

Doporučení KDIGO pro diagnostiku a léčbu anémie u nemocných s CKD 2012

KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2012;2(Suppl 4):279–336.

V srpnu 2012 se objevila v tištěné formě dlouho očekávaná doporučení pro diagnostiku a léčbu anémie, kterou připravovala skupina KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Text o více než 50 stránkách doplněný 32 tabulkami a 4 grafy byl připraven 17člennou pracovní skupinou. Vedením pracovní skupiny byli pověřeni John J. V. McMurray z Velké Británie a Patrick S. Parfrey z Kanady. Do pracovní skupiny byli zapojeni nejvýznamnější experti na léčbu anémie, jako T. Drüeke, S. Fishbane, I. Macdougall či G. Strippoli.

Stejně jako v jiných doporučeních KDIGO rozlišují autoři dva stupně doporučení: 1) doporučujeme, 2) navrhuje. Termín „doporučujeme“ znamená, že by doporučeným postupem měla být léčena většina pacientů a že by se tento postup měl stát základem diagnostické nebo léčebné praxe v dané oblasti. Z pohledu pacientů to znamená, že většina pacientů by v dané situaci měla chtít být léčena daným doporučeným postupem. Termín „navrhujeme“ znamená, že v dané situaci mohou lékaři použít různé postupy s přihlédnutím k jejich hodnotám a preferencím, navrhovaná opatření by měla být dále diskutována před tím, než se event. stanou v dané oblasti běžnou léčebnou praxí. Z pohledu pacientů to znamená, že tento typ léčby bude preferován u většiny z nich, ale u značné části se bude postupovat jiným způsobem.

Důkazy podporující dané doporučení jsou současně hodnoceny dle kvality do čtyř stupňů: A (vysoká) – jsme přesvědčeni, že skutečný efekt daného postupu je blízký odhadovanému účinku; B (střední) – skutečný efekt je pravděpodobně blízký odhadovanému účinku, ale může být i značně odlišný; C (nízká) – skutečný efekt může být od odhadovaného účinku značně odlišný a D – odhad efektu daného postupu je velmi nejistý a často bude daleko od odhadovaného.

Doporučení jsou rozdělena do čtyř kapitol: diagnóza a hodnocení anémie u nemocných s CKD (chronic kidney disease), použití železa v léčbě anémie u CKD, použití erythropoézu stimulačních léků (ESA) a ostatních látek v léčbě anémie u CKD a podávání krevních transfuzí u nemocných s anémií a CKD.

V kapitole 1 (Diagnóza a hodnocení anémie u nemocných s CKD) jsou uvedeny doporučené intervaly pro vyhodnocování přítomnosti anémie. U nemocných s CKD bez anémie se doporučuje měřit hemoglobin (Hb) ve stadiu 1–2, pokud je to klinicky indikováno, minimálně jedenkrát ročně ve stadiu 3, minimálně dvakrát ročně ve stadiu 4–5 u nedialyzovaných (ND) a minimálně každé tři měsíce ve stadiu 5 u hemodialyzovaných (HD) či peritoneálně dialyzovaných (PD). Úroveň důkazů je u všech doporučení na úrovni *not graded*.

U nemocných s CKD a anémií, kteří nejsou léčeni ESA, se doporučuje měřit Hb ve stadiu 1–2 v případě klinické indikace, minimálně každé tři měsíce ve stadiu 3–5 u ND a ve stadiu 5 u PD a minimálně každý měsíc ve stadiu 5 u HD. Během korekční fáze léčby ESA se doporučuje měřit Hb minimálně jednou měsíčně u hemodialyzovaných s CKD 5 a nejméně jednou za tři měsíce u nedialyzovaných nemocných s CKD (*not graded*). Anémie je definována u dospělých a dětí starších 15 let jako Hb < 130 g/l

u mužů a < 120 g/l u žen. U nemocných s CKD a anémií (bez ohledu na stadium CKD) by do vstupního vyšetřovacího programu mělo být zahrnuto provedení KO + diferenciál, absolutní počet retikulocytů, sérový ferritin, saturace transferinu (TSAT) a sérové koncentrace vitamínu B₁₂ a kyseliny listové (*not graded*).

V kapitole 2 (Použití železa v léčbě anémie u CKD) je uvedeno, že při každém podávání železa, které je často nutné a žádoucí, je potřeba vždy zvážit přínosy spojené s aplikací (menší spotřeba ESA, minimalizace podávání transfuzí či omezení symptomů anémie) a potenciální rizika podání (anafylaktoidní reakce, aktivace infekce aj.). U nemocných s CKD, kteří nejsou léčeni železem ani ESA, se navrhuje zkusit intravenózní léčbu železem (nebo 1–3měsíční perorální léčbu železem u CKD ND), jestliže je žádoucí vzestup Hb bez podávání ESA a současně TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 500 µg/l (2C). U nemocných s CKD, kteří jsou léčeni ESA a nedostávají železo, se navrhuje zkusit intravenózní léčbu železem (nebo 1–3měsíční perorální léčbu železem u CKD ND), jestliže je žádoucí vzestup Hb nebo snížení dávky ESA a současně TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 500 µg/l (2C). Autoři kladou důraz zejména na sledování parametru TSAT, který lépe vypovídá o zásobách železa a jeho využitelnosti, zatímco hodnota ferritinu může být zkreslena (protein akutní fáze, který může být ovlivněn zánětem, nádory apod.). Doplnění zásob železa by také mělo být prvním krokem v léčbě anémie u nemocných s CKD (v rámci hesla „iron first“), a teprve po jeho adekvátní substituci zahájit podávání ESA. U nedialyzovaných nemocných s CKD, kteří vyžadují suplementaci železem, je vhodné zvolit cestu aplikace (i.v., p.o.) s ohledem na stupeň deficitu, dostupnost cévního přístupu, odpověď na předchozí léčbu železem, nežádoucí účinky i.v. aplikace železa, compliance nemocného a cenu (*not graded*). Pokud jde o peritoneálně dialyzované s CKD stadia 5, pak guidelines preferují podávání železa i.v. spíše než perorálně, a to proto, že limitovaná data z nemnoha studií ukazují špatnou odpověď na perorální léčbu železem. Podávat železo i.v. se doporučuje pravidelně měsíčně během ambulantních kontrol a je třeba se snažit ochránit cévy před poškozením, které by v budoucnu mohlo bránit založení cévní spojky. U všech nemocných s i.v. aplikací železa se doporučuje monitorování po dobu 60 minut po vykapání infuze, a to zejména u těch přípravků, kde je železo vázáno na cukernou složku dextran. Intravenózní aplikaci železa je nutno vyloučit u pacientů s aktivní systémovou infekcí (*not graded*). Pokud jde o monitorování zásob železa, doporučuje se, aby se během iniciační (korekční) fáze léčby ESA měřil Hb minimálně jednou měsíčně (*not graded*). Během udržovací fáze léčby ESA u nemocných s CKD ND se pak doporučuje měřit Hb nejméně jednou za tři měsíce (*not graded*) a nejméně jednou za měsíc u dialyzovaných s CKD 5 (*not graded*).

Kapitola 3 je zaměřena na podávání ESA u nemocných s anémií. Stejně jako jiná doporučení i tato zdůrazňují nutnost vyloučit jiné příčiny anémie (krvácení, nádory, infekci, ale zejména deficit železa) a dále pečlivě zvážit přínos a potenciální riziko plynoucí z terapie ESA. Jeden z paragrafů upozorňuje, že zvláštní opatrnost při léčbě ESA by měla být u nemocných s anamnézou malignity (ať již prodělané [2C] či léčené [1B]) a u nemocných po CMP (1B). U nemocných s CKD ND není nutno léčbu ESA zahajovat,

pokud je Hb \geq 100 g/l. U nemocných s CKD ND a s Hb < 100 g/l by rozhodnutí o léčbě ESA mělo vycházet z rychlosti poklesu Hb, předcházející odpovědi na léčbu železem, z rizika podávání transfuzí a ESA a z přítomnosti symptomů anémie (2C). U nemocných s CKD 5D by pak léčba ESA měla být zahájena, je-li Hb v rozmezí 90–100 g/l tak, aby se zabránilo poklesu Hb pod 90 g/l (2B).

Individualizace léčby ESA je opodstatněná, jelikož u některých nemocných je potřeba mít Hb \geq 100 g/l pro zlepšení kvality života (*not graded*). Obecně se doporučuje, aby při podávání ESA v udržovací léčbě nebyl Hb > 115 g/l (2C) a současně se při léčbě ESA nedoporučuje úmyslně zvyšovat Hb nad 130 g/l (1A). U pediatrických nemocných se doporučuje udržovat Hb v rozmezí 110–120 g/l. Je-li potřeba redukovat léčbu ESA, pak spíše doporučujeme snížit dávku ESA, než léčbu ukončit (2C). Přehodnotit podávané dávky ESA je vhodné, pokud se vyskytne AE spojený s aplikací ESA či má-li pacient progresivní či akutní onemocnění, které může způsobit ESA hyporesponzibilitu. U nemocných s CKD 5HD/HF/HDF se navrhuje aplikace ESA i.v. nebo s.c. (2C), zatímco u nemocných s CKD ND a CKD 5PD se navrhuje aplikace s.c. (2C). Pro léčbu lze použít ty přípravky ESA, které jsou v dané zemi schváleny příslušnou institucí (včetně biosimilars) (2D).

Za hyporesponzivního na léčbu ESA se pokládá nemocný, u něhož se nezvýší Hb oproti vstupní hodnotě po prvním měsíci léčby a po podání dávky ESA adekvátní jeho tělesné hmotnosti (*not graded*). U hyporesponzivních nemocných by se měla vyloučit opakovaná eskalace dávky ESA, která odpovídá dvojnásobku dávky vypočtené na tělesnou hmotnost (2D). Jako ztráta účinnosti ESA je pak definován stav, kdy je nutné dvakrát zvýšit dávku ESA o 50 % oproti dávce, na které měl nemocný dříve stabilizovaný Hb (*not graded*). U nemocných se ztrátou účinnosti ESA je třeba vyloučit eskalaci dávky ESA na více než dvojnásobek dávky, na které byl dříve stabilní Hb (2D). Po identifikaci nemocných s ESA hyporesponzivitou je nutno zahájit vyšetřovací program zaměřený na odhalení její příčiny a tu pak léčit. Adjuvantní terapie jakýmkoli vitamínovými doplňky či androgeny se nedoporučuje (1B). Na vznik PRCA (pure red cell aplasia) je nutno pomýšlet u nemocných s náhlým poklesem koncentrace Hb o 5–10 g/l za týden po minimálně osmítýdenním trvání aplikace ESA (*not graded*). U nemocných s prokázanou PRCA se doporučuje podávání peginesatidu (1B).

Poslední, čtvrtá kapitola se týká podávání krevních transfuzí. Pokud je to možné, doporučuje se krevní transfuze nepodávat, a to zejména z důvodu eliminace rizika spojeného s jejím podáváním (1B). Odhaduje se, že riziko alergické reakce či teploty se může vyskytnout s frekvencí jedna reakce na 100–200 podaných transfuzí. Riziko závažnějších reakcí (hemolýza, plicní postižení způsobené podáním transfuze či anafylaxe) je sice vzácné, ale může se objevit a mít pro nemocné fatální následky. Vyloučit podávání transfuzí se doporučuje především u nemocných, kteří jsou kandidáty na transplantaci ledviny, a to z důvodu minimalizovat riziko alosenzibilizace (1C). Ukazuje se, že ani podávání deleukotizovaných krevních převodů dostatečně nesnižuje riziko senzibilizace nemocných a že nemocní, kteří někdy dostali krevní transfuzi, mají až čtyřikrát větší riziko vývoje HLA protilátek v porovnání s těmi, kteří transfundováni nebyli. Přínos z podávání transfuze by jednoznačně měl převýšit rizika spojená s jejím podáváním, a to zejména u jedinců, u nichž je terapie ESA neúčinná (ESA rezistence, hemoglobinopatie, onemocnění kostní dřevě) nebo riziková (malignity, předchozí anamnéza CMP) (2C). Rozhodnutí o podávání transfuze u neakutních případů anémie by nemělo být vázáno na žádnou arbitrální hranici Hb, ale mělo by být závislé na objevení se symptomů anémie (2C). Jako akceptovatelné **pro**

podání krevní transfuze je tedy možné vnímat následující situace: a) rychlá korekce anémie, kterou si vyžaduje stav nemocného (např. akutní krvácení se ztrátou cca 30 % krevního objemu či akutní koronární syndrom), b) nutnost korigovat Hb před operací (nepodávat transfuzi, je-li Hb > 100 g/l, naopak indikována je při Hb < 70 g/l či < 80 g/l u jedinců starších 65 let věku), c) symptomatický anemický syndrom u nemocných léčených ESA, kde jejich podávání není účinné (myelodysplastický syndrom, hemoglobinopatie) a d) symptomatický anemický syndrom u nemocných, u nichž je podávání ESA rizikové (malignity, stavy po CMP).

V řadě případů jsou doporučení postavena jen na bázi názoru skupiny expertů, jelikož k danému tvrzení není dostatek relevantních dat ani randomizovaných studií.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato nová doporučení navrhla řadu změn v mnoha směrech léčby anémie, ať již jde o vlastní definici anémie, léčbu železem, ale zejména o cílové hodnoty Hb. Významným způsobem také snížila hranice pro koncentrace Hb, kdy se má začít s léčbou ESA. Je třeba si ale uvědomit, že doporučení KDIGO nelze chápat jako definici „standardů léčby“ a neměly by být vnímány jako „exkluzivní“ návod na management léčby. Jejich záměrem je podat informace praktikujícím lékařům a umožnit jim „informované“ rozhodnutí o léčbě. Každý zdravotnický profesionál je sám zodpovědný za jejich vhodné aplikování s ohledem na individuální potřeby pacienta (Drüeke a Parfrey, 2012). Změny, které tato guideline přinesla, lze porovnávat s dosud platnými guidelines americkými (KDOQI, 2006) či těmi, které byly navrženy skupinou evropských expertů ERBG (2004).

Hned v kapitole 1 se setkáváme se změnami, které se týkají definice anémie. V ERBP byla anémie u mužů mladších 70 let definována jako pokles Hb pod 135 g/l a u mužů starších než 70 let jako Hb < 120 g/l; nyní je za anémií považován Hb < 130 g/l u všech mužů bez rozdílu věku. U žen to byl Hb < 115 g/l, nyní je jako spodní hranice určen Hb < 120 g/l. Mírně se také liší doporučená frekvence provádění kontrolních odběrů KO, kdy současná guidelines intervaly spíše prodlužují. Obecně lze říci, že tyto nepřilíhající velké změny lze bez větších problémů akceptovat.

V kapitole 2, pojednávající o adekvátních zásobách železa a o jeho suplementaci, došlo k poměrně významné změně, kdy jsou doporučeny vyšší cílové koncentrace pro ferritin (500 μ g/l) a pro TSAT (30 %). Tyto závěry vycházejí z toho, že adekvátní zásoby železa jsou nezbytným předpokladem pro adekvátní léčbu anémie, a to zejména u nemocných na HD, kde jsou jeho ztráty větší. Doporučení KDIGO nedefinují horní hranici TSAT ani ferritinu. Podle některých studií se zdá, že hodnoty ferritinu do 1 200 μ g/l jsou vcelku bezpečné (Coyne, 2007). TSAT by ale neměla překračovat 50 %, jelikož pak hrozí předávkování železem (Besarab a Coyne, 2010). Určitým problémem ale zůstává skutečnost, že koncentrace ferritinu a TSAT nejspíše velmi omezeně korelují s opravdovými zásobami železa v organismu, resp. v játrech (Ferrari, 2011). V této studii se koncentrace ferritinu ani TSAT u nemocných v predialýze, kteří dostali intravenózní železo, vůbec nezměnily, přestože koncentrace železa v jaterním parenchymu významně stoupla. U dialyzovaných nemocných pak koncentrace železa v jaterním parenchymu korelovaly s celkovou podanou dávkou železa a délkou trvání dialýzy, ale nikoli s laboratorními parametry (ferritin a TSAT). U dvou dialyzovaných nemocných, u nichž byla kumulativní dávky podaného železa vyšší než 6 g, byla pak v játrech prokázána koncentrace železa odpoví-

dající hemochromatóze. Podobné výsledky vycházejí i z recentně publikované práce, která potvrzuje, že řada hemodialyzovaných nemocných může být železem „předávkována“ (Rostoker, 2012). V této práci francouzští autoři pomocí magnetické rezonance sledovali zásoby železa v jaterním parenchymu u 119 hemodialyzovaných a posuzovali změny v těchto zásobách v závislosti na podání železa: 84 % nemocných mělo zásoby železa v jaterním parenchymu zvýšené, 36 % z nich pak významným způsobem ($> 201 \mu\text{mol}$ železa/g suché váhy). Zásoby železa se významně zvýšily po podání železa i.v., a naopak se snížily, pokud se i.v. aplikace železa přerušila nebo se jeho dávky snížily (z průměrných $220 \mu\text{mol/g}$ při prvním MRI na $50 \mu\text{mol/g}$ při kontrolním MRI; $p < 0,0001$). Autoři práce se obávají vzniku sekundární hemosiderózy u nemocných excesivně léčených železem a volají po změně hodnot uváděných v guidelines. Na druhou stranu je nepochybné, že nemocní, kteří mají deficit železa, mají výrazně vyšší riziko rozvoje kardiorenálního syndromu (CRAS – cardiorrenal anemia syndrome), resp. zhoršení srdečního selhání za situace, kdy mají CKD a trpí srdeční dysfunkcí. Tento přímý vztah mezi zásobami železa a funkcí levé srdeční komory je dnes považován za jasně prokázáný a dokonce se navrhuje, aby došlo ke změně označení tohoto syndromu na CRAIDS – cardio-renal-anemia-iron deficiency syndrome (Macdougall, 2012). Je proto zřejmé, že bychom se měli snažit jednoznačně vyloučit deficit železa v organismu a zajistit jeho adekvátní zásoby, současně je ale nutné se vyvarovat předávkování nemocných tímto prvkem, které může být nebezpečné.

Kapitola 3 zahrnuje snad nejvíce změn, navíc nejdůležitějších v porovnání s předchozími doporučeními. Významným způsobem posouvá dolů koncentrace Hb, při nichž je vhodné začít s podáváním ESA. Ačkoli se snížení cílových hodnot Hb očekávalo, takto velký skok lze označit za určité překvapení. Zahájit podávání ESA bychom měli tehdy, je-li Hb mezi 90–100 g/l tak, aby nedošlo k poklesu Hb pod 90 g/l, a podávání ukončit (nebo snížit podávané dávky), pokud Hb přestoupí 115 g/l. V klinické praxi to znamená, že pokud nemocný nemá spontánně Hb ≥ 100 g/l, pak můžeme zahájit léčbu ESA, s jejíž pomocí bychom měli zajistit udržení koncentrace Hb v rozmezí 90–115 g/l. Zajímavé je, že tato doporučená rozmezí jsou ještě nižší než koncentrace Hb, které u dialyzovaných nemocných v loňském roce doporučil FDA (Food and Drug Administration), a sice 100–120 g/l. Pro pediatrické nemocné léčené ESA se doporučuje cílová koncentrace Hb v rozmezí 110–120 g/l.

Snížení rozmezí pro doporučené koncentrace Hb u nemocných s CKD vychází z negativních výsledků studií, které byly v posledních několika letech publikovány a které ukázaly, že úplná korekce Hb či vysoké koncentrace Hb (> 130 g/l) dosažované podáváním ESA jsou pro tyto nemocné rizikové, či nejsou spojeny s očekávanými přínosy (studie TREAT, CHOIR, CREATE). Závěry těchto studií do určité míry potvrzuje i zcela nedávno publikovaná metaanalýza studií zkoumajících vliv cílové koncentrace Hb na celkovou mortalitu (Jing, 2012). Autoři do metaanalýzy zařadili studie z databází Medline, Embase a Cochrane, které se tímto tématem zabývaly a byly publikovány mezi prosincem 2011 a únorem 2012. Nalezli celkem 24 studií zahrnujících 10 361 pacientů. Závěr vyzněl v tom smyslu, že nemocní s Hb > 130 g/l mají v porovnání s nemocnými, kteří mají Hb okolo 100 g/l, vyšší riziko hypertenze (RR 1,4; 95% interval spolehlivosti [IS] 1,11–1,75), cévních mozkových příhod (RR 1,73; 95% IS 1,31–2,29) a hospitalizací (RR 1,07; 95% IS 1,01–1,14). Ve výskytu nefatálních infarktů myokardu a nutnosti zahájit RRT se obě skupiny nelišily. Jisté

je, že hodnoty Hb > 130 g/l jsou pro nemocné stejně nebezpečné jako extrémně nízké hodnoty. Nejistota ale panuje u hodnot Hb v tzv. „šedé zóně“, tj. v rozmezí 115–130 g/l. Lze předpokládat, že toto rozmezí Hb je pro nemocné vcelku bezpečné, ale důkazy pro to nemáme.

V této souvislosti je třeba zdůraznit, že vysoké hodnoty Hb, které má nemocný spontánně, nejsou nebezpečné. Riziková je zejména situace, kdy vyšší koncentrace Hb jsou u nemocných dosahovány nepřiměřeně vysokými dávkami ESA, které jsou podle nových guidelines definovány jako dvojnásobek iničiální vypočtené dávky vztážené na tělesnou hmotnost. Ukazuje se totiž, že vyšší dávky ESA mohou vést ke stimulaci nízkoafinityních heterodimerických receptorů pro ESA (EpoR), které jsou lokalizovány mimo kostní dřev, například v cévní stěně, makrofázích či nádorových buňkách. Výsledkem této stimulace může být nejen aktivace endotelu a produkce vysoce reaktivních trombocytů, ale i některých cytokinů spolu s aktivací dalších hematopoetických buněk (Singh, 2010). To vše pak může způsobit vzestup krevního tlaku, vyšší riziko trombotických příhod (jimž jsou vystaveni zejména jedinci, kteří již mají nějakou v anamnéze) či nádorové bujení. Všechny tyto důvody nejspíše vedly autory současných guidelines k doporučení snížit cílové hodnoty Hb a tím snížit i riziko spojené s podáváním přípravků ESA. Důležité ale je vždy si uvědomit, co je příčinou toho, že daný nemocný vyžaduje k dosažení cílového Hb vysoké dávky ESA. Pátrat bychom tedy měli po vyvolávající příčině ESA hyporesponzivity (infekce, deficit železa, neuspokojivé dialyzační parametry atd.), a nikoli navyšovat dávky ESA. V guidelines se na druhou stranu opakovaně zdůrazňuje individuální přístup k nemocnému, kdy z důvodu potřeby zvýšit kvalitu života některých pacientů je nutné akceptovat vyšší cílové hodnoty Hb. Stejně tak stále existuje řada prací, které ukazují, že částečná korekce Hb může zlepšovat dysfunkci levé srdeční komory a zmenšovat hypertrofii jejich stěn (Suzuki, 2012). Je zde tedy určitý prostor pro individualizaci péče, která je pak plně v rukou ošetřujícího lékaře. Na rozdíl od předcházejících guidelines se v těch současných nedoporučuje podávat žádnou adjuvantní terapii, jako třeba androgeny, kyselinu askorbovou a listovou, vitamin E či L-carnitin, jelikož existuje poměrně málo RCT, které by jejich pravidelné podávání obhájily.

Literatura

- Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: a reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* 2012, online pub 1 August 2012.
- Coyne DW, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to iv Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) study. *JASN* 2007;18:975–984.
- Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:699–710.
- Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:77–83.
- Jing Z, Wei-jie Y, Nan Z, et al. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2012;7:e43655.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2006;47(Suppl 3):1–145.
- Macdougall IC, Canaud B, deFrancisco ALM, et al. Beyond the cardiorrenal anemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012;14:882–886.
- Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):1–47.
- Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med* 2012;125:991–999.
- Singh AK. What is causing the mortality in treating the anemia of chronic kidney disease: erythropoietin dose or hemoglobin level? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:420–424.
- Suzuki M, Hada Y, Akaishi M, et al. Effect of anemia correction by erythropoiesis-stimulating agents on cardiovascular function in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Int Heart J* 2012;53:238–243.