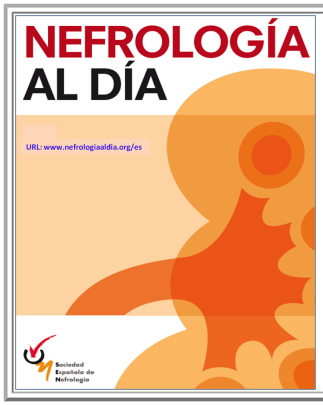

Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.

Controversias sobre el óptimo manejo de la anemia (2021)

RESUMEN

En la enfermedad renal crónica, la anemia y las alteraciones de la homeostasis del hierro son prevalentes y se asocian con importantes consecuencias adversas. En 2012 KDIGO publicó una guía de anemia para el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica. Desde entonces, han aparecido nuevos datos derivados de la investigación básica, estudios epidemiológicos y ensayos aleatorios que justifican un reexamen de las recomendaciones anteriores. Por lo tanto, en 2019, KDIGO decidió convocar 2 conferencias de controversias para revisar la evidencia más reciente, explorar nuevas y permanentes controversias, evaluar eventuales cambios en la guía de anemia KDIGO y proponer una agenda de investigación. La primera conferencia, descrita aquí, se centró principalmente en cuestiones relacionadas con el hierro, incluida la contribución de la homeostasis alterada del hierro a la anemia de la enfermedad renal crónica, retos diagnósticos, tratamientos con hierro actuales y emergentes, objetivos del tratamiento y resultados en pacientes. La segunda conferencia discutirá temas más específicamente relacionados con agentes estimulantes de la eritropoyesis, incluyendo epoetinas y factores inhibidores de la propil hidroxilasa inducidos por la hipoxia. Aquí proporcionamos una descripción concisa de los puntos de consenso y controversias resultantes de la primera conferencia y priorizamos las preguntas clave que es preciso responder para futuras investigaciones

Kidney International (2021) 99, 1280–1295; https://doi.org/10.1016/ j.kint.2021.03.020

Correspondencia: Jodie L. Babitt, Massachusetts General Hospital, 185 Cambridge St., CPZN-8208, Boston, Massachusetts 02114, USA. E-mail: Babitt.jodiemgh.harvard.edu; or Tilman B. Drüeke, Inserm Unit 1018, Team 5, CESP, Hôpital Paul Brousse, 16 Avenue Paul Vaillant, Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France. E-mail: tilman.drueke&inserm.fr 17See Appendix for list of other Conference Participants. Received 30 December 2020; revised 2 March 2021; accepted 9 March 2021; published online 8 April 2021

PALABRAS CLAVE : anemia; enfermedad renal crónica; diálisis; factores estimulantes de la eritropoyesis; eritropoyetina; hepcidina; factores inhibidores de la propil hidroxilasa inducidos por la hipoxia; hierro; deficiencia de hierro.

Copyright 2021, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Published by Elsevier, Inc., on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

La anemia y la deficiencia de hierro son prevalentes en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) [1] [2] [3] [4] [5] [6] y se asocian con mala evolución [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15]. La guía de anemia de

2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) proporciona recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la anemia en la ERC, incluido el uso de agentes de hierro, agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y transfusiones de glóbulos rojos [16]. En muchos países, la práctica clínica se ha desplazado hacia un uso reducido de AEE y un aumento de los suplementos de hierro [21] [22] [23] [24] [25] [26]. Los siguientes 8 años han producido una gran cantidad de nuevos datos de ensayos clínicos y biológicos, incluida la aparición de nuevos agentes de hierro y otros tratamientos nuevos para la anemia, que invitan a una reevaluación de la guía de 2012. En diciembre de 2019, KDIGO celebró la primera de dos conferencias de controversias sobre el manejo óptimo de la anemia enfocadas en el hierro, para analizar críticamente las últimas evidencias, evaluar la necesidad de actualizar la guía e identificar incógnitas para investigaciones futuras. La segunda conferencia, programada para 2021, abordará los AEE y los nuevos tratamientos de la anemia, incluidos los factores inducidos por la hipoxia-inhibidores de la prolil hidroxilasa (HIF-PHI), después de que estén disponibles resultados a largo plazo de los estudios en curso.

ETIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE HIERRO Y ANEMIA EN ERC

Nuevos conocimientos sobre la homeostasis del hierro y la anemia en la ERC

El hierro es un componente esencial de la hemoglobina para la eritropoyesis. La ERC se asocia con varias alteraciones en la homeostasis del hierro que dan como resultado un suministro inadecuado, que se clasifica en términos generales como deficiencia absoluta y deficiencia funcional de hierro. La deficiencia absoluta de hierro es un déficit de hierro corporal total que se manifiesta con cantidades reducidas de hierro circulante y almacenado. La deficiencia funcional de hierro se ha definido como una deficiencia de hierro circulante que limita la eritropoyesis a pesar de que las reservas corporales de hierro son normales o elevadas. La distinción entre deficiencia de hierro absoluta y funcional es importante para determinar la etiología de la anemia y el enfoque terapéutico óptimo.

En las últimas dos décadas, han habido nuevos hallazgos sobre la regulación de la homeostasis sistémica y la fisiopatología de la deficiencia de hierro, tanto absoluta como funcional, en la ERC, incluidos los descubrimientos del eje de la hepcidina-ferroportina, la eritroferrona y la función de los HIFs (Figura 1) [27] [28] [29] [30]. La ERC avanzada se asocia con un balance de hierro negativo debido a una ingesta dietética reducida, una absorción enteral alterada y un aumento de las pérdidas [31]. La deficiencia funcional de hierro es multifactorial, debido en parte al exceso de hepcidina (como consecuencia de la inflamación, la disminución del aclaramiento renal y la reducción de la producción de eritropoyetina (EPO)), lo que lleva al secuestro de hierro en los macrófagos [32]. Los AEE también pueden contribuir a la deficiencia funcional de hierro al provocar una demanda importante, que excede cinéticamente al suministro de hierro. Otros factores que contribuyen a la anemia de la ERC incluyen la producción reducida de EPO, la respuesta deficiente de la médula ósea, la supervivencia acortada de los hematíes y la supresión directa de la médula ósea.

Definiciones y diagnóstico del déficit de hierro y la anemia: hacia una mayor precisión

Las definiciones y el diagnóstico del déficit de hierro y la anemia en la ERC se basan históricamente en 3 parámetros: hemoglobina (Hb), saturación de transferrina sérica (TSAT), ue es un indicador del hierro circulante y ferritina sérica, que es un indicador del hierro almacenado. En la ERC, el déficit absoluto de hierro se ha definido si: TSAT 20% y ferritina 100 mg/l en pacientes que no están en hemodiálisis (NDCKD) o 200 mg/l en pacientes en hemodiálisis (HDCKD). El déficit funcional de hierro se ha definido como TSAT 20% y ferritina > 100 mg/l en pacientes NDCKD o > 200 mg/l en pacientes HDCKD [16] [33] [34] [35] [36]. Sin embargo, estos términos y definiciones se han sometido a escrutinio y discusión [37] [38]. Los participantes de la conferencia acordaron que los parámetros utilizados actualmente no son fiables para

estimar las reservas corporales de hierro o predecir la respuesta a la terapia. Además, podría ser de utilidad clínica distinguir de forma más precisa subgrupos de "déficit funcional de hierro" debido a la inflamación/secuestro de hierro mediado por hepcidina versus déficit de hierro cinético por eritropoyesis masiva estimulada por AEE, para plantear el tratamiento óptimo. Estas áreas fueron identificadas de alta prioridad para la futura investigación (Tabla 1).

El desarrollo y adopción de nuevas pruebas para diagnosticar con más precisión el déficit de hierro, tanto absoluto como funcional, y para monitorizar la respuesta al tratamiento, es otra área de investigación de alta prioridad. Se han desarrollado varios parámetros de los glóbulos rojos que ahora están disponibles en múltiples analizadores de hematología, incluido el contenido de Hb reticulocitaria y el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos [39] [40]. La Hb reticulocitaria indica si el hierro se incorpora a los reticulocitos 3-4 días después de comenzar la administración de hierro y, por lo tanto, sirve como un parámetro funcional que puede ser útil para guiar el tratamiento con hierro y con AEE [41] [42] [43] [44] [45]. El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos refleja la disponibilidad de hierro en los 2-3 meses anteriores, convirtiéndose en un parámetro funcional sensible a largo plazo.

Sin embargo, el uso clínico generalizado de ambos parámetros está limitado por la ausencia de unos límites clínicos universales. La necesidad de muestras de sangre fresca también limita el uso del porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos [46]. Parámetros para evaluar otras consecuencias funcionales del déficit de hierro o su corrección, por ejemplo, en el músculo esquelético y el corazón, podrían ser útiles, pero no están disponibles. La hepcidina no ha demostrado ser un marcador fiable para distinguir el déficit de hierro funcional del absoluto o para determinar la capacidad de respuesta a AEE en pacientes con ERC [32]. Otros métodos diagnósticos relacionados con nuevos conocimientos mecanicistas, por ejemplo, la concentración de eritroferrona, se están investigando todavía.

Déficit de hierro y anemia en la ERC

Los datos de varios países muestran que la anemia y el déficit de hierro siguen siendo muy prevalentes en pacientes con ERC. En pacientes con NDCKD, varios estudios (US Veteran study, REport of COmorbidities in non-Dialysis Renal Disease Population in Italy (RECORD-IT) y Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study (CKDoppS)) encuentran que entre el 21% y el 62% de los pacientes tienen anemia, definida como Hb 12 g/dl en mujeres y 13,5 g/dl en hombres, con una prevalencia creciente en la ERC más avanzada [47] [48] [49]. Además, entre el 15% y el 72,8% tienen ferritina 100 mg/l o TSAT 20%, y entre el 8-20% tienen ambos parámetros por debajo del umbral [3] [47] [48] [50] [51]. Para los pacientes HDCKD, los datos del Sistema de Datos Renales de Estados Unidos (USRDS) [52] muestran que 64,5%, 14,4% y 6,6% tienen concentraciones de Hb entre 10-12 g/dl, 9 y 10 g/dl o menos de 9 g/dl, respectivamente. Es más, el 15,8% tiene TSAT 20% y el 4,9% tiene ferritina 200 mg/l [53]. Los datos de un registro japonés muestran que el 36,3%, 60,2% y 28,0% de los pacientes con HDCKD tienen TSAT 20%, ferritina 100 mg/l, o ambos, respectivamente [54]. En pacientes en diálisis peritoneal, la prevalencia de anemia por déficit de hierro está en el rango de 16% a 23% [55]. Estas observaciones pueden reflejar una mala adherencia a las prescripciones de hierro oral en NDCKD y diálisis peritoneal, así como inercia terapéutica, es decir, falta de prescripciones adecuadas de hierro o AEE, a pesar de concentraciones bajas de Hb y/o déficit de hierro.

HIERRO, ANEMIA Y RESULTADOS EN LA ERC

Los datos observacionales indican que la anemia está asociada con resultados adversos en todos los estadios de la ERC [7] [15] [56] e insuficiencia cardíaca congestiva [57]. En la ERC, la anemia se asocia con un mayor riesgo de hospitalizaciones, enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo y mortalidad [58]. Además, la TSAT 20% también se asocia con hospitalizaciones cardiovasculares y mortalidad [49] [54] [59]. Sin embargo, dada la asociación de anemia y déficit de hierro con otras comorbilidades, el riesgo independiente de la concentración de Hb y / o hierro no se conoce.

Beneficios de la administración de hierro en la ERC

En pacientes con ERC, los datos sobre los beneficios de la administración de hierro son limitados (Tabla 2) [60] [61] [62] [63] [64] [65]. Los resultados del estudio PIVOTAL (Proactive IV Iron Therapy in Haemodialysis Patients), un ensayo controlado aleatorio (ECA) de más de 2000 pacientes con HDCKD, indican que la administración mensual proactiva de 400 mg de hierro intravenoso (i.v.) en pacientes con ferritina sérica 700 mg/l y TSAT 40% disminuye el uso de AEE y reduce el riesgo combinado de muerte por todas las causas, infarto de miocardio no-fatal, accidente cerebrovascular no-fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con dosis bajas i.v. hierro administrado si la ferritina es 200 mg/l o TSAT 20% [62].

En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y deficiencia de hierro, múltiples ensayos clínicos (RCT) muestran que el hierro i.v. tiene beneficios en términos de objetivos finales intermedios (prueba de caminar 6 minutos, calidad de vida, clase funcional NYHA) y hospitalización [60] [61] [66]. Dentro de los estudios de insuficiencia cardíaca, aquellos con ERC tuvieron beneficios similares en los análisis de subgrupos [60] [61]. Los resultados del metanálisis también sugieren que el hierro i.v. reduce el riesgo combinado de recurrencia cardiovascular u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca [67]. En particular, los beneficios de la administración de hierro en los pacientes con insuficiencia cardíaca parecen ser independientes de la Hb [60] [61].

Además, la deficiencia de hierro sin anemia puede ser clínicamente relevante en otros contextos [68] [69], aunque disponemos de datos limitados en la ERC [14]. Comprender el impacto clínico de la deficiencia de hierro y su corrección, independientemente de la anemia, es un área de investigación de alta prioridad para futuros estudios en pacientes con ERC (Tabla 1).

Riesgos de la administración de hierro en la ERC

Dado que el hierro es esencial para casi todos los microorganismos infecciosos, existe la preocupación de que la administración de hierro pueda aumentar el riesgo de infección [70] [71] [72]. El hierro también puede promover el estrés oxidativo participando en la reacción de Fenton [73]. Algunos autores sugieren que este mecanismo puede contribuir potencialmente a aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, la velocidad de progresión de la ERC y otros daños orgánicos en pacientes con ERC [31]. El hierro no unido a transferrina puede ser particularmente importante como factor de riesgo para ciertos patógenos, particularmente bacterias gramnegativas y otras bacterias siderófilas [70] [71]. La concentración de hierro plasmático lábil, un componente del hierro no unido a transferrina, también puede ser indicativo de sobrecarga de hierro clínicamente significativa [74]. Sin embargo, los ensayos de laboratorio validados para la determinación de hierro no unido a transferrina y hierro plasmático lábil no están aún accesibles en clínica y requerirían la estandarización del ensayo, el consenso sobre valores de referencia y estudios de resultados clínicos para determinar formatos de ensayo clínicamente relevantes y umbrales tóxicos antes de la introducción en la práctica clínica [75] [76]. Además, los datos en pacientes con hemocromatosis hereditaria sugieren que el daño toxico a los órganos requiere una exposición prolongada a niveles elevados de IST y hierro plasmático lábil [77].

Los datos de ensayos clínicos ahora se están acumulando para evaluar mejor los riesgos de la administración de hierro en pacientes con ERC (Tabla 3) [78] [79] [80] [81] [82] [83] [84]. Según el estudio PIVOTAL, los pacientes en HDCKD del brazo de dosis alta de hierro i.v. tuvieron una menor incidencia de evento clínico agregado (mortalidad y/o eventos CV) en comparación con el brazo de dosis baja de hierro i.v. [62]. Además, las tasas de infección fueron similares en ambos brazos [81]. Asimismo, aunque los pacientes que se dializaban a través de un catéter tuvieron tasas de infección más altas que las que se dializaban a través de una fístula, el hierro i.v. no influyó en este resultado [81]. Un metaanálisis de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos previos tampoco respalda un mayor riesgo de infección o eventos cardiovasculares

asociados al uso de hierro i.v. [80], aunque esta conclusión está limitada por un número reducido de participantes y eventos y por la heterogeneidad estadística [85]. En general, estos datos son tranquilizadores con respecto a la seguridad del hierro i.v. del brazo administrado en dosis alta del PIVOTAL.

Sin embargo, los datos de estudios observacionales retrospectivos sugieren que una administración más intensa de hierro i.v. (mayor que en PIVOTAL) pudiera estar asociado con un mayor riesgo de mortalidad e infecciones [86].También se ha informado de un mayor riesgo de mortalidad relacionada con infecciones en pacientes en HDCKD por catéter que reciben dosis en bolo frente a dosis de mantenimiento [87]. Los datos con respecto a si la administración de hierro i.v. en dosis alta aumenta los riesgos de infección o evento CV en pacientes NDCKD son contradictorios.

Por ello, debemos ser cautelosos y no recomendar estrategias agresivas de hierro i.v. para los pacientes con NDCKD hasta no disponer de resultados de más ensayos clínicos específicos en este área [78] [79] [82]. Es más, los participantes en la conferencia continúan recomendando suspender la administración de hierro i.v. durante infecciones activas, ya que este perfil de pacientes infectados fue excluido de los ensayos clínicos actualmente disponibles. Los estudios sobre los efectos de dosis altas de hierro i.v. en pacientes infectados (incluyendo tipos específicos como p.e. bacterias gram negativas) sobre la mortalidad constituyen un área de investigación prioritaria en el futuro (Tabla 1).

Hierro, anemia y alteraciones del metabolismo óseo mineral asociadas a la ERC

El hierro, la inflamación y la eritropoyesis desempeñan un papel fundamental en la regulación del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), que juega un papel en las alteraciones óseo-mineral asociadas a la ERC [88] [89]. En la ausencia de ERC, el déficit de hierro, la administración de AEE y la inflamación, aumentan los niveles de FGF23 terminal (cFGF23) aumentando simultáneamente la transcripción y la escisión de FGF23, mientras que los niveles de FGF23 intacto biológicamente activo (iFGF23) permanecen prácticamente sin cambios. Sin embargo, en la ERC, donde la escisión de FGF23 está alterada, la deficiencia de hierro, los AEE y la inflamación aumentan el iFGF23. Las cantidades relativas de iFGF23 y cFGF23 circulantes se ven afectadas no sólo por el estado del hierro, la inflamación, el uso de AEE y la presencia de ERC, sino también por la formulación de hierro administrada (Tabla 4) [90] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97] .

De hecho, ciertos preparados de hierro i.v aumentan el iFGF23 a través de mecanismos que parecen estar relacionados con la capa de carbohidratos [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97] [98]. Por el contrario, el citrato férrico, al funcionar como un quelante de fosfato, puede disminuir los niveles de cFGF23 e iFGF23 [99] [100]. Estos efectos pueden ser importantes no solo para las alteraciones óseo-mineral asociadas a la ERC, sino también para los efectos cardiovasculares y de mortalidad que están fuertemente asociados con el exceso de FGF23, [101] [102] [103] aunque el papel causal del exceso de FGF23 per sé en la enfermedad cardiovascular sigue siendo un tema de debate [104]. Se necesitan estudios futuros para definir mejor el impacto de la deficiencia de hierro, la anemia, la terapia con hierro y los AEE en la enfermedad óseo-mineral de la ERC y sus resultados adversos asociados. Estos estudios también deben tener en cuenta el carácter bidireccional de estas relaciones, ya que el FGF23 también está implicado como regulador de la eritropoyesis, el metabolismo del hierro y la inflamación sistémica [105] [106] [107] [108].

Hierro, respuesta inmune y microbiota

Se reconoce cada vez más que el hierro tiene un impacto en la inmunidad del huésped al alterar la proliferación y diferenciación de las células inmunitarias y al regular directamente la formación de citocinas y los mecanismos efectores inmunes antimicrobianos [109]. Estos efectos no solo pueden influir en el riesgo de infección como se discutió anteriormente, sino que también pueden tener otras consecuencias para la salud, incluyendo una respuesta potencialmente disminuida a la vacunación en caso de deficiencia de hierro

[110] [111] [112]. Además, la suplementación con hierro oral puede alterar la microbiota intestinal y el metabolismo intestinal y sistémico, lo que puede afectar la salud intestinal, la inmunidad del huésped y tener otras consecuencias sistémicas para la salud [109]. Son necesarios estudios futuros para abordar estos problemas de una manera más detallada en pacientes con ERC.

Diseño de ensayos clínicos futuros

En la actualidad, solo el estudio PIVOTAL ha tenido un tamaño de muestra y una duración suficientes para permitir conclusiones estadísticamente válidas con respecto a los efectos de la administración de hierro en los resultados clínicos en pacientes con HDCKD. Se necesitan estudios similares en pacientes con NDCKD y estudios con diferentes objetivos de tratamiento y preparaciones de hierro en pacientes con HDCKD y NDCKD (Tabla 1). Futuros ensayos clínicos controlados y randomizados serán beneficiosos para desarrollar herramientas mejoradas y validadas que puedan determinar los objetivos óptimos de la corrección de la anemia de forma individualizada, medir la calidad de vida informada por los pacientes y evaluar los resultados clínicos concretos (Tabla 1). Estas herramientas deben ser fáciles de incluir en los ensayos y útiles en la práctica clínica. Podrían incluir dispositivos de salud portátiles (rastreadores de teléfonos), escalas de salud y test al caminar, destinadas a examinar las mejoras en el bienestar general. Muchas preguntas podrían abordarse a través del diseño de ensayos clínicos adaptados, que permitan modificaciones, planificadas en función de los datos de los ensayos recopilados. Estos enfoques adaptados podrían tener varias ventajas: (i) eficiencia estadística, especialmente con diseño secuencial y modificación adaptativa del tamaño de la muestra; (ii) un proceso para la finalización temprana del estudio, reduciendo así la exposición del paciente al riesgo asociado a la intervención; (iii) una mejor comprensión de los efectos de los fármacos en los subgrupos seleccionados; y (iv) receptividad de las partes interesadas tanto los patrocinadores como los pacientes.

USO DE SUPLEMENTOS DE HIERRO EN EL MANEJO DE LA ANEMIA DE LA ERC

Hierro oral

Los compuestos de hierro orales disponibles en la actualidad (Tabla 5) [113] tienen una eficacia variable para aumentar la Hb, la ferritina y la TSAT, y para reducir el uso de AEE y trasfusiones de sangre [65] [114] [115]. Los inconvenientes del hierro oral incluyen su menor eficacia en comparación con la ferroterapia i.v. [65] [115], la intolerancia gastrointestinal, la pobre absorción gastrointestinal debida a niveles elevados de hepcidina y posibles cambios en el microbioma (ver arriba) [109]. Sin embargo, la ferroterapia oral no es invasiva, evita complicaciones en el lugar de la inyección, no pone en peligro el capital venoso para la creación de fístulas arteriovenosas, no se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad o aumento de las tasas de infección y no tiene efectos directos para inducir FGF23.

Las nuevas formulaciones de hierro oral pueden ofrecer algunas ventajas respecto a las formulaciones de hierro oral previamente disponibles en términos de eficacia y tolerabilidad, pero esta es un área poco estudiada. En pacientes con NDCKD (no diabéticos), se ha demostrado que el citrato férrico aumenta el IST, la ferritina y la Hb, asociado a una disminución del fosfato sérico y de los niveles de FGF23, así como de las necesidades de hierro i.v y de AEE [82] [100]. La evidencia preliminar de un solo ensayo sugiere que el citrato férrico reduce las tasas de hospitalización y muerte en comparación con el tratamiento estándar [100]. El hierro liposomal evita el contacto directo del hierro con la mucosa intestinal y evita el bloqueo del eje hepcidina-ferroportina intestinal a través de un mecanismo de captación diferente en las células M intestinales [113] [114] [115]]116]. En un pequeño ensayo clínico, el hierro liposomal aumentó la Hb en pacientes con NDCKD [116], aunque se necesitan ensayos clínicos más amplios que lo confirmen. Se han designado como áreas de investigación de alta prioridad la realización de ensayos clínicos futuros que

investiguen los beneficios y riesgos de los nuevos compuestos de hierro oral en comparación con los compuestos clásicos o preparaciones de hierro i.v., y de las estrategias de dosificación óptimas (Tabla 1). En pacientes sin ERC, la administración oral de hierro en dosis única en días alternos versus cada día aumenta la absorción fraccional de hierro al limitar el impacto de la inducción de hepcidina mediada por hierro [117]. Deberían realizarse ensayos similares en pacientes con ERC (Tabla 1).

Hierro intravenoso

Las preparaciones (nanopartículas) de hierro i.v. están formadas por un núcleo de oxihidróxido / óxido de Fe3+ (Tabla 6) [118] recubierto con una capa de carbohidratos que determina funcionalidades específicas [119]. La evidencia disponible de ensayos clínicos [63] [113] [120] [121] [122] sugiere que las formulaciones de hierro i.v. tienen una eficacia comparable en la mejora de la Hb, ferritina e IST, y en reducir el uso de AEE o las transfusiones de sangre, aunque los similares de hierro sacarosa pueden tener una eficacia y seguridad menores comparados con el hierro sacarosa original [123] [124] [125]. Sin embargo, estos datos son limitados. El hierro i.v. tiene un buen perfil de seguridad global [65] [80] [115], aunque existen algunas diferencias de seguridad entre formulaciones. En particular, ciertas formulaciones i.v. confieren un mayor riesgo de hipofosfatemia,incluyendo el hierro carboximaltosa [90] [98] [126] [127] [128], el óxido de hierro sacarado [92], y el hierro polimaltosa [93], debido a su capacidad para inducir FGF23 (ver arriba). Aunque este riesgo se atenúa en pacientes con ERC más avanzada, se recomienda precaución en los receptores de trasplante de riñón y NDCKD. Además, se recomienda la medición del fosfato sérico en pacientes que reciben dosis repetidas o en pacientes sintomáticos que reciben la dosis pertinente de Fe i.v.. En general, la aparición de anafilaxia tras la administración de Fe i.v. es muy rara, pero se han descrito varios niveles de riesgo según las diferentes formulaciones de hierro i.v. [84].El riesgo de aparición de proteinuria [129] o marcadores de nefrotoxicidad puede variar dependiendo de la formulación de Fe i.v., pero los datos disponibles en pacientes con NDCKD sugieren que la administración de Fe i.v. no tiene un impacto negativo sobre la función renal (Tabla 3) [78] [130].

Las áreas prioritarias de investigación futura incluyen más ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparen una frente a otra las distintas formulaciones de Fe i.v. para confirmar una eficacia similar entre ellas y para comprender mejor las diferencias de seguridad, así como estudios específicos de biodistribución y biodisponibilidad (Tabla 1).

Administración de hierro a través de dializado

El citrato de pirofosfato férrico es una sal de hierro soluble en agua que se administra a través de dializado o i.v. [131] [132]. A diferencia de otros hierros i.v. que son absorbidos por los macrófagos reticuloendoteliales para liberalizar el hierro, el citrato de pirofosfato férrico libera hierro directamente a la transferrina circulante [133]. Ensayos aleatorizados fase 2 y 3 han demostrado que el citrato de pirofosfato férrico mantiene los niveles de Hb sin un aumento excesivo de las reservas de hierro, junto con una disminución en las necesidades de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) [134] [135].

Sin embargo, no se ha demostrado si el citrato de pirofosfato férrico tiene un perfil de seguridad superior en comparación con la administración de hierro oral o intravenoso.

Objetivos y estrategias de tratamiento óptimos

Una de las principales estrategias para controlar la anemia es mantener niveles adecuados de IST y ferritina. La guía de anemia de KDIGO 2012 recomienda una prueba de administración de hierro i.v. en pacientes HDCKD (o una prueba de 1 a 3 meses con hierro oral para pacientes con NDCKD) si se desea un aumento en la Hb o una disminución en la dosis de AEE y el IST es ? 30% y la ferritina es ? 500 mcg/l [16].

La terapia continua con hierro debe basarse en una evaluación integrada de las respuestas de Hb, las pruebas del metabolismo férrico, la tasa de dosis/respuesta de AEE, las pérdidas sanguíneas durante la evolución y el estado clínico, aunque los datos disponibles en la actualidad son insuficientes para recomendar estrategias de administración y dosificación de hierro i.v. a largo plazo. Es importante destacar que estas recomendaciones de objetivos de tratamiento se basaron en gran medida en datos de estudios observacionales.

Existen nuevos datos a partir de ensayos aleatorizados que proporcionan evidencias firmes y un mayor ajuste a las recomendaciones de la guía de 2012. En el caso de pacientes con NDCKD, el estudio FIND-CKD indicó que la administración de hierro i.v. para conseguir una ferritina objetivo de 400 a 600 mcg/l fue superior al hierro i.v. pautado para conseguir una ferritina objetivo de 100 a 200 mcg/l o hierro oral para conseguir un aumento de Hb 1 g/dl [136]. Sin embargo, no se evaluaron los eventos “duros” (directamente medibles y clínicamente relevantes: mortalidad, etc…) en los nuevos análisis [136].

Para los pacientes en hemodiálisis, el estudio PIVOTAL mostró que la actitud proactiva de administración de Fe i.v. administrado a menos que la ferritina sérica fuera > 700 mcg/l o el IST >40% fue superior a la estrategia de administración reactiva de Fe i.v. donde se pautaba Fe i.v. solo cuando el IST fuera 20 % y la ferritina 200 mcg/l, indicando que esta última estrategia debe evitarse [62].

Sin embargo, sigue siendo incierto si las estrategias de objetivos intermedios podrían ser suficientes o incluso óptimas. Además, se desconoce el límite superior del IST y de la ferritina en términos de seguridad, reducción de la dosis de AEE y los resultados o eventos duros de los pacientes. Estas preguntas deben abordarse en futuros estudios prospectivos aleatorizados tanto en pacientes con NDCKD como con HDCKD (Tabla 1).

Otras áreas poco estudiadas incluyen el algoritmo de tratamiento óptimo para el uso de la terapia con hierro en relación con la utilización de AEE [137]. Existe evidencia de que los objetivos de tratamiento óptimos pueden diferir en los diferentes países del mundo. Por ejemplo, los pacientes japoneses con HDCKD logran resultados similares con niveles medios de ferritina, mucho más bajos que los pacientes con HDCKD en los Estados Unidos y Europa, posiblemente relacionados con niveles más bajos de proteína C reactiva [138] [139]. Por lo tanto, otra área de investigación prioritaria es la terapia centrada en el paciente para adaptar mejor las decisiones de tratamiento en función de las características individuales del paciente (p. ej., fenotipo y genotipo) y no solo en los valores de Hb e IST de la población (Tabla 1).

EL IMPACTO DE LOS AEE Y LOS NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS EN EL CONTROL DE LA HEMOGLOBINA, EL ESTADO DEL METABOLISMO FÉRRICO Y LAS NECESIDADES DE SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO

Hierro y tratamiento con AEE

Los AEE aumentan las necesidades de hierro y disminuyen los distintos parámetros del metabolismo férrico, incluyendo hierro sérico, IST y ferritina. Los AEE también suprimen la hepcidina al inducir eritropoyesis y la eritroferrona, aumentando la disponibilidad de hierro desde las reservas de macrófagos y a partir de las fuentes dietéticas (Figura 1). La estimulación intensa con AEE puede desenmascarar o contribuir al déficit de hierro al provocar una fuerte demanda de hierro que supera el suministro del mismo. Esto puede ocurrir incluso si existen reservas adecuadas de hierro, particularmente en el contexto de una inflamación, que induce la síntesis de hepcidina y limita la liberación de hierro almacenado. Por tanto, la respuesta a los AEE se ve afectada por el estado del hierro y el grado de inflamación, que también inhibe la eritropoyesis a través de otros mecanismos [140] [141] [142].

Nuevas futuras terapias

Los HIF-PHI son pequeñas moléculas inhibidoras de las dioxigenasas (PHD1, PHD2 y PHD3) del dominio prolil-4-hidroxilasa (PHD), que detectan el oxígeno y el hierro y controlan la actividad de los HIF [143]. Los HIF son heterodímeros y actúan como factor de transcripción constituidos por una subunidad ? y tres subunidades ? reguladas por el oxígeno y el hierro (HIF-1 ?, HIF-2 ? o HIF-3?). En presencia de oxígeno y hierro, las subunidades de HIF-? se hidroxilan rápidamente por los PHD, lo que lleva a su degradación. Cuando el oxígeno y el hierro son deficitarios, los HIF se estabilizan para regular los procesos biológicos que facilitan el transporte y la entrega de oxígeno y hierro para mejorar la supervivencia celular, incluidos los genes involucrados en la angiogénesis, la glucólisis anaeróbica, el metabolismo mitocondrial y de ácidos grasos, la diferenciación y motilidad celular, la eritropoyesis y el metabolismo del hierro [144].

Los HIF-PHI inhiben la degradación de las subunidades HIF-? independientemente de los niveles de oxígeno y hierro, lo que da como resultado una mayor expresión de genes regulados por HIF, como EPO y genes implicados en la captación y transporte de hierro, por ejemplo, divalente por ejemplo, el transportador de metal divalente 1, citocromo B duodenal, ferroportina y transferrina [145] [146]. HIF-2 es particularmente importante en la regulación de los genes de la eritropoyesis y en el metabolismo del hierro (Figura 1).

Efectos sobre la eritropoyesis.

Los HIF-PHI estimulan la producción endógena de EPO en el riñón y en el hígado y pueden ejercer otros efectos que favorecen la eritropoyesis en la médula ósea [147]. Los resultados de los ensayos clínicos fase 2 y 3 en pacientes con ERC publicados recientemente, han demostrado que los HIF-PHI son eficaces para corregir y mantener estables los niveles de Hb [148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [156]. Otro dato destacable que se ha descrito en los pacientes tratados con los HIF-PHI, es que se objetivan niveles plasmáticos de EPO más bajos que en los pacientes que reciben tratamiento con los AEEs tradicionales administrados por vía i.v. [151] [157]. La determinación de niveles en plasma de EPO más bajos puede suponer un importante beneficio clínico, ya que las dosis altas de AEEs en pacientes con ERC se ha asociado con un aumento del riesgo de morbimortalidad [158] [159]. Los resultados de varios estudios fase 3, realizados en pacientes con HDCKD en Asia, han demostrado la no inferioridad de los HIF-PHI en comparación con los AEEs tradicionales [150] [160] [161], pero aún es necesario esperar a los ensayos de seguridad para poder valorar la eficacia global y cardiovascular de este grupo de fármacos. Se prevé revisar todos estos datos en la conferencia de controversias de las KDIGO sobre nuevas terapias para el tratamiento de la anemia de los pacientes con ERC, prevista para este mismo año 2021.

Impacto en el metabolismo del hierro.

Se ha descrito que el efecto de los HIF-PHs en la homeostasis del hierro es principalmente por 2 mecanismos: (i) disminución de la producción de hepcidina en el hígado y (ii) aumento de la transcripción de genes que promueven la absorción intestinal y el transporte del hierro (Figura 1) [145]. La administración oral de HIF-PHI a los pacientes con ERC se ha asociado a una disminución de los niveles plasmáticos de hepcidina en comparación con los que recibieron placebo en los ensayos clínicos de fase 2 y 3 (Tabla 7) [150] [160] [161] [162] [163] [164] [165] [166] [167] [168] [169] [170] [171] [172] [173]. Varios estudios llevados a cabo, entre los que destacan estudios genéticos, estudios basados en cultivos celulares, así como estudios con anticuerpos neutralizantes de EPO, han proporcionado pruebas de que la hepcidina no es un objetivo transcripcional directo de HIF. En cambio, la activación sistémica o hepática específica de HIF suprime la hepcidina indirectamente a través de efectos dependientes de EPO en la eritropoyesis [174] [175] [176], que es el mismo mecanismo de acción para la supresión de hepcidina que los AEEs tradicionales. Son pocos los ensayos que han comparado los efectos sobre los niveles plasmáticos de hepcidina entre los pacientes a los que se les administra HIF-PHI y los que reciben los AEE tradicionales (Tabla 7). Estos estudios además tienen varias limitaciones, por lo que se requiere interpretarlos con precaución. Se necesitan

más datos para poder definir si los HIF-PHI y los AEE son diferentes en cuanto a la capacidad para suprimir la liberación de hepcidina, y para conocer cuáles son los mecanismos moleculares responsables.

El papel de los fármacos HIF-PHI en la cinética del hierro en pacientes con ERC todavía no es bien conocido, los datos publicados son limitados para poder dar conclusiones definitivas (Tabla 7), aunque en el momento actual, conocer cómo influyen en esta cinética, es prioritario (Tabla 1). Aunque los resultados obtenidos de los estudios fase 2 y fase 3 sugiere que los HIF-PHIpueden reducir la necesidad de administrar suplementos de hierro i.v. [150] [162] [169] [177] [178] [179] [180] el grado en el que esto ocurre, especialmente en pacientes que están inflamados, sigue sin estar claro y es necesario establecerlo con futuros estudios. Queda también pendiente establecer hasta qué niveles de hierro es necesaria reponerlos y qué parámetros de laboratorio deben determinarse antes de iniciar de forma segura el tratamiento con los HIF-PHI. Las recientes recomendaciones de la Asian Pacific Society of Nephrology enfatizan en la importancia de evitar la reducción excesiva de los niveles de hierro sérico por HIF-PHI para minimizar el riesgo de efectos adversos asociados [181].

Otras áreas pendientes de resolver.

Existen otras áreas de investigación respecto a los mecanismos de acción de los HIF-PHI pendientes de resolver, y que en el momento actual, son una prioridad (Tabla 1). En particular, dado que los HIF regulan una gran cantidad de genes, no solo con efectos en la eritropoyesis, es muy importante conocer qué efectos no eritropoyéticos tienen y si estos son beneficiosos o pueden ser deletéreos [182]. Se sabe que algunos de los HIF-PHI reducen los triglicéridos séricos, el colesterol total y los niveles de lipoproteínas de baja densidad, en parte debido a un aumento en la degradación de la HMG-CoA reductasa, mediado por HIF [183] [184]. Algunos estudios preclínicos sugieren que los HIF-PHI disminuyen la presión arterial en modelos animales de ERC [185], pero este dato no ha sido corroborado aún en los ensayos clínicos. Otros beneficios observados en modelos animales son potenciales efectos antiinflamatorios mediados por HIF [186] [187], protección contra lesiones isquémicas y reducción de la progresión de la ERC [188]. Aunque los datos obtenidos de los estudios clínicos fases 2 y 3 han sugerido que los HIF-PHI pueden ser eficaces en pacientes con ERC independientemente del nivel basal de proteína C reactiva (Tabla 7) [150] [157] [177] [178] [189], es importante tener en cuenta que los pacientes muy inflamados fueron excluidos de la mayoría de estos ensayos. Entre las áreas de preocupación con respecto a los HIF-PHI se incluyen los posibles efectos en promover el desarrollo y crecimiento de tumores, el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar [190] [191] [192] [193] [194], el posible efecto promotor del crecimiento de los quistes en pacientes con enfermedad renal poliquística [195], los efectos proangiogénicos en pacientes con retinopatías [196], el aumento de las calcificaciones vasculares [197] y el riesgo de alteraciones en el desarrollo embrionario y fetal.

Cabe destacar que hay varios HIF-PHI que se encuentran en desarrollo clínico avanzado (daprodustat, desidustat, enarodustat, molidustat, roxadustat, vadadustat), varios de ellos ya están comercializados en Asia.

Aunque todos los fármacos del grupo HIF-PHI son inhibidores potentes de PHD1, PHD2 y PHD3 y estabilizan tanto HIF-1? como HIF-2 ? [198], existen diferencias tanto en la farmacocinética como en la farmacodinamia, así como en la dosificación y en la vida media. También se sabe que hay diferencias en el grado de activación génica regulada por HIF. Todas estas áreas están aún pendientes de definir y se evaluaran en profundidad en la conferencia de controversias de KDIGO programado para este mismo año 2021.

Otras estrategias terapéuticas nuevas

Actualmente están en discusión nuevas estrategias para el tratamiento de la anemia relacionada con la ERC que están en fase de investigación. Estas nuevas estrategias incluyen a los inhibidores de la producción de hepcidina o de su acción, que están en etapas de desarrollo a nivel preclínico y clínico (Tabla complementaria

S1). Otras terapias que se están evaluando como alternativas para el tratamiento de la anemia renal, actualmente se utilizan o están siendo investigadas para el tratamiento de otras enfermedades como por ejemplo, los anticuerpos específicos de interleucina-6, otros productos biológicos antiinflamatorios y aquellos fármacos que actúan como “trampas” del ligando del receptor de activina [199] [200] [201] [202].La combinación de varios enfoques terapéuticos y el desarrollo de opciones de diseñar un tratamiento individualizado para la anemia renal se han reconocido como áreas importantes de investigación (Tabla 1). Por apuntar a múltiples procesos patógenos subyacentes simultáneamente, las terapias combinadas tendrían potencial para crear terapias individualizadas, minimizando costos y efectos colaterales y mejorando posiblemente la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la combinación de varias terapias también podría aumentar el número de pastillas que se deben tomar, y por tanto aumentar el riesgo de eventos adversos.

En esta reunión se ha enfatizado en el hecho de que las nuevas estrategias terapéuticas para la anemia renal requieren que se realice una reevaluación de la estrategia de suplementación con hierro y también de los parámetros clínicos y de laboratorio que se deben determinar antes del inicio y para adecuado seguimiento del tratamiento.

Poblaciones especiales con enfermedad renal crónica

En algunas poblaciones, el tratamiento con hierro merece consideraciones específicas (Tabla complementaria S2). La seguridad y eficacia de los tratamientos para la anemia en niños con ERC es un área poco estudiada. La ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que estudien los efectos de los AEE y el hierro sobre eventos serios en pacientes pediátricos anémicos con ERC plantea dudas sobre si el manejo actual de la anemia y de suplementación de hierro es apropiado. Los resultados de pequeños estudios abiertos y retrospectivos sugieren que los nuevos agentes de hierro, incluidos pirofosfato y citrato férricos, puede ser eficaz en los niños [131] [203], pero se requieren más datos para confirmar estos hallazgos. Las investigaciones clínicas sobre HIF-PHI en pacientes pediátricos con ERC aún no están disponibles, pero están previstas [204]. Se planteó preocupación a propósito de los posibles efectos adversos de la activación sistémica de HIF en el desarrollo embrionario y fetal, así como en el desarrollo y crecimiento en los niños.

En particular, los efectos reductores del colesterol que se han comunicado con algunos HIF-PHI pueden afectar al desarrollo del sistema nervioso y mielinización. Además, los modelos de ratón han mostrado efectos adversos de la activación genética de HIF sobre el crecimiento y desarrollo del hueso y del cartílago [205] [206]. Sin embargo, es difícil extrapolar los hallazgos de modelos genéticos en ratones y hacer predicciones sobre los efectos de la estabilización farmacológica de HIF en niños con ERC.

CONCLUSIONES

Los participantes de la conferencia estuvieron de acuerdo en que existe nueva información extraída de los nuevos ensayos clínicos aleatorizados prospectivos y nuevos tratamientos para justificar la convocatoria de un nuevo grupo de trabajo para revisar las guías de anemia KDIGO 2012.

También hubo consenso en que hay muchas áreas donde se necesita mucha más investigación. En particular, los parámetros actualmente utilizados de Hb, IST y ferritina sérica que no son fiables para estimar los depósitos de hierro corporales o predecir la respuesta al tratamiento. Además, los límites óptimos, los objetivos y estrategias de tratamiento para la anemia son todavía desconocidos y no se han personalizado para un estado específico de enfermedad, para la edad, sexo o en el contexto de otras comorbilidades.

La necesidad de incrementar la complejidad y especificidad de los objetivos de tratamiento para los pacientes están en consonancia con la tendencia a individualizar la terapia en todas las especialidades. Será importante para estudios futuros el desarrollo y validación de herramientas perfeccionadas para determinar objetivos de

corrección de anemia óptimos e individualizados, la medición de la calidad de vida informada por el paciente y la evaluación de eventos serios. Aunque se ha predicho que la familia de agentes HIF-PHI beneficia el metabolismo del hierro, los datos de estudios clínicos que corroboran sus propiedades ferrocinéticas predichas en pacientes con ERC todavía no están claramente establecidos y son de alta prioridad.

APÉNDICE

Otros participantes de la conferencia

Ali K. Abu-Alfa, Lebanon; Baris Afsar, Turkey; Amy Barton Pai, USA; Anatole Besarab, USA; Geraldine Biddle Moore, USA; Nicole Casadevall, France; Aleix Cases, Spain; Angel de Francisco, Spain; Kai-Uwe Eckardt, Germany; Steven Fishbane, USA; Linda F. Fried, USA; Tomas Ganz, USA; Yelena Z. Ginzburg, USA; Rafael Gómez, Colombia; Lawrence T. Goodnough, USA; Takayuki Hamano, Japan; Mark R. Hanudel, USA; Chuan-Ming Hao, China; Kunitoshi Iseki, Japan; Joachim H. Ix, USA; Kirsten L. Johansen, USA; Markus Ketteler, Germany; Csaba P. Kovesdy, USA; David E. Leaf, USA; Iain C. Macdougall, UK; Ziad A. Massy, France; Lawrence P. McMahon, Australia; Roberto Minutolo, Italy; Takeshi Nakanishi, Japan; Elizabeta Nemeth, USA; Gregorio T. Obrador, Mexico; Patrick S. Parfrey, Canada; Hyeong-Cheon Park, Korea; Roberto Pecoits-Filho, USA; Bruce M. Robinson, USA; Simon D. Roger, Australia; Yatrik M. Shah, USA; Bruce S. Spinowitz, USA; Tetsuhiro Tanaka, Japan; Yusuke Tsukamoto, Japan; Kriang Tungsanga, Thailand; Carl P. Walther, USA; Angela Yee-Moon Wang, Hong Kong, SAR, China; and Myles Wolf, USA

DISCLOSURE

JLB ha declarado recibir honorarios de consultoría de Disc Medicine e Incyte Corporation; propiedad de capital de Ferrumax Pharmaceuticals; apoyo a la investigación de los Institutos Nacionales de Salud (subvención RO1-DK087727) y la beca de investigación de Patricia y Scott Eston del Hospital General de Massachusetts ; y regalías de patentes de propiedad intelectual perteneciente al Massachusetts Hospital general que es licencia de Ferrumax Pharmaceuticals sobre terapias dirigidas a BMP y HJV para trastornos del hierro. MFE ha declarado recibir honorarios de consultoría de Vifor Pharma; servir en la n la Junta Asesora de Cablon Medical; y participar en agencias de oradores de Vifor Pharma. VHH ha declarado recibir honorarios de consultoría de Akebia Therapeutics, AstraZeneca, FibroGen, Incyte Corporation y Rockwell Medical. AVK ha declarado recibir honorarios de consultoría de Rockwell Medical. AL ha declarado recibir honorarios de consultoría de AstraZeneca y apoyo a la investigación de AstraZeneca. FL ha declarado recibir honorarios de consultoría de Amgen y AstraZeneca, y participar en agencias de oradores de Amgen, AstraZeneca y Roche. JM ha declarado recibir honorarios de consultoría de AstraZeneca y participar en agencias de oradores de Bayer Healthcare. DWS ha declarado recibir honorarios de consultoría de Silence Therapeutics. MJ ha declarado recibir honorarios de consultoría de Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Fresenius Medical Care Asia Pacífic, Mundipharma y Vifor Fresenius Medical Care; y participar en agencias de oradores de Astellas, AstraZeneca, Mundipharma, y Vifor Fresenius Medical Care; y recibir apoyo para la investigación de Amgen y el apoyo a la investigación futura de AstraZeneca. WCW ha declarado recibir honorarios de consultoría de Akebia / Otsuka, AstraZeneca, Bayer Healthcare, Janssen, Merck, Reata y Relypsa; futuros honorarios de consultoría de Boehringer Ingelheim; y apoyo a la investigación de los Institutos Nacionales de Salud. TBD ha declarado recibir honorarios de consultoría de Astellas, GlaxoSmithKline y KfH Stiftung; y futuros honorarios de consultoría de Astellas. Todos los demás autores declararon no tener conflicto de interés alguno.

AGRADECIMIENTOS

Esta conferencia fue patrocinada por KDIGO y apoyada en parte por becas educativas sin restricciones de Akebia Therapeutics, AMAG Pharmaceuticals, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim,

FibroGen, GlaxoSmithKline, Mitsubishi Tanabe Pharma Group, Pharmacosmos, Roche, Rockwell Medical, Torii Pharmaceutical, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Archivo complementario (PDF)

Tabla S1. Inhibidores de hepcidina en desarrollo.

Tabla S2. Consideraciones especiales en poblaciones específicas con ERC.

Estas tablas no deben traducirse yo creo. Están al final del PDF pinchando en el apartado de Supplementary File (PDF) pero no veo como hacer el click desde NAD.

Referencias complementarias.

La agenda de la conferencia, preguntas de discusión y las presentaciones de la sesión plenaria están disponibles en el sitio web de KDIGO: https://kdigo.org/conferencias / controversias-conferencia-sobre-manejo-óptimo-de-anemia-en-ckd /.

Tablas

Tabla 1: Prioridades de investigación para el manejo de la anemia en la ERC

Etiología y diagnóstico de la ferropenia y la anemia en la ERC

1. Describir la variabilidad de los parámetros de Hb y hierro por niveles de TFGe, estados de enfermedad, edad y sexo en todo el mundo para caracterizar con mayor precisión los valores de Hb "esperados" para las distintas poblaciones.
2. Definir e implementar un preanálisis óptimo y ensayos estandarizados en las diversas plataformas hematológicas para los parámetros de hematíes (p. Ej., Hb de los reticulocitos y % de hematíes hipocrómicos) con el fin de permitir un uso uniforme de los límites de decisión clínica y evitar la dependencia de ferritina y TSAT por sí solos. Educar a los médicos sobre la adopción de estas herramientas para la práctica clínica.
3. Desarrollar y validar nuevas herramientas diagnósticas de laboratorio, posiblemente en asociación con la industria.
4. Desarrollar y validar herramientas para detectar los síntomas de la anemia que sean fáciles de administrar y que tengan utilidad clínica, como dispositivos de salud portátiles (teléfono, rastreadores, Fitbits), escalas de fatiga y prueba de caminata de 6 minutos. Utilizar estos parámetros del paciente para evaluar una información óptima sobre su calidad de vida en relación con la mejora de los parámetros de Hb o hierro mediante ensayos clínicos
5. Determinar la viabilidad de redefinir la deficiencia de hierro funcional para describir con mayor precisión etiologías específicas (debido a la inflamación / secuestro de hierro del SRE mediada por hepcidina versus deficiencia de hierro cinético debido a incrementos rápidos de la eritropoyesis estimulada por AEE) y la utilidad de esta distinción para guiar la atención clínica. Esto requeriría validar pruebas de diagnóstico adicionales para discriminar entre las 2 entidades

Hierro, anemia y resultados en la ERC

1. Realizar un ECA para evaluar el impacto de diferentes preparados de hierro (preparados tradicionales de hierro por vía oral, citrato férrico e i.v.) sobre resultados clínicos concretos (eventos cardiovasculares adversos mayores, mortalidad, infección) y sobre resultados detectados por pacientes con ERC con deficiencia de hierro sin anemia
2. Llevar a cabo un gran ensayo en pacientes en hemodiálisis que examine los daños, beneficios y costos de la estrategia protocolizada de terapia con hierro (tal como en el ensayo PIVOTAL). Aleatorizar a los pacientes para que mantengan el hierro si la ferritina es de 400 frente a 700 frente a 1200 mg/l (ng/ml). Comparar los resultados clínicos duros (principales efectos adversos, eventos cardiovasculares, infecciones, mortalidad), resultados informados por los pacientes, uso de AEE y transfusiones.
3. Realizar ensayos clínicos para evaluar si la administración de hierro o AEE, para alcanzar los objetivos de Hb, conduce a mejores resultados clínicos (y previene las transfusiones). Son necesarios estudios con el fin de determinar las dosis óptimas de hierro y AEE para alcanzar los objetivos de Hb.

Uso de agentes de hierro en el manejo de la anemia por ERC

1. Realizar ensayos clínicos para definir los objetivos óptimos y las estrategias de tratamiento para el uso de agentes de hierro en pacientes con ERC con diferentes valores de TFGe o etiologías de la ERC, informadas por los datos epidemiológicos anteriores. Los estudios futuros deben apuntar a un fenotipo y genotipo más completo de los pacientes para permitir el desarrollo de enfoques más personalizados
2. Realizar ensayos clínicos para comparar los compuestos de hierro orales recientemente disponibles con los compuestos de hierro tradicionales orales e i.v. en pacientes con ERC; investigar la idoneidad de una administración de dosis única de hierro por vía oral en días alternos en pacientes con ERC; e investigar la estrategia de hierro oral proactivo versus reactivo en el tratamiento de la ERC (es decir, equivalente al ensayo PIVOTAL para la terapia con hierro oral)
3. Llevar a cabo pruebas directas de diferentes formulaciones de hierro i.v., incluidos los biosimilares de hierro, para evaluar la eficacia y seguridad relativas
4. Realizar estudios específicos sobre biodistribución y biodisponibilidad de compuestos de hierro.

AEE y terapias novedosas

1. Determinar las propiedades ferrocinéticas de HIF-PHI y el manejo óptimo del hierro para la terapia HIF-PHI, que incluyen:
    a. Parámetros diagnósticos óptimos para iniciar, monitorizar y optimizar la terapia HIF-PHI, incluidos parámetros de diagnóstico novedosos como Hb de reticulocitos y % de hematíes hipocrómicos
    b. Límites superiores de ferroterapia i.v. (es decir, ferritina, TSAT, dosis de hierro)
    c. Necesidades de hierro para una terapia exitosa, por ejemplo, preparados por vía oral versus y dosis de hierro i.v.
    d. Efectos de la terapia HIF-PHI sobre el eje eritroferrona / hepcidina
    e. Impacto de los HIF-PHI en la absorción intestinal de hierro mediante estudios con isótopos de Fe marcado
    f. Impacto de los HIF-PHI sobre la transferrina monoférrica y diférrica y cómo esto afecta las vías reguladoras de la hepcidina y la eritropoyesis
2. Realizar estudios dedicados a poblaciones específicas para definir las poblaciones de ERC que son adecuadas para la terapia HIF-PHI y aquellas que deben ser excluidas de la terapia HIF-PHI:
    a. Pacientes con nefropatía diabética y retinopatía
    b. Pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante
    c. Pacientes inflamados e hiporrespondedores a los AEE
    d. Pacientes pediátricos con ERC
    e. Pacientes con calcificaciones vasculares
    f. Pacientes con hipertensión arterial pulmonar
3. Explorar el potencial de las terapias combinadas dirigidas a los diferentes mecanismos patogénicos que subyacen en el desarrollo de la anemia en la ERC: tomar nota de aquellos fármacos, agentes o tratamientos que se están estudiando en otros entornos clínicos

ERC, enfermedad renal crónica; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; AEE, agentes estimulantes de la eritropoyesis; Hb, hemoglobina; HIF-PHI, inhibidor del factor prolil-hidroxilasa inducible por hipoxia; i.v., intravenoso; PIVOTAL, terapia proactiva con hierro intravenoso en pacientes en hemodiálisis; ECA, ensayo controlado aleatorizado; SRE, sistema reticuloendotelial; TSAT, saturación de transferrina; EPO, eritropoyetina.

Tabla 1.

Tabla 2. Evidencia de los beneficios clínicos de la administración de hierro

	Pacientes con ERC no en diálisis	Pacientes en diálisis
Reducción de insuficiencia cardiaca	Limitada (60, 61)	Sí (62)
Redución de infarto de miocardio	Limitada (63)	Sí (62)
Mejoria de calidad de vida	No estudiado	Limitada (64)
Disminución del cansancio	No estudiado	Limitada (64)
Mejoria función cognitiva	No estudiado	Limitada (64)
Disminución dosis de ESA	Sí (65)	Sí (65)
Disminución de trasfusiones	No estudiado	Sí (62)

ERC: enfermedad renal crónica; ESA: agentes estimuladores de la eritropoyesis

Tabla 2.

Tabla 4: Hierro y enfermedad mineral ósea asociada a ERC

	Effecto esperado sobre niveles plamáticos de C-terminal FGF23	Efecto esperado sobre niveles plasmáticos de FGF 23 intacto
Hierro sulfato oral	?	↔
Citrato férrico oral	↓	↓
FCM iv, hierro sacarato o hierro polimaltosa (90–93)	↓	↑
Hierro i.v. diferente de FCM, hierro sacarato o polimaltosa (90–93)	↓	↔
EPO (94–97)	↑	↔

EPO, eritropoeitina; FCM, fierro carboximaltosa; FGF23, factor d ecrecimiento fibroblástico-23, i.v., intravenoso.

El ensayo inmunometrico C-terminal FGF23 usda dos anticuerpos contra diferentes epítopos dentro del extremo C-terminal de la molécula, por lo que detecta hormo intacta y fragmentos c-terminales. El ensayo iFGF23 detecta sólo molecula completa (intacta)

Tabla 4.

Tabla 7. Resumen de los estudios fase 3 sobre los PHI-HIF en pacientes en diálisis y en pacientes con ERC no en diálisis.

Agente	Estudio	N	Seguimiento (semanas)	Comp	Ferritina	IST	TIBC o transferrina	Hepcidina	Colesterol (total o LDL)
Pacientes en diálisis (sin agente comparador o placebo)									
Daprodustat	Tsubakihara *et al.* (162)	28	24	Ninguno	↓	a	↑	↓	a
Roxadustat	Akizawa *et al.* (163) (PD)	13 (corr.) 43 (conv.)	24	Ninguno	a	a	b	a	=
	Akizawa *et al.* (164)	74 (corr.) 163 (conv.)	24–52	Ninguno	a	a	b	a	n.r.
Vadadustat	Nangaku *et al.* (166) (PD)	42	24	Ninguno	↓	↓	↑	↓	n.r.
Pacientes con ERC no en diálisis (sin agente comparador o placebo)									
Roxadustat	Chen *et al.* (169)	152	8 dc 18 ea	pbo (8 wk)	↓	↓	↑	↓	↓
	Akizawa *et al.* (170)	99	24	Ninguno	a	=	b	a	n.r.
	Coyne *et al.* (171) (ANDES)	922	52	pbo	↓	=	↑	↓	↓
	Fishbane *et al.* (172) (OLYMPUS)	2781	52	pbo	↓	=	↑	↓	↓
	Shutov *et al.* (173) (ALPS)	594	52–104	pbo	a	=	n.r.	a	↓
Pacientes en diálisis (comparado con AEE)									
Daprodustat	Akizawa *et al.* (160)	271	52	darbe	=	=	↑	↓	n.r
Roxadustat	Chen *et al.* (150) (HD y PD)	304	26	epoetina-alfa	b	↑	↑	a	↓
	Akizawa *et al.* 161	303	24	darbe	=	=	b	=	n.r.
	Provenzano *et al.* (165) Incident HD and PD (HIMAYALAS)	1043	52	epoetina-alfa	↓	=	↑	a	↓
Vadadustat	Nangaku *et al.* (167)	323	52	darbe	=	=	↑	a	n.r.
Pacientes con ERC no en diálisis (comparado con AEE)									
Daprodustat	Nangaku *et al.* (168)	299	52	epoetina-beta pegilada	a	a	b	a	a

ERC, enfermeda renal crónica; comp, grupo comparador activo; conv., conversión desde AEE; corr., corrección (para pacientes naïve de AEE; darbe, darbepoetina alfa; dc, doble ciego; AEE, agentes estimulantes de la eritropoyesis; PHI-HIF-PHI, inhibidores de prolín-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia; n, número de pacientes; n.r., no reportado; ea, ensayo abierto (todos los pascientes recibieron roxadustat); pbo, placebo; PD, dialisis peritoneal; HD, hemodiálisis; TIBC, capacidad total de unión al hierro; sem, semanas.

a Representa un disminución numérica respecto al basal (no comparador), una disminución mayor en comparación con placebo o AEE, o un menor incremento frente a placebo o AEE; sin embargo, no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa o no se reportó.

b Representa un aumento numérico respecto al basal (no comparador), una aumento mayor en comparación con placebo o AEE, o una menor disminución frente a placebo o AEE; sin embargo, no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa o no se reportó.

↓ Indica que se notificó una disminución estadísticamente significativa de la media en comparación con el valor inicial (sin comparador), una mayor disminución de la media en comparación con el placebo o el comparador de AEE, o un menor aumento de la media en comparación con el placebo o el comparador de AEE en 1 o varias cohortes de dosis o para el análisis combinado de todos los grupos de dosificación.

↑ Indica que se notificó un aumento estadísticamente significativo de la media en comparación con el valor inicial (sin comparador), un mayor aumento de la media en comparación con el placebo o el comparador de ESA, o una disminución menor de la media en comparación con el placebo o el comparador de ESA en 1 o varias cohortes de dosis o para el análisis combinado de todos los grupos de dosificación.

Tabla 7.

Tabla 6. Presentaciones de Fe IV para el tratamiento de la ERC

Preparación (marca)	Concentración de hierro elemental (mg/ml)	Dosis única máxima	Dosis semanal máxima	Tiempo mínimo de infusión para dosis máxima	Tiempo mínimo de inyección para dosis máxima
Hierro sacarosa (Venofer, similares de hierro sacarosa (FerMed)	20	200 mg	500 mg	30 min (EMA) 15 min (FDA)	10 min (EMA) 2-5 min (FDA)
Hierro gluconato (Ferrlecit)	12.5	125 mg	No declarado	60 min (FDA)	10 min (FDA)
Hierro dextrano de bajo peso molecular (Cosmofer [Europa], INFeD [USA])	50	20 mg/kg	No declarado	15 min, después 100 mg/15 min (EMA) Infusión total, 4-6 h	Aprox 20 min (EMA) > 60 min (FDA)
Hierro carboximaltosa (Ferinject [Europa], Injectafer [USA])	50	1000 mg (EMA) 750 mg (FDA)	1000 mg (EMA) 750 mg (FDA)	15 min	15 min (EMA) 7.5 min (FDA)
Hierro isomaltósido/ derisomaltosa fèrrica (Monofer {Europa], Monoferric [USA])	100	20 mg/kg (EMA) 1000 mg (FDA)	20 mg/kg (EMA) No declarado (FDA)	Más de 15 min (≤ 1000 mg) (EMC) 30 min o mas (> 1000 mg) (EMC) 20 min para (≤ 1000 mg) (FDA)	250 mg/min (max. 500 mg) (EMA)
Ferumoxytol (Rienso [Europa], Feraheme [USA])	30	510 mg	1020 mg	15 min (EMA)	15 min (FDA)

CKD, enfermedad renal crónica; EMA, Agencia europea del medicamenteo; EMC, Compendio electrónico de medicamentos; FDA, Food and Drug Administration; LMW, bajo peso molecular.

a La lista de similares de hierro sucrosa y otros productos con hierro para administración IV en la Union Europea pueden encontrarse en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/annex-iii-list-intravenous-iron-containing-medicinal-products-european-union_en-0.pdf.

b El citrato pirofosfato ferrico IV ha sido aprobado por la FDA recientemente

c Retirado de la Unión Europea

Adaptado con permiso de Schaefer et al Mos Aspectes Med 2020

Tabla 6.

Tabla 5. Preparaciones de hierro oral para tratar la anemia en la ERC

Preparación (nombre comercial)	Hierro Elemental por tableta	Contenido total de sal por tableta	Dosis Recomendada
Citrato Férrico			
Auryxia (USA)	210 mg	1 g	1 tableta 3 veces al día con las comidas para ADH en ERC no diálisis; 2 tabletas, 3 veces al día para pacientes en diálisis.
Riona (ferric citrate hydrate [Japon])	45 mg	250 mg	500 mg, 3 veces al día para hiperfosfatemia en ERC
Nephoxil (Taiwan)	105 mg	500 mg	Dosis de comienzo: 4 g al día con las comidas
Maltol Férrico (Feraccru [Europe]; Accrufer [USA])	30 mg	30 mg	1 tableta dos veces al día
Sulfato Ferroso (genérico)	65 mg	325 mg	1000 mg/d para ADH en ERC
Fumarato Ferroso (Ferro-Sequels, Ferretts, Ferrimin, Hemocyte, etc. [USA])	106 mg	325 mg	600 mg/día para ADH en ERC
Gluconato Ferroso (Fergon, Ferate [USA])	38 mg	325 mg	1600 mg/día para ADH en ERC

Oxihidróxido Sucroférrico no está incluido en la lista por su escasa absorción.

Adaptado con permiso de Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26:272–291 (113). © 2019 Los autores. Publicado por Elsevier Inc. Artículo con acceso libre. (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0).

Tabla 5.

Tabla 3. Evidencias sobre el riesgo aumentado de disferentes eventos clínicos tras la administarción de hierro i.v.

	Pacientes ERC no dependientes de diálisis	Pacientes en Diálisis
Infecciones	Limitada (78,79)	No (80,81)
Eventos cardiovasculares	Limitada (78,79,82)	No (62)
Diabetes	Limitada (83)	Limitada (83)
Progresión de ERC	Limitada (78,79)	No aplicable
Anafilaxia	Minima (84)	Minima (84)

ERC, enfermedad renal crónica; i.v. intravenoso; RCT, ensayos randomizados y controlados

No: basado en RCT; Limited: Datos de ensayos observacionales y retrospectivos exclusivamente. Minimal: minimos riesgos con los preparado i.v. actuales

Tabla 3.

Figuras

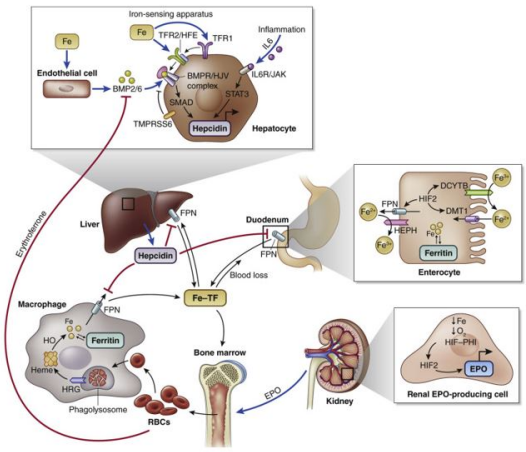

Figura 1: Regulación directa e indirecta de la homeostasis sistémica del hierro. El hierro (Fe) lo proporcionan principalmente los macrófagos reticuloendoteliales que reciclan el hierro de los glóbulos rojos senescentes (RBC), con una contribución menor de la absorción dietética y otras reservas corporales. El hierro circula en el plasma principalmente unido a la transferrina (TF) y se almacena en las células en forma de ferritina. La hormona hepcidina controla la homeostasis sistémica del hierro al inducir la degradación de la ferroportina exportadora de hierro (FPN) para reducir la entrada de hierro en el plasma de fuentes dietéticas y reservas corporales. La deficiencia de hierro y el impulso eritropoyético suprimen la producción de hepcidina para proporcionar el hierro adecuado para la eritropoyesis y otras funciones esenciales. El hierro y la inflamación inducen la hepcidina para prevenir la sobrecarga de hierro y limitar la disponibilidad de hierro para los patógenos. El hierro induce la transcripción de hepcidina al estimular las células endoteliales del hígado para producir proteínas morfogenéticas óseas BMP2 y BMP6, que se unen al complejo del receptor de BMP de los hepatocitos y a la hemojuvelina del correceptor (HJV) para activar los factores de transcripción SMAD. El hierro también induce la hepcidina a través del sistema de detección de hierro de los hepatocitos que involucra el receptor de transferrina 2 (TFR2), el receptor de transferrina 1 (TFR1) y la proteína reguladora homeostática del hierro (HFE) [27]. Todas estas vías son inhibidas por la deficiencia de hierro, que también aumenta la actividad de la serina proteasa 6 transmembrana (TMPRSS6) para escindir el HJV y suprimir aún más la hepcidina [27]. En condiciones de actividad eritropoyética acelerada, la eritropoyetina (EPO) induce a las células progenitoras eritroides a producir eritroferrona (ERFE), que suprime la hepcidina para bloquear la vía de señalización de BMP [28]. Durante la inflamación, IL-6 y otras citocinas inflamatorias inducen la transcripción de hepcidina directamente a través de un elemento de unión (STAT) -3 en el promotor de hepcidina [29] [30]. Factores inducibles por hipoxia (HIF), que son estabilizados en condiciones bajas de oxígeno (O2) y hierro contribuyen a la homeostasis y eritropoyesis del hierro al regular la producción de EPO en el riñón; ferriductasa DCYTB y transportadores de hierro FPN y transportador de metales divalentes 1 (DMT1) en el intestino; y el portador de hierro plasmático TF. HEPH, hefestina; HO, hemo oxigenasa; HRG, transportador de hemo HRG1.

Figura 1.

Referencias bibliográficas

1 . Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. PLoS One. 2014;9:e84943. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B9%3Ae84943

2 . St Peter WL, Guo H, Kabadi S, et al. Prevalence, treatment patterns, and healthcare resource utilization in Medicare and commercially insured non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with and without anemia in the United States. BMC Nephrol. 2018;19:67. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B19%3A67

3 . Ryu SR, Park SK, Jung JY, et al. The prevalence and management of anemia in chronic kidney disease patients: result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). J Korean Med Sci. 2017;32:249-256. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B32%3A249-256

4 . Akizawa T, Okumura H, Alexandre AF, et al. Burden of anemia in chronic kidney disease patients in Japan: a literature review. Ther Apher Dial. 2018;22:444-456. 5. Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study. Medicine. 2016;95:e3872. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B95%3Ae3872

6 . Iyawe IO, Adejumo OA, Iyawe LI, et al. Assessment of iron status in predialysis chronic kidney disease patients in a Nigerian Tertiary Hospital. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;29:1431-1440. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B29%3A1431-1440

7 . Hayashi T, Tanaka Y, Iwasaki M, et al. Association of circulatory iron deficiency with an enlarged heart in patients with end-stage kidney disease. J Ren Nutr. 2019;29:39-47. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B29%3A39-47

8 . Eisenga MF, Nolte IM, van der Meer P, et al. Association of different iron deficiency cutoffs with adverse outcomes in chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2018;19:225. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B19%3A225

9 . Sato Y, Fujimoto S, Konta T, et al. Anemia as a risk factor for all-cause mortality: obscure synergic effect of chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2018;22:388-394. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B22%3A388-394

10 . Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, et al. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. BMC Nephrol. 2016;17:97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B17%3A97

11 . Shaker AM, Mohamed OM, Mohamed MF, et al. Impact of correction of anemia in end-stage renal disease patients on cerebral circulation and cognitive functions. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;29:1333-1341. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B29%3A1333-1341

12 . Majernikova M, Rosenberger J, Prihodova L, et al. Posttransplant anemia as a prognostic factor of mortality in kidney-transplant recipients. Biomed Res Int. 2017;6987240. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B6987240

13 . Yi SW, Moon SJ, Yi JJ. Low-normal hemoglobin levels and anemia are associated with increased risk of end-stage renal disease in general populations: a prospective cohort study. PLoS One. 2019;14:e0215920. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B14%3Ae0215920

14 . Eisenga MF, Minovic I, Berger SP, et al. Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients. Transpl Int. 2016;29:1176-1183. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B29%3A1176-1183

15 . van Swelm RPL, Wetzels JFM, Swinkels DW. The multifaceted role of iron in renal health and disease. Nat Rev Nephrol. 2020;16:77-98. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B16%3A77-98

16 . 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2012%3B2%3A279-335

17 . Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361: 2019-2032. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B361%3A+2019-2032

18 . Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006;355:2071-2084. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2006%3B355%3A2071-2084

19 . Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355:2085-2098. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2006%3B355%3A2085-2098

20 . Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998;339: 584-590. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1998%3B339%3A+584-590

21 . Gardiner R, Roshan D, Brennan A, et al. Trends in the treatment of chronic kidney disease-associated anaemia in a cohort of haemodialysis patients: the Irish experience. Ir J Med Sci. 2019;188:223-230. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B188%3A223-230

22 . Evans M, Suttorp MM, Bellocco R, et al. Trends in haemoglobin, erythropoietin-stimulating agents and iron use in Swedish chronic kidney disease patients between 2008 and 2013. Nephrol Dial Transplant. 2016;31:628-635. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B31%3A628-635

23 . 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B26%3A1238-1247

24 . Park H, Liu X, Henry L, et al. Trends in anemia care in non-dialysisdependent chronic kidney disease (CKD) patients in the United States (2006-2015). BMC Nephrol. 2018;19:318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B19%3A318

25 . Fuller DS, Bieber BA, Pisoni RL, et al. International comparisons to assess effects of payment and regulatory changes in the United States on anemia practice in patients on hemodialysis: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. J Am Soc Nephrol. 2016;27:2205-2215. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B27%3A2205-2215

26 . Thamer M, Zhang Y, Kaufman J, et al. Major declines in epoetin dosing after prospective payment system based on dialysis facility organizational status. Am J Nephrol. 2014;40:554-560. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B40%3A554-560

27 . Wang CY, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. Blood. 2019;133:18-29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B133%3A18-29

28 . Arezes J, Foy N, McHugh K, et al. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. Blood. 2018;132:1473-1477. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B132%3A1473-1477

29 . Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. Blood. 2006;108:3204-3209. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2006%3B108%3A3204-3209

30 . Lee P, Peng H, Gelbart T, et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:1906-1910. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2005%3B102%3A1906-1910

31 . Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2016;89:28-39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B89%3A28-39

32 . Van der Weerd NC, Grooteman MP, Nube MJ, et al. Hepcidin in chronic kidney disease: not an anaemia management tool, but promising as a cardiovascular biomarker. Neth J Med. 2015;73:108-118. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B73%3A108-118

33 . Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1996;7:2654-2657. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1996%3B7%3A2654-2657

34 . Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the posterythropoietin era. Am J Kidney Dis. 1995;26:292-299. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1995%3B26%3A292-299

35 . Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:1416- 1423. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2001%3B16%3A1416-+1423

36 . 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2010%3B5%3A409-416

37 . Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. J Am Soc Nephrol. 2020;31:456-468. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B31%3A456-468

38 . Besarab A, Drueke TB. The problem with transferrin saturation as an indicator of iron ¿sufficiency¿ in chronic kidney disease [e-pub ahead of print]. Nephrol Dial Transplant. https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa048. Accessed April 18, 2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+April+18%2C+2021

39 . Ullrich C, Wu A, Armsby C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. JAMA. 2005;294: 924-930. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2005%3B294%3A+924-930

40 . Urrechaga E, Hoffmann J. Assessment of iron-restricted erythropoiesis in chronic renal disease: evaluation of Abbott CELL-DYN Sapphire mean reticulocyte hemoglobin content (MCHr). Scand J Clin Lab Invest. 2019;79:363-367. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B79%3A363-367

41 . Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood. 2010;116:4754- 4761. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2010%3B116%3A4754-+4761

42 . Piva E, Brugnara C, Spolaore F, et al. Clinical utility of reticulocyte parameters. Clin Lab Med. 2015;35:133-163. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B35%3A133-163

43 . Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. Kidney Int. 2001;60:2406-2411. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2001%3B60%3A2406-2411

44 . Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, et al. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. Am J Kidney Dis. 1997;30: 912-922. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1997%3B30%3A+912-922

45 . Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, et al. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. Blood. 1994;83:3100-3101. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1994%3B83%3A3100-3101

46 . Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrobes¿s original 1934 classification to the third millennium. Curr Opin Hematol. 2013;20:222- 230. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B20%3A222-+230

47 . Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, et al. Anaemia management in nondialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. Nephrol Dial Transplant. 2013;28: 3035-3045. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B28%3A+3035-3045

48 . Wong MMY, Tu C, Li Y, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. Clin Kidney J. 2020;13:613-624. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B13%3A613-624

49 . Awan AA, Walther CP, Richardson PA, et al. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2019;36:129-136. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B36%3A129-136

50 . Iimori S, Naito S, Noda Y, et al. Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan: The CKD-ROUTE study. Nephrology. 2015;20:601-608. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B20%3A601-608

51 . Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, et al. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:57-61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B4%3A57-61

52 . United States Renal Data System. Special analyses, USRDS ESRD Database. Available at: https://render.usrds.org/2017/view/img_v2_02. html. Accessed November 2, 2020. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+November+2%2C+2020

53 . United States Renal Data System. Annual Data Report 2018. Available at: https://www.usrds.org/annual-data-report/previous-adrs/. Accessed November 2, 2020. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+November+2%2C+2020

54 . Hamano T, Fujii N, Hayashi T, et al. Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis. registry. Kidney Int Suppl. 2015;5:23-32.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B5%3A23-32

55 . Perlman RL, Zhao J, Fuller DS, et al. International anemia prevalence and management in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. 2019;39:. 539-546. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=539-546

56 . Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, et al. Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol.. 2013;24:665-676. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B24%3A665-676

57 . Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J, et al. Iron deficiency in chronic. heart failure: case-based practical guidance. ESC Heart Fail. 2018;5:764-771. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B5%3A764-771

58 . National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2006;47:S11-S145. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2006%3B47%3AS11-S145

59 . Cho ME, Hansen JL, Peters CB, et al. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic veterans with predialysis chronic kidney disease. Kidney Int. 2019;96: 750-760. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B96%3A+750-760

60 . 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B361%3A+2436-2448

61 . Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36:657-668. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B36%3A657-668

62 . Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. N Engl J Med. 2019;380:447- 458. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B380%3A447-+458

63 . 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B29%3A833-842

64 . Freburger JK, Ellis AR, Wang L, et al. Comparative effectiveness of iron and erythropoiesis-stimulating agent dosing on health-related quality of life in patients receiving hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2016;67:271-282. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B67%3A271-282

65 . O¿Lone EL, Hodson EM, Nistor I, et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2:CD007857. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B2%3ACD007857

66 . Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, doubleblind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020;396:1895-1904. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B396%3A1895-1904

67 . Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2018;20:125-133. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B20%3A125-133

68 . Houston BL, Hurrie D, Graham J, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. BMJ Open. 2018;8: e019240. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B8%3A+e019240

69 . Avni T, Reich S, Lev N, et al. Iron supplementation for restless legs syndrome¿a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2019;63:34-41.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B63%3A34-41

70 . Stefanova D, Raychev A, Arezes J, et al. Endogenous hepcidin and its agonist mediate resistance to selected infections by clearing nontransferrin-bound iron. Blood. 2017;130:245-257. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B130%3A245-257

71 . Stefanova D, Raychev A, Deville J, et al. Hepcidin protects against lethal Escherichia coli sepsis in mice inoculated with isolates from septic patients. Infect Immun. 2018;86:e00253. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B86%3Ae00253

72 . Sazawal S, Black RE, Ramsan M, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2006;367:133-143. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2006%3B367%3A133-143

73 . Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. Toxicol Lett. 1995;82-83:969-974. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1995%3B82-83%3A969-974

74 . Bnaya A, Shavit L, Malyszko JS, et al. Labile plasma iron levels in chronic hemodialysis patients treated by intravenous iron supplementation. Ther Apher Dial. 2020;24:416-422. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B24%3A416-422

75 . Leaf DE, Swinkels DW. Catalytic iron and acute kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2016;311:F871-F876. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B311%3AF871-F876

76 . de Swart L, Hendriks JC, van der Vorm LN, et al. Second international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron and labile plasma iron in patients with iron-overload disorders. Haematologica. 2016;101:38-45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B101%3A38-45

77 . Niederau C. Hereditary hemochromatosis. Med Klin. 2009;104:931- 946. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B104%3A931-+946

78 . Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. Kidney Int. 2015;88:905-914. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B88%3A905-914

79 . Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:1530-1539. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B32%3A1530-1539

80 . Hougen I, Collister D, Bourrier M, et al. Safety of intravenous iron in dialysis: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13:457-467. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B13%3A457-467

81 . Macdougall IC, Bhandari S, White C, et al. Intravenous iron dosing and infection risk in patients on hemodialysis: a prespecified secondary analysis of the PIVOTAL trial. J Am Soc Nephrol. 2020;31:1118-1127. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B31%3A1118-1127

82 . Fishbane S, Block GA, Loram L, et al. Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron deficiency anemia. J Am Soc Nephrol. 2017;28:1851-1858. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B28%3A1851-1858

83 . Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J, et al. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. Diabetes Metab Res Rev. 2013;29:308-318. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B29%3A308-318

84 . Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. JAMA. 2015;314: 2062-2068. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B314%3A+2062-2068

85 . Li X, Kshirsagar AV. Rest easy with intravenous iron for dialysis patients? High dose IV iron safety. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13:363-365. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B13%3A363-365

86 . Li X, Cole SR, Kshirsagar AV, et al. Safety of dynamic intravenous iron administration strategies in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:728-737. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B14%3A728-737

87 . 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B24%3A1151-1158

88 . Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. Nat Rev Nephrol. 2020;16:7-19. 89. Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26:266-275. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B26%3A266-275

90 . Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, et al. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. JCI Insight. 2018;3: e124486. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B3%3A+e124486

91 . Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. JAMA. 2020;323:432-443. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B323%3A432-443

92 . Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: another form of FGF23-related hypophosphatemia. Bone. 2009;45:814-816. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B45%3A814-816

93 . Schouten BJ, Doogue MP, Soule SG, et al. Iron polymaltose-induced FGF23 elevation complicated by hypophosphataemic osteomalacia. Ann Clin Biochem. 2009;46:167-169. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B46%3A167-169

94 . Hanudel MR, Eisenga MF, Rappaport M, et al. Effects of erythropoietin on fibroblast growth factor 23 in mice and humans. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:2057-2065. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B34%3A2057-2065

95 . Eisenga MF, Emans ME, van der Putten K, et al. Epoetin beta and Cterminal fibroblast growth factor 23 in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011130. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B8%3Ae011130

96 . Rabadi S, Udo I, Leaf DE, et al. Acute blood loss stimulates fibroblast growth factor 23 production. Am J Physiol Renal Physiol. 2018;314:F132- F139. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B314%3AF132-+F139

97 . Clinkenbeard EL, Hanudel MR, Stayrook KR, et al. Erythropoietin stimulates murine and human fibroblast growth factor-23, revealing novel roles for bone and bone marrow. Haematologica. 2017;102:e427-e430. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B102%3Ae427-e430

98 . Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. J Bone Miner Res. 2013;28:1793-1803. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B28%3A1793-1803

99 . Francis C, Courbon G, Gerber C, et al. Ferric citrate reduces fibroblast growth factor 23 levels and improves renal and cardiac function in a KDIGO executive conclusions JL Babitt et al.: Optimal anemia management: a KDIGO conference report 1292 Kidney International (2021) 99, 1280-1295mouse model of chronic kidney disease. Kidney Int. 2019;96:1346- 1358. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B96%3A1346-+1358

100 . Block GA, Block MS, Smits G, et al. A pilot randomized trial of ferric citrate coordination complex for the treatment of advanced CKD. J Am Soc Nephrol. 2019;30:1495-1504. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B30%3A1495-1504

101 . Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2008;359:584-592. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2008%3B359%3A584-592

102 . Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. JAMA. 2011;305:2432-2439. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B305%3A2432-2439

103 . Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest. 2011;121:4393-4408. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B121%3A4393-4408

104 . Pastor-Arroyo EM, Gehring N, Krudewig C, et al. The elevation of circulating fibroblast growth factor 23 without kidney disease does not increase cardiovascular disease risk. Kidney Int. 2018;94:49-59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B94%3A49-59

105 . van Vuren AJ, Gaillard C, Eisenga MF, et al. The EPO-FGF23 signaling pathway in erythroid progenitor cells: opening a new area of research. Front Physiol. 2019;10:304. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B10%3A304

106 . Agoro R, Montagna A, Goetz R, et al. Inhibition of fibroblast growth factor 23 (FGF23) signaling rescues renal anemia. FASEB J. 2018;32: 3752-3764. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B32%3A+3752-3764

107 . Hanudel MR, Laster M, Salusky IB. Non-renal-related mechanisms of FGF23 pathophysiology. Curr Osteoporos Rep. 2018;16:724-729. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B16%3A724-729

108 . Czaya B, Faul C. The role of fibroblast growth factor 23 in inflammation and anemia. Int J Mol Sci. 2019;20:4195. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B20%3A4195

109 . Kortman GAM, Reijnders D, Swinkels DW. Oral iron supplementation: potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. Hemodial Int. 2017;21(Suppl 1):S28-S36. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B21%28Suppl+1%29%3AS28-S36

110 . Savy M, Edmond K, Fine PE, et al. Landscape analysis of interactions between nutrition and vaccine responses in children. J Nutr. 2009;139: 2154S-2218S. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B139%3A+2154S-2218S

111 . Stoffel NU, Uyoga MA, Mutuku FM, et al. Iron deficiency anemia at time of vaccination predicts decreased vaccine response and iron supplementation at time of vaccination increases humoral vaccine response: a birth cohort study and a randomized trial follow-up study in Kenyan infants. Front Immunol. 2020;11:1313. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B11%3A1313

112 . Jiang Y, Li C, Wu Q, et al. Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses. Nat Commun. 2019;10:2935. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B10%3A2935

113 . Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26:272-291. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B26%3A272-291

114 . Locatelli F, Mazzaferro S, Yee J. Iron therapy challenges for the treatment of nondialysis CKD patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11: 1269-1280. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B11%3A+1269-1280

115 . Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016;68:677-690. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B68%3A677-690

116 . Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. Nephrol Dial Transplant. 2015;30: 645-652. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B30%3A+645-652

117 . Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2017;4:e524-e533. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B4%3Ae524-e533

118 . Schaefer B, Meindl E, Wagner S, et al. Intravenous iron supplementation therapy. Mol Aspects Med. 2020;75:100862. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B75%3A100862

119 . Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. Int J Hematol. 2018;107:16-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B107%3A16-30

120 . Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, et al. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: a randomized trial. Am J Hematol. 2018;93:683-690. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B93%3A683-690

121 . Macdougall IC, Strauss WE, McLaughlin J, et al. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9:705-712. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B9%3A705-712

122 . Bhandari S, Kalra PA, Berkowitz M, et al. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, openlabel, comparative trial. Nephrol Dial Transplant. 2021;36:111-120. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021%3B36%3A111-120

123 . Lee ES, Park BR, Kim JS, et al. Comparison of adverse event profile of intravenous iron sucrose and iron sucrose similar in postpartum and gynecologic operative patients. Curr Med Res Opin. 2013;29:141-147. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B29%3A141-147

124 . Rottembourg J, Kadri A, Leonard E, et al. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? Nephrol Dial Transplant. 2011;26:3262-3267. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B26%3A3262-3267

125 . Aguera ML, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, et al. Efficiency of original versus generic intravenous iron formulations in patients on haemodialysis. PLoS One. 2015;10:e0135967. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B10%3Ae0135967

126 . Prats M, Font R, Garcia C, et al. Effect of ferric carboxymaltose on serum phosphate and C-terminal FGF23 levels in non-dialysis chronic kidney disease patients: post-hoc analysis of a prospective study. BMC Nephrol. 2013;14:167. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B14%3A167

127 . Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:1118-1125. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B83%3A1118-1125

128 . Huang LL, Lee D, Troster SM, et al. A controlled study of the effects of ferric carboxymaltose on bone and haematinic biomarkers in chronic kidney disease and pregnancy. Nephrol Dial Transplant. 2018;33:1628-1635. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B33%3A1628-1635

129 . Agarwal R, Leehey DJ, Olsen SM, et al. Proteinuria induced by parenteral iron in chronic kidney disease¿a comparative randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:114-121. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B6%3A114-121

130 . Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. Renal function in patients with non-dialysis chronic kidney disease receiving intravenous ferric carboxymaltose: an analysis of the randomized FIND-CKD trial. BMC Nephrol. 2017;18:24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B18%3A24

131 . Pratt RD, Grimberg S, Zaritsky JJ, et al. Pharmacokinetics of ferric pyrophosphate citrate administered via dialysate and intravenously to pediatric patients on chronic hemodialysis. Pediatr Nephrol. 2018;33: 2151-2159. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B33%3A+2151-2159

132 . Pratt RD, Swinkels DW, Ikizler TA, et al. Pharmacokinetics of ferric pyrophosphate citrate, a novel iron salt, administered intravenously to healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2017;57:312-320. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B57%3A312-320

133 . Pratt R, Handelman GJ, Edwards TE, et al. Ferric pyrophosphate citrate: interactions with transferrin. Biometals. 2018;31:1081-1089. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B31%3A1081-1089

134 . 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. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:2019-2026. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B30%3A2019-2026

135 . Gupta A, Lin V, Guss C, et al. Ferric pyrophosphate citrate administered via dialysate reduces erythropoiesis-stimulating agent use and maintains hemoglobin in hemodialysis patients. Kidney Int. 2015;88:1187-1194. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B88%3A1187-1194

136 . 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B29%3A2075-2084

137 . Drozdz M, Weigert A, Silva F, et al. Achievement of renal anemia KDIGO targets by two different clinical strategies¿a European hemodialysis multicenter analysis. BMC Nephrol. 2019;20:5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B20%3A5

138 . Karaboyas A, Morgenstern H, Pisoni RL, et al. Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrol Dial Transplant. 2018;33:2234-2244. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B33%3A2234-2244

139 . Bazeley J, Bieber B, Li Y, et al. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:2452-2461. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B6%3A2452-2461

140 . Petzer V, Tymoszuk P, Asshoff M, et al. A fully human anti-BMP6 antibody reduces the need for erythropoietin in rodent models of the anemia of chronic disease. Blood. 2020;136:1080-1090. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B136%3A1080-1090

141 . Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014;123:615-624. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B123%3A615-624

142 . Begum S, Latunde-Dada GO. Anemia of inflammation with an emphasis on chronic kidney disease. Nutrients. 2019;11:2424. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B11%3A2424

143 . Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. Mol Cell. 2008;30:393-402. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2008%3B30%3A393-402

144 . Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. N Engl J Med. 2011;365:537-547. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%3B365%3A537-547

145 . Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia: current clinical experience. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26: 253-266. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B26%3A+253-266

146 . Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. Kidney Int. 2017;92:306-312. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B92%3A306-312

147 . Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. Nat Rev Nephrol. 2015;11:394-410. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B11%3A394-410

148 . Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, et al. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysisdependent chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;90:1115-1122. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B90%3A1115-1122

149 . Cizman B, Sykes AP, Paul G, et al. An exploratory study of daprodustat in erythropoietin-hyporesponsive subjects. Kidney Int Rep. 2018;3:841-850. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B3%3A841-850

150 . Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. N Engl J Med. 2019;381:1011-1022. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B381%3A1011-1022

151 . Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, et al. Four-week studies of oral hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863 for treatment of anemia. J Am Soc Nephrol. 2016;27:1234-1244. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B27%3A1234-1244

152 . Parmar DV, Kansagra KA, Patel JC, et al. Outcomes of desidustat treatment in people with anemia and chronic kidney disease: a Phase 2 study. Am J Nephrol. 2019;49:470-478. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B49%3A470-478

153 . Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. Enarodustat, conversion and maintenance therapy for anemia in hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled Phase 2b trial followed by long-term trial. Nephron. 2019;143:77-85. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B143%3A77-85

154 . Macdougall IC, Akizawa T, Berns JS, et al. Effects of molidustat in the treatment of anemia in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:28-39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B14%3A28-39

155 . Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, et al. Clinical trial of vadadustat in patients with anemia secondary to Stage 3 or 4 chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2017;45:380-388. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B45%3A380-388

156 . Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6:e1000100. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B6%3Ae1000100

157 . Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, activecomparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. Am J Kidney Dis. 2016;67:912-924. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B67%3A912-924

158 . McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2013;37:549-558. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013%3B37%3A549-558

159 . Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:1082-1088. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B24%3A1082-1088

160 . Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, et al. Efficacy and safety of daprodustat compared with darbepoetin alfa in Japanese hemodialysis patients with anemia: a randomized, double-blind, Phase 3 trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15:1155-1165. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B15%3A1155-1165

161 . Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, et al. Phase 3, randomized, doubleblind, active-comparator (darbepoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. J Am Soc Nephrol. 2020;31:1628-1639. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B31%3A1628-1639

162 . Tsubakihara Y, Akizawa T, Nangaku M, et al. A 24-week anemia correction study of daprodustat in Japanese dialysis patients. Ther Apher Dial. 2020;24:108-114. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B24%3A108-114

163 . Akizawa T, Otsuka T, Reusch M, et al. Intermittent oral dosing of roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia: a randomized, Phase 3, multicenter, open-label study. Ther Apher Dial. 2020;24:115-125. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B24%3A115-125

164 . Akizawa T, Ueno M, Shiga T, et al. Oral roxadustat three times weekly in ESA-naive and ESA-converted patients with anemia of chronic kidney disease on hemodialysis: results from two phase 3 studies. Ther Apher Dial. 2020;24:628-641. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B24%3A628-641

165 . Provenzano R, Shutov E, Eremeeva L, et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis [e-pub ahead of print]. Nephrol Dial Transplant. https://doi.org/10.1093/ndt/gfab051. Accessed April 18, 2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+April+18%2C+2021

166 . Nangaku M, Kondo K, Takabe S, et al. Vadadustat for anemia in chronic kidney disease on peritoneal dialysis: a Phase 3 open-label study in Japan [e-pub ahead of print]. Ther Apher Dial. https://doi.org/10.1111/1744-9987.13611. Accessed April 18, 2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+April+18%2C+2021

167 . Nangaku M, Kondo K, Ueta K, et al. Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind study [e-pub ahead of print]. Nephrol Dial Transplant. https://doi.org/10.1093/ ndt/gfab055. Accessed April 18, 2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+April+18%2C+2021

168 . Nangaku M, Hamano T, Akizawa T, et al. Daprodustat compared with epoetin beta pegol for anemia in Japanese patients not on dialysis: a 52 week randomized open-label Phase 3 trial. Am J Nephrol. 2021;52:26-35. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021%3B52%3A26-35

169 . Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. N Engl J Med. 2019;381:1001- 1010. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B381%3A1001-+1010

170 . Akizawa T, Yamaguchi Y, Otsuka T, et al. A phase 3, multicenter, randomized, two-arm, open-label study of intermittent oral dosing of roxadustat for the treatment of anemia in Japanese erythropoiesisstimulating agent-naive chronic kidney disease patients not on dialysis. Nephron. 2020;144:372-382. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B144%3A372-382

171 . Coyne DW, Roger SD, Shin SK, et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. Kidney Intl Rep. 2020;6:624-635. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020%3B6%3A624-635

172 . Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R, et al. Roxadustat for treating anemia in patients with CKD not on dialysis: results from a randomized Phase 3 study. J Am Soc Nephrol. 2021;32:737-755.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021%3B32%3A737-755

173 . Shutov E, Sulowicz W, Esposito C. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease (CKD) patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS) [e-pub ahead of print]. Nephrol Dial Transplant. https://doi.org/10.1093/ndt/ gfab057. Accessed April 18, 2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Accessed+April+18%2C+2021

174 . Volke M, Gale DP, Maegdefrau U, et al. Evidence for a lack of a direct transcriptional suppression of the iron regulatory peptide hepcidin by hypoxia-inducible factors. PLoS One. 2009;4:e7875. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009%3B4%3Ae7875

175 . Liu Q, Davidoff O, Niss K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. J Clin Invest. 2012;122:4635-4644. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2012%3B122%3A4635-4644

176 . Mastrogiannaki M, Matak P, Mathieu JR, et al. Hepatic hypoxia-inducible factor-2 down-regulates hepcidin expression in mice through an erythropoietin-mediated increase in erythropoiesis. Haematologica. 2012;97:827-834. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2012%3B97%3A827-834

177 . Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2016;27:1225-1233. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B27%3A1225-1233

178 . Provenzano R, Besarab A, Sun CH, et al. Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:982-991. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B11%3A982-991

179 . Akizawa T, Macdougall IC, Berns JS, et al. Iron regulation by molidustat, a daily oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, in patients with chronic kidney disease. Nephron. 2019;143:243-254. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B143%3A243-254

180 . Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L, et al. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. Clin Kidney J. 2019;12:139-148. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B12%3A139-148

181 . Yap DYH, McMahon LP, Hao CM, et al. Recommendations by the Asian Pacific Society of Nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. Nephrology (Carlton). 2021;26:105-118. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021%3B26%3A105-118

182 . Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. Trends Mol Med. 2001;7:345-350. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2001%3B7%3A345-350

183 . Shen GM, Zhao YZ, Chen MT, et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) promotes LDL and VLDL uptake through inducing VLDLR under hypoxia. Biochem J. 2012;441:675-683. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2012%3B441%3A675-683

184 . Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver. J Biol Chem. 2017;292:9382-9393. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B292%3A9382-9393

185 . Flamme I, Oehme F, Ellinghaus P, et al. Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects. PLoS One. 2014;9:e111838. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B9%3Ae111838

186 . Eltzschig HK, Bratton DL, Colgan SP. Targeting hypoxia signalling for the treatment of ischaemic and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2014;13:852-869. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B13%3A852-869

187 . Taylor CT, Doherty G, Fallon PG, et al. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells. J Clin Invest. 2016;126:3716-3724. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B126%3A3716-3724

188 . Schodel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. Nat Rev Nephrol. 2019;15:641-659. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B15%3A641-659

189 . Chen N, Qian J, Chen J, et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:1373-1386. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B32%3A1373-1386

190 . Simonson TS, McClain DA, Jorde LB, et al. Genetic determinants of Tibetan high-altitude adaptation. Hum Genet. 2012;131:527-533. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2012%3B131%3A527-533

191 . Newman JH, Holt TN, Cogan JD, et al. Increased prevalence of EPAS1 variant in cattle with high-altitude pulmonary hypertension. Nat Commun. 2015;6:6863. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B6%3A6863

192 . Kapitsinou PP, Rajendran G, Astleford L, et al. The endothelial prolyl-4- hydroxylase domain 2/hypoxia-inducible factor 2 axis regulates pulmonary artery pressure in mice. Mol Cell Biol. 2016;36:1584-1594. KDIGO executive conclusions JL Babitt et al.: Optimal anemia management: a KDIGO conference report 1294 Kidney International (2021) 99, 1280-1295 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%3A+Optimal+anemia+management%3A+a+KDIGO+conference+rep 1295

193 . Cowburn AS, Crosby A, Macias D, et al. HIF2alpha-arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113:8801-8806. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B113%3A8801-8806

194 . Shimoda LA, Yun X, Sikka G. Revisiting the role of hypoxiainducible factors in pulmonary hypertension. Curr Opin Physiol. 2019;7:33-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B7%3A33-40

195 . Kraus A, Peters DJM, Klanke B, et al. HIF-1alpha promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 2018;94:887-899. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B94%3A887-899

196 . Zhang D, Lv FL, Wang GH. Effects of HIF-1alpha on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22: 5071-5076. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B22%3A+5071-5076

197 . Mokas S, Lariviere R, Lamalice L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification. Kidney Int. 2016;90:598-609. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B90%3A598-609

198 . Yeh TL, Leissing TM, Abboud MI, et al. Molecular and cellular mechanisms of HIF prolyl hydroxylase inhibitors in clinical trials. Chem Sci. 2017;8:7651-7668. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B8%3A7651-7668

199 . Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, et al. Analysis of inflammatory and anemia-related biomarkers in a randomized, double-blind, placebocontrolled study of siltuximab (anti-IL6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman Disease. Clin Cancer Res. 2015;21: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015%3B21%3A

200 . Massy ZA, Drueke TB. Activin receptor IIA ligand trap in chronic kidney disease: 1 drug to prevent 2 complications¿or even more? Kidney Int. 2016;89:1180-1182. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B89%3A1180-1182

201 . Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. Nat Rev Drug Discov. 2017;16:400-423. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017%3B16%3A400-423

202 . Jelkmann W. Activin receptor ligand traps in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2018;27:351-357. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B27%3A351-357

203 . Hanudel MR, Laster M, Ramos G, et al. Clinical experience with the use of ferric citrate as a phosphate binder in pediatric dialysis patients. Pediatr Nephrol. 2018;33:2137-2142. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018%3B33%3A2137-2142

204 . Kular D, Macdougall IC. HIF stabilizers in the management of renal anemia: from bench to bedside to pediatrics. Pediatr Nephrol. 2019;34: 365-378. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B34%3A+365-378

205 . Maes C, Carmeliet G, Schipani E. Hypoxia-driven pathways in bone development, regeneration and disease. Nat Rev Rheumatol. 2012;8: 358-366. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2012%3B8%3A+358-366

206 . Stegen S, Laperre K, Eelen G, et al. HIF-1alpha metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes. Nature. 2019;565: 511-515. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019%3B565%3A+511-515