A, Carracedo J, et al. Effects of intravenous iron on mononuclear cells during the haemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2465–2471.
- [43]. Kamanna VS, Ganji SH, Shelkownikov S, et al. Iron sucrose promotes endothelial injury and dysfunction and monocyte adhesion/infiltration. *Am J Nephrol.* 2012;35:114–119.
- [44]. Rooyackers TM, Stroes ES, Kooistra MP, et al. Ferric saccharate induces superoxide radical stress and endothelial dysfunction in vivo. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(suppl 1):9–16.
- [45]. Sullivan JL. Iron in arterial plaque: modifiable risk factor for atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:718–723.
- [46]. Kautz L, Gabayan V, Wang X, et al. Testing the iron hypothesis in a mouse model of atherosclerosis. *Cell Rep.*

2013;5:1436–1442.

- [47]. Kuo KL, Hung SC, Lee TS, et al. Iron sucrose accelerates early atherogenesis by increasing superoxide production and upregulating adhesion molecules in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:2596–2606.
- [48]. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3070–3080.
- [49]. Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;106:2212–2217.
- [50]. Reis KA, Guz G, Ozdemir H, et al. Intravenous iron therapy as a possible risk factor for atherosclerosis in end-stage renal disease. *Int Heart J.* 2005;46:255–264.
- [51]. Kuo KL, Hung SC, Lin YP, et al. Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. *PLoS One.* 2012;7:e50295.
- [52]. Kshirsagar AV, Freburger JK, Ellis AR, et al. Intravenous iron supplementation practices and short-term risk of cardiovascular events in hemodialysis patients. *PLoS One.* 2013;8:e78930.
- [53]. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med.* 2012;366:348–359.
- [54]. Zhang X, Rovin BH. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation. *Biol Chem.* 2013;394:231–238.
- [55]. Drake-Smith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science.* 2012;338:768–772.
- [56]. Bachman E, Feng R, Travison T, et al. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4743–4747.
- [57]. Yang Q, Jian J, Katz S, et al. 17 $\beta$ -Estradiol inhibits iron hormone hepcidin through an estrogen responsive element half-site. *Endocrinology.* 2012;153:3170–3178.
- [58]. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014;46:678–684.
- [59]. Valenti L, Dongiovanni P, Motta BM, et al. Serum hepcidin and macrophage iron correlate with MCP-1 release and vascular damage in patients with metabolic syndrome alterations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:683–690.
- [60]. Galesloot TE, Holewijn S, Kiemeny LA, et al. Serum hepcidin is associated with presence of plaque in postmenopausal women of a general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:446–456.
- [61]. Saeed O, Otsuka F, Polavarapu R, et al. Pharmacological suppression of hepcidin increases macrophage cholesterol efflux and reduces foam cell formation and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:299–307.
- [62]. Kuragano T, Itoh K, Shimonaka Y, et al. Hepcidin as well as TNF- $\alpha$  are significant predictors of arterial stiffness in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2663–2667.
- [63]. van der Weerd NC, Grooteman MP, Bots ML, et al. Hepcidin-25 is related to cardiovascular events in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:3062–3071.
- [64]. Fishbane S, Mathew A, Vaziri ND. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:255–259.
- [65]. Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation.* 1992;86:803–811.
- [66]. Valenti L, Swinkels DW, Burdick L, et al. Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:568–575.
- [67]. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, et al. A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:671–684.
- [68]. Roob JM, Khoschsorur G, Tiran A, et al. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:539–549.

- [69]. Swarnalatha G, Ram R, Neela P, et al. Oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy and the role of N-acetylcysteine in preventing oxidative stress. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21:852–858.
- [70]. Conner TA, McQuade C, Olp J, et al. Effect of intravenous vitamin C on cytokine activation and oxidative stress in end-stage renal disease patients receiving intravenous iron sucrose. *Biometals.* 2012;25:961–969.
- [71]. Himmelfarb J, Ikizler TA, Ellis C, et al. Provision of antioxidant therapy in hemodialysis (PATH): a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:623–633.
- [72]. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J.* 2011;434:365–381.
- [73]. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010;142:24–38.
- [74]. Weinberg ED. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:600–605.
- [75]. Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, et al. The struggle for iron—a metal at the host–pathogen interface. *Cell Microbiol.* 2010;12:1691–1702.
- [76]. Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:205–215.
- [77]. Ganz T. Iron in innate immunity: starve the invaders. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:63–67.
- [78]. Ishida JH, Johansen KL. Iron and infection in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2014;27:26–36.
- [79]. Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:530–538.
- [80]. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:975–984.
- [81]. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:372–379.
- [82]. Sirken G, Raja R, Rizkala AR. Association of different intravenous iron preparations with risk of bacteremia in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2006;66:348–356.
- [83]. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, et al. Is systemic heparin a risk factor for catheter-related sepsis in dialysis patients? An evaluation of various biofilm and traditional risk factors. *Nephron Clin Pract.* 2007;107:c128–c132.
- [84]. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, et al. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1151–1158.
- [85]. Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, et al. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86:845–854.
- [86]. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015;87:162–168.
- [87]. Tangri N, Miskulin DC, Zhou J, et al. Effect of intravenous iron use on hospitalizations in patients undergoing hemodialysis: a comparative effectiveness analysis from the DECIDE-ESRD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:667–675.
- [88]. Zitt E, Sturm G, Kronenberg F, et al. Iron supplementation and mortality in incident dialysis patients: an observational study. *PLoS One.* 2014;9:e114144.
- [89]. Susantitaphong P, Alqahtani F, Jaber BL. Efficacy and safety of intravenous iron therapy for functional iron deficiency anemia in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;39:130–141.
- [90]. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2013;347:f4822.
- [91]. Muñoz M, Auerbach M, Shander A. Re: Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 13

September 2013. Available at: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f4822/rr/661826>. Accessed 17 September 2015.

- [92]. Prakash S, Walele A, Dimkovic N, et al. Experience with a large dose(500 mg) of intravenous iron dextran and iron saccharate in peritonealdialysis patients. *Perit Dial Int.* 2001;21:290–295.
- [93]. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:905–914.
- [94]. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. 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;29:2075–2084.
- [95]. Chaplin S, Bhandari S. Oral iron: properties and current place in the treatment of anaemia. *Prescriber.* 2012;23:12–18.
- [96]. de Barrio M, Fuentes V, Tornero P, et al. Anaphylaxis to oral iron salts. Desensitization protocol for tolerance induction. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2008;18:305–308.
- [97]. Heath CW, Strauss MB, Castle WB. Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia: the parenteral administration of iron. *J Clin Invest.* 1932;11:1293–1312.
- [98]. Auerbach M, Strauss W, Auerbach S, et al. Safety and efficacy of total dose infusion of 1,020 mg of ferumoxytol administered over 15 min. *Am J Hematol.* 2013;88:944–947.
- [99]. Macdougall IC. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? *Curr Med Res Opin.* 2010;26:473–482.
- [100]. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:833–842.
- [101]. Wikstrom B, Bhandari S, Barany P, et al. Iron isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2011;24:589–596.
- [102]. Moniem KA, Bhandari S. Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in hemodialysis patients. *Trans Am Soc Nephrol.* 2007;9:37–42.
- [103]. FDA strengthens warnings and changes prescribing instructions to decrease the risk of serious allergic reactions with anemia drug Feraheme (ferumoxytol). US Food and Drug Administration, Drug Safety Communications. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM440336.pdf>. Accessed 18 May 2015.
- [104]. Fishbane SN, Singh AK, Cournoyer SH, et al. Ferric pyrophosphate citrate (Triferic) administration via the dialysate maintains hemoglobin and iron balance in chronic hemodialysis patients [e-pub ahead of print] *Nephrol Dial Transplant.* 13 July 2015. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv277>.
- [105]. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:543–552.
- [106]. Barraclough KA, Brown F, Hawley CM, et al. A randomized controlled trial of oral heme iron polypeptide versus oral iron supplementation for the treatment of anaemia in peritoneal dialysis patients: HEMATO CRIT trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4146–4153.
- [107]. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet.* 2007;369:1502–1504.
- [108]. Charytan C, Schwenk MH, Al-Saloum MM, et al. Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products. *Nephron Clin Pract.* 2004;96:c63–c66.
- [109]. EU Clinical Trials Register. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002267-25/GB>. Accessed 18 May 2015.
- [110]. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, et al. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:505–521.
- [111]. Li JJ, Meng X, Si HP, et al. Hepcidin destabilizes atherosclerotic plaque via overactivating macrophages after

- erythrophagocytosis. *ArteriosclerThromb Vasc Biol.* 2012;32:1158–1166.
- [112]. Ring J, Grosber M, Mohrenschlager M, et al. Anaphylaxis: acutetreatment and management. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:201–210.
- [113]. Eschbach JW, Cook JD, Finch CA. Iron absorption in chronic renal disease. *Clin Sci.* 1970;38:191–196.
- [114]. Kooistra MP, Marx JJ. The absorption of iron is disturbed in recombinanthuman erythropoietin-treated peritoneal dialysis patients. *Nephrol DialTransplant.* 1998;13:2578–2582.
- [115]. Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, van Es A, et al. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:82–88.
- [116]. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:529–534.
- [117]. Esposito BP, Breuer W, Slotki I, et al. Labile iron in parenteral iron formulations and its potential for generating plasma nontransferrin bound iron in dialysis patients. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(suppl 1):42–49.
- [118]. Van Wyck D, Anderson J, Johnson K. Labile iron in parenteral iron formulations: a quantitative and comparative study. *Nephrol DialTransplant.* 2004;19:561–565.
- [119]. Atalay H, Solak Y, Acar K, et al. Safety profiles of total dose infusion of low-molecular-weight iron dextran and high-dose iron sucrose in renal patients. *Hemodial Int.* 2011;15:374–378.
- [120]. Barton JC, Barton EH, Bertoli LF, et al. Intravenous iron dextran therapy in patients with iron deficiency and normal renal function who failed to respond to or did not tolerate oral iron supplementation. *Am J Med.* 2000;109:27–32.
- [121]. European Medicines Agency. Procedure no. EMEA/H/A-31/1322, September 2013.
- [122]. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436–2448.
- [123]. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol.* 2014;175:233–239.
- [124]. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD007834.
- [125]. Mehmood T, Auerbach M, Earley CJ, et al. Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med.* 2014;15:1473–1476.
- [126]. Favrat B, Balck K, Breymann C, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women—PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2014;9:e94217.
- [127]. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood.* 2011;118:3222–3227.
- [128]. Niihata K, Tomosugi N, Uehata T, et al. Serum hepcidin-25 levels predict the progression of renal anemia in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4378–4385.
- [129]. Pai AB, Conner T, McQuade CR, et al. Non-transferrin bound iron, cytokine activation and intracellular reactive oxygen species generation in hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran or iron sucrose. *Biometals.* 2011;24:603–613.
- [130]. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(suppl 2):S93–S98.
- [131]. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;1:466–469.