

Zain-barneko burdina giltzurruneko gaixotasun kronikoan

(Intravenous iron therapy in chronic kidney disease)

Ocharan Corcuera, Julen; Jimeno Martín, Isabel;
Minguela Pesquera, Iñaki; Chena, Alejandro;
Ruiz de Gauna, Ramón
Txagorritxu Ospitalea. Nefrologia-Hipertensio Zerbitzua.
José Achótegui, z/g. 01009 Vitoria – Gasteiz
JOSEJULIAN.OCHARANCORCUERA@osakidetza.net

BIBLID [1989-2012 (2008), 9; 55-63]

Jaso: 08.02.28
Onartu: 08.11.04

Sakarosa burdina alternatiba terapeutiko eraginkorra eta ondo toleratua da burdin defizitagatiko anemiaren tratamenduan eta prebentzioan, bai bera bakarrik edo eritropoiesiaren (ESA) agente estimulatzaileekin egindako terapiarekin nahasita, esaterako, rHuEPO-rekin. Zain-barneko sakarosa burdinaren terapia aho bidezko burdinarena baino eraginkorragoa eta bizkorragoa da anemiaren tratamenduan. Osasun publikoari dagokionez, sakarosa burdinak aukera ematen du operazio-osteko odol-transfusioak murrizteko eta hemoglobina-mailak suspertzen laguntzen du. Osasun-ekonomiari dagokionez, sakarosa burdinak susperraldi klinikoa bizkortzen du eta gaixoen ospitaleratze-aldia murrizten du.

Giltza-Hitzak: Zain-barneko. Burdina. Hemodialisian. Peritoneo dialisian.

El hierro sacarosa es una alternativa terapéutica eficaz y bien tolerada en el tratamiento y la prevención de la anemia por déficit de hierro, tanto por sí solo como combinado con terapias de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA), por ejemplo, con rHuEPO. La administración intravenosa del hierro sacarosa es más eficaz y rápida que la administración oral de hierro en el tratamiento de la anemia. En cuanto a la salud pública, el hierro sacarosa permite reducir la cantidad de transfusión de sangre post-operatoria y ayuda a aumentar el nivel de hemoglobina. En cuanto a la economía sanitaria, el hierro sacarosa acelera la recuperación clínica y reduce la estancia hospitalaria del paciente.

Palabras clave: Intravenoso. Hierro. En la hemodiálisis. En la diálisis peritoneal.

Le fer saccharose est une alternative thérapeutique efficace et bien tolérée, pour le traitement et la prévention de l'anémie par carence en fer, tant seul que combiné avec d'autres thérapies d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), tels que notamment le rHuEPO. L'administration intraveineuse du fer saccharose est plus efficace et rapide que l'administration orale de fer pour le traitement de l'anémie. Quant à la santé publique, le fer saccharose permet de réduire la quantité de sang lors des transfusions postopératoires et aide à augmenter le niveau d'hémoglobine. Pour ce qui de l'économie sanitaire, le fer saccharose accélère la récupération physique et réduit le durée d'hospitalisation du patient.

Mots Clé : Intraveineux. Fer. En hémodialyse. En dialyse péritonéale.

Anemia oso arrunta da Giltzurruneko Gaixotasun Kronikoa (GGK) duten gaixoen eta beti aurkitzen da hemodialisian dauden gaixo kronikoengan.

Honako hauek dira GGK duten gaixoen anemia agertzen laguntzen duten faktoreak: giltzurrunetan behar besteko eritropoietina (EPO) produkzio eta jario-ketarik ez izatea, toxina uremikoaren presentziagatik eritropoesia aldatzea eta eritrozitoaren batez besteko bizitza murriztea (1, 2).

Giltzurruneko gutxiegitasun kronikoa duten gaixoen anemia zuzentzeak bizi-raupena hobetzen du, gaixotze-tasa murrizten du eta bizi-kalitatea handitzen du (3, 4).

Eritropoesiaren (ESA) agente estimulatzaileekin egindako terapia aurrerapena izan da GGK duten gaixoen anemiaren tratamendurako, baina burdin depositu egokiak eta burdina bizkor mugitzea behar ditu eritropoietina premiak hornitzeko. Gainera, eritropoesiaren agente estimulatzaileekin egiten den tratamendua garestia da. PRESAM (*Pre-Diálisis Survey of Anaemia Management*) azterketa epidemiologikoaren arabera, burdina ematea eritropoietinarekiko erantzunaren hazkuntzarekin dago lotuta (5), eta gutxiegitza burdin gehigarria eritropoietinaren dosi handiagoen premiarekin dago lotuta (eritropoesiaren agente estimulatzailea).

GGK duten gaixo anemikoentzat gomendatutako hemoglobina-maila xedea $> 11\text{g/dL}$ da *European Best Practice Guidelines for the Management of anaemia* giden arabera. Gaixo horietan, nutrizio egokiarekin eta burdin kantitate egokia emanda lor daiteke $> 11\text{g/dL}$ hemoglobina-maila (4).

Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure izeneko gida terapeutikoei zain-barneko burdina erabiltzea gomendatzen dute hemodialisian dauden gaixoen giltzurruneko anemiaren tratamendurako eta zain-barneko sakarosa burdina prestakina jotzen dute zain-barneko prestakin seguruenetzat (4).

Sakarosa burdina egonkortasun egokia duen konplexua da. Horrek aukera ematen dio burdinaren truke lehiakorra eta bizkorra egiteko, sakarosa burdinaren eta burdina finkatzen duten proteina selektiboen artean, esaterako, sideroflina eta ferritina. Horrela, burdina bizkor banatzen da eta diana organoetan txertatzen da burdin defizitaren zuzenketa bizkorra ziurtatuz (6). Sakarosa burdinaren propietate horiek funtsezkoak dira burdina burdin deposituetara bizkor askatzeko premia klinikoa duten, burdin ekarpen txikiagiaren ondorioz burdin defizitagatik anemia duten, aho bidezko burdina onartzen ez duten edo aho bidezko burdinaren tratamendua betetzen ez duten gaixoen. Eritropoietinarekin tratamenduan dauden gaixoei dagokienez, zain-barneko sakarosa burdina emanaz, eritropoesiaren optimizazioa lor daiteke, eritropoietina-premiak eta, ondorioz, tratamenduaren kostua asko murriztuz (7).

Sakarosa burdin konplexuaren propietate farmakologikoei toxikotasun-profil mesedegarria ematen diote. Sakarosa burdinaren segurtasun- eta jasangarritasun-profila hiru hamarkadatan frogatu da esperientzia klinikoaren bitartez. Sakarosa burdina segurua da eta ondo onartzen da burdin defizitagatik anemiaaren tratamenduan eta prebentzian (8, 9, 10). Gainera, sakarosa burdina ematea-

ren ondoriozko hipersentiberatasuneko erreakzio-indizeak oso baxuak dira burdin parenteralaren gainerako prestakinekin alderatuta, esaterako, dextrano burdina-ekin edo glukonato burdinarekin alderatuta (11, 12).

1. AURRE-DIALISIAN DAUDEN GAIXOAK

Giltzurruneke gaixotasun kronikoa (GGK) duten eta dialisia egiten hasten diren gaixoen % 60ak burdin defizita izaten du. Defizitaren % 39 benetako burdin defizita da eta % 22 burdin defizit funtzionala (5).

GGK duten eta aurre-dialisian dauden gaixoei zain-barneko burdina emateak giltzurruneke anemia hobetzen duela eta kontrako erreakziorik egon ezean ESA edo eritropoiesiaren dosi-premia murrizten duela frogatzen duten azterketak egin dira gaur egun. Azterketa horietako batean, GGK moderatua zuten eta aurre-dialisian zeuden 60 gaixo 200 mg sakarosa burdinarekin tratatu zituzten hilean behin urtebetez eta honako ondorio hauek ikusi zituzten: hemoglobina-mailak nabarmen igo zirela (9.7 ± 1.1 -tik 11.3 ± 2.5 g/dl-ra), ferritina serikoa igo egin zela (98.0tik 442.5 μ g/l-ra) eta TSAT ere igo egin zela (21.6 ± 2.6 tik 33.6 ± 3.2 ra). Gainera, giltzurrunen funtzioak ez zuen okerrera egin eta ez zen ikusi tratamenduak eragindako ondorio kaltegarririk. Beraz, sakarosa burdinarekin egingdako tratamenduak burdin mailak hobetzen dituela eta, ESA edo eritropoiesia erabili gabe, GGK duten eta aurre-dialisian dauden gaixoen anemia zuzentzeko eraginkorra eta segurua dela ondorioztatu zuten. Antzeko emaitzak izan ziren aurre-dialisian zeuden eta aho bidezko burdinaren tratamenduari erantzuten ez zioten gaixoei 5 hilabetez hilean behin sakarosa burdina eman zietenean (14).

Gero, azterketaren egile beraiek frogatu zuten aurre-dialisian dauden gaixoen tratamendua bizkorragoa eta eraginkorragoa zela sakarosa burdinarekin eta ESA dosi txikiekin batera sakarosa burdinarekin soilik baino. GGK zuten eta aurre-dialisian zeuden 90 gaixo astean behin 200 mg sakarosa burdin rHuEPO 2000 IUekin batera emanaz 5 astez tratatu ondoren, gaixoen % 80aren hematokritoa % 3 igo zela ikusi zuten (15).

GGK duten, aurre-dialisian dauden eta ESArekin tratatzen diren gaixo anemiakoetan aho bidezko burdinaren eguneroko tratamenduaren eraginkortasuna zain-barneko sakarosa burdinaren astean behingo tratamenduarekin alderatzeko xedearekin, azterketa bat egin zen. rHuEPOekin tratatutako 96 gaixori aho bidezko 325mg t.i.d sulfato burdin eman zitzaien egunean behin 29 egunez edo zain-barneko 200mg sakarosa burdin astean behin 5 astez. Sakarosa burdinarekin tratatutako gaixoei ferritina eta Hb mailen igoera handiagoa izan zuten aho bidezko burdinarekin tratatutakoekin baino. Hauek, gainera, ez zituzten burdin deposituak handitu. Ez zen antzeman ondorio kaltegarri larririk (16).

2. PERITONEO DIALISIAN DAUDEN GAIXOAK

Peritoneo-dialisian dauden gaixoei odol-galera txikiagoak izaten dituzte hemodialisian dauden gaixoei baino 250 ml/urteko gutxi gorabehera (gutxi gorabe-

hera 100 mg burdin/urtean). Kasu askotan, aho bidezko burdin gehigarria ez da eraginkorra Macdougall et al-en artikuluan ikus daitekeen bezala (20). Peritoneo-dialisian zeuden eta aho bidezko burdin gehigarria ematen zitzaizen 600 gaixo baino gehiago aztertu ziren 6 hilabetez. Gaixoen % 50ak baino gehiagok burdin eska-siagatiko anemia izan zuten. Aho bidezko burdinak ez du lortzen anemia ondo kontrolatzea, ezta eritropoietinarekin batera emanda ere. Zain-barneko sakarosa burdinak aldiz, anemia bizkor eta modu iraunkorrean zuzentzen duela eta eritropoietina-premiak ere murriztu egiten dituela erakutsi du. Datu horiek bat datoz CAPD edo etengabeko peritoneo-dialisi anbulatorioan zeuden 9 gaixoko azpimul-tzoari buruz argitaratutakoekin (21). Lau gaixo EPO (61 ± 17 IU/kg/ast.) trata-menduari zeuden aurretik eta sakarosa burdinaren tratamendua hartu zuten (zain-barneko 100 mg hilean bi aldiz) 6 hilabetez. Fe-rekin egindako tratamen-duak Hto > % 33 helburua lortu zuen EPOrik gabe edo dosi txikiekin eta ez zuen ondorio kaltegarri larririk izan. Emaizta horiek bat datoz ondoren argitaratutako azterketekin (22). CAPD edo etengabeko peritoneo-dialisi anbulatorioan zeuden eta 3 hilabetez aho bidezko Fe eta EPOren tratamenduan zeuden 24 gaixo ane-miko aztertu ziren. Zain-barneko Fe tratamenduak (zain-barneko Fe-ren 500 mg-ko bi dosi astean) gaixo horien Hb mailak hobetzen zituela ikusi zen. Tratamendu berria ezarri eta 3 hilabetera, gutxienez 1g/dl-ko igoera antzeman zen gaixoen % 71n. Jasotako datuek aukera ematen dute honako hau ondorioztatzeko: zain-barneko Fe-rekin egindako tratamenduak gainditu egiten duela EPOrekin eginda-ko tratamenduaren erantzuna peritoneo-dialisian dauden eta aurretik EPO eta aho bidezko Fe tratamendua egin duten gaixoengan.

Ferritina seriko mailen eta globulu gorri hipokromikoen portzentajearen (HRCren %) auresateko balioa aztertu da (23) aho bidezko burdinaren trata-mendua egin arren burdin eskasia zuten eta 13 hilabetez CAPD edo etengabeko peritoneo-dialisi anbulatorioan egon ziren 103 gaixoren zain-barneko sakarosa burdina emateko orduan eta euren eritropoietina-premietan (ikus 1. taula).

1. Taula

I. fasea: (1. hiletik 8.era)	
Zain-barneko 300 mg burdin, dosia hilean behin doituz Hb mailen arabera, baldin eta:	
	ferritina < 100 ng/ml
	ferritina 100-500 ng/ml eta HRCren % < % 5
II. fasea: (9. hiletik 13.era)	
Zain-barneko 200 mg burdin, dosia hilean behin doituz Hb mailen arabera, baldin eta:	
	ferritina <150 ng/ml
	ferritina 150-500 eta HRCren % $\geq$ 2.
Bi faseetan EPOrekin egindako tratamendua Hb mailen arabera doitu zen, Hb maila >13 g/dl-ra iristen zenean dosia murrizten zelarik.	

Richardson et al.-en egokitzapena (23).

Protokolo horri esker, Hb maila 11.0 g/dL-tik 11.7 g/dL-ra igotzea lortu zen. Erabateko burdin eskasia (ferritina <100 ng/ml) zuten gaixoen proportzioa ere % 24tik % 2ra jaitsi zen eta HRCren % 4tik 1era murriztu zen.

Artikulu horrek hemodialisian dauden gaixoengan ikusitakoa berresten du CAPD egiten duten gaixoengan, hau da, EPO eta zain-barneko Fe batera emateak handitu egiten duela Europako giden arabera Hb diana mailetara iristen diren gaixoen kopurua, EPO dosiak handitu beharrik gabe.

Zain-barneko sakarosa burdinarekin egindako tratamenduak saiakuntza klinikoetan frogatu du peritoneo-dialisian zeuden eta aho bidezko burdin tratamendua egiten zuten gaixoen burdin eskasiagatiko anemia zuzentzen duela eritropoiesiaren agente estimulatzaileren tratamendurik gabe. Eritropoietinaren tratamendua beharrezkoa denean, zain-barneko sakarosa burdinarekin batera erabiltzeak auke-
ra ematen du tratamendua optimizatzeke eritropoietina-premiak murriztuz.

3. HEMODIALISIAN DAUDEN GAIKOAK

North American Clinical Trial-en (24), zain-barneko sakarosa burdinaren erabilera aztertu da rHuEPO-rekin tratamenduan egon arren burdin defizitagatiko anemia duten eta hemodialisian dauden 77 gaixorengan, dextrano burdinarekiko erreakzio anafilaktikoen aurrerakinak dituzten 10 kasu barne. Gaixo guztiek zain-barneko 1000 mg sakarosa burdin hartu zuten 100 mg burdinazko 10 dialisi-saiotan banatuta. Hb-ren igoera sakarosa burdinaren hiru dosi eman ondoren nabaritu zen eta hamargarren dosia eman eta beste 5 astez iraun zuen gutxienez. Tratamendua amaitu ondorengo 5 aste horietan, gaixoen % 78k helburu gisa jarritako Hb maila lortu zuen (Hb>11 gr/dl) eta siderofilina eta ferritinaren asetasun-portzentajearen mailak berreskuratu zituzten. Segurtasun-alderdiei dagokienez, gaixoen % 91ri IV burdina eman zitzaion bolusetan 5 minutuz. Ez zen inoren tratamendua eten beharrik izan ondorio kaltegarrien ondorioz eta ez zen ondorio kaltegarri larririk antzeman. Azterketa horrek berretsi egiten ditu hemodialisian dauden eta eritropoietinaren agente estimulatzaileren tratamendua duten gaixoengan burdin eskasiagatiko anemiaren tratamenduan zain-barneko sakarosa burdinaren eraginkortasuna eta segurtasuna adierazten zuten datuak.

Gaixo horiei aplikatzen zaien zain-barneko sakarosa burdinaren eta eritropoietinaren (rHuEPO) tratamenduaren doikuntza hobea lortzeko helburuarekin, Richardson et al-ek (25) artikulu bat argitaratu dute berriki, ferritina serikoaren mailen eta globulu gorri hipokromikoen portzentajearen (GRHren %) auresaneko balioa ebaluatzeke asmoz 234 hilabeteko aldian. Hemodialisian zegoen gaixokohorte bati (n=228) sakarosa burdina eman zitzaion (n=228) UK Renal Association-en estandarrak betetzen zituen Hb helburua lortzeko: Hb-ren % 85 10 g/dL-ren berdina edo handiagoa. Burdin eta EPO dosiak hilero doitzen ziren protokolo informatizatuen bitartez. Zain-barneko burdinaren kasuan hiru protokolo desberdin erabili ziren eta guztietan tratamendua eten zen ferritina-mailak 500 ng/mL gainditu zuenean (ikus 1. taula).

2. Taula

I. fasea: (1. hiletik 3.era)		
Zain-barneko burdina ferritina serikoaren balioen arabera:		
	< 100 ng/ml	50mg sakarosa burdin 2 x aste
	100 a 500 ng/ml	50mg sakarosa burdin 1 x aste
II. fasea: (4. hiletik 9.era)		
Zain-barneko burdina ferritina serikoaren balioen arabera:		
	< 100 ng/ml	50mg sakarosa burdin x/aste
	100-500ng/ml	
	Baldin eta GRH < % 5	50mg sakarosa burdin x/aste
	Baldin eta GRH > % 5:	50mg sakarosa burdin 2x/aste
III. fasea: (10. hiletik 24.era)		
Zain-barneko burdina ferritina serikoaren balioen arabera:		
	< 100ng/ml	50mg sakarosa burdin 3x/aste
	100-500ng/ml	
	GRH < % 2	50mg sakarosa burdin 1x/aste
	GRH % 2-5:	50mg sakarosa burdin 2x/aste
	GRH > % 5	50mg sakarosa burdin 3x/aste
	>500ng/ml	Burdinarik gabe

Richardson et al.-en egokitzapena (25).

Gaixo guztiei larruazalpetik eman zitzairen rHuEPO hemoglobinaren 11,5 g/dL-ko batez besteko maila lortzeko. Hb-ren atalase-balioa finkatu zen (11 g/dl) eta balioa horren azpitik zegoenean rHuEPO dosia handitu egiten zen. Hb-ren balio jakin batetik gora, hain zuzen ere 12-13 g/dL-tik gora, 1000 UI/emandako dosi-ko proportzioan murriztu ziren rHuEPO-ren dosiak. Tratamendu-protokolo horiei esker hainbat helburu lortu ziren: globulu gorri hipokromikoen batez besteko portzentajea murriztea (% 8 vs % 4), ferritinaren batez besteko balioak 480 ng/mL-ra igotzea, kuartilarteko 350 eta 650 arteko mailarekin, eta rHuEPOren batez besteko premiak 136 IU/kg/ast.-tik 72 IU/kg/ast.-ra murriztea. Azterketa horrek erakusten du protokolo egokiek eta ferritina-mailetan eta globulu gorri hipokromikoen %-an oinarritutako monitorizazio egokiarekin, anemiaren tratamendua optimizatu daitekeela toxikotasun arazorik gabe. Datu horiek bat datoz Descombes et al-ek argitaratutakoekin (26). 18 hilabeteko jarraipen-azterketan zain-barneko sakarosa burdinarekin egindako tratamenduak Hb eta hematokritoaren xede-mailei eustea lortu zuen, eritropoietina-premiak etengabe eta nabarmen murriztuz.

Eraginkorra izateaz gain, sakarosa burdinarekin egindako tratamenduak zain-barneko burdinaren aurreko prestakinek baino segurtasun-profil hobea du (14). Segurtasun-profil on hori hemodialisian zeuden eta dextrano burdinarekiko edota glukonato burdinarekiko jasanezintasuna zuten gaixoengan ere ikusten da. Azterketako 130 gaixoei emandako zain-barneko sakarosa burdinaren kantitatea (27) 100 eta 5000 mg artekoa izan zen, (batez bestekoa 1000 mg) eta zain-barneko 100-200 mg-ko dosietan 2-5 minututan edo serum salino isotonikotan urtuta 15-30 minututan eman zitzairen. Ez zen antzeman ondorio kaltegarri larririk. 14 kontrako ondorio antzeman ziren 8 gaixotan baina inori ez zitzaion tratamendua eten behar izan.

Argitaratutako bibliografiak zain-barneko sakarosa burdinarekin egindako tratamendua hemodialisian dauden gaixoentzat eraginkorra eta segurua dela erakusten du. Sakarosa burdinak aukera ematen du, batetik, eritropoiesiaren agente estimulatzailerekin egindako tratamendua optimizatzeko eta, bestetik, epe luzeko tratamenduetan agente horien dosia (eta ondorioz, kostuak) murrizteko. Zain-barneko burdinaren beste formulazio batzuekiko jasanezintasuna izan duten gaixoei ere aplika dakizkieke datu horiek.

BIBLIOGRAFIA

1. ESCHBACH, JW; EGRIE, JC; DOWNING, MR; BROWNE, JK; ADAMSON, JW. *Correction of anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin*. N Engl J Med, 1987; 316: 73-8.
2. ESCHBACH, JW; VARMA, A; STIVELMAN, JC. *Is it time for a paradigm shift? Is erythropoietin deficiency still the main cause of renal anaemia?* Nephrol Dial Transplant, 2002; 17 Suppl 5: 2-7.
3. MORENO, M; SANZ-GUAYARDO, D; LOPEZ-GOMEZ, JM; et al. *Increasing the hemato-crito has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis 82 patients*. Spanish Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol, 2000; 11: 355-42.
4. LOCATELLI, F; ALJAMA, P; BARANY, P; CANAUD, B; CARRERA, F; ECKARDT, KU; HORL, WH; MACDOUGALL, IC; MACLEOD, A; WIECEK, A; CAMERON, S. "European Best Practice Guidelines Working Group". *Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure*. Nephrol Dial Transplant, 2004.
5. VALDERRABANO, F; HORL, WH; MACDOUGALL, IC; et al. *PRE-dialysis survey on anaemia management*. Nephrol Dial Transplant, 2003; 18: 89-100.
6. LANGSTRÖM, B; VALLIND, S; LUNQVIST, H. *Distribution of Fe-sucrose*. Internal Report, data on file, 1995.
7. AL MOMEN, AK; HURAI, SO; SHAHEEN, FA. "Enhancement of rHuEPO effect by iron (III)-hydroxide sucrose complex in hemodialysis patients". *Clinical study report*. Data on file, 1999.
8. VAN WYCK, DB; CAVALLI, G; SPINOWITZ, BS; ADHIKARLA, R; GAGNON, S; CHARYTAN, C; LEVIN, N. *Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran-North American Clinical Trial*. Am J Kidney Dis, 2000; 36: 88-97.

9. CHANDLER, G; HARCHOWAL, J; MACDOUGALL, IC. *Intravenous iron sucrose- Establishing a safe dose*. Am J Kidney Dis, 2001; 38: 988-91.
10. ARONOFF, GR; BENNETT, WM; BLUMENTHAL, S; CHARYTAN, C; PENNELL, JP; REED, J; ROTHSTEIN, M; STROM, J; WOLFE, A; VAN WICK, D; YEE, J. *United Status Iron Sucrose (Venofer) Clinical trials Group. Iron sucrose in hemodialysis patients –Safety of replacement and maintenance regimens*. Kidney Int, 2004; 66: 1193-8.
11. MACDOUGALL, I; BAILIE, G; RICHARDSON, D; et al. *Worldwide safety profile of iron sucrose injection (Venofer): Análisis of 1,004,477 patients from 1992 to 2001*. Presented at: ASN World Congreso Nephrology, October 13-17, 2001, San Francisco, CA.
12. BAILIE, GR; CLARK, JA; LANE, CE; LANE, PL. *Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations*. Nephrol Dial Transplant, 2005; 20: 1443-9.
13. MIRCESCU, G; GÂRNEATĂ, CĂPUSĂ, C; URSEA, N. *Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients*. Nephrol Dial Transplant, 2006; 21: 120-4.
14. SILVERBERG, DS; IAINA, A; PEER, G; KAPLAN, E; LEVI, BA; FRANK, N; STEINBRUCH, S; BLUM, M. *Intravenous iron supplementation for the treatment of the anaemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis*. Am J Kidney Dis, 1996; 27: 234-8.
15. SILVERBERG, DS; BLUM, M; AGRARIA, Z; DEUTSCH, V; IRONY, M; SCHWARTZ, D; BARUCH, R; YACHNIN, T; STEINBRUCH, S; IAINA, A. *The effect of i.v iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anaemia of chronic renal failure in the predialysis period*. Clin Nephrol, 2001; 55: 212-9.
16. CHARYTAN, C; QUNIBI, W; BAILIE, GR. Venofer Clinical Studies Group. *Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anaemic patients with chronic kidney disease not on dialysis*. Nephron Clin Pract, 2005; 100: c55-62.
17. MACDOUGALL, IC; ROCHE, A. *Administration of intravenous iron sucrose as a 2-minute push to CKD patients: a prospective evaluation of 2,297 injections*. Am J Kidney Dis, 2005; 46: 283-9.
18. IAINA, A; SILVERBERG, DS; WEXLER, D. *Therapy Insight; congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia, the cardio-renal-anemia syndrome*. Nature clinical practice: Cardiovascular Medicine, 2005; 2: 95-100.
19. SILVERBERG, DS; et al. *The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class and markedly reduces hospitalizations*. J Am Coll Cardiol, 2000; 35: 1737-44.
20. MACDOUGALL, IC; HORL, HW; JACOBS, C; et al. *European Best Practice Guidelines 6-8 – Assessing and optimizing iron stores*. Nephrol Dial Transplant, 2000; 15 Suppl 4: 20-32.
21. SILVERBERG, DS; BLUM, M; PEER, G; KAPLAN, E; IAINA, A. *Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients*. Nephron, 1996; 72: 413-7.
22. DOMRONGKITCHAIPOORN, S; JIRAKRANONT, B; ATAMARRIKUL, K; UNGKANONT, A; BUNYARATVEJ, A. *Indices of iron status in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients*. Am J Kidney Diseases, 1999; 34: 29-35.

23. RICHARDSON, D; BARTLETT, C; JOLLY, H; WILL, EJ. *Intravenous iron for CAPD populations: proactive or reactive strategies?* Nephrol Dial Transplant, 2001; 16: 115-9.
24. CHARYTAN, C; LEVIN, N; AL-SALOUM, M; HAFEEZ, T; GAGNON, S; VAN WYCK, DB. *Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia – North American Clinical Trial.* Am J Kidney Dis, 2001; 37: 300-7.
25. RICHARDSON, D; BARLETT, C; WILL, EJ. *Optimizing erythropoietin therapy in hemodialysis patients.* Am J Kidney, 2001; 38: 109-17.
26. DESCOMBES, E; FELLAY, G. *Improved response to erythropoietin therapy with long-term continuous iron supplementation.* Nephron, 2000; 84: 196-7.
27. CHARYTAN, C; SCHWENK, MH; AL-SALOUM, MM; SPINOWITZ, BS. *Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products.* Nephron Clin Pract, 2004; 96: c63-c66.
28. BERNIERE, J; DEHULLU, JP; GALL, O; MURAT, I. *Intravenous iron in the treatment of postoperative anemia in surgery of the spine in infants and adolescents.* Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1998; 84: 319-22.