

KDIGO Clinical Practice Guideline
for Anemia in Chronic Kidney Disease

慢性腎臓病における
貧血のための

KDIGO 診療ガイドライン

監訳：日本腎臓学会／KDIGOガイドライン全訳版作成ワーキングチーム





KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease

慢性腎臓病における 貧血のための

KDIGO 診療ガイドライン

監訳：日本腎臓学会／KDIGOガイドライン全訳版作成ワーキングチーム



KDIGO Clinical Practice Guideline

for Anemia in Chronic Kidney Disease



FOUNDING SPONSOR



KDIGO gratefully acknowledges the following consortium of sponsors that make our initiatives possible: Abbott, Amgen, Bayer Schering Pharma, Belo Foundation, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Fresenius Medical Care, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, JC Penney, Kyowa Hakko Kirin, NATCO—The Organization for Transplant Professionals, NKF-Board of Directors, Novartis, Pharmacosmos, PUMC Pharmaceutical, Robert and Jane Cizik Foundation, Shire, Takeda Pharmaceutical, Transwestern Commercial Services, Vifor Pharma, and Wyeth.

Sponsorship Statement: KDIGO is supported by a consortium of sponsors and no funding is accepted for the development of specific guidelines.



慢性腎臓病における貧血のための KDIGO 診療ガイドライン

目次

KDIGO Board Members	iv
レファレンス・キー	v
略語	vi
告知	vii
まえがき	viii
Work Group Membership	ix
全訳版作成ワーキングチーム委員一覧	x
日本語全訳版の出版にあたって	xi
要約	xii
推奨サマリー	xiii
1 章 CKD における貧血の診断と評価	1
2 章 CKD における貧血治療での鉄剤の投与	6
3 章 CKD における貧血治療での ESA およびその他の薬剤の使用	16
4 章 CKD の貧血治療における赤血球輸血	33
Methods for guideline development	40
Biographic and Disclosure Information	47
Acknowledgements	53
References	54
索引	59

KDIGO Board Members

Garabed Eknayan, MD
Norbert Lameire, MD, PhD
Founding KDIGO Co-Chairs

Kai-Uwe Eckardt, MD
Immediate Past Co-Chair

Bertram L Kasiske, MD
KDIGO Co-Chair

David C Wheeler, MD, FRCP
KDIGO Co-Chair

Omar I Abboud, MD, FRCP
Sharon Adler, MD, FASN
Rajiv Agarwal, MD
Sharon P Andreoli, MD
Gavin J Becker, MD, FRACP
Fred Brown, MBA, FACHE
Daniel C Cattran, MD, FRCPC
Allan J Collins, MD, FACP
Rosanna Coppo, MD
Josef Coresh, MD, PhD
Ricardo Correa-Rotter, MD
Adrian Covic, MD, PhD
Jonathan C Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH, FRACP, PhD
Angel de Francisco, MD
Paul de Jong, MD, PhD
Ana Figueiredo, RN, MSc, PhD
Mohammed Benghanem Gharbi, MD
Gordon Guyatt, MD, MSc, BSc, FRCPC
David Harris, MD
Lai Seong Hooi, MD
Enyu Imai, MD, PhD
Lesley A Inker, MD, MS, FRCP

Michel Jadoul, MD
Simon Jenkins, MBE, FRCGP
Suhnggwon Kim, MD, PhD
Martin K Kuhlmann, MD
Nathan W Levin, MD, FACP
Philip K-T Li, MD, FRCP, FACP
Zhi-Hong Liu, MD
Pablo Massari, MD
Peter A McCullough, MD, MPH, FACC, FACP
Rafique Moosa, MD
Miguel C Riella, MD
Adibul Hasan Rizvi, MBBS, FRCP
Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD
Robert Schrier, MD
Justin Silver, MD, PhD
Marcello Tonelli, MD, SM, FRCPC
Yusuke Tsukamoto, MD
Theodor Vogels, MSW
Angela Yee-Moon Wang, MD, PhD, FRCP
Christoph Wanner, MD
Elena Zakharova, MD, PhD

NKF-KDIGO GUIDELINE DEVELOPMENT STAFF

Kerry Willis, PhD, Senior Vice-President for Scientific Activities
Michael Cheung, MA, Guideline Development Director
Sean Slifer, BA, Guideline Development Manager

レファレンス・キー

ガイドライン推奨強度のための用語と記述法

それぞれの推奨項目には、推奨強度がレベル 1, レベル 2, あるいはグレードなしと示されており、その推奨強度決定の根拠になるエビデンスの質は A, B, C, D で示されている。

等級 Grade*	意味		
	患者にとって	医師にとって	ポリシー
レベル 1 “----を推奨する”	あなたがおられた状況下では、ほぼすべての人がこのレベルで推奨される診療計画を希望し、希望しない人はほんのわずかであろう。	ほぼすべての患者はこのレベルで推奨される診療計画を受け入れるべきであろう。	このレベルの推奨は医療政策の立案や機能評価をする上で候補となりうる。
レベル 2 “----が望ましい”	あなたがおられた状況下では多数の人がこのレベルの推奨される診療計画を希望するが、希望しない人も少なくはないだろう。	患者によっては、このレベルの推奨に基づく診療計画とは異なる選択肢も、妥当なことがある。その診療計画に対し、それぞれの患者がその価値観や好みに応じて、決定を下すには医師の助けが必要となる。	このレベルの推奨はそれによって政策を決める場合には、決定するまでにさらに討議が必要であり、利害関係者がその決定に関与する必要があるだろう。

* “グレードなし” という新たなカテゴリーを用いた。主として、一般常識に基づくガイダンスや、エビデンスを適応するのが適當ではないトピックなどに使用された。最も一般的な例としては、測定間隔、カウンセリング、専門医への紹介に関する推奨などがある。グレードをつけていない推奨は、通常、単純な宣言文として書かれるが、レベル 1 や 2 よりも強い推奨と解されることを意図はしていない。

等級	エビデンスの質	意味
A	高い	真の効果が推測する効果に近いと確信できる
B	中等度	真の効果が推測する効果に近いと考えるが、結果的に異なる可能性が残る
C	低い	真の効果は推測する効果と結果的に異なる可能性がある
D	最も低い	推測する効果は大変不明確で、しばしば真の効果とかけ離れことがある

略語

(推奨項目に含まれるもの)

CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CHr	Reticulocyte hemoglobin content	網状赤血球ヘモグロビン含量
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation	グレード法
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HD	Hemodialysis	血液透析
HF	Hemofiltration	血液濾過
KDIGO	Kidney Disease : Improving Global Outcomes	国際腎臓病予後改善機構
ND	Non-dialysis	非透析
PD	Peritoneal dialysis	腹膜透析
PRCA	Pure red cell aplasia	真性赤芽球癆
RBC	Red blood cell	赤血球
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin	ヒト遺伝子組換えエリスロポエチニン製剤
TSAT	Transferrin saturation	トランスフェリン飽和度

告知

Kidney International Supplements (2012) 2, 279; doi: 10.1038/kisup.2012.37

■ セクションI：診療ガイドラインの使用について

本診療ガイドラインの条文は2010年10月の時点で行われた文献検索に2012年3月までの新たなエビデンスを追加したものに基づいている。本ガイドラインは情報提供により診療方針の決定を補助する目的で作られた。ガイドラインは標準治療を定義したものではなく、そのように解釈されるべきものでもなく、診療の唯一のコースを示しているものでもない。医師が、個々の患者のおかれた状況、入手可能な資源、それぞれの施設または診療形態に伴う制約を考慮に入れると、診療におけるバリエーションは必然かつ適切に起こるものである。本推奨の適応にあたって、医療従事者は、それぞれの患者固有の病態に即して、この推奨の適応を適切に評価する責任がある。本ガイドラインに含まれている研究に関する推奨は一般的なものであり、特別なプロトコールを意味しているものではない。

■ セクションII：開示

Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) は作業部会のメンバーが外部関係または個人的、専門のあるいは職業上の利害関係の結果生じる、実際または予想される利益相反を避けることに最大限の努力をはらうものとする。すべての作業部会のメンバーは可能性として、または実際に生じる利益相反のすべての開示と証言を行う書類への署名と提出を求められている。この書類は毎年更新され、情報は状況に応じて適宜調整されている。これらのすべての情報は本文末尾の「作業部会メンバーの履歴および開示」に記されており、すべての情報はKDIGO事務局が保管している。

■ Copyright & 2012 by KDIGO. All rights reserved.

個人使用のための単回のコピーは各国内法の許す範囲で認められている。教育機関において非営利の教育目的で複製を必要な場合は特別価格で提供される。どの部分であれコピーや記録、情報記録端末や検索システムを含む電気的・機械的な様々な形態や手段にて複製、変更、送信をするには書面によるKDIGOの許可が必要である。複製や翻訳に関する許可をとる上での詳細および詳しいKDIGOの許諾ポリシーに関してはKDIGO Managing DirectorであるDanielle Green<danielle.green@kdigo.org>に連絡すること。

■ 免責条項

ここに書かれている手法、製品、説明あるいは考え方の使用あるいは作業・行動により、製造者責任としてあるいは過失などにより、人あるいは財産に、なんらかの損失、障害／傷害が生じた場合でも、KDIGO、Kidney International Supplement、National Kidney Foundation (KDIGO管理エージェント)、著者、協力者、編集者は、法のおよぶすべての面において、いかなる損害に対しても責任を負わない。

■ 免責条項

出版者、編集委員会および国際腎臓学会は、本ガイドラインにいかなる不正確かつ事実を反映しないデータや意見もしくはステートメントも記載されないよう最大限努力しているが、論文や広告内のデータおよび意見における責任は、著者、著作権保持者、関連広告者にあることを明示することを希望している。したがって出版者、国際腎臓学会、編集委員会のそれぞれの担当者、事務局、および代理人は、そのような不正確かつ事実とを反映しないデータ、意見、もしくはステートメントの結果に対していかなる責任も負わない。薬剤の投与量および数量に関しては、正確に提示するよう最大限の努力がなされているが、読者には、本ガイドラインに記載した薬剤の新たな用量および用法は必ず製造者が公表した文献に従うべきであると助言したい。

まえがき

Kidney International Supplements (2012) 2, 280; doi:10.1038/kisup.2012.38

本書がいくつかの状況で役立つことを願うものである。主たる目標は、患者の医療を向上することであり、臨床医が現在の診療を決定するエビデンス（またはエビデンスの不足）を認識し理解を深めることに寄与し、短期間でこの目標を達成したいと考えている。包括的なエビデンスベースの推奨事項を提供することで、本ガイドラインは、エビデンスの不足により研究が必要とされている分野の特定にも役立つであろう。研究課題を特定することへの支援は軽視されることが多いが、臨床実践ガイドライン作成の要素としてきわめて重要である。

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) システムを用いてエビデンスの強度と推奨事項の強度を評価した。本ガイドラインにおいて、全体的なエビデンスの質が「A」と判定された推奨事項は2(5.4%)のみであり、9(24.3%)が「B」、14(37.8%)が「C」、12(32.4%)が「D」と判定された。エビデンスの質以外にグレード1または2の推奨事項とする理由はあるが、一般的に、全体的なエビデンスの質と推奨事項の強度の間に相関関係が認められている。したがって、15(40.5%)の推奨事項がグレード「1」、22(59.5%)がグレード「2」と判定された。2(5.4%)の推奨事項が「1A」、8(21.6%)が「1B」、1(2.7%)が「1C」、4(10.8%)が「1D」と判定された。0(0.0%)の推奨事項が「2A」、1(2.7%)が「2B」、13(35.1%)が「2C」、8(21.6%)が「2D」と判定された。22(37.3%)の事項はグレードなしであった。

エビデンスが弱い場合は推奨事項を作成すべきではないとの主張もある。しかし、臨床医が日常診療時に臨床的判断を下す必要性は依然として存在し、「この場合、専門家であればどうするのだろうか」と質問することが多い。われわれは沈黙を守るよりガイダンスを提供することを選んだ。弱い推奨強度および低いか“グレードなし”的エビデンスを伴うことがほとんどである。本ガイドラインの使用者にとって、この認識は重要である（注意を参照）。いずれの場合でも、これらの推奨事項は、臨床医にとって日常診療で出会う患者に関する特定の診療上の問題についての検討を開始（中止ではない）する手掛かりとなる。

作業グループの共同議長John McMurray博士とPat Parfrey博士および本ガイドライン作成のために多大な時間を進んで提供された作業グループのメンバー全員に感謝する。また、本プロジェクトを実現に導いたエビデンスレビューチームのメンバーとNational Kidney Foundation（米国腎臓財団）のスタッフに感謝する。最後に、自ら進んでガイドラインの見直しや非常に有益な提案をしていただいた多くのKDIGO Board Memberと各位に特に感謝する。

Bertram L Kasiske, MD

KDIGO Co-Chair

David C Wheeler, MD, FRCP

KDIGO Co-Chair

Work Group Membership

Kidney International Supplements (2012) **2**, 281; doi:10.1038/kisup.2012.39

WORK GROUP CO-CHAIRS

John J V McMurray, MD, FRCP, FESC
BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre
Glasgow, United Kingdom

Patrick S Parfrey, MD, FRCPC, FRSC
Memorial University Medical School
St John's, Canada

WORK GROUP

John W Adamson, MD
University of California at San Diego
San Diego, CA, USA

Iain C Macdougall, BSc, MD, FRCP
King's College Hospital
London, United Kingdom

Pedro Aljama, MD, PhD
Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba, Spain

Ruth A McDonald, MD
Seattle Children's Hospital
Seattle, WA, USA

Jeffrey S Berns, MD
The Perelman School of Medicine
at the University of Pennsylvania
Philadelphia, PA, USA

Lawrence P McMahon, MBBS, MD
Monash University
Box Hill, Australia

Julia Bohlius, MD, MScPH
University of Bern
Bern, Switzerland

Gregorio T Obrador, MD, MPH
Universidad Panamericana School of Medicine
Mexico City, Mexico

Tilman B Drüeke, MD, FRCP
Université de Picardie Jules Verne
Amiens, France

Giovanni FM Strippoli, MD, PhD, MPH
Consorzio Mario Negri Sud
Chieti, Italy

Fredric O Finkelstein, MD
Yale University
New Haven, CT, USA

Günter Weiss, MD
Medical University of Innsbruck
Innsbruck, Austria

Steven Fishbane, MD
North Shore-LIJ Health System
Manhasset, NY, USA

Andrzej Więcek, MD, PhD, FRCP
Silesian University School of Medicine
Katowice, Poland

Tomas Ganz, PhD, MD
David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, CA, USA

EVIDENCE REVIEW TEAM

Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation

Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:

Ethan M Balk, MD, MPH; Project Director; Program Director, Evidence-based Medicine

Ashish Upadhyay, MD, Assistant Project Director

Dana C Miskulin, MD, MS, Staff Nephrologist

Amy Earley, BS, Project Coordinator

Shana Haynes, MS, DHSc, Research Assistant

Jenny Lamont, MS, Project Manager

In addition, support and supervision were provided by:

Katrin Uhlig, MD, MS; Director, Guideline Development

KDIGO ガイドライン全訳版作成ワーキングチーム委員一覧

● 全体責任者

塚本 雄介 医療法人社団明芳会板橋中央総合病院

● 副責任者

今井 圓裕 中山寺いまいクリニック

● 日本腎臓学会幹事

守山 敏樹 大阪大学保健センター

要 伸也 杏林大学医学部第一内科

● 日本腎臓学会理事長

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

慢性腎臓病患者の貧血のための KDIGO 診療ガイドライン全訳版作成ワーキングチーム

西 慎一 神戸大学医学部腎臓内科/腎・血液浄化センター（チームリーダー）

山本 裕康 厚木市民病院内科（全体統括）

後藤 俊介 神戸大学医学部腎臓内科

鶴屋 和彦 九州大学大学院医学研究院包括腎不全治療学

伊藤 恭彦 名古屋大学大学院医学系研究科腎不全総合治療学・腎臓内科

本田 浩一 昭和大学病院腎臓内科

林 晃正 大阪府急性期総合医療センター腎臓・高血圧内科

倉賀野隆裕 兵庫医科大学腎・透析科

酒井 謙 東邦大学医療センター大森病院腎臓学

訳者註：翻訳および監修は日本腎臓学会 KDIGO ガイドライン翻訳ワーキング委員会が KDIGO の基に行った。推奨の表現については CKD-MBD ガイドラインの翻訳時に確定した方法に準じた。和訳の表現が不正確、もしくはニュアンスが原文と異なる場合にあり得るので、いかなる場合にも原文の表現が優先される。推奨された治療法および検査法がその時点において日本国内では保険適用が認められていない場合があり得るのでその適応には注意を要する。

KDIGO ガイドライン日本語全訳版の出版にあたって

皆様ご存じのように、KDIGO は腎臓領域におけるガイドラインを次々に公表して、腎疾患診療の標準化を国際的に推し進めようとして活動しています。オリジナルのガイドラインはもちろん英語で書かれていますが、ガイドラインがわが国でも広く普及し実際の臨床の場で活用されるためには、やはり日本語に翻訳したものを使うことが一つのポイントとなります。今回、KDIGO の理事である塙本雄介先生の呼びかけに日本腎臓学会が全面協力する形で短期間に膨大な作業を行い、日本語全訳版を世に出すことができる運びとなり、喜びに堪えません。翻訳版の作成にあたっては、日本腎臓学会の多くの会員の皆様の献身的なご協力をいただき、心から感謝する次第です。また全訳版の作成および普及について許諾をいただいた KDIGO にも深く御礼申し上げる次第です。KDIGO ガイドライン全訳版が、腎臓病診療の質向上させるツールとして大いに利用されんことを期待しています。

2013 年 9 月

日本腎臓学会理事長 松尾清一

要 約

2012 CKD における貧血のための KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcome) 臨床ガイドラインは全ステージの CKD 患者（非透析、透析、腎移植レシピエント、小児）の診断、評価、管理、治療におけるガイダンスを提供することを目的としている。ガイドラインの作成は系統的なエビデンスのレビューと評価に基づいて行われた。本ガイドラインは、CKD における貧血の診断と評価、種々の貧血治療薬（鉄剤、赤血球造血刺激因子製剤、およびその他）と治療手段としての輸血に関する章から構成されている。治療方法は各々の章に示されており、ガイドラインの推奨項目は関連のある臨床試験の系統的なレビューに基づいてる。エビデンスの質の評価と推奨項目の強度は GRADE 法に準拠している。議論のある分野やエビデンスの限界については考察した上で将来の研究も提案している。

Key words

- CKD における貧血
- 輸血
- 臨床ガイドライン
- 赤血球造血刺激因子製剤
- KDIGO
- エビデンスに基づく推奨
- 系統的レビュー

この文献を引用する場合は以下のフォーマットを使用する

Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012 ; 2 : 279-335.

推奨サマリー

1章 CKDにおける貧血の診断と評価

貧血の検査

貧血検査の頻度

- 1.1.1**：貧血のないCKD患者（成人では推奨1.2.1に、小児では推奨1.2.2に基づいて診断）では臨床的に必要な時、および以下の頻度でHb濃度を測定（グレードなし）：
- CKD 3の患者では少なくとも年に1回
 - CKD 4～5ND（非透析）患者では少なくとも年に2回
 - CKD 5HD（血液透析）患者またはCKD 5PD（腹膜透析）患者では少なくとも3カ月に1回

- 1.1.2**：ESAによって治療していない貧血のあるCKD患者では臨床的に必要な時、および以下の頻度でHb濃度を測定（グレードなし）：
- CKD 3～5ND患者とCKD 5PD患者では少なくとも3カ月に1回
 - CKD 5HD患者では少なくとも月に1回
- 【ESAで治療している患者のHb濃度の測定に関しては推奨3.12.1-3.12.3を参照】

貧血の診断

- 1.2.1**：15歳以上のCKD患者ではHb濃度が男性で<13.0 g/dL (<130 g/L)、女性で<12.0 g/dL (<120 g/L)の場合貧血と診断する。（グレードなし）
- 1.2.2**：小児では年齢が0.5～5歳の場合は<11.0 g/dL (<110 g/L)、5～12歳の場合は<11.5 g/dL (115 g/L)、12～15歳の場合は<12.0 g/dL (120 g/L)で貧血と診断する。（グレードなし）

貧血の原因診断

- 1.3：貧血を有するCKD患者では（その年齢とCKDステージにかかわらず）、最初の貧血の原因診断に以下の項目を含める（グレードなし）：**

- 血算（CBC）；これはHb濃度、赤血球指数、白血球数と分画、血小板数を含むべきである。
- 網状赤血球絶対数
- 血清フェリチン濃度
- 血清トランスフェリン飽和度（TSAT）
- 血清ビタミンB₁₂および葉酸濃度

2章 CKDにおける貧血治療での鉄剤の投与

鉄剤による治療

- 2.1.1**：鉄剤を処方する場合、個々の患者での鉄剤投与による輸血、ESA療法、貧血の症状を回避または最小限に留められるといった利益と鉄剤に伴うリスク（例えば、アナフィラキシー、他の急性反

応、知られていない長期投与のリスク）とを秤に掛けてその是非を判断する。（グレードなし）

2.1.2 : 鉄剤も ESA も使用していない貧血を有する成人 CKD 患者には、以下の条件で静注鉄剤（または CKD ND 患者では 1~3 カ月間の経口鉄剤での代用）を試みることが望ましい（2C）：

- ESA を使用しないで Hb 濃度を増加したい場合*，かつ
- TSAT が $\leq 30\%$ およびフェリチンが $\leq 500 \text{ ng/mL}$ （ 500 g/L ）の場合

* 輸血の回避、貧血に関連する症状の改善など患者の症状と全体的な臨床的ゴールに基づき、かつ急性感染症の存在を除外した後判断されるべきである。

2.1.3 : 鉄剤の補充なく ESA 治療を受けている成人 CKD 患者については、以下の場合において、静注鉄剤（または CKD ND 患者では 1~3 カ月間の経口鉄剤での代用）を試みるのが望ましい（2C）：

- Hb 濃度の増加**または ESA の減量が求められるとき***，かつ
- TSAT が $\leq 30\%$ およびフェリチンが $\leq 500 \text{ ng/mL}$ （ 500 g/L ）の場合

2.1.4 : CKD ND 患者が鉄補充を必要とする場合、鉄欠乏の重症度、経静脈アクセスの利用状況、以前の経口鉄剤の反応、以前の経口または静注鉄剤の副作用、患者のコンプライアンス、そしてコストに基づいて補充ルートを決定する。（グレードなし）

2.1.5 : さらに継続して CKD 患者において鉄補充を行う場合、先般の鉄剤による反応、持続性失血の存在、鉄状態（TSAT とフェリチン）、Hb 濃度、ESA 治療を受けている患者ではその反応性と投与量、それぞれのパラメータの動き、そして患者の臨床状態に基づいて決定する。（グレードなし）

2.1.6 : 鉄剤および ESA による治療を受けていないすべての小児 CKD 患者に対して、TSAT が $\leq 20\%$ かつフェリチンが $\leq 100 \text{ ng/mL}$ （ 100 g/L ）の場合、経口鉄剤（または CKD 5HD 患者の場合は静注鉄剤）の投与を推奨する。（1D）

2.1.7 : ESA による治療を受けているが鉄剤を投与されていないすべての小児 CKD 患者に対して、経口鉄剤（または CKD 5HD 患者の場合は静注鉄剤）を TSAT $>20\%$ かつフェリチン $>100 \text{ ng/mL}$ （ 100 g/L ）を維持するように投与することを推奨する。（1D）

** 推奨 3.4.2 および 3.4.3 と同意味

*** 患者の症状と輸血の回避や貧血に関連する症状の改善など全体的な臨床的ゴールに基づき、かつ急性感染症や ESA 低反応性の他の原因を除外した後判断されるべきである。

鉄状態の評価

2.2.1 : ESA 療法中は最低 3 カ月に 1 回は、鉄剤を開始もしくは維持することを含めて、鉄状態（TSAT とフェリチン）の評価が必要である。（グレードなし）

2.2.2 : ESA を開始または增量するとき、失血時、鉄剤の反応をモニターしているとき、その他鉄貯蔵量が減少していると疑われるときにはさらに高頻度に鉄状態の評価をする。（グレードなし）

鉄剤投与時の注意事項

2.3 : デキストラン鉄を初めて静注する時（1B）、または非デキストラン鉄を初めて静注するとき（2C）、静注後 60 分間は患者の状態を監視し、救命措置が行える施設（薬剤を含む）と重篤な副作用を評価および治療できる人員が備わっていることが望ましい。

感染症がある場合の鉄剤

2.4 : 活動性の感染症がある場合、鉄剤の静注は避けるべきである。(グレードなし)

3章 CKDにおける貧血治療でのESAおよびその他の薬剤の使用

ESAの開始

- 3.1 : ESA療法を行う前にすべての補正しうる貧血の原因（鉄欠乏や炎症状態を含む）を明らかにする。(グレードなし)**
- 3.2 : ESA療法を開始もしくは維持する場合、個々の患者でのESA療法による輸血の減少と貧血に関連する諸症状の改善といった利益とESA療法に伴うリスク（例：脳卒中、バスキュラーアクセスロス、高血圧）とを秤に掛けて判断することを推奨する。(1B)**
- 3.3 : CKD患者において活動性の悪性腫瘍がある場合—治癒が期待される場合は特に—(1B)、脳卒中の既往がある場合(1B)、または悪性腫瘍の既往がある場合(2C)はESA療法を行うとすれば十分な注意を払うことを推奨する。**

- 3.4.1 :** 成人のCKD ND患者においてHb濃度が $\geq 10.0\text{ g/dL}$ ($\geq 100\text{ g/L}$)の場合、ESA療法を開始しないことが望ましい。(2D)
- 3.4.2 :** 成人のCKD ND患者のHb濃度が $< 10.0\text{ g/dL}$ ($< 100\text{ g/L}$)の場合、ESA療法を開始するかはHb濃度の低下速度、以前の鉄剤投与への反応、輸血が必要になるリスク、ESA療法に伴うリスク、そして貧血に伴う諸症状の有無に基づき個々に判断することが望ましい。(2C)
- 3.4.3 :** 成人CKD 5D患者においては、Hb濃度が $9.0\sim 10.0\text{ g/dL}$ ($90\sim 100\text{ g/L}$)の時に、ESA療法を開始することによってHb濃度が 9.0 g/dL (90 g/L)以下にはならないようESA療法が使用されることが望ましい。(2B)
- 3.4.4 :** より高いHb濃度がQOLを改善するうえで必要と考えられる場合は、 10.0 g/dL (100 g/L)より高い時点でESA療法を開始することは治療の個別化という観点からは妥当である。(グレードなし)
- 3.4.5 :** すべての小児CKD患者においては、考えられる利益（例：QOLの改善、登校の可否と学業の状態、輸血の回避）とリスクとを秤に掛けて、どのHb濃度でESA療法を開始するかを選択することが望ましい。(2D)

ESA維持療法

- 3.5.1 :** 一般論として成人CKD患者では、ESA製剤をHb濃度が 11.5 g/dL (115 g/L)を超えて維持するように投与しないことが望ましい。(2C)
- 3.5.2 :** Hb濃度が 11.5 g/dL (115 g/L)を超えて維持されることでQOLが改善される場合は治療の個別化が必要であろう、そしてその場合はリスクを受け入れる覚悟をすることになる。(グレードなし)
- 3.6 :** すべての成人CKD患者において、ESAによって意図的にHb濃度を 13 g/dL (130 g/L)以上に増やすことをしないよう推奨する。(1A)
- 3.7 :** すべての小児CKD患者において、目標Hb濃度を $11.0\sim 12.0\text{ g/dL}$ ($110\sim 120\text{ g/L}$)の範囲とすることが望ましい。(2D)

ESA 投与量の決定

- 3.8.1** : 初回の ESA 投与量は、その患者の Hb 濃度、体重、臨床状態によって決定することを推奨する。 (1D)
- 3.8.2** : ESA 投与量の調整はその患者の Hb 濃度、Hb 濃度の変化率、直近の ESA 投与量と臨床状態によって決定することを推奨する。 (1B)
- 3.8.3** : Hb 濃度の下方修正が必要なときは ESA 投与を中止するより、投与量を減らすほうが望ましい。 (2C)
- 3.8.4** : 以下の場合は ESA 投与量の再考が必要。 (グレードなし)
- ESA の副作用が発現した場合
 - その患者が急性または進行性の疾患で ESA 低反応性が生じている可能性がある場合。
(3.13.1-3.13.2 を参照)

ESA 投与

- 3.9.1** : CKD 5HD 患者、血液濾過 (HF)、濾過透析 (HDF) を行っている CKD 患者において、ESA 投与は静注または皮下注で行うことが望ましい。 (2C)
- 3.9.2** : CKD ND または CKD 5PD 患者では、ESA 投与を皮下注で行うのが望ましい。 (2C)

投与の頻度

3.10 : ESA 投与の頻度は、CKD ステージ、治療の状態、効率の考慮、患者の許容度と嗜好、ESA のタイプによって決定されるのが望ましい。 (2C)

ESA のタイプ

- 3.11.1** : ESA のタイプの選択は、薬効薬理、安全情報、臨床アウトカムデータ、費用、入手状況のバランスによって選択することを推奨する。 (1D)
- 3.11.2** : 独立した監査機関によって認証された ESA のみを使用することが望ましい。特に「完全複製」によって生産されたとする ‘copy’ versions では、真に生物学的に類似であることが証明された製品 true biosimilar を使用すべきである。 (2D)

目標とするヘモグロビン濃度に到達もしくは維持が持続的に不能な場合の評価と治療

モニター頻度

- 3.12.1** : ESA 療法の開始時期には少なくとも月に 1 回の Hb 濃度を測定する。 (グレードなし)
- 3.12.2** : CKD ND 患者において ESA 療法の維持期にある場合は、少なくとも 3 カ月に 1 回は Hb 濃度を測定する。 (グレードなし)
- 3.12.3** : CKD 5D 患者において ESA 療法の維持期にある場合は少なくとも月に 1 回は Hb 濃度を測定する。 (グレードなし)

初期治療における ESA 低反応性

- 3.13.1** : 最初の 1 カ月間の ESA 療法において体重換算の至適な投与量にもかかわらず Hb 濃度の基礎値からの増加がみられない場合は、ESA 低反応性と分類する。 (グレードなし)
- 3.13.2** : ESA 低反応性の患者において、ESA 投与量を繰り返し增量し、初期体重換算投与量の 2 倍を超える量にすることは避けるのが望ましい。 (2D)

ESA 低反応性の持続

3.14.1 : Hb 濃度が一度安定していた時期の必要 ESA 投与量より、二度による ESA 増量で 50% を超えた增量となり、その ESA 投与量で今までの Hb 濃度を維持する状態となった場合は後天性の ESA 低反応性と分類する。 (グレードなし)

3.14.2 : 後天性の ESA 低反応性を呈する患者に、繰り返す增量により安定していた時期の投与量の 2 倍を超える量にすることは避けるのが望ましい。 (2D)

ESA 反応性が低下している場合の対処法

3.15.1 : 治療当初からまたは後天性の ESA 低反応性を呈する患者を評価し、ESA 反応性低下の特定の原因を治療する。 (グレードなし)

3.15.2 : 治療可能な原因を補正したにもかかわらず低反応性が持続する場合、以下に記す項目の相対的なリスクと利益を考慮して治療を個別化することが望ましい (2D) :

- Hb 濃度の減少
- Hb 濃度の維持が必要である場合、投与量を考慮したうえでの ESA 継続
- 輸血

補助療法

3.16.1 : ESA 療法の補助治療としてのアンドロジエンは使用しないことを推奨する。 (1B)

3.16.2 : ESA 療法の補助治療としてのビタミン C, ビタミン D, ビタミン E, 葉酸, L-カルニチン, ペントキシフィリンは使用しないことが望ましい。 (2D)

真性赤芽球癆 (PRCA) の診断

3.17.1 : ESA 療法を 8 週間以上受けた後に以下の症状を呈した場合は、抗 EPO 抗体による赤芽球癆の可能性を考える。 (グレードなし) :

- 1 週間に 0.5~1.0 g/dL (5~10 g/L) の速度で急激に Hb 濃度が減少する場合、または 1 週間に 1~2 回の輸血が必要となった場合、かつ
- 血小板数と白血球数が正常で、かつ
- 網状赤血球の絶対数が 10,000/ μ L 以下の場合

3.17.2 : 抗 EPO 抗体による赤芽球癆を発症した場合、ESA 療法を中止することを推奨する。 (1A)

3.17.3 : 抗 EPO 抗体による赤芽球癆に対し peginesatide を投与することを推奨する。 (1B)

4 章 CKD の貧血治療における赤血球輸血

慢性腎血における赤血球輸血の使用

4.1.1 : 慢性貧血の治療において、輸血に伴う一般的な危険性を少なくするために、可能であれば赤血球輸血を避けることを推奨する。 (1B)

4.1.2 : 臓器移植が可能な患者において、同種感作の危険性を少なくするために、可能であれば赤血球輸血を避けることを特に推奨する。 (1C)

4.1.3 : 慢性腎血の治療において以下の患者には赤血球輸血の利益が危険性を上回る可能性がある (2C) :

- ESA 療法の効果がない場合 (例：ヘモグロビン異常症、骨髄異常、ESA 抵抗性)

- ESA 療法の危険性がその利益を上回る場合（例：過去または現在の悪性腫瘍罹患、脳卒中の既往）

4.1.4 : 急性貧血でない CKD 患者に輸血するという決定は、一般的な Hb 濃度の閾値に基づくのではなく、貧血によって生じる症状の発現に基づくのが望ましい。 (2C)

貧血の緊急治療

4.2 : ある種の緊急な状況では、その利益が危険性を上回ると判断される場合は輸血を行うのが望ましい；そうした状況とは (2C) :

- 患者の状態を安定させるために急速な貧血の補正が必要な場合（例：急性出血、不安定冠動脈疾患）
- 術前の急速な貧血補正が必要な場合

1 章 CKD における貧血の診断と評価

Kidney International Supplements (2012) 2, 288-291 ; doi : 10.1038/kisup.2012.33

■ 貧血の検査

■ 背景

どの人にとっても、貧血は内在する医学的問題を知らせてくれる最初の臨床所見であることが多い。それゆえにCKD患者であるか否かにかかわらず、ヘモグロビン(Hb)濃度を含む全血球計算は通常世界的にほとんどの成人の健康診断で実施されている。CKD患者であっても腎機能が安定している場合、貧血の発現または進行は失血を引き起こしているか赤血球産生を阻害しているなど新たな問題を示している可能性がある。貧血の原因となっている何らかの可逆的な過程を特定するために、貧血はCKDのステージとは関係なく評価しなければならない。続発性貧血の原因は無数にあり、本書のようなガイドラインには多すぎてそれらをすべて記載することはできない。原因や診断へのアプローチの総合的なリストについては、内科学や血液学の標準的な教科書に記されている。CKD患者の慢性貧血や貧血が悪化する可逆的な原因で最もよくみられるのは、直接CKDに関係がある貧血以外では鉄欠乏性貧血である。

貧血検査の頻度

1.1.1 : 貧血のないCKD患者（成人では推奨

1.2.1に、小児では推奨1.2.2に基づいて診断）では臨床的に必要な時、および以下の頻度でHb濃度を測定（グレードなし）：

- CKD 3の患者では少なくとも年に1回
- CKD 4~5ND（非透析）患者では少なくとも年に2回
- CKD 5HD（血液透析）患者またはCKD 5PD（腹膜透析）患者では少なくとも3カ月に1回

1.1.2 : ESAによって治療していない貧血のあるCKD患者では臨床的に必要な時、および以下の頻度でHb濃度を測定（グレードなし）：

- CKD 3~5ND患者とCKD 5PD患者では少なくとも3カ月に1回
- CKD 5HD患者では少なくとも月に1回

【ESAで治療している患者のHb濃度の測定に関しては推奨3.12.1-3.12.3を参照】

■ 理論的根拠

CKD患者における貧血の出現と進行については、わかっていることは比較的少ない。それゆえHb濃度をモニターする最適な頻度を正確に決めることができない。CKD患者について経過観察中に貧血の定期的な検査が推奨されているのは、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)を使用しない場合に糸球体濾過量(GFR)の低下に伴い経時に

CKD 患者の Hb 濃度がたびたび低下することに基づいており、それが Hb 濃度の定期的な検査の必要性を示している¹⁾。CKD のステージに関係なく、Hb 濃度モニタリングの頻度は Hb 濃度（すなわち重度の貧血の患者であるほど頻回に行なうことがおそらく適切である）およびその低下速度によって決定されるべきである。腎機能が低下して CKD ステージが進行した患者では、貧血の発生率と有病率が上昇する。ゆえに鉄剤投与や ESA による介入が必要であるか、さらには輸血をも要することがあるため、CKD ステージが進行するとともに頻回な Hb 濃度のモニタリングが必要とされる。

ESA による治療を受けていない貧血を伴う CKD 5HD および CKD 5PD の成人患者には、より頻回なモニタリングが推奨され、CKD 5HD の患者は少なくとも月 1 回、CKD 5PD の患者は少なくとも 3 カ月に 1 回のモニタリングが推奨される。CKD 5HD の患者では、Hb のモニタリングは慣習的に週半ばの血液透析 (HD) より前に行われる。それが必須ではないとはいえ、前週の最後の透析から次週の最初の透析までというより長い透析間隔では Hb 濃度の変動性はおそらく小さくなる傾向にある。すべての患者と同様に、重大な手術後、入院時、出血エピソード後のような臨床的に必要とされるときは必ず Hb 濃度の検査を実施すべきである。

小児の CKD 患者においては、成人とは異なる頻度の貧血のモニタリングを推奨する直接的な証拠はない。イオヘキソールを使用して GFR を測定した北米の小児 CKD 患者 340 人を評価した小児慢性腎臓病の前向きコホート研究 (CKiD) において²⁾、GFR 43 mL/分/ 1.73 m^2 の閾値より下では Hb と GFR の間に比例関係があり、GFR が 5 mL/分/ 1.73 m^2 低下するにつれて Hb 濃度は 0.3 g/dL (3 g/L) 低下していた。この閾値より上では、GFR が 5 mL/分/ 1.73 m^2 低下するごとに Hb 濃度が 0.1 g/dL (1 g/L) 低下するという有意でない関連があった。Schwartz 式を用いて血清クレアチニンに基づいた推算糸球体濾過量 (eGFR) を算出すると、小児では真の GFR より过大評価すること

があるので³⁾、CKD ステージが初期と診断されても Hb 濃度が低下し貧血を示す可能性があることを医療従事者は考慮して相応のモニタリングをする必要がある。CKD 5HD および CKD 5PD の小児患者には、貧血モニタリングを毎月実施することが標準的な診療となる。

貧血の診断

1.2.1 : 15 歳以上の CKD 患者では Hb 濃度が
男性で <13.0 g/dL (<130 g/L)、女性で <12.0 g/dL (<120 g/L) の場合貧血と診断する。（グレードなし）

1.2.2 : 小児では年齢が 0.5～5 歳の場合は <11.0 g/dL (<110 g/L)、5～12 歳の場合は <11.5 g/dL (115 g/L)、12～15 歳の場合は <12.0 g/dL (120 g/L) で貧血と診断する。（グレードなし）

■ 理論的根拠

貧血であると定義し貧血の原因の評価を開始すべき Hb 濃度は、性別と年齢によって異なる。成人および小児に推奨される Hb 濃度は世界保健機関 (WHO) の貧血の定義に基づいて定められるのが代表的であり、全集団に適用される貧血検査の基準として定着している⁴⁾。

その他の出典として 1～19 歳において貧血と定義する Hb 濃度は、1988～1994 年の米国の国民健康栄養調査Ⅲ (NHANESⅢ) データ⁵⁾に基づいている（表 1）。出生～24 カ月の乳児については、基準値のデータを採用している⁶⁾（表 2）。

貧血の診断や貧血の原因を評価するためのこれらの基準値は、貧血を治療するための閾値であると解釈されるべきではない。Hb 濃度が低くなる明確な原因を見出せない患者については、精査を開始する前に単回の検査値を信頼することなく、貧血と診断する基準値より低いことを再度確認すべきである。

表1 貧血検査を開始するに当たっての1~19歳の被験者のHb濃度^a

全(人種/民族性) 集団	被験者数	平均 Hb g/dL (g/L)	標準偏差 g/dL (g/L)	Hb濃度が5パーセンタイル値 g/dL (g/L) 未満であれば貧血と定義
男子				
1歳以上	12,623	14.7 (147)	1.4 (14)	12.1 (121)
1~2歳	931	12.0 (120)	0.8 (8)	10.7 (107)
3~5歳	1,281	12.4 (124)	0.8 (8)	11.2 (112)
6~8歳	709	12.9 (129)	0.8 (8)	11.5 (115)
9~11歳	773	13.3 (133)	0.8 (8)	12.0 (120)
12~14歳	540	14.1 (141)	1.1 (11)	12.4 (124)
15~19歳	836	15.1 (151)	1.0 (10)	13.5 (135)
女子				
1歳以上	13,749	13.2 (132)	1.1 (11)	11.4 (114)
1~2歳	858	12.0 (120)	0.8 (8)	10.8 (108)
3~5歳	1,337	12.4 (124)	0.8 (8)	11.1 (111)
6~8歳	675	12.8 (128)	0.8 (8)	11.5 (115)
9~11歳	734	13.1 (131)	0.8 (8)	11.9 (119)
12~14歳 ^b	621	13.3 (133)	1.0 (10)	11.7 (117)
15~19歳 ^b	950	13.2 (132)	1.0 (10)	11.5 (115)

Hb:ヘモグロビン

^a NHANES IIIデータ(米国, 1988~94)⁵に基づく。^b 月経による血液損失が該当するグループの平均Hb濃度および5パーセンタイルHb濃度の低下に寄与している。表2 貧血検査を開始するに当たっての出生~24カ月の乳児のHb濃度^a

年齢	平均Hb g/dL (g/L)	-2標準偏差 ^b g/dL (g/L)
出生時(臍帯血)	16.5 (165)	13.5 (135)
生後1~3日	18.5 (185)	14.5 (145)
生後1週	17.5 (175)	13.5 (135)
生後2週	16.5 (165)	12.5 (125)
生後1カ月	14.0 (140)	10.0 (100)
生後2カ月	11.5 (115)	9.0 (90)
生後3~6カ月	11.5 (115)	9.5 (95)
生後6~24カ月	12.0 (120)	10.5 (105)

Hb:ヘモグロビン

^a データは標準的基準値から選択している。本表は以下に掲載されている。Nathan DG, Orkin SH. Appendix 11: Normal hematologic values in children. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D et al. (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 6th edn. p 1841, ©Elsevier, 2003.⁶^b 平均値より2標準偏差小さい値は、<2.5パーセンタイルに相当する。

貧血の原因診断

1.3: 貧血を有するCKD患者では(その年齢とCKDステージにかかわらず),最初の貧血の原因診断に以下の項目を含める(グレードなし):

- 血算(CBC);これはHb濃度,赤血球指数,白血球数と分画,血小板数を含むべきである。
- 網状赤血球絶対数
- 血清フェリチン濃度
- 血清トランスフェリン飽和度(TSAT)
- 血清ビタミンB₁₂および葉酸濃度

■ 理論的根拠・全血球計算

全血球計算(CBC)により,貧血の重症度および骨髄機能の可否に関する情報が得られる。貧血の重症度は,ヘマトクリットよりもHb濃度を測定することにより適切な判断が可能である。ヘマトクリットは自動分析器により間接的に測定値が導き出される,比較的不安定な測定項目であり,

その測定法は標準化されておらず結果は計測器に左右される^{7~9)}。小児に対する貧血の初期評価については、成人とは別の推奨事項を支持するエビデンスはない。

Hb 濃度に加えて CBC のそれ以外の測定結果は、重要な臨床情報をもたらす可能性がある。CKD の貧血は増殖低下によるものであり、通常は正色素性かつ正球性である。この点に関しては、CKD の貧血は慢性疾患の貧血と形態学的に区別がつかない¹⁰⁾。葉酸またはビタミン B₁₂の欠乏症は結果として大赤血球症をもたらす可能性があり、鉄欠乏や Hb の遺伝的構造異常（例えば α 地中海貧血または β 地中海貧血）は小赤血球症を生じる可能性がある。鉄欠乏は、特に長期にわたる場合には低色素症（平均赤血球ヘモグロビン量 [MCH] が低い）と関連する。白血球減少症または血小板減少症を伴う大赤血球症は、毒素（例えばアルコール）、栄養欠乏（ビタミン B₁₂または葉酸の欠乏）または骨髄異形成に起因する血球新生の全般的な障害を示唆する。これらの所見がみられるとき、さらに診断的評価が必要とされることがある。

CKD に伴う貧血を特徴づける赤血球産生の低下は、エリスロポエチンの不十分な刺激によるものととらえられる。CKD 患者の貧血においてエリスロポエチン欠乏とその他の原因とを区別するためにエリスロポエチン濃度が用いられるることは通常ほとんどの臨床の場でなく、その測定は一般に推奨されていない^{11,12)}。赤血球産生の増殖活動の効果を評価するには、網赤血球絶対数を測定するのが最も簡単である。白血球数および白血球百分率または血小板数の異常は CKD における貧血に典型的にみられるものでなく、その他の検査を迅速に検討するべきである。

網状赤血球数は CBC の自動検査で測定されるかもしれないが、活動性の失血や溶血がある患者では高値であるが、貧血で赤血球の増殖性が低下している場合は低値となりうる。

■ 鉄状態

鉄状態の検査には 2 つの重要で異なる側面を有する検査からなる、すなわち赤血球産生の進行の基となる貯蔵鉄の有無および鉄利用度の評価である。血清フェリチン検査は貯蔵鉄の評価に最も一般に用いられるが、その『ゴールドスタンダード』は依然として骨髄穿刺液の鉄染色の検査である¹³⁾。トランスフェリン飽和度 (TSAT : 血清鉄/総鉄結合能 × 100) は、赤血球産生の基となる鉄利用度の測定に最もよく用いられる。血清フェリチンは炎症による影響を受け、さらには『急性相反応物質』である¹³⁾ので、CKD 患者で、特に透析を受けていて無症状の炎症が存在する可能性がある場合、フェリチン値については注意して判定しなければならない¹⁴⁾。

血清フェリチン値が $\leq 30 \text{ ng/mL}$ ($\leq 30 \mu\text{g/L}$) である場合、重度の鉄欠乏を示しており、骨髄に貯蔵鉄が存在しないことが大いに予測される^{15,16)}。しかし、フェリチン値が $> 30 \text{ ng/mL}$ ($> 30 \mu\text{g/L}$) であれば、骨髄に正常または十分な貯蔵鉄が存在することを必ずしも示すわけではない。ほとんどすべての CKD 患者が正常な骨髄の貯蔵鉄を有する場合の最低限のフェリチン値についての研究においてさまざまな結果を示されているが、血液透析を受けている患者を含め大部分の CKD 患者は、血清フェリチン値が $\geq 300 \text{ ng/mL}$ ($\geq 300 \mu\text{g/L}$) であるとき、骨髄の貯蔵鉄は正常であるとすることができます。血清フェリチン値が 100 ng/mL ($100 \mu\text{g/L}$) であっても、ほとんどの CKD 患者で骨髄に染色可能な貯蔵鉄を有する^{16~21)}。2 章で考察されるように、血清フェリチン値と TSAT 値は、鉄状態を評価し、鉄欠乏を診断し、鉄補給への赤血球産生応答を予測するのに多くの場合同時に用いられる（オンラインの補足表 1）。

低色素性赤血球や網状赤血球血色素量のパーセンテージなどのような鉄状態に関する他の検査が実施できる場合、TSAT 値やフェリチン値に代って、または加えてそれらを実施することがある。ヘプシジン値の測定が、臨床的に有用であることや鉄状態についての標準的検査より優れているこ

とはCKD患者においてはまだ示されていない^{22,23)}。

■ ビタミンB₁₂と葉酸

葉酸とビタミンB₁₂の欠乏症はまれであるが、治療可能な貧血の重要な原因であり、通常は大球性の赤血球（RBC）指数を伴う。データは限られているがビタミンB₁₂と葉酸の欠乏症の有病率はHD患者では10%以下であることが示され、CKD患者については不明である。それにもかかわらずこれらの欠乏症が容易に治療可能であり、ビタミンB₁₂欠乏症の場合はその他の内在している疾患の原因となっていることがある。特に大赤血球症が認められる場合、葉酸およびビタミンB₁₂濃度検査は貧血評価の標準的項目になりうると考えられる。葉酸欠乏は、大部分の患者において血清葉

酸濃度の検査で最も簡単に検出される。血清葉酸濃度が決定的でない、あるいは最近の食事摂取量が血清中の値だけでは根底にある葉酸欠乏をわからなくしているかもしれないときは、RBC葉酸濃度を測定する²⁴⁾。

■ 補足的検査

個々の患者においてあるいは特定の臨床の場で上述の事項に加えてその他の検査を実施したほうが良い場合がある。たとえば潜在的な炎症の存在が懸念される場合、高感度C反応性蛋白質(CRP)の測定が必要となることがある。特定の国々であるいは特定の国民または民族の患者において、ヘモグロビン異常症、寄生虫、その他の病態の検査が必要なことがある。

2章 CKD における貧血治療での鉄剤の投与

Kidney International Supplements (2012) 2, 292–298 ; doi : 10.1038/kisup.2012.34

鉄剤による治療

背景

経口または静脈内投与による鉄剤の補給により鉄欠乏を補正することは、CKD患者の貧血の重症度を減らすことにつながる^{25,26)}。未治療の鉄欠乏は、ESA療法に対する反応性低下の重要な原因である^{27,28)}。鉄欠乏を診断することはそれに関連する貧血を容易に治療するために重要であり、鉄欠乏の診断に統一して行うべき原因の究明により、重要な診断を導くことができる。月経がない場合、鉄の枯渇および鉄欠乏は通常は消化管からの失血の結果として生じる。鉄欠乏のCKD患者にはさらに考慮すべき問題がある。例えば血液透析患者は透析を受けるごとに透析器と血液回路に血液が残るために失血を繰り返す。血液透析患者やその他のCKD患者の鉄欠乏の他の原因としては、臨床検査のための高頻度の採血、手術手技による失血（例えば、バスキュラーアクセスの設置術）、胃酸分泌阻害薬やリン吸着製剤のような薬物治療による鉄吸収の障害、炎症による鉄吸収の減少などがある²⁹⁾。鉄欠乏がすでに判明しているかまたは疑われる患者の診断および評価に関して広範囲に考察するには、内科および小児科の標準的教科書を参照することが勧められる。

CKD患者において鉄補給は、鉄欠乏の治療、ESA療法中の患者の鉄欠乏の進行の防止、Hb濃度の増加（ESA療法の有無にかかわらず）、ESA療法中患者のESA投与量の節約のために広く行われている。骨髄の貯蔵鉄が減少しているかまたは、臨床的に有意な赤血球産生の応答がありうる患者には、鉄剤の投与は適切である。しかしながら、輸血を回避して貧血関連の症状を軽減するため、または治療のリスクにまさる有意な臨床的利益を得る可能性がない患者などでは、鉄剤による

治療を避けることが賢明である^{23,30~32)}。鉄補給の長期的臨床的な利益については、Hb濃度への直接効果以外には比較的データが少ない。同じように、骨髄の貯蔵鉄を十分に提供する必要度を上回るような鉄補給の長期的有害性の結果についてのデータもほとんどみられない^{33~35)}。臨床の現場では貯蔵鉄を評価するために骨髄穿刺をすることは滅多にないので骨髄の貯蔵鉄について知りえることはなく、鉄剤の補給については通常血液に基づく鉄状態検査の結果により判断する^{27,28,36~38)}。

以下の記載は、CKD患者の鉄補給に関する推奨事項である。

2.1.1 : 鉄剤を処方する場合、個々の患者での鉄剤投与による輸血、ESA療法、貧血の症状を回避または最小限に留められるといった利益と鉄剤に伴うリスク（例えば、アナフィラキシー、他の急性反応、知られていない長期投与のリスク）とを秤に掛けてその是非を判断する。（グレードなし）

2.1.2 : 鉄剤もESAも使用していない貧血を有する成人CKD患者には、以下の条件で静注鉄剤（またはCKD ND患者では1~3カ月間の経口鉄剤での代用）を試みることが望ましい（2C）：

- ESAを使用しないでHb濃度を増加したい場合^{*}、かつ
- TSATが≤30%およびフェリチンが≤500 ng/mL (500 g/L)の場合

* 輸血の回避、貧血に関連する症状の改善など患者の症状と全体的な臨床的ゴールに基づき、かつ急性感染症の存在を除外した後判断されるべきである。

2.1.3 : 鉄剤の補充なく ESA 治療を受けている成人 CKD 患者については、以下の場合において、静注鉄剤（または CKD ND 患者では 1～3 カ月間の経口鉄剤での代用）を試みるのが望ましい（2C）：

- Hb 濃度の増加^{**} または ESA の減量が求められるとき^{***}，かつ
- TSAT が≤30% およびフェリチンが≤500 ng/mL (500 g/L) の場合

2.1.4 : CKD ND 患者が鉄補充を必要とする場合、鉄欠乏の重症度、経静脈アクセスの利用状況、以前の経口鉄剤の反応、以前の経口または静注鉄剤の副作用、患者のコンプライアンス、そしてコストに基づいて補充ルートを決定する。（グレードなし）

2.1.5 :さらに継続して CKD 患者において鉄補充を行う場合、先般の鉄剤による反応、持続性失血の存在、鉄状態 (TSAT とフェリチン)、Hb 濃度、ESA 治療を受けている患者ではその反応性と投与量、それぞれのパラメータの動き、そして患者の臨床状態に基づいて決定する。（グレードなし）

2.1.6 : 鉄剤および ESA による治療を受けていないすべての小児 CKD 患者に対して、TSAT が≤20%かつフェリチンが≤100 ng/mL (100 g/L) の場合、経口鉄剤（または CKD 5HD 患者の場合は静注鉄剤）の投与を推奨する。（1D）

2.1.7 : ESA による治療を受けているが鉄剤を投与されていないすべての小児 CKD 患者に対して、経口鉄剤（または CKD 5HD 患者の場合は静注鉄剤）を TSAT>20%かつフェリチン>100 ng/mL (100 g/L) を維持するように投与することを推奨する。（1D）

** 推奨 3.4.2 および 3.4.3 と同意味

*** 患者の症状と輸血の回避や貧血に関連する症状の改善など全体的な臨床的ゴールに基づき、かつ急性感染症や ESA 低反応性の他の原因を除外した後判断されるべきである。

■ 理論的根拠

CKD 関連の貧血患者における鉄の補給は、赤血球産生のための十分な鉄を貯蔵することおよび鉄欠乏を補正することを目的とし、ESA 療法を受ける患者では鉄欠乏が進行することを防止することを目的としている。特に静注鉄剤での鉄補給の場合、貧血を伴う CKD 患者においては、たとえ TSAT 値とフェリチン値が絶対的な鉄欠乏を示さず、さらには骨髄中で十分な鉄貯蔵があることが示されるときでも、赤血球産生を促進し Hb 濃度を上昇させることが可能である^{38~40)}。また特に鉄剤を静脈内投与する場合、ESA 治療への赤血球産生の反応性を改善することが一貫して示されている^{27,28,32,36,37,41~43)}。個々の患者についてはいずれの場合でも、臨床的利益が最大になり潜在的リスクが最小になる Hb 濃度、ESA 投与量、鉄剤の投与量の最適なバランスはわかっていない。CKD 患者の鉄剤治療においては、血清フェリチン値および TSAT の値は体内貯蔵鉄を推定し鉄補給に対する Hb 濃度の反応性を予測する有用性が比較的低いため、処方に難しい点がある^{23,30)}。骨髄の貯蔵鉄の直接の検査（貯蔵鉄の評価の『ゴールドスタンダード』と考えられる）でさえ、CKD 患者における鉄補給への赤血球産生反応を高い精度で予測することができない^{16,23,30,40)}。鉄剤を処方するときは、すでに知られている経口および静注(IV)の鉄剤の短期的および長期的な安全性を慎重に検討し、潜在する未知の毒性についても考慮することが重要である。患者ごとに現在のあるいは望ましい Hb 濃度、ESA 投与量と ESA 投与量の経時的变化、鉄補給に対する Hb 濃度の反応性の評価、進行中の失血の有無、鉄状態検査における変化などについて配慮しなければならない。観察研究では長期的な静注鉄剤の投与の有意な毒性について確実なエビデンスはほとんどの場合得られておらず、また同様に治療の臨床的な長所も十分に示されていない。ただし心不全の患者（そのう

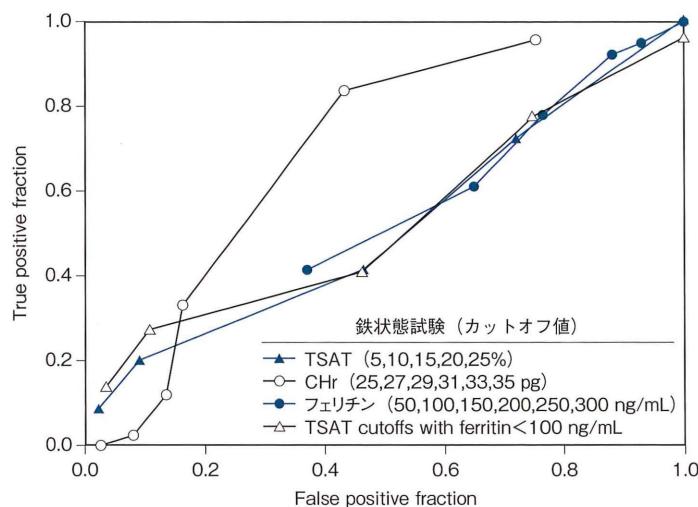


図1 鉄欠乏患者と鉄非欠乏患者を区別する鉄状態試験の有用性を検討するROC曲線。

本図は Macmillan Publishers Ltd : *Kidney International* の許可を得て掲載している。引用文献 : Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO et al. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with non-dialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2846-2856 ;⁴⁵ アクセス先 : <http://www.nature.com/ki/journal/v68/n6/full/4495631a.html>.

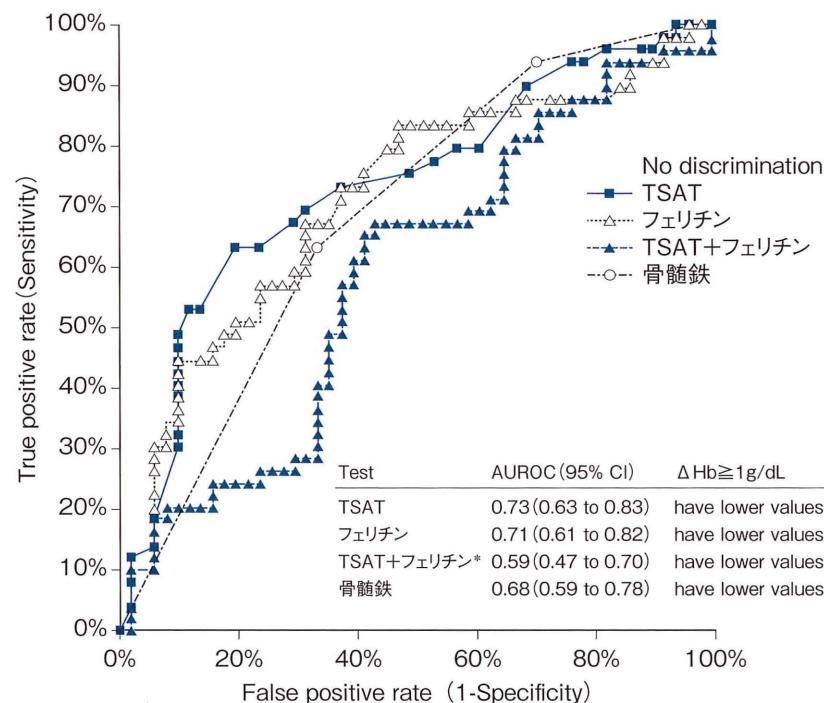


図2 非透析CKD患者100人において静注鉄に対する有効赤血球生成反応($\geq 1 \text{ g/dL}$ [$\geq 10 \text{ g/L}$] のHb上昇 [ΔHb])を正確に識別するためのTSATおよび血清フェリチン(フェリチン)およびそれらの組合せ(TSAT+フェリチン)および骨髄鉄(BM iron)の感度と特異度(ROC曲線)。

本図は米国腎臓学会⁴⁰⁾の許可を得て掲載している。引用文献 : 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 ; Copyright Clearance Centerを通じて許可が伝えられた。アクセス先 : <http://cjasn.asnjournals.org/content/5/3/409.long>

ちの何人かは軽度のCKDを有する)における最近の無作為対照試験では、長期的な静注鉄剤の投与に希望はもてる結果となっている⁴⁴⁾。

■ TSAT値およびフェリチン値

鉄状態を評価するために最も広く使用される2つの検査は、TSAT値および血清フェリチン値である。血清フェリチン値が非常に低い場合(<30 ng/mL [<30 μg/L])は鉄欠乏を示す¹⁶⁾。この状況を除いてTSAT値および血清フェリチン値は、CKD患者における骨髄の貯蔵鉄および鉄補給に対する赤血球生成の反応性を予測するには感度および特異性に関して限りがある^{16~21,40,45)}(図1および図2)。それらの有用性は、貯蔵鉄の状態の変化とは無関係である実質的な患者間の個体差によってさらに損なわれる⁴⁶⁾。

無作為対照試験がほとんど実施されていないので、鉄剤治療を開始すべきまたは『目標』とすべき特定のTSAT値およびフェリチン値の推奨レベルを裏づけるエビデンスが十分でない^{16~21)}。鉄剤による介入試験は十分に推進されず、長期的安全性を評価する長期の試験やさらには鉄欠乏の診断または鉄補給のタイミングとして、さまざまなTSAT値およびフェリチン値を用いた臨床的利益性、費用対効果、リスク対利益比較について検討する試験も実施されていない。

作業グループは、診断上の感度と安全性を考慮した特定のバランスが保たれた鉄剤の目標値を推奨しようとした。多数の意見に基づいた先の臨床推奨事項(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [KDOQI] 2006年、他)では、鉄剤の補給を、フェリチン値がCKD 5HD患者では>200 ng/mL (>200 μg/L)に、CKD ND患者およびTSAT>20%のCKD 5PD患者およびすべてのCKD患者では>100 ng/mL (>100 μg/L)に維持するように投与すべきであることを示している。さらに、これらのガイドラインはフェリチン値が>500 ng/mL (>500 μg/L)である場合、静注鉄剤持続の投与を推奨するエビデンスは不十分であることを示している。

血清フェリチン値が>100 ng/mL (>100 μg/L)である大部分のCKD患者は正常な骨髄貯蔵鉄を有するが^{16~21)}、鉄剤が補充される場合そのような患者の多くでさらにHb濃度が上昇し、あるいはESA投与量が減少する^{16,23,30,31,40,45)}。貧血を伴うTSATが>20%であるCKD患者は相当数で鉄剤の投与に反応し、Hb濃度が上昇あるいはESA投与量が減少する。したがって鉄補給を受けていない患者でTSATが<30%および血清フェリチン値が<500 ng/mL (<500 μg/L)である貧血のCKD患者では、Hb濃度の増加が望ましい場合、そして特に輸血を回避し貧血関連の症状を抑え、あるいはESA投与量を減らすこと目的とする場合、潜在的リスクを考慮したうえで鉄剤を投与することを提案する。意図的にTSATを>30%に、および血清フェリチンを>500 ng/mL (>500 μg/L)に維持するために鉄剤を補充することについての安全性は、ほとんど研究されていない。TSAT値が>30%または血清フェリチン値が>500 ng/mL (>500 μg/L)の患者に鉄剤をルーチンで補充することは、前述のようにその利益と危険性が十分に検討されていないので推奨しない。鉄剤を投与されているすべての患者において鉄剤による治療と関連している短期および急性の毒性を検討し、静注鉄剤による治療を開始する前に活動性の感染症の存在を除外する(推奨事項2.4)ことが重要である。

CKD患者の鉄剤治療において、鉄状態の目標値の特定の上限を決定するのに参考となるエビデンスは非常に限られている^{47,48)}。例えば2006年のKDOQIガイドラインなどの以前のガイドラインでは、通常500~800 ng/mL (500~800 μg/L)を上限として、追加的な静注鉄剤の治療では一般に推奨しない高い血清フェリチン値の指定をしている^{8,49~52)}。しかし>500~800 ng/mL (>500~800 μg/L)のフェリチン値を維持するために静注鉄剤を投与することの有効性および安全性を検討した無作為対照試験はなく、その他の試験もほとんどない。大部分の試験はレトロスペクティブであり、少ない患者数で短期的に追跡したわずかな前向き試験しかなく、感染症リスクや死亡率のよう

な意味がある患者のアウトカムというよりは、むしろHb濃度やESA用量のような代替物のアウトカムを用いている。TSAT値が>30%または血清フェリチン値が>500 ng/mL (>500 µg/L) である大部分の患者において、鉄剤の投与単独に対する赤血球産生の反応性（すなわち、Hb濃度の上昇あるいはESA投与量の減少）は低い。血清フェリチンが500~1,200 ng/mL (500~1,200 µg/L) およびTSAT<25%の貧血を伴うCKD 5HD患者について実施されたある無作為対照試験では、患者はエポエチン投与量を25%增量して投与され、鉄剤非投与群（対照）または1,000 mg 静注鉄剤投与群に無作為に割付けられた。6週目にHb濃度は静注鉄剤投与群では大きく上昇した⁵³⁾。この試験では特定の患者群のみ全例にESA用量を增量して投与して検討している。また本ガイドラインにあるフェリチンおよびTSATの目標値選択の考慮もなく、患者数も少なく経過観察期間も短いので、臨床的に重要なアウトカムまたは毒性を有意義な方法で評価できない（オンラインの補足表2-4）。

一部の試験ではフェリチンの高値は高い死亡率と関連していたが、フェリチン値の上昇が非特異的な急性相反応物質としてよりもむしろ過剰な鉄剤投与のマーカーとなるかどうかは不明である。フェリチン値が次第に上昇する場合、一部のエビデンスは肝への鉄沈着が増大することを示している^{54),55)}。このような肝への鉄沈着はC型肝炎ウイルス（HCV）感染症の患者では特に懸念されることであるにもかかわらず、鉄剤による臨床的続発症については報告されていない⁵⁶⁾。ヘモクロマトーシス患者におけるフェリチン値および非CKD患者における輸血の組織鉄沈着に関連したフェリチン値の一部のデータが利用可能であるが⁵⁷⁾、これらの知見がどの程度CKD患者に関連するかまたはCKD患者の臨床実践のガイドとして使用すべきかどうかは明らかでない。

一部の観察研究では、アウトカムの予測因子として血清フェリチン値に注目するよりは、むしろ患者のアウトカムと投与した鉄剤の量との関係を調査している。それらのうちのある試験では6カ

月間にわたり投与した静注鉄剤の用量が≤1,000 mgであった場合、2年生存率との間に有害な関連はみられなかつたが、鉄剤の投与量が>1,000 mgの場合統計的に有意な高い死亡率がみられた（調整されたハザード比 [HR] は>1,000 mg~1,800 mg のときは1.09；95%信頼区間 [CI] 1.01~1.17 であり、>1,800 mg のときは1.18；95%CI 1.09~1.27 である）³³⁾。しかし経時変化する鉄剤投与による測定値およびその他のパラメータを含む多変量モデルを使用しても、鉄剤投与のレベルと死亡率の間に統計的に有意な関係はみられなかつた。別の後向きな研究では、ケースミックスで時間依存的および多変量解析を行うと、静注鉄剤の投与量が>400 mg/月である場合と比較して、投与量が<400 mg/月であると死亡率がより低いことを示した³⁵⁾（オンラインの補足表5）。

血清フェリチン値が一貫して>500 ng/mL (>500 µg/L) である患者には通常追加の静注鉄剤を投与してはならないということは、本ワーキンググループのコンセンサスである。比較的高用量のESA投与を受けていてHb濃度が目的とする値よりも低い患者またはESA治療の中止が望ましい患者（例えば悪性腫瘍を有するCKD患者）の場合、静注鉄剤を追加する試験（例えば、必要に応じて反復しうる最高1,000 mgの鉄剤を数週にわたり投与する単回コース）は、血清フェリチン値が>500 ng/mL (>500 µg/L) である患者においては潜在的急性毒性と長期的リスクについて熟慮した後に実施することは可能といえるかもしれない。その後の治療はTSAT値、フェリチン値、Hb濃度、ESA投与量とその反応性などの経時変化を含む、患者の臨床状態に基づいて決定しなければならない。

基礎に炎症状態を有する可能性がある患者では、炎症がない患者と同様の方法では貯蔵鉄または鉄剤治療への反応性を予測できないので、フェリチン値については注意して解釈する必要がある。臨床的に明白な感染性または炎症経過がない場合でも、CRPの評価はフェリチン値の上昇およびESAへの反応性低下と関連しうる潜在炎症状態の存在を示唆することがある（オンラインの補

足表6)。

TSAT およびフェリチンほどは広く実施されていないその他の検査として、低色素性赤血球のパーセンテージ、網状赤血球数、亜鉛プロトポルフィリン、可溶性トランスフェリン受容体などが鉄状態を評価するのに用いられることがあるが、それほど十分には検討されていない^{22,23)}。

小児のCKD 5HD患者において、200 ng/mL (200 µg/L) という高めのフェリチン値がカットオフ値として適切であるか否かを示すエビデンスがない。その結果小児のCKD および貧血の患者についてKDOQIガイドライン(2006年)に変更ではなく、CKD 5HDならびにESA治療を受けていないCKD 5PDおよびCKD NDの小児患者のフェリチン目標値を>100 ng/mL (100 µg/L) とするよう推奨している⁵⁸⁾。

■ 鉄剤治療

個々の患者への鉄剤治療は輸血を回避するか貧血関連の症状を改善させるためにHb濃度を増加させることができが望ましく、経口または静注の鉄補給による潜在的有害事象を念頭において期待される治療利益が明らかにそれを上回るという判断に基づいて実施することを推奨する。鉄剤は、経口もしくは静注投与にて投与可能である。筋肉内投与はほとんど行われていない。各投与経路にはそれぞれ長所と短所がある。経口鉄剤は安価で入手が容易である・静脈ルートの確保（血液透析を受けていないCKD患者では特に懸念される）を必要としない・重篤な有害事象の報告は少ないなどの長所がある。一方一部の症例で胃腸への副作用が認められるため服薬遵守が制限されるなどの短所もある。さらに消化管吸収の可変性も経口鉄剤の有効性を制限している。静注鉄剤は服薬遵守や鉄欠乏状態に対する有効性の懸念は少ないが、静脈ルートの確保が必要であり、まれではあるが重篤な有害事象との関連も報告がある。鉄補給の好ましいルートは、貧血と鉄欠乏の重症度、反応性、以前の経口鉄剤投与への服薬状況、医療費、静脈ルート確保の容易さなどを考慮して決定すべきである。

ある。

CKD ND患者を対象に得られた研究では、経口投与より静注鉄剤の有効性が高いと報告しているものもあるが、その効果は小さくHbの加重平均差は0.31 g/dL (3.1 g/L) であった^{45,59-63)}。CKD ND患者における静注鉄剤のHb濃度へのわずかな有効性が臨床的意義を有するのか、それらが重篤な有害事象や長期的リスクにまさるのかは明らかではない。

CKD ND患者において得られたエビデンスに基づき判断する限り、本ワーキンググループのコンセンサスは、CKD ND患者において静注鉄剤の明確な長所または優位性は支持しない。したがってこれら患者の鉄剤投与のルートは静注でも経口でも可能と考える。静脈穿刺を回避する（あるいは静注ルートを留置する）ことを希望し、軽度の鉄欠乏患者ではまず最初に経口鉄剤の投与が望ましい。

経口鉄剤は通常1日に約200 mgの元素鉄（例えば硫酸第一鉄325 mgを1日3回；1錠につき65 mgの元素鉄を含有）を補給するように処方される。1日量は少ないほうが使用しやすく、一部の患者で高い耐容性を示すこともある。硫酸第一鉄は一般に入手しやすく、安価であるが、他の経口鉄製剤も使用されることがある。しかしながらその他の経口鉄製剤と硫酸第一鉄間に有効性や副作用の差異に関連した明らかな報告はない。鉄補給の目標値が経口鉄剤の1~3ヶ月の投与で達成されない場合、上記の推奨事項や後述の考察に合致する方法で静注鉄剤の補給を検討するのが妥当である。

RCTもしくは他の方法を用いた検討で、静注鉄剤・経口鉄剤・プラセボ間で比較すると、ESA治療の併用、非併用にかかわらずCKD 5HD患者における経静脈的鉄剤投与の優位性を裏づけるエビデンスがある^{27,32,62,64,65)}。これらの試験のほとんどで静注鉄剤投与は経口鉄剤やプラセボと比較してHb濃度を有意に上昇させる、ESA用量を減量させる、もしくはその双方において有用性であると報告している。CKD 5HD患者では静脈ルートが確保されているので血液透析中の静注鉄剤の投与

が容易であることから、これらの患者では鉄剤の投与に静注投与が優先される。

先の CKD 貧血ガイドラインでは⁵⁰⁾、CKD 5PD 患者は鉄剤の必要性・鉄剤への反応性・投与経路(静脈ルート)が確保されていないことより、CKD 5HD 患者よりも CKD ND 患者の場合と類似していると考えられた。CKD 5PD 患者における鉄剤投与に関する限られた試験では、経口鉄剤の有効性には限りがあり、静注鉄剤は目標 Hb 濃度や ESA 使用量到達期間に関して経口鉄剤より優れていることを示している。それゆえに鉄剤の経静脈的投与は CKD 5PD 患者に好ましいが、その後使用する可能性のある静脈ルートを温存したい患者では検討が必要である^{66~70)}。

静注鉄剤は製剤の種類によって大用量を単回で、もしくは小用量を繰り返し投与される(製剤の種類によって単回最大投与量は異なる)。一般的な方法では、初回 1 コースで約 1,000 mg の静注鉄剤を投与する。初回投与量で Hb 濃度を増加させることや ESA 投与量を減少させることができない場合、もしくは TSAT 値が≤30% および血清フェリチン値が≤500 ng/mL (≤500 µg/L) に留まる場合は、投与が繰り返されることがある³⁸⁾。

鉄剤投与の継続の判断には、鉄剤投与に対する患者の反応性、鉄状態の検査結果(TSAT 値とフェリチン値)、Hb 濃度、ESA 治療患者では ESA への反応性と ESA 使用量、進行中の失血、各パラメータの傾向、患者の臨床状態等を考慮に入れなければならない。血清フェリチン値と TSAT 値は、静注鉄剤の投与から少なくとも 1 週間以内に測定すべきではない。静注鉄剤の投与を開始する前に鉄剤の必要性を予想し、進行中の鉄喪失を評価するべきである。CKD ND 患者および CKD 5PD 患者の失血は少ないが、CKD 5HD 患者は血液透析療法自体や関連した環境により、1 年に 1~2 g の鉄を失うと報告されている^{71~73)}。したがって継続的に、一定量以上の鉄補給を必要とする CKD ND 患者や CKD 5PD 患者、もしくは 1~2 g/年を超える鉄補給を必要とする CKD 5HD 患者には、迅速に活動性の失血源を確認すべきである。TSAT 値およびフェリチン値が減少する患者は、

消化管出血もしくは透析関連の過剰な失血が存在することがあるので、鉄状態を検査してその傾向を検討する必要がある。一方 TSAT 値とフェリチン値の上昇は鉄補給が過剰であることを示し、鉄剤投与を中止する必要性を示す。最後に TSAT 値および Hb 濃度の減少に伴いフェリチン値が上昇する場合は、炎症による網内皮系の鉄の囲い込みが示唆される¹⁴⁾。

CKD 5HD 患者に静注鉄剤の投与を継続または維持するには、主に以下の 2 つの方法が行われている。

(1) 断続的な鉄補充方法(鉄状態の検査で鉄欠乏の可能性があるかまたは特定の目標値を下回るたびに一連の静注剤用量を断続的に補充する方法)。(2) 維持的な鉄補充方法(鉄欠乏または鉄の試験パラメータの低下を回避する目的で、検査結果を特定範囲内に安定して維持するために定期的に低用量を投与する方法)がある。限られたエビデンスが、CKD 5HD 患者における定期的な静注鉄剤の維持療法が ESA 使用量の低減と関連し、鉄剤の累積投与量を減少させる可能性を示唆している^{41,74,75)}が、これらのデータは、CKD 5HD 患者における特定用量の静注鉄剤持続投与を推奨することを裏づけるには不十分である。CKD 5PD 患者への静注鉄剤の投与は、多くの場合は定期的な(例えば毎月の)通院時に行われる。

TSAT およびフェリチンの推奨値は、ESA 治療中の小児の CKD 患者にも適用できる。しかしフェリチン値の 200 ng/mL (200 µg/L) という高い目標値が、小児の CKD HD 患者におけるカットオフとして適切であるか否かについてはエビデンスがない。よって小児の貧血を伴う CKD 患者について KDOQI ガイドライン(2006 年)に変更はなく、CKD 5HD ならびに ESA 治療を受けていない CKD 5PD および CKD ND の小児患者のフェリチン目標値を >100 ng/mL (100 µg/L) とするように推奨している⁵⁸⁾。

■ 鉄状態の評価

2.2.1 : ESA療法中は最低3カ月に1回は、鉄剤を開始もしくは維持することを含めて、鉄状態(TSATとフェリチン)の評価が必要である。(グレードなし)

2.2.2 : ESAを開始または增量するとき、失血時、鉄剤の反応をモニターしているとき、その他鉄貯蔵量が減少していると疑われるときにはさらに高頻度に鉄状態の評価をする。(グレードなし)

■ 理論的根拠

鉄状態に関する検査の最適な頻度を具体的に示す臨床治験がないので、先のガイドラインを踏襲した⁵⁰⁾。本ワーキンググループのコンセンサスでは、ESA治療を受けている患者には鉄剤による治療を同時に受けている、あるいはいないにかかわらず少なくとも3カ月に1回は鉄状態の検査を評価すべきであるとしている。TSAT値とフェリチン値の両方またはいずれか一方の減少は失血が進行しているかまたは利用できる鉄貯蔵が消費されたことを反映する可能性があり、将来の、または新たな鉄補給の必要性を予想するのに用いられる。経口鉄剤を投与中の患者において、鉄状態の検査は服薬の遵守状態を評価するのにも用いられる。TSAT値とフェリチン値の両方またはいずれか一方の上昇は鉄治療が過剰であり、中止するか減量すべきことを示している可能性がある。TSAT値の安定または低下に関連してフェリチン値が上昇する場合、炎症・感染症・その他の急性期の反応物質を誘導する病態等が存在することを示す可能性があるので、鉄剤投与の継続が適切であるかを再評価する必要がある¹⁴⁾。

ESAもしくは鉄剤治療の開始後、またはESA用量もしくは投与頻度を増加したときを含め、一部の状況ではより高頻度に鉄状態を検査することが妥当である。鉄状態の検査は、ESA治療への反応性が低下した患者を判定するためにも重要である。

る。

小児のCKD患者での必要なデータが欠如しているものの、異なる推奨事項を示唆する理由がないので、上記推奨事項は小児に適用できると考えられる。2006年のKDOQIガイドライン以降⁵⁸⁾小児のCKD患者における鉄治療に関して新規のエビデンスは発表されていない。小児へ経口鉄剤を投与する場合、元素鉄として2~6 mg/kg/日を2~3回に分割して投与するように推奨されている^{76,77)}。鉄が充足している小児のCKD 5HD患者35人を対象としたRCTによって、体重に応じた用量のデキストラン鉄の週1回の静注もしくは経口鉄剤6 mg/kg/日の投与の反応性を評価している。その結果では静注デキストラン鉄のみが血清フェリチン値を有意に上昇させ、目標のHb濃度を維持するために必要なESA用量が有意に減少させていた⁷⁸⁾。また国際的多施設RCTがESAの併用療法を受けている鉄欠乏の小児の血液透析患者においてグルコン酸第二鉄の2つの投与量(1.5 mg/kgまたは3 mg/kg)の安全性および有効性を調査している。その結果いずれの用量においても予想外の有害事象はなく、有効性および安全性のプロフィールは同等であった⁷⁹⁾。これらの結果を考慮すると最初のグルコン酸第二鉄治療は、鉄欠乏性の小児のCKD 5HD患者には1.5 mg/kgを8回投与、鉄が充足している小児のCKD 5HD患者には1週につき1 mg/kgを投与し、その後はTSAT値またはフェリチン値に応じて用量調整をすることを推奨する^{79,80)}。ショ糖鉄も小児のCKD患者に使用されている⁸¹⁾が、まだ今のところ小児CKD症例で実施されたRCTの報告はない。小児のCKD 5PD患者およびCKD ND患者における経口鉄剤治療は反応性が低く、耐容性も低いにもかかわらず、静脈ルートの確保の問題で小児では多くの場合では静注鉄剤の使用は制限されている。

■ 鉄剤投与時の注意

2.3 : デキストラン鉄を初めて静注する時(1B), または非デキストラン鉄を初めて静注するとき(2C), 静注後60分間は患者の状態を監視し, 救命措置が行える施設(薬剤を含む)と重篤な副作用を評価および治療できる人員が備わっていることが望ましい。

■ 理論的根拠

静注鉄剤はいかなる剤型でも重篤な急性期反応と関連することが報告されている^{82~91)}. 最も懸念すべき症状は血圧低下と呼吸困難であり, 最悪の場合アナフィラキシーなど重篤な病態となる。これら副作用の明確な原因は明らかになっていないが, 免疫機構もしくは, 酸化ストレスの誘導を伴う循環動態への反応性の高い遊離鉄の放出が関係している可能性がある。急性期反応のメカニズムは鉄製剤の種類により異なる可能性がある。特に特定のデキストラン鉄はアナフィラキシーなどの症状と関連が指摘されている。発現頻度は, 投与された患者の0.6~0.7%に起こると推定されている。重篤な有害事象の発生率は, 高分子量デキストラン鉄より低分子量デキストラン鉄を使用した場合に低い可能性が指摘されている^{92~96)}.

非デキストラン静注鉄剤ではアナフィラキシー様およびその他の重篤なおよび致命的になりうる副作用が一般的に少ないと考えられているが, それは十分に実証されていない。たとえまれにでも, 非デキストラン静注鉄剤で著明な血圧低下を含む重大な反応が起こることがある。あらゆる剤型の静注鉄剤も重大な即時反応と関連しうるので, これらに備えて使用しなければならない。急性期反応はデキストラン鉄剤投与時において発生率が高い可能性があるので, 静注デキストラン鉄を最初に投与するときは重大な有害反応の有無を調べ, 適切に処置できるように蘇生用の薬剤および訓練された医療スタッフを配備しておくことを推奨する。非デキストラン鉄配合剤の初回投与に

ついて同様の推奨事項を裏づけるデータはそれほど有力ではない。米国食品医薬品局(FDA)はフェルモキシトールを使用する際に, 投与後60分間患者を観察するように義務づけている。カルボキシマルトース鉄や鉄イソマルトシドのようなその他の新規の鉄製剤を含めて, これはすべての静注鉄剤についての適切なアドバイスと考える。各静注鉄剤を処方する医師は, 薬剤の安全性および毒性のプロフィール, 添付文書に記載されている警告と推奨事項に精通するとともに, 治療中および治療後の患者を監視すべきである。

感染症がある症例への鉄剤投与

2.4 : 活動性の感染症がある場合, 鉄剤の静注は避けるべきである。(グレードなし)

■ 理論的根拠

鉄は多くの細菌, ウィルス, 真菌, 寄生虫と蠕虫を含む大部分の病原体の増殖と拡散にとって不可欠であり, 免疫機能および微生物に対する宿主応答にも微妙な影響を及ぼす⁹⁷⁾。鉄投与が既存の感染症を悪化させる可能性を示唆する理論的および実験的エビデンスがあるが, 臨床的エビデンスは不足している。動物モデルでは, 鉄過剰は特に細胞内の細菌または真菌による感染症コントロールを悪化させる^{98~101)}。人間では, 組織鉄の過剰は特定の感染症に罹患する危険因子として, さらには感染症を悪化させる因子として考えられている。CKD患者におけるデータは一定していない^{102~104)}。最近のエビデンスでもCKD患者群は感染症のリスクが高いか, あるいは静注鉄剤を用いた腎性貧血治療が感染症に関するアウトカムを悪化させているかに関する明白な答えはないので, 本ワーキンググループは患者が活動性の全身性感染症を呈するときに静注鉄剤を投与しないよう推奨する。個々の患者について, (感染症が回復するまで治療を遅延させることとは対照的に)静注鉄剤を即時に投与する必要性があるか, 活動性の感染症の場合には静注鉄剤の投与による利益を得られるか, さらには感染症の重症度などにつ

いて臨床的に判断することが必要である。

研究の推奨事項

すべてのステージのCKD患者において、鉄状態の検査、鉄剤（特に静注鉄剤）の使用に関して不明な点が多い。臨床的な意義を有するアウトカムや毒性を評価する大規模な前向き臨床治験が大変少なく、ほとんどの臨床治験は小規模で主として、Hb濃度の上昇やESA投与量の減量のようなサロゲートアウトカムに注目した短期試験である。将来の試験で焦点をあてるべきいくつかの重要な問題は、以下のとおりである。

- 目標Hb濃度を達成するためにESA投与量と鉄剤投与量の異なる比率などのさまざまな治療計画のリスク・ベネフィットのバランスは？

- CKD患者の貧血の治療でESA療法を用いず、鉄剤単独で（もしくはHb濃度が特に低い場合にESAを使用すること）行うことに意義があるか、もしあるとすればいかなる状況下であるか？
- 静注鉄剤投与の重大な長期的毒性があるか、もしあればいかなる状況下で、どのようなCKD患者に起きるのか？
- ESA療法の增量の有無にかかわらずフェリチン値が $>500\sim800\text{ ng/mL}$ ($>500\sim800\text{ }\mu\text{g/L}$)の患者への静注鉄剤投与に安全性や臨床的メリットはあるか？
- 鉄剤投与の開始・治療の継続・中止を判断するための最善の臨床検査は何か？
- 小児CKD患者に対する現行の鉄剤投与および貧血治療は適切か？

3章 CKD における貧血治療での ESA およびその他の薬剤の使用

Kidney International Supplements (2012) 2, 299–310 ; doi : 10.1038/kisup.2012.35

ESA 療法の開始

背景

1980 年代に遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) が臨床の場に導入され、CKD 患者の貧血の治療は大きく進展した。rHuEPO の開発は、CKD の進行に関連して自己体内生産が不十分となるエリスロポエチン (EPO) の代用とすることを目的とした。貧血の主な原因が腎臓の EPO 生産能力の消失であるか、または最近提唱されている腎臓の酸素センサーの感知の乱れであるかは不明なままである¹⁰⁵⁾。

rHuEPO の導入の初期には、rHuEPO の投与は Hb 濃度が極度に低下したために輸血に依存する長期的な透析患者に有益な治療であると腎臓学界では考えられた。重度の貧血と貧血関連の徵候と症状のある CKD 患者において rHuEPO の直接のベネフィットは明白であった。それに加えて定期的に輸血する必要性が減少すると、血液由来ウイルス感染症（例えば B 型肝炎および C 型肝炎）への感染の頻度が減り、同種感作、待ち時間の長期化傾向または生体腎臓移植の失敗、移植拒絶反応などが減少し、輸血によるヘモジデローシス発生が少なくなる^{106~109)}。

臨床現場への rHuEPO の導入後は、その投与は最も重度の貧血を有する透析患者に限られていた。次第にそれが腎性貧血を有する大多数の透析患者に使用されるようになり、その後さらに rHuEPO が高価格でもこの治療に適格な患者数が制限されない国々の CKD 4~5 の貧血患者にも広がった。

Hb の目標値も次第に上昇し、多くの場合正常値の範囲内となった。貧血を完全に治療すべきであるという考えは、病態生理学的考察および Hb

濃度を正常範囲まで上昇させると左心室肥大のような中間アウトカムとの間に逆相関がみられるという多数の観察試験による実証¹¹⁰⁾、ならびに心血管系イベント^{111~113)}、入院¹¹⁴⁾、死亡^{115,116)}などのハードアウトカムに基づいている。注目すべきこととして、最近の試験では、Hb 濃度が自然に 12 g/dL (120 g/L) を上回る CKD 5D 患者は死亡リスクが増大しないことが示されている¹¹⁷⁾。しかし CKD 患者の貧血は完全に治療すべきであるという疫学調査から引き出された提言は、CKD 5D 患者における Normal Hematocrit Study¹¹⁸⁾および大規模な CKD 患者コホートについて実施されたいくつかの最近の無作為対照試験 (RCT) によって支持されてはいない（オンラインの補足表 7）。

貧血が未治療である場合、CKD 5D 患者の Hb 濃度は多くの場合に 8 g/dL (80 g/L) を下回るが、患者が透析を日々受ける予定であるかまたは別の原因がある場合を除き CKD ND 患者では Hb 濃度が高めであるのが通常である。ESA を処方するという決定は、RCT から引き出されたエビデンスに基づくべきである。しかし ESA 療法を評価するために実施された RCT の中には、特に患者の分類、研究デザイン、ベースラインの Hb 濃度、Hb の目標値、臨床アウトカム尺度、臨床的に有意な改善の定義について相当な不均一性が存在する。

ESA の RCT で関心を引くアウトカムには、死亡、心血管エンドポイントおよび腎臓エンドポイント、安全性、生活の質 (QOL)、輸血、コストなどがある。QOL のアウトカムは特に CKD 5D 患者にとって重大であり、一部の患者にとっては心血管系イベントまたは死亡率より重大である。なぜならばこれらの患者は期待余命が比較的短く、貧血に起因する症状（例えば、活動力の低下、疲労、身体機能の低下、運動能力の低下）がしば

しば起こり、何もできない状態になりうるからである¹¹⁹⁾。しかし、変化の臨床的重要性を測るのが困難であるように、QoLを定量化するのは非常に困難である。さらにはQoL測定の正当性は、厳密な二重盲検条件の下で評価しない限り疑問の余地がある。前述のように輸血の回避は重要である。

CKDにおける貧血を治療するかどうかのガイドラインは、CKD 4–5Tの患者にもあてはまる。注目すべきは、輸血により腎移植後の同種反応性と拒絶反応性のエピソードが発生するリスクが増大しうることである¹²⁰⁾。それに加えて最近のランダム化試験は腎移植後のESAによる早期の貧血治療が同種移植腎症の進行を抑制することを示してはいるが、この患者集団のハードアウトカムへの効果は不明のままである¹²¹⁾。

3.1： ESA療法を行う前にすべての補正しうる貧血の原因（鉄欠乏や炎症状態を含む）を明らかにする。（グレードなし）

■ 理論的根拠

CKDを有する患者の貧血を診断した後、ESA療法を検討する前にすべての治療可能な原因に対処しなければならない。とりわけこの推奨事項は、鉄欠乏が明らかであるかまたは鉄利用に障害（「機能性鉄欠乏」）を有するCKD患者に鉄を補給すると、通常はHb濃度が上昇するという観察結果に基づいている（2章を参照）。しかしその他の欠乏状態を治療しても、貧血が改善する可能性がある。細菌性およびウイルス性の感染を含む炎症性疾患の患者において、炎症状態が改善した後にしばしばHbが改善することがある。

EPO欠乏以外の治療可能な原因を積極的に調査するべきである理由はいくつかある。どんな病気の場合でも、治癒が可能な病的状態を最初に治療しなければならない。例として、重度の全身性細菌感染症または重度の続発性副甲状腺機能亢進症が適切に治療されない限り、ESA療法がHb濃度の増加に十分な効果を示す可能性は低い（オンラインの補足表8）。いくつかの異なる因子が

CKDの貧血の原因となると考えられるとき、たとえ腎臓のEPO産生障害が主要原因であったとしても、すべての根底にある原因を適切に治療する。

3.2： ESA療法を開始もしくは維持する場合、個々の患者でのESA療法による輸血の減少と貧血に関連する諸症状の改善といった利益とESA療法に伴うリスク（例：脳卒中、バスキュラーアクセスロス、高血圧）とを秤に掛けて判断することを推奨する。（1B）

■ 理論的根拠

■ 重度の貧血の治療

Hb濃度が9 g/dL (90 g/L)を下回る貧血について治療を支持する客観的エビデンスは非常に強いものがある、というのも輸血のベネフィットは事実大きくさらにQoLの改善は臨床的に重要であるからである。しかし重度の貧血を治療する場合のESAの安全性は、大規模なプラセボ対照試験で調べられていない。

カナダのエリスロポエチニ研究グループは、1990年にCKD 5HD患者118人についての二重盲検RCTを報告した。Hb濃度が<9 g/dL (<90 g/L)である患者を3つの群（プラセボ群、低Hb目標値9.5~11 g/dL [95~110 g/L]群、高Hb目標値>11 g/dL [>110 g/L]群）にランダムに割り付け、ESAを使用した¹²²⁾。ベースラインHbは7.0 g/dL (70 g/L)であり、輸血の必要回数は年に平均7回であった。8週後にプラセボ群では58% (N=23/40)、低Hb目標値9.5~11 g/dL (95~110 g/L)群ではわずかに2.5% (N=1/40)、高Hb目標値>11 g/dL (>110 g/L)群では2.6% (N=1/38)が輸血した。6ヵ月後プラセボと比較して低Hb目標値群で疲労、身体機能、6分歩行試験の結果に有意の改善が報告されたが、低Hb目標値群と高Hb目標値群を比較して改善は認められなかった。Hbが<10 g/dL (<100 g/L)であるCKD

ND 患者 83 人の非盲検 RCT では、活動力と身体機能に有意の改善がみられたことがさらに報告されている¹²³⁾。

■ 中等度の貧血の治療

ESA 療法について、ベースライン Hb が >10 g/dL (>100 g/L) であるいくつかの大規模 RCT が報告されている^{118,124~128)}。これらの試験では、ESA による完全な貧血の是正について検証され、5 件の RCT^{118,124~126,128)}で ESA による不完全な貧血は正と比較され、別の 1 件の試験¹²⁷⁾ではプラセボと比較されている。二重盲検デザインは、主観的エンドポイントや臨床医主導のエンドポイント、特に QoL、透析の開始、輸血の実施を正確に評価するために必要である。特に 6 件の試験のうちのわずか 3 件、すなわち 1998 年に報告された Normal Hematocrit Study¹¹⁸⁾、2005 年に報告された Canada-Europe Study¹²⁶⁾、2009 年に報告された TREAT¹²⁷⁾のみが二重盲検試験であった。Scandinavian Study¹²⁵⁾、CREATE¹²⁴⁾、CHOIR¹²⁸⁾などは、非盲検試験であった。

Besarab らによる米国の Normal Hematocrit Trial¹¹⁸⁾は、「大多数の透析患者には貧血を完全に補正し、正常レベルにすべきである」という説に重大な疑いを投げかけた一連の RCT の最初のものであった。症候性心不全または虚血性心疾患有する CKD 5HD 患者 1,233 人の集団が、エポエチンアルファを用いた貧血不完全治療群または貧血完全治療群のいずれかに割り付けられた。最終的に達成されたヘマトクリット値は、それぞれ 31% と 40% であった。エポエチンによる貧血不完全治療群では 164 例の事象（死亡 150 例、心筋梗塞 14 例）が起きたのに対し、正常なヘマトクリットを有するエポエチンによる貧血完全治療群では、202 例の主要エンドポイント（死亡 183 例および心筋梗塞 19 例）が発生した。主要エンドポイントのリスク比は 1.3 (95%CI 0.9~1.9) であり、中間解析のための調整後に（たとえ名目上の P 値が 0.03 であっても）この値は予め指定された統計的有意差の基準を満たさなかった。主要な仮説が

証明される可能性がなく、試験中の介入が有害性を生じたので、試験は早期に中止された。バスキュラーアクセス（シャント）の閉塞が、介入群では 39% に、対照群では 29% にみられた (p = 0.001)。

Parfrey らによる二重盲検の Canada-Europe trial¹²⁶⁾では、症候性心疾患のない 596 人の CKD 5HD 患者（18% が糖尿病性腎症を伴う）において、Hb 目標値 13.5~14.5 g/dL (135~145 g/L) の群に割り付けられた患者におけるエポエチンアルファによる貧血の完全な正常化が、Hb 目標値 9.5~11.5 g/dL (95~115 g/L) に無作為に割り付けられた貧血不完全治療群の患者と比較して、左室容積係数と左室重量係数に有益な効果をもたらしかどうかが調べられた。最終的に達成した Hb 濃度は、それぞれ 13.1 g/dL および 10.8 g/dL (131 g/L および 108 g/L) であった。この 96 週間の試験中に 2 群間の左室容積係数または左室重量係数に差はなかった。注目すべきこととして、貧血完全治療群の患者は貧血不完全治療群の患者より脳卒中発生率（副次的エンドポイント）が有意に高かった。とはいえる、その脳卒中患者の絶対数は非常に少なかった。予想されるように高 Hb 目標値群は低 Hb 目標値群より輸血を受けた件数は有意に少なかつたが、ベネフィットの程度はそれほど大きくなかった。すなわち 96 週間の試験中低 Hb 目標値群の 19% が輸血を受けたのに対して、高 Hb 目標値群の 9% が少なくとも 1 回の輸血を受けた (p = 0.004) が、患者 1 人当たりの年間輸血回数は Hb 高値群で 0.3、低 Hb 目標値群で 0.7 であった (p = 0.0001)¹²⁹⁾。それに加えて、活動力および疲労など先駆的に選択された領域で QoL の有意な改善が報告された^{126,130)}。

Drueke らによる CREATE 試験¹²⁴⁾の目標は、末期腎不全（ESKD）より早期のステージで ESA 療法を開始するとき、心血管系イベントに関して、貧血不完全治療群に対する貧血完全治療群の優位性を示すことであった。この試験では CKD 3~5 の患者（26% は糖尿病を伴う）603 人が、エポエチンベータを用いることにより、高 Hb 目標値 13.0~15.0 g/dL (130~150 g/L) 群または低 Hb 目

標値 10.5～11.5 g/dL (105～115 g/L) 群にランダムに割り付けられた。最終的に達成した Hb 濃度は、それぞれ 13.5 g/dL および 11.6 g/dL (135 g/L および 116 g/L) であった。透析は低 Hb 目標値群より高 Hb 目標値群の患者で有意に多く必要とされた。しかし、3 年間の試験中の両群の糸球体濾過量の降下速度は同等であった。この試験は非盲検であったので慎重に解釈しなければならないが、高 Hb 目標値群で身体機能と活動度を含む QoL の一部の領域に統計的に有意な改善が観察された。

Singh ら¹²⁸⁾による米国の CHOIR 試験は、まだ透析をしていない CKD 患者について、心血管系イベントと死亡に関して ESA 投与による貧血不完全治療群と比較した場合の貧血完全治療群の優位性を示すことであった。この試験では CKD 3～4 患者（49% は糖尿病を伴う）1,432 人が、エポエチンアルファを用いることで、高 Hb 目標値 13.5 g/dL (135 g/L) 群または低 Hb 目標値 11.3 g/dL (113 g/L) 群にランダムに割り付けられた。中止率が高く、腎代替療法により 17%，その他の理由により 21% において試験が中止された。中間分析の後、試験は早期に（試験期間中央値 16 カ月）中止された。達成した Hb 濃度は、それぞれ 12.6 g/dL および 11.3 g/dL (126 g/L および 113 g/L) であった。この時点で貧血完全治療群の患者 125 人、標準治療群の患者 97 人が、主要な複合心血管系エンドポイントに到達した ($p=0.03$)。両群を比較して QoL に差はみられなかったが、この試験も非盲検であったのでその結果は慎重に解釈しなければならない。

最後に、Pfeffer らによる 2 型糖尿病と CKD におけるダルベポエチナルファの国際的な試験 (TREAT)¹²⁷⁾では、CKD 3～4 の患者 4,038 人について心血管および腎臓のアウトカムが検討された。注目すべきことは、この試験がプラセボを対照とした二重盲検試験であり、明らかに最大の ESA に関する試験であり最善の研究デザインであったということである。患者は、Hb 目標値 13.0 g/dL (130 g/L) を達成するためにダルベポエチナルファが投与されるか、Hb 濃度が <9.0 g/dL

(<90 g/L) に低下した場合にはダルベポエチナルファで救済するという補償でプラセボが投与された。達成した Hb 濃度は、それぞれ 12.5 g/dL および 10.6 g/dL (125 g/L および 106 g/L) であった。この試験の追跡期間中央値は 29 カ月であった。2 つの主要エンドポイントすなわち死亡または心血管系イベント（最初の主要エンドポイント）および死亡または ESRD（二次的主要エンドポイント）の複合的アウトカムには差はなかった。死亡または複合的心血管系イベントのハザード比は 1.05 (95%CI 0.94～1.17)，死亡または ESRD のハザード比は 1.06 (95%CI 0.96～1.19) であった。しかし、脳卒中全体の絶対リスクは大きくなかったものの脳卒中（ハザード比：1.92, 95%CI：1.38～2.68）の重大なリスク増加が認められ、プラセボ群の 2.6% に対し、高 Hb 目標値群では 5.0% の患者が脳卒中を発症した ($p<0.001$)。脳卒中リスクの相対的な増加は、脳卒中の既往歴の有無にかかわらず同様であった。結果として、脳卒中の絶対リスクは、脳卒中の既往歴のある被検者の 11% と実質高く、プラセボ群では 4% に対し、ダルベポエチン群では 12% に上った。静脈血栓塞栓性イベントは、プラセボ群と比較して高 Hb 目標値群 (2.0%) で有意に高頻度に発症した (1.1%, $p=0.02$)。ダルベポエチンによる Hb 濃度の正常化は悪性腫瘍の既往歴を有する患者では有害でありうるという警告が、事後解析で報告された。ベースラインで悪性腫瘍の既往歴をもつ患者は、プラセボ群の 1/160 (0.6%) 例と比較してダルベポエチン群では 14/188 (7.4%) 例が癌で死亡した ($p=0.002$)。癌治療の機能的評価・疲労 (FACT-fatigue) スコアでは 26 週目にダルベポエチン群で統計学的に有意な改善が示されたことが報告されたが、疲労スコアはプラセボ群の 50% と比較して高 Hb 目標値群では 55% が臨床的に重要な改善を示したのみで、この臨床的有意性は大きくなかった。輸血は比較的高頻度に行われ、Hb 高値群 (15%) と比較してプラセボ群 (25%) のほうが多かった。TREAT 試験での有害性対ベネフィットのトレードオフは、高 Hb 目標値により阻止された輸血 5 回に対して脳卒中 1 回の割合で

あった¹³¹⁾(オンラインの補足表9-19)。TREAT試験の患者の大きな集団において、QoLはFACT-fatigue, SF-36, EQ-5Dを使用して97週を通して評価された。プラセボ群と比較してダルベポエチン群の結果は一貫していたが、97週にわたり疲労および全体的なQoLの小さな改善は認められたが、活動力および身体的機能の改善はみられなかつた。試験期間中に発症した脳卒中は、疲労および身体的機能に重大な悪影響を及ぼした¹³²⁾。

■ メタ解析

メタ解析を用いたCKDにおけるESAの評価には、登録した患者の異質性、患者、実施されたRCTの質や研究デザインの違い、エンドポイントの定義の違いなどのために問題がある。それに加え、個々の患者データが望ましいのではあるが、メタ解析のデータベースにデータを入れ込むのにRCTの報告から集団的データを抽出するという点にも限界がある。最新のメタ解析¹³³⁾は、CKDにおいてHb濃度が高いほど脳卒中（相対リスク[RR] 1.51, 95%CI 1.03～2.21）、高血圧（RR 1.67, 95%CI 1.31～2.12）、および血管穿刺部位血栓（RR 1.33; 95%CI 1.16～1.53）のリスクが増加し、おそらく死亡（RR 1.09; 95%CI 0.99～1.20）、重大な心血管系イベント（RR 1.15, 95%CI 0.98～1.33）、またはESKD（RR 1.08; 95%CI 0.97～1.20）のリスクが増加する可能性があると結論している。われわれの意見では、メタ解析の試験の全体に患者および介入の異質性が存在するので、結果が異なる領域にあるメタ解析よりも非常に大規模なプラセボ対照の二重盲検試験やTREATの結果を信頼すべきである。TREATでは、2つの主要な複合的アウトカム（死亡もしくは心血管系イベント、または死亡もしくは腎臓イベント）について、Hb高値、ダルベポエチンの群と、Hb低値、プラセボの群との間に差を見出せなかつた¹²⁷⁾。

QoLアウトカムについての既存のメタ解析は、非盲検試験の包含、QoLを測定する手段の違い、各RCTの研究デザインの違い、一部の試験が試験のアウトカムとして（先駆的）特定領域を選択

した不完全な報告、QoL領域の臨床的に意味がある改善の定義の違いなどによりさらに複雑化する¹¹⁹⁾。最近報告された系統的レビュー2件の結果^{134,135)}は、QOLの改善が10～12 g/dL(100～120 g/L)の範囲で最大になることを示唆している。そのレビューでは、CKD ND患者において活動力と身体的機能を¹³⁴⁾、また、CKD 5D患者において身体的機能と運動許容度のメタ解析を中心に論じている¹³⁵⁾。

3.3 : CKD患者において活動性の悪性腫瘍がある場合—治癒が期待される場合は特に—(1B), 脳卒中の既往がある場合(1B), または悪性腫瘍の既往がある場合(2C)はESA療法を行うとすれば十分な注意を払うことを推奨する。

■ 理論的根拠

米国臨床癌学会¹³⁶⁾と米国血液学会¹³⁷⁾の共同ガイドラインは、特に治癒が予想されるアウトカムであるときにESA療法を用いて活動性の悪性腫瘍の患者に特に注意することを推奨している。このアドバイスは、CKD患者においてTREATの事後解析によって支持される。すなわちプラセボ投与群と比較して、ベースラインで悪性腫瘍の既往歴をもつ患者のダルベポエチン群で癌により有意に高い死亡率を示したのである¹²⁷⁾。

TREATのダルベポエチン群の患者における脳卒中の相対リスクは、脳卒中の既往歴の有無にかかわらず同じであった（すなわち、ほぼ2倍）。しかし脳卒中の絶対リスクは（両方の試験群で）脳卒中の既往歴をもつ被検者のほうがはるかに高く、さらにはHb高値/ダルベポエチンに起因する脳卒中の絶対リスクが特に高かった（29カ月間で脳卒中の既往歴のある患者では8%であるのに対して脳卒中の既往歴のない患者では1%）¹³⁸⁾。それゆえに本作業グループは脳卒中の既往歴のある患者にESA療法を使用するときは特に注意しなければならないと結論した。

3.4.1 : 成人のCKD ND患者においてHb濃度が $\geq 10.0\text{ g/dL}$ ($\geq 100\text{ g/L}$)の場合、ESA療法を開始しないことが望ましい。(2D)

3.4.2 : 成人のCKD ND患者のHb濃度が $< 10.0\text{ g/dL}$ ($< 100\text{ g/L}$)の場合、ESA療法を開始するかはHb濃度の低下速度、以前の鉄剤投与への反応、輸血が必要になるリスク、ESA療法に伴うリスク、そして貧血に伴う諸症状の有無に基づき個々に判断することが望ましい。(2C)

3.4.3 : 成人CKD 5D患者においては、Hb濃度が $9.0\sim 10.0\text{ g/dL}$ ($90\sim 100\text{ g/L}$)の時に、ESA療法を開始することによってHb濃度が 9.0 g/dL (90 g/L)以下にはならないようESA療法が使用されることが望ましい。(2B)

3.4.4 : より高いHb濃度がQOLを改善するうえで必要と考えられる場合は、 10.0 g/dL (100 g/L)より高い時点でESA療法を開始することは治療の個別化という観点からは妥当である。(グレードなし)

3.4.5 : すべての小児CKD患者においては、考えられる利益(例: QOLの改善、登校の可否と学業の状態、輸血の回避)とリスクとを秤に掛けて、どのHb濃度でESA療法を開始するかを選択することが望ましい。(2D)

■ 理論的根拠

成人のCKD ND患者において、TREATはHb高値のダルベポエチン群が有害性と関連していることを示した。Hb濃度が 9.0 g/dL (90 g/L)を下回ったときに救済療法を認められたプラセボ群の患者では大多数の患者がほとんどまったくといつ

ていいほどダルベポエチンを投与されなかったにもかかわらず、Hb中央値は 10.6 g/dL (106 g/L)に達していた¹²⁷⁾(オンラインの補足表15-19)。

正常範囲の濃度まで積極的にHb濃度を上昇させるとステージ3~5の成人CKD患者に明白なベネフィットをもたらすという確実なエビデンスはない。さらにこれらの患者でHb濃度が 10 g/dL (100 g/L)を下回るときに特にHb濃度の低下率が緩徐である場合、本ワーキンググループはすべての患者がESA療法を開始すべきであるとは確信していない。Hb濃度が $> 9.0\text{ g/dL}$ および $< 10.0\text{ g/dL}$ ($> 90\text{ g/L}$ および $< 100\text{ g/L}$)であるCKD-ND患者にESA治療を開始するかどうかは、輸血を必要とするリスクと貧血に起因する症状の存在に基づいて個々に判断すべきである。特に赤血球輸血を必要とする一部の患者はリスクが高いことがあり、一部の患者は貧血と関連する症状と徵候をより発現しやすいことがある(オンラインの補足表15-19)。

成人血液透析患者においてHb濃度の降下速度は非透析患者より急速であり、治療しなければHb濃度はしばしば 8 g/dL (80 g/L)を下回る¹²²⁾。Hb濃度が 9 g/dL (90 g/L)を下回るHD患者では輸血のリスクは高いので、本作業グループはHb濃度が 9.0 g/dL (90 g/L)を下回らないようにするためにESA療法を用いるべきであることを提言する。すなわち、実際にはESA療法を開始すべきHb濃度が $9.0\sim 10.0\text{ g/dL}$ [$90\sim 100\text{ g/L}$]の範囲でなければならないことを意味する(オンラインの補足表9-14)。

しかし成人CKD 3~5患者およびCKD 5D患者のサブグループで、特に貧血に関連する症状と徵候を発現しやすい高齢患者と赤血球輸血を必要とする傾向がある患者では、Hb濃度を 10 g/dL (100 g/L)未満にさせないことが賢明である。

さらに重度の貧血のある成人のCKD患者では、身体能力、精神能力、QOLが顕著に損なわれる可能性がある。貧血治療にエポエチンアルファを使用している透析患者の登録を支持しているRCTでは、Hb濃度が $< 10\text{ g/dL}$ ($< 100\text{ g/L}$)である被検者のHb目標値を約 $10\sim 12\text{ g/dL}$ ($100\sim 120\text{ g/L}$)としてESA療法を実施し、患者の報告による身

体機能の改善がみられたことを示した^{134,135)}。とりわけ糖尿病のない CKD-ND 患者および糖尿病の有無にかかわらず CKD-5D の患者で、これらのパラメータの改善がそれ以上は期待できない Hb 濃度の上限値については未解決のままである。

貧血のある小児の CKD 患者において、ハードアウトカムについて ESA 投与の効果を検討している RCT はない。したがって CKD 患者のこのサブグループの Hb 目標値については、成人の CKD 患者集団で得られる結果や小児における臨床経験に頼らなければならぬ。小児の特定のエビデンスがないために、Hb 目標値の高さについてはオピニオンに基づいたものとなる。小児には、成人におけるエビデンスを全面的に取り入れることのできない小児に独特の多くの因子がある。例えば年齢により Hb 濃度の正常値が異なることや、成人と小児との間の QoL、成長、発達上の違い、精神的な違いなどがある⁵⁸⁾。限られたデータによると、Hb 濃度が 9.9 g/dL (99 g/L) 未満である小児の CKD 患者は 9.9 g/dL (99 g/L) を超える Hb 濃度の小児の CKD 患者と比較して死亡¹³⁹⁾、左心室肥大^{140,141)}、運動能力の低下¹⁴²⁾のリスクが高いことが示唆されている。連続変数として評価したとき、ヘマトクリット (Hct) は、小児の CKD 患者集団に実施された健康関連の QoL アンケートの健康増進および身体機能の尺度と直接的に関連していた¹⁴³⁾。

ESA 維持療法

3.5.1 : 一般論として成人 CKD 患者では、ESA 製剤を Hb 濃度が 11.5 g/dL (115 g/L) を超えて維持するように投与しないことが望ましい。 (2C)

3.5.2 : Hb 濃度が 11.5 g/dL (115 g/L) を超えて維持されることで QoL が改善される場合は治療の個別化が必要であろう、そしてその場合はリスクを受け入れる覚悟をすることになる。 (グレードなし)

■ 理論的根拠

成人 CKD 患者で通常 Hb 目標値の上限を ≤ 11.5 g/dL (≤ 115 g/L) に設定するという推奨は、Hb 濃度が高いとベネフィットより有害性のほうが大きくなる可能性があるという最近の大規模 RCT の複合した結果の解釈に基づいている。注目すべきことに 2006 年 KDOQI 貧血ガイドラインの 2007 年の改訂では Hb の上限値を 12 g/dL (120 g/L) とし、13 g/dL (130 g/L) を超えないよう推奨していた⁵¹⁾。通常 Hb 濃度は 11.5 g/dL (115 g/L) の上限を超えないようにという現在の推奨は ESA に関する大規模 RCT の対照群の Hb 濃度の上限が通常 11.5 g/dL (115 g/L) を超えなかったという事実に影響されており、11.5~13.0 g/dL (115~130 g/L) の範囲の Hb 目標値のベネフィットについてのデータはなく Hb 目標値が高いことは有害なアウトカムと関連している。

本ワーキンググループは、一部の患者において Hb 濃度が 11.5 g/dL (115 g/L) を超えると QoL の改善を経験することを認めている。この見解は、大規模 RCT での QoL アウトカムの異質性によって裏づけられる。二重盲検の Canada-Europe Study および非盲検の CREATE 試験において、臨床的に重要な一部の QoL 領域が Hb 高値の場合に統計学的に有意に改善することが報告されている^{124,126,130)}。二重盲検の TREAT 試験において Hb 高値の QoLへのベネフィットは大きくなく^{127,132)}、非盲検の CREATE 試験ではベネフィットは観察されなかった¹²⁸⁾(オンラインの補足表 9-19)。

TREAT 試験のすべての CKD 患者が 2 型糖尿病を有していたので、このサブグループでは糖尿病のない患者よりも QoL の改善を達成するのが困難であった可能性がある。

8 件の RCT で示されているように、11.5 g/dL (115 g/L) を超える Hb 濃度を 13 g/dL (130 g/L) を目標に増加させることは、結果として輸血の必要性を減らすので、出血傾向の高い個々の患者では正当化される可能性がある¹³³⁾。

明らかに Hb 濃度を 11.5 g/dL (115 g/L) を超えて 13 g/dL (130 g/L) まで増加させることは、

有害性が高まる可能性と釣合いをとらなければならない。この釣合については、より完全な貧血治療のベネフィットを得たいと考えているそれぞれの患者にはっきりと説明する必要がある。

3.6 :すべての成人CKD患者において、ESAによって意図的にHb濃度を13g/dL(130g/L)以上に増やすことをしないよう推奨する。(1A)

■ 理論的根拠

Hb濃度を>13g/dL(>130g/L)に増加させないようにという有力な推奨事項は、高Hb目標値は低Hb目標値と比較して脳卒中^{126,127)}、高血圧¹³³⁾、(血液透析患者の)バスキュラーアクセス閉塞¹¹⁸⁾のリスクの増加を含めベネフィットよりも多くの有害性があることを示した最近の大規模RCTの複合的結果の解釈に基づいている。TREAT試験ではダルベポエチン群の貧血治療はプラセボ群と比較して、重大な心血管系イベントまたは腎臓イベントについて有意差を示さなかつた¹²⁷⁾。このようにCREATE¹²⁴⁾で報告された腎臓イベントおよびCHOIR¹²⁸⁾で報告された心血管系イベントのリスク増加は、それらよりもはるかに大規模のTREAT試験で実証されなかつた¹²⁷⁾。しかし、最近のメタ解析の点推定値は、Hb目標値が高いときに死亡率が高いことを示している¹³³⁾(オンラインの補足表9-19)。

しかし、通常高Hb濃度と相關している共存疾患(例えば、チアノーゼ性心疾患)を有する患者では、Hb濃度を>13g/dL(>130g/L)まで増加させないようにという推奨事項の例外として設定してもよいかもしれない。

3.7 :すべての小児CKD患者において、目標Hb濃度を11.0~12.0g/dL(110~120g/L)の範囲とすることが望ましい。(2D)

■ 理論的根拠

前述のとおり、小児のCKD患者の観察データによるとHb高値と高い生存率や運動能力の向上と関連する¹⁴²⁾。さらに、小児のCKD患者について実施された最近のNorth American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies(NAPRTCS)におけるレトロスペクティブな分析により、Hb正常値の患者と比較してHb低値の患者は入院のリスクが高くなることが示されている¹⁴⁴⁾。しかし、成人CKD患者における最近の経験に基づいて、観察的な治療研究からハードアウトカムに関する結論を推定するのは、注意が必要である。CKDの原因、成長と発達に対する年齢の寄与、共存疾患のアウトカムへの影響に差があるため、成人の試験の結果を小児患者へ直接外挿することも適切ではない。

■ ESA投与量の決定

3.8.1 :初回のESA投与量は、その患者のHb濃度、体重、臨床状態によって決定することを推奨する。(1D)

3.8.2 :ESA投与量の調整はその患者のHb濃度、Hb濃度の変化率、直近のESA投与量と臨床状態によって決定することを推奨する。(1B)

3.8.3 :Hb濃度の下方修正が必要なときはESA投与を中止するより、投与量を減らすほうが望ましい。(2C)

3.8.4 :以下の場合はESA投与量の再考が必要。(グレードなし)

- ESAの副作用が発現した場合
- その患者が急性または進行性の疾患でESA低反応性が生じている可能性がある場合。(3.13.1-3.13.2を参照)

■ 理論的根拠

ESA 療法の開始、ESA 投与量の調整および変化の速度は、2006 年 KDOQI 貧血ガイドラインで概説される内容と同様のままである⁵⁰⁾。通常初期の ESA 療法の目標は、Hb 濃度の上昇率が 1 カ月当たり 1.0~2.0 g/dL (10~20 g/L) である。これは平均の Hb 濃度の上昇が最初の 4 週間に 0.7~2.5 g/dL (7~25 g/L) であった CKD 関連の貧血の ESA 試験で得られた知見と一致している。しかし 4 週間で 2.0 g/dL (20 g/L) を超える Hb 濃度の上昇は回避しなければならない。

上昇率は、個々の ESA 反応性によってさまざまである。低反応性を示すのは女性であり、心血管疾患 (CVD) の既往歴、鉄欠乏および炎症の徵候、過体重である傾向が強い¹⁴⁵⁾。この反応性は初回投与量、投与頻度、投与経路によっても決まる。投与頻度と投与経路への依存性はエポエチンアルファ、エポエチンベータとダルベポエチンに関連するものであって、CERA (持続的 EPO 受容体活性化剤[メトキシポリエチレングリコール-エポエチンベータ]) には関連しない。ESA が 20 年以上前に臨床の場に導入されたとき、重度の貧血患者で治療開始後の最初の 3 カ月に高血圧症が頻繁にみられ、まれにてんかん発作がみられた。実証されてはいないが、これらの事象が Hb 濃度のあまりに急速な上昇と関連していた可能性がある。

エポエチンアルファまたはエポエチンベータの投与は、通常週に 3 回、20~50 IU/kg 体重で開始する。ダルベポエチン-アルファは、通常 0.45 µg/kg 体重を週 1 回皮下投与もしくは静脈内投与または 0.75 µg/kg 体重を 2 週に 1 回、皮下投与する。CERA は、CKD ND 患者および CKD 5D 患者にはそれぞれ 0.6 µg/kg 体重を 2 週に 1 回皮下投与もしくは静脈内投与、または、CKD ND 患者には 1.2 µg/kg 体重を 4 週 1 回皮下投与する。ベースラインの Hb 濃度が高い場合は、初回投与量の変更がない CERA を除いて ESA の初回投与量を減らす必要がある。心血管疾患、血栓塞栓症、てんかん発作の既往歴のある患者または高血圧の患者では、初回投与量は低用量の範囲にすべきである。

Hb 濃度の上昇が十分でない場合、エポエチンアルファまたはエポエチンベータの用量をその後 4 週毎に 3×20 IU/kg の週用量によって増加することができる。投与量の増加は月 1 回よりも高頻度に行ってはならない。Hb 濃度が上昇し 11.5 g/dL (115 g/L) に近づきつつあれば、投与量を約 25% 減らさなければならぬ。Hb 濃度が上昇し続ける場合、Hb 濃度が下降し始めるまで投与を一時的に控え、再開するときはそれまでの投与量より約 25% 少ない用量にしなければならない。あるいは単に短い間隔 (例えば、週 1 回) で再びヘモグロビン測定を繰り返し、用量保持を検討する前に、特に網状赤血球数とそれらの動向を考慮して数値の上昇を解釈する。Hb 濃度が 2 週間に 1.0 g/dL (10 g/L) 以上上昇する場合、用量を約 25% 減らさなければならぬ。ESA 反応性低下および ESA 反応性喪失に関しては、推奨事項 3.13.1~3.15.2 を参照 (オンラインの補足表 20)。

Hb 濃度が目標範囲に達した場合、用量調整が必要なことがある。臨床の場では、達成した Hb 濃度が容易に最適範囲を超えたとき、その範囲より低下したりする可能性がある点に注意する。したがって、慎重な用量調節が必要とされる。通常 ESA の用量調整は、ESA 開始から 4 週後にしか行わない。ESA の用量調整の頻度は ESA 療法初期の Hb 濃度の上昇率、ESA 維持療法中の Hb 濃度の安定性、Hb 検査の頻度によって決定しなければならない。大抵の用量変化の効果は短期間のうちにみられないで、外来診療では ESA の用量調整の最短間隔は一般に 2 週間である。Hb 濃度の下方調整が必要であるとき ESA 投与量を減少しなければならないが、必ずしも投与を中止しなければならないというわけではない。特に長期間 ESA の投与を中止すると Hb 濃度が遅延して減少し、結果として目標範囲より低くなる可能性がある。このように下げてしまうと、Hb 濃度の目標範囲を超えたときに達しなかったりという循環を繰り返す可能性がある¹⁴⁶⁾。Hb 濃度の変動性が大規模な米国の CKD 5HD 患者集団で死亡の独立した予測因子であることが示されている¹⁴⁷⁾が、この知見は大規模なヨーロッパの CKD 5HD 患者コ

ホートでは確認されていない¹⁴⁸⁾.

CKD患者が入院するたびに、担当医は患者のESA必要量を評価または再評価しなければならない。重度の感染症または術後のような病的状態は、ESA反応性を著しく変えることがある。重度の貧血およびESA反応性の顕著な低下の場合、ESAの投与やESAの增量よりも赤血球輸血が好ましい可能性がある。

■ ESA投与

3.9.1 : CKD 5HD 患者、血液濾過 (HF)、濾過透析 (HDF) を行っている CKD 患者において、ESA 投与は静注または皮下注で行うことが望ましい。 (2C)

3.9.2 : CKD ND または CKD 5PD 患者では、ESA 投与を皮下注で行うのが望ましい。 (2C)

■ 理論的根拠

2006年KDOQIガイドライン⁵⁰⁾で概説されるように、投与経路はCKDのステージ、治療方法、有効性と使われるESAの種類によって決められなければならない。間欠的血液透析または血液濾過治療を受けているCKD 5D患者では、皮下投与または静脈内投与が可能である。外来診療では、皮下投与は通常CKD 3~5患者または腹膜透析患者の唯一、日常的な使用に適した投与経路である。血液透析患者における大規模多施設RCTによって示されたように、短時間作用性ESAのCKD 5HD患者への皮下投与の有効性は静脈内投与のそれより優れている可能性がある¹⁴⁹⁾。しかしサンプル数のはるかに少ない別のRCTでは、CKD 5HD患者において静脈内投与の皮下投与に対する優位性はみられなかった¹⁵⁰⁾。長時間作用性ESAでは、静脈内投与に対する皮下投与の優位性は検討された投与頻度では同等のようであった^{151~153)}。さらには皮下投与が有痛性であるので、一般にCKD 5HD患者はESAについて皮下

投与よりも静脈内投与を好む（オンラインの補足表21-24）。

投与の頻度

3.10 : ESA 投与の頻度は、CKDステージ、治療の状態、効率の考慮、患者の許容度と嗜好、ESAのタイプによって決定されるのが望ましい。 (2C)

■ 理論的根拠

ESA投与の頻度は有効性、簡便さ、快適などを配慮して決定する。最大有効性は、ESAの種類に特有の投与間隔でみられる。例えば血液透析を受ける患者が短時間作用性ESAの皮下投与または静脈内投与を受ける場合、エポエチンアルファの有効性は週3回から週1回の投与に延長されると減少し¹⁵⁴⁾、投与間隔が隔週にまで延長するとさらに有効性は減少する¹⁵⁵⁾。長時間作用性ESAではダルベポエチン-アルファは2週に1回投与されると最大有効性を示すようであり、メトキシボリエチレングリコール-エポエチンベータ(CERA)は4週に1回である¹⁵⁶⁾。短時間作用性ESAを長時間作用性ESAに変更する場合、薬物半減期の違いを検討する必要がある。比較のために、週3回のエポエチンアルファの投与を月にわずか1回のダルベポエチン-アルファの投与に変更すると、CKD患者のHb濃度を目標範囲内に維持するために必要な注射頻度が減少した¹⁵⁷⁾（オンラインの補足表25-28）。

あるESAから別のESAに変更するとき、新しいESAの薬物動態学的および薬力学的特徴を考慮する必要がある。製造業者はエポエチンアルファまたはエポエチンベータからダルベポエチン-アルファまたはCERAへの転換率を提供している。エポエチンからダルベポエチンへの転換率は非線形であることに注意すべきである。

承認されたさまざまな種類のESA（FDAや欧洲医薬品庁[EMA]などの公的規制機関によって承認を受けたバイオ後続品）を使用するとき、会社により提供されるライセンス情報にも注意を払わなければならない。

ESA のタイプ

3.11.1 : ESA のタイプの選択は、薬効薬理、安全情報、臨床アウトカムデータ、費用、入手状況のバランスによって選択することを推奨する。 (1D)

3.11.2 : 独立した監査機関によって認証された ESA のみを使用することが望ましい。特に「完全複製」によって生産されたとする 'copy' versions では、真に生物学的に類似であることが証明された製品 true biosimilar を使用すべきである。 (2D)

理論的根拠

前述のように短時間作用性または長時間作用性の ESA の選択は、患者指向の問題や各国特有の問題を含む多数のさまざまな面を考慮する必要がある。米国ではなくヨーロッパで入手可能なエボエチンアルファ製剤の皮下投与と関連して約 10~20 年前に抗体関連赤芽球癆 (PRCA) の発生率が一時的に上昇したという歴史的事実を例外として、現在ある ESA 製剤が患者のアウトカムに関して別の製剤より優れているというエビデンスはない^{158),159)}。この前提条件を裏づけている強力なエビデンスがないことから、ESA の製剤間にアウトカムの違いがある可能性は低いというのが本作業グループの熟慮したうえの意見である（オンラインの補足表 29-32）。

現時点では、短時間作用型または長時間作用型のさまざまな種類の ESA が世界的に入手可能である。それらにはオリジナル（先発）製剤、バイオ後続品、承認前に規制機関によって命じられる厳密な科学的評価にさらされていない「コピー」の ESA 製剤が含まれる。それらの入手しやすさや価格は国毎に異なる。EMA によって定義されるような正当なバイオ後発品は先発製剤と同一ではないが、ヨーロッパで市場開発許可を得るために規制の最低限の「同等性」試験または「非劣性」

試験を受けている。ヨーロッパ以外の国では、同等の厳密な試験を受けていない一部の「コピー」 ESA 製剤が市場に出ている¹⁶⁰⁾。患者の安全性は薬物療法の最も重要な問題の 1 つであるので、独立規制機関の承認を得たバイオ後発品が使用されなければならない。

目標とするヘモグロビン濃度に到達もしくは維持が持続的に不能な場合の評価と治療

モニタリングの頻度

3.12.1 : ESA 療法の開始時期には少なくとも月に 1 回の Hb 濃度を測定する。(グレードなし)

3.12.2 : CKD ND 患者において ESA 療法の維持期にある場合は、少なくとも 3 カ月に 1 回は Hb 濃度を測定する。(グレードなし)

3.12.3 : CKD 5D 患者において ESA 療法の維持期にある場合は少なくとも月に 1 回は Hb 濃度を測定する。(グレードなし)

理論的根拠

ESA 開始期 ESA 療法を開始する患者の Hb 濃度を少なくとも月 1 回監視しようという提言は、安全に望ましい Hb 濃度を達成し維持して一般診療を行えるように十分な調査情報を提供することを目的としている⁵⁰⁾。ほとんどの用量変化の効果は短期の間隔内ではみられないで、ESA 投与量調整の最低限の間隔は 2 週間である。ESA 投与量の調整は、次に計画する Hb 濃度に基づいて検討する。予測（推定）の精度は関与するデータポイントの数が多いほど高くなるので、Hb モニタリングの頻度は ESA 投与量調整の精度の重大な決定要素でありうる。しかし、この論理を裏づけるエビデンスは間接的である。いくつかの RCT は、目標範囲の Hb 濃度を有する CKD 5HD 患者

を ESA 投与頻度変更、 ESA クラスの変更、または両方に割り付けた。毎週 Hb 濃度を監視し 2 週毎程度に ESA 投与量を調整した RCT では、無作為化後早期に Hb 濃度の安定を達成した^{152,161,162)}。対照的に、Hb 濃度の測定と ESA 投与量の調整を毎月行った RCT では無作為化後 Hb 濃度を安定させるために 6~9 カ月必要としたが¹⁶³⁾、平均 Hb 濃度はその試験の目標範囲内に留まった。

ESA 維持期 Hb モニタリングと ESA 用量調整が推奨される範囲内であれば、Hb 濃度が不安定、Hb 濃度が不適切に高いか低い、血液透析を受けているなどの場合は短期の間隔の ESA 投与が支持される。一方、Hb 濃度が安定している、Hb 濃度が目標範囲内にある、腹膜透析を受けている、CKD 3~5 の患者、検査室の利用を最小限にしているなどの場合は、長時間作用型 ESA（例えばダルベポエチン）のより長い間隔での投与が支持される。ESA の用量調整の頻度は作用の長さの影響を受けない。毎週 Hb モニタリングを行った 8 週の間に、短時間作用型 ESA を週 3 回またはダルベポエチンを週 1 回のいずれかの投与を受けたほぼ同数の患者が用量調整を必要とした（それぞれ、44% および 49%）¹⁶²⁾。

初期治療における ESA 低反応性

3.13.1 : 最初の 1 力月間の ESA 療法において体重換算の至適な投与量にもかかわらず Hb 濃度の基礎値からの増加がみられない場合は、ESA 低反応性と分類する。（グレードなし）

3.13.2 : ESA 低反応性の患者において、ESA 投与量を繰り返し增量し、初期体重換算投与量の 2 倍を超える量にすることは避けるのが望ましい。（2D）

ESA 低反応性の持続

3.14.1 : Hb 濃度が一度安定していた時期の必要 ESA 投与量より、二度による ESA 増量で 50% を超えた增量となり、その ESA 投与量で今までの Hb 濃度を維持する状態となった場合は後天性の ESA 低反応性と分類する。（グレードなし）

3.14.2 : 後天性の ESA 低反応性を呈する患者に、繰り返す增量により安定していた時期の投与量の 2 倍を超える量にすることは避けるのが望ましい。（2D）

ESA 反応性が低下している場合の対処法

3.15.1 : 治療当初からまたは後天性の ESA 低反応性を呈する患者を評価し、ESA 反応性低下の特定の原因を治療する。（グレードなし）

3.15.2 : 治療可能な原因を補正したにもかかわらず低反応性が持続する場合、以下に記す項目の相対的なリスクと利益を考慮して治療を個別化することが望ましい（2D）：

- Hb 濃度の減少
- Hb 濃度の維持が必要である場合、投与量を考慮したうえでの ESA 繼続
- 輸血

■ 理論的根拠

ESA の作用に対する相対的な抵抗性は CKD 患者の貧血の管理において一般的な問題であり、依然として大きな関心事である。ESA 反応性低下が心血管系イベントと死亡のリスクの最も強力な予測因子の 1 つであることが示されてからはなおのことである¹⁶⁴⁾。最近の TREAT の報告では、CKD および糖尿病の患者 1,872 人においてダルベポエ

チンを2週の間隔で体重に基づく2用量で投与後、ダルベポエチンに対する初期のHb反応性を評価した¹⁴⁵⁾。反応不良（1カ月後のHb濃度の変化が2%未満である最低四分位）の患者は、反応性の高かった患者と比較して複合的心血管系イベントの発生率が高かった（調整ハザード比1.31, 95%CI 1.09～1.59）。この効果の違いは、反応性の低い患者の共存疾患に関連したものであるかもしれないが、それでもなお反応性の低い患者に高用量のESAを使用するのは有害である可能性がある。試験は行われてはいないが、本ワーキンググループで意見の一致している初期の低反応性の定義自体は、TREAT試験の二次解析から導き出されている¹⁴⁵⁾。Hb濃度の2%未満の上昇は個々の患者のHb濃度の変動範囲内でありうるので、この値は「上昇なし」とみなされる。3.8.1～3.8.4の理論的根拠に示されるように、初期の低反応性の定義は、現在認められているESA初回投与量に基づく。注目すべきことは、ダルベポエチンの体重に基づく用量は静脈内投与または皮下投与のいずれにおいても差はないが、エポエチンアルファでは差があることである。

TREATで使用された初回投与量より低い用量が選択されている場合、低反応性の診断にはそのことを考慮に入れなければならない。例えば、米国でダルベポエチンのラベルに現在推奨される開始用量は4週毎に体重1kgにつき0.45μgであり、TREATまたはヨーロッパで使用される用量（すなわち1週ごとに1kgにつき0.45μgまたは2週毎に1kgにつき0.75μg）よりもはるかに少ない。そのような少ない初回投与量を使用する場合、ESAの反復增量はTREATで使用される体重に基づく用量の倍量に達するまで認められるべきである。

初期のESA低反応性と、すでに治療を受けて貧血が安定している、ややそれは人為的ではあるが、その患者におけるESA反応性の部分的または完全な消失の違いは、われわれの意見としては臨床の場で有用である。

Normal Hematocrit Studyにおいて、Hb高値群とHb低値群のいずれも達成Hb濃度と主要アウトカム（死亡または心筋梗塞）との間に逆相関が

認められた¹¹⁸⁾。これは、目標Hb濃度を達成できなかった患者は、目標値を達成することを妨げる共存症が存在したので達成できなかったという考え方と一致している。したがって、低反応性はまさに有害なアウトカムのマーカーであったかもしれないが、高用量のESAを低反応性の患者に使用すること自体が有害である可能性を無視することはできない。用量と目標のバイアス(Dose-targeting bias)については、Kidney Disease Clinical Studies Initiative Hemodialysis Study (HEMO試験)の研究者らによって報告されている¹⁶⁵⁾。このRCTで、末期腎不全(ESKD)患者はKt/Vで測定される透析量の高値群と低値群のいずれかに無作為に割り付けられ、達成した透析量(Kt/V)と死亡との間に逆相関が認められた。共存疾患のある患者はあまり高いKt/V値を達成することができず、その共存疾患はこれらの患者の早期死亡の素因となると考えられた。ダルベポエチンに対する低反応性を定義するために使用するのと同じ規準をその他の短時間作用型ESAに対する早期の反応性に適用することができるが、CERAのような長時間作用型ESAに適用することはできない。その場合、2カ月後のHb濃度の反応を評価することが適切と考えられる。早期のESAへの低反応性、または当初はHb濃度が安定していたCKD患者のその後に低反応性がみられた場合、原因として関与しうる治療可能な因子を集中的に検索しなければならない。残念ながら表3に示すように、鉄欠乏の他にはESAへの低反応性の原因となるその他の可逆性の高い因子はほとんどない。そのような別の因子が確認される場合、それらは同様に治療されなければならない。低反応性と関連するほとんどの障害は容易に明らかになるが、低反応性の患者は腫瘍または血液疾患の共存の有無は評価しなければならない。それらには血液学的悪性疾患および非血液学的悪性疾患ばかりでなく、地中海貧血（サラセミア）、鎌状赤血球症、またはその他の慢性疾患と関連する貧血などの多種多様の血液学的病態が含まれる。骨髄異形成症候群は特殊な例である。まったくESA反応性が認められなくても、骨髄異形成症候群の患者の貧血は

表3 ESAの不足の他に、CKDの貧血において治療可能な因子と治療不可能な因子

容易に治療可能	治療可能	治療不可能
絶対的鉄欠乏	感染/炎症	異常ヘモグロビン症
ビタミンB ₁₂ /葉酸の欠乏	透析不足	骨髄疾患
甲状腺機能低下症 ACE阻害薬 / ARB	溶血 出血	
アドヒアランス不良	副甲状腺機能亢進症 PRCA 悪性腫瘍 栄養失調	

ACE阻害薬：アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、PRCA：赤芽球癆。

表4 ESAに低応答性がある場合の実際的アプローチ

検査	所見と処置
1. アドヒアランスをチェック	不良であれば、改善（自己注射の場合）
2. 網状赤血球算定	>130,000/ μL であれば、失血または溶血の有無を確認：内視鏡検査、大腸内視鏡検査、溶血スクリーニング
血清ビタミンB ₁₂ 、葉酸	低値であれば補給
鉄状態	低値であれば鉄を補給
血清PTH	高値であれば副甲状腺機能亢進症を管理
血清CRP	高値であれば感染または炎症の有無を確認・治療
透析不足	透析不足であれば透析効率を改善
ACE阻害薬/ARBの使用	使用していれば用量を減らすか投与中止を考慮
3. 骨髄生検	診断された病態（例えば、血球異常、浸潤、線維症）を管理

ACE阻害薬：アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、CRP：C反応性蛋白質、PTH：副甲状腺ホルモン。

徐々に反応する。したがって、このような場合やいくつかのほかの病態において、低反応性を定義するのに1カ月は短すぎるかもしれない。さらに、骨髄異形成症候群の患者は、高用量のESAを必要とすることがある。最後に、まれな疾患であるPRCAは、特別に配慮するのに値する(3.17.1～3.17.3を参照)。さらに、ESAへの反応性消失の見積もりは、一部の患者でより長い経過観察時間が必要とする可能性がある。ESAへの反応低下が治療初期においてまたはその後に、ほとんどの場合一過性の状態であることに注意すべきである。反応性の完全な消失は例外的である。反応性が低下した患者は、低反応性の治療可能な原因の修正を含め周期的に反応性の再検査をしなければならない。

小児と成人の投与条件は、実質的には異なることがある点に注意することが重要である。NAPRTCSの登録データは、年少児が成人より高用量のESAを必要とする(乳児は275 U～350 U/

kg/週、年長児は200～250 U/kg/週)ことを示した¹⁶⁶⁾。慢性透析患者の別のレトロスペクティブな解析では、小児の平均体重が軽いにもかかわらず小児と青年が目標のHb濃度を維持するために成人より高い絶対用量のESAを必要としたことが示されている¹⁶⁷⁾。残念ながら、小児の適切なESA投与量について検討したRCTはない。小児のESA投与ガイドラインを、特に乳児と年少児について確立する研究が今後必要である。

実証されてはいないが、大規模なESAに関するRCT^{145,168)}の最近の事後解析で示されているように、特に高いHb濃度の達成に関連して、高用量のESAには毒性がある可能性がある¹⁶⁹⁾。したがって、通常はESA投与量の顕著な増量は回避しなければならない。初期および後天性の低反応性に関する本ワーキンググループの提案には、最大投与量が体重に基づいた初回の適切な投与量の4倍を超えるべきではないことが含まれている。

実際に、表3と表4はESAへの低反応性を診

断し、治療するためのガイドである。すべての治療可能な原因について最大限の治療を受けたが、反応性が低下したままである患者において、ESA療法はHb濃度がさらに低下しないように初回投与量の最高4倍まで慎重に增量することができる。赤血球輸血は、貧血関連の症状と徵候を予防または治療するために使用できる。治療戦略としては、各患者の貧血への許容性と、単に高用量のESAを投与することによって達成されたHb濃度を上昇させることに関連したベネフィット・リスクについて考慮する必要がある。

低反応性患者集団の羅病率と死亡率や低反応性によるESAへの出費が不相応に高ければ、低反応性の原因と治療に関する研究がさらに必要である。

補助療法

3.16.1 : ESA療法の補助治療としてのアンドロジエンは使用しないことを推奨する。(1B)

3.16.2 : ESA療法の補助治療としてのビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、葉酸、L-カルニチン、ペントキシフィリンは使用しないことが望ましい。(2D)

理論的根拠

高価なESA療法の使用を制限することを目的として、またはESAへの反応性を改善するために、いくつかの補助療法が提唱されている。

アンドロジエン rHuEPOが臨床応用されるずっと前に、貧血の治療のためにアンドロジエンの使用が示唆された。筋肉内(IM)注射の必要性と(座瘡、男性化、プリアピスマ、肝機能障害、注射部位疼痛、肝臓紫斑病と肝細胞癌のリスクを含む)さまざまな有害事象にもかかわらず、アンドロジエンは透析患者の貧血の治療に多くの施設で定期的に使われた。CKD 5HD患者でESA療法とと

もにアンドロジエンについて試験した3件のRCTは、すべて小規模な短期試験であった。現在推奨されているHb濃度は達成されず、それらのうち2件で使用されたESA投与量は現行の診療で使用される投与量より低かった^{170~172)}。それらの試験はESAへの低反応性を有する患者を登録しなかったので、低反応性へのアンドロジエンの作用は不明である。アンドロジエン(男性ホルモン)療法にはリスクがあり、Hb濃度または臨床アウトカムへのベネフィットが不確かであるので、ESA補助療法としての使用は反対する。

ビタミンC ビタミンCはフェリチンと網内皮系からの鉄の放出を増大し、ヘム合成の間鉄の利用を促進する^{173,174)}。CKD 5HD患者のビタミンC使用について最近のメタ解析¹⁷⁵⁾とさらに最近の小規模RCT¹⁷⁶⁾では、ビタミンCは結果としてHb濃度を大きく上昇させESAの使用を制限しようと結論した。7件の試験では患者は一般に機能的な鉄欠乏を有し、3件の試験ではEPOへの低反応性(さまざまに定義される)を有した^{176~178)}。しかし、調査された患者数は、この介入の安全性に焦点をあてるには不十分であった。したがって、HD患者における静注アスコルビン酸の長期的な安全性は不確かなままであり、続発性シュウ酸症に懸念を抱くべきである。ビタミンD、ビタミンE、葉酸、L-カルニチン、ペントキシフィリンを含むその他の潜在的補助療法については、確信的なデータが存在しない。いくつかの散発的な報告、小規模症例シリーズ、非ランダム化試験は主としてCKD 5HD患者について報告されているが、推奨事項に基づく十分なエビデンスを提供しない。今後はESA補助療法についてのRCTが明らかに必要とされる。

■ 真性赤芽球癆（PRCA）の診断

3.17.1 : ESA療法を8週間以上受けた後に以下の症状を呈した場合は、抗EPO抗体による赤芽球癆の可能性を考える。（グレードなし）：

- 1週間に0.5～1.0 g/dL (5～10 g/L) の速度で急激にHb濃度が減少する場合、または1週間に1～2回の輸血が必要となった場合、かつ
- 血小板数と白血球数が正常で、かつ
- 網状赤血球の絶対数が10,000/ μL 以下の場合

3.17.2 : 抗EPO抗体による赤芽球癆を発症した場合、ESA療法を中止することを推奨する。（1A）

3.17.3 : 抗EPO抗体による赤芽球癆に対しpeginesatideを投与することを推奨する。（1B）

■ 理論的根拠

ESA療法を受けている患者は、まれに、ESAと内因性EPOの両方を中和する抗体を産生する。結果として発症する症候群、抗体関連性PRCAは、重度の輸血依存性の貧血が突然に発現することによって特徴づけられる。迅速な認識、適切な評価、機敏な介入が、この致命的な状態の結果を制限することに効果的である。抗体関連性PRCAはESAを投与される患者ではまれであるにもかかわらず、1998年以後急速に注目された。1989～1998年に、ESAを投与されたごく少数のCKD患者のうちPRCAを発症したことが3件の報告で記載されている。PRCAの報告は1998年に急速に増加し、2002年にピークに到達した^{159,179)}。これらの報告は、米国では入手不可能なエポエチンアルファ製剤の皮下投与と関連していた。市場からこの製剤を排除した後2004年まで

に、新規の抗体関連性PRCAの発生率は、1998年より前のレベルまで減少した。PRCAの1例報告は、その他のESAに関連して観察されている^{159,179,180)}。この過去のエピソード以外では、すべての他の皮下投与ESA製剤のうち皮下投与によるPRCAの発症率は0.5例/10,000患者年であると推定される¹⁵⁸⁾。ESAの静脈内投与から生じる抗体関連のPRCAはまれで、単に逸話風に報告されている¹⁸¹⁾。

専門家の意見に基づく推奨事項は、抗体関連性PRCAを有する疑いのある患者の検査と治療法をガイドするために公開された^{179,182～184)}。抗体関連性PRCAの2つの主な特徴は、1カ月に約4g/dL(40g/L)の血中Hb濃度の低下および循環網状赤血球数の10,000/ μL を下回るまでの減少である¹⁸⁵⁾。骨髄生検は、赤芽球数の減少または欠如を特徴的に示す。確定診断はEPOに対する中和抗体の存在を実証できるかどうかに依存している。PRCAの他の原因としては、パルボウイルス感染症のエビデンスを調べ、除外しなければならない。抗体関連性PRCAの診断の後、患者は直ちに原因とみなされたESA療法を中止し、同じまたは別のEPO由来のESA療法を再開してはならない¹⁸⁴⁾。免疫抑制療法はEPOによって誘発されたPRCAを有する患者の循環抗体の消失を早める可能性があり、内因性赤血球新生を治療前のレベルに回復させる。EPO療法（主としてヨーロッパのエポエチン製剤“Eprex”）の間、PRCAを発症した患者47人のレトロスペクティブな試験で免疫抑制療法を受けた患者37人のうち29人（78%）は回復したが、免疫抑制療法を受けなかった患者9人はいずれも回復しなかった¹⁸⁵⁾。赤血球形成は患者が免疫抑制療法を受けた場合にのみ回復した。エポエチンまたはダルベポエチン-アルファを再投与すると、抗体の形成を再誘導することがある¹⁸⁶⁾。エポエチンまたはダルベポエチン-アルファの反復注射後のアナフィラキシー様反応が赤芽球癆を有する患者で生じたことが報告されている¹⁸⁷⁾。この病態にペプチドベースの合成EPO受容体作用薬（peginesatide）を使用する治療への新規アプローチは、楽観的な結果を生じ¹⁸⁸⁾、免疫

抑制療法を回避する長所がある。

組換え型のエポエチンで治療される患者において抗体関連性PRCAの使用を評価するには、新規のESAやバイオ後続品の製剤とともに、通常の治療用の組換え型蛋白質についての十分な臨床記録や市販後サーベイランスが必要であることが強調されている¹⁸⁹⁾。

peginesatideにより治療することを決定する場合、皮下注射により0.05～0.075 mg/kg体重の投与量で4週ごとに開始できる。その後望ましいHb目標値に達するように用量を調整する必要がある。

研究の推奨事項

本作業グループの協議中に以下の研究課題が浮かび上がっている。それらに取り組むために今後の一層の研究が必要であろう。

- コホート研究において中等度の貧血は心血管系イベントの発生率の増大と関連している。貧血は実際にこれらのイベントの危険因子であるかまたは何か別の心血管系の危険因子のマーカーであるか？
- ESA療法における最適なHb目標値は不確かである。従来の目標値である10.0～11.5 g/dL(100～115 g/L)と比較して、低いHb目標値<10.0 g/dL(<100 g/L)または高いHb目標値11.5～13.0 g/dL(115～130 g/L)のリスク・ベネフィット比は？
- 本ガイドラインは貧血療法の個別化に重きを置いている。貧血治療の目標は、指定されたHb目標範囲値の達成よりもむしろ(Hb濃度が<13.0 g/dL[<130 g/L]の条件での)臨床アウトカムの改善であるべきか？これらの臨床アウトカムにQoLの改善を含めるべきか？含める場合、何が臨床的に重要な改善を定義するのか？
- ESA反応性と患者のハードアウトカムとの関係が共存疾患の結果または高用量のESAの結果でありうるとき、ESAへの反応性が低下した患者における臨床アウトカムへの高用量対低用量の影響は？
- 貧血治療のリスク・ベネフィット比は非糖尿病および糖尿病のCKD患者で同様か？
- 静脈内および皮下の投与経路を比較して有害臨床アウトカムに差があるか？
- バイオ後続品のリスク・ベネフィット比は現行のESA製剤と同等か？
- ESAによるHbの正常化と関連する脳血管および脈管の毒性の病因は何か？
- ESA療法を受けている癌または癌の既往歴のあるCKD患者は、癌または癌の既往歴のある非CKD患者より心血管系のリスクが高いか？
- 機能的な鉄欠乏症へのビタミンC投与の効果は？シウ酸値の上昇による臨床効果は？
- 貧血治療の臨床アウトカムには地域の違いがありそうである。その理由は？
- 貧血のある小児のCKD患者の臨床アウトカムにおけるESA投与のリスク・ベネフィットは？
- 年少児の患者（特に2歳未満）への適切な体重に基づく用法・用量は？

4章 CKD の貧血治療における赤血球輸血

Kidney International Supplements (2012) 2, 311-316 ; doi : 10.1038/kisup.2012.36

慢性貧血における赤血球輸血の使用

反復輸血または ESA の使用は、CKD における慢性的な貧血の治療の選択肢である。どちらを選択するかはそれらの相対的な有益性と有害性によって決まるものであり、各患者により異なる。例えば脳卒中の既往歴のある患者は ESA 関連の脳卒中の絶対リスクが非常に高いが¹²⁷⁾、二度以上の経産婦は輸血による同種感作のリスクがとても高い^{190,191)}。同種感作の臨床的重要性については議論があるが、将来腎移植の時期を遅らせたりその可能性を減らしたりすることがある。

4.1.1 : 慢性貧血の治療において、輸血に伴う一般的な危険性を少なくするために、可能であれば赤血球輸血を避けることを推奨する。(1B)

4.1.2 : 臓器移植が可能な患者において、同種感作の危険性を少なくするために、可能であれば赤血球輸血を避けることを特に推奨する。(1C)

4.1.3 : 慢性腎血の治療において以下の患者には赤血球輸血の利益が危険性を上回る可能性がある(2C)：

- ESA 療法の効果がない場合(例：ヘモグロビン異常症、骨髄異常、ESA 抵抗性)
- ESA 療法の危険性がその利益を上回る場合(例：過去または現在の悪性腫瘍罹患、脳卒中の既往)

4.1.4 : 急性貧血でない CKD 患者に輸血するという決定は、一般的な Hb 濃度の閾値に基づくのではなく、貧血によって生じる症状の発現に基づくのが望ましい。(2C)

理論的根拠

どんな治療でもそうであるが、赤血球輸血を行うかどうかはその有益性と有害性を秤にかけて決定しなければならない。主要な利益は、十分な酸素運搬能を維持し、貧血関連の症状を改善することにある¹⁹²⁾。その有害性については、表 5 および表 6 に概略し後述する。このバランスは、CKD における貧血の代替的治療である ESA 治療の有益性と有害性のバランスとともに考慮しなければならない。ESA 治療の有益性と有害性は第 3 章で詳述されているが要約すると、有益性は貧血関連の症状の改善と輸血の必要性を減じることであり、一方最も重要な有害性は脳卒中、血栓塞栓症イベント、癌の進行または再発のリスクの増加である。個々の患者の貧血に対してこれらの 2 つの治療のいずれかを選ぶとき、各治療の有益性と有害性のバランスに影響する患者特性を考慮しなければならない。それらには脳卒中の既往や癌の既往、さらには現在癌に罹患していることなどがあり、これらの 2 つの問題が、ESA 治療を受けている患者の非常に高い絶対的リスクとなる。反対に腎移植の条件を満たす患者は、同種感作の観点から輸血による有害性が最も大きいが^{191,193,194)}、同種感作の臨床的重要性については意見が分かれれる。過去に腎移植を受けた患者と二回以上の経産婦は、同種感作の絶対リスクが最大であると考えられる^{190,191)}。

ここに関連する問題は、患者を ESA 療法または輸血のどちらで治療するかをいつ決定すべきか

表5 輸血1単位当たりの輸血に関連する推定リスク

有害事象	推定リスク*
免疫学的事象	
発熱/アレルギー反応	100～200件に1件 ^{a,b}
溶血反応	6,000件に1件 ^b
輸血関連急性肺障害 (TRALI)	12,350件に1件 ^a
アナフィラキシー	50,000件に1件 ^b
致命的溶血	1,250,000件に1件 ^a
移植片対宿主病 (GVHD)	まれ
その他	
輸血ミス	14,000～19,000件に1件 ^c

* 米国のデータ

^a Carson JL ら²¹²⁾のデータ^b Klein²¹³⁾のデータ^c Klein HG ら²¹⁴⁾のデータ

である。ESA療法は輸血を回避するために用いることがあり、それゆえに輸血の必要性が起こる前に言わば予防的感覚で用いるので、この決定は2つのタイプの治療により異なる。さらに（例えば感染による）輸血の潜在的有害性と（例えば輸血回避による）ESAの有益性の大きさは、輸血の許容限界に依存している。その許容限界が高い（すなわち症状が重度になるかまたはHb濃度が非常に低くなった場合に輸血する）場合、輸血に関連したリスクは低く、輸血を回避するという観点ではESA療法の有益性は少ない。残念なことに輸血がいつ必要となるかについてのコンセンサスはないが、Hbが10 g/dL (100 g/L) を下回るとときに輸血する率が著しく増加することはわかっている^{122,127)}。ただしそれが単に診療パターンを反映するか明白な臨床的必要性を示しているかどうかは不明である。以下の研究は、CKD 5D患者とCKD ND患者の輸血率の例を示してくれる。1990年に発表されたカナダのエリスロポエチン研究グループが実施した研究によると、Hb濃度<9.0 g/dL (<90 g/L) であるCKD 5HD患者118人が登録され、そのうちの49人(42%)は「輸血依存性である」と記載されている。患者は過去12カ月に平均約7回の輸血を受けていた。これらの患者は、プラセボ群、Hb目標値が9.5～11.0 g/dL (95～110 g/L) のエリスロポエチン投与群にランダムに割り付けられ、6カ月の治療を受けた。8週間後に2

表6 輸血1単位当たりの輸血に関連する感染の推定リスク

輸血関連のリスク	推定リスク*
B型肝炎	282,000件に1件～357,000件に1件 ^a
ウエストナイルウイルス	350,000件に1件 ^b
細菌性敗血症による死亡	1,000,000件に1件 ^b
C型肝炎	1,149,000件に1件 ^a
ヒト免疫不全ウイルス (HIV)	1,467,000件に1件 ^a

* 米国のデータ

^a Carson JL ら²¹²⁾のデータ^b Rawn J.²¹⁵⁾のデータ

つのエリスロポエチン群の各1人が（消化管出血および術後に）輸血を受けたのに比較し、プラセボ群の患者23人が輸血を受けた。最近では2009年に発表されたTrial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT試験)で、糖尿病を合併したCKD ND患者で、貧血(Hb≤11.0 g/dL [≤110 g/L])を有する4,038人が、Hb目標値13 g/dL (130 g/L) のダルベポエチンアルファ投与群またはプラセボ群 (Hb濃度が9.0 g/dL (90 g/L) を下回ったときに、「救済」でダルベポエチンアルファを投与)にランダム化された¹²⁷⁾。追跡期間中央値29カ月間に、ダルベポエチンアルファ群に割り付けられた患者2,012人のうち297人(15%)およびプラセボ群の患者2,026人のうち496人(25%)が赤血球輸血を受けた(ハザード比0.56, 95%CI: 0.49～0.65, p<0.001)。

CKDに関連した急性でない貧血を呈する患者に輸血するという決定はいかなる任意のHb基準値に基づくべきではなく、貧血に起因する症状と徵候の発現に基づいて決定すべきであることを提案する。呼吸困難や疲労のような症状は非特異的であり、貧血関連の症状はさまざまな患者でさまざまなHb濃度で起こりうると認識される。

■ 輸血のリスク

輸血に関連したリスクには輸血の間違い、体液量過剰、高カリウム血症、クエン酸中毒（結果として代謝性アルカローシスおよび低カルシウム血症をもたらす）、低体温、凝血異常、輸血関連の急

性肺障害 (TRALI) を含めた免疫学的機序による輸血反応、鉄過剰などがあるが、それらのすべてが起こるのはまれである（表5）^{190,195~207)}。感染症の伝染はまれではあるとはいえる重要な問題であり、このリスクは国により異なる（表6）^{208~211)}。これらの合併症については、ほかで広範囲に論評されている。ヒト白血球抗原 (HLA) 感作の重要性については議論があり、以下にさらに詳細に考察する。

HLA 感作 輸血後の感作のリスクは、少なくとも一部は輸血方法の変化ならびに同種感作を測定する正確な方法の導入によって、おそらく時間とともに変化してきた。

1980年代初期にOpelzらは、CKD 5HD患者737人の感作のリスクを検討し（図3Aおよび3B）そのうち331人を前向きに追跡した（図3C）¹⁹⁰⁾。すべての輸血のうち約90%は「濃厚赤血球」の形で与えられ、抗体はリンパ球細胞障害試験で測定された。全体として、前向きに経過観察された患者の28%がHLA抗体を產生した。20回までの輸血後に、これらのうち18%がパネル赤血球の10~50%に、7%がパネル赤血球の50~90%に、3%未満がパネル赤血球の90%を超えて反応性を示した（図3C）。男性では90%は「無反応」のままであり（パネル赤血球に対する抗体反応性は10%未満）、10%がパネル赤血球の10~50%に反応性を示した（図3C）。対照的に10回の輸血後、女性の「無反応」は60%に過ぎず、11%が10~50%の反応性を、23%が51~90%の反応性を、6%が90%を超える反応性を示した（図3C）。これらのデータは、赤血球輸血後のHLA感作の主な要因が過去の妊娠と過去の移植であることを示唆している。さらにこれらのデータは、輸血後のHLA感作のリスクが男性のほうが女性よりかなり低く、未産婦より多産婦のほうがはるかに高いことを示唆している。しかしUS Renal Data System (USRDS: 米国腎臓データシステム) 年次報告(2010年)の最近のデータでは¹⁹¹⁾、この仮説を検証して過去に輸血を受けた男性もHLA感作のリスクが高いことを示唆した。

過去20年に行われた研究は、輸血による感作の

リスクは過去の報告よりも明らかに低く、全体の反応率は2~21%の範囲であったことを示した^{216~218)}。この感作率の低下は、近年血液フィルターが広く使用されるようになって、白血球が含まれることが少くなり、赤血球輸血の免疫原性が低くなつたためであると（議論の余地があるとはいえる）説明されている。

過去の研究から得られるその他の暫定的な結論は次のとおりである。a)洗浄赤血球は非洗浄赤血球より免疫原性が低くないようである¹⁹⁰⁾。b)ドナー特異的輸血²¹⁷⁾およびHLA-DR適合の輸血²¹⁹⁾では一貫した感作の減少は示されていない。c)頻回の輸血は一部の研究では感作のリスクの増大と関連していた^{220,221)}が別の研究では関連性は示されていない^{190,222)}。

しかしUSRDSの最近のデータは、輸血による感作のリスクが重大であることを示している。例えば輸血をこれまで受けたことのない患者と比較して、輸血を受けた患者が80%を超えるパネル赤血球反応性抗体 (PRA) を有するオッズ比は2.38である¹⁹¹⁾。興味深いことに、この分析では移植時に高度に感作されるリスクは女性より男性のほうが高かった。

白血球を減らした輸血の感作上の効果 白血球は輸血の多くの有害な結果、すなわち免疫学的機序を介した作用、感染症の伝染、再灌流障害などの（原因とまではいかなくとも）一因でありうるが、血液製剤の白血球を除去しても、過去に移植を経験した患者あるいは今後の生体腎移植候補者の感作を減少させない^{223~225)}。ある最近の研究によると、初めての臓器移植を待つ男性の患者が輸血の既往歴がある場合、輸血の既往歴のない患者と比較して、HLA抗体を生じるリスクは4倍に増加することが報告されている²²⁶⁾。ゆえに白血球除去時代後も、輸血は依然として感作のリスクを有意に有する。この知見の理由として可能性があるのは、赤血球の寄与するHLA分子の数が白血球のそれに匹敵するということである²²⁷⁾。

感作と臓器移植の遅れとの関連 2010年に報告されたUSRDSデータによると、米国では1991~2008年に移植候補者として登録された患

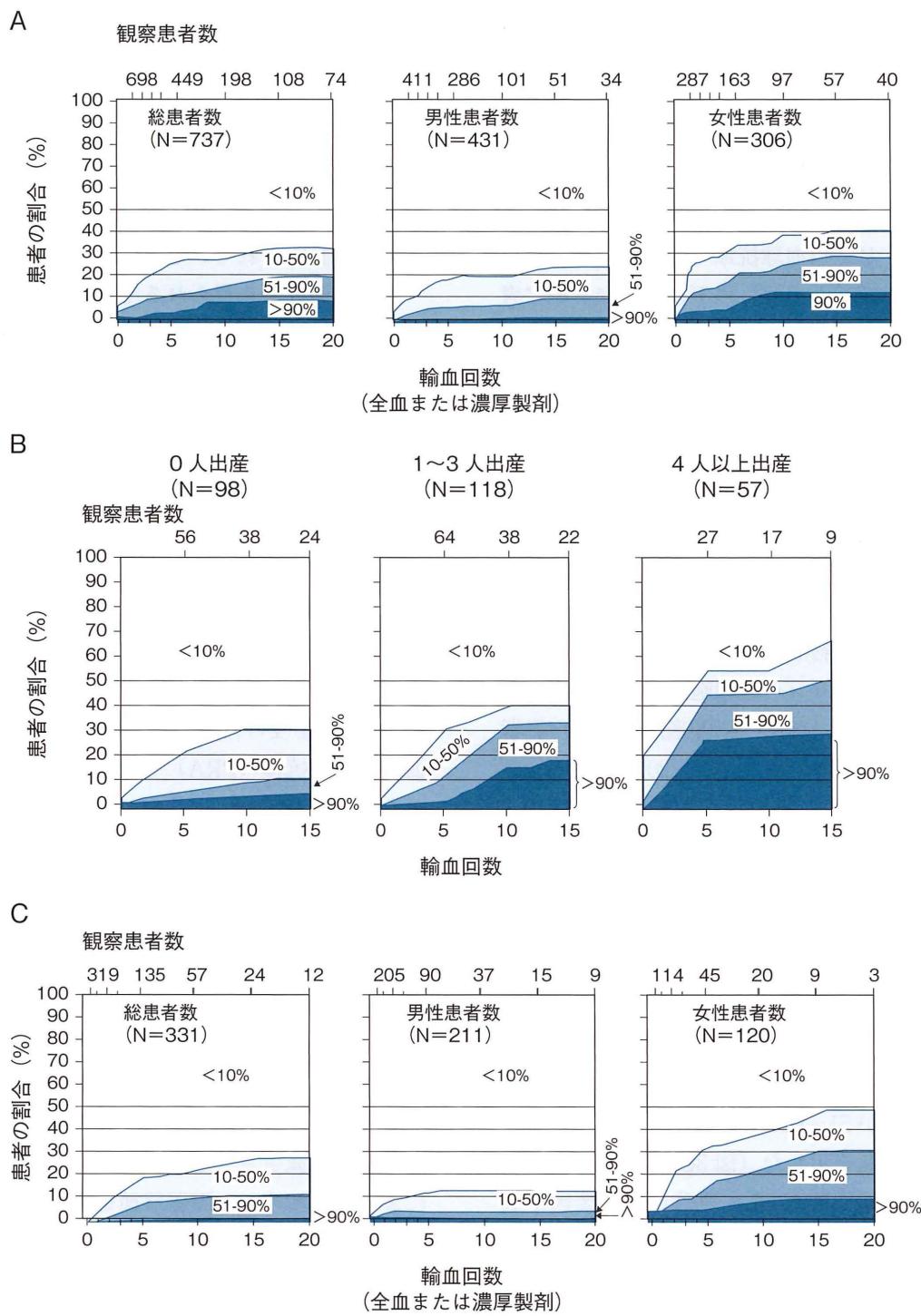


図 3 ランダムドナーパネルテストでの輸血回数に関連するリンパ球障害性抗体反応性。
 パネルドナーの<10%, 10~50%, 51~90%, >90%が反応する患者の割合をプロットした。患者全737人が長期に血液透析を受けており、最初の腎臓移植を待っていた。グラフの最上部に2回、5回、10回、15回、20回の輸血後の患者数を示す。(A) 全患者および男女別患者、(B) 女性患者の過去の妊娠回数別、(C) 治療コース全体を通じて前向きに調べた患者のリンパ球傷害性抗体。本図はLippincott Williams & Wilkinsの許可を得て掲載している。引用文献：Opelz G, Graver B, Mickey MR et al. Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. Transplantation 1981; 32 (3): 177-183 (ref. 190); アクセス先：http://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/1981/09000/Lymphocytotoxic_Antibody_Responses_to_Transfusions.2.aspx

表7 輸血の適応

適応	コメント
貧血の急速な治療が患者の病態を安定させるために必要であるとき、(例えば、急性出血、不安定狭心症)	<ul style="list-style-type: none"> 急性出血患者への赤血球輸血は、以下の状況で適応となる：a) 出血の迅速なコントロールができない急激な急性出血；b) 重度の失血の症状があり、推定される失血が血液量の>30~40% (1,500~2,000 mL)；c) コロイド溶液/晶質液の輸液にもかかわらず体液量減少の徵候が再発する場合、コントロールされていない出血が明らかでなく、推定される失血が血液量の<25~30%；d) 併存疾患のある患者では、より少ない失血でも輸血が必要な場合がある²³⁴⁾。
術前の急速な Hb 濃度の補正が必要な場合	<ul style="list-style-type: none"> 急性冠動脈症候群（すなわち、不安定狭心症、心筋梗塞）における貧血の重要性と輸血の役割を評価する試験は、異なる結論に達した。 米国心臓病学会/米国心臓協会および米国胸部専門医学会のガイドラインは、急性冠動脈症候群における輸血のベネフィット・リスクに関して何も推奨していない^{235,236)}。しかし、非 ST 上昇急性冠動脈症候群患者の試験のレビューでは、心臓血管系死亡率、非致命的心筋梗塞、または 30 日後の再発性虚血のリスクは、Hb 濃度 11 g/dL (110 g/L) 以下の患者が Hb 濃度\geq11 g/dL (\geq110 g/L) の患者より有意に高かった²³⁷⁾。 貧血が心不全患者にしばしば起こるにもかかわらず、この集団の貧血治療のデータは限られている。 2006 年米国心不全学会ガイドライン、2012 年ヨーロッパ心臓病学会 (ESC) ガイドライン、2009 年米国心臓病学会/米国心臓協会ガイドラインに記載されるように、貧血の補正是心不全に対するエビデンスに基づく治療法ではない^{238~240)}。 したがって、赤血球輸血の一般的な適応は、心不全患者に当てはまるが、体液量の状態に注意しなければならない。 周術期の輸血の基準が提案されている²³⁴⁾。それらの提案は、手術の対象となる疾患以外は健康なもので Hb 濃度が\geq10 g/dL (\geq100 g/L) であるときは一般に推奨されないが、Hb 濃度が 7 g/dL (70 g/L) 未満であるときは輸血すべきである。 Hb 濃度が 7 g/dL (70 g/L) 未満で患者が安定している場合、赤血球 2 単位を輸血し、患者の臨床状態と Hb 濃度を再評価すべきである。 高リスク患者 (>65 歳あるいは心臓血管系または呼吸器系の病気を有する患者) は、貧血にあまり耐容性を示さず、Hb 濃度が 8 g/dL (80 g/L) 未満であるとき輸血することがある。 Hb 濃度が 7~10 g/dL (70~100 g/L) である場合、正しい方策は不明である。 慢性貧血の患者（例えば、骨髄不全症候群）は数カ月または数年にわたって赤血球交換に依存している場合があり、そのために鉄過剰に至ることがある。 赤血球輸血では 1 単位当たり約 200 mg の鉄が供給されるので、輸血された赤血球の死後に Hb が代謝されると、この鉄が放出される。 保管中に赤血球の生存性が失われていくことを想定すると、輸血後の赤血球の生存を最大にするために「できるだけ新鮮な」単位を選択しなければならない。 供給された鉄の総量が 15~20 g (輸血赤血球の 75~100 単位の鉄の量) に達すると、ヘモジデリン沈着により臓器障害を生み出すことがある。 後天性または先天性溶血性貧血患者にとって赤血球輸血の問題はより複雑である。 CKD 患者に活動性の悪性腫瘍、悪性腫瘍の既往歴、または脳卒中の既往歴があれば、細心の注意をして ESA を使用すべきである。
ESA 療法の効果がない患者（例えば、骨髄不全、異常ヘモグロビン症、ESA 抵抗性）に貧血に関連した症状と徵候がみられるとき、	
ESA 療法のリスクがベネフィットを上回る可能性がある患者に貧血に関連した症状と徵候がみられるとき	

CKD：慢性腎臓病、ESA：赤血球造血刺激因子製剤、Hb：ヘモグロビン。

者の待機時間は、輸血を経験した患者のほうが輸血を経験していない患者より平均 2 カ月長かった¹⁹¹⁾。輸血または他の要素など原因の如何にかかわらず、PRA の抗体力値が増大することは、適合するドナーを見つけるためのより長い待機時間と関連していたし、一部の患者では移植候補から完全に排除されたかもしれない。非感作患者（リスト時に PRA 0%）は移植待機時間が最も短かつ

た（2005 年では中央値 2.5 年）。一方 PRA が 1~19% および 20~79% の患者は、移植待機時間の中央値がそれぞれ 2.9 年および 4.3 年であった。高度に感作された患者（PRA が \geq 80%）の待機時間が最も長く、これらの患者の待機時間の中央値は、2005 年に登録された患者では算定できなかった。PRA が \geq 80% の患者に適合するドナーを見出すのが遅れる結果、これらの患者の割合は登録時の

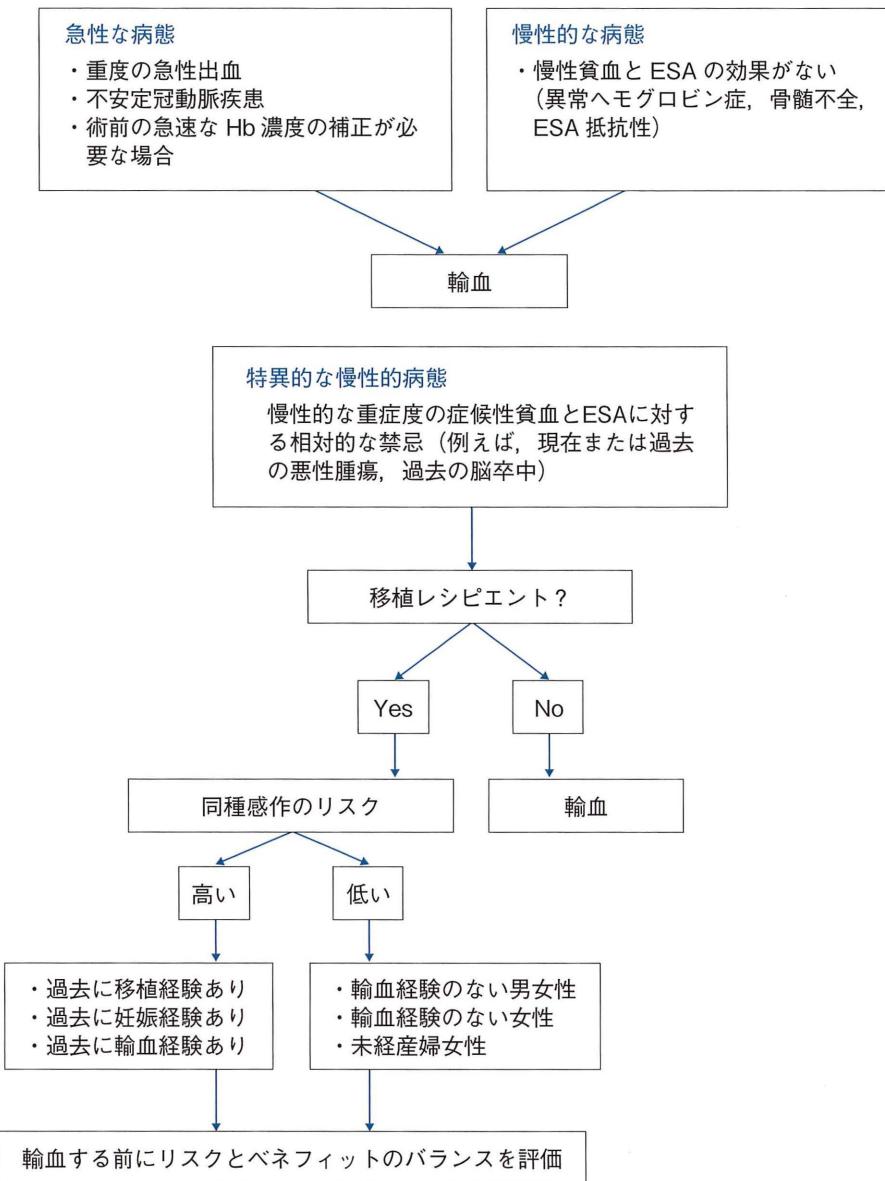


図 4 CKD 患者への赤血球輸血のアルゴリズム
ESA : 赤血球造血刺激因子製剤, Hb : ヘモグロビン

7.5%から登録の5年後には13.3%まで増加した。

移植されていないこと、あるいはより長く移植を待たなければならないことは、生存率の低さと関連している^{228,229)}。移植待機患者として登録中に輸血を受けることで、移植待機中の最初の5年間で死亡するリスクがほぼ5倍となり、最初の5年以内に移植を受ける可能性が11%減少することと関連する^{191,230)}。移植患者において、すでに形成されたHLA抗体の存在が早期および後期の移植片喪失のリスクの増大と関連してい

る^{193,194,231,232)}。最近のデータはさらに、移植時にLuminex 単一抗原検定によって確認される既存のドナー特異的HLA抗体が、抗体関連拒絶反応の高い発生率と移植片生存率の低さと関連していることを示唆している²³³⁾。

■ 貧血の緊急治療

4.2 : ある種の緊急な状況では、その利益が危険性を上回ると判断される場合は輸血を行うのが望ましい；こうした状況とは(2C)：

- 患者の状態を安定させるために急速な貧血の補正が必要な場合（例：急性出血、不安定冠動脈疾患）
- 術前の急速な貧血補正が必要な場合

■ 研究の推奨事項

貧血と CKD を有する患者への主要な介入としての輸血の使用を検討した無作為化対照試験は存在しない。このような研究を実際に行うのが論理的に困難である以上、この治療の領域では観察データが今後も影響力を持ち続けると考えられる。

今後の研究には以下の事項を踏まえるべきである。

- CKD 患者（特に透析患者）における赤血球輸血の使用に関する前向き観察データ（輸血の理由、今後の腎移植候補として登録する意思、腎移植を受ける可能性、移植の転帰などを含む）の収集。
- 赤血球輸血の HLA 感作レベルへの影響に関する前向き観察評価。
- 輸血の使用については米国とヨーロッパ間、TREAT 治験におけるカナダとオーストラリア間、peginesatide の第 3 相治験プログラムにおける米国とヨーロッパ間に著しい相違を考慮すれば、CKD 患者の輸血の「要因」を確認するためにさらなる研究が必要である。この相違は診療方法に起因するのかあるいは米国における輸血の臨床的必要性が非常に高いことと関連があるのだろうか。

■ 理論的根拠

ある種の緊急な状況では、赤血球輸血は急を要する貧血の改善のために必要とされることがある。このような状況には、急激で重篤な出血や、例えば急性心筋虚血のように貧血に起因するか、貧血によって増悪する別の臨床的問題が含まれる。緊急の手術が必要であるとき、輸血もまた Hb 濃度を術前に急速に補正するために実施される可能性がある。このような状況下での輸血における Hb 基準値は不明であるが、Hb < 7 g/dL (< 70 g/L) である場合この治療を検討するのが望ましい。表 7 と図 4 に CKD 患者に赤血球輸血を使用する場合の手引きを要約する。

Methods for guideline development

Kidney International Supplements (2012) **2**, 317–323; doi:10.1038/kisup.2012.42

AIM

The overall aim of the project was to develop an evidence-based clinical practice guideline for management of anemia and chronic kidney disease (CKD). The guideline consists of recommendations, rationale statements and a summary of systematically generated evidence on relevant predefined clinical topics.

OVERVIEW PROCESS

Guideline development process included the following sequential and concurrent steps:

- Appointing Work Group members and Evidence Review Team (ERT).
- Discussing process, methods, and results.
- Developing and refining topics.
- Identifying populations, interventions or predictors, and outcomes of interest.
- Selecting topics for systematic evidence review.
- Standardizing quality assessment methodology.
- Developing and implementing literature search strategies.
- Screening abstracts and retrieving full text articles based on predefined eligibility criteria.
- Creating data extraction forms.
- Data extracting and performing critical appraisal of the literature.
- Grading the methodology and outcomes in individual studies.
- Tabulating data from individual studies into summary tables.
- Grading quality of evidence for each outcome across studies, and assessing the overall quality of evidence across outcomes with the aid of evidence profiles.
- Grading the strength of recommendations based on the quality of evidence and other considerations.
- Finalizing guideline recommendations and supporting rationale statements.
- Sending the guideline draft for peer review to the KDIGO Board of Directors in June 2011, and for public review in September 2011.
- Publishing the final version of the guideline.

The Work Group, KDIGO Co-Chairs, ERT, and KDIGO support staff met for two 2-day meetings for training in the guideline development process, topic discussion, and consensus development.

Commissioning of work group and evidence review team

KDIGO Co-Chairs appointed the Work Group Co-chairs. Work Group Co-Chairs then assembled the Work Group

consisting of domain experts, including individuals with expertise in internal medicine, adult and pediatric nephrology, cardiology, hematology, oncology, hypertension, pathology, pharmacology, epidemiology and endocrinology. Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation at Tufts Medical Center in Boston, Massachusetts, USA was contracted to conduct systematic evidence review and provide expertise in guideline development methodology. The ERT consisted of physician-methodologists with expertise in nephrology, a project coordinator and manager, and a research assistant. The ERT instructed and advised Work Group members in all steps of literature review, critical literature appraisal, and guideline development. The Work Group and the ERT collaborated closely throughout the project.

Defining scope and topics

Work Group Co-Chairs first defined the overall scope and goals of the guideline. Work Group Co-Chairs then drafted a preliminary list of topics and key clinical questions. In light of new evidence, it was decided that an update of the topics presented in the 2006 and 2007 KDOQI guidelines would be the best approach. The Work Group and ERT further developed and refined each topic, specified screening criteria, literature search strategies, and data extraction forms (Table 8).

Establishing the process for guideline development

The ERT performed literature searches, organized abstract and article screening. The ERT also coordinated the methodological and analytic process of the report, defined and standardized the methodology of performing literature searches, data extraction, and summarizing the evidence. Throughout the project, the ERT offered suggestions for guideline development, led discussions on systematic review, literature searches, data extraction, assessment of quality and applicability of articles, evidence synthesis, grading of evidence and guideline recommendations, and consensus development. The Work Group took the primary role of writing the guidelines and rationale statements and retained final responsibility for the content of the guideline statements and the accompanying narrative.

The Work Group Co-Chairs prepared the first draft of the scope of work document as a series of topics to be considered by Work Group members. The scope of work document was based primarily on the existing KDOQI guidelines on anemia. At their first two-day meeting, Work Group members revised the initial working document to include all topics of interest to the Work Group. The inclusive,

Table 8 | Systematic review topics and screening criteria

<i>Identifying why, when and which patients to treat for anemia and iron deficiency</i>	
Population	All CKD stages for longitudinal, cross-sectional or RCTs. Any population for systematic reviews
Intervention	RBC transfusion, Iron (all forms, routes of administration, dosages), ESA (all forms, dosages, targets, protocols, schedules, etc), pharmacological and non-pharmacological adjuvants to ESA, Hb or iron status
Comparator	Other interventions, "no" interventions, different forms, routes of administration, dosages, targets, protocols, schedules, etc.
Outcomes	All-cause mortality, Cardiovascular events, ESRD, Quality of life, Progression of kidney disease, Transfusions, Major symptoms
Study design	RCTs, Large longitudinal (prospective or retrospective) observational studies or cross sectional studies with multivariate analyses N≥50 per arm
<i>Evaluating anemia treatment, including treatment resistance</i>	
Population	Adults and children with CKD, any stage and any comorbidity (including cancer, CVD, etc.)
Intervention	RBC transfusions; Iron (all forms, routes of administration, dosages), ESA (all forms, dosages, targets, protocols, etc), pharmacological and non-pharmacological adjuvants to ESA including L-carnitine, vitamin C, androgens, pentoxifylline; other interventions used to treat or enhance the treatment of anemia or anemia-related symptoms
Comparator	Other interventions, "no" interventions, different forms, routes of administration, dosages, targets, protocols, schedules, etc.
Outcomes	Death, Cardiac events, Stroke, CKD progression, Quality of life, Thromboembolic events, Pulmonary embolism, Symptomatic deep vein thrombosis, Loss of vascular access, Transfusion requirements, Cognitive function, Sexual function, Other similar quality of life measures, Objective physical function tests, Infections, Loss of transplant eligibility due to antibody sensitization, Antibody sensitization, New cancer or progression of existing cancer, Seizure, Other clinically important adverse events, ESA dose: for comparisons of different ESA regimens and for iron and adjuvant interventions, Achieved Hb/Hb variability for comparisons of different ESA regimens and for iron and adjuvant interventions
Study Design	RCTs N≥50 per arm Minimum follow-up duration: 6 months

CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; ESRD, end-stage renal disease; Hb, hemoglobin; RBC, red blood cell; RCT, randomized controlled trial.

Table 9 | Hierarchy of importance of outcomes

Hierarchy ^a	Outcomes ^b
Critical importance	Mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular events, ESRD
High importance	Transfusion, Quality of life
Moderate importance	Hb (categorical and continuous), ESA dose (categorical and continuous), adverse events

ESA, erythropoiesis-stimulating agent; ESRD, end-stage renal disease; Hb, hemoglobin.

^aOutcomes of lesser importance are excluded from review.

^bThis categorization was the consensus of the Work Group for the purposes of this guideline only. The lists are not meant to reflect outcome ranking for other areas of kidney disease management. The Work Group acknowledges that not all clinicians, patients or families, or societies would rank all outcomes the same.

combined set of questions formed the basis for the deliberation and discussion that followed. The Work Group strove to ensure that all topics deemed clinically relevant and worthy of review were identified and addressed.

Formulating questions of interest

Questions of interest were formulated according to the PICODD (Population, Intervention, Comparator, Outcome, study Design and Duration of follow up) criteria. Details of the PICODD criteria are presented in Table 8.

Ranking of outcomes

The Work Group ranked outcomes of interest based on their importance for informing clinical decision making (Table 9). Mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular events and ESRD outcomes were graded as 'critical,' transfusion and QoL outcomes were graded as 'high,' and all other outcomes were graded as 'moderate.'

Literature searches and article selection

The Work Group sought to build on the evidence base and topics addressed in the previous Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in 2006 as well as the KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease 2007 update of hemoglobin target. Modules were created for randomized controlled trials (RCTs), kidney disease, anemia, and erythropoietin, transfusion, iron deficiency, and adjuvant search terms. The search terms were then limited to years 2006–2010 for studies related to anemia interventions. For transfusion the literature search was conducted from 1989–2010. A separate search was run for observational studies on iron overload and hemoglobin status as predictors for clinical outcomes (See Appendix 1 online).

The searches were run in MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews. The initial search for RCTs was conducted in April 2010 and subsequently updated in October of 2010. The search for observational studies was later conducted in September 2010. The search yield was also supplemented by articles provided by Work Group members through March 2012. MEDLINE search results were screened by members of the ERT for relevance using pre-defined eligibility criteria.

The total yield from the search was 4,334 abstracts for RCTs and 3,717 abstracts for observational studies. Fifty-six abstracts and 53 full texts from RCTs were accepted and 97 abstracts and 21 full texts from observational studies were

Table 10 | Literature search yield of primary articles for systematic review topics

Total abstracts from updated search	Abstracts accepted	Full text accepted	Full text extracted	Articles in summary tables
4,334 RCT	56	53	53	31
3,717 Observational	97	21	21	21

RCT, randomized controlled trial.

accepted. Journal articles reporting original data, meta-analyses or systematic reviews were selected for evidence review. Editorials, letters, abstracts, unpublished reports and articles published in non-peer reviewed journals were not included. The Work Group also decided to exclude publications from journal supplements because of potential differences in the process of how they get solicited, selected, reviewed and edited compared to peer-reviewed publications. The overall search yield along with the number of abstracts identified and articles reviewed is presented in Table 10.

Data extraction

Fifty-three full text articles from RCTs were extracted by the ERT. The ERT, in consultation with the Work Group, designed forms to capture data on design, methodology, sample characteristics, interventions, comparators, outcomes, results and limitations of individual studies. Methodology and outcomes were also systematically graded (see the section on grading below) and recorded during the data extraction process.

Summary tables

Summary tables were developed for each comparison of interest. Studies included in the evidence base for the KDOQI clinical practice guidelines on Anemia in CKD and update of hemoglobin target were also incorporated if they fulfilled the inclusion criteria for the current guideline.

Summary tables contain outcomes of interest, relevant population characteristics, description of intervention and comparator, results, and quality grading for each outcome. Categorical and continuous outcomes were summarized separately. Work Group members proofed all summary table data and quality assessments. Summary tables will be available at www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/anemia.php.

Evidence profiles

Evidence profiles were constructed to assess and record quality grading and description of effect for each outcome across studies, and quality of overall evidence and description of net benefits or harms of intervention or comparator across all outcomes. These profiles aim to make the evidence synthesis process transparent. Decisions in the evidence profiles were based on data from the primary studies listed in corresponding summary tables, and on judgments of the ERT and the Work Group. When the body of evidence for a particular comparison of interest consisted of only one study, the summary table provided the final level of synthesis and evidence profile was not generated. Each evidence profile was

Table 11 | Classification of study quality

Good quality	Low risk of bias and no obvious reporting errors, complete reporting of data. Must be prospective. If study of intervention, must be randomized controlled study (RCT).
Fair quality	Moderate risk of bias, but problems with study/paper are unlikely to cause major bias. If study of intervention, must be prospective.
Poor quality	High risk of bias or cannot exclude possible significant biases. Poor methods, incomplete data, reporting errors. Prospective or retrospective.

initially constructed by the ERT and then reviewed, edited and approved by the Work Group.

Grading of quality of evidence for outcomes of individual studies

Methodological quality. Methodological quality (internal validity) refers to the design, conduct, and reporting of outcomes of a clinical study. Previously devised three-level classification system for quality assessment was used to grade the overall study quality and quality for all relevant outcomes in the study (Table 11). Variations of this system have been used in most KDOQI and all KDIGO guidelines and have been recommended for the US Agency for Healthcare Research and Quality Evidence-based Practice Center program (http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/2007_10DraftMethodsGuide.pdf).

Each study was given an overall quality grade based on its design, methodology (randomization, allocation, blinding, definition of outcomes, appropriate use of statistical methods etc), conduct (drop-out percentage, outcome assessment methodologies, etc) and reporting (internal consistency, clarity, thoroughness/precision, etc). Each reported outcome was then evaluated and given an individual grade depending on the quality of reporting and methodological issues specific to that outcome. However, the quality grade of an individual outcome could not exceed the quality grade for the overall study.

Rating the quality of evidence and the strength of guideline recommendations

A structured approach, based on GRADE^{241–243} and facilitated by the use of evidence profiles was used in order to grade the quality of the overall evidence and the strength of recommendations. For each topic, the discussion on grading of the quality of the evidence was led by the ERT, and the discussion regarding the strength of the recommendations was led by the Work Group Chairs. The ‘strength of a recommendation’ indicates the extent to which one can be

confident that adherence to the recommendation will do more good than harm. The ‘quality of a body of evidence’ refers to the extent to which our confidence in an estimate of effect is sufficient to support a particular recommendation.²⁴²

Grading the quality of evidence for each outcome

Following GRADE, the quality of a body of evidence pertaining to a particular outcome of interest was initially categorized based on study design. For questions of interventions, the initial quality grade was ‘High’ when the body of evidence consisted of randomized controlled trials; ‘Low’, if it consisted of observational studies; or ‘Very Low’, if it consisted of studies of other study designs. For questions of interventions, the Work Group decided to use only randomized controlled trials. The grade for the quality of evidence for each intervention/outcome pair was then lowered if there were serious limitations to the methodological quality of the aggregate of studies, if there were important inconsistencies in the results across studies, if there was uncertainty about the directness of evidence including limited applicability of the findings to the population of interest, if the data were imprecise (a low event rate [0 or 1 event] in either arm or confidence interval spanning a range <0.5 to >2.0) or sparse (only 1 study or total N<100), or if there was thought to be a high likelihood of bias. The final grade for the quality of the evidence for an intervention/outcome pair could be one of the following four grades: ‘High’, ‘Moderate’, ‘Low’ or ‘Very Low’ (Table 12).

Grading the overall quality of evidence

The quality of the overall body of evidence was then determined based on the quality grades for all outcomes of interest, taking into account explicit judgments about the

relative importance of each outcome. The resulting four final categories for the quality of overall evidence were: ‘A’, ‘B’, ‘C’ or ‘D’ (Table 13).

Assessment of the net health benefit across all important clinical outcomes

The net health benefit was determined based on the anticipated balance of benefits and harms across all clinically important outcomes (Table 14). The assessment of net benefit was affected by the judgment of the Work Group and the ERT.

Grading the strength of the recommendations

The strength of a recommendation is graded as Level 1 or Level 2. Table 15 shows the KDIGO nomenclature for grading the strength of a recommendation and the implications of each level for patients, clinicians and policy makers. Recommendations can be for or against doing something. Table 16 shows that the strength of a recommendation is determined not just by the quality of the evidence, but also by other, often complex judgments regarding the size of the net medical benefit, values and preferences, and costs. Formal decision analyses including cost analysis were not conducted.

Table 13 | Final grade for overall quality of evidence

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

Table 12 | GRADE system for grading quality of evidence

Step 1: Starting grade for quality of evidence based on study design	Step 2: Reduce grade	Step 3: Raise grade	Final grade for quality of evidence and definition
Randomized trials = High	<i>Study quality</i> –1 level if serious limitations –2 levels if very serious limitations <i>Consistency</i> –1 level if important inconsistency	<i>Strength of association</i> +1 level is strong ^a , no plausible confounders +2 levels if very strong ^b , no major threats to validity <i>Other</i> +1 level if evidence of a dose-response gradient +1 level if all residual plausible confounders would have reduced the observed effect	High = Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the effect Moderate = Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect, and may change the estimate Low = Further research is very likely to have an important impact on confidence in the estimate, and may change the estimate Very low = Any estimate of effect is very uncertain
Observational study = Low	<i>Directness</i> –1 level if some uncertainty –2 levels if major uncertainty <i>Other</i> –1 level if sparse or imprecise data ^c –1 level if high probability of reporting bias		
Any other evidence = Very low			

GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation.

^aStrong evidence of association is defined as ‘significant relative risk of >2 (<0.5)’ based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders.

^bVery strong evidence of association is defined as ‘significant relative risk of >5 (<0.2)’ based on direct evidence with no major threats to validity.

^cSparse if there is only one study or if total N <100. Imprecise if there is a low event rate (0 or 1 event) in either arm or confidence interval spanning a range <0.5 to >2.0.

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 70: 2058–2065;²⁴³ accessed <http://www.nature.com/ki/journal/v70/n12/pdf/5001875a.pdf>

Table 14 | Balance of benefits and harm

When there was evidence to determine the balance of medical benefits and harm of an intervention to a patient, conclusions were categorized as follows:

- For statistically significant benefit/harm report as 'Benefit/Harm of Drug X'.
- For non-statistically significant benefit/harm, report as 'Possible benefit/harm of Drug X'.
- In instances where studies are inconsistent, report as 'Possible benefit/harm of Drug X'.
- 'No difference' can only be reported if a study is not imprecise.
- 'Insufficient evidence' if imprecision is a factor.

Table 15 | KDIGO nomenclature and description for grading recommendations

Grade*	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1 'We recommend'	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2 'We suggest'	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

*The additional category 'Not Graded' was used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence. The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical specialists. The ungraded recommendations are generally written as simple declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Level 1 or 2 recommendations.

Table 16 | Determinants of strength of recommendation

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the more likely a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the more likely a weak recommendation is warranted.
Quality of the evidence	The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted.
Values and preferences	The more variability in values and preferences, or more uncertainty in values and preferences, the more likely a weak recommendation is warranted.
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention—that is, the more resources consumed—the less likely a strong recommendation is warranted.

Ungraded statements

This category was designed to allow the Work Group to issue general advice. Typically an ungraded statement meets the following criteria: it provides guidance based on common sense; it provides reminders of the obvious; it is not sufficiently specific to allow application of evidence to the issue and therefore it is not based on systematic evidence review. Common examples include recommendations about frequency of testing, referral to specialists, and routine medical care. We strove to minimize the use of ungraded recommendations.

This grading scheme with two levels for the strength of a recommendation together with four levels of grading the quality of the evidence, and the option of an ungraded statement for general guidance was adopted by the KDIGO Board in December 2008. The Work Group took the primary role of writing the recommendations and rationale statements and retained final responsibility for the content of the guideline statements and the accompanying narrative. The ERT reviewed draft recommendations and

grades for consistency with the conclusions of the evidence review.

Format for guideline recommendations

Each chapter contains one or more specific recommendations. Within each recommendation, the strength of recommendation is indicated as level 1 or level 2 and the quality of the supporting evidence is shown as A, B, C or D. These are followed by a brief background with relevant definitions of terms and the rationale summarizing the key points of the evidence base and narrative supporting the recommendation. Where appropriate, research recommendations are suggested for future research to resolve current uncertainties.

Limitations of approach

While the literature searches were intended to be comprehensive, they were not exhaustive. MEDLINE was the only database searched. Hand searches of journals were not performed, and review articles and textbook chapters were

Table 17 | The Conference on Guideline Standardization (COGS) checklist²⁴⁵ for reporting clinical practice guidelines

Topic	Description	Discussed in KDIGO Anemia Guideline
1. Overview material	Provide a structured abstract that includes the guideline's release date, status (original, revised, updated), and print and electronic sources.	Abstract and Methods for Guideline Development.
2. Focus	Describe the primary disease/condition and intervention/service/technology that the guideline addresses. Indicate any alternative preventative, diagnostic or therapeutic interventions that were considered during development.	Management of adults and children with CKD and kidney transplant recipients at risk for or with anemia.
3. Goal	Describe the goal that following the guideline is expected to achieve, including the rationale for development of a guideline on this topic.	This clinical practice guideline is intended to assist the practitioner caring for patients with CKD and anemia and to prevent deaths, cardiovascular disease events and progression to kidney failure while optimizing patients' quality of life.
4. User/setting	Describe the intended users of the guideline (e.g. provider types, patients) and the settings in which the guideline is intended to be used.	Providers: Nephrologists (adult and pediatric), Dialysis providers (including nurses), Internists, and Pediatricians. Patients: Adult and children with CKD at risk for or with anemia. Policy Makers: Those in related health fields.
5. Target population	Describe the patient population eligible for guideline recommendations and list any exclusion criteria.	CKD individuals at risk for or with anemia, adult and children.
6. Developer	Identify the organization(s) responsible for guideline development and the names/credentials/potential conflicts of interest of individuals involved in the guideline's development.	Organization: KDIGO.
7. Funding source/sponsor	Identify the funding source/sponsor and describe its role in developing and/or reporting the guideline. Disclose potential conflict of interest.	KDIGO is supported by the following consortium of sponsors: Abbott, Amgen, Bayer Schering Pharma, Belo Foundation, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Fresenius Medical Care, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, JC Penney, Kyowa Hakko Kirin, NATCO—The Organization for Transplant Professionals, NKF-Board of Directors, Novartis, Pharmacosmos, PUMC Pharmaceutical, Robert and Jane Cizik Foundation, Shire, Takeda Pharmaceutical, Transwestern Commercial Services, Vifor Pharma, and Wyeth. No funding is accepted for the development or reporting of specific guidelines. All stakeholders could participate in open review. Refer to Work Group Financial Disclosures.
8. Evidence collection	Describe the methods used to search the scientific literature, including the range of dates and databases searched, and criteria applied to filter the retrieved evidence.	Modules were created for randomized controlled trials (RCTs), kidney disease, anemia, and erythropoietin, transfusion, iron deficiency, and adjuvant search terms. The search terms were then limited to years 2006–2010 for studies related to anemia interventions. For transfusion the literature search was conducted from 1989–2010. A separate search was run for observational studies on iron overload and hemoglobin status as predictors for clinical outcomes. See Table 8 for screening criteria. Searches were run in MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews. The initial search for RCTs was conducted in April 2010 and subsequently updated in October of 2010. The search for observational studies was later conducted in September 2010. The search yield was also supplemented by articles provided by Work Group members through March 2012.
9. Recommendation grading criteria	Describe the criteria used to rate the quality of evidence that supports the recommendations and the system for describing the strength of the recommendations. Recommendation strength communicates the importance of adherence to a recommendation and is based on both the quality of the evidence and the magnitude of anticipated benefits and harms.	Quality of individual studies was graded in a three-tiered grading system (see Table 11). Quality of evidence (Table 12) was graded following the GRADE approach. Strength of the recommendation was graded in a two-level grading system which was adapted from GRADE for KDIGO with the quality of overall evidence graded on a four-tiered system (Tables 13 and 15). The Work Group could provide general guidance in ungraded statements.
10. Method for synthesizing evidence	Describe how evidence was used to create recommendations, e.g., evidence tables, meta-analysis, decision analysis.	For systematic review topics, summary tables and evidence profiles were generated. For recommendations on treatment interventions, the steps outlined by GRADE were followed.
11. Prerelease review	Describe how the guideline developer reviewed and/or tested the guidelines prior to release.	The guideline has undergone internal review by the KDIGO Board of Directors in June 2011 and external review in September 2011. Public review comments were compiled and fed back to the Work Group, which considered comments in its revision of the guideline.

Table 17 | Continued

Topic	Description	Discussed in KDIGO Anemia Guideline
12. Update plan	State whether or not there is a plan to update the guideline and, if applicable, expiration date for this version of the guideline.	There is no date set for updating. The need for updating of the guideline will depend on the publication of new evidence that would change the quality of the evidence or the estimates for the benefits and harms. Results from registered ongoing studies and other publications will be reviewed periodically to evaluate their potential to impact on the recommendations in this guideline.
13. Definitions	Define unfamiliar terms and those critical to correct application of the guideline that might be subject to misinterpretation.	Abbreviations and Acronyms.
14. Recommendations and rationale	State the recommended action precisely and the specific circumstances under which to perform it. Justify each recommendation by describing the linkage between the recommendation and its supporting evidence. Indicate the quality of evidence and the recommendation strength, based on the criteria described in Topic 9.	Each guideline chapter contains recommendations for management of CKD patients at risk for or with anemia. Each recommendation builds on a supporting rationale with evidence tables if available. The strength of the recommendation and the quality of evidence are provided in parenthesis within each recommendation.
15. Potential benefits and harm	Describe anticipated benefits and potential risks associated with implementation of guideline recommendations.	The benefits and harm for each comparison of interventions are provided in summary tables and summarized in evidence profiles. The estimated balance between potential benefits and harm was considered when formulating the recommendations.
16. Patient preferences	Describe the role of patient preferences when a recommendation involves a substantial element of personal choice or values.	Many recommendations are Level 2 or "discretionary" which indicates a greater need to help each patient arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.
17. Algorithm	Provide (when appropriate) a graphical description of the stages and decisions in clinical care described by the guideline.	See Chapter 4.
18. Implementation considerations	Describe anticipated barriers to application of the recommendations. Provide reference to any auxiliary documents for providers or patients that are intended to facilitate implementation. Suggest review criteria for measuring changes in care when the guideline is implemented.	These recommendations are global. Review criteria were not suggested because implementation with prioritization and development of review criteria have to proceed locally. Furthermore, most recommendations are discretionary, requiring substantial discussion among stakeholders before they can be adopted as review criteria. Suggestions were provided for future research.

CKD, chronic kidney disease; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; RCT, randomized controlled trial.

not systematically searched. However, important studies known to domain experts that were missed by the electronic literature searches were added to retrieved articles and reviewed by the Work Group.

Summary of the methodological review process

Several tools and checklists have been developed to assess the quality of the methodological process for systematic review and guideline development. These include the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) criteria,²⁴⁴ the Conference on Guideline Standardization (COGS) checklist,²⁴⁵ and the Institute of Medicine's

recent *Standards for Systematic Reviews*²⁴⁶ and *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*.²⁴⁷ Table 17 and Appendix 2 online show, respectively, the COGS criteria which correspond to the AGREE checklist and the Institute of Medicine standards, and how each one of them is addressed in this guideline.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Appendix 1: Online search strategies.

Appendix 2: Concurrence with Institute of Medicine standards for systematic reviews and for guidelines.

Supplementary material is linked to the online version of the paper at http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/anemia.php

Biographic and Disclosure Information

Kidney International Supplements (2012) **2**, 324–329; doi:10.1038/kisup.2012.43

John J V McMurray, MD, FRCP, FESC (Work Group Co-Chair), is Professor of Medical Cardiology at BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre and Head of Section of Academic Cardiology at University of Glasgow. Dr McMurray received his medical degree from University of Manchester and completed additional clinical training in Edinburgh, Dundee and Glasgow. He conducts clinical research in a wide span of areas including heart failure, left ventricular dysfunction, coronary heart disease, diabetes, and kidney failure. As such, Dr McMurray is a member of the Executive Committee or Steering Committee for a number of large ongoing multinational trials: ARISTOTLE, ASCEND-HF, ASPIRE, ATMOSPHERE, DAL-OUTCOMES, EMPHASIS-HF, NAVIGATOR, PARADIGM-HF, RED-HF, TREAT and VIVIDD. He is also Past President of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and has authored close to 500 original publications, reviews, and book chapters. Dr McMurray is currently on a number of journal editorial boards including: *Cardiovascular Drugs and Therapy*, *Circulation: Heart Failure*, *European Heart Journal*, *European Journal of Heart Failure*, *Heart*, *Heart Failure Reviews*, *International Journal of Cardiology* and *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*.

Dr McMurray's employer, Glasgow University, received support from Amgen for his role as Executive Committee member of clinical trials (RED-HF; TREAT; ATOMIC-HF). Dr McMurray's salary from his employer is independent from the monies received by Glasgow University from commercial or non-commercial organizations

Patrick S Parfrey, MD, FRCPC, FRSC (Work Group Co-Chair), is a University Research Professor at Memorial University and staff nephrologist at Eastern Health, Newfoundland. Dr Parfrey received his medical degree from University College Cork, Ireland and is active in clinical epidemiology research in kidney disease, particularly as it relates to cardiovascular disease, anemia and genetic diseases. He also supervised post-graduate work of more than 50 students and has authored over 300 publications. Dr Parfrey is past Associate Editor of *CJASN*, past president of the Canadian Society of Nephrology, an Officer of the Order of Canada and Fellow of the Royal Society of Canada and has received financial support from both Amgen and Ortho Biotech, as Chair of the Data Monitoring Committee of the Normal Hematocrit Study; Co-Primary Investigator of the Canada-Europe Trial; Executive Committee Member of

TREAT; and Co-Chair of the Executive Committee of EVOLVE.

*Grant/Research Support: Amgen
Speaker: Amgen*

John W Adamson, MD, completed his undergraduate work at the University of California, Berkeley, and received a MD degree from UCLA. Following training in Internal Medicine and Hematology at the University of Washington, he spent two years at the NIH, returning to the faculty in Seattle in 1969. He rose through the ranks to become professor and head of the Division of Hematology in 1980 and was named a Clinical Research Professor of the American Cancer Society in 1988. In 1989, he moved to New York City as President of the New York Blood Center and director of its research institute. In 1998 he moved to Milwaukee as Executive Vice President for Research at the Blood Center of Wisconsin and Director of its Blood Research Institute. Four years ago he joined the faculty at the University of California, San Diego, as Clinical Professor of Medicine in Hematology/Oncology where he serves as head of the Hematology/Oncology section at the VA Medical Center and Associate Director of the Hematology/Oncology Fellowship program at UCSD. Dr Adamson has published numerous scientific articles and reviews and has previously served as Editor-in-Chief of *Blood*; founding editor of *Current Opinion in Hematology*; President of the American Society of Hematology; and President of the International Society for Experimental Hematology. His interests lie in the areas of anemia diagnosis and management, pathophysiology of the myeloproliferative neoplasms, and the molecular biology of iron metabolism.

*Advisor/Consultant: Affymax; Akebia; AMAG; Amgen; Hospira; Watson
Speaker: AMAG; Watson*

Pedro Aljama, MD, PhD, received his MD from the University of Cadiz in 1971 and PhD from the University of Seville in 1975. Professor Aljama then continued his training at the Royal Victoria Infirmary, Newcastle, United Kingdom, where he was a Medical Officer, Registrar and then Senior Registrar in Nephrology, and a Lecturer in Renal Medicine at the University of Newcastle upon Tyne (1977–1979). He returned to Spain in 1980 as a Senior Registrar at Reina Sofia Hospital, University of Cordoba, and was appointed Professor of Medicine and Nephrology in 1987. He is past President of the Spanish Society of Nephrology and presently a member of the International

Society of Nephrology, the European Society for Clinical Investigation, the British Society of Nephrology and the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Professor Aljama has authored over 250 scientific papers and 50 book chapters.

Advisor/Consultant: Amgen; Roche; Vifor
Grant/Research Support: Janssen-Cilag; Roche
Speaker: Amgen; Vifor

Jeffrey S Berns, MD, is Professor of Medicine at the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania and the Penn Presbyterian Medical Center of Philadelphia, University of Pennsylvania Health System. Dr Berns is also the Associate Dean for Graduate Medical Education, Nephrology Fellowship Program Director and Associate Chief of Renal, Electrolyte and Hypertension Division at the University of Pennsylvania Health System. He obtained his medical degree from Case Western Reserve University and completed his nephrology fellowship at Yale University School of Medicine. His professional activities include his service as a long-standing Work Group member of the KDOQI Anemia guideline from 1995–2007 and currently he is the KDOQI Vice Chair for Guideline Commentaries and Updates and also a member of the National Quality Forum ESRD Steering Committee. Dr Berns has authored over 130 publications and is on the editorial board of *Clinical Nephrology*, *CJASN*, and *Seminars in Dialysis*. In recognition for his contributions, he received the Leonard Berwick Memorial Teaching Award in 2008 and the Penn Medicine Patient Advocacy Award in 2010.

Advisor/Consultant: Affymax; Amgen; Takeda

Julia Bohlius, MD, MScPH, is a physician who is trained in both hematology/oncology and public health. Dr Bohlius is Editor of the Cochrane Haematological Malignancies Group and has experience in the conduct of both literature-based and individual patient data meta-analyses. Since 2001 she is a leading systematic reviewer on ESAs in cancer patients and has worked on international health technology assessments and clinical guideline projects for ESAs and other growth factors in cancer patients. While she started her clinical and scientific career at the University of Cologne, Germany, she now works as a Senior Research Fellow at the Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland.

Dr Bohlius reported no relevant financial relationships

Tilman B Drüeke, MD, FRCP, is Emeritus Director of Research at the INSERM laboratory ERI-12, UFR de Médecine et Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France. He received his MD degree at the University of Tübingen Medical School, Germany in 1968. From 1969 through 2009, he practiced his medical and scientific activities at Necker Hospital/Necker Medical School, Uni-

versité Paris V, Paris, France. Professor Drüeke's research interests focus on chronic renal failure, hemodialysis, metabolic and endocrine abnormalities, anemia, cardiovascular complications and arterial hypertension. He is a member of several scientific societies, committees and advisory boards and a former Co-Chair of the KDIGO CKD-MBD Guideline Work Group. Professor Drüeke is Editor Emeritus of *Nephrology Dialysis Transplantation*, former Associate Editor of the *CJASN*, an editorial board member of *JASN* and presently Associate Editor of *Kidney International*. He has published more than 500 original articles and reviews in peer-reviewed journals.

Advisor/Consultant: Amgen; Roche; Vifor
Speaker: Amgen; Chugai; Vifor

Fredric O Finkelstein, MD, obtained his medical degree from Columbia University and completed his nephrology fellowship at Yale University Medical School where he is also presently a Clinical Professor of Medicine. Over the span of his career, he has lectured extensively throughout the world and has held more than 30 visiting teaching positions. In addition, he is currently Chair of the International Liaison Committee of the International Society of Peritoneal Dialysis. He is also Co-Chair of the Dialysis Committee of the International Society of Nephrology and an author of over 200 publications. Dr Finkelstein has dedicated substantial research towards the understanding of quality of life and psychosocial issues for dialysis and non-dialysis patients alike. He has served on the editorial board of *Peritoneal Dialysis International* since 2004 and *Kidney International* since 2010.

Advisor/Consultant: Akebia, Amgen; Baxter
Grant/Research Support: Amgen

Steven Fishbane, MD, received his medical degree from Albert Einstein College of Medicine where he also completed his nephrology fellowship. He is currently Vice President of the North Shore-LIJ Health System in Manhasset, NY, as well as Professor of Medicine at SUNY Stony Brook School of Medicine. Dr Fishbane is the Director of Clinical Trials for the Department of Medicine of North Shore-LIJ University Hospitals. Having participated as a KDOQI Anemia Guideline Work Group member, he maintains an active research interest in this area and has written over 150 publications. In addition to serving as a reviewer for numerous journals, he currently sits on the editorial board of *CJASN* and *Kidney International*. In recognition for his commitment on enhancing healthcare delivery and assessment, Dr Fishbane was the recipient of the Physician Leadership in Quality Improvement Award from IPRO in 2002 and the Volunteerism Award of the National Kidney Foundation Serving Greater New York in 2010.

Advisor/Consultant: Affymax; Akebia; Fibrogen; Rockwell Medical Technologies

Tomas Ganz, PhD, MD, is Professor of Medicine and Pathology at the David Geffen School of Medicine at UCLA. Dr Ganz received his PhD from the California Institute of Technology in Applied Physics and MD from UCLA. He was then trained in Internal Medicine and Pulmonary/Critical Care Medicine at the UCLA Medical Center. His major focus was on research on the biological role of peptide mediators in innate immunity and iron metabolism. More recently, he has investigated the pathogenesis of anemia of inflammation and iron overload states, and worked on the development of hepcidin agonists and antagonists. Dr Ganz has served as an Associate Editor of *Blood* and a member of the Erythrocyte and Leukocyte Biology (ELB) Study Section of the National Institutes of Health. In 2005, he received the Marcel Simon Award of the International Bioiron Society for the discovery of hepcidin.

Advisor/Consultant: Alnylam; Intrinsic LifeSciences;
Merganser Biotech; Ortho Biotech/Centocor; Pieris; Xenon;
Employee: Intrinsic LifeSciences; Merganser Biotech
Equity Interest: Intrinsic LifeSciences; Merganser Biotech
Grant/Research Support: Amgen; Xenon

Iain C Macdougall, BSc, MD, FRCP, is a Consultant Nephrologist and Professor of Clinical Nephrology at King's College Hospital, London, UK. He is a combined medical and science graduate of Glasgow University, Scotland, from which he was awarded a First Class Honours BSc in Pharmacology in 1980, and his medical degree in 1983. Professor Macdougall then completed his general medical and nephrology training at hospitals in Glasgow, Cardiff, and London. He developed a research interest in renal anemia while a Clinical Research Fellow in Cardiff (1988–1991) and extended this interest during his appointment at St Bartholomew's Hospital (1991–1996), where he studied the potential role of proinflammatory cytokines in mediating resistance to epoetin. He has been involved in numerous advisory boards in renal anemia management worldwide, including the Working Parties responsible for both the 1999 and the 2004 versions of the European Best Practice Guidelines, along with the Work Group that produced the latest US KDOQI Anemia Guidelines (2006; update 2007). He was a previous Board member of the KDIGO initiative, and a Council member of the European Renal Association from 2004 until 2007. He has been the UK lead on several pivotal clinical trials of anemia management in patients with chronic kidney disease, including CREATE and TREAT, and he chairs the Anaemia Clinical Study Group of the UK Kidney Research Consortium.

Advisor/Consultant: Affymax; Amgen; Ortho Biotech; Roche; Takeda; Vifor
Grant/Research Support: Affymax; Amgen; Vifor
Speaker: Amgen; Ortho Biotech; Takeda; Vifor

Ruth A McDonald, MD, is Professor of Pediatrics at University of Washington and Clinical Director of Nephrol-

ogy at Children's Hospital and Regional Medical Center in Seattle, Washington. She completed her medical degree at University of Minnesota School of Medicine where she was a recipient of the Top Medical Graduate: Hewlett-Packard Award. Dr McDonald is currently involved in numerous multicenter clinical studies including a controlled trial of Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in historically unsensitized renal transplant recipients with donor-specific antibodies; a Phase II study to determine safety and immunomodulatory functions of induction therapy with Campath 1H, combined with mycophenolate mofetil and sirolimus; a surveillance study of viral infections in renal transplant recipients and many others. She is also a member of eight professional organizations including American Society of Pediatric Nephrology, American Society of Transplantation, International Pediatric Transplant Association and past Work Group member of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Among her teaching responsibilities, she has trained over 25 fellows and has also served as Medical Student Research Mentor. Dr McDonald has authored over 60 publications and has given close to 40 invited and extra-institutional lectures in the past 10 years.

Dr McDonald reported no relevant financial relationships

Lawrence P McMahon, MBBS, MD, is Director, Department of Renal Medicine at Eastern Health Integrated Renal Services and Professor Nephrology at Monash University. Prior to his present appointments, he was Associate Professor at University of Melbourne School of Medicine; Director of Nephrology Services and Obstetric Medical Services at Western Health; and Consortium Director of Physician Training at Greater Western Consortium. Dr McMahon has participated in guideline development activities for the Australian and New Zealand Society of Nephrology and is presently the President, National Council of Society of Obstetric Medicine of Australian and New Zealand. He has written more than 50 publications and serves as a regular reviewer for more than a dozen journals, including his role as Associate Editor of *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Grant/Research Support: Amgen; Roche

Gregorio T Obrador, MD, MPH, is Professor of Medicine and Dean at the Universidad Panamericana School of Medicine in Mexico City. He also serves as Adjunct Physician at the Tufts Medical Center's Division of Nephrology and as staff nephrologist at Dalinde Medical Center in Mexico City. He earned his medical degree from the University of Navarra, Pamplona, Spain, completed his Internal Medicine residency at the Western Pennsylvania Hospital, Pittsburgh, USA, and obtained his Nephrology training at Boston University, USA. While undertaking a clinical research fellowship at the Tufts-New England Medical Center and a Master of Public Health at Harvard University, he demonstrated that the management

of patients with CKD prior to stage 5 is suboptimal, and that this is an important factor for the high morbidity and mortality observed in these patients. He has been a member of the KDOQI's Advisory Board, the NKF/KDOQI Anemia Work Group, and the KDIGO Transplant Guideline Work Group. Currently he is a member of the WHO's Non-Communicable diseases Network (NCDnet), Co-Chair of the Global Kidney Disease Prevention Network (KDPN), Co-Chair of the Latin American Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of CKD (Stages 1-5), and President of the Board of Directors of the Mexican Kidney Foundation. In 2009 he received the National Kidney Foundation's International Distinguished Medal. Dr Obrador is a member of the editorial board of *CJASN* and has served as reviewer for other nephrology journals. He has given more than 100 lectures in national and international forums and has several publications in the area of CKD.

Grant/Research Support: Amgen; Roche

Giovanni FM Strippoli, MD, PhD, MPH, is a nephrologist and an epidemiologist trained both in Italy and at the University of Sydney School of Public Health, Sydney, Australia where he completed a Master of Public Health and a PhD in medicine-clinical epidemiology. Dr Strippoli is an editor of the Cochrane Renal Group, and Adjunct Associate Professor of Epidemiology at the School of Public Health, and the Renal Research Coordinator at Mario Negri Sud Consortium in Italy. He also serves as scientific director of Diaverum AB. His research interests include evidence-based nephrology, with a focus on systematic reviews in the area of prognosis and treatment of renal conditions, design and conduct of randomized controlled trials in the field of prevention of chronic kidney disease and cardiovascular risk. Dr Strippoli has a substantial scientific output with independent funding in these areas. He is also the principal investigator of LIRICO, a trial on the Long Term Impact of Renin Angiotensin System Inhibitors on Cardiorenal Outcomes in people with albuminuria, and C.E. DOSE, a trial on the clinical evaluation of the Dose of Erythropoietins in people on hemodialysis.

Employee: Diaverum AB

Günter Weiss, MD, is Professor of Clinical Immunology and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, and Head of research laboratory for Molecular Immunology and Infectious Diseases at Medical University of Innsbruck. Dr Weiss had enrolled in Leopold Franzens University and University of Innsbruck for his medical studies and his ongoing research encompasses a wide array of topics including: anemia of chronic disease; primary and secondary iron overload; host pathogen interaction with a particular focus on the role of macrophages and natural resistance genes; and regulatory interactions between iron, immunity

and infection. Dr Weiss has authored 190 original publications in peer reviewed journals including reviews on anemia of chronic disease and iron metabolism in inflammation and infection.

Grant/Research Support: Amgen

Speaker: Vifor

Andrzej Więcek, MD, PhD, FRCP, is Professor of Internal Medicine and Chief, Department of Nephrology, Endocrinology and Metabolic Diseases, at Silesian University School of Medicine, Katowice, Poland. Dr Więcek's research interests include anemia management in CKD, treatments for primary and secondary hypertension, elucidation of hormonal abnormalities in uremia, and endocrine function of adipose tissue. In addition to being a participating member of the European Renal Best Practice Anaemia Working Group, he is Past President of Polish Society of Nephrology and has served on the KDIGO Board. Dr Więcek is now a member of KDIGO Implementation Task Force Leader for Eastern Europe region and Secretary-Treasurer for the ERA-EDTA. As a prolific author with over 530 publications, he is currently Subject Editor for *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Advisor/Consultant: Abbott; Affymax; Sandoz

Speaker: Amgen

KDIGO CHAIRS

Bertram L Kasiske, MD, is Professor of Medicine at the University of Minnesota, USA. He received his medical degree from the University of Iowa and completed his Internal Medicine residency and fellowship training in Nephrology at Hennepin County Medical Center where he is currently Director of Nephrology.

Dr Kasiske is former Deputy Director of the United States Renal Data System and former Editor-in-Chief of *The American Journal of Kidney Diseases*. He has served as Secretary/Treasurer and on the Board of Directors of the American Society of Transplantation, and on the Organ Procurement and Transplantation Network/United Network of Organ Sharing Board of Directors, and the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation. He is currently serving on the Board of Councilors of the International Society of Nephrology. He is the Principal Investigator for a National Institutes of Health-sponsored, multi-center study of long term outcomes after kidney donation. He is the Director of the Scientific Registry of Transplant Recipients. He has over 160 scientific publications in major peer reviewed journals, and 230 review articles, editorials and textbook chapters. Dr Kasiske is also a recipient of the NKF's Garabed Eknoyan Award in 2003.

Advisor/Consultant: Litholink

Grant/Research Support: Bristol-Myers Squibb; Merck-Schering Plough

David C Wheeler, MD, FRCP, holds an academic position in Nephrology (Reader) at University College London, UK and is an Honorary Consultant Nephrologist at the Royal Free Hospital. His research is focused on the cardiovascular complications of chronic kidney disease and the role of vascular risk factors in progression of kidney damage. Dr Wheeler is a member of the International Steering Committee of the Study of Heart and Renal Protection (SHARP) and was UK National Coordinator for the trial. He is involved in several other randomized trials and observational studies involving patients with chronic kidney disease.

He currently serves on the executive committee of KDIGO and previously contributed as a Work Group member to the KDIGO Guideline on Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. He has recently received an International Distinguished Medal from the US National Kidney Foundation in recognition of his contribution to guideline development. In the UK, he has previously served on the executive committee of the Renal Association and has been elected President for the term 2012–2014.

Dr Wheeler has served on the editorial boards of the *American Journal of Kidney Diseases* and *Journal of the American Society of Nephrology* and currently acts as co-Deputy Editor for *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Advisor/Consultant: Amgen

Honoraria: Abbott, Amgen, Fresenius, Shire

Grant/Research Support: Abbott, Genzyme

EVIDENCE REVIEW TEAM

Ethan M Balk, MD, MPH, is Director, Evidence-based Medicine at the Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, in Boston, MA, USA, Associate Director of the Tufts Evidence-based Practice Center, and Assistant Professor of Medicine at Tufts University School of Medicine. Dr Balk graduated from Tufts University School of Medicine and completed a fellowship in Clinical Care Research. As Project Director, he plays a substantial role in providing methodological expertise in the guideline development process and assists in the collection, evaluation, grading, and synthesis of evidence and the revisions of the final evidence report. Dr Balk also provides methodological guidance and training of Work Group members during meetings regarding topic refinement, key question formulation, data extraction, study assessment, evidence grading, and recommendation formulation. His primary research interests are evidence-based medicine, systematic review, clinical practice guideline development, and critical literature appraisal.

Dr Balk reported no relevant financial relationships

Ashish Upadhyay, MD, is Assistant Professor, Renal Section and Associate Director, Internal Medicine Residency Program at Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA. Dr Upadhyay was previously Assistant Professor at Tufts

University School of Medicine and staff physician in the William B. Schwartz, MD, Division of Nephrology at Tufts Medical Center. He joined the ERT in July 2009 and served as the Assistant Project Director for the KDIGO Management of Blood Pressure in CKD and Anemia in CKD Guidelines. Dr Upadhyay coordinated and assisted in the collection, evaluation, grading, and synthesis of evidence, and played a critical role in the revisions of the final evidence report. He also provided methodological guidance and training of Work Group members on topic refinement, key question formulation, data extraction, study assessment, evidence grading, and recommendation formulation. Dr Upadhyay's past research involved studying kidney disease epidemiology in the Framingham Heart Study. He has published in areas ranging from arterial stiffness in CKD and inflammation in kidney disease to dialysis complications and epidemiology of hyponatremia.

Dr Upadhyay reported no relevant financial relationships

Dana C Miskulin, MD, MS, is Assistant Professor of Medicine at Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA. She completed a fellowship in Clinical Care Research and participated in the conduct of systematic reviews and critical literature appraisals for this guideline. Her primary research interests are in comparative effectiveness research in dialysis patients, blood pressure treatment in dialysis patients, and autosomal dominant polycystic kidney disease.

Dr Miskulin reported no relevant financial relationships

Amy Earley, BS, is a project coordinator at the Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation in Boston, MA, USA. She is key in coordinating the guideline development activities within the ERT, especially in the development of the evidence reports for all guidelines. Ms Earley also heads the actual evidence review, which includes running searches, screening, data extraction, drafting of tables and methods sections, proofing of guideline drafts and critical literature appraisals. She participates in the conduct of research projects at the Center and actively collaborates with other members of the Center on independent research topics and manuscript submissions.

Ms Earley reported no relevant financial relationships

Shana Haynes, MS, DHSc, is a research assistant at the Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation in Boston, MA, USA. She participates in all aspects of evidence review and guideline development. She screens abstracts and articles, extracts data, and assists in the drafting and editing of evidence tables. Dr Haynes also assists in the development of clinical practice guidelines and conducts systematic reviews and critical literature appraisals.

Dr Haynes reported no relevant financial relationships

Jenny Lamont, MS, is a project manager and medical writer at the Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation in Boston, MA, USA. She participates in all aspects of evidence review and guideline development,

assists in the preparation of talks and manuscripts, and edits KDIGO draft guidelines currently in progress.

Ms Lamont reported no relevant financial relationships

Acknowledgments

Kidney International Supplements (2012) **2**, 330; doi:10.1038/kisup.2012.44

A special debt of gratitude is owed to the KDIGO Co-Chairs Kai-Uwe Eckardt, Bertram Kasiske, David Wheeler and the KDIGO Board for their invaluable guidance throughout the development of this guideline. In particular, we thank the ERT members: Ethan Balk, Ashish Upadhyay, Dana Miskulin, Amy Earley, Shana Haynes, and Jenny Lamont for their substantial contribution to the rigorous assessment of the available evidence. We are also especially grateful to the Work Group members for their expertise throughout the entire process of literature review, data extraction, meeting participation, the critical writing and editing of the statements and rationale, which made the publication of this guideline possible. The generous gift of their time and dedication is greatly appreciated. Finally, and on behalf of the Work Group, we gratefully acknowledge the careful assessment of the draft guideline by external reviewers. The Work Group considered all of the valuable comments made and, where appropriate, suggested changes were incorporated into the final publication. The following individuals provided feedback during the public review of the draft guideline:

Omar Abboud; Hugo Abensur; Patrícia Ferreira Abreu; Matias Abuchanab; Azreen Syazril Adnan; Tekin Akpolat; Mona Al Rukhaimi; Bulent Altun; Abdullah M Al-Zahrani; Pablo Amair; Sukgasem Amornsuntorn; Ramnath Andhale; Andrea Angioi; Hans-Juergen Arens; Mustafa Arici; Mariano Arriola; Ferruh Artunc; Suheir Assady; Meredith Atkinson; Peter Barany; Antoine Barbari; Rashad Barsoum; Don Batisky; Josef Bautista; Thomas Bernhardt; Patrick Biggar; Celeste Boucher; Philippe Brunet; Frederic Calaud; Rafael Burgos Calderon; Bernard Canaud; Katie Cardone; Raul Carlini; Fernando Carrera; Sue Cary; Arlene Chabanuk; Jiang-Hua Chen; Massimo Cirillo; Marie Cole; Maura Conti; Rosanna Coppo; Adrian Covic; Daniel W Coyne; Andrew J Crannage; Ana Maria Cusumano; Elec Alina Daciana; Mary Date; Jane S Davis; Kimberly Davis; Luca De Nicola; Rodrigo Bueno de Oliveira; Rogerio Baumgratz de Paula; Lucia Del Vecchio; Sébastien Delanerie; Montserrat Díaz-Encarnación; Valentin Ermolenko; Nancy Eschrich; Elizabeth Evans; Stephen Z Fadem; Sandro Feriozzi; Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho; Jorgen Folkesen; Ricardo Fonseca; Jonathan G Fox; Susan L Furth; Jan Galle; Guillermo Garcia Garcia; Melissa Garza; Cheryl Gilmartin; Richard J Glasscock; Elaine Go; Dr Gokulnath; Chandramohan Gundappa; Lara Haddock; Karen Hamacher; Jeff Harder; Brenda R Hemmelgarn; Koen Hens; Hideki Hirakata; Elisabeth M Hodson; Hallvard Holdaas; Cai Hong; Eero Honkanen; Lai Seong Hooi; Enyu Imai; Goran Imamović; Dmytro Ivanov; Alan G Jardine; Andrzej Jaroszynski; Deepa Jayaram; Chandra Mauli Jha;

Nada Kanaan; Gülcin Kantarci; Cecelia Kasnick; Jenna Kawamoto; Goh Heong Keong; Reshma Kewalramani; Vijay Kher; Arif Khwaja; Stefan Krivoshiev; Dirk Kuypers; Bruce Lange; Craig B Langman; Edgar V Lerma; Nathan W Levin; Rongshan Li; Sergio Liderman; Petrica Ligia; Chin Yao Lin; Jelka Lindic; Kirill Lipatov; Zhang-Suo Liu; Zhi-Hong Liu; Matthias Lorenz; Antonio Lupo; Eileen MacFarlane; Francesca Mallamaci; Alberto Martinez-Castelao; Pablo Massari; Amanda Medland; Marius Miglinas; Roberto Minutolo; Gabriel Mircescu; Kirtida Mistry; Gerardo Mogni; Walid Ahmed Abdel Atty Mohamed; Louise Moist; Sameh Morgan; Eugen Mota; César Loza Munarriz; Jessica Nagro; Judit Nagy; Oscar Naidas; Mooppil Nandakumar; Masaomi Nangaku; Alicia Neu; Jacqueline Nolen; Karim Nooruddin; John Okogbaa; Raymond V Oliva; Alberto Ortiz; Ingrid Os; Antonino Paglialunga; Thaweepong Pajareya; Sonia Pasquali; Saime Paydas; Breda Pećovnik Balon; Tammy Pennington; Frederik Persson; Fu Ping; Allan S Pollock; Krishna Polu; Rafael Ponikvar; Roberto Pontremoli; Kearkiat Praditpornsilpa; Rashida K Rahman; Norma Rhines; Peter Ricci; Troels Ring; Francisco Rivera; A Adibul Rizvi; Nicolas Roberto Robles; Michael V Rocco; Karen Rochelle; Cibele Rodrigues; Guillermo Rosa-Diez; Mai Ots Rosenberg; Jaroslav Rosenberger; Jacques Rottembourg; Irakli Rtskhiladze; Michael Rudnicki; Luis Ruilope; Romana Rysava; Heikki Saha; Tonya Sanders; J Santos; Bento Santos; Sergio Santos; Kenneth R Say; Sharon Schatz; Francesco Paolo Schena; Francesco Scolari; Jang Won Seo; Deepak Sharma; Mitesh B Sheth; Valeriy Shilo; Hassan Abdel-Wahed Shora; Justin Silver; Itzchak Slotki; Paul E Stevens; Claes Strom; Gere Sunder-Plassmann; Navdeep Tangri; Mihály Tapolyai; Peter Thomson; Natalia Tomilina; Giorgio Triolo; George Tsangalis; Dennis Tse; Yoshiharu Tsubakihara; Jeff Unger; Vinod Venkataraman; Alberto Vianello; Theodor Vogels; Rowan Walker; Jian-Xin Wan; Rong Wang; Bradley A Warady; Kristy Washinger; Talia Weinstein; Catherine Wells; Colin White; Yvonne Wilkens; Christopher G Winearls; Sara Wolfson; Viktoria Woronik; Mai-Szu Wu; Houqin Xiao; Wu Xiujuan; Li Yang; Ariel Young; Elena Zakharova; Ming-hui Zhao; Francisco Zornosa; Guimian Zou; Kim Zuber; Alessandro Zuccalà; Mario Zúñiga; Li Zuo.

Participation in the review does not necessarily constitute endorsement of the content of this report by the above individuals, or the organization or institution they represent.

John J V McMurray, MD, FRCP, FESC
Patrick S Parfrey, MD, FRCPC, FRSC
Work Group Co-Chairs

References

Kidney International Supplements (2012) **2**, 331–335 ; doi : 10.1038/kisup.2012.45

REFERENCES

- Astor BC, Muntner P, Levin A et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2002; **162**: 1401–1408.
- Fadrowski JJ, Pierce CB, Cole SR et al. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 457–462.
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 629–637.
- World Health Organization. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia*. In: de Benoist B, McLean E, Egli I and M Cogswell (eds), 2008.
- Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW et al. Hematological and iron-related analytes—reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–94. *Vital Health Stat* 11, 2005, 1–156.
- Nathan DG, Orkin SH. Appendix 11: Normal hematologic values in children. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Looft AT, Oski FA (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 6th edn. WB Saunders: Philadelphia, PA, 2003, p 1841.
- Brittin GM, Brecher G, Johnson CA et al. Stability of blood in commonly used anticoagulants. Use of refrigerated blood for quality control of the Coulter Counter Model S. *Am J Clin Pathol* 1969; **52**: 690–694.
- Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**(Suppl 2): ii1–ii47.
- Morris MW, Davey FR. Basic examination of blood. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. WB Saunders, 1996, pp 549–593.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1011–1023.
- Fehr T, Ammann P, Garzoni D et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int* 2004; **66**: 1206–1211.
- Ross RP, McCrea JB, Besarab A. Erythropoietin response to blood loss in hemodialysis patients in blunted but preserved. *ASAIO J* 1994; **40**: M880–M885.
- Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974; **290**: 1213–1216.
- Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 1691–1701.
- Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 508–513.
- Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995; **26**: 292–299.
- Aljama P, Ward MK, Pierides AM et al. Serum ferritin concentration: a reliable guide to iron overload in uremic and hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 1978; **10**: 101–104.
- Barany P, Eriksson LC, Hultcrantz R et al. Serum ferritin and tissue iron in anemic dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997; **23**: 273–276.
- Blumberg AB, Marti HR, Gruber CG. Serum ferritin and bone marrow iron in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *JAMA* 1983; **250**: 3317–3319.
- Hussein S, Prieto J, O'Shea M et al. Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and haemodialysis. *Br Med J* 1975; **1**: 546–548.
- Mirahmadi KS, Paul WL, Winer RL et al. Serum ferritin level. Determinant of iron requirement in hemodialysis patients. *JAMA* 1977; **238**: 601–603.
- Tessitore N, Girelli D, Campostrini N et al. Hepcidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 3996–4002.
- 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.
- Galloway M, Rushworth L. Red cell or serum folate? Results from the National Pathology Alliance benchmarking review. *J Clin Pathol* 2003; **56**: 924–926.
- Mircescu G, Garneata L, Capusa C et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 120–124.
- Silverberg DS, Iaina A, Peer G et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; **27**: 234–238.
- Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; **26**: 41–46.
- Sunder-Plassmann G, Horl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**: 2070–2076.
- Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; **29**: 319–333.
- Fishbane S, Kowalski EA, Imbriviano LJ et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 2654–2657.
- 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.
- Macdougall IC, Tucker B, Thompson J et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; **50**: 1694–1699.
- Feldman HI, Joffe M, Robinson B et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1623–1632.
- Feldman HI, Santanna J, Guo W et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 734–744.
- Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 3070–3080.
- Chang CH, Chang CC, Chiang SS. Reduction in erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation in iron-replete hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; **57**: 136–141.
- Senger JM, Weiss RJ. Hematologic and erythropoietin responses to iron dextran in the hemodialysis environment. *ANNA J* 1996; **23**: 319–323; discussion 324–315.
- Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; **19**: 1599–1605.
- Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z et al. The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period. *Clin Nephrol* 2001; **55**: 212–219.
- 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.
- Besarab A, Kaiser JW, Frinak S. A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 21–28.
- DeVita MV, Frumkin D, Mittal S et al. Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; **60**: 335–340.
- Navarro JF, Teruel JL, Liano F et al. Effectiveness of intravenous administration of Fe-gluconate-Na complex to maintain adequate body iron stores in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1996; **16**: 268–272.
- 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.
- Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO et al. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005; **68**: 2846–2856.
- Ford BA, Coyne DW, Eby CS et al. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease; implications for iron management. *Kidney Int* 2009; **75**: 104–110.
- Fishbane S. Upper limit of serum ferritin: misinterpretation of the 2006 KDOQI anemia guidelines. *Semin Dial* 2008; **21**: 217–220.

48. Fishbane S, Kalantar-Zadeh K, Nissenson AR. Serum ferritin in chronic kidney disease: reconsidering the upper limit for iron treatment. *Semin Dial* 2004; **17**: 336–341.
49. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; **37**: S182–S238.
50. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: S1–S146.
51. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; **50**: 471–530.
52. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 348–354.
53. Coyne DW, Kapoian T, Suki W et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 975–984.
54. Canavesi C, Bergamo D, Ciccone G et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 2004; **65**: 1091–1098.
55. 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.
56. Caramelo C, Albalate M, Bermejillo T et al. Relationships between plasma ferritin and aminotransferase profile in haemodialysis patients with hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11**: 1792–1796.
57. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003; **138**: 627–633.
58. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Section III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: S86–108.
59. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B et al. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; **26**: 445–454.
60. Aggarwal HK, Nand N, Singh S et al. Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *J Assoc Physicians India* 2003; **51**: 170–174.
61. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005; **100**: c55–c62.
62. Rozen-Zvi B, Gaftor-Gvili A, Paul M et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; **52**: 897–906.
63. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16**: 967–974.
64. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A. Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron* 1991; **57**: 175–182.
65. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in Chinese hemodialysis patients with renal anemia. *Blood Purif* 2008; **26**: 151–156.
66. Ahsan N. Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9**: 664–668.
67. Johnson DW, Herzog KA, Gissane R et al. A prospective crossover trial comparing intermittent intravenous and continuous oral iron supplements in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16**: 1879–1884.
68. Johnson DW, Herzog KA, Gissane R et al. Oral versus intravenous iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; **21**(Suppl 3): S231–S235.
69. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Perit Dial Int* 2008; **28**: 149–154.
70. Singh H, Reed J, Noble S et al. Effect of intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients who receive erythropoiesis-stimulating agents for anemia: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 475–482.
71. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH et al. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977; **87**: 710–713.
72. Sargent JA, Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif* 2004; **22**: 112–123.
73. Schaefer RM, Schaefer L. Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results? *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**(Suppl 2): 9–12.
74. Besarab A, Amin N, Ahsan M et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 530–538.
75. Ruiz-Jaramillo Mde L, Guizar-Mendoza JM, Gutierrez-Navarro Mde J et al. Intermittent versus maintenance iron therapy in children on hemodialysis: a randomized study. *Pediatr Nephrol* 2004; **19**: 77–81.
76. Schroder CH. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an *ad hoc* European committee. *Pediatr Nephrol* 2003; **18**: 805–809.
77. Van Damme-Lombaerts R, Herman J. Erythropoietin treatment in children with renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999; **13**: 148–152.
78. Warady BA, Kausz A, Lerner G et al. Iron therapy in the pediatric hemodialysis population. *Pediatr Nephrol* 2004; **19**: 655–661.
79. Warady BA, Zobrist RH, Wu J et al. Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2005; **20**: 1320–1327.
80. Warady BA, Zobrist RH, Finan E. Sodium ferric gluconate complex maintenance therapy in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**: 553–560.
81. Anbu AT, Kemp T, O'Donnell K et al. Low incidence of adverse events following 90-minute and 3-minute infusions of intravenous iron sucrose in children on erythropoietin. *Acta Paediatr* 2005; **94**: 1738–1741.
82. Bailie GR, Clark JA, Lane CE et al. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 1443–1449.
83. Charytan C, Schwenk MH, Al-Saloum MM et al. Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products. *Nephron Clin Pract* 2004; **96**: c63–c66.
84. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; **28**: 529–534.
85. Fletes R, Lazarus JM, Gage J et al. Suspected iron dextran-related adverse drug events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; **37**: 743–749.
86. Jain AK, Bastani B. Safety profile of a high dose ferric gluconate in patients with severe chronic renal insufficiency. *J Nephrol* 2002; **15**: 681–683.
87. Lu M, Cohen MH, Rieves D et al. FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease. *Am J Hematol* 2010; **85**: 315–319.
88. Macdougall IC, Roche A. Administration of intravenous iron sucrose as a 2-minute push to CKD patients: a prospective evaluation of 2,297 injections. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**: 283–289.
89. Michael B, Coyne DW, Fishbane S et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int* 2002; **61**: 1830–1839.
90. Sav T, Tokgoz B, Sipahioglu MH et al. Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? *Ren Fail* 2007; **29**: 423–426.
91. Ullian ME, Gadegbku CA. Effects of intravenously administered iron on systemic blood pressure in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; **98**: c83–c86.
92. Auerbach M, Al Talib K. Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; **73**: 528–530.
93. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O et al. On the relative safety of parenteral iron formulations. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 1571–1575.
94. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 378–382.
95. McCarthy JT, Regnier CE, Loebertmann CL et al. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran—a comparison of two products. *Am J Nephrol* 2000; **20**: 455–462.
96. Rodgers GM, Auerbach M, Cella D et al. High-molecular weight iron dextran: a wolf in sheep's clothing? *J Am Soc Nephrol* 2008; **19**: 833–834.
97. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr* 2010; **30**: 105–122.
98. Appelberg R. Macrophage nutriprive antimicrobial mechanisms. *J Leukoc Biol* 2006; **79**: 1117–1128.

99. Byrd TF, Horwitz MA. Interferon gamma-activated human monocytes downregulate transferrin receptors and inhibit the intracellular multiplication of *Legionella pneumophila* by limiting the availability of iron. *J Clin Invest* 1989; **83**: 1457-1465.
100. Mencacci A, Cenci E, Boelaert JR et al. Iron overload alters innate and T helper cell responses to *Candida albicans* in mice. *J Infect Dis* 1997; **175**: 1467-1476.
101. Nairz M, Theurl I, Ludwiczek S et al. The co-ordinated regulation of iron homeostasis in murine macrophages limits the availability of iron for intracellular *Salmonella typhimurium*. *Cell Microbiol* 2007; **9**: 2126-2140.
102. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D et al. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9**: 869-876.
103. Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; **57**: 457-461.
104. Teehan GS, Bahdouch D, Ruthazer R et al. Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 1090-1094.
105. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 2151-2156.
106. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH et al. Transfusion medicine. First of two parts—blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; **340**: 438-447.
107. MacLeod AM. The blood transfusion effect: clinical aspects. *Immunol Lett* 1991; **29**: 123-126.
108. Shander A, Sazama K. Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy. *Transfusion* 2010; **50**: 1144-1155.
109. Zhou YC, Cecka JM. Sensitization in renal transplantation. *Clin Transpl* 1991: 313-323.
110. Levin A, Thompson CR, Ethier J et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 125-134.
111. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; **28**: 53-61.
112. Harnett JD, Foley RN, Kent GM et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; **47**: 884-890.
113. Rigatto C, Parfrey P, Foley R et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 1084-1090.
114. Collins AJ. Influence of target hemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality. *Kidney Int Suppl* 2002: 44-48.
115. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; **63**: 1908-1914.
116. Regidor DL, Kopple JD, Kovacs CP et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 1181-1191.
117. Goodkin DA, Fuller DS, Robinson BM et al. Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011; **22**: 358-365.
118. 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.
119. Parfrey PS, Wish T. Quality of life in CKD patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis* 2010; **55**: 423-425.
120. Lietz K, Lao M, Paczek L et al. The impact of pretransplant erythropoietin therapy on late outcomes of renal transplantation. *Ann Transplant* 2003; **8**: 17-24.
121. Choukroun G, Kamar N, Dussol B et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 360-368.
122. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* 1990; **300**: 573-578.
123. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995; **25**: 548-554.
124. 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.
125. Furuland H, Linde T, Ahlmen J et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 353-361.
126. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 2180-2189.
127. 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.
128. Singh AK, Szczecik L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2085-2098.
129. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 1669-1675.
130. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 726-733.
131. FDA presentation at Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) meeting, 18 October 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM231978.pdf>.
132. Lewis EF, Pfeffer MA, Feng A et al. Darbepoetin alfa impact on health status in diabetes patients with kidney disease: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 845-855.
133. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; **153**: 23-33.
134. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV et al. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2010; **55**: 519-534.
135. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA et al. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis* 2010; **55**: 535-548.
136. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4996-5010.
137. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; **116**: 4045-4059.
138. Skali H, Parving HH, Parfrey PS et al. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation* 2011; **124**: 2903-2908.
139. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003; **18**: 1055-1062.
140. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006; **149**: 671-675.
141. Schaefer F. Cardiac disease in children with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; **17**: 292-297.
142. Morris KP, Sharp J, Watson S et al. Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia. *Arch Dis Child* 1993; **69**: 580-586.
143. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**: 1017-1023.
144. Staples AO, Wong CS, Smith JM et al. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 48-56.
145. Solomon SD, Uno H, Lewis EF et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1146-1155.
146. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2005; **68**: 1337-1343.
147. Yang W, Israni RK, Brunelli SM et al. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 3164-3170.
148. Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 1765-1775.
149. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of

- Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* 1998; **339**: 578–583.
150. De Schoenmaker G, Lameire N, Dhondt A et al. The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in haemodialysis is independent of the mode of administration (i.v. or s.c.). *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**: 1770–1775.
 151. Chanu P, Gieschke R, Charoïn JE et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for C.E.R.A. in both ESA-naïve and ESA-treated chronic kidney disease patients with renal anemia. *J Clin Pharmacol* 2010; **50**: 507–520.
 152. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F et al. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 362–369.
 153. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; **62**: 2167–2175.
 154. Locatelli F, Villa G, Messa P et al. Efficacy and safety of once-weekly intravenous epoetin alfa in maintaining hemoglobin levels in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2008; **21**: 412–420.
 155. Pergola PE, Gartenberg G, Fu M et al. A randomized controlled study of weekly and biweekly dosing of epoetin alfa in CKD Patients with anemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 1731–1740.
 156. Carrera F, Lok CE, de Francisco A et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 4009–4017.
 157. Gobin J, Cernii A, McLean R et al. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa for management of anaemia in a community chronic kidney disease centre: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig* 2011; **31**: 113–120.
 158. Boven K, Stryker S, Knight J et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int* 2005; **67**: 2346–2353.
 159. Casadevall N, Nataf J, Viron B et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 469–475.
 160. Macdougall IC, Ashenden M. Current and upcoming erythropoiesis-stimulating agents, iron products, and other novel anemia medications. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; **16**: 117–130.
 161. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G et al. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: 119–125.
 162. Nissensohn AR, Swan SK, Lindberg JS et al. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: 110–118.
 163. Tolman C, Richardson D, Bartlett C et al. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 1463–1470.
 164. Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 1077–1083.
 165. Greene T, Daugirdas J, Depner T et al. Association of achieved dialysis dose with mortality in the hemodialysis study: an example of "dose-targeting bias". *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 3371–3380.
 166. Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 209–219.
 167. Bamgbola OF, Kaskel FJ, Coco M. Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**: 571–579.
 168. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; **74**: 791–798.
 169. Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J et al. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients. *JAMA* 2010; **303**: 857–864.
 170. Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; **37**: 264–267.
 171. Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR et al. A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; **30**: 495–500.
 172. Sheashaa H, Abdel-Razek W, El-Husseini A et al. Use of nandrolone decanoate as an adjuvant for erythropoietin dose reduction in treating anemia in patients on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2005; **99**: c102–c106.
 173. Bridges KR, Hoffman KE. The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem* 1986; **261**: 14273–14277.
 174. Lipschitz DA, Bothwell TH, Seftel HC et al. The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron. *Br J Haematol* 1971; **20**: 155–163.
 175. Devad V, Poyah P, James MT et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; **54**: 1089–1097.
 176. Shahrbanoor K, Taziki O. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; **19**: 933–936.
 177. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S et al. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: 644–654.
 178. Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoglu U et al. Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002; **26**: 366–370.
 179. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 398–406.
 180. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 865–869.
 181. Shimizu H, Saitoh T, Ota F et al. Pure red cell aplasia induced only by intravenous administration of recombinant human erythropoietin. *Acta Haematol* 2011; **126**: 114–118.
 182. Casadevall N, Cournoyer D, Marsh J et al. Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. *Eur J Haematol* 2004; **73**: 389–396.
 183. Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA et al. Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 2728–2734.
 184. Macdougall IC. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**(Suppl 4): iv9–iv15.
 185. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N et al. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004; **363**: 1768–1771.
 186. Andrade J, Taylor PA, Love JM et al. Successful reintroduction of a different erythropoiesis-stimulating agent after pure red cell aplasia: relapse after successful therapy with prednisone. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 2548–2551.
 187. Weber G, Gross J, Kromminga A et al. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 2381–2383.
 188. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1848–1855.
 189. Schellekens H. Biosimilar therapeutics—what do we need to consider? *NDT Plus* 2009; **2**: i27–i36.
 190. Opelz G, Graver B, Mickey MR et al. Lymphocytotoxic antibody responses to transusions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation* 1981; **32**: 177–183.
 191. USRDS System. *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health 2010, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
 192. Linman JW. Physiologic and pathophysiologic effects of anemia. *N Engl J Med* 1968; **279**: 812–818.
 193. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; **4**: 438–443.
 194. Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; **80**: 1194–1197.
 195. Cid J, Ramiro L, Bertran S et al. Efficacy in reducing potassium load in irradiated red cell bags with a potassium adsorption filter. *Transfusion* 2008; **48**: 1966–1970.
 196. Dodd R. Managing the microbiological safety of blood for transfusion: a US perspective. *Future Microbiol* 2009; **4**: 807–818.
 197. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003; **361**: 161–169.
 198. Jacobs MR, Palavencino E, Yomtovian R. Don't bug me: the problem of bacterial contamination of blood components—challenges and solutions. *Transfusion* 2001; **41**: 1331–1334.

199. Klein H. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 11th edn. Wiley-Blackwell, 2005.
200. Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; **44**: 1774–1789.
201. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001; **41**: 1493–1499.
202. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004; **126**: 249–258.
203. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005; **105**: 2266–2273.
204. Simon GE, Bove JR. The potassium load from blood transfusion. *Postgrad Med* 1971; **49**: 61–64.
205. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD et al. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. *Anesth Analg* 2008; **106**: 1062–1069.
206. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009; **49**(Suppl 2): 1S–29S.
207. Vasconcelos E, Seghatchian J. Bacterial contamination in blood components and preventative strategies: an overview. *Transfus Apher Sci* 2004; **31**: 155–163.
208. Cable RG, Leiby DA. Risk and prevention of transfusion-transmitted babesiosis and other tick-borne diseases. *Curr Opin Hematol* 2003; **10**: 405–411.
209. Herwaldt BL, Neitzel DF, Gorlin JB et al. Transmission of Babesia microti in Minnesota through four blood donations from the same donor over a 6-month period. *Transfusion* 2002; **42**: 1154–1158.
210. Leiby DA, Gill JE. Transfusion-transmitted tick-borne infections: a cornucopia of threats. *Transfus Med Rev* 2004; **18**: 293–306.
211. Wells GM, Woodward TE, Fiset P et al. Rocky mountain spotted fever caused by blood transfusion. *JAMA* 1978; **239**: 2763–2765.
212. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med* 2012 (in press).
213. Klein HG. How safe is blood, really? *Biologicals* 2010; **38**: 100–104.
214. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007; **370**: 415–426.
215. Rawn J. The silent risks of blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; **21**: 664–668.
216. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G et al. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 1997; **63**: 964–967.
217. Reed A, Pirsch J, Armburst MJ et al. Multivariate analysis of donor-specific versus random transfusion protocols in haploidentical living-related transplants. *Transplantation* 1991; **51**: 382–384.
218. Vanrenterghem Y, Waer M, Roels L et al. A prospective, randomized trial of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney transplant candidates. Leuven Collaborative Group for Transplantation. *Transpl Int* 1994; **7**(Suppl 1): S243–S246.
219. Christiaans MH, van Hooff JP, Nieman F et al. HLA-DR matched transfusions: development of donor-specific T- and B-cell antibodies and renal allograft outcome. *Transplantation* 1999; **67**: 1029–1035.
220. Cecka JM, Ciccarelli J, Mickey MR et al. Blood transfusions and HLA matching—an either/or situation in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1988; **45**: 81–86.
221. Pfaff WW, Howard RJ, Scornik JC et al. Incidental and purposeful random donor blood transfusion. Sensitization and transplantation. *Transplantation* 1989; **47**: 130–133.
222. Sanfilippo F, Vaughn WK, Bollinger RR et al. Comparative effects of pregnancy, transfusion, and prior graft rejection on sensitization and renal transplant results. *Transplantation* 1982; **34**: 360–366.
223. Karpinski M, Pochinco D, Dembinski I et al. Leukocyte reduction of red blood cell transfusions does not decrease alloimmunization rates in potential kidney transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 818–824.
224. Sanfilippo FP, Bollinger RR, MacQueen JM et al. A randomized study comparing leukocyte-depleted versus packed red cell transfusions in prospective cadaver renal allograft recipients. *Transfusion* 1985; **25**: 116–119.
225. Scornik JC, Ireland JE, Howard RJ et al. Role of regular and leukocyte-free blood transfusions in the generation of broad sensitization. *Transplantation* 1984; **38**: 594–598.
226. Balasubramanian GS, Morris M, Gupta A et al. Allosensitization rate of male patients awaiting first kidney grafts after leuko-depleted blood transfusion. *Transplantation* 2012; **93**: 418–422.
227. Everett ET, Kao KJ, Scornik JC. Class I HLA molecules on human erythrocytes. Quantitation and transfusion effects. *Transplantation* 1987; **44**: 123–129.
228. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 1859–1865.
229. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; **270**: 1339–1343.
230. Agarwal R. Individualizing decision-making—resurrecting the doctor-patient relationship in the anemia debate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 1340–1346.
231. Cecka JM, Cho L. Sensitization. *Clin Transpl* 1988: 365–373.
232. Opelz G. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005; **365**: 1570–1576.
233. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 1398–1406.
234. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; **113**: 24–31.
235. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: e1–e157.
236. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edn). *Chest* 2008; **133**: 670S–707S.
237. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; **111**: 2042–2049.
238. Heart Failure Society of America. Nonpharmacologic management and health care maintenance in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; **12**: e29–e37.
239. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*; e-pub ahead of print 19 May 2012.
240. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: e1–e90.
241. Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; **328**: 1490.
242. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; **336**: 1049–1051.
243. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; **70**: 2058–2065.
244. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; **12**: 18–23.
245. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 493–498.
246. Institute of Medicine. *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. The National Academies Press: Washington, DC, 2011.
247. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. The National Academies Press: Washington, DC, 2011.

索引

● 欧文

A

- ACE 阻害薬 29
ARB 29

B

- B 型肝炎 34

C

- CBC 3
CERA 24
CKD 5HD 患者 25
'copy' versions 26
C 型肝炎 34

E

- EPO 16
ESA 16
ESA 維持期 27
ESA 維持療法 xv, 22
ESA 開始期 26
ESA 抵抗性 xvii, 33, 37
ESA 低反応性 xvi, 23, 27
ESA 投与 xvi
ESA 投与量 xvi, 23
ESA のタイプ xvi, 25
ESA 反応性 xvii
ESA 療法 xiii, xiv, 17
ESA 療法の開始 16, 24
ESKD 18, 28

G

- GVHD 34

H

- Hb 高値群 28
Hb 低値群 28
Hb 濃度 1, 21
Hb 濃度の維持 27
Hb 濃度の減少 27
Hb 濃度の低下速度 21
HDF 25
HF 25
HIV 34
HLA 感作 35

L

- Luminex 単一抗原検定 38
L-カルニチン 30

P

- peginesatide xvii, 32, 39
PRCA xvii, 26, 31

Q

- QOL 16

R

- RBC 5
rHuEPO 16

T

- TRALI 34
true biosimilar 26
TSAT xiii, xiv, 3, 7
TSAT値 9

● 和文

ア

亜鉛プロトポルフィリン	11
悪性腫瘍	20
悪性腫瘍罹患	xviii, 33
アドヒアラランス不良	29
アナフィラキシー	xiii, 34
アレルギー反応	34
アンドロジエン	30

イ

胃酸分泌阻害薬	6
異常ヘモグロビン症	37
移植片対宿主病	34
移植レシピエント	38

ウ

ウエストナイルウイルス	34
運動能力の低下	16

エ

エポエチンアルファ	24
エポエチンベータ	24
エリスロポエチン製剤	16
炎症状態	xv, 17

カ

活動力の低下	16
鎌状赤血球症	28
可溶性トランスフェリン受容体	11
完全複製	26

キ

機能性鉄欠乏	17
急性出血	xviii, 37, 39
急性反応	xiii

ク

グルコン酸第二鉄	13
----------	----

ケ

経口鉄剤	7
血液濾過	25
血清 CRP	29
血清 PTH	29
血清トランスフェリン飽和度	xiii, 3
血清ビタミン B ₁₂	xiii, 3, 29
血清フェリチン値	4, 10

血清フェリチン濃度	xiii, 3
血栓塞栓症イベント	33

コ

高血圧	xv, 17, 23
甲状腺機能低下症	29
抗体関連性 PRCA	31
抗体関連赤芽球癆	26
骨髓異形成症候群	28
骨髓異常	xvii, 33
骨髓生検	29
骨髓鉄	8
骨髓不全	37
コンプライアンス	xiv

サ

細菌性敗血症	34
サラセミア	28

シ

持続性 EPO 受容体活性化剤	24
持続性失血	7
失血	6
静注デキストラン鉄	13
静注鉄剤	xiv, 7, 12, 14
小児 CKD 患者	21
真性赤芽球癆	xvii, 31
身体機能の低下	16

セ

生活の質	16
成人 CKD 患者	22
赤血球	5
赤血球造血刺激因子製剤	38
赤血球輸血	xvii, 33, 38
絶対的鉄欠乏	29
全血球計算	3

ソ

臓器移植	33
------	----

タ

ダルベポエチン	24
ダルベポエチン-アルファ	25

チ

地中海貧血	28
致命的溶血	34

長時間作用性 ESA	25
貯蔵鉄	7
テ	
低色素性赤血球	11
鉄欠乏	xv, 17
鉄欠乏患者	8
鉄剤	xiii, 6
鉄剤治療	11
鉄剤投与	12
鉄剤投与時の注意	14
鉄剤投与への反応	21
鉄状態	xiv, 4, 7, 29
鉄貯蔵量	13
鉄非欠乏患者	8
ト	
透析不足	29
ノ	
脳卒中	xv, xviii, 17, 23, 33
ハ	
バスキュラーアクセス閉塞	23
バスキュラーアクセスロス	xv, 17
発熱	34
ヒ	
ビタミン B ₁₂	5, 29
ビタミン C	30
ビタミン D	30
ビタミン E	30
非デキストラン静注鉄剤	14
非デキストラン鉄	14
非透析 CKD 患者	8
ヒト免疫不全ウイルス	34
疲労	16
貧血検査	xiii, 3
貧血治療	xiii, 6
貧血の緊急治療	xviii
貧血の原因	xv
貧血の原因診断	xiii, 3
貧血の検査	1
貧血の診断	xiii, 1
フ	
不安定冠動脈疾患	xviii, 39
不安定狭心症	37
フェリチン	xiv, 7
フェリチン値	9

ヘ	
ヘモグロビン	38
ヘモグロビン異常症	xvii, 33
ヘモグロビン濃度	xvi, 1, 26
ペントキシフィリン	30
木	
補助療法	xvii
マ	
末期腎不全	18, 28
慢性腎血	xvii
慢性貧血	33
メ	
メトキシポリエチレングリコール-エポエチンベータ	24
モ	
網状赤血球算定	29
網状赤血球数	11
網状赤血球絶対数	xiii, 3
目標 Hb 濃度	23
ニ	
有効赤血球生成反応	8
輸血	27, 34, 38
輸血関連急性肺障害	34
輸血の適応	37
輸血のリスク	34
輸血ミス	34
ミ	
溶血反応	34
葉酸	5, 29, 30
葉酸濃度	xiii, 3
葉酸の欠乏	29
ラ	
ランダムドナーパネルテスト	36
リ	
リン吸着製剤	6
リンパ球障害性抗体反応性	36
ロ	
濾過透析	25

まんせいじんぞうびょう ひんけつ しんりょう
慢性腎臓病における貧血のための KDIGO 診療ガイドライン

定価（本体 2,000 円 + 税）

消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。

2013 年 11 月 25 日 第 1 版第 1 刷発行

監 訳.....日本腎臓学会/KDIGO ガイドライン全訳版作成ワーキングチーム

発行者.....小 黒 正 榮

発行所.....株式会社 東京医学社

〒 113-0033 東京都文京区本郷 3-35-4

編集部.....TEL 03-3811-4119 FAX 03-3811-6135

販売部.....TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp 振替口座 00150-7-105704

正誤表を作成した場合はホームページに掲載します。

© KDIGO, 2013

印刷・製本/三報社印刷

乱丁、落丁などがございましたら、お取り替えいたします。

・本書に掲載する著作物の複写権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は（株）東京医学社が保有します。

・ **JCOPY** <街出版社著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に（社）出版社著作権管理機構（TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail : info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

ISBN978-4-88563-228-0 C3047 ¥2000E

ISBN978-4-88563-228-0

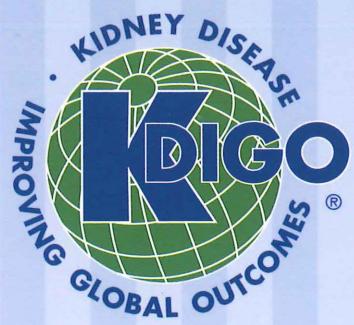
C3047 ¥2000E



9784885632280

定価（本体 2,000 円+税）

1923047020000



東京医学社