

ARTICOLI ORIGINALI

Ferro carbossimaltoso nella malattia renale cronica non dialitica: una iniziale esperienza clinica



Roberto Minutolo, Maria Elena Liberti, Carlo Garofalo, Mario Pacilio, Alessandra Sagliocchi, Azzurra Sguazzo, Luisa Scarpati, Adelia Sagliocca, Sara Santangelo, Michele Provenzano, Manuela Savino, Giuseppe Conte, Luca De Nicola

Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli

Corrispondenza a: Prof. Roberto Minutolo; Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università di Napoli - Piazza Miraglia 80138, Napoli;
Mail: roberto.minutolo@unina2.it

Abstract

Introduzione: La malattia renale cronica (MRC) non dialitica è spesso associata ad anemia e deficit marziale dovuto al ridotto assorbimento, intolleranza gastrointestinale e scarsa aderenza alla terapia con ferro per via orale. Tale studio riporta la nostra esperienza clinica in pazienti con MRC non dialitica trattati con Ferro Carbossimaltoso (FCM) per via endovenosa.

Metodi: I pazienti inclusi (n=7) avevano eGFR<60 ml/min/1.73m², anemia (Hb<11g/dl o trattamento con ESA), deficit marziale (TSAT<20% e/o ferritina<100ng/ml) e intolleranza o mancata risposta al ferro per via orale. A ciascun paziente veniva somministrata al basale una dose di 500mg di FCM ripetuta nel corso delle 24 settimane di osservazione se non vi era correzione della carenza marziale. Hb, TSAT, ferritina e dosi di ESA erano registrate in basale e dopo 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 settimane.

Risultati: Dopo 2 settimane dalla prima infusione di FCM, la ferritina aumentava da 53±48 a 222±154ng/mL (P<0.05) e persisteva nel tempo a valori medi superiori a 180ng/mL. L'aumento di TSAT dal basale (11±5%) era più graduale e risultava significativo a partire dalla settimana 4 (19±8%) fino al termine dell'osservazione (24±12%). Durante lo studio erano somministrate in media 2.3±1.0 fiale di FCM, pari a 1143±440mg di FCM per paziente. I livelli di Hb erano stabili per tutta la durata dello studio in presenza una riduzione significativa della dose di ESA (da 34±26µg/sett. in basale a 11±16 e 17±10µg/sett. dopo 4 e 24 settimane, rispettivamente). In media il dose saving per gli ESA era di 20±24µg/sett.. Anche considerando il maggiore costo di FCM, la riduzione delle dosi di ESA comportava un risparmio nelle 24 settimane di €673/paziente.

Conclusioni: In pazienti con MRC non dialitica, l'uso di FCM per via endovenosa si è dimostrato efficace nel migliorare l'anemia ed il deficit marziale e consentire una minore spesa sanitaria globale per la terapia dell'anemia renale.

Parole chiave: anemia, carenza di ferro, ferro carbossimaltoso, intolleranza gastrointestinale, malattia renale cronica non dialitica, ND-CKD

Abstract

Background: Patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease (ND-CKD) often show anemia and iron deficiency despite oral iron supplementation caused by poor iron absorption, intolerance and non-compliance.

Methods: We prospectively followed seven adult patients with ND-CKD (eGFR <60 ml/min/1.73m²), anemia (Hb<11 g/dl or treatment with ESA), iron deficiency (TSAT<20% and/or ferritin<100 ng/mL) and intolerant or non-responders to oral iron supplementation. Patients received ferric carboxymaltose (FCM) (single dose of 500 mg iv) eventually followed by further doses if iron deficiency persisted. Hemoglobin, ferritin, TSAT and ESA doses were recorded at baseline and after 2, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 weeks.

Results: After 2 weeks of FCM, ferritin increased from 53±48 to 222±154 ng/mL (P<0.05) and remained steady thereafter. The increase of TSAT from baseline (11±5%) was more gradual being significant from week 4 (19±8%) up to week 24 (24±12%). During the study, patients received on average 2.3±1.0 injections of FCM, to the amount of 1143±440 mg. Hb levels remained stable throughout the study, despite a significant reduction of ESA dosage (from 34±26 µg/week at baseline to 11±16 and 17±10 µg/week, after 4 and 24 weeks, respectively). On average, the ESA dose saving was 20±24 µg/week. Even considering the higher cost of FCM, ESA dose reduction allowed shortening overall costs by € 673/patient during the 24 weeks of study.

Conclusion: In ND-CKD patients, FCM is effective in correcting iron deficiency and associated with stable Hb levels and significant decrease of ESA dosage. This allows a marked reduction of costs for anemia correction.

Introduzione

Nella malattia renale cronica (MRC) l'anemia è una delle maggiori complicanze che coinvolge circa un terzo dei pazienti seguiti in strutture nefrologiche [1] [2]. Causa principale è la riduzione relativa della sintesi renale di eritropoietina; infatti, la prevalenza di anemia aumenta al ridursi del filtrato glomerulare [2]. In realtà, numerosi sono i fattori che contribuiscono alla genesi e aggravamento dell'anemia renale; tra questi, la limitata disponibilità di ferro per l'eritropoiesi svolge un ruolo maggiore. I pazienti con MRC di grado moderato-avanzato mostrano, infatti, un'alterazione nel metabolismo del ferro, indotto dallo stato infiammatorio cronico, cui si aggiunge un bilancio marziale negativo per la spiccata tendenza alle perdite occulte gastrointestinali e per il ridotto assorbimento intestinale (dieta incongrua e assorbimento non ottimale). Quest'ultimo è fortemente indotto dall'aumento dei livelli dell'epcidina, una proteina della fase acuta sintetizzata dal fegato, che rappresenta il principale regolatore del metabolismo del ferro in IRC; elevati livelli di epcidina, infatti, riducono l'assorbimento di ferro dall'intestino e ne inibiscono il rilascio dal sistema reticolo-endoteliale [3] (full text).

Pertanto, in corso di MRC non-dialitica, il deficit marziale rappresenta un'evenienza comune interessando oltre il 60% dei pazienti [1]. La prescrizione di formulazioni orali di ferro è l'intervento di prima scelta per il trattamento del deficit marziale in quanto tali preparati sono di gran lunga più economici rispetto a quelli indicati per uso endovenoso e con un accesso più pratico e semplice da parte del paziente. Tuttavia l'assunzione di ferro os è spesso seguita da intolleranza gastrointestinale (nausea, ripienezza gastrica, vomito, stipsi e diarrea) che interessa il 13% dei pazienti circa [1]. In tali condizioni, e/o quando c'è uno stato infiammatorio generalizzato, con elevati livelli di epcidina circolante, la correzione del deficit marziale richiede la somministrazione di ferro per via endovenosa, il cui utilizzo deve necessariamente avvenire in ambito ospedaliero, secondo le norme stabilite dall'Agenzia Europea del Farmaco [4], per minimizzare i rischi di reazioni di ipersensibilità ad esso associati [5] (full text).

Il ferro carbossimaltoso, complesso di un nucleo di ferro-idrossido polinucleare con un ligando carboidrato (carbossimaltoso), ha pH neutro (5.0-7.0), un peso molecolare di circa 150.000 daltons, isosmolarità e non mostra cross-reattività con i destrani. Il complesso è studiato per favorire l'uptake del ferro dal sistema reticolo-endoteliale in modo controllato e graduale evitando il rilascio di ferro libero, responsabile di stress ossidativo ed effetti tossici [6] [7]. Nei complessi ferrici meno stabili, quale il ferro gluconato, infatti, il ferro viene rilasciato rapidamente dal core strutturale determinando l'aumento dei livelli di TSAT (60-100%) e di ferro non legato alla transferrina [8]. Tale ferro libero è altamente tossico e responsabile di stress ossidativo e di accumulo tissutale in diversi parenchimi; in diversi modelli animali, tali effetti negativi sono risultati significativamente meno frequenti con FMC che con altri preparati [9] (full text) [10].

Dopo somministrazione endovenosa di FCM, la concentrazione sierica di ferro aumenta, in maniera dose-dipendente. Al termine della terapia parenterale, FCM viene prontamente eliminato dal circolo ematico, trasferito inizialmente nel midollo osseo (circa l'80%) e successivamente depositato nel fegato e nella milza [7].

In numerosi studi è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza dell'uso del FCM nel determinare un miglioramento dell'anemia in diversi setting clinici (cardiologico, ginecologico, gastroenterologico, nefrologico, oncologico) [11] (full text), ma i dati relativi a pazienti con MRC in fase conservativa, sono limitati e spesso ottenuti in assenza di ESA [12] (full text), in protocolli di breve durata che non consentivano modifiche delle dosi di ESA e in cui queste non erano riportate [13] (full text) [14] (full text) [15].

In questa case series, pertanto, riportiamo la nostra esperienza iniziale con FCM. Obiettivo è di valutare efficacia e costi del trattamento con FCM in soggetti con anemia sideropenica e MRC non dialitica intolleranti o non-responsivi alla terapia orale.

Pazienti e metodi

Abbiamo studiato prospetticamente sette pazienti adulti consecutivi afferenti presso il nostro ambulatorio di Nefrologia nel periodo gennaio-ottobre 2014. I criteri che abbiamo utilizzato per selezionare i pazienti da trattare con FCM erano: diagnosi di MRC (eGFR < 60 ml/min/1.73m², calcolato con formula MDRD a 4 variabili), anemia (Hb < 11 g/dl o trattamento con ESA), deficit marziale (TSAT < 20% e/o ferritina < 100 ng/ml) [16] e intolleranza (documentata insorgenza di disturbi gastrointestinali) o mancata risposta alla terapia marziale per via orale (definita come TSAT e ferritina che non aumentavano oltre il 20% e 100 ng/ml, rispettivamente, in presenza di un Hb che presentava un aumento minore di 0.5 g/dL, dopo almeno un mese di terapia). Criteri di esclusione erano l'ipersensibilità nota a terapia con ferro endovena, gravidanza, allattamento. I pazienti selezionati firmavano il consenso informato alla somministrazione del ferro e.v. e consentivano alla raccolta dei dati dello studio.

Il protocollo prevedeva al basale la somministrazione presso la nostra struttura di una fiala di 500 mg di FCM (Ferinject®, Vifor International, St Gallen, Svizzera) in 250 ml di soluzione fisiologica in circa 15 minuti; i pazienti erano tenuti in osservazione presso la nostra struttura nei 30 minuti successivi all'infusione di FCM. La dose non era stabilita sulla base del deficit di ferro (stimato con formula di Ganzoni) ma decisa a priori con un approccio "goal-oriented", finalizzato cioè al raggiungimento e mantenimento di ferritina ≥ 100 ng/ml e/o TSAT ≥ 20%. Per tale motivo, dopo la prima dose di FCM, dosi aggiuntive a distanza di 2-4 settimane dalla precedente erano consentite se nel corso dello studio TSAT e ferritina non aumentavano oltre il 20% e 100 ng/ml, rispettivamente o se, dopo un'iniziale correzione, TSAT

e ferritina si riducevano al di sotto di tali livelli. In ogni paziente, al basale erano raccolte le caratteristiche demografiche e cliniche; Hb, TSAT, ferritina e le dosi di ESA erano raccolte al basale e dopo 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 settimane. Tutti i parametri erano dosati nel laboratorio della nostra struttura. Pressione arteriosa e frequenza cardiaca erano misurate prima e dopo ogni singola infusione di FMC e a 30 minuti dopo la fine dell'infusione.

Durante le infusioni e nei 30 minuti successivi, si registrava l'eventuale comparsa di reazioni avverse. I pazienti erano inoltre contattati telefonicamente dagli sperimentatori nelle 24-48 ore successive all'infusione per valutare l'eventuale insorgenza di eventi avversi.

Allo scopo di valutare l'effetto di una somministrazione di 500mg di FMC, abbiamo calcolato la variazione di Hb, TSAT e Ferritina dopo infusione di ogni fiala come differenza assoluta tra i valori misurati nella visita successiva e i valori della visita in cui FMC era somministrato.

Per la valutazione dei costi, abbiamo considerato i costi degli ESA (C.E.R.A. e darbepoetina 1.34€/µg) e di FMC (€38.17 per una fiala da 500mg) vigenti in regione Campania al momento dello studio.

Le variabili continue sono riportate come medie±deviazione standard o mediane e range interquartile (IQR) in base alla loro distribuzione e confrontate mediante t-test di Student per dati appaiati o test di Wilcoxon. Le variabili categoriche, espresse come percentuale, erano analizzate mediante McNemar test. Per uniformare le dosi di ESA, abbiamo convertito i dosaggi di darbepoetina in µg/settimana; per il C.E.R.A., le dosi (µg/mese) erano divise per 4 [17]. I dati erano analizzati con SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Risultati

Le caratteristiche cliniche dei pazienti studiati sono riportate in Tabella 1. In basale, 4/7 pazienti avevano valori di Hb<11g/dL, 7/7 una TSAT<20% e 6/7 avevano valori di ferritina<100ng/mL. Sei pazienti su sette erano in terapia con ESA (4 C.E.R.A. e 2 darbepoetina).

Dopo la prima infusione di FMC, la ferritina aumentava significativamente a 2 settimane e persisteva a valori medi superiori a 150ng/mL per tutta la durata dello studio (Figura 1A). L'aumento di TSAT era più graduale con un aumento significativo a partire dalla settimana 4, mantenuto per tutta la durata dello studio (Figura 1B). Anche in termini percentuali, l'aumento della ferritina risultava essere più precoce di quello della TSAT (Figura 2). Nel corso dello studio la percentuale di pazienti con valori corretti di ferritina (>100ng/mL) va-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche basali dei pazienti inclusi nello studio

Variabili	Soggetti (n=7)
Età (anni)	61.1±17
Sesso F/M (n)	6/1
Diabete mellito (n)	2
Peso corporeo (kg)	73.7±16.5
Body mass index (kg/m ²)	27.5±6.2
Emoglobina (g/dL)	10.8±1.6
Ferritina sierica (ng/mL)	53.1±47.9
TSAT (%)	10.9±4.7
Creatinina sierica (mg/dL)	2.16±1.18
eGFR (ml/min/1,73m ² -MDRD)	33.1±15.4

riava tra 57% e 100%, mentre la prevalenza di TSAT>20% si attestava tra 29% e 67% (Figura 3). I livelli di Hb aumentavano significativamente a 2 settimane per poi ridursi gradualmente a valori non differenti dal basale nel corso dello studio (Figura 1C). Tuttavia, tale andamento dell'Hb era osservato in presenza di una riduzione progressiva delle dosi di ESA che risultava significativa a partire dalla settimana 4 (Figura 4). Durante le 24 settimane di studio, si osservava una riduzione di 2.820µg di ESA (720µg di CERA e 2.100 di darbepoetina) pari a un *dose saving* medio di 20±24µg/settimana per paziente. Per il riscontro di valori di Hb>12.5g/dL, in 5/6 pazienti trattati con ESA, abbiamo sospeso il farmaco (in uno la sospensione è stata definitiva mentre in 4 la sospensione è stata temporanea con successiva riprescrizione di ESA a dosaggio inferiore).

Nel corso dello studio, sono state somministrate in media 2.3±0.9 fiale di FMC, corrispondenti a 1143±440mg di FMC. Una paziente riceveva solo la fiala di FCM al basale, mentre 6 pazienti ricevevano dosi aggiuntive; in particolare, 4 pazienti ricevevano 1 fiala aggiuntiva (1 alla settimana 2, 1 alla settimana 4 e 2 alla settimana 16, rispettivamente), 1 paziente richiedeva 2 fiale aggiuntive (settimana 12 e 16), e 1 soggetto era trattato con 3 fiale aggiuntive (settimane 8, 12 e 20). L'aumento mediano indotto dalla singola fiala di FMC a distanza di 4 settimane (vista successiva all'infusione) era di 148ng/mL (IQR 68-322) per la ferritina, 4.4% (IQR 0.7-9.5) per la TSAT e 0.5g/dL (IQR 1.2-1.2) per l'Hb.

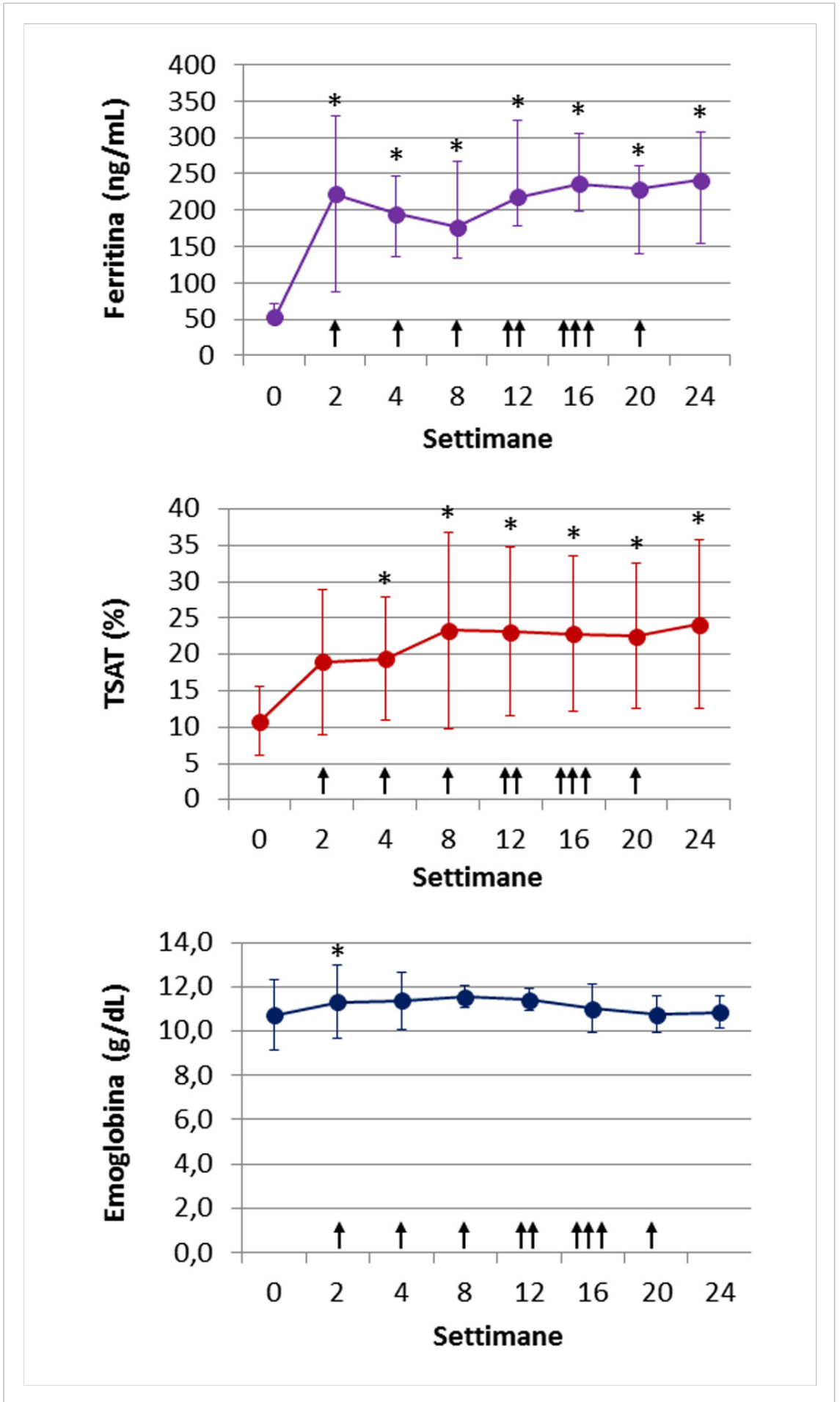
Nessun paziente ha mostrato effetti avversi al farmaco. La pressione arteriosa prima e dopo l'infusione di FMC non si modificava (127±12/77±9mmHg e 130±13/75±9mmHg, rispettivamente, P=0.619 e P=0.679). Analogamente, nelle visite successive la pressione arteriosa non differiva dai valori basali (dati non mostrati).

Abbiamo calcolato i costi diretti della somministrazione dei farmaci per l'anemia nei 6 pazienti trattati con ESA, senza tenere conto dei costi indiretti (numero di accessi in ospedale, spese per il personale, costi di trasporto e perdita di giornate lavorative). Da questa analisi, riportata in Figura 5, è emerso che la somministrazione di FMC consentiva una ottimizzazione dei costi della terapia dell'anemia renale. Infatti, a fronte di un costo relativo a FCM di €83/paziente, la riduzione del costo di ESA prescritto nelle 24 settimane (€756/paziente) comportava una riduzione totale dei costi pari a €673/paziente.

Discussione

Questa *case series* ha evidenziato un'efficace correzione della carenza marziale mediante FCM in assenza di effetti collaterali. L'andamento temporale della correzione del deficit marziale, con l'aumento della ferritina che precede quella della TSAT (Figura 2), è compatibile con il meccanismo d'azione del FCM; il ferro contenuto nel FCM viene infatti prontamente trasferito ai depositi e successivamente messo a disposizione per l'eritropoiesi [7]. I livelli di ferritina e TSAT sono corretti in un range di normalità già dopo due settimane dalla prima somministrazione di 500 mg di FCM e mantenuti stabili per i successivi sei mesi con la necessità in media di un'ulteriore fiala per ottenere la massima efficacia anti-anemica.

La correzione dell'assetto marziale si associava a valori di Hb stabili, ottenuti in presenza di una riduzione significativa delle dosi di ESA. Questo dato rappresenta un punto saliente dello studio in quanto i costi più elevati di FCM rispetto al ferro gluconato sono ampiamente compensati dalla riduzione del consumo di ESA. Tale risultato probabilmente sarebbe stato ottenuto anche utilizzando altri preparati a base di ferro per via endovenosa, dal momento che, per i criteri di selezione dai noi imposti, i pazienti arruolati avevano una stimolazione dell'eritropoiesi indotta dagli ESA sub-ottimale a causa della carenza di ferro. Tuttavia, utilizzando il ferro gluconato, per somministrare la stessa dose media di ferro per singolo paziente (1143mg, range 500-2000), avremmo dovuto infondere in ogni paziente oltre 18 fiale



di ferro gluconato (range 8-32) con un numero di accessi totali presso la nostra struttura di 8 volte superiore (128 con ferro gluconato rispetto a 16 con FCM). Appare evidente quindi che FCM, pur avendo un costo di 3.7 volte superiore (costo per 500 mg di ferro: FCM €38.17, ferro gluconato €10.4) permette una riduzione complessiva dei costi della terapia dell'anemia renale che non è limitata ai soli ESA, ma si estende anche ai costi indiretti, ossia, quelli relativi al ridotto numero di accessi in ospedale, alle spese per il personale impegnato nella terapia (equipe infermieristica), nonché ai costi di trasporto da/verso l'ospedale e perdita di giornate lavorative per il paziente ed eventuale accompagnatore. Gli studi che hanno quantificato tali costi indiretti hanno evidenziato un risparmio compreso tra il 60 e il 68% rispetto all'uso di altri preparati a base di ferro [18] [19] (full text). A questi vanno aggiunti importanti vantaggi clinici per i pazienti con MRC in fase conservativa quali il mantenimento del patrimonio vascolare per futuri accessi vascolari grazie al minor numero di iniezioni venose [20] (full text).

La risposta clinica e la *safety* di FCM è confermato da diversi studi randomizzati e controllati in soggetti affetti da MRC, in cui l'efficacia e il profilo di sicurezza del FCM era superiore al ferro orale e ad altri preparati per via e.v. [12] (full text) [13] (full text) [14] (full text) [15]. I nostri risultati sono difficilmente confrontabili con quelli disponibili in letteratura in quanto, a differenza degli studi precedenti, noi abbiamo selezionato pazienti intolleranti alla terapia orale o non responsivi ad essa. Inoltre, con la sola eccezione dello studio FIND-CKD [12] (full text), il nostro periodo di osservazione (24 settimane) era ben più lungo di quello riportato negli altri studi, in cui l'efficacia era valutata solo dopo 4 [14] (full

Figura 1.
Variazioni dei livelli di ferritina (A), TSAT (B) ed emoglobina (C) nel corso dello studio. * $p < 0.05$ vs basale. Le frecce indicano le infusioni di FCM 500 mg effettuate durante lo studio.

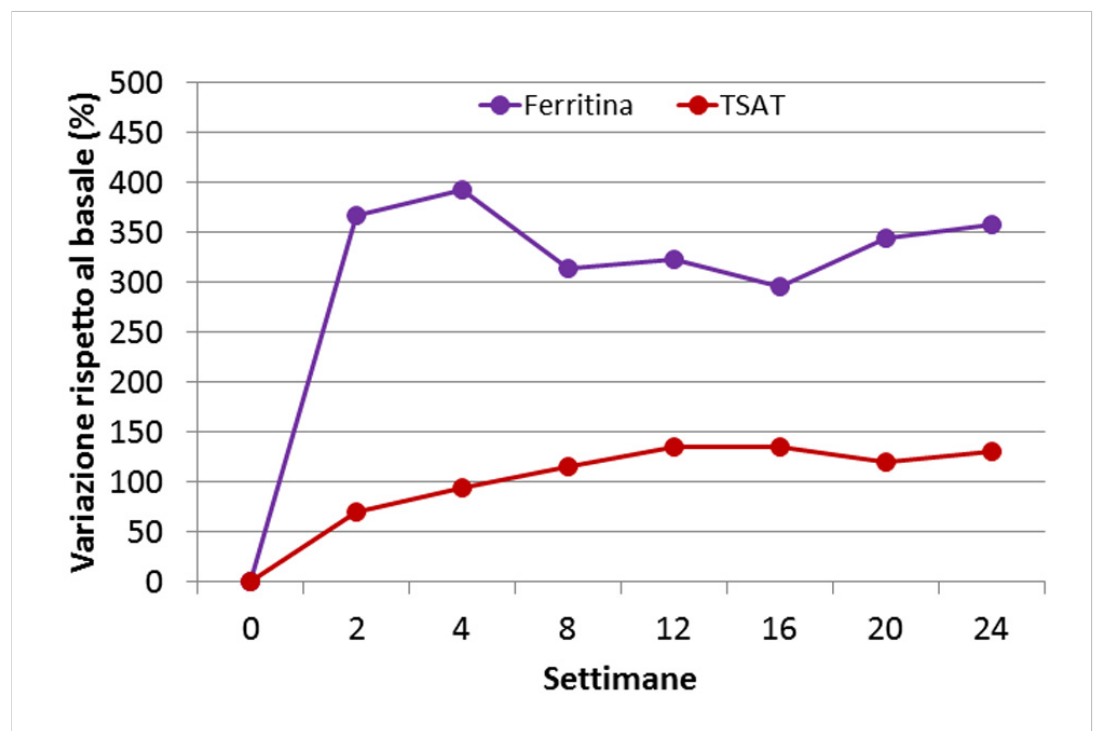


Figura 2.
Variazioni percentuali rispetto al basale della ferritina e della TSAT nel corso dello studio.

text) oppure 8 settimane [13] (full text), [15]. Inoltre, nei precedenti studi la terapia con ESA rappresentava un criterio di esclusione [12] (full text) o, laddove ammessa, meno del 30% dei pazienti era trattato con un protocollo di studio che imponeva in mantenimento del dosaggio di ESA il più possibile invariato [13] (full text) [14] (full text) [15]. In termini di dosaggio del farmaco, il confronto più vicino al nostro studio è con il braccio del FIND-CKD

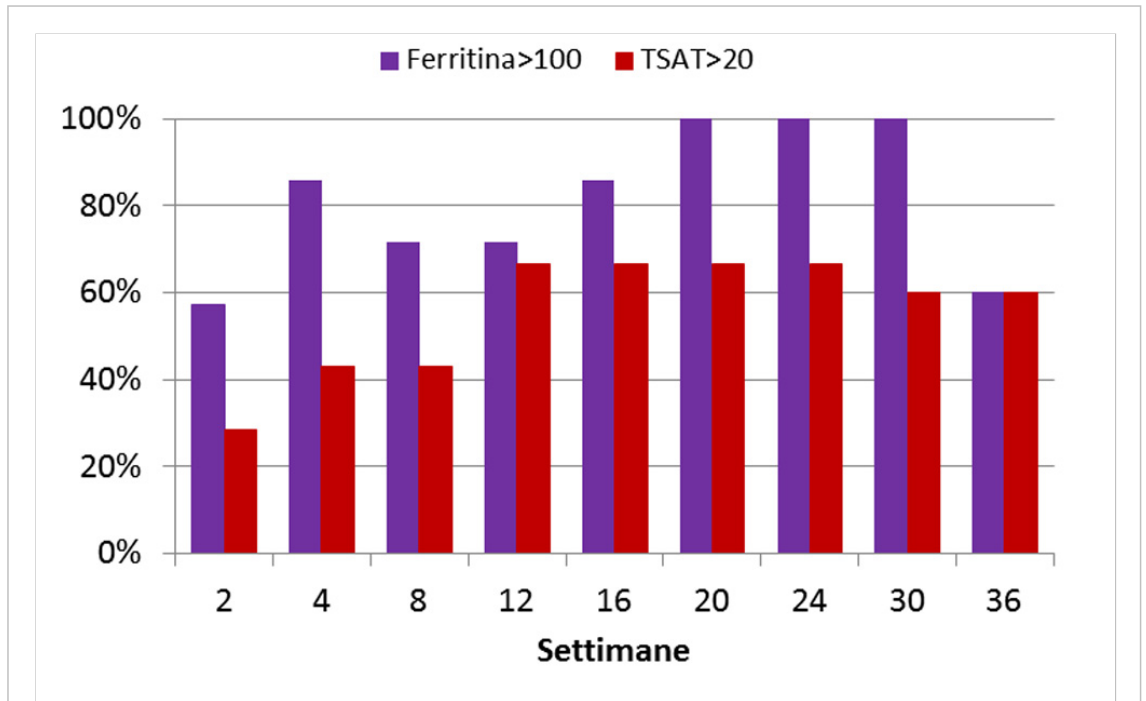


Figura 3.
Percentuale dei pazienti con Ferritina > 100 ng/mL e TSAT > 20% ad ogni vista nel corso dello studio.

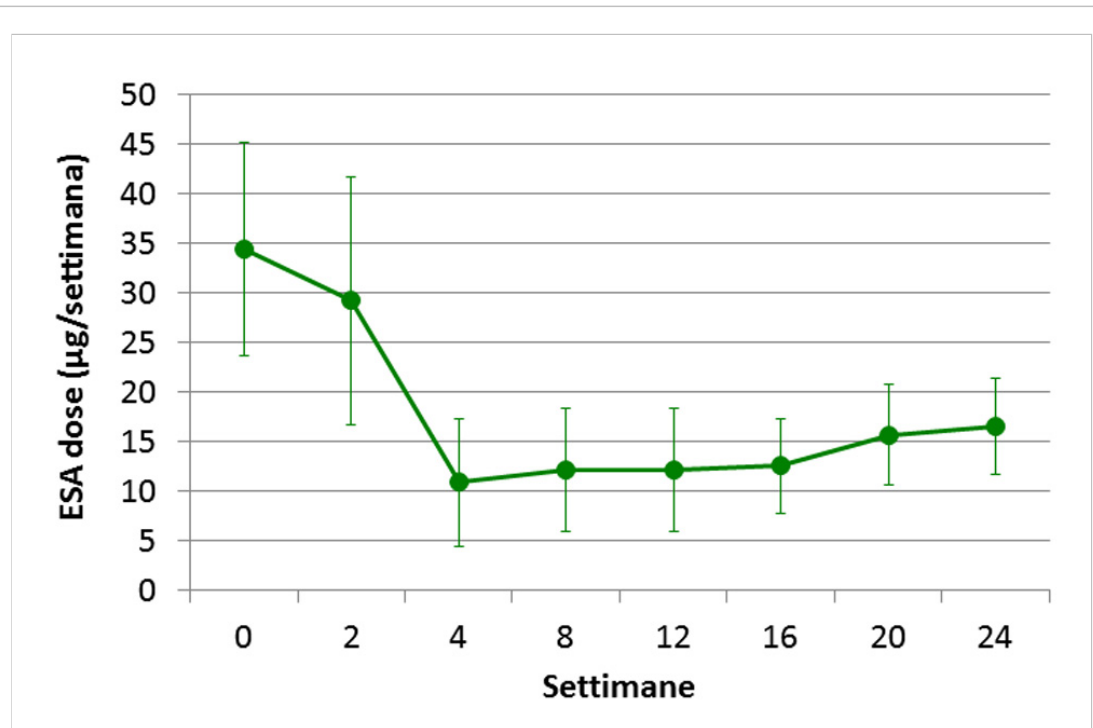


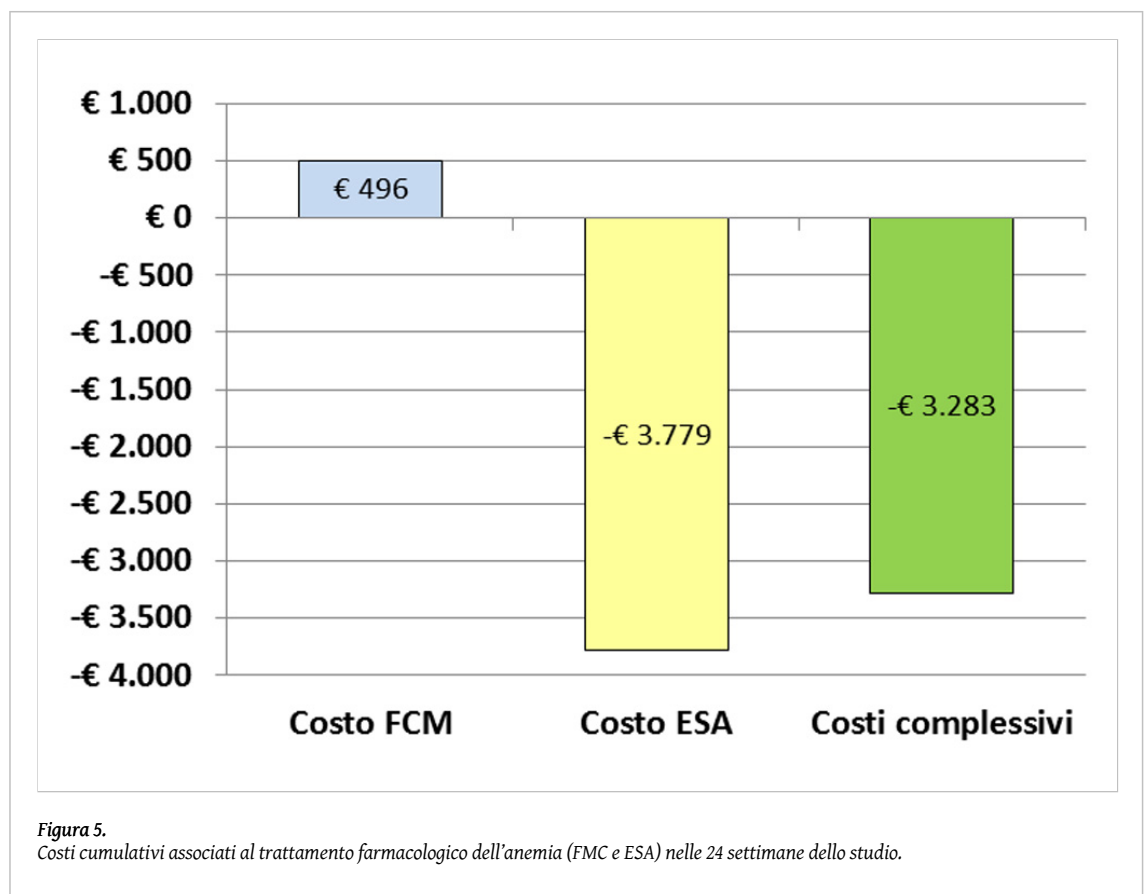
Figura 4.
Dosi di ESA settimanali somministrate nel corso dello studio nei 6 pazienti trattati.

in cui i pazienti erano randomizzati a mantenere una ferritina di 100-200ng/mL (valore target sovrapponibile a quello da noi scelto). Tali pazienti ricevevano una dose media di FCM (1040±618mg) simile a quella somministrata nel nostro studio (1143±440mg); tuttavia, nel nostro studio si utilizzavano le fiale da 500mg mentre nel FIND-CKD il protocollo utilizzava fiale da 200mg. Pertanto, il numero di somministrazioni da noi effettuata era di circa la metà di quella osservata nel FIND-CKD (2.3±1.0 versus 4.8±3.1), suggerendo quindi la possibilità di utilizzare singole dosi di 500mg al fine di minimizzare il numero di accessi ed i costi relativi.

Nei nostri pazienti non abbiamo osservato alcun evento avverso durante l'infusione di FCM; inoltre, i pazienti non riferivano alcun disturbo quando intervistati telefonicamente nelle 24-48 ore successive alla somministrazione. Nello studio FIND-CKD, uno degli eventi avversi più comuni è stato l'ipertensione [12] (full text); nel nostro studio i valori di pressione arteriosa non si modificavano né immediatamente dopo l'infusione né alla visita successiva alla somministrazione.

Conclusione

Anche se su di un campione molto limitato di soggetti, la nostra esperienza clinica con l'uso di FCM per via endovenosa ha dimostrato la sua efficacia nel migliorare l'anemia ed il deficit marziale nei pazienti con MRC non dialitica ed una minore spesa sanitaria globale per la terapia dell'anemia renale. Questa esperienza clinica, iniziale e monocentrica, può essere utile per disegnare uno studio più ampio e multicentrico mirato a validare i vantaggi terapeutici ed economici di FCM nella terapia marziale dell'anemia renale con particolare riguardo ai pazienti intolleranti e non responsivi alla supplementazione marziale.



Bibliografia

- [1] Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M et al. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Dec;28(12):3035-45
- [2] De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney international* 2006 Feb;69(3):538-45
- [3] Nakanishi T, Hasuike Y, Otaki Y et al. Hcpidin: another culprit for complications in patients with chronic kidney disease? *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011 Oct;26(10):3092-100 (full text)
- [4] European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. EMA/579491/2013:1-3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500151308.pdf
- [5] Rampton D, Folkersen J, Fishbane S et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014 Nov;99(11):1671-6 (full text)
- [6] Lyseng-Williamson KA, Keating GM Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 2009;69(6):739-56
- [7] Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations *Port J NephrolHypert* 2009;23: 11-16.
- [8] Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG et al. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney international* 2004 Jun;65(6):2279-89
- [9] Toblli JE, Cao G, Olivieri L et al. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2010 Nov;25(11):3631-40 (full text)
- [10] Toblli JE, Cao G, Oliveri L et al. Assessment of the extent of oxidative stress induced by intravenous ferumoxytol, ferric carboxymaltose, iron sucrose and iron dextran in a nonclinical model. *Arzneimittel-Forschung* 2011;61(7):399-410
- [11] Moore RA, Gaskell H, Rose P et al. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC blood disorders* 2011 Sep 24;11:4 (full text)
- [12] Macdougall IC, Bock A, Carrera F et al. The FIND-CKD study-- a randomized controlled trial of intravenous iron versus oral iron in non-dialysis chronic kidney disease patients: background and rationale. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014 Apr;29(4):843-50 (full text)
- [13] Qunibi WY, Martinez C, Smith M et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011 May;26(5):1599-607 (full text)
- [14] Charytan C, Bernardo MV, Koch TA et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease: a randomized, active-controlled, multi-center study. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Apr;28(4):953-64 (full text)
- [15] Onken JE, Bregman DB, Harrington RA et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014 Apr;29(4):833-42
- [16] Linee Guida ISS-SIN-Ministero della Salute. Identificazione, presentazione e gestione della Malattia Renale Cronica nell'adulto (27 gennaio 2012) <http://www.giornaleitalianodinefrologia.it/web/procedure/documenti.cfm?p=ckd#>
- [17] Minutolo R, Conte G, Cozzolino M et al. Conversion from epoetin and darbepoetin to C.E.R.A. in non-dialysis CKD patients: a multicenter Italian prospective study in nephrology practice. *Blood purification* 2013;36(2):69-77
- [18] Wilson PD, Hutchings A, Jeans A et al. An analysis of the health service efficiency and patient experience with two different intravenous iron preparations in a UK anaemia clinic. *Journal of medical economics* 2013;16(1):108-14
- [19] Fragoulakis V, Kourlaba G, Goumenos D et al. Economic evaluation of intravenous iron treatments in the management of anemia patients in Greece. *ClinicoEconomics and outcomes research* : CEOR 2012;4:127-34 (full text)
- [20] Locatelli F, Bárány P, Covic A et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Jun;28(6):1346-59 (full text)